



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL PİTOZİSLİ HASTALARDA
PHOX2A VE TUBB3 GEN MUTASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. FEYYAZ ASLAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. MEHMET ATİLA ARGİN
2019 - MERSİN

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL PİTOZİSLİ HASTALARDA
PHOX2A VE TUBB3 GEN MUTASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. FEYYAZ ASLAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. MEHMET ATİLA ARGİN

2019- MERSİN

Bu tez, BAP 2019-1-TP3-3169 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana son derece yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.Mehmet Atila ARGİN başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Ayça YILMAZ'a, Prof.Dr. Ufuk ADIGÜZEL'e, Prof.Dr. Özlem YILDIRIM'a, Prof.Dr. Ayşe Ayça SARI'ya, Doç.Dr. Erdem DİNÇ'e, Dr.Öğretim Üyesi Özer DURSUN'a ,

Birlikte çalışmaktan ve beraber vakit geçirmekten büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşirelerimiz , personellerimiz ve sekreterlerimize,

Tezimle ilgili yaptığım düzenlemelerde yardımları olan Dr.Tuğba TEHÇİ,Dr.Barış GÜNAYDIN,Muhammed USLUPEHLİVAN ve Dr.Ömer ÖZER'e,

Tıbbi biyoloji anabilim dalından Prof.Dr Etem AKBAŞ,Ayşegül ÇETİNKAYA ve Caner ATMIŞ'a,

Tıp eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarım ,uzmanlarım, ve o zamanki asistan büyüklerime,

Desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem Yıldız ASLAN'a, babam Refik ASLAN'a, kardeşim Özgür Eren ASLAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. FEYYAZ ASLAN

2019-Mersin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
1.Embriyoloji	
2. Kapak Anatomisi	
3. Kapak Fizyolojisi	
4. Pitozisli Hastaya Yaklaşım	
5. Pitozisin Yeni Sınıflaması	
6.Konjenital Pitozis	
Tanım	
Genetik	
İlişkili sendromlar	
GEREÇ VE YÖNTEM	41
1. OLGU SEÇİMİ	41
2. ARAŞTIRMA ETİK KURUL İZİNİ	41
3. YÖNTEM	41
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
BULGULAR	45
TARTIŞMA	54
SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	70
TABLolar DİZİNİ	71
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	72
EKLER	
EK-1 ETİK KURUL İZİNİ	

ÖZET

Genellikle pitozis olarak kısaltılan blefaropitoz, palpebral fissürün dikey boyutunu daraltan normalden daha düşük bir pozisyonda olan üst göz kapağını ifade etmektedir. Yaşamın ilk yılında mevcutsa konjenital olduğu kabul edilir . Tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve izole halde veya diğer oküler veya sistemik koşullar ile birlikte görülebilir. Genel olarak, konjenital pitoz ilerleyici değildir, ancak ambliyopi dahil, görsel gelişim ve görsel fonksiyon anormallikleri ile ilişkili olabilir. Erken cerrahi düzeltme ile bu komplikasyonlar önlenmektedir.

Bu çalışma izole konjenital pitozis tanısı alan hastalarda bu hastalığa sebep olabileceği düşünülen TUBB3 ve ARIX/PHOX2A genlerinde meydana gelen mutasyonların araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde 01 Nisan 2018 ile 01 Nisan 2019 tarihleri arasında öykü ve klinik muayene ile konjenital pitozis tanısı almış 50 hasta (31 erkek,19 kadın) ile 50 sağlıklı(27 erkek,23 kadın) birey çalışmaya dahil edildi.

TUBB3 geninde hastalığın fenotipi ile ilişkili olmasını beklediğimiz GG mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 9 erkek ve 6 kadın hastada saptanırken, kontrol grubunda 5 kadın ve 3 erkek bireyde bulunduğu saptandı. Her iki grup açısından bakıldığında ise hasta grubunda daha çok erkek hastalarda gözleendiği belirlenirken, kontrol grubunda kadın bireylerinin oranlarının daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,278$) ($p>0,05$).

PHOX2A geninde hastalığın fenotipi ile ilişkili olmasını beklediğimiz TT mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 3 erkekte gözlenirken, kontrol grubunda 3 erkek hastada rastlandı. Her iki grup açısından erkek hastalarda görülme sıklıklarının, kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi. Hasta grubunda TT aleli bulunduran toplam 4 birey varken kontrol grubunda toplam 5 bireyde TT aleli bulunmaktaydı. İki grup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,595$) ($p>0,05$) .

Anahtar kelimeler: mutant, phox2a, pitozis, tubb3,

ABSTRACT

Blepharoptosis, which is commonly abbreviated as ptosis, is used for the upper eyelid which is in a position that is lower than the normal and closes the horizontal space of the palpebral fissure. If it is present in the first year of life it is accepted as congenital. It can be mono or bilateral, can be isolated or with other ocular or systemic conditions.

Generally, congenital ptosis isn't progressive but it can be associated with visual development and function anomalies including ambliopia.

Early surgical correction can prevent such complications.

This study is designed to analyse the mutations in TUBB3 and ARIX/PHOX2A genes that can be the cause of the disease in the patient who are diagnosed with isolated congenital ptosis.

50 patients (31 male, 19 female) who are diagnosed as congenital ptosis through history and clinical examination between 01 August 2017 and 01 August 2019 in Mersin University Medical Faculty Ophthalmology Department and 50 healthy people (27 male and 23 female) is included in this study .

When we compare the patient and control group regarding the results of the GG mutant allele in TUBB3 gene which we expect to be associated with the disease phenotype, in 9 male and 6 female patients in patient group, and in 5 female and 3 male people in control group was it present. When who groups were compared, it was present dominantly among males in patient group whereas in control group female to male ratio were higher. No statistically significant differences were seen. ($p=0.278$) ($p>0.05$)

When the results of the TT mutant allele in PHOX2A were evaluated regarding patient and control group, it was present in 3 males in patient group whereas it was present in 3 males in patient group. It was more present in females than males in both groups. In patient group there were 4 people with TT allele whereas in control group 5 people with TT allele were present. There were no statistical differences between two groups ($p=0.595$) ($p>0.05$)

Key Words: mutant, phox2a, ptosis, tubb3

GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital pitozis, doğumda süperior levator palpebral kasının çizgili kas liflerinde eksiklikler görülmesi veya LPS'yi innerve eden üçüncü kraniyal sinirin herhangi bir bölümünde meydana gelen gelişimsel bozukluk sonucu üst göz kapağının normal pozisyonundan daha düşük konumlanması ile karakterize olan bir hastalıktır. İlerleyici değildir, ancak ambliyopiyi (göz tembelliği) de içeren görsel gelişim ve fonksiyon anormallikleriyle ilişkilidir^{1,2} Doğumdan sonra göz kapağının anormal bir şekilde düşüklüğüne veya yaşamın erken evrelerinde görülen dikey palpebral fissürün bozulmasına neden olan nadir bir durumdur³.

İzole konjenital pitoz, otozomal dominant ya da resesif kalıtılmasına rağmen, diğer oküler veya sistemik hastalıklarla kombine daha geniş bir spektrumunun parçası olabilmektedir. Göz kapakları öncelikle, üçüncü kraniyal sinir (CN3) tarafından innerve edilen levator palpebra superioris (LPS) kasının kasılmasıyla kontrol edilir. Her iki LPS kasları rostral CN3 çekirdeğinde tek bir orta hat subnükleusundan innervasyon alır. Bu nedenle, merkezi subnükleusun hasar görmesi bilateral pitozise neden olur. Unilateral veya bilateral olabilen kas veya sinir fonksiyonlarında görülen patolojiler sebebiyle genellikle üst göz kapaklarının düşüklüğü değişkenlik göstermektedir⁴.

Konjenital pitozisin patogenezi hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Tarihsel olarak, konjenital pitozis, kas gelişimi bozukluğu olarak düşünülmüştür, ancak yeni teoriler düzensiz kas innervasyonuna odaklanmaktadır. Histopatolojik çalışmalar, LPS kasında fibrozis ve azalan iskelet kası lifleri ile primer bir kusur olduğunu göstermiştir. Levator disgenezinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Doğum travmasına ikincil levator kasının hatalı yapışması da dahil olmak üzere, konjenital pitozisin olası başka nedenleri de vardır^{5,6}.

Göz kapaklarını etkileyen bir dizi kalıtsal hastalığın moleküler temeli son yirmi yılda açıklanmıştır. Yapılan araştırmalarda Konjenital pitoziste birçok delesyon, duplikasyon, perisentrik inversiyon gibi kromozomal yapısal düzensizlikler saptanmıştır. Sistemik bir bozukluk olan konjenital pitoziste, patolojinin zamanında tedavi edilebilmesi ve görme kaybının engellenmesi için erken bir genetik konsültasyon ve kromozomal testlerin yapılması gerekmektedir. Konjenital pitozisin etiyojisine yönelik genetik temelli

çalışmalarda; FOXL2, FOXC2, KIF21A, KIF21B, PHOX2A/ARIX, MUSK,TUBB3, PAPSN, ZFH4, PTOS1 ve benzeri gen mutasyonlarının konjenital pitozise eşlik ettiği gösterilmiřtir⁷⁻¹⁶. Bu mutasyonlar içerisinde özellikle PHOX2A/ARIX ve TUBB3 mutasyonları ve Konjenital pitozis ile ilişkisine yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir.

3. ve 4. Kafa çiftlerinin oluşumunda önemli rolü olan PHOX2A geni diğer adıyla ARIX, homeodomain transkripsiyon faktörü PHOX2A/ARIX'ı kodlamaktadır. PHOX2A/ARIX mutant zebra balığı ve mutant farelerde; beyin sapı motor çekirdek nöronlarının ve otonom sinir sisteminin gelişiminde ciddi aksamaya neden olmaktadır^{17,18}.

Nöroradyolojik ve genetik bulgular, CFEOM2'nin primer sinir gelişim defektine sekonder gelişen ekstraoküler kas patolojisi olduğunu göstermektedir (27). CFEOM2 sendromu otozomal resesif geçişli olup, 11. kromozomun 11q13 bölgesinde meydana gelen mutasyonların PHOX2A/ARIX geninde işlev kaybın sonucunda oluşmaktadır ^{19,20}.

Mikrotübül bileşeni olan TUBB3, akson yönlenmesi ve akson maturasyonu aşamasında önemli rol oynamaktadır. TUBB3 geninde oluşan mutasyonlar CFEOM 3'un yanısıra davranış bozukluklarına, polinöropatiye,fasiyal paraliziye, okülomotor sinir hipoplazisine, korpus kallosum, n komissür ve kortikospinal yolların gelişim bozukluklarına da sebep olabileceği gsterilmiřtir²¹.

CFEOM 3 geni 16 nolu kromozomun 16q24.2-q24.3 bölgesinde lokalizedir ve tam penetrans izlenmeyen otozomal dominant kalıtım gösterir. Yapılan alışmalarda TUBB3 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir^{21,22}.

Bu çalışmada konjenital pitozisli hastalarda PHOX2A/ARIX ve TUBB3 gen mutasyonları araştırılması amaçlanmaktadır. Bu mutasyonlar içerisinde özellikle PHOX2A/ARIX ve TUBB3 mutasyonları ve konjenital pitozis ile ilişkisine yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu bilgiler kapsamında çalışmamızın temel amacı; hastanemiz rneklemi temelinde ülkemiz için PHOX2A/ARIX ve TUBB3 gen mutasyonlarının konjenital pitozun etiyolojisinde risk faktörü olup olmadığını belirlemektir. Risk faktörü olması durumunda konjenital pitozis etiyolojisinde söz konusu mutasyonların olası ilişkisinin tespiti riskli ailelerin önceden tespiti için erken tarama testleri geliştirilmesine ve

genetik danışmanlık alınmasına ışık tutacaktır. Ayrıca çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilen konjenital pitozisin nedenlerini aydınlatmasına katkı amaçlanmaktadır.



GENEL BİLGİLER

1. EMBRİYOLOJİ

1.1 Göz kapaklarının embriyolojik gelişimi:

6 ile 8. Haftalar arası meydana gelen üst kapak çizgis, frontal nazal prosesin devamı olan medial ve lateral kabartılardaki mezoderm hücrelerin çoğalmasıyla oluşur. Alt kapak katlantısı ise maksiller prosesten gelen mezodermal hücrelerin çoğalmasıyla oluşur. Kapak katlantıları birbirine doğru ilerleyerek birbirlerine yaklaşımaya başlarlar. Üst ve alt kapağın ön yüzleri iki kat epitel tabakası ile örtülüdür. Kapak arka yüzleri ise daha sonra tars konjonktivasını meydana getirecek tek katlı epitel tabakasıyla kaplıdır. Alt ve üst kapak katlantıları 8-20. haftalar arasındaki zaman diliminde birbirlerine doğru yaklaşır ve epitelyal kenarları göz küresinin horizontal düzleminin önünde birleşirler. Kapakların füzyonuyla beraber 8. hafta 7. ay arasında göz kapaklarının diğer yapıları olan kirpik folikülleri, orbikülaris okuli kası, tarslar, Moll ve Zeis bezleri, meibomian bezleri, lakrimal punktum ve kanaliküller ve konjonktiva oluşmaya başlar. Kapakların ön yüzlerindeki iki katlı epitel tıkaç, 5-7. aylar arasında önce epitelyal taraftan sonra da konjonktival taraftan keratinizasyon gösterir. Bu olay, epitel tıkaçta erozyona yol açar ve hücre dejenerasyonu ile beraber kapaklarda ayrılmanın tetiğini çeker. Sonuç olarak göz kapakları nazalden başlayıp temporale kadar birbirinden ayrılırlar. Levator kası ve orbiküler kasın innervasyonu ile beraber göz kapaklarında hareketler belirlemeye başlar²³.

1.2 Levator palpebralis superior kasının embriyolojik gelişimi:

Süperior rektus, süperior oblik ve levator kasları premandibuler kavitenin duvarındaki mezodermal hücrelerden köken alırlar. Levator palpebra kası, fetus yaklaşık 22-30 milimetre olduğunda süperior rektusun iç yüzünde konumlanırken, 60 mm'lik embriyoda gestasyonun 16. haftasında süperior rektusun üzerine konumlanır ve tarsın ön yüzüne yapışarak en son halini almaktadır. Süperior rektus kası ile levator kasının bu kritik embriyolojik ortaklığı klinikte, özellikle doğumsal ptozisli hastalarda eş zamanlı üst rektus gelişim problemleri de göstermektedir ve bu durum yukarı bakış pozisyonunda çeşitli derecelerde kısıtlılıklara yol açabilmektedir²⁴.

2.KAPAK ANATOMİSİ

2.1 Cilt ve cilt altı dokusu

Üst kapak derisi prepus ve labia minorun derisinden sonra vücudumuzdaki en ince deridir. Göz kırpma esnasında kapakta harekete müsaade eder ve epidermisi 6–7 katlı stratifiye epiteldir.Üzerinde çok sayıda küçük kıl sebace bez ve ter bezi vardır. Dermis tabakası ise yoğun elastik liflerinin meydana getirdiği konnektif bir dokudur. Üst kapakta deri altı yağ dokusu yoktur, bu tam kat greft için oldukça önemlidir. Yaşla birlikte kapak gevşekliği artar ve tam kat deri grefti için uygun hale gelir. İç ile dış kantusta derin fasiyaya yapışık olan deri, üst ile alt kapak derisinin pretarsal bölümü alt dokulara sıkı, preseptal bölümü ise gevşek olarak bağlanmıştır ve bu durum bu lokalize alanda akut ödem açısından potansiyel bir boşluk meydana getirir. Bu sıkıca yapışıklık göstermeyen alanda ödem, hava, ekimoz kolay bir şekilde görülebilir.Tarsın üst yüzünün üzerindeki dokulara kuvvetli bir şekilde yapışmasından ötürü pretarsal bölgede genellikle ödeme rastlanılmaz.Üst kapak derisindeki en kilit anatomik gösterge olan üst kapak cilt çizgisi levator süperior aponevrozunun, orbikuler kas fibrilleri arasındaki septalara olan yapışıklıkları ile oluşurken, tars üst sınırına denk gelen bölgeye tekabül eder. Erkeklerde primer pozisyonda pupil hizasında kapak serbest kenarından ortalama 8 mm yukarıdadır. Kadınlarda ise daha yüksekte olup ortalama 9-10 mm uzaklıktadır. Pitozis cerrahisinde her iki göz üst kapak çizgilerinin simetrisi tatminkar bir sonuç için şarttır. Alt ve üst göz kapaklarının serbest kenarları arasındaki aralık palpebral fissür olarak tanımlanır. Normal bir gözde üst kapak serbest kenarı primer pozisyonda iken limbusun yaklaşık 1,5-2 mm aşağısında yer alır²⁵.

Alt kapak deri çizgisi üst kapağınkine nazaran daha az belirgindir²⁵.Üst kapak kıvrımı ile orbita kenarı arasında kalan bölge üst orbital sulkus olarak adlandırılır.Bireyde iki göz arası kapak aralıkları simetrik ve ovaldir. İç kısımda iki kapağın birleştiği yer komissura medialis, dışta ise komissura lateralis adını alır. Cildin kapak kenarının arka köşesinden başlayarak konjonktiva izlenmeye başlar. Kapağın ön lameli deri ve orbiküler kastan meydana gelir. Arka lameli

ise tars ve konjonktivadan meydana gelir. Bu iki bölümü birbirinden ayıran mukokutanöz birleşim yeri gri hat olarak tanımlanır. Kirpikler kutanöz bölümde 2-3 sıra halinde dizilmişlerdir. Kutanöz bölümde kirpik diplerinde Zeiss adı verilen sebeseöz karakterde bezler bulunmaktadır. Salgıları holokrin olup lümenleri yoktur. Apokrin karakterli Moll bezleri ise ter bezi niteliğinde olup, salgılarını yine kutanöz bölümdeki kirpik diplerine Zeiss yağ bezleriyle veya tek başlarına salgırlar. Tars bezleri (Meibom) kapakların iç yüzüne yerleşmiş sarı çizgiler olarak görülürler. Üst kapakta (30-40 tane) daha fazla olup, bezlerin boşaltıcı kanalları kapak sebest kenarında konjonktival bölüme açılır. Tars bezleri modifiye sebese bezlerdir.

İç kantuslardan 6 mm uzaklıkta kapak kenarında lakrimal papilla ile lakrimal punktum bulunur. Kapakların meydana getirdiği iç komissuranın arkasında karünkül bulunur. Kalınlaşmış epitelyum dokusu içinde mukus salgı hücreleri , yağ bezleri, ince kıl folikülleri ve fibröz doku bulunur. Karinkülün arkasında konjonktiva katlanmasından oluşan plika semilunaris izlenir²⁵⁻³¹.

2.2 Orbiküler kas

Orbita kenarını çevreleyen orbikülaris okuli kası geniş ,ince ve elips şeklinde bir kastır.Ana protraktör kastır. Birbirinden kollajen septalarla ayrılmış kas bantları içerir.Dört parçadan oluşur:

1. Orbita parça
2. Preseptal parça
3. Pretarsal parça
4. Lakrimal parça

Orbital parça geniş yapıdadır.Frontal kemiğin nazalinden,maksillanın frontal prosesinden ve medial kantus ligamanından orijinlenir.Lifleri elips yaparak kesintisiz organize olur.Üstte frontal kas ,korrigator süpersiliaris,depresör süpersiliaris ve proserus kaslarının lifleri ile iç içe geçer.

Preseptal parça orbital parçanın içinde kalır ve orbital septumun üzerinde bulunur.Septum ile arasında fibroadipoz katman üstte kaş yağ yastıkçıkları ile birleşir.Preseptal parça lateralde lateral göz kapağı rafesinin 3-4 mm derininde Whitnall lateral orbita kabarcığına insersiyoyapar.Medialde derin ve yüzeysel olmak üzere iki insersiyodan bahsedilebilir.Jones kası olarak da isimlendirilen

derin bölüm lakrimal kese ile lakrimal fasyaya yapışıktır.Ön veya yüzeysel bölümü ise medial kantal ligamanın ön kenarında sonlanır.

Pretarsal parça göz kapaklarına uzanır ,medial kantal ligamana tutunur.Altında bulunan tarsa ve üst tars kenarında bulunan yüzeysel levator aponöroz insersiyosuna sıkıca yapışıktır.Medialde bulunan lifleri kanalikülleri çevreler.Preseptal ve pretarsal lifler orbikülaris okulinin palpebral bölümü olarak adlandırılır.

Lakrimal parça bazı yazarlar tarafından pretarsal parçanın içinde değerlendirilir.Lakrimal kesenin ve medial kantal ligamanın arkasında bulunur³¹.

Göz kapaklarının kapanmasına yardımcı olan diğer iki kas korrugator süpersiliaris ve proserus kaslarıdır ³².

2.3 Orbital septum

Orbiküler kasın preseptal bölgesinin arkasında ince fasial fibriller tarafından oluşturulur.Fibröz bir yapısı olan septum, orbitadaki yağ dokusunu orbitada sınırlandıran, süperfisyal kasların altında yer alır. Septumda vasküler yapılar bulunmaz. Orbitanın açıklığını örter ve orbitayla kapak arasında bariyer görevi görür. Ön ve arka tabakaların arasında enfeksiyon veya hemorajinin yayılımını önleyen bariyer görevi yapar.Çünkü septum, göz kapağı dokularını derin orbital yapılardan ayırır.Septumun önündeki enfeksiyonlar genelde daha hafif seyrederken septumun arkasındaki enfeksiyonlar ağır seyreder. Orbita duvarının üst periostundan başlar aşağıya doğru uzanır. Tars üst çizgisinden yaklaşık 10 mm yukarda levator aponevrozuna yapışır. Orbita septumunun yüzeysel ve derin olmak üzere iki parçası bulunmaktadır. Yüzeysel parça orbita süperior kenarından periosttan başlayarak aşağı doğru yönelerek levator aponevrozuna yapışır. Derin parçasıysa yüzeysel parçanın devamı olarak arkaya yönelir. Levator aponevrozu üzerinde uzanarak Whitnall ligamanında son bulur. İçte medial ligamanın arkasında, dışta lateral ligamanın önünde yer alır. Septumun ilk katmanı orbitaya giren çıkan damar ve sinirlerle delinmiştir, ilk katman geçildikten sonra damarların horizontal olarak seyrettiği diğer tabakaya varılır.

2.4 Orbital yağ dokusu

Preaponevrotik (orbital) yağ dokusu; üst kapakta orbital septumun arkasında ve levator aponevrozunun önünde, alt kapakta ise kapsülopalpebral fasyanın önünde yer almaktadır. Üst kapakta nazal ve santral olmak üzere iki adet yağ paketçığı mevcuttur. Yağ paketçikleri, orbital septumun uzantıları olan ince vasküler septalı bir fibröz doku ile çevrelenmişlerdir. Yağ dokusunun cerrahi sırasında kontrolsüz traksiyonu septa ve damarlarda yırtılmaya sebebiyet vererek orbita içi hemorajiler ile sonuçlanabilir. Özellikle yaşa bağlı orbita septumunun doku direncinin azaldığı durumlarda orbital yağ dokusu öne doğru fıtıklaşabilmektedir. Üst kapaktaki santral yağ paketçığı, septumun arkasında ve levator aponevrozunun önünde yer aldığından üst kapak cerrahisinde oldukça önemli referans noktasıdır^{30,33}.

2.5 Üst kapak retraktörleri

Üst kapak retraktörleri levator kası ve aponevrozu ve Müller kasıdır (Üst tarsal kas).

2.5.1 Levator kası ve levator aponevrozu

Levator kası, Zinn halkasının üst tarafında sfenoid kemikte bulunan ala minorisin periostundan, süperior rektusun tendonunun hemen üstünden başlamaktadır. Kas öne ve hafifçe nazale yönelir. Alttaki süperior rektus kası ile levator kası fasyaları arasındaki bant sayesinde çok sayıda bağlantılar bulunur. Çizgili kas histolojisine sahip levator kası yaklaşık olarak 40 mm uzunluğundadır. Kasın Whitnall ligamanından sonraki parçası aponevroz adını alır. Whitnall ligamanının en önemli fonksiyonu ön arka doğrultudaki levator kasının kuvvet yönünü, aşağıdan yukarıya doğru çevirerek kapağın daha etkili bir şekilde yukarı kalkmasını sağlamaktır. Superior transvers ligaman olarak da bilinen Whitnall ligamanı, levator kas kılıfının yoğunlaşması sonucu oluşur. Tarsın üst kenarından 15 –20 mm kadar yukarıda tarsa paralel olarak uzanır. Temporalde lakrimal glandın orbital bölümünün stromasında septalar yaparak orbita dış duvarının iç kısmında sonlanır. Medialde ise troklea ve çevre kemikler etrafındaki bağ dokusu içine karışarak sonlanır. Levator aponevrozunun uzunluğu sıklıkla 14-20 milimetre olduğu kabul edilir. Tarsın üst kenarının 12-15 mm üstünde Müller kası levator aponevrozundan ayrılarak tars

üst kenarına yapışır. Aşağı doğru inerken tarsın 10 mm yukarısında orbital septumla birleşen levator aponevrozu, tars üst kenarına 3-4 mm mesafede ön ve arka liflere ayrılır. Ön lifler pretarsal orbiküler kas lifleri arasındaki septumlara yapışırken, bir yelpaze gibi genişleyen arka lifler ise tars ön yüzü 2/3 alt kısmında sonlanır. Özellikle tarsın üst 2-3 mm 'sine olan yapışıklıklar çok gevşekken kapak serbest kenarından 3 mm yukarısındaki yapışıklık en güçlü yapışıklıktır.

2.5.2 Müller kası (Üst tarsal kas)

Tarsın üstünden 12-15 mm yukarıda levator palpebra aponevrozu alt yüzünden orjinlenir ve tarsın üst kenarına 1 mm eninde bir tendonla yapışır. Alt yüzünde bulunan konjonktivaya bilhassa distal kısmında sıkı yapışıklıktır. Üst servikal sempatik gangliyonun çıkan sempatik sinirlerle innervedir. Müller kasının felcinde 1-2 mm'lik ptozis gelişir. Levator felçlerinde ise bu kas fonksiyon göstermez.

2.6 Tars plakları

Tars dokusu kapaklara iskelet görevi yapar ve oldukça fibröz bir dokudan oluşmuşlardır. Yapısı sağlam olan tarslar yarım ay seklindedir ve üst tars yaklaşık 10 mm, alt tars yaklaşık 4 mm yüksekliğinde olup kalınlıkları 1 mm dolayındadır. Yanlara doğru gidildikçe daralarak orbital kenara tarsal ligaman adı verilen yoğun fibröz bant yapılarıyla tutunurlar. Yapısında kırık bulundurmaz. Tars iç yüzü konjonktivayla tamamen yapışıklıktır. Tarsın dış yüzünü, üstte 1/3 alt kısmına yapışan levator kası, altta ise orbikularis örter. Üst tarsın üst kenarına orbital septumla beraber Müller kası da yapışır. İç yüzde, tüm tars boyunca vertikal olarak uzanan, sayıları 25 –30 kadar olan Meibomius bezleri vardır. İç uçları kapalı iken dış uçları direkt olarak kapak kenarına açılır. Moll ve Zeiss bezleri kirpik diplerinde bulunur. Marjinal arteriyel ark kapak serbest kenarından 2 mm yukarıda, tars ön yüzünde ve hemen kirpik foliküllerinin yanında seyrederek. Cerrahi esnasında tarsların korunması gözyaşı fonksiyonları yetersiz olan hastalarda oldukça önemlidir.

2.7 Konjonktiva

Şeffaf, ince ve düz bir zarıdır. Bulbus okulinin ön kısmını limbusa kadar örter. Üst ve alt göz kapağının arka yüzeylerini de konjonktiva tabakası oluşturur. Keratinize olmamış epitelden oluşur ve muköz bir membrandır. Epitelin üst katları silindirik hücrelerden, alt katları yassı hücrelerden oluşur. Konjonktiva tarslara sıkı bir şekilde yapışmıştır. Tarsın üst kısmındaki konjonktiva ise altındaki dokulara gevşek olarak yapışmıştır. Konjonktivaya gömülü müsin salgısı yapan oldukça fazla miktarda Goblet hücreleri, aksesuar gözyaşı bezleri bulunurken dış kantusun üzerinde konjonktiva altında lakrimal bezin palpebral parçası bulunmaktadır. Lakrimal glandın ürettiği sekresyonu pek çok küçük kanalcıkla üst fornikse boşaltır. Kapak cerrahisinde konjonktivanın korunması, gözyaşı film tabakasının bütünlülüğü açısından son derece önemli bir durumdur.

2.8 Diğer

2.8.1 Kantuslar

Her iki göz kapağının iç ve dış köşede birleştikleri yerdir. Tarsı orbita kemik kenarına asan yoğun fibröz bantlar kantallı ligaman adını alır. İç palpebral ligaman tarsın medial uçlarını lakrimal krest ve maksillanın frontal çıkıntısına asar. Lakrimal kese önünde yer alırken lakrimal bölge cerrahisinde de önemli bir anatomik nokta oluşturur. Dış palpebral ligaman ise tarsın temporal uçlarını zigomatik kemikteki orbita kenar çıkıntılarına asar. Görünüm olarak raphe ile karışabilme ihtimali vardır^{25-30,34}.

2.8.2 Göz Kapaklarının Vasküler Yapıları

Göz kapakları vasküler yapılar bakımından oldukça iyi beslenir. Kapak cerrahilerden sonra yara iyileşmesi çok hızlıdır ve minimum skarla iyileşme görülür. Vasküler yapıların yoğun olmasından dolayı enfeksiyon azalır.

2.8.2.1 Kapak Arterleri

Kapak arterleri iki ana kaynaktan gelir:
Üst ve alt kapaklar hem karotis interna hem de karotis eksternanın dalları ile sulanırlar. Üst kapağın ana beslenmesi oftalmik arterin dalları olan arteria

supraorbitalis, arteria lakrimalis, arteria supratroklearis , arteria palpebralis medialis superior ile sağlanır.

İnternal karotis arter: Lakrimal, Supraorbital, Supratroklear, Dorsonasal, Medial palpebral dallarını verir. Lakrimal arter, lateral rektus ve superior rektus kasını besledikten sonra, zigomatikofasial ve zigomatikotemporal dallarını verir. Lakrimal beze girerek orbita septumunda iki adet lateral palpebral arteri vererek son bulur. Bu arterlerden biri üst kapağa diğeri alt kapağa geçerek karşı taraftaki medial palpebral arter ile anastomoz yapar ve arter çemberini meydana getirir. Supraorbital arter, levator kası ve periorbita arasında supraorbital sinir komşuluğunda seyreder supraorbital foramenden sinir ile birlikte çıkarak kaşı, üst göz kapağını ve ön bölgeyi besler. Supratroklear arter ise, orbita septumunu delerek cilt ve ön tarafı besler. Dorsonazal arter de orbita septumunu delip aşağıda fasial arter ile anastomoz yaparak anguler arteri oluşturur. Bu arter medial kantal alanı, lakrimal keseyi ve santral ön kısmı sular. Medial palpebral arter, oftalmik arterin troklea altında verdiği iki daldır. Üst dal üst kapağa, alt dal alt kapağa geçerler ve her ikisi laterale yönelerek lateral palpebral arter ile anastomoz yaparlar. Marginal ark orbiküler kas ve tarsal plak arasında, üst kapakta, kapak kenarından 4 mm yukarıda, alt kapakta 2 mm aşağıda konumlanmıştır. Eksternal karotis arter, Fasial, Superfisyal temporal, Maksiller dallarına ayrılır ve bu arterler alt kapağın ana damarlarıdır ^{27,28,30,34,35}.

2.8.2.2 Kapak Venleri

2.8.2.2.A-Pretarsal venler

Supraorbital ile supratroklear ven orbitanın üst iç tarafında anguler veni meydana getirirler. Anguler ven ise arkada superior orbital vene aşağıda da fasial vene boşalır. Fasial ven de internal jugular vene katılır. Pretarsal temporal venler ise temporal süperfisyal ven aracılığı ile eksternal jugular vene boşalır.

2.8.2.2.B- Derin posttarsal venler

- a) Orbital ven, sinüs kavernoza drene olur.
- b) Derin orbital fasial venler pterigoid pleksusa drene olur.

Venler de arterlerle hemen hemen aynı dağılımları izlerler. Kapakların tarsların önündeki venöz kanı iç yanda angüler vene drene olurken dış yanda yüzeysel temporal vene drene olur. Angüler ven, fasial ven olarak devam eder.

TarSLarın arkasındaki venöz kan ise, oftalmik venlere ve oradan da pterigoid venöz pleksusa boşalır.

2.8.3 Lenfatik Sistem

Kapaklardaki lenf drenajı venlere paraleldir. Alt kapak ile iç kantus bölgesi lenfatik drenajı submandibüler lenf nodlarına olur. Üst kapak ve dış kantus bölgesi lenf drenajı da kulak önünde bulunan parotis lenf düğümlerine doğru olur^{27,28,34,35}.

2.8.4 Göz Kapaklarının Sinirleri

- 1- Motor
- 2- Duyusal
- 3- Otonom

Orbikuler kasın motor innervasyonu 7.kafa çifti (fasial sinir) tarafından sağlanırken levator kasının innervasyonu da 3.kafa çifti okulomotor sinir tarafından sağlanır.

Kapakların duyusal innervasyonu, 5.kafa çiftinin (trigeminal sinir) dalları olan oftalmik (n.frontalis,n.lacrimalis. n.nasociliaris) ve maksiller sinirlerinin(n.infraorbitalis, n.zygomaticus) dallarıyla olmaktadır.Lakrimal sinir her iki göz kapağının dış yan alanını innerve ederken nazosilyer sinirin infratroklear dalı ise her iki göz kapağının iç yan alanını innerve ederek kapaklardan aldıkları duyu bilgilerini santrale taşırlar. Nazosilier sinirin infratroklear dalı ve frontal sinir, üst kapaktan uyarıları taşıırken, infraorbital sinir ve zigomatik sinir alt kapaktan uyarıları alır.

3. KAPAK FİZYOLOJİSİ

Globu travmalara karşı korumak, gözyaşının oküler yüzeyde en iyi şekilde yayılmasını sağlayarak oküler yüzeyi temizlemek , nemlendirmek ve kaliteli bir kırıcı yüzey oluşturmak, retinayı fazla miktarda ve kuvvette ışıktan korumak sağlıklı göz kapaklarının işlevidir^{27,36}.

Erişkinlerde kapak aralığı mefasefinin normali vertikal düzlemde 10-12 mm, horizontal düzlemde 27-30 mm'dir. Üst göz kapağı çocuklarda üst limbus

seviyesindedir. Erişkinlerde ise üst limbusu 1,5-2 mm kadar örter. Alt göz kapağı ise limbus seviyesindedir^{37,38}.

Göz kapağının hareketleri açılma, kapanma ve kırpma şeklinde sınıflandırılabilir:

3.1 Göz kapağının açılması

Levator palpebra superior ve Müller kası üst göz kapağının açılmasını sağlar. Bu fonksiyondan temel olarak levator kası sorumlu iken Müller kası da kapağın açık kalmasını devam ettirmesine yardımcı olur. Müller kası yaklaşık 2 mm'lik bir açıklık yaratır. Sempatik tonusun azaldığı yorgunluk ve uyku sonucunda Müller kası gevşer ve buna bağlı olarak kapakta düşme izlenir. Levator kasının innervasyonunu sağlayan motor nöronlar tek bir santral kaudal nukleustan köken aldığı levator kası, Hering kanunuyla uyumlu olarak her iki kapakta sinerjistik olarak çalışır, eş büyüklük ve eş zamanlı innervasyon gösterir.

Levator palpebra superior kası ile üst rektus kası 3.kafa çifti (okulomotor sinir) tarafından innerve edilmekte ve her iki kasın yakın embriyolojik ve anatomik ilişkisi vardır. Bu nedenle yukarı bakışta levator kası kasılır ve göz küresi ile birlikte üst kapak da yukarı doğru hareket ederken aşağı bakışta , levator kası gevşer ve üst göz kapağı da aşağı doğru hareket eder. Konjenital ptozislerde levator kasının yapısında bulunan fibroadipoz doku nedeniyle levator kasının hem kasılma hem de gevşeme işlevini bozmaktadır. Lid-lag fenomeni olarak adlandırılan aşağı bakışta üst göz kapağının göz küresi ile birlikte hareket edememesi ve kapağın yukarıda kalması bu nedenle izlenmektedir. Alt göz kapağının açılması ise alt kapak retraktörleri ile sağlanır. Yukarı bakışta, alt kapak da hafifçe yukarı doğru hareket eder ve bu hareketin sklera ve alt kapağa yapışık olan konjonktivanın alt kapağı yukarı çekme etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Alt kapakta da retraktör kaslar, alt rektus kası ve alt oblik kas ile anatomik ilişki içerisinde bulunurlar. Böylelikle, aşağı bakışta göz küresi ile birlikte alt göz kapağı da aşağı doğru hareket eder^{26,27}.

3.2 Göz kapağının kapanması

Göz kapaklarının kapanması, ana protraktör kas olan orbikularis kası tarafından gerçekleştirilir. Göz kapaklarının kapanmasını takiben, göz küresinde

Charles-Bell fenomeni olarak adlandırılan yaklaşık olarak 15 derecelik bir yukarı doğru bir hareket izlenir. Bu fenomen, göz kapaklarının tam kapanmadığı patolojilerde, korneanın korunmasına destek olur²⁷.

3.3 Göz kırpma

Orbikularis kasının pretarsal ve preseptal bölümü spontan ve refleks göz kırpma fonksiyonunu gerçekleştirir. Orbital bölümü ise istemli göz kırpmada görev alır.

Spontan göz kırpma hareketinde levator kasta gevşemeden çok orbikular kasta kasılma ortaya çıkmaktadır³⁹ Süresi 1/5 sn'dir. Bu sürenin, imaj oluşturma süresinden daha kısa olduğu için spontan göz kırpmanın görme üzerinde rahatsız edici bir etkisi bulunmaz. Dakikadaki sıklığı yaklaşık olarak 10-20 arasında izlenir. Spontan göz kırpma ile gözyaşının oküler yüzeye düzgün dağılımı ve oküler yüzeyin kaygan kalması sağlanır. Ayrıca levator kası dinlendirilirken retina pigmentlerinin rejenerasyonuna olanak sağlanmış olur. Spontan göz kırpma hareketi, yapılan çalışmalarda, elde edilen verilere göre, her 3 göz kırpma tipi arasında EMG ölçüm sonuçlarının en düşük seviyede saptandığı tip olarak gösterilmiştir⁴⁰.

Refleks göz kırpma yüzeysel temas, şiddetli ses, parlak ışık veya oküler irritasyon benzeri bir duyuşsal uyarın birlikteliğinde ortaya çıkar. Korneal irritasyon sonucu oluşan refleks, afferent yolağı trigeminal sinir, efferent yolağı ise fasiyal sinir olan kornea refleksidir. Görsel uyarınla refleks göz kırpmada afferent yolak olarak optik sinir rol oynar. Sesli uyarın ile refleks göz kırpmada ise afferent yolağı vestibulokoklear sinir oluşturur.

İstemli göz kırpma hareketi hem tek taraflı hem de iki taraflı olarak gerçekleştirilebilir. Süresi diğer göz kırpma tiplerinden her zaman daha uzundur. Yapılan çalışmalarda, EMG ölçüm sonuçlarının en yüksek düzeylerde bulunduğu göz kırpma şeklidir⁴⁰

4. PİTOZİSLİ HASTAYA YAKLAŞIM

4.1 Anamnez ve inspeksiyon

Hastadan doğru öykü alma başarılı bir cerrahi netice almada oldukça önemlidir. Fizik bakı ve öyküde hedef pitozis çeşidinin ayırımını doğru yapıp doğru tedavi yaklaşımını seçmektir. Pitozis cerrahisi hem fonksiyonel hem de

kozmetik yönü olan bir cerrahidir. Uygulanacak cerrahi prosedüre, hastanın muayenesi, pitozisin tipi ve hastanın beklentilerine göre karar verilmelidir. Hastaların sıklıkla başvuru sebepleri kozmetik, görme azalması, çift görme, görme alanında daralmayla giden kayıplar ve frontal kasın kronik kullanımına bağlı başağrıları olabilir⁴¹.

Pitozisin ne zaman başladığı , ne sürede oluştuğu, gebelik, travma, doğum faktörü gibi kolaylaştırıcı risk faktörlerinin olup olmadığı , yemek yeme esnasında ya da çenenin hareketleri ile kapak düşüklüğünde değişikliğin olup olmadığı, çift görme, şaşılık gibi eşlik eden diğer göz patolojilerinin olup olmadığı, öncesinde göz kapakları, göz, orbita, sinüsler ve çevre dokularla ilgili yapılan cerrahi prosedürlerin varlığı, gün boyunca pitozisin miktarında değişiklik olup olmadığı, uykuda göz kapağının pozisyonunun ne durumda olduğu, aile öyküsü önemlidir. Hastanın geçmişteki fotoğraflarının titiz bir şekilde incelenmesi de oldukça önem taşır⁴².

Pitozis ani meydana geldiğinde, glob, orbita veya gözkapağı enfeksiyonları, anjiyonörotik ödem, allerji ile ilişkili olabilirken; hipotrophia ile birliktelik gösterirse posterior kominikan arterde anevrizma ayırıcı tanılarda düşünülmelidir⁴³. Öykü ile doğumsal pitozis edinsel pitozisten ayrılabilir. Konjenital pitozisli olgularda hastada baş ve çene pozisyonlarının olup olmadığı iyice sorgulanmalıdır. Kapaktaki düşme miktarında değişiklik Myastenia Gravis ya da sinkinetik pitozisi akla getirmelidir. Çiğneme , emme benzeri fenomenler ile göz kapakları arasında sinkinetik hareketlerin varlığı gözlenmelidir. İnceleme ile asimetri, kabaca pitozis miktarı, üst kapak çizgisi, kapakta kitle, ödem, enfeksiyon bulgularının olup olmadığı anlaşılabilir⁴². Hastada ilaç alerjileri, kanama bozuklukları veya diğer hematolojik patolojilerin yanı sıra tiroid bezi veya kas hastalıkları yakınmaları olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastanın kullandığı ilaçların kanama diatezi ve anestezi üzerine olumsuz etkilerde bulunmaması için preoperatif olası komplikasyonlar açısından araştırılması önem arz eder⁴⁴. Konjenital pitozisli hastanın veya yakınlarının daha önceden almış oldukları anesteziye bağlı malign hipertermi geçirme durumu özellikle sorgulanmalıdır⁴⁵

4.2 Kaşlar

Kaşlar erkekte süperior orbital rim üzerinde iken kadınlarda üst orbital rimin üst seviyesinde yerleşmişlerdir. İnvolyusyonel ya da fasiyal paralizi nedeniyle kaşa bağlı pitozis görülebilir. İnvolyusyonel kaş pitozisi skalp ve alın yapılarındaki gevşemeden kaynaklı oluşur. Kaş pitozisinin varlığı, dermatoşalazisi ve blefaroptozisi olan bir hastada pitozis cerrahisi yapılmadan önce değerlendirilmelidir. Blefaroplasti ve pitozis cerrahisi yapılırken kaş restorasyonu yapılmazsa, cildin fazla miktarda çıkarılması kaşları aşağı doğru çekerek kaş pitozisini artırmaya neden olur. Kaşların hareket kabiliyeti, levator fonksiyonu zayıf olan konjenital pitozisli hastalarda frontal askılama prosedürü öncesi değerlendirilmelidir⁴⁶

4.3 Kapak aralığı

Kapak aralığı üst ve alt kapak kenarları arasında kalan dikey mesafedir. Ölçüm milimetrik cetvel yardımıyla primer bakış pozisyonunda yapılmalıdır. Kapak aralığının normali çocuklarda 9 – 10 mm iken, erişkin bireylerde 10 – 11 mm aralığındadır. Normalde üst kapak serbest kenarı üst limbusu 1,5-2 mm örterken, alt kapağın serbest kenarı genellikle limbusa teğet geçer ya da limbustan 1 mm yukarıda ölçülür (35). Tek taraflı pitozlu olgularda pitotik ve normal gözün kapak aralığındaki fark pitozis miktarını verirken, iki taraflı pitozislerde mevcut vertikal kapak aralığı ile istenilen kapak aralığındaki fark pitozis miktarını gösterir⁴⁷

4.4 Marjin Refle Mesafesi

Marjin refle mesafesi (MRM) pupillanın santraline düşen ışık refleksi ile üst göz kapağı serbest kenarı arasındaki mesafenin tanımıdır⁴⁸.

Marjin refle mesafesinin normali 3,5-4 milimetredir. Hasta uzakta bir hedefe baktırılarak, ışık direkt olarak hastanın gözüne yönlendirilir ve milimetrik cetvel yardımıyla korneal ışık refleksi ile üst kapak arası mesafe ölçülür. MRM'de 3,5 mm'den az olan her bir milimetre, '1 mm' kadar pitozise tekabül eder. Bu muayene yöntemi baz alındığında pitozis miktarı belirlenirken alt kapağın dayanak noktası olmasına gerek yoktur. Böylece alt kapağın ektropionu ya da retraksiyonuna bağlı vertikal kapak aralığında artış durumlarında pitozis tanısı yanılıgısına düşülmesi engellenmiş olur^{47,49}.

Kornea çapının normalinin 11 mm kabul edildiği, st göz kapağının primer pozisyonda limbusu 1 – 2 mm kapattığı ve göz kapağının en geniş kısmının tam orta hattan biraz daha nazalde olduğu durumda pitozis miktarı řu şekilde deđerlendirilir⁵⁰:

Hafif pitozis: Kapakta 2 mm ve daha az düşüklük

Orta pitozis: Kapakta 3 mm düşüklük

Ağır pitozis: Kapakta 4 mm ve daha fazla kapak düşüklük

Kapak, reflein bulunduğu yeri kapatıyorsa, refle grlne kadar kapak kaldırılarak pupilla merkezinden kapağın dayandığı alt sınıra kadar ölüm yapılır. Bu mesafe eksi değer olarak not edilir^{30,32,51}.

4.5 Levator Fonksiyonu

Levator fonksiyonunun ölümü yapılırken, kaşın hemen üzerine parmakla bastırılarak frontalis kasının kapağı amaya olan yardımı minimize edilir. Hasta elinden geldiğince aşağı baktırılır. Milimetrik cetvel kapağın alt seviyesinde sıfır değerine hizalanır. Ardından hastaya mümkün olduğunca yukarı bakması söylenir. Kapağın ilk ve son konumu arasındaki fark levator fonksiyonunu bize verir. Muayene tekniğinin 4 yaş ve altındaki çocuklarda uygulanması çoğunlukla mümkün olamamaktadır⁴⁹.

Levator fonksiyonunun tespit edilmesi pitozisin sınıflandırmasında ve tedavi yönteminin seçilmesinde kullanılan en önemli ölümlerden biridir. Levator kasının fonksiyonu, cerrahi prosedürü ve cerrahiden sonra elde edilecek başarıyı belirlemede önemli bir parametredir. Levator fonksiyonun iyi ve orta olduğu olgularda rezeksiyonu uygulanabilirken levator fonksiyonunun olmadığı veya oldukça zayıf olduğu olgularda ise frontalise asma cerrahisini uygulamak tercih edilmelidir⁵².

Levator kasının normal hareket kapasitesi 15 - 18 mm arasında değerkenlik gösterir (49). Levator kas fonksiyonu 1 - 2 mm ise fonksiyon yok, 3 - 4 mm ise zayıf, 5 – 7 mm ise orta, 8 - 9 mm ise iyi, 10 mm ve üzeri ise çok iyi olarak sınıflandırılır^{32,35,49,51}.

4.6 st Kapak izgisi

Kapak serbest kenarıyla, aşağı bakıştaki kapak izgilenmesi arasındaki vertikal mesafe kadında ortalama 9 - 10 mm, erkekte 7 - 8 mm kadardır⁵³. st

kapak cilt kıvrımı oldukça önemlidir. Patolojinin çeşidini anlamayı kolaylaştırır. Levator fonksiyonu hakkında bilgi verirken cerrahi esnasında da insizyonun yapılacağı yeri belirler⁵⁴. Basit konjenital pitoziste cilt kıvrımı belirsiz izlenirken, involüsyonel pitoziste yükselmiş , zayıf bir cilt kıvrımı izlenir.

Standart pitozis cerrahisi prosedüründe kesi cilt kıvrımından yapılır ve bu yöntem hem levator kasa ve aponevrozuna kolay ulaşılmasını hem de yara yerinin minimum nedbe dokusu ile iyileşmesine fırsat tanır⁵³.

4.7 Müller Kas Fonksiyonu

Müller kası normal fizyolojik durumda kapağın 2 mm yükselmesini sağlar. Pitotik göze 10 dakikada bir birkaç defa % 10 fenilefrin topikal uygulanarak Müller kası fonksiyonuna bakılabilir. Üst göz kapağı 10 – 15 dakika beklendikten sonra normal seviyesine gelirse Müller kasının ve konjonktivanın rezeksiyonu (Tarsomüllerektomi:Fasanella-Servat) ile sorunun çözülebileceği düşünülmelidir⁴⁹.

Fenilefrin alt kapağı da etkiler. MRM ölçümü, bu nedenle vertikal kapak aralığı ölçümünden daha güvenilirdir⁴⁷.

4.8 Oftalmolojik Muayene

3 yaşın üzerinde olan çocuklar görme keskinliği muaynesinde genellikle uyum gösterebilirler. Pitozis tanısı almış çocuk olgularda görme keskinliği ya da obje takibinin değerlendirilmesi, sikloplejik refraksiyon değerlendirilmesi, şaşılığın değerlendirilmesi, göz küresinin hareketleri, ambliyopinin olup olmadığı, ön segment ve arka segment muayene edilmelidir⁵⁵. Toplumda % 3,2 sıklıkla görülen ambliyopinin; konjenital pitozisli hastalarda da görülme oranında artma rapor edilmektedir⁵⁶.Konjenital pitozisli hastalarda ambliyopi görülme sıklığının artmış olmasının, ambliyojenik faktörlerin bu hastalarda fazla görülmesinden ileri geldiği düşünülmektedir^{57,58}. Şaşılık, anizometri ve astigmatizma gibi refraktif kusurlara da normal topluma oranla konjenital pitozisli hastalarda daha sık rastlanılmaktadır⁵⁶. Mekanik pitozise sebebiyet veren tarsın üzerinde kitle , dev papiler konjonktivit pitozise neden olabilir. Üst fornikte semblefaron ve duvarı ince, kistik trabekülektomi blebinin bulunması cerrahi olarak düzeltilmenin daha az yapılmasını gerektirir⁴⁹. Pupil çapları ve ışık reaksiyonu 3. sinir felci ve Horner Sendromu nedenli nörolojik pitozis

nedenlerinin ayırıcı tanısı için önemlidir⁵⁴. Fundus muayenelerinde pigmenter retinopati saptanan hastalarda kronik progresif eksternal oftalmoplejiyi (KPEO) tanıda düşünmek önemlidir⁴⁹.

4.9 Bell Fenomeni

Normal fizyolojide göz kapaklarının kapanmasıyla beraber glob süperiora deviye olur. Olguya uyurmuş gibi gözlerini kapatması tembihlenir, olgu gözlerini kuvvetlice kapatırken doktor göz kapaklarını ayırmaya çalışır, göz kapakları hafifçe aralanarak globun konumuna bakılır. Korneaların yukarı doğru ne kadar kaydığı Bell fenomeninin miktarı ile ilgili ip ucu sunar . Bu fenomeninin yetersiz oluşu veya olmayışı, özellikle levator rezeksiyonları ve frontal askı cerrahileri sonrasında, ekspojur keratiti için risk faktörüdür. Bell fenomeninin değeri postoperatif gelişebilecek ekspojur keratitine karşı korneanın yeterli bir şekilde korunmasıdır^{27,28}.

4.10 Marcus-Gunn Fenomeni (Jaw-winking)

Konjenital pitozislerin yaklaşık % 5'inde bu fenomen izlenir⁴⁹. Pterigoid kaslar ile levator kasının sinkinezisi sonucu çenenin hareketleri ile pitotik üst göz kapağının paradoksal retraksiyonu vardır. Sıklıkla tek taraflı olur. Kardinal belirti göz kapağında düşüklük ve bu düşüklüğün çene hareketleri ile değişkenlik içinde olmasıdır. Çene açıldığında ve çene sağlam kapak tarafına hareket ettirildiğinde düşük göz kapağı yukarı hareket eder. Aksi tarafa harekette ise pitozis miktarında artma gözlenir kapak daha fazla düşer²⁶.

4.11 Göz Hareketleri ve Şaşılık

Miyojenik ve nörojenik pitozislere göz hareket kısıtlılıkları veya şaşılık eşlik edebilir. Süperior rektus kasta zayıflık konjenital pitozisle birliktelik gösteren en sık göz hareket bozukluğudur. Süperior rektus kasın güçsüzlüğü ile pitozisle ilişkili hipotropyanın ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Ekstra oküler kasların konjenital fibrozisi de orbita hareketlerinde kısıtlılık gösterir, kapakta düşüklük ve göz hareketleri motilitesinde azalma tespit edilen hastalarda akılda bulundurulması gereken başka bir antitedir^{53,55}. Pitozise eşlik eden şaşılığı da olan olgularda kapak cerrahisinden önce, şaşılık cerrahisi

planlanmalıdır. Özellikle vertikal şaşılıkların tedavisinden sonra kapakların seviyesinde değişiklikler olabilmektedir. Yukarı bakış kısıtlılığı, Bell fenomeni yetersiz, hipotropyası olan gözlerde öncelikle ortoforya sağlanmalıdır. Önerilen pitozis tedavisi yukarı bakış kısıtlılığı olabildiğince düzeltildikten sonra planlanmalıdır⁵⁹.

4.12 Kapak Geri Kalması (Lid-Lag):

Konjenital pitozislerde levator kasında meydana gelen patolojik değişiklikler kasın sadece kasılma kabiliyetini değil aynı zamanda gevşeme kabiliyetini de engeller. Bundan dolayı konjenital pitozislerde aşağı bakışta pitotik göz kapağı gevşeyemez ve normal göz kapağına göre daha yukarıdadır. (49) Sonradan gelişen pitozislerde skatrisyel bir patoloji yoksa pitotik kapak tüm bakış pozisyonlarında normal göz kapağı seviyesinden daha aşağıdadır⁴⁹. Bu yüzden konjenital ve edinsel pitozislerin ayırıcı tanısında önemli bir parametre aşağı bakış sırasında kapak aralığındaki artışın belirlenmesidir.

4.13 Gözyaşı Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların preoperatif gözyaşı kalitesi ile gözyaşı miktarı değerlendirilmeli, kuru göz ve oküler yüzey patolojileri olan hastalarda kornea kısa zaman aralıklarla değerlendirilmelidir. Gözyaşı kalitesi bozuk hastalarda, postoperatif dönemde lagoftalmus ile birlikte ekspojur keratopati olasılığı artmaktadır. Pitozisi bulunan tüm olguların, gözyaşı film tabakası kırılma zamanları ölçülmeli, uygun görülmesi halinde Shirmer testi yapılmalıdır. Korneanın boya tutup tutmadığı değerlendirilmelidir³⁸. Yarık lamba muayenesinde keratopati varlığı intraoperatif tahmin edilen düzeltme miktarında yeniden planlama gerektirebilir⁴⁹.

4.14 Tensilon Testi

Miyasteni tanısı için tatbik edilen bu testte hastada intravenöz Tensilon (edrofonyum klorid) enjeksiyonu sonrası, kasların sinirsel uyarılara yanıt kapasitesinin artışı, ileri derecede azalmış kas gücünün geri kazanılması değerlendirilir. Erişkin hastalarda uygulanmaktadır. Edrofonyum klorid 10 mg/ml' lik 0.2 cc (2 mg) olarak intravenöz yolla verilir. Pitoziste düzelme görülürse teste son verilir. Pitozis düzelmez ve yan etki görülmezse 30 saniyelik

intervallerle 0,2 cc lik ek dozlar toplamda 1 cc 'yi aşmayacak şekilde uygulamaya devam edilir. Nadir de olsa yan etkiler olarak karın ağrısı, baş dönmesi, terleme ile kendini gösteren kolinerjik belirtiler oluşur. Bu durum atropin sülfat (5 mg iv.) ile düzeltilir. Miyastenia gravis olgularının çoğu tensilon testine pozitif cevap verirmesine rağmen kimi olgularda teste cevap alınamayabilir^{41,60}.

4.15 Yardımcı Tanı Yöntemleri

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile bilgisayarlı tomografi (BT) , kapak kitlelerinin neden olduğu mekanik pitozisli olgularda ve anevrizma şüphesi olan olgularda istenmeli ve değerlendirilmelidir^{43,61}.

3.kafa çifti felcinde nöroloji konsültasyonu önerilmelidir. Horner Sendromuna bağlı oluşan pitoziste paredrin testi preganglionik ve postganglionik patolojiyi ayırt etmede kullanılabilir⁶². %1'lik hidroksumfetamin hidrobromid tatbik edilir. Miyotik göz dilate olursa test pozitif ve lezyon preganglionik, dilatasyon olmazsa test negatif ve lezyon postganglionik olarak değerlendirilir⁴⁹.Detaylı fundus muayenesi haricinde gastrointestinal incelemeler, EMG ve periferal kas biopsileri, EKG çekimi KPEO'lu olgularda istenilebilir⁶³.

5. PİTOZİSİN YENİ SINIFLAMASI

1-APONEVROTİK

- a)Doğumsal
- b)Senil
- c)Katarak ve diğer göz cerrahilerine bağlı
- d)Künt ya da penetran travma
- e)Allerji ,tekrarlayan kapak ödemi
- f)Kontakt lens kullanımı
- g)Gebelik
- h)Tiroid hastalığı

2-MİYOJENİK

- a)Doğumsal
- Basit doğumsal distrofik ptozis

- Üst rektus zayıflığı ile birlikte izlenen doğumsal distrofik ptozis
- Blefarofimozis sendromu
- Konjenital fibrozis sendromu
- b)KPEO
- c)Okülofaringeal distrofi
- d)Müsküler distrofi
- e)Myastenia gravis
- f)Kortikosteroid ptozisi

3-NÖROJENİK

- a)Okülomotor sinir felci
- b)Sinkinetik (Marcus Gunn jaw-winking)
- c)Horner sendromu
- d)Okülomotor sinirin aberran rejenerasyonu
- e)Oftalmoplejik migren
- f) Multipl skleroz

4-MEKANİK

- a)Kapak ve orbita tümörü, hematoma, ödemi veya enfeksiyonu
- b)Kapak skarları
- c)Dermatoalazis
- d)Konjonktivada skatrisyel nedbeleme

5-PSÖDOPTOZİS

- a)Enoftalmus, anoftalmus
- b)Hipotropeya
- c)Dermatoşalazis
- d)Oküler yüzeyin kronik irritatif hastalıkları
- e)Diğer tarafta kapak retraksiyonu

5.1 Aponevrotik ptozis ve çeşitleri

Levator fonksiyonu genellikle 12 mm ve üzerindedir⁶⁴. Levator aponevrozun cilt ile olan anterior yapışıklığı varken tarsal plakla posterior

yapışıklığı yoktur.Olgularda üst kapak çizgisinde yukarıya kayma veya tamamen çizginin silinmesi görülür. Lid-lag fenomeni görülmez. Etkilenen kapak normal kapağın seviyesine göre daha aşağıdadır⁶⁵.

5.1.A Doğumsal aponevrotik pitozis

Doğumsal distrofik pitozislerin %7'sinde levatorun desensersiyonu izlenir⁶⁶.

5.1.B Senil (involüsyonel) aponevrotik pitozis

Edinsel pitozis ve aponörotik pitozis sınıflaması içinde en sık görülen grubu oluştururlar. Yaşlılıkla beraber levator aponevroz bağlantılarında zayıflamayla beraber orbital yağ dokuda atrofi izlenir.

5.1.C Oküler cerrahi ilişkili aponevrotik pitozis

Oküler cerrahi geçiren gözde göze kapağına oranla 2mm ve üzerinde düşüklük oluşması olarak tanımlanır.Postoperatif 6 ayın geçmesi gerekmektedir. Orbita cerrahileri, enükleasyon, kapak cerrahisi,şaşıklık prosedürleri sonrasında ortaya çıkabilir⁶⁷. Bu vakalarda erken cerrahi müdahalede bulunulmamalı ve biraz beklenmelidir. Oküler cerrahi sonrası 6-12 ay içinde kendiliğinden düzelmeye izlenmeyen vakalarda operasyon planlanabilir.

5.1.D Travma ile ilişkili aponevrotik pitozis

Levator kası veya aponevrozunun direkt kesilmesi ya da orbital kemik fraktürü kaynaklı mekanik sıkışmaya bağlı gelişebilir. Kas ve sinir fonksiyon bozukluğunun düzelmesiyle beraber iyileşme sağlanabilir. Cerrahi planlanan olgularda travma sonrası en az 6 ay beklenmesi doğru bir yaklaşım olur.

5.1.E Alerji ile ilişkili aponevrotik pitozis

Şiddetli kaşıntı ve kaşıntı sonucunda görülen kapak ödemi aponevrozda desensersiyonuna sebebiyet verebilir. Ergenlikte başlayan blefaroşalazis, kapaklarda ağrısız kapak ödemi ve eritem ataklarıyla karakterize nadir bir hastalıktır. Atak sıklığı fazla olgularda, kapak cildinin ve levator kasının incilmesi, orbital septumun atrofisi ve yağ dokusunun prolapsusu neticesinde kapakta düşüklük oluşturabilmektedir⁶⁸.

5.1.F Kontakt lens ile ilişkili aponevrotik pitozis

Uzun süreli sert kontakt lens kullanan hastalarda lens doğrudan Müller kası ve levator aponevrozunu travmaya uğratarak kapakta düşüklük yapabildiği gibi lensin uygulanması ve gözden çıkarılması esnasında oluşan dolaylı travma ile de aponevrozda desinsersiyon oluşturarak pitozise yol açabilir.

5.1.G Gebelik ile ilişkili aponevrotik pitozis

Mekanizmasının, travay anında zorlanma ve gebelikte yüksek progesteronun intersitisyel sıvıda artışa neden olması üzerinde durulmaktadır⁶⁹.

5.1.H Tiroid ile ilişkili aponevrotik pitozis

Akut oftalmopati döneminde levator aponevrozunun tarsa yapıştığı bölgede zedelenme ve desensersiyon sonucu görülebilir. Oldukça nadir izlenir.

5.2 Miyojenik pitozis ve çeşitleri

5.2.1 Konjenital Miyojenik Pitozis

Konjenital miyojenik pitozis 4 ana başlık altında toplanabilir:

5.2.1.1 Basit konjenital distrofik pitozis

%75-80 oranıyla en çok rastlanılan konjenital pitozis çeşididir ve levator kasında lokalize distrofisi ile meydana gelir. Pitozis, doğumda veya hemen sonrasında ortaya çıkar ve genellikle tek taraflıdır. Konjenital pitoziste levator kasında histopatolojinin değerlendirildiği bir çalışmada kas demetlerinin azaldığı ya da kaybolduğu, kas dokusunun yerini bağ ve yağ dokusunun doldurduğu tespit edilmiştir⁷⁰. Levator fonksiyonu ve pitozis derecesi distrofinin miktarına göre değişkenlik gösterirken levator kasının yapısal olarak fibrotik ve rijit olması üst kapağın hareketlerini azaltır⁷¹.

5.2.1.2 Üst rektus zayıflığının eşlik ettiği konjenital distrofik pitozis

Konjenital distrofik pitozis %5-16 oranında, levator kası ve süperior rektus kasının embriyonik orjinlerinin aynı olması dolayısıyla, süperior rektus zayıflığı ile birlikte görülür⁷¹. Hastalarda pitozisle beraber yukarı bakış kısıtlılığı eşlik eder. Hipotropya görülebilme ihtimali vardır.

5.2.1.3 Blefarofimozis sendromu

Doğumsal pitozislerin %3-5'ini oluşturan blefarofimozis sendromu otozomal dominant kalıtım gösterir^{4,72} çift taraflı pitozis, telekantus, epikantus inversus, vertikal kapak kısalığı ve alt kapak ektropionu görülür.

5.2.1.4 Ekstra Oküler Kasların Konjenital fibrozisi sendromu

Hereditör veya sporadik görülebilir. Levator kası ve ekstraoküler kaslarda primer fibrozis sonucu göz küresinin hareketlerinde mekanik kısıtlılık gelişir. En sık ve en belirgin alt rektus kasının etkilenmesi nedeniyle genellikle hipotropya görülür.

5.2.2 Myastenia gravis

Nöromusküler son plakta asetilkolin reseptörlerini hedef alan otoantikör gelişimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. %80 sistemik tutulum, %20 izole oküler tutulum şeklinde görülür. Hastaların %90'ında pitozis mevcuttur. Pitozis tek veya çift taraflı olabilir ve gün içinde pitozis miktarında değişkenlik gözlenir; sabah saatlerinde daha azken, akşam saatlerinde artış görülür. Ekstraoküler kas tutulumu varsa diplopi eşlik edebilir.

5.2.3 Kronik progresif eksternal oftalmopleji (KPEO)

Erken yaşlarda başlangıç göstererek çift taraflı pitozis ve ekstraoküler kas tutulumu ile karakterizedir. Hastalığın ileri döneminde genellikle gözler primer pozisyonda hareketsizdir. Orbiküler kasını tutar. Bu farklılığı ile Duchenne musküler distrofisinden ayrımı yapılır. Levator kası ve aponevrozunda fibroadipoz değişiklikler görülür. KPEO izole veya sendromlarla birlikte görülebilir. Kearns-Sayre Sendromu; Çocuklukta beyin omurilik sıvısında protein yüksekliği, kardiyak ileti defektleri ve retina pigment epitelinde dejenerasyon ile birlikte olan şeklidir⁷³.

5.2.4 Okulofaringeal distrofi

Özel bir KPEO biçimidir. Hereditör bir miyopatidir. 40-50 yaşlarında başlar. Levator kası ve orofaringeal kasların selektif olarak tutulur. Patolojik incelemelerde levator ile müller kasında distrofiye rastlanır.

5.2.5 Muskuler distrofi

Baş, boyun , üst ekstremitte kaslarında güçsüzlük ve atrofi ile karakterize otozomal dominant kalıtıma sahip bir KPEO çeşididir. Çocukluk çağında başlar. Göz bulguları polikromatik katarakt ve çift taraflı pitozistir.

5.2.6 Kortikosteroid kullanımı ile ilişkili pitozis

Topikal kortikosteroidin uzun süreli kullanımını takiben gelişen pitozislerde, steroidin lokalize miyopatiyi tetiklediği varsayılmaktadır⁷⁴.

5.3 Nörojenik pitozis

Nörojenik pitozis santral veya periferik orijinli olabilir. Müller ve levator kaslarının nöronal yollarındaki herhangi bir yerde patoloji mevcuttur.

5.3.1 Okulomotor sinir felci

Konjenital veya kazanılmış olabilir. Nörojenik pitozisin en çok görülen çeşididir. Beyin sapından göze kadar izlediği seyir boyunca etkilendiği lokalizasyona göre farklı klinik tablolar ortaya çıkar.3. kafa çifti felci, lezyonun anatomik yerleşimine göre supranükleer, nükleer, infranükleer veya periferik olarak üç başlık altında incelenebilir. Levator kası dışında süperior, inferior ve medial rektus kasları, inferior oblik kası ve pupilla da muayene edilmelidir.

Edinsel 3. Kafa çifti felcinde patolojinin belirlenmesi son derece öneme sahiptir. En sık nedeni vasküler patoloji kaynaklıdır. Diyabet, yüksek tansiyon, arterioskleroza sekonder olarak görülebilir. Vasküler kaynaklı 3.kafa çifti felçlerinde pupilla çoğunlukla korunur ve genellikle 3 ayda spontan düzelir. Kavernöz sinus patolojilerinde 4, 5 ve 6. kafa çifti tutulumu da eşlik eder, pupilla korunmuştur. Okulomotor sinir felçlerinde pupilla etkilenir ve kompresyona neden olabilecek anevrizma, malignite gibi nedenler ekarte edilmelidir²⁷.

5.3.2 Horner sendromu

Tek taraflı pitozis ve pupillada miyozis yaparak kendini belli eder. Horner sendromu, sempatik zincirin seyri boyunca herhangi bir yerde oluşan lezyonun sempatik iletiyi kesmesiyle ortaya çıkar. Üst göz kapağı, alt göz kapağı ve iris

dilatator kaslarına giden sempatik uyarı azalır. Etkilenen pupilde dilatasyon gecikir, ışık ve yakın pupil refleksi ise korunur. Pitozis, müller kasının paralizisi sonucunda ortaya çıkar. Sempatik yolda santral birinci nöron lezyonu da varsa, etkilenen tarafta yüz yarımında anhidrozis de gelişir. Süperior servikal ganglion sonrası hasarlanmalarda da anhidrozis izlenmezken nadiren çok hafif miktarda sadece alın bölgesinde izlenir. Hidroksiamfetamin testi lezyonun preganglionik, postganglionik olup olmadığını ayırmasını sağlar. Kokain ve aproklonidin tanıda kullanılabilen testlerdendir. Kokain testi ile etkilenen pupilde dilatasyon saptanmazken sağlam pupilde dilatasyon saptanır. Aproklonidin testinde ise etkilenen pupilde dilatasyon meydana gelirken sağlam pupilde dilatasyon izlenmez. Fenilefrin testinde göz kapağındaki pitoziste düzelme gözlemlenir⁷⁵.

5.3.3 Sinkinetik pitozis (Marcus Gunn-jaw winking)

Çene hareketleri ile pterigoid kasların uyarılması sonucunda pitotik kapakta elevasyon ile karakterizedir. Doğumsal pitozislerin %5'ini oluşturur⁷⁶. Tek taraflı pitozis gözlenir.

5.3.4 Okulomotor sinirin aberan rejenerasyonu

Aberran rejenerasyon veya 3. kafa çiftinin felcinden sonra edinsel olarak görülebilir. Pitoziste azalma; üst, alt ve iç rektusun kasılması ile gözlemlenir.

5.3.5 Oftalmoplejik migren

Erken yaşlarda başlangıç gösteren, baş ağrısı ile birlikte görülen, tekrarlayan ve geçici 3.kranial sinir felci bulguları ile karakterizedir. Paralizi tipik olarak baş ağrısı ile aynı tarafta gözlenirken baş ağrısından daha uzun sürelidir.

5.3.6 Multipl skleroz

Santral sinir sisteminin idiopatik ve demyelinizan hastalığıdır. Periferik sinirleri tutmaz. Nörojenik pitozis kranial sinir ilişkili olarak gözlenebilir.

5.4 Mekanik pitozis

5.4.1 Dermatoşalazis

Üst kapaktan sarkan fazla cilt dokusu kitle etkisi ile kapakta düşüklük yaparak mekanik pitozise neden olabilmektedir.

5.4.2 Kapakta ve orbitada yer kaplayan lezyon

Kitle, ödem, hemoraji, enfeksiyon gibi yer kaplayan lezyonlar üst kapakta direkt kitle etkisi yaparak pitozise neden olabilir. Ayrıca orbitada hacim artışı da levatora bası etkisi yaparak pitozise yol açabilir. En sık neden tümördür. Üst kapak lateralindeki düşüklükte belirginliğin daha fazla olduğu 'S' biçimindeki pitozislerde lakrimal gland tümörü ve lakrimal gland inflamasyonu akla gelmelidir.

5.4.3 Konjonktival skatris bağlı kapakta düşüklük

Konjonktiva ile üst fornikte skar formasyonu ile oluşan lezyonlar, üst fornikte daralmaya kapak hareket kısıtlılığına neden olarak mekanik pitozise neden olabilir. Trahom, termal yanıklar, kimyasal yanıklar, oküler skatrisyel pemfigoid, Steven-Johnson sendromu, , geçirilmiş cerrahiler, eritema multiforme ve travma skar formasyonuna neden oluşturabilirler.

5.4. Psödopitozis

Bazı durumlar göz kapakağının düşük olarak algılanmasına neden olabilir. Gerçek bir pitozis durumu yoktur.

Enoftalmus ile anoftalmusta, arka kapak desteğinin azalmasına bağlı olarak psödopitozis oluşur.

Hipotropyada, sağlam tarafa göre daha düşükmüş gibi algılanabilir. Bu hastalara hipotropyaya olan göz ile fiksasyon yaptırıldığında kapak pozisyonunun düzelmesi psödopitozis varlığını gösterir.

Dermatoşalaziste, kapaktan sarkan fazla cilt dokusu mekanik pitozise yol açmadan sadece psödopitozis görünümüne de neden olabilir.

Oküler iritativ hastalıklarda, yüzey iritasyonu ve fotofobi benzeri blefarospazma neden olan durumlar kapak aralığı mesafesinin daralması sonucunda psödopitozise neden olabilir. Diğer göz kapağında retraksiyonda, graves hastalığı gibi üst kapakta retraksiyon ve ekzoftalmusa neden olan hastalıklar sağlam kapakta pitozis görünümüne neden olabilir. Bu vakalarda üst kapağın normalde üst limbusu 1-2 mm örttüğü göz önünde bulundurularak kapak muayene edilir .

6. Konjenital Pitozis

6.1 Tanım

Genellikle pitozis olarak kısaltılan blefaropitoz, palpebral fissürün dikey boyutunu daraltan normalden daha düşük bir pozisyonda olan üst göz kapağını ifade eder. Yaşamın ilk yılında mevcutsa doğuştan kabul edilir . Tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve izole halde veya diğer oküler veya sistemik koşullar ile birlikte görülebilir¹. Genel olarak, konjenital pitoz ilerleyici değildir, ancak ambliyopi dahil, görsel gelişim ve fonksiyon anormallikleri ile ilişkili olabilir. Erken cerrahi düzeltme ile bu komplikasyonlar minimize edilebilir veya önlenir.

Göz kapakları esas olarak, üçüncü kranial sinirin (CN3) superior dalı ile innerve edilen levator palpebra superioris (LPS) kasının kasılması ile yükselir. CN3'ün üst dalı ayrıca, superior rektus kasını da innerve eder. Her iki LPS kası, sadece rostral CN3 çekirdeğindeki, orta hat subnukleusundan innervasyon alır. Bu nedenle santral subnükleusta oluşan hasar bilateral pitozis ile sonuçlanır.

6.2 Genetik

İzole konjenital pitozis için lokus olarak tanımlanan ilk gen, PTOS1 geni idi⁷⁷ Engle ve ark., 20 üyesinde en az bir gözde izole konjenital pitoz olan bir ailenin 42 üyesinden DNA'yı inceledi. Floresan in-situ hibridizasyonu yöntemiyle pitozdan sorumlu olarak kromozom 1'in 3 centi-Morgan (cM) bölgesini belirledi. Bu gen için kalıtım, inkomplet penetrasyon ile otozomal dominanttı.

2002 yılında McMullan ve ark, X'e bağılı bir baskın izole edilmiş, bilateral konjenital pitozis formunu tarif etmişlerdir⁷⁸. Çalışılan ailenin, erkek-erkeğe geçiş olmadan baskın bir kalıtım modeline sahip olduğu kaydedilmiştir. Genetik bağlantı çalışmaları ilgi odağını Xq24-q27.1 olarak tanımladı.

ZFH-4 geni, kromozom 8 ve 10'un dengeli bir translokasyonuna sahip olduğu tespit edilen bilateral konjenital pitozisli bir çocuğun DNA analizinden sonra 2002'de tanımlandı¹⁵. Kromozom 8'deki mutasyonun 8q21.12'de bulunan ZFH-4 genini bozduğu bulunmuştur. Bu gen, bir transkripsiyon faktörü görevi gören bir çinko parmak homeodomain içeren bir proteini kodlar. Bu proteinin gelişmekte olan kaslarda ve sinirlerde belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir⁷⁹. Aynı gen ürünü, gelişmekte olan orta beyinde de eksprese edilir ve okülomotor kranial sinir çekirdeklerinin yapısını ve fonksiyonunu etkileyebilir^{80,81}.

6.3 İlişkili Sendromlar

Normal ekstraoküler kas işlevi, normal kranial sinir gelişimi gerektiren normal innervasyona bağlıdır. Pek çok iyi tanımlanmış konjenital sendrom, anormal ekstraoküler kas innervasyonu sergiler. Toplu olarak, bu sendromlar, doğuştan kranial disinervasyon bozuklukları (CCDD'ler), oküler ve yüz kaslarının aberrant innervasyonundan kaynaklanan konjenital bozukluklar olarak bilinir⁸⁰. Bu sendromların çoğuna, pitozis eşlik eder. Pitozis, Horner sendromunda olduğu gibi sempatik sinir sisteminin işlev bozukluğu ile birlikte veya konjenital ezotrophia veya ekzotrophia dahil diğer şaşılık şekilleriyle de görülebilir⁸².

6.3.1 Duane Retraksiyon Sendromu

Duane retraksiyon sendromu (DRS), CCDD'lerin en yaygın olanıdır. Tip 1 DRS etkilenen gözde abdüksiyon kısıtlılığı ve adduksiyonda medial ve lateral rektuslarda kontraksiyon mevcut olmasına rağmen addüksiyon intakt veya hafif kısıtlıdır⁸³.

Tip 2 DRS'de, etkilenen gözde abdüksiyon genellikle sağlamdır, ancak addüksiyon zayıflamıştır.

Tip 3 DRS'de, hem abdüksiyon hem de addüksiyon kısıtlılığı mevcuttur. Addüksiyon yaparken horizontal rektusların kasılması, glob retraksiyonuna neden olur, bu da enoftalmilere ve sonuçta ortaya çıkan pitoza yol açar. Altıncı kranial sinirin motor nöronlarının anormal gelişimi lateral rektusun anormal innervasyonuna yol açmaktadır⁸⁴. Kesin sekans ve etiyoloji tam olarak anlaşılmasa da, diğer kranial sinirler lateral rektusu anormal şekilde uyarabilir⁸⁴ DRS için tek bir gen tanımlanmamıştır; ancak, çeşitli aday genler 2q31 ve 8q13 kromozomlarında haritalandırılmıştır^{7,85}.

6.3.2 Blefarofimozis Pitozis Epikantus İnversus Sendromu

Blefarofimozis pitozis epikantus inversus sendromu (BPES), blefarofimozis, blefaropitozis, epikantus inversus ve telekantus ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Bir de alt göz kapaklarının sikatrisyel ektropionuna rastlanılabilir. Hastalık iki taraflıdır ve iki alt gruba ayrılır. Tip 1 BPES, kadın hastalarda prematur over yetmezliği ile ilişkilidir. BPES, FOXL2 transkripsiyon faktöründeki bir mutasyona bağlı olarak, gelişen göz kapağı yapıları ve olgunlaşan yumurtalık foliküllerinin mezenşiminde anormal proteinlerin üretimine yol açar⁸ Tip 2 BPES, ilişkili prematür over yetmezliği olmadan aynı yüz özelliklerine sahiptir.

Blefarofimozis insidansı, çalışmalara göre değişiklik gösterir. El Essawy ve ark. 336 Mısırlı pitozisli bir çocuğun incelemesinde, blefarofimozisin %17 görüldüğünü tespit etmişlerdir⁸⁶. Birleşik Krallık'taki 155 çocuğun incelemesinde % 4.5 oranında görülmüşken, Minnesota'daki 107 çocuğun incelemesinde sadece üç blefarofimozis vakası (% 2.8) bulundu⁴.

6.3.3 Ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi

Ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi (CFEOM), genellikle eşlik eden pitoz ile birlikte, oftalmoplejiye ikincil konjenital paralitik şaşılıklerle karakterize bir grup hastalıktır.

Otozomal dominant şekilde kalıtılan iki taraflı, ilerleyici olmayan bir pitoz olan CFEOM1, nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen bir protein olan KIF21A'yı kodlayan 12p11.2-q12 kromozomu ile ilişkilendirilmiştir¹⁰. Nöronlar, temel hücresel bileşenleri aksonlar ve dendritler boyunca hareket ettirmek için

kinesin ve dynein mikrotubule taşıma proteinleri kullanırlar. Bu motor proteininin eksikliği, okülomotor sinirin superior dalı ve buna karşılık gelen orta beyin motor nöronlarının olmamasıyla ilişkilidir, bu, LPS ve superior rektusun atrofisine yol açar¹⁶. Bu innervasyon kaybı, klasik olarak kafa chin-up pozisyonunda tutulurken aşağı doğru sabit bir bakışa neden olur⁸⁷.

CFEOM2 otozomal resesiftir ve etkilenen bireylerde ekzotropya ile bilateral pitozis ve oftalmopleji vardır. CFEOM2, 11q13.1 kromozomunda bulunan ARIX / PHOX2A geni ile ilişkilendirilmiştir²⁰. ARIX, farelerde ve zebrabalıklarında okülomotor ve troklear çekirdeklerin gelişmesinde temel olduğu gösterilen bir transkripsiyon faktörüdür¹⁸. CFEOM2'nin insanlarda kranyal sinir çekirdeğinin hipoplazisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır.

CFEOM3, heterojen bir fenotipe yol açabilecek inkomplet penetrasyon ile otozomal dominant bir durumdur⁸⁷. Genel olarak, etkilenen bireyler, kısıtlayıcı oftalmoplejinin yanı sıra değişken derecede pitozis ile karakterize göz hareketi bozuklukları sergiler. Sebep olan mutasyon, 16q24.2-q24.3 kromozomu ile ilişkilendirilmiştir ve KIF21A'daki mutasyonlar da CFEOM3 ile sonuçlanabilir^{19,88}.

Temel olarak, KIF21A'daki tekrarlayan heterozigot missense mutasyonlar, KIF21A kinesin anterograd motor proteininin otoinhibisyonunu azaltır ve izole göz hareketi bozukluğu ile sonuçlanan CFEOM1'i açığa çıkarır^{21,89,90}. Aksine, CFEOM3'ün sekiz heterozigot TUBB3 hatalı mutasyondan kaynaklandığı bildirilmiştir. Bunlardan dördü, ilişkisiz çoklu hasta gruplarında bildirilmiştir ve kayda değer genotip-fenotip korelasyonlarına yol açmaktadır.

Amino asit süstitüsyonları R62Q, R262C, A302T ve D417N ile sonuçlanan dört TUBB3-CFEOM mutasyonu tipik olarak daha hafif kalımları ve hastalığın daha hafif fenotipleri ile ilişkilidir. Tekrarlayan R262C ve R62Q değişimleri tek taraflı ya da asimetric olabilen izole CFEOM3'e neden olur. Bu tür hastalar başka nörolojik semptomlara sahip değildir, gelişimsel olarak normaldir ve normal beyin görüntülemeye (R62Q) sahiptirler ya da nadir de olsa asimetric bazal ganglionların olduğu ve anterior komisuranın (R262C) incelendiği veya olmadığı durumlar izlenir. A302T değişimi olan hastalarda değişken derecede hastalık fenotipleri, korpus kallosum hipoplazisi ve hafif entelektüel

bozukluklar vardır. Tekrarlayan D417N değişimi olan hastalarda ılımlı CFEOM3, korpus kallosumun arka gövdesinin hipoplazisi ve yetişkinlikte ilerleyici bir aksonal duyuşal polinöropati gelişir, ancak diğer gelişimsel açılardan normaldirler²¹.

Amino asit süstitüsyonları R262H, R380C, E410K ve D417H ile sonuçlanan dört TUBB3-CFEOM mutasyonu tipik olarak de novo ortaya çıkar ve daha ciddi oküler ve gelişimsel fenotiplerle ilişkilidir; R262H ve E410K, ilişkisiz çoklu probantlarda rapor edilmiştir. R380C hastalarında orta derecede oküler bulgular, hafif orta derece arası zihinsel problemler ve görüntüleme yöntemlerinde ortaya konan korpus kallosum, bazal ganglion, beyin sapı ve serebellar vermiş dismorfolojileri vardır. R262H ve D417H değişimleri olan hastalarda şiddetli oküler bulgular, entelektüel problemler ve sosyalleşmede geri kalma , konjenital eklem kontraktürleri ve periferik nöropati izlenir. R262H hastalarının nöro görüntülenmesi bazal ganglionlar ve korpus kallosum anormalliklerini ortaya koymaktadır²¹.

E410K değişimi olan hastalar en derin fenotiplerle ilişkilidir. Birbirleriyle ilişkisi olmayan hastalar, göz hareketlerinde tama yakın bir kısıtlılık ile ciddi, iki taraflı, ekzotropik CFEOM'a ve önemli zihinsel ve sosyal problemlere sahiptirler. Nöro görüntüleme, korpus kallosum ve anterior komissürün agenezisine, santral beyaz cevherin azlığına, koku bulbusu ve koku sulkusunun disgenezine ve hipoplastik kraniyal sinirlerdeki hipoplaziyi gösterir. Bu hastalarda ayrıca, Kallmann sendromu (hipogonadal hipogonadizmi ile anosmi), yüzde dismorfiklikler, vokal kord felci ve aksonal periferik nöropati ve siklik kusma hastalığı gelişir⁹¹.

CFEOM ile ilişkili sekiz TUBB3 polimorfizminin hiçbiri kortikal malformasyonlar ya da nistagmus ile ilişkilendirilmemiştir, MCD ile ilişkili polimorfizmler, kraniyal sinir fonksiyon bozukluğu veya periferik nöropati ile ilişkili değildir çünkü her bir mutasyon grubunun belirli bir çeşitteki mikrotübül fonksiyonlarını değiştirdiği düşünölmektedir.

6.3.4 Marcus Gunn jaw-winking sendromu ve monoküler elevasyon eksikliği

Marcus Gunn jaw-winking sendromu ilk olarak 1883'te tanımlanmıştır. Klasik olarak, bu fenomen çeneyi etkilenen tarafa doğru hareket ettirerek artan pitozis olarak ortaya çıkar; tersine, kapak retraksiyonu, kontralateral tarafa çene hareketi sırasında meydana gelir. Sinkinezi, dış pterigoid kası uyaran trigeminal sinirin motor dalları ve okülomotor sinirin superior dal lifleri arasında anormal bir bağlantı sonucu ortaya çıkar. İlgili kranial sinir çekirdeklerinin sekonder dejenerasyonuna ve filogenetik olarak ilkel sinkinetik hareketin yeniden ortaya çıkmasına yol açar^{92,93}. Çift elevatör felci olarak da bilinen monoküler elevasyon eksikliği, konjenital pitozun yanı sıra Marcus Gunn jaw-winking sendromu ile ilişkili olabilir⁹⁴.

6.3.5 Horner Sendromu

Horner sendromu, ipsilateral pitoz, miyozis ve anhidrozun klasik triadını içeren, sempatik sinir sistemindeki bir bozulmadan kaynaklanır. Horner sendromunda görülen hafif pitozis, sempatik olarak innerve olan Müller kasının işlevsizliğinden dolayı 1-2 mm civarındadır. Konjenital Horner sendromu aynı zamanda ipsilateral tarafta daha açık renkli iris ile heterokromiye yol açabilir⁹⁵. Konjenital Horner sendromu en sık idiopatik veya doğum sırasında brakiyal pleksus hasarı ile ilişkilidir, ancak doğum sırasında primer neuroblastoma gibi daha ciddi bir etiyojijiyi dışlamak da zorunludur.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne 01 Nisan 2018 - 01 Nisan 2019 tarihleri arasında ayaktan başvuru yapan basit konjenital pitozis tanısı alan 1 yaş ve üzeri 80 yaş ve altı 50 hasta ve 50 kontrol birey çalışmaya dahil edildi.

Hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıp çocukluk öyküleri sorgulandı. 1 yaş ve 1 yaş altı dönemlerine ait varsa fotoğrafları istendi.

Olgularımızın tümünde MRM 3,5mm'den küçüktü. Tüm hastalarda lid-lag fenomeni mevcuttu. Üst kapak çizgileri yoktu. Olgu seçiminde levator fonksiyonları zayıftı. Olguların anizokorisi yoktu. CCDD, şaşılık, ek nörolojik hastalık ve travma öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

2. Araştırma Etik Kurul İzni

"Konjenital Pitozisli Hastalarda PHOX2A VE TUBB3 Gen Mutasyonlarının Araştırılması" adlı tez çalışmamız için için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01/08/2018 tarihli ve 2018/321 sayılı Kurul Kararı ile izin alınmıştır (Bkz. EK-1).

3. Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların ve kontrol bireylerinin anamnez ve oftalmolojik muayene notlarından yaşı, cinsiyeti, kapak düşüklüğünün derecesi, bilateralitesi kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden DNA izolasyonu için 6-7 ml'lik venöz kan alınarak %2'lik etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) içeren 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulup DNA izolasyonuna kadar -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyoloji Bölümü ve Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (MEİTAM)'de yapıldı.

DNA İzolasyonu

Protokol;

DNA izolasyonu PureLink® Genomic DNA Kit'i (Invitrogen, ABD) kullanılarak aşağıdaki aşamalar izlenerek yapılmıştır:

1. Steril mikrosantrifüj tüpüne (1,5 mL'lik kapaklı) 200 µL tam kan alındı.
2. Üzerine sırası ile 20 µL Proteinaz-K ve 20 µL RNase-A eklendi, vortex kullanılarak karıştırıldı.
3. Oda ısısında 2 dakika inkübasyona bırakıldı.
4. 200 µL Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi, vortex kullanılarak karıştırıldı.
5. 10 dakika 55 °C' de inkübe edildi.
6. Tüp içerisine 200 µL % 96–100 ethanol eklendi, 5 saniye vortex kullanılarak karıştırıldı.
7. Yaklaşık 640 µL olan lizat toplama tüpünün de bulunduğu filtreli tüpe aktarıldı.
8. Oda sıcaklığında 1 dakika 10.000 g'de santrifüj edildi.
9. Ardından filtreli tüp yeni toplama tüpüne yerleştirildi.
10. 500 µL etanolle hazırlanan Wash Buffer 1 eklendi
11. Oda sıcaklığında 1 dakika 10.000 g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirildi.
12. Ardından filtreli tüpün üzerine 500 µL etanolle hazırlanan Wash Buffer 2 eklendi, oda sıcaklığında 3 dakika maximum g'de santrifüj edildi.
13. Son olarak filtreli tüp 1,5 mL'lik kapaklı mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
14. 25–200 µL of PureLink® Genomic Elution Buffer eklendi. Oda ısısında 1 dakika inkübasyona bırakıldı.
15. 1 dakika maximum g'de santrifüj edildi.
16. Saflaştırılmış DNA içeren 1,5 mL'lik kapaklı tüp +4 °C'de saklandı.

Real Time PCR (qRT-PCR) Analizi

Bu çalışmada TUBB3 genine ait C/G, PHOX2A genine ait C/T alellerini belirlemek için **Tablo 1'de** gösterilen TaqMan problar kullanılmış, analizler Real Time PCR (Applied Biosystems ViA Seven™, USA) cihazında, floresan işaretli VIC/FAM kanalları kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 1: TUBB3 ve PHOX2A genlerinin prob dizileri

TUBB3	GGCCTGGACTCGAGATGACCTTGGT[C/G]CAGGACCAGGCTCTCCATC GGCGCA
PHOX2A	CGGGTGGGCCCGAGGGGTGGGGCAG[C/T]GGGCTTTCCTGATCACCAG CGTAAG

Mutasyonları belirlemek için hazırlanan, TaqMan Probe Assays (Thermo Fisher, USA) TaqMan® Universal Master Mix II (Applied Biosystems™, USA), Distile su (Thermo Fisher, USA) ve DNA'dan oluşturulan karışım **Tablo 2'de** gösterilen ticari kullanım kılavuzunda önerilen şartlara uygun olarak hazırlanmıştır.

Tablo 2: Real-Time PCR Bileşenleri

Real-Time PCR Bileşenleri	Hacim (µL)
TaqMan® Universal Master Mix II (2X)	10 µL
TaqMan® Genotyping Assay (20X)	1 µL
DNA+H ₂ O	9 µL
Toplam Karışım Hacmi	20 µL

Total hacmi 20 µL olan Real-Time PCR Reaksiyon Karışımı TaqMan® Probe Assay, Real-Time PCR cihazında PCR döngüsü **Tablo 3**'de gösterildiği gibi ayarlanarak analiz edilmiştir.

Tablo 3: Real-Time PCR Döngüsü.

Basamak	UNG İnkübasyonu	Polimeraz Aktivasyonu	PCR	
			Döngü (40 Döngü)	
			Denatürasyon	Bağlanma/Uzama
Sıcaklık	50	95	95	60
Süre	2:00	10:00	00:15	1:00

TUBB3 TaqMan probu için C yabancı aleli floresan işaretli VIC kanalından, G mutant aleli ise floresan işaretli FAM kanalından okunmuştur. PHOX2A TaqMan probu için C yabancı aleli floresan işaretli VIC kanalından, T mutant aleli ise floresan işaretli FAM kanalından okunmuştur.

qRT-PCR cihazına VIC/FAM referans değerleri girildiğinde probun içerdiği boyaya göre cihaz bir grafik oluşturarak analiz sonuçlarını vermiştir.

4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde ile, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) ile özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında student t-testi analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.



BULGULAR

Konjenital pitozisli hastaların TUBB3 ve PHOX2A mutasyonları ile ilişkilerini saptama amacıyla çalışmada hasta (n=50) ve kontrol (n=50) grubu olmak üzere 100 hastanın verileri incelendi.

1. Hasta ve Kontrol Grubunda Yer Alan Hastaların Tanıtıcı Özelliklere İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet değişkeni açısından incelenmesinde hasta grubunda erkek hastaların oranları, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,272$, $p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından incelenmesi

		Hasta (n:50)	Kontrol (n:50)	Tüm hasta (n:100)	χ^2	p
		n(%)	n(%)	n(%)		
Cinsiyet	Erkek	31(62,0)	27(54,0)	58(58,0)	0,657	0,272
	Kadın	19(38,0)	23(46,0)	42(42,0)		

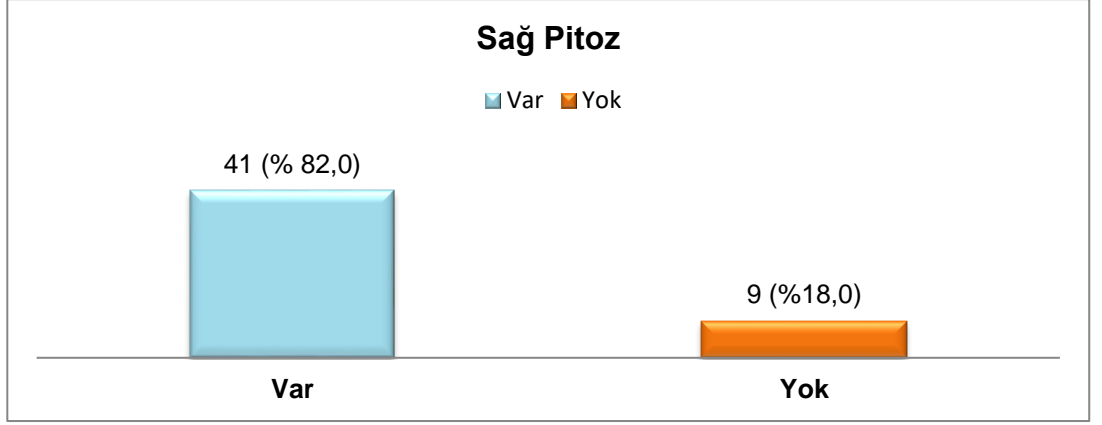
Yaş grupları açısından hastalar incelendiğinde; hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımın homojen olduğu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,929$, $p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş grupları açısından incelenmesi

	Hasta (n:50)	Kontrol (n:50)	Tüm hasta (n:100)	χ^2	p
	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)		
Yaş	19,28±21,16 (1,0-76,0)	19,62±16,38 (2,0-65,0)	19,45±18,83 (1,0-76,0)	0,008	0,929

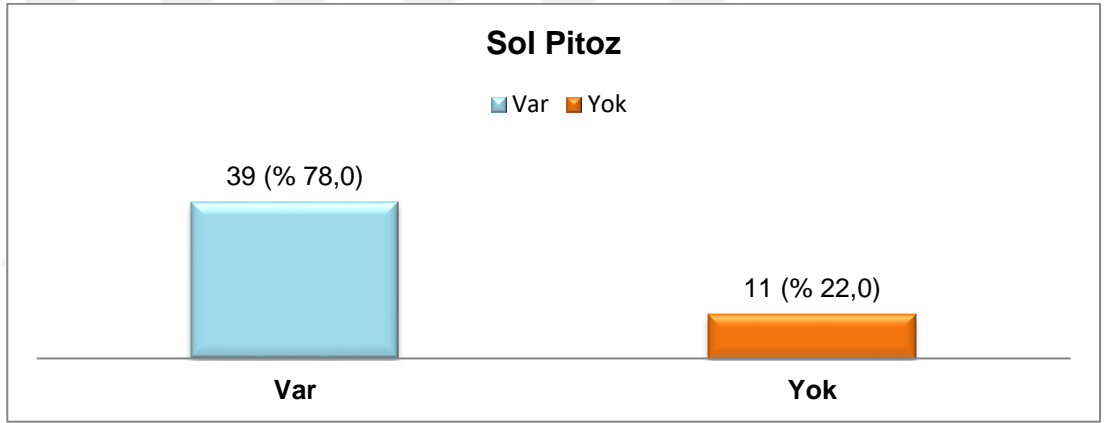
2. Hasta Grubunda Yer Alan Hastalara İlişkin Bulgular

Hasta grubunda yer alanların % 82,0 (n=41)'sinde sağ pitoz varlığı gözlenirken, % 18,0 (n=9)'inde sağ pitoz varlığı gözlenmedi (Şekil 1).



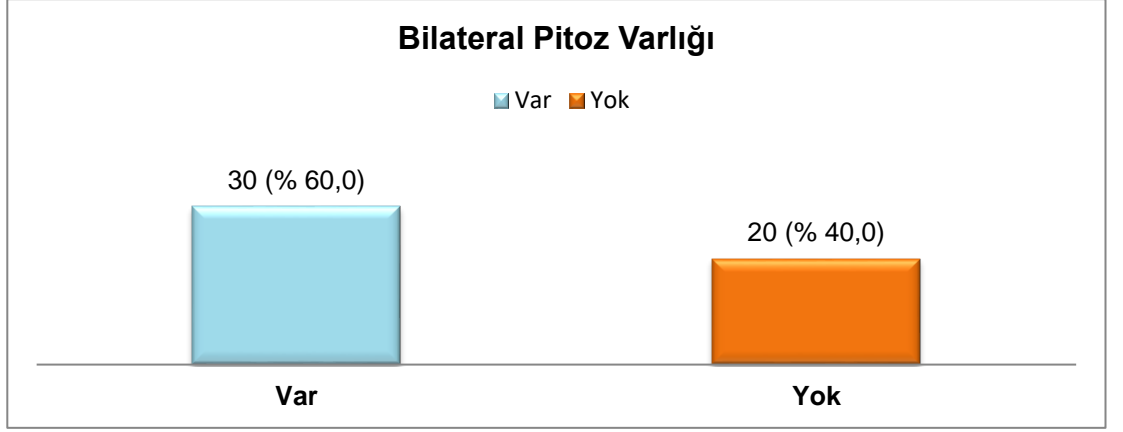
Şekil 1. Hasta grubunda yer alanların sağ pitoz varlıklarına ilişkin bulgular

Hasta grubunda yer alanların % 78,0 (n=39)'sinde sol pitoz varlığı tespit edilirken, % 22,0 (n=11)'sinde sol pitoz varlığı tespit edilmedi (Şekil 2).



Şekil 2. Hasta grubunda yer alanların sol pitoz varlıklarına ilişkin bulgular

Hasta grubunda yer alanların % 60,0 (n=30)'unda bilateral pitoz varlığı saptanırken, % 40,0 (n=20)'unda bilateral pitoz varlığı saptanmadı (Şekil 3).



Şekil 3. Hasta grubunda yer alanların bilateral pitoz varlıklarına ilişkin bulgular

Hasta grubunda yer alanların sağ pitoz varlığı değişkeni incelendiğinde erkek ve kadın hastaların dağılımlarının benzer olduğu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p=0,532$, $p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından sağ pitoz varlıklarının incelenmesi

		Erkek (n:31)	Kadın (n:19)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
Sağ pitoz varlığı	Var	25(80,6)	16(84,2)	0,101	0,532
	Yok	6(19,4)	3(15,8)		

Sol pitoz varlığı incelendiğinde hasta grubunda yer alan erkek hastaların oranlarının, kadın hastaların oranlarına göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,176$) ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından sol pitoz varlıklarının incelenmesi

		Erkek (n:31)	Kadın (n:19)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
Sol pitoz varlığı	Var	26(83,9)	13(68,4)	1,639	0,176
	Yok	5(16,1)	6(31,6)		

Hasta grubunda yer alan erkek hastaların bilateral pitoz varlıklarının oranlarının, kadın hastaların oranlarından daha fazla olduğu saptandı. Ancak

aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,295$) ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından bilateral pitoz varlıklarının incelenmesi

		Erkek (n:31)	Kadın (n:19)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
Bilateral pitoz varlığı	Var	20(64,5)	10(52,6)	0,693	0,295
	Yok	11(35,5)	9(47,4)		

Hasta grubunda sağ pitoz varlığı olan hastaların TUBB3 geni için CG geninde görülme oranlarının CC ve GG genine göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın TUBB3 geninin alt boyutları için sağ pitoz varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,837$) ($p>0,05$) (Tablo 9).

Sol pitoz varlığı açısından hasta grubuna bakıldığında PHOX2A geni için CC geninde görülme sıklığının, CT ve TT genine göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Buna karşın PHOX2A geninin alt boyutları için sol pitoz varlığı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,485$) ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta gruplarında sağ pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi

		Sağ Pitoz Varlığı		χ^2	p
		Var (n:41) n(%)	Yok (n:9) n(%)		
TUBB3	CC	7(17,1)	2(22,2)	0,357	0,837
	CG	21(51,2)	5(55,6)		
	GG	13(31,7)	2(22,2)		
PHOX2A	CC	25(61,0)	5(55,6)	1,445	0,485
	CT	12(29,3)	4(44,4)		
	TT	4(9,8)	0(0,0)		

Hasta grubunda sol pitoz varlığı olan hastaların TUBB3 geni için CG geninde görülme sıklıklarının, CC ve GG genine göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak TUBB3 geninin alt boyutlarının sol pitoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0,662$) ($p>0,05$) (Tablo 10).

PHOX2A alt geni değerleri incelendiğinde; CC geni ve CT grlme sıklıklarının sol pitoz varlığı olan hastalarda daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,024$) ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta gruplarında sol pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi

		Sol Pitoz Varlığı		X ²	p
		Var (n:39) n(%)	Yok (n:11) n(%)		
TUBB3	CC	6(15,4)	3(27,3)	0,825	0,662
	CG	21(53,8)	5(45,5)		
	GG	12(30,8)	3(27,3)		
PHOX2A	CC	24(61,5)	6(54,5)	7,459	0,024*
	CT	14(35,9)	2(18,2)		
	TT	1(2,6)	3(27,3)		

* $p<0,05$

Hasta grubunda bilateral pitoz varlığı olan hastaların TUBB3 geni için CG geninde grlme oranlarının CC ve GG genine göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın TUBB3 geninin alt boyutları için bilateral pitoz varlığı istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,546$) ($p>0,05$) (Tablo 11).

Bilateral pitoz varlığı açısından hasta grubuna bakıldığında PHOX2A geni için CC geninde grlme sıklığının, CT ve TT genine göre daha yüksek olduğu saptandı. Buna karşın PHOX2A geninin alt boyutları için bilateral pitoz varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,329$) ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta gruplarında bilateral pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi

		Bilateral Pitoz Varlığı		X ²	p
		Var (n:30) n(%)	Yok (n:20) n(%)		
TUBB3	CC	4(13,3)	5(25,0)	1,211	0,546
	CG	16(53,3)	10(50,0)		
	GG	10(33,3)	5(25,0)		
PHOX2A	CC	19(63,3)	11(55,0)	2,222	0,329
	CT	10(33,3)	6(30,0)		
	TT	1(3,3)	3(15,0)		

Hasta grubunda yer alanların TUBB3 geni sonuçları incelendiğinde; CC, CG ve GG allellerinin erkek hastalarda görülme sıklıklarının, kadın hastalarda göre daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,856$) ($p>0,05$) (Tablo 12).

PHOX2A gen sonuçlarına bakıldığında hasta grubunda yer alan erkeklerde CC, CT ve TT allellerinin görülme sıklıklarının, kadın hastaların oranına göre daha fazla olduğu saptandı. Ancak aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,619$) ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta gruplarının cinsiyetleri ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi

		Cinsiyet		X ²	p
		Erkek (n:31) n(%)	Kadın (n:19) n(%)		
TUBB3	CC	5(16,1)	4(21,1)	0,311	0,856
	CG	17(54,8)	9(47,4)		
	GG	9(29,0)	6(31,6)		
PHOX2A	CC	17(54,8)	13(68,4)	0,959	0,619
	CT	11(35,5)	5(26,3)		
	TT	3(9,7)	1(5,3)		

3. Hasta ve Kontrol Grubunda Yer Alan Hastaların TUBB3 ve PHOX2A Genleri Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grupları arasında TUBB3 geni allellerine ilişkin bulgular Tablo 10'da özetlendi. Buna göre CC alleli hasta grubunda 5 erkek hastada gözlenirken, kontrol grubunda 9 erkek hastada gözlendiği belirlendi. Her iki grup içinde erkeklerde görülme sıklıklarının, kadınlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,613$) ($p>0,05$) (Tablo 13).

Hasta grubunda CG alleli 17 erkek hastada gözlenirken, kontrol grubunda 10 erkek hastada var olduğu belirlendi. Her iki gruptaki sonuçlara bakıldığında kadın hastaların, erkek hastaların oranlarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,457$) ($p>0,05$) (Tablo 13).

GG alleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 9 erkekte gözlenirken, kontrol grubunda 5 kadın hastada var olduğu saptandı. Her iki grup açısından bakıldığında ise hasta grubunda daha çok erkek hastalarda gözlendiği belirlenirken, kontrol grubunda kadın hastaların oranlarının daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,278$) ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının TUBB3 alt boyutlarının cinsiyet açısından incelenmesi

TUBB3		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	χ^2	p
CC	Erkek	5 (55,6)	9 (52,9)		
	Kadın	4 (44,4)	8 (47,1)		
	Toplam	9 (100,0)	17 (100,0)		
CG	Erkek	17 (65,4)	15 (60,0)	0,158	0,457
	Kadın	9 (34,6)	10 (40,0)		
	Toplam	26 (100,0)	25 (100,0)		
GG	Erkek	9 (60,0)	3 (37,5)	1,059	0,278
	Kadın	6 (40,0)	5 (62,5)		
	Toplam	15 (100,0)	8 (100,0)		

Tablo 12’de Hasta ve kontrol grupları arasında PHOX2A geninde görülen değişimlere ilişkin bulgular özetlendi. Buna göre CC alleli hasta grubunda 17 erkek hastada gözlenirken, kontrol grubunda 16 erkek hastada gözlendiği saptandı. Her iki grup içinde erkeklerde görülme sıklığının, kadınlarda görülme sıklığından daha yüksek olduğu tespit edildi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,500$) ($p>0,05$).

Hasta grubunda CT alleli 11 erkek hastada tespit edilirken, kontrol grubunda 8 erkek hastada var olduğu saptandı. Her iki gruptaki sonuçlara bakıldığında kadın hastaların, erkek hastaların oranlarına göre daha düşük olduğu tespit edildi. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,305$) ($p>0,05$) (Tablo 14).

TT alleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 3 erkekte gözlenirken, kontrol grubunda 3 erkek hastada rastlandı. Her iki grup açısından erkek hastalarda görülme sıklıklarının, kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,595$) ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının PHOX2A alt boyutlarının cinsiyet açısından incelenmesi

PHOX2A		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	X ²	p
CC	Erkek	17 (56,7)	16 (53,3)		
	Kadın	13 (43,3)	14 (46,7)		
	Toplam	30 (100,0)	30 (100,0)		
CT	Erkek	11 (68,8)	8 (53,3)	0,776	0,305
	Kadın	5 (31,2)	7 (46,7)		
	Toplam	16 (100,0)	15 (100,0)		
TT	Erkek	3 (75,0)	3 (60,0)	0,225	0,595
	Kadın	1 (25,0)	2 (40,0)		
	Toplam	4 (100,0)	5 (100,0)		

TUBB3 genindeki değişimlerden CC alelinin hasta grubunda görülme yaşının ($7,33 \pm 5,43$), kontrol grubunda görülme yaşına ($17,70 \pm 17,01$) göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,090$) ($p>0,05$) (Tablo 15).

CG geni incelendiğinde hasta grubunda görülme ($21,42 \pm 24,20$) yaşının, kontrol grubunda görülme ($20,72 \pm 15,69$) yaşına göre daha yüksek olduğu saptandı. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0,903$) ($p>0,05$) (Tablo 15).

Hasta grubunda GG görülme ($22,73 \pm 19,79$) yaşının, kontrol grubunda görülme ($20,25 \pm 18,94$) yaşına göre daha yüksek olduğu anlaşıldı. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,774$) ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının yaş düzeyleri açısından TUBB3 değerlerinin incelenmesi

TUBB3	Hasta Ort \pm ss (min-maks)	Kontrol Ort \pm ss (min-maks)	Kontrol Ort \pm ss (min-maks)	p
CC	$7,33 \pm 5,43$ (2-15)	$17,70 \pm 17,01$ (2-61)	$14,11 \pm 14,83$ (2-61)	0,090
CG	$21,42 \pm 24,20$ (1-76)	$20,72 \pm 15,69$ (2-65)	$21,07 \pm 20,28$ (1-76)	0,903
GG	$22,73 \pm 19,79$ (2-63)	$20,25 \pm 18,94$ (3-51)	$21,87 \pm 19,10$ (2-63)	0,774

PHOX2A genindeki değişimlerden CC allelini bulunduran hasta ve kontrol grubunun homojen dağıldığı ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,888$) ($p>0,05$) (Tablo 16).

CT alleleline bakıldığında hasta grubunda görölme ($12,62\pm14,10$) yaşının, kontrol grubunda görölme ($13,53\pm14,61$) yaşına göre daha düşük olduğu belirlendi. Ancak aralarında farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,861$) ($p>0,05$) (Tablo 16).

Hasta grubunda TT allelinin görölme ($25,25\pm34,09$) yaşının, kontrol grubunda görölme ($19,0\pm11,18$) yaşına göre daha yüksek olduğu anlaşıldı. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,708$) ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının yaş düzeyleri açısından PHOX2A değerlerinin incelenmesi

PHOX2A	Hasta Ort \pm ss (min-maks)	Kontrol Ort \pm ss (min-maks)	Kontrol Ort \pm ss (min-maks)	p
CC	22,03 \pm 22,28 (1-74)	22,76 \pm 17,42 (2-65)	22,40 \pm 19,83 (1-74)	0,888
CT	12,62 \pm 14,10 (2-43)	13,53 \pm 14,61 (2-51)	13,06 \pm 14,12 (2-51)	0,861
TT	25,25 \pm 34,09 (4-76)	19,0 \pm 11,18 (4-31)	21,77 \pm 22,56 (4-76)	0,708

TARTIŞMA

Genellikle pitozis olarak kısaltılan blefaropitoz, palpebral fissürün dikey boyutunu daraltan normalden daha düşük bir pozisyonda olan üst göz kapağını ifade eder. Yaşamın ilk yılında mevcutsa doğuştan kabul edilir. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve izole halde veya diğer oküler veya sistemik koşullar ile birlikte görülebilir¹. Genel olarak, konjenital pitoz ilerleyici değildir, ancak ambliyopi dahil, görsel gelişim ve fonksiyon anormallikleri ile ilişkili olabilir. Erken cerrahi düzeltme ile bu komplikasyonlar minimize edilebilir veya önlenir.

Çocukluk çağı pitozislerinin insidansına yönelik Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 40 yıllık periyod içerisinde 19 yaş altında 107 pitozis hastası incelenmiş, pitozis insidansı 7,9/100.000 olarak saptanmıştır. Vakaların % 89,7'si konjenital olup, pitozisin prevalansı 842 doğumda bir olarak bulunmuştur. Hastaların % 75'i basit konjenital pitozis tanılı olup % 12'sinde aile öyküsü, % 3,7'sinde erken doğuma bağlı prematürite hikayesi bulunmaktadır, % 4'ü bilateral olup, unilateral olguların % 68'inde de sol göz etkilenmiştir. Hastaların tanı alma yaşı ortalama 13 tespit edilmiş , hastalar arasında cinsiyet ve etnik fark saptanmamıştır⁴.

Çin'de 247389 kişinin değerlendirilerek yapılan başka bir çalışmada da, pitozis prevalansı ile beraber genetik geçiş de değerlendirilmiş, vakaların % 67,1'nin sporadik olduğu, % 18,4'nün otozomal dominant, % 14,5'nin otozomal resesif geçiş gösterdiği, blefarofimozis sendromunun % 8 oranında görüldüğü tespit edilmiştir⁴. Konjenital pitozisin gelişiminde genetik faktörlerin etkin rol oynayabileceğini gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Anormal ekstraoküler kas innervasyon nedeniyle konjenital pitozis ile sıklıkla ortaya çıkan bir grup sistemik sendromun söz konusu olduğu belirtilmiştir⁶.

İzole konjenital pitozis için lokus olarak tanımlanan ilk gen, PTOS1 genidir⁷⁷ Engle ve ark., 20 üyesinde en az bir gözde izole konjenital pitoz olan bir ailenin 42 üyesinden DNA'yı inceledi. Floresan in-situ hibridizasyonu yöntemiyle pitozdan sorumlu olarak kromozom 1'in 3 centi-Morgan (cM)

bölgesini belirledi. Bu gen için kalıtım, inkomplet penetrasyon ile otozomal dominanttı.

2002 yılında McMullan ve ark, X'e bağlı baskın bir geni izole etmiş ve bu genle ilişkili bilateral konjenital pitozis formu tarif etmişlerdir⁷⁸. Çalışılan ailenin, erkek-erkeğe geçiş olmadan baskın bir kalıtım modeline sahip olduğu kaydedilmiştir. Yaptıkları genetik bağlantı çalışmalarında ilgi odağı Xq24-q27.1 olarak tanımlandı.

ZFH-4 geni, kromozom 8 ve 10'un dengeli bir translokasyonuna sahip olduğu tespit edilen bilateral konjenital pitozisli bir çocuğun DNA analizinden sonra 2002'de tanımlandı¹⁵. Kromozom 8'deki mutasyonun 8q21.12'de bulunan ZFH-4 genini bozduğu bulunmuştur. Bu genin, bir transkripsiyon faktörü görevi gören bir çinko parmak homeodomain içeren bir proteini kodladığı ve bu proteinin gelişmekte olan kaslarda ve sinirlerde belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir⁷⁹. Aynı gen ürünü, gelişmekte olan orta beyinde de eksprese edilir ve okülomotor kranial sinir çekirdeklerinin yapısını ve fonksiyonunu etkileyebilir^{80,81}.

Duane retraksiyon sendromu (DRS), CCDD'lerin en yaygın olanıdır(1/10.000)⁹⁶. Tip 1 DRS etkilenen gözde abdüksiyon kısıtlılığı ve addüksiyonda medial ve lateral rektuslarda kontraksiyon mevcut olmasına rağmen addüksiyon intakt veya hafif kısıtlıdır⁸³.

Tip 2 DRS'de, etkilenen gözde abdüksiyon genellikle sağlamdır, ancak addüksiyon zayıflamıştır.

Tip 3 DRS, hem abdüksiyon hem de addüksiyon kısıtlılığı mevcuttur. Addüksiyon yaparken horizontal rektusların kasılması, glob retraksiyonuna neden olur, bu da enoftalmilere ve sonuçta ortaya çıkan pitoza yol açar. Altıncı kranial sinirin motor nöronlarının anormal gelişimi lateral rektusun anormal innervasyonuna yol açmaktadır⁸⁴. Kesin sekans ve etiyoloji tam olarak anlaşılmasa da, diğer kranial sinirler lateral rektusu anormal şekilde uyarabilir⁸⁴.

Yapılan çalışmalarda DRS de DURS2 lokusunda CHN1 geninde mutasyon gösterilmiştir⁹⁷.

DRS için tek bir gen tanımlanmamıştır; ancak, çeşitli aday genler 2q31 ve 8q13 kromozomlarında haritalandırılmıştır^{7,85}.

Blefarofimozis pitozis epikantus inversus sendromu (BPES), blefarofimozis, blefaropitozis, epikantus inversus ve telekantus ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Bir de alt göz kapaklarının sikatrisyel ektropionuna rastlanılabilir. Hastalık iki taraflıdır ve iki alt gruba ayrılır. Tip 1 BPES, kadın hastalarda prematur over yetmezliği ile ilişkilidir. BPES, FOXL2 transkripsiyon faktöründeki bir mutasyona bağlı olarak, gelişen göz kapağı yapıları ve olgunlaşan yumurtalık foliküllerinin mezenşiminde anormal proteinlerin üretimine yol açar⁸. Tip 2 BPES, ilişkili prematür over yetmezliği olmadan aynı yüz özelliklerine sahiptir.

Ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi (CFEOM), genellikle eşlik eden pitoz ile birlikte, oftalmoplejiye ikincil konjenital paralitik şaşılıklerle karakterize bir grup hastalıktır.

Otozomal dominant şekilde kalıtılan iki taraflı, ilerleyici olmayan bir pitoz olan CFEOM1, nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen bir protein olan KIF21A'yı kodlayan 12p11.2-q12 kromozomu ile ilişkilendirilmiştir¹⁰. Nöronlar, temel hücresel bileşenleri aksonlar ve dendritler boyunca hareket ettirmek için kinesin ve dynein mikrotubule taşıma proteinleri kullanırlar. Bu motor proteininin eksikliği, okülomotor sinirin superior dalı ve buna karşılık gelen orta beyin motor nöronlarının olmamasıyla ilişkilidir, bu, LPS ve superior rektusun atrofisine yol açar¹⁶. Bu innervasyon kaybı, klasik olarak kafa chin-up pozisyonunda tutulurken aşağı doğru sabit bir bakışa neden olur⁸⁷.

CFEOM2 otozomal resesiftir ve etkilenen bireylerde ekzotropya ile bilateral pitozis ve oftalmopleji vardır. CFEOM2, 11q13.1 kromozomunda bulunan ARIX / PHOX2A geni ile ilişkilendirilmiştir²⁰. ARIX, farelerde ve zebrabalıklarında okülomotor ve troklear çekirdeklerin gelişmesinde temel

olduğu gösterilen bir transkripsiyon faktörüdür¹⁸. CFEOM2'nin insanlarda kranyal sinir çekirdeğinin hipoplazisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır.

ARIX(PHOX2A)'in insanlarda, fare ve zebra balıklarında olduğu gibi, orta beyin motor nöron gelişiminde önemli bir fonksiyonu vurgulanmaktadır. NIII / NIV gelişiminde ARIX'in "downstream targetleri", özellikle bireyin ekstraoküler kasların innervasyonundan sorumlu olan NIII'in alt nükleuslarını ilgilendiren genlerde olan değişimler CFEOM1, CFEOM3 ve konjenital pitozis adaylarıdır^{77,98,99} ve NIII gelişiminde daha sınırlı kusurlardan sorumludurlar.

CFEOM3, heterojen bir fenotipe yol açabilecek inkomplet penetrasyon ile otozomal dominant bir durumdur⁸⁷. Genel olarak, etkilenen bireyler, oftalmoplejinin yanı sıra değişken derecede pitozis ile karakterize göz hareketi bozuklukları sergiler. Sebep olan mutasyon, 16q24.2-q24.3 kromozomu ile ilişkilendirilmiştir ve KIF21A'daki mutasyonların da CFEOM3 ile sonuçlanabilirliği gösterilmiştir^{19,88}.

Temel olarak, KIF21A'daki tekrarlayan heterozigot missense mutasyonlar, KIF21A kinesin anterograd motor proteininin otoinhibisyonunu azaltır ve izole göz hareketi bozukluğu ile sonuçlanan CFEOM1'i açığa çıkarır^{21,89,90}. Aksine, CFEOM3'ün sekiz heterozigot TUBB3 hatalı mutasyondan kaynaklandığı bildirilmiştir. Bunlardan dördü, ilişkisiz çoklu hasta gruplarında bildirilmiştir ve kayda değer genotip-fenotip korelasyonlarına yol açmaktadır.

Amino asit değişiklikleri R62Q, R262C, A302T ve D417N ile sonuçlanan dört TUBB3-CFEOM mutasyonu tipik olarak daha hafif kalıtımlanır ve hastalığın daha hafif fenotipleri ile ilişkilidir. Tekrarlayan R262C ve R62Q değişimleri tek taraflı ya da asimetric olabilen izole CFEOM3'e neden olur. Bu tür hastalar başka nörolojik semptomlara sahip değildir, gelişimsel olarak normaldir ve normal beyin görüntülemeye (R62Q) sahiptirler ya da nadir de olsa asimetric bazal ganglionların olduğu ve anterior komisuranın (R262C) incelendiği veya olmadığı durumlar izlenir. A302T değişimi olan hastalarda değişken derecede hastalık fenotipleri, korpus kallosum hipoplazisi ve hafif entelektüel bozukluklar vardır. Tekrarlayan D417N değişimi olan hastalarda ılımlı CFEOM3,

korpus kallosumun arka gövdesinin hipoplazisi ve yetişkinlikte ilerleyici bir aksonal duyuşal polinöropati gelişir, ancak diğer gelişimsel aıllardan normaldirler²¹.

Amino asit değişimleri R262H, R380C, E410K ve D417H ile sonuçlanan dört TUBB3-CFEOM mutasyonu tipik olarak de novo ortaya çıkar ve daha ciddi oküler ve gelişimsel fenotiplerle ilişkilidir; R262H ve E410K, ilişkisiz çoklu probantlarda rapor edilmiştir. R380C hastalarında orta derecede oküler bulgular, hafif orta derece arası zihinsel problemler ve görüntüleme yöntemlerinde ortaya konan korpus kallosum, bazal ganglion, beyin sapı ve serebellar vermis dismorfolojileri vardır. R262H ve D417H değişimleri olan hastalarda şiddetli oküler bulgular, entelektüel problemler ve sosyalleşmede geri kalma , konjenital eklem kontraktürleri ve periferik nöropati izlenir. R262H hastalarının nöro görüntülenmesi bazal ganglionlar ve korpus kallosum anormalliklerini ortaya koymaktadır²¹.

E410K değişimi olan hastalar en derin fenotiplerle ilişkilidir. Birbirleriyle ilişkisi olmayan hastalar, göz hareketlerinde tama yakın bir kısıtlılık ile ciddi, iki taraflı, ekzotropik CFEOM'a ve önemli zihinsel ve sosyal problemlere sahiptirler. Nöro görüntüleme, korpus kallosum ve anterior komissürün agenezisine, santral beyaz cevherin azlığına, koku bulbusu ve koku sulkusunun disgenezine ve hipoplastik kraniyal sinirlerdeki hipoplaziyi gösterir. Bu hastalarda ayrıca, Kallmann sendromu (hipogonadal hipogonadizmi ile anosmi), yüzde dismorfiklikler, vokal kord felci ve aksonal periferik nöropati ve siklik kusma hastalığı geliřir⁹¹.

CFEOM ile ilişkili sekiz TUBB3 polimorfizminin hiçbiri kortikal malformasyonlar ya da nistagmus ile ilişkilendirilmemiştir, MCD ile ilişkili polimorfizmler, kraniyal sinir fonksiyon bozukluğu veya periferik nöropati ile ilişkili değildir çünkü her bir mutasyon grubunun belirli bir çeşitteki mikrotübül fonksiyonlarını değiştirdiği düşünölmektedir²¹.

Doherty ve ark. ek nörolojik belirti veya semptomların yokluğunda CFEOM3 ('izole CFEOM3'), daha önce BN ve DP olarak adlandırılan iki

soyağacında (16q kromozomu ile eşleştirilen) ~% 90 penetrasyon gösteren otozomal dominant bir hastalık olduğunu gösterdi (OMIM # 600638, Şekil S1A, Tablo S1A, B) (88) (98); CFEOM3 geni için kritik bölge 3.5 Mb idi ve D16S498-16qter ile çevriliydi. CFEOM3 genini belirlemek için, kodlayıcı ekzonları ve konumsal intron-ekzon sınırlarını taradılar.

Tischfield ve ark. ilişkisiz 15 soyağacında: 11 soyağacında 784C> T (R262C), üç soyağacında 904G> A (A302T) ve bir soyağacında 185G>A (R62Q) tespit ettiler.

İnsanlarda TUBB3'ün pannöronal ekspresyonu göz önüne alındığında (<http://www.hudsen.org>, HUDSEN İnsan Gen İfade Mekansal Veri Tabanı, ID: 411) çalışma katılımcılarında CFEOM ve ek nörolojik semptomlar tespit ettiler ve daha sonra DNA'yı sekansladılar. Bu probandlardan ilişkisiz 13 soyağacın 5'inde ek heterozigot TUBB3 missense changes belirlediler. 1. ve 4. soyağacında dominant bir şekilde sırasıyla 1249G> C (D417H) ve 1249G>A (D417N) benzer residüler değişmişti. Kalan mutasyonlar, 1138C> T (R380C), 785G> A (R262H) ve 1228G> A (E410K), sırasıyla 1., 2. ve 6. soyağacında bulundu ve her biri, sporadik bir hastalık olarak veya öngörülen şekilde "germline mosaicism" de "de novo" ortaya çıktı. TUBB3 fenotipi ile ayrılan sekiz mutasyondan herhangi biri, sporadik bireylerin ebeveynlerinde ve 1700'den fazla kontrol bireylerinin kromozomunun hiç birinde bulamadılar. Tekrarlayan mutasyonların bağımsız yapısı de novo oluşumları, probandlar arasındaki etnik ve coğrafi çeşitlilik ve hastalığa bağlı haplotipler tarafından desteklenmektedir²¹.

Yaptığımız çalışmada basit konjenital pitoziste TUBB3 geninde CC wild tip aleli hasta grubunda 5 erkek,4kadın hastada gözlenirken, kontrol grubunda 9 erkek,8 kadın bireyde gözleendiği belirlendi. Her iki grup içinde erkeklerde görülme sıklıklarının, kadınlara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi (p=0,613) (p>0,05) (Tablo 13).

Hasta grubunda CG(heterozigot) aleli 17 erkek hastada gözlenirken, kontrol grubunda 10 erkek hastada varolduğu belirlendi. Her iki gruptaki sonuçlara bakıldığında kadın hastaların, erkek hastaların oranlarına göre daha

düşük olduğu gözlemlendi. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,457$) ($p>0,05$) (Tablo 13).

GG mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 9 erkekte,6 kadın hastada gözlenirken, kontrol grubunda 5 kadın ve 3erkek bireyde var olduğu saptandı. Her iki grup açısından bakıldığında ise hasta grubunda daha çok erkek hastalarda gözlemlendiği belirlenirken, kontrol grubunda kadın bireylerinin oranlarının daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,278$) ($p>0,05$) (Tablo 13).

Pattyn ve ark. ARIX/PHOX2A'nın fare ve zebrafalıklarında NIII / NIV gelişimi için gerekli olduğunu gösterdiler ve bir homeodomain transkripsiyon faktörü proteinini kodladığını buldular. CFEOM2'nin otozomal resesif kalıtıldığını ve geni kromozom 11q13.1'de bulunduğunu gösterdiler^{17,18}.

Nakano ve ark., daha önce PHOX2A olarak adlandırılan ARIX'i CFEOM2'de mutasyona uğramış gen olarak tanımladılar. Dört soyağacında üç mutasyon bildirdiler¹⁰⁰.

Yazdani ve ark, iki taraflı ptozis ve ekzotropik şaşılık tespit edilen iki etkilenen kardeşiyle resesif bir İran soyağacında dördüncü bir mutasyon buldu. Bu son ailedeki 439C> T mutasyonu, tanımlanacak ilk nonsense mutasyondur ve ARIX / PHOX2A'yı otozomal resesif CFEOM2 hastalık geni olarak doğruladığını gösterdiler¹⁴.

Wang ve ark., daha önce üç akraba Suudi Arabistanlı ailede (soyağacı BB, BD ve Z) resesif ekzotropik oftalmopleji ve ptozis ile karakterize bir hastalık olan CFEOM2'de mutasyona uğramış genin haritasını çıkardılar. Haplotip analizi, iki büyük aile (BB ve BD) tarafından paylaşılan bir başlangıç mutasyonunun varlığını destekledi²⁰.

Sayuri ve ark idiyopatik superior oblik kas paralizisinin klinik olarak daha hafif bir CFEOM tip 2 varyantı olabileceği hipotezi temelinde, daha önce idiyopatik superior oblik kas felci olan hastalarda ARIX(PHOX2A) ve PHOX2B gen polimorfizmlerini analiz ettiler^{101,102,103}. ARIX ve PHOX2B gen polimorfizmlerinin hastaları normal deneklerle karşılaştırarak idiyopatik superior

oblik kas felci gelişimi için genetik risk faktörleri olabileceğini buldular (104). Ekson 1'in 5'-çevrilmiş bölgesinde (rs140850664) ARIX 153G ile A aleli sıklığını, idiopatik superior oblik kas felci olan hastalarda (8/31,%26) normal deneklere göre (4/54, %7) daha yüksek buldular ve ekzon 3'te PHOX2B 1121A ile C (rs17884724) sadece idiopatik superior oblik kas felci olan hastalarda bulundu, ancak normal deneklerde gösteremediler¹⁰⁴.

Yaptığımız çalışmada Tablo 12'de hasta ve kontrol grupları arasında PHOX2A genine ilişkin bulgular özetlendi. Buna göre CC wild tip alleli hasta grubunda 17 erkek hastada gözlenirken, kontrol grubunda 16 erkek bireyde gözleendiği saptandı. Her iki grup içinde erkeklerde görülme sıklığının, kadınlarda görülme sıklığından daha yüksek olduğu tespit edildi. Buna karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,500$) ($p>0,05$).

Hasta grubunda CT heterozigot alelinde 11 erkek hastada tespit edilirken, kontrol grubunda 8 erkek hastada var olduğu saptandı. Hasta grubunda kadınlarda 5, kontrol grubunda ise 7 kadın birey vardı. Her iki gruptaki toplam sonuçlara bakıldığında kadın hastaların, erkek hastaların oranlarına göre daha düşük olduğu tespit edildi. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,305$) ($p>0,05$) (Tablo 14).

TT mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 3 erkekte gözlenirken, kontrol grubunda 3 kadın hastada rastlandı. Her iki grup açısından erkek hastalarda görülme sıklıklarının, kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlendi. Hasta grubunda TT aleli bulduran 4 birey varken kontrol grubunda toplam 5 bireyde TT aleli buldurmaktaydı. İki grup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,595$) ($p>0,05$) (Tablo 14).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada kontrol ve hasta grupları yaş ve cinsiyet bakımından dengeli oluşturulmuştu aralarında istatistiksel anlamda farklılık yoktu.

TUBB3 geninde hastalığın fenotipi ile ilişkili olmasını beklediğimiz GG mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar kaydedilmedi ($p=0,278$) ($p>0,05$).

PHOX2A geninde hastalığın fenotipi ile ilişkili olmasını beklediğimiz TT mutant aleli sonuçları hasta ve kontrol grubu açısından değerlendirildiğinde İki grup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p=0,595$) ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Sakol PJ, Mannor G, Massaro BM. Congenital and acquired blepharoptosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(5):335–339.
2. SooHoo JR, Davies BW, Allard FD, Durairaj VD. Congenital ptosis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):483–492.
3. Vestal KP, Seiff SR, Lahey JM. Congenital ptosis in monozygotic twins. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1990;6(4):265–268.
4. Griepentrog GJ, Diehl NN, Mohney BG. Incidence and demographics of childhood ptosis. *Ophthalmology* 2011; 118: 1180-1183.
5. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *Journal of medical genetics* 1987; 24: 584-588.
6. Stein A, Kelly JP, Weiss AH. Congenital eyelid ptosis: onset and prevalence of amblyopia, associations with systemic disorders, and treatment outcomes. *J Pediatr*. 2014;165(4):820–824.e2.
7. 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 ve 106(6):636–638.
8. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(2):159–166.
9. Tanpaiboon P, Kantaputra P, Wejathikul K, Piyamongkol W. c. 595–596 insC of FOXC2 underlies lymphedema, distichiasis, ptosis, ankyloglossia, and Robin sequence in a Thai patient. *Am J Med Genet A*. 2010 ve 152A(3):737–740.
10. Marszalek JR, Weiner JA, Farlow SJ, Chun J, Goldstein LS. Novel dendritic kinesin sorting identified by different process targeting of two related kinesins: KIF21A and KIF21B. *J Cell Biol*. 1999 ve 145(3):469–479.
11. 2013, Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know? *Curr Opin Ophthalmol*. ve 24(5):463–477.
12. Bowyer JD, Sullivan TJ. Management of Marcus Gunn jaw winking synkinesis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20(2):92–98.
13. Zafeiriou DI, Economou M, Kolioukas D, Triantafyllou P, Kardaras P, Gombakis N. Congenital Horner's syndrome associated with cervical neuroblastoma. *Eur J Paediatric Neurol*. 2006;10(2):90–92.

14. Yazdani A, Chung DC, Abbaszadegan MR, et al. A novel PHOX2A/ARIX mutation in an Iranian family with congenital fibrosis of extraocular muscles type 2 (CFEOM2). *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):861–865.
15. McMullan TW, Crolla JA, Gregory SG, et al. A candidate gene for congenital bilateral isolated ptosis identified by molecular analysis of a de novo balanced translocation. *Hum Genet*. 2002;110(3):244–250.
16. Engle EC. Applications of molecular genetics to the understanding of congenital ocular motility disorders. *Ann NY Acad Sci*. 2002;956:55–63.
17. Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes Phox2a and Phox2b during neurogenesis. *Development*. 1997;124:4065-75.
18. Guo S, Brush J, Teraoka H et al. Development of noradrenergic neurons in the zebrafish hindbrain requires BMP, FGF8, and the homeodomain protein soulless/Phox2a. *Neuron*. 1999;24:555-66.
19. Heidary G, Engle EC, Hunter DG. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Semin Ophthalmol*. 2008;23:3-8.
20. Wang SM, Zwaan J, Mullaney PB, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2, an inherited exotropic strabismus fixus, maps to distal 11q13. *Am J Hum Genet*. 1998;63:517e25.
21. Tischfield MA, Baris HN, Wu C, et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell*. 2010;140:74-87.
22. Yamada K, Chan WM, Andrews C, et al. Identification of KIF21A mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2218-23.
23. Smith BC. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. St.Louis: Mosby co., 1987.
24. Fralick FB. Surgical anatomy, physiology and the three main operative approaches. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1957; 63: 657. .
25. Oküloplasti: Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, 2003. .
26. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 1998.
27. Aydın P, Akova YA. *Temel göz hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001. .
28. Maden A. *Oküloplastik Cerrahi*. İzmir: Punto Yayıncılık, 1995.

29. Lakrimal Sistem Hast ve Oküloplastik Cerrahi Kurs Kitabı. XI. Ulusal Oftalmoloji Kursu.Yıldırım Ofset Basımevi. Ankara, Ekim 1991.
30. Tyers AG, Collin JRO. Colour Atlas of Ophthalmic Plastic Surgery.ButterworthHeinemann, 2001.
31. Ömer Faruk Recep , Göz Anatomisi.Dünya Kitapları Kitabevi. 2015.
32. Collin JRO. A manuel of systematic eyelid surgery. 3rd ed. Churchill-Livingstone Edinburg: Elsevier, 2006.
33. Collin JRO. A manual of systematic eyelid surgery, Elsevier Health Sciences. Churchill- Livingstone, Edinburgh, 2nd edition, 2006; pp: 1-6,989.
34. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2003-2004 section 7: Orbit,eyelids and lakrimal system.San Francisco,2003.
35. Zide BM. Surgical Anatomy Around the Orbit. Lippincott Williams&Wilkins, 2006.
36. Kaufman PL, Alm A. Adler's physiology of the eye, Mosby. St Louis, MO, 10th edition, 2003; pp 16-29.
37. Kanski JJ. Disorders of the eyelids. Clinical Ophthalmology, Butterworth-Heinemann. Oxford, UK, 3rd edition, 1994; pp 20-26.
38. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Mosby, 2nd edition, 2004 .
39. Hammond G, Thompson T, Proffitt T, Driscoll T. Functional significance of the early component of the human blink reflex. Behav Neurosci 1996; 110: 7-12.
40. J.-G. Gehricke, E.M. Ornitz and P. Siddarth. Differentiating between reflex and spontaneous blinks using simultaneous recording of the orbicularis oculi electromyogram and the electro-oculogram in startle research. Int J Psychophysiol 2002; 44: 261-268.
41. Schaefer AJ, Schaefer DP. Classification and correction of ptosis. In: Stewart WB, editors. Surgery of Eyelid, Orbit, and Lacrimal System. Ophthalmology Monographs 8, San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology. 1994: 84-133.
42. Edmonson BC, Wulc AE. Ptosis evaluation and management. Otolaryngologic clinics of North America 2005; 38: 921-946.
43. Renowden SA, Harris KM, Hourihan MD. Isolated atraumatic third nerve palsy: clinical features and imaging techniques. The British journal of radiology 1993; 66: 1111-1117.

44. Ahmad SM, Della Rocca RC. Blepharoptosis: evaluation, techniques, and complications. *Facial plastic surgery* 2007; 23: 203-215.
45. Hornblass A. *Oculoplastic, Orbital and Reconstructive Surgery*. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1998.
46. Daxonas MT, Anderson LR. *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1984.
47. Katowitz JA. *Pediatric Oculoplastic Surgery*. New York: Springer, 2002.
48. Wobig JL, Dailey RA. *Oculofacial Plastic Surgery: Face, Lacrimal System & Orbit* New York: Thieme Medical Publishers, 2004.
49. Leatherbarrow B. *Oculoplastic Surgery*. 2nd ed. Dunitz, London: Informa healthcare, 2002.
50. Freuh HR. The mechanistic classification of ptosis. *Ophthalmology* 1980; 87: 1019-1021.
51. Fagien S. *Putterman's Cosmetic Oculoplastic Surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008.
52. Banaz A, Arslan MO. Ptozis cerrahisinde levator fonksiyonunun yeri. *T Oft Gaz* 2001; 31: 159-165.
53. Nerad JA. *Evaluation and treatment of the patient with ptosis*. St. Louis: Mosby, 2001.
54. Callahan M, Beard C. *Beard's Ptosis*. 4th ed. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Company, 1990.
55. Carter RS. *Internal Ophthalmology Clinics, Advances in Ophthalmic Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
56. Lin LK, Uzcategui N, Chang EL. Effect of surgical correction of congenital ptosis on amblyopia. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2008; 24: 434-436.
57. Hornblass A, Kass LG, Ziffer AJ. Amblyopia in congenital ptosis. *Ophthalmic Surg* 1995; 26: 334-337.
58. Dray JP, Leibovitch I. Congenital ptosis and amblyopia: a retrospective study of 130 cases. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 2002; 39: 222-225.
59. Anderson RL, Baumgartner SA. Strabismus in ptosis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1062-1067.

60. Putman JR, Nunery WR, Tanenbaum M. Blepharoptosis. New York: Raven Press, 1985.
61. Weinberg DA, Lesser RL, Vollmer TL. Ocular myasthenia: a protean disorder. *Survey of ophthalmology* 1994; 39: 169-210.
62. Tomsak RL, Levine MR. Handbook of neuro-ophthalmology and orbital disease. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004.
63. Lane CM, Collin JR. Treatment of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 290-294.
64. Albert DM, Miller JW, Azar DT et al. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology (Vol. 4). In: J. E. Cohan, & T. Perkins (Eds.). 2008.
65. Fujiwara T, Matsuo K, Kondoh S et al. Etiology and pathogenesis of aponeurotic blepharoptosis. *Annals of Plastic Surgery* 2001; 46.1: 29-35.
66. Richard LA, Dennis DG. Aponeurotic defects in congenital ptosis. *Ophthalmology* 1979; 86.8: 1493-1499.
67. Deady JP, Price NJ, Sutton GA. Ptosis following cataract and trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 283-285.
68. Collin JRO. Blepharochalasis A review of 30 cases. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 1991; 7.3: 153-157.
69. Beard C. A new classification of blepharoptosis. *International Ophthalmology Clinics* 1989; 29.4: 214-216.
70. Çakar PM, Sargon MF, Göka , Aktekin M, Fırat E:Doğumsal Ptoziste Levator Palpebra Superior Kasının Histopatolojisi. *T Oft Gaz.* 1998;28:71-73.
71. Sutula F.C. Histological changes in congenital and acquired blepharoptosis. *Eye* 1988; 2.2: 179-184.
72. Berry-Brincat A, Willshaw H. Paediatric blepharoptosis: a 10-year review. *Eye (Lond).* 2009; 23: 1554-1559.
73. Daroff RB. Chronic progressive external ophthalmoplegia: A critical review. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 845-850.
74. Morley AM, Tumuluri K, Meligonis G et al. Myopathic ptosis following posterior sub-Tenon's triamcinolone acetate injection. *Eye (Lond.)* 2009; 23-3: 741-742.
75. Walton KA, Lawrence MB. Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 357-363.

76. Pratt SG, Beyer CK, Johnson CC. The Marcus Gunn phenomenon. A review of 71 cases. *Ophthalmology* 1984; 91(1): 27-30.
77. Engle EC, Castro AE, Macy ME, et al. A gene for isolated congenital ptosis maps to a 3-cM region within 1p32-p34.1. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1150e7.
78. McMullan TF, Collins AR, Tyers AG, et al. A novel X-linked dominant condition: X-linked congenital isolated ptosis. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1455e60.
79. Kostich WA, Sanes JR. Expression of zfh-4, a new member of the zinc finger-homeodomain family, in developing brain and muscle. *Dev Dynamics.* 1995;202:145e52.
80. Gutowski NJ, Bosley TM, Engle EC. 110th ENMC International Workshop: the congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). Naarden, The Netherlands, 25e27 October 2002. *NMD.* 2003;13:573e8.
81. Miller NR, Kiel SM, Green WR, et al. Unilateral Duane's retraction syndrome (Type 1). *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1468e72.
82. Harrad RA, Graham CM, Collin JR. Amblyopia and strabismus in congenital ptosis. *Eye (Lond).* 1988;2:625e7.
83. DeRespinis PA, Caputo AR, Wagner RS, et al. Duane's retraction syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1993;38:257e88.
84. Hotchkiss MG, Miller NR, Clark AW, et al. Bilateral Duane's retraction syndrome. A clinical-pathologic case report. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:870e4.
85. Calabrese G, Telvi L, Capodiferro F, et al. Narrowing the Duane syndrome critical region at chromosome 8q13 down to 40 kb. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:319e24.
86. El Essawy R, Elsada MA. Clinical and demographic characteristics of ptosis in children: a national tertiary hospital study. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:356e60.
87. Traboulsi EI. Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:373e89.
88. Mackey DA, Chan WM, Chan C, et al. Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles maps to the FEOM3 locus. *Hum Genet.* 2002;110:510e2.

89. Yamada K, Andrews C, Chan WM Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet.* 2003 Dec;35(4):318-21.
90. Liu G, Chen X, Sun X Maternal germline mosaicism of kinesin family member 21A (KIF21A) mutation causes complex phenotypes in a Chinese family with congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Mol Vis.* 2014 Jan 6;20:15-23.
91. Sheena Chew, Ravikumar Balasubramanian, Wai-Man Chan A novel syndrome caused by the E410K amino acid substitution in the neuronal β -tubulin isotype 3 *Brain.* 2013 Feb;136(Pt 2):522-35.
92. Davis G, Chen C, Selva D. Marcus Gunn syndrome. *Eye (Lond).* 2004;18:88e90.
93. Pavesi G, Medici D, Macaluso GM, et al. Unusual synkinetic movements between facial muscles and respiration in hemifacial spasm. *Mov Disord.* 1994;9:451e4.
94. Zafar SN, Khan A, Azad N, et al. Ptosis associated with monocular elevation deficiency. *J Pak Med Assoc.* 2009;59:522e4.
95. Mirzai H, Baser EF. Congenital Horner's syndrome and the usefulness of the apraclonidine test in its diagnosis. *Indian J Ophthalmol.* 2006;54:197e9.
96. Gutowski NJ, et al. *Arch Dis Child* 2015;0:1–4. doi:10.1136/archdischild-2014-307035.
97. Miyake N, Chilton J, Psatha M, et al. Human CHN1 mutations hyperactivate α 2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science* 2008; 321:839–43.
98. Doherty, E. et al. CFEOM3: a new extraocular congenital fibrosis syndrome that maps to 16q24.2-q24.3. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 1687–1694 (1999).
99. Engle, E.C. et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ann. Neurol.* 41, 314–325 (1997).
100. Nakano M, Yamada K, Fain J,. Homozygous mutations in ARIX(PHOX2A) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2. *Nat Genet* 2001;29:315–20.

101. Imai, S., Matsuo, T., Itoshima, E. & Ohtsuki, H. Clinical features, ARIX and PHOX2B nucleotide changes in three families with congenital superior oblique muscle palsy. *Acta Med. Okayama* 62, 45–53 (2008).
102. Jiang, Y., Matsuo, T., Fujiwara, H., Hasebe, S., Ohtsuki, H. & Yasuda, T. ARIX gene polymorphisms in patients with congenital superior oblique muscle palsy. *Br. J. Ophthalmol.* 88, 263–267 (2004).
103. Jiang, Y., Matsuo, T., Fujiwara, H., Hasebe, S., Ohtsuki, H. & Yasuda, T. ARIX and PHOX2B polymorphisms in patients with congenital superior oblique muscle palsy. *Acta Med. Okayama* 59, 55–62 (2005).
104. Genotype–phenotype in idiopathic superior oblique muscle palsy SI Ohkubo et al.



KISALTMALAR

GG:Guanin alelleri

CG:Sitozin-Guanin alelleri

CT:Sitozin-Timin alelleri

TT:Timin-Timin alelleri

LPS:levator palpebra süperior

CN:Cranial nevre

CFEOM:Congenital fibrosis of extraocular muscle

MM:milimetre

N:nervus

SN:saniye

EMG:ELEKTROMİYOGRAM

MRM:Marjin refle mesafesi

KPEO:Kronik progresif eksternal oftalmoplaji

CC:santimetreküp

MG:miligram

ML:mililitre

MR:Manyetik rezonans

BT:Bilgisayarlı tomografi

EKG:Eletrokardiyogram

CCDD:Konjenital kranial disinervasyon bozukluğu

DRS:Duane retraksiyon sendromu

BPES:Blefarofimozis epikantus inversus

DNA:Deoksiribonükleikasit

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1. TUBB3 ve PHOX2A genlerinin prob dizileri	43
Tablo 2. Real-Time PCR Bileşenleri	43
Tablo 3. Real-Time PCR Döngüsü	44
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından incelenmesi	46
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş grupları açısından incelenmesi	46
Tablo 6. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından sağ pitoz varlıklarının incelenmesi	48
Tablo 7. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından sol pitoz varlıklarının incelenmesi	48
Tablo 8. Hasta gruplarının cinsiyet değişkenleri açısından bilateral pitoz varlıklarının incelenmesi	49
Tablo 9. Hasta gruplarında sağ pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi	49
Tablo 10. Hasta gruplarında sol pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi	50
Tablo 11. Hasta gruplarında bilateral pitoz varlığı ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi	50
Tablo 12. Hasta gruplarının cinsiyetleri ile TUBB3 ve PHOX2A bulgularının incelenmesi	51
Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının TUBB3 alt boyutlarının cinsiyet açısından incelenmesi	52
Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının PHOX2A alt boyutlarının cinsiyet açısından incelenmesi	53
Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının yaş düzeyleri açısından TUBB3 değerlerinin incelenmesi	53
Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının yaş düzeyleri açısından PHOX2A değerlerinin incelenmesi	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller

Şekil 1. Hasta grubunda yer alanların sağ pitoz varlıklarına ilişkin bulgular 46

Şekil 2. Hasta grubunda yer alanların sol pitoz varlıklarına ilişkin bulgular 46

Şekil 3. Hasta grubunda yer alanların bilateral pitoz varlıklarına ilişkin bulgular 47



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU




Sayı : 78017789/050.01.04/E.804177
Konu : Etik Kurul

02/08/2018

Sayın Prof. Dr. Mehmet Atilla ARGİN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Konjenital Ptozisli Hastalarda *PHOX2A* ve *TUBB3* Gen Mutasyonlarının Araştırılması" adlı araştırmaya ilişkin 01/08/2018 tarihli ve 2018/321 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Kurul Başkanı

EKLER:

- 1- Kurulun 01/08/2018 tarihli ve 2018/321 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)