



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OKÜLER ALBİNİZM HASTALARINDA KLİNİK BULGULARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ÖZCAN

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OKÜLER ALBİNİZM HASTALARINDA KLİNİK BULGULARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ÖZCAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. E. Betül TÜRKOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŐEKKÜR

Tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. E. Betül TÜRKOĞLU'na, eğitim sürecimde engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. K. Cemil APAYDIN, Prof. Dr. İclal YÜCEL, Prof. Dr. Yařar DURANOĐLU, Prof. Dr. Yusuf AKAR, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL, Doç. Dr. A. Burak BİLGİN ve Doç. Dr. H. Deniz İLHAN' a teőekkür ederim.

Tezime alabileceğim hastaları bana yönlendiren ve yazımı aşamasında emeği geçen değerli meslektaşlarım, kliniğimiz hemşire ve personeline, çalışmamın istatistiksel analizini planlayan ve yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Biliřim ana bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Uęur BİLGE'ye teőekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her döneminde her konuda desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Melanin.....	3
2.1.1. Melaninin Fonksiyonları.....	3
2.1.2. Melanin Tipleri	4
2.2. Albinizm.....	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etyoloji ve Patogenez	7
2.2.4. Klinik Özellikleri	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İris Transillüminasyonu.....	17
3.2. Maküler Saydamlık	17
3.3. Foveal Hipoplazi	18
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
5. BULGULAR	20
6. TARTIŞMA	23
7. SONUÇLAR	31
8. ÖZET	33
9. ABSTRACT	34
10. KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP3B1	β -3 subunit of adaptor protein 3 complex(Adaptör protein 3 kompleksinin β -3 subuniti)
BLOC	Biogenesis of Lysosome-Related Organelles Complex (Lizozom ilişkili organeller kompleksinin biyogenezi)
CHS	Chediak-Higashi Sendromu
DOPA	Dihidroksifenilalanin
DTNBP1	Dysbindin (Disbindin)
HPS	Hermansky-Pudlak Sendromu
LYST	Lysosomal trafficking regulator (Lizozomal trafik düzenleyicisi)
MATP	Membrane-associated transporter protein (membran ilişkili transport proteini)
OA	Oküler Albinizm
OKA	Okülokutanöz Albinizm
OKT	Optik Koherens Tomografi
VEP	Visual Evoked Potential (Görsel uyarılmış potansiyel)
TYR	Tyrosinase (Tirozinaz)
TYRP1	Tyrosinase-related protein-1 (Tirozinaz ilişkili protein 1)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ömelanin ve Feomelaninin kimyasal yapıları	4
Şekil 2.2. Ömelanin ve feomelanin biyosentezi.....	6
Şekil 2.3. OKA1A, saç rengi veya cilt pigmenti içermez ve iris yarı saydamlığı vardır(14).....	10
Şekil 2.4. OKA1B, altın sarısı saç rengi görülür(14).....	11
Şekil 3.1. İris transillüminasyonu ve maküla saydamlığı dereceleri (52).....	17
Şekil 3.2. Foveal hipoplazi derecelendirilmesi(53).....	18

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Albinizmin Özellikleri	8
Çizelge 3.1. Foveal hipoplazi derecelendirmesi	18
Çizelge 5.1. Olgularda ölçülen refraksiyon kusurlarının dağılımı	20
Çizelge 5.2. Görme keskinliği, iris transillüminasyon maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi evreleri	22
Çizelge 5.3. Görme keskinliği ile iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi arasındaki ilişki	23
Çizelge 6.1. Literatürdeki albinizm hastalarındaki refraksiyon kusurlarının karşılaştırılması	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Albinizm melanin yapımındaki azalma veya melanin yapımının olmaması ile kendini gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Tutulan dokulara göre ikiye ayrılabilir. Oküler albinizm (OA) sadece gözlerin tutulduğu, okülokütanöz albinizm (OKA) ise göz, deri ve saçın pigmentasyonunda yaygın bir azalmayla karakterize, melanin biyosentezi bozukluklarının hereditör bir grubudur(1). Prevalansı dünya genelinde önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 1/17.000'dir(2).

İntrauterin gelişim sırasında gözde melanin sentezi yollarını etkileyen pek çok mutasyon gösterilmiştir. Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı geçiş gösterebildiği gibi sporadik olarak da izlenebilmektedir. Ayrıca Hermansky-Pudlak, Chediak Higashi sendromu gibi sendromlara eşlik edebilir. Bu değişkenlik klinik tabloya hastalığın farklı etkilenme dereceleri ve farklı fenotipleri olarak yansımaktadır.

Oküler sistemdeki değişiklikler spesifik olup, tanısal önem taşımaktadır. OKA ve OA'in bütün tiplerinde değişik derecelerde konjenital nistagmus, fotofobi, irisin ve retinal epitelin hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi, kırma kusurları, azalmış görme keskinliği ve bazen renkli görmeye bozulma vardır(3). En temel değişiklik optik sinirlerin yanlış rotası, optik kiazmadaki aşırı çaprazlaşma ile birlikte izlenir. Strabismus ve azalmış stereopsis ile sonuçlanır(1). Bu anormal çaprazlaşan lifler monooküler görsel uyarılmış potansiyel (visual evoked potential, VEP) ile gösterilebilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar genellikle tanımlayıcı yapıda olup son yıllarda iris transillüminasyon dereceleri, foveal hipoplazi varlığı ve bu bulguların görme keskinliği üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Sheth ve ark. 55 albinizmlili hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında iris transillüminasyon derecesi, fovea kalınlığı, nistagmus yoğunluğu ve VEP asimetrisini, cilt ve saç pigmentasyonu gibi diğer fenotipik özellikler ile karşılaştırmışlar ve anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir(4).

Chen Wang ve ark., 70 albinizmlı hastada iris transillüminasyonunda fotografik görüntüler olarak sekiz ölçekli bir skala oluşturmuşlardır. İris transillüminasyon defekti oranı ile görme keskinliği kaybı arasında yüksek düzeyde bir korelasyon saptamışlardır(5).

Bu çalışmada albinizm tanısı alan hastaları klinik olarak değerlendirmeyi ve sonuçlarla görme keskinliği arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Melanin

Melanin organizmaların çoğunda bulunan bir pigmenttir. Melanositler ise melanin üretiminden sorumlu hücrelerdir. Melanositler deride (epidermisin bazal tabakasında), gözde (retina pigment epiteli ve koroidde), saç matriksinde (damarsal alanda), mukoza membranında ve santral sinir sisteminde (beyindeki dokularda ve nöronların içinde) bulunurlar(6).

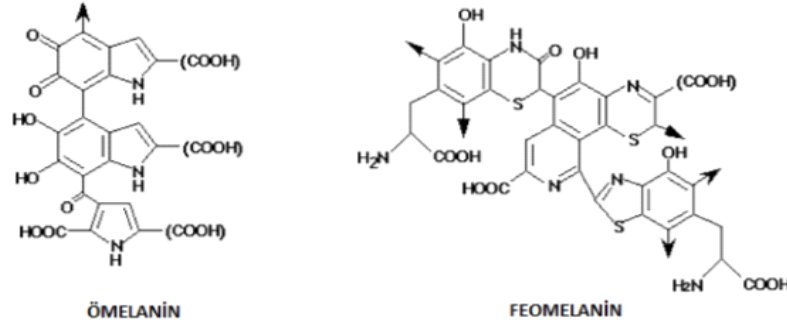
Melanositler; ışık mikroskobu altında saydam olarak görünürler ve yüksek farklılaşma özelliğine sahip hücrelerdir. İyi gelişmiş endoplazmik retikulum, mitokondri ve protein sentezi sağlayan golgi aygıtı içerirler. Melanositlerin melanin üretiminde görev aldığı bilinmektedir. Melanositler buldukları hücreyi güneş ışınlarının zararlı radyasyon etkisinden korumaktadırlar. Özellikle vücudun dış yüzeyini kaplayan epitel hücreleri, melanin bakımından oldukça zengindir.

2.1.1. Melaninin Fonksiyonları

Melaninin işlevi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Birçok canlıda çeşitli görevleri bulunmasına rağmen melanin, insanda özellikle göz, saç ve kulakta renk pigmenti olarak görev alır. Deride ise melanin, ultraviyole radyasyonuna (UVR) karşı fotokoruma sağlar. Melaninin bu fonksiyonları albino bireylerde gözlenmemektedir. Melanin, 300 nm üstündeki dıga boyuna sahip (atmosfer yoluyla geçemeyen kısa dalga boyları) elektromanyetik radyasyonun zararlı etkilerine karşı son derece etkili bir güneş korucuyusu olarak bilinir. Melanin tarafından UVR absorpsiyonu ve dolayısıyla koruma fonksiyonu, nükleik asit ve proteinlerin hasarının en fazla olduğu kısa dalga boylarında artarken, görülebilir dalga boyunda (400 nm'den büyük) ise azalmaktadır. Morötesi ışınım veya ultraviyolenin dalga boyu 10-400 nm arasındadır. İnsan gözü 400-700 nm dalgaboyuna duyarlıdır ve bunun dışındaki ışınmaları algılamamaktadır(7,8).

2.1.2. Melanin Tipleri

Ömelanin, feomelanin ve nöromelanin olmak üzere üç tip melanin bulunmaktadır (Şekil 2.1). Ömelanin ve feomelaninin insan saç ve derisinde bulunabilirken, ömelanin bireylerde en çok görülen melanin tipidir ve eksikliğinde albinizm görülmektedir(9).



Şekil 2.1. Ömelanin ve Feomelaninin kimyasal yapıları

a) Ömelanin

Ömelanin bulunduğu yerler; deri, saç ve areoladır. Saçın siyah, gri, kahverengi ve sarı renklerde olmasını sağlamaktadır. Özellikle koyu tenli bireylerde ömelaninin daha fazla bulunduğu bilinmektedir.

Ömelaninin siyah ve kahverengi ömelanin olmak üzere iki farklı tipi vardır. Diğer pigmentlerin yokluğunda, siyah ömelaninin küçük bir miktarı gri saç rengine, kahverengi ömelaninin küçük bir miktarı ise sarı saç rengine dönüşmektedir.

b) Feomelanin

Feomelanin saç ve deride bulunmaktadır. Hem açık tenli hem de koyu tenli bireylerde bulunduğu bilinmektedir. Özellikle kızıl saçlı bireyler büyük miktarlarda feomelanine sahiptir. Feomelanin, güneşin ultraviyole ışınlarıyla etkilendiğinde karsinojenik olabilir.

Ömelanin ve feomelanin dışında bir de nöromelanin bulunmaktadır.

c) Nöromelanin

Nöromelanin, beyin çekirdeğinde pigment taşıyan nöronlarda koyu pigment olarak bulunur. İnsanlarda bu çekirdekler doğum sırasında pigmente değildir. Yetişkin döneme geçişle birlikte pigmentasyon gelişmektedir. Nöromelanin çoğu insanın yaşamı boyunca yüksek seviyelerde bulunur ancak çeşitli nörodejeneratif hastalıkların varlığında pigmentli nöronların kaybı görülmektedir.

d) Ömelanin ve Feomelanin Biyosentezleri

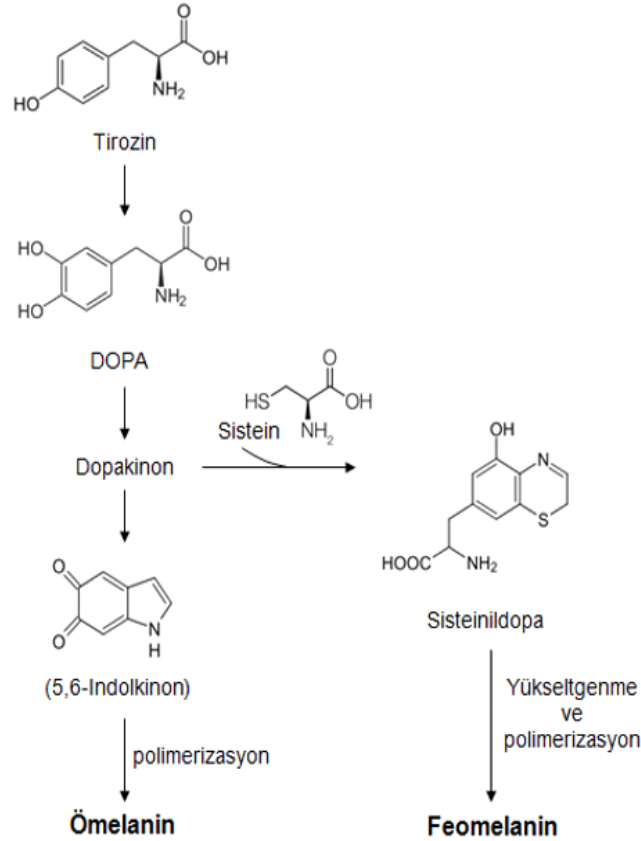
İnsanda deri rengi, melanosit sayısına göre değil de feomelanin ve ömelaninin kimyasal bileşimi, şekli, büyüklüğü ve dağılımına göre belirlenmektedir. İnsan pigmentasyonundaki farklılıkların, genetik olarak kontrol edilen ve melanin üreten, ömelanin içeriğindeki değişiklikler sonucu olduğu anlaşılmıştır (9-10).

Melanin oluşumu (melanogenezis), birçok proteinin etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir. Tirozin amino asidi melaninin en önemli yapı taşıdır. Tirozin amino asidinin, tirozinaz enzimi (organizmada pigment oluşumundan sorumlu enzim) kontrolünde “Dopa” (dihidroksifenilalanin-dihydroxyphenylalanine) molekülü ile birleşmesiyle melanin sentezinde gerekli olan “Dopakinon” adı verilen monomerler (yapıtaşları) sentezlenmektedir. Bu monomerler de 5,6-Indolkinon’a dönüştürülür. Buradan polimerizasyon ile ömelanin elde edilir. Ömelanin biyosentezi; tirozin ve tirozin benzeri protein ile kimyasal dopakinon ile gerçekleşmektedir. Bu proteinler de melaninin hücredeki sayı ve özelliğini belirlemektedir (11-13).

Feomelanin biyosentezi de ömelanin sentezine benzer ancak sistein amino asidi varlığındaki yolda gerçekleşmektedir. Tirozin amino asidi biyosentetik yoldan ilk olarak tirozinaz enzimi yardımı ile L-DOPA'ya ve hemen ardından dopakinona yükseltgenir. Daha sonra sistein ile beraber sisteinildopa'ya dönüştürülür. Bu aşama sonrasında yükseltgenme ve polimerizasyon ile feomelanin sentezlenir (Şekil 2.2).

Melanin oluşumundan belirtilen proteinler sorumlu olmakla birlikte, melaninin olgunlaşmasından da sorumlu birçok protein mevcuttur. Diğer birçok

kimyasal molekülde olduğu gibi melanin sentezinde de birden fazla gen bölgesi görev almaktadır. Melanin eksikliğinde görülen albinizm sendromunun farklı tiplerinin oluşu da, melanin sentezinde birden fazla basamak olduğunun bir göstergesidir.



Şekil 2.2. Ömelanin ve feomelanin biyosentezi

2.2. Albinizm

2.2.1. Tanım

Albinizm; göz, deri ve saçın pigmentasyonunda yaygın bir azalmayla karakterize melanin biyosentezi bozukluklarının hereditör bir grubudur.

2.2.2. Epidemiyoloji

Birçok popülasyonda 17.000'de bir görülme sıklığına sahip olan Okülökutanöz Albinizm (OKA) en sık görülen kalıtsal generalize

hipopigmentasyon bozukluğudur. OKA'nın bilinen dört farklı tipi bulunmaktadır. OKA1 ve OKA2 en sık görülen tipleridir. Sırasıyla yaklaşık olarak OKA'in dünya çapında %40 ve % 50 sini oluşturmaktadırlar(14). OKA2'nin beyaz ırkta 30.000-36.000 de bir sıklıkta görüldüğü ve Birleşik Devletler'de siyahilerde 10.000 - 17.000'de bir görüldüğü bildirilmektedir(15-17).Ancak sahra altı afrikalılarda oran 1400-1700'de bir olarak izlenmektedir(18,19). Genelde OKA3 ve OKA4 çok daha az sıklıkta görülmektedir. Güney Afrika'da siyahilerde ülkelerindeki OKA3 ile ilişkili ruföz OKA fenotipi yaklaşık olarak 1/8500 olarak bildirilirken, OKA4 Japonya'daki tüm OKA vakalarının% 27'sini oluşturmaktadır(20,21).

Hermansky-Pudlak sendromu özellikle hastaların çoğunluğunun bulunduğu Porto Riko'nun karayip adası haricindeki kuzeybatı bölgesinde 1/1800 görülme insidansına sahiptir(22). Chediak-Higashi sendromu ise oldukça nadir görülmektedir.

2.2.3. Etyoloji ve Patogenez

Albinizm, pigment hücrelerinin normal tamamlayıcısının işlev bozukluğundan kaynaklanır. Bu da kutanöz pigmentasyonun tamamen veya kısmen kaybolmasına neden olur. OKA alt tipleri ve sistemik bulgularla birlikte albinizm sendromları da dahil olmak üzere albinizm formları ya melanin biyosentezindeki enzimatik kusurlardan, melanin oluşumuna müdahale eden melanozomal kusurlardan ya da proteinlerin hücre içi taşınma ve lokalizasyonundaki melanin biyosentezindeki problemlerden kaynaklanmaktadır. Çizelge 2.1'de albinizmin bu özelliklerinden bahsedilmiştir(14).

Çizelge 2.1. Albinizmin Özellikleri

Hastalık	Kromozom	Gen Lokalizasyonu	Protein [Lizom ile İlgili Organeller Kompleksinin Biyogenezi (BLOK)]	Ayırt Edici Özellikler
Okülokutanöz albinizm tip1	11q21	<i>TYR</i>	Tyrosinase/TYR	Type 1A—pigmentsiz Type 1B—biraz pigmentli
Okülokutanöz albinizm tip2	15q11.2-q12	<i>P</i>	Pink protein/P	Görünür pigmentasyon; nevüsler ve çiller
Okülokutanöz albinizm tip3	9p23	<i>TYRP1</i>	Tyrosinase-related protein-1/ TYRP1	OKA2 fenotipine benzer. Rufuslu (kırmızı) albinizm içeren fenotip.
Okülokutanöz albizim tip4	5p	<i>MATP</i>	Membrane-associated transporter protein/MATP	OKA2 fenotipine benzer. Asya biyocoğrafik kökenli bireylerde en yaygın olanıdır.
Hermansky-Pudlak Sendromları				
Tip1	10q24	<i>HPS1</i>	HPS1 (BLOC-3)	Pulmoner fibrozis ilişkili; trombosit yoğun granülleri yokluğunda her türlü HPS
Tip2	15q15	<i>AP3B1</i>	adaptör protein3 kompleksi / AP3B1'in β -3 altbirimi	
Tip3	3q24	<i>HPS3</i>	HPS3 (BLOC-2)	
Tip4	22q11.2-q12.2	<i>HPS4</i>	HPS4; maya CCZ1 (BLOC-3) ile uzak homoloji	Pulmoner fibrozis ilişkili
Tip5	11p14	<i>HPS5</i>	HPS5 (BLOC-2)	
Tip6	10q24.32	<i>HPS6</i>	HPS6 (BLOC-2)	
Tip7	6p22.3	<i>DTNBPI</i>	Dysbindin (BLOC-1)	
Tip8	?	<i>BLOC1S3</i>	BLOC1S3 (BLOC-1)	
Chediak–Higashi Sendromu	1q43	<i>LYST</i>	Lysosome trafficking/LYST	Nötrofillerde dev peroksidaz pozitif lizozomal granüller

2.2.4. Klinik Özellikleri

Her ne kadar albinizm tipleri ile ilişkili pigmenter anomaliler çok çeşitlilik gösterse de, bütün albinizm tiplerinde, azalmış görme keskinliği, nistagmus, optik sinirin optik kiazmada yanlış yönlendirilmesi ve foveal hipoplazi ortak olarak görülmektedir(14). Bu sadece insanlarda değil aynı zamanda diğer albino memelilerde de tarif edilmiştir(23,24). Albino transgenik farelerde tirozinaz ve

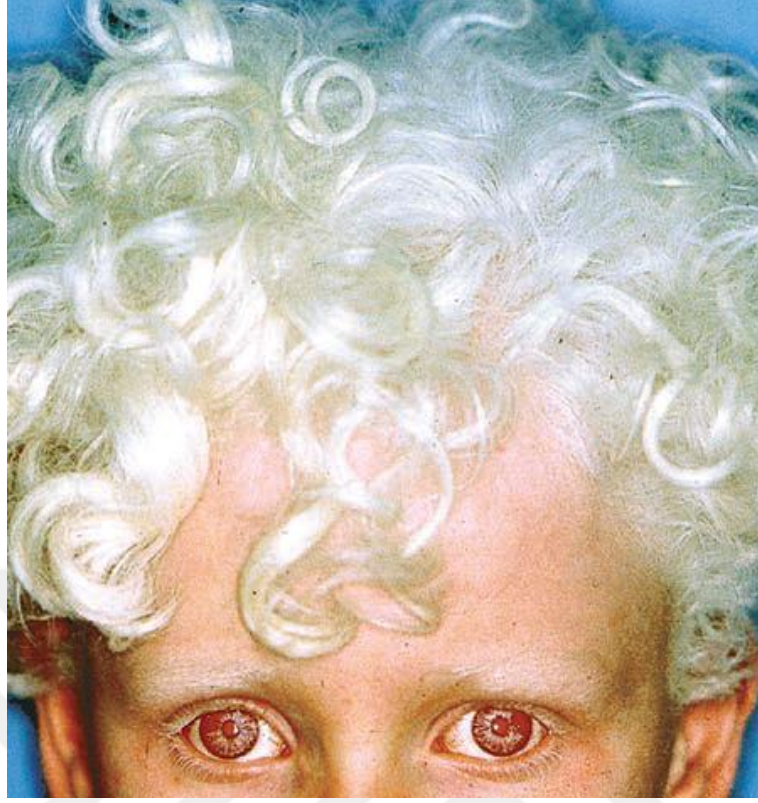
tirozin hidroksilazın her ikisini de ifade etmek için tirozinaz promotörü kullanan deneyler, tirozinazın tirozin hidroksilaz aktivitesinin, gelişme sırasındaki optik bozunma noktasındaki retinal projeksiyonların doğru yönlendirilmesini sağlamak için özellikle önemli olduğunu düşündürmektedir(25,26).

Albinizmin göz bulguları büyük ölçüde değişim gösterebilir. OKA ve oküler albinizm (OA)'in bütün tipleri değişik derecelerde konjenital nistagmus, iris saydamlığına yol açan iris hipopigmentasyonu, retina epitelinin hipopigmentasyonu, foveal hipoplazi, kırma kusurları ve 20/60'dan 20/400 aralığında genellikle azalmış görme keskinliği ve bazen renkli görmede bozulma vardır(2,3). Fotofobi belirgin olabilir. Karakteristik bir bulgu optik sinirlerin seyrinin bozulması (optik kiazmada fibrillerin aşırı çaprazlaşması), ki bu durum şaşılıkta ve steropsiste azalma ile sonuçlanabilir(27).

Gerek klinik muayene bulguları ve gerekse histopatolojik çalışmalar bu tip hastalarda normal foveal diferansiyasyonun bozuk olduğunu göstermiştir(28). Foveanın detaylı kesitlerini incelememize yardımcı olan ve bir nevi in-vivo optik biopsi olanağı sağlayan optik koherens tomografi (OKT) cihazları okülökutanöz albinizm olgularında foveadaki yapısal değişiklikleri gösterebilir(29,30).

OKA ve OA olan hastalarda fundus otofloresansda foveal blokajın kaybolması da tanıda başvurulabilecek önemli bir yöntemdir. Rodanant ve arkadaşları albinizmi olan olguda FOF görüntülemenin önemli bir tanısal yöntem olduğunu göstermişlerdir(31).

Okülökutanöz Albinizm Tip 1. OKA1 TYR geninin mutasyonlarından kaynaklanan melanositik enzim tirozinazın fonksiyon kaybıyla oluşur(32-34). Boş mutasyonlar, toplam fonksiyon kaybıyla ilişkilidir ve pigment oluşumu (OKA1A) yoktur, "sızdıran" mutasyonlar, bazı işlevleri muhafaza eden ve bir kısım pigment oluşumuyla (OKA1B) bağlantılı bir enzimle sonuçlanır.(OKA1B). Beyaz ırkta OKA1, albinizmin en yaygın türüdür.



Şekil 2.3. OCA1A, saç rengi veya cilt pigmenti içermez ve iris yarı saydamlığı vardır(14).

OCA1A'lı bireylerden alınan DNA analizleri, TYR geninde çok sayıda farklı mutasyon olduğunu göstermiştir. Bu mutasyonlar, missense, nonsense, frameshift, splice site ve delesyon mutasyonlarını içerir. OCA1'li bireylerin çoğu, farklı mutant maternal ve baba allelleri olan bileşik heterozigotlardır(20).

OCA1A'da veya klasik tirozinaz negatif OKA'da cilt, saç ve gözlerde melanin sentezlenemediğinden, karakteristik "albino" fenotipi oluşur(14). Etkilenen kişiler beyaz saçlı, beyaz ciltli ve mavi gözlüdür. Olgunlaştıkça herhangi bir değişiklik olmaz. Fenotip, tüm etnik gruplarda ve her yaşta aynıdır (Şekil 2.3). Saç, güneş ışınlarına ve / veya şampuan kullanımına bağlı olarak protein ierğinin denatüre edilmesinden dolayı hafif sarı bir tona dönüşebilir. İrisler yarı saydamdır. Hayatın erken saatlerinde pembe görünür ve zamanla genellikle gri-mavi bir renge dönüşür. Amelanotik nevüslerin mevcut olabilmemesine rağmen, deride depigmente lezyonlar gelişir. Cilt ve saç bulb melanositlerinin yapısı normaldir. Melanozomlar normal bir melanozomal

membran gösterir ve normal iç matris oluşumu evre 1 ve 2 melanozomlarda gözlenir.



Şekil 2.4. OCA1B, altın sarısı saç rengi görülür(14).

OCA1B'nin fenotipi, minimal saç pigmentinden cilt ve normal pigmentasyon fenotipine yaklaşan saç pigmentasyonuna kadar bireyin genetik yapısına ve kalıtsal köklerine uygun değişiklikler gösterebilir. OCA1B'ye sahip birçok birey, doğumda çok az pigmente sahiptirler. Ancak hiç pigmente sahip olmayabilirler ve yaşamın ilk veya ikinci on yılında saç ve deride çeşitli melanin miktarları geliştirirler (Şekil 2.4). Soluk feomelanin sentezi sonucunda saç rengi ilk olarak hafif sarı, açık sarı veya altın sarıya dönüşür. Sonunda ergenlerde ve yetişkinlerde koyu sarı veya kahverengiye dönüşebilir. Bazen irisin nasilinde sınırlı olan açık-bronz veya kahverengi pigment oluşabilir. OCA1B'ye sahip birçok kişi güneş etkisiyle bronzlaşırken, bronzlaşma olmadan yanık daha yaygın olarak görülür. Pigmente lezyonlar (nevi, çiller, lentijinler), pigmentli saç ve cilt geliştirmiş kişilerin derisinde gelişir(14). Bazı hastalarda orta derecede rezidüel tirozinaz aktivitesi normal kutanöz pigmentasyona neden olabilir. Böylece

klisyon ince kutanöz pigmenter anormallikleri gözden kaçırabilir ve bunun yerine hatalı oküler albinizm teşhisi koyabilir(14).

Okülokutanöz Albinizm Tip 2. OKA2'den sorumlu kromozom kolu 15q'ye eşlik eden OKA2 (P) geninin mutasyonları sorumludur(36). OKA2, sıklıkla Afrika, Afrika kökenli Amerikalılar ve bazı yerli Amerikalı nüfusta görülür(14).

Afrikalı ve Afrikalı-Amerikalı bireylerde, farklı bir OKA2 fenotipi vardır. Saç doğumda sarıdır ve renkler daha koyu renkte olmasına rağmen hayat boyu kalır. Saç rengi yaşlı bireylerde daha açık hale gelebilir ve bu muhtemelen yaşla normal grileşmeyi temsil eder. Cilt doğumda kremi beyazdır ve zamanla az değişiklik gösterir. Generalize cilt pigmenti yoktur ve güneşte kalma ile bronzlaşma oluşmaz. Ancak pigmentli nevüs, lentiginler ve çiller gelişir. Çünkü bu kişilerdeki kutanöz melanositler yaşamın erken dönemlerinde ultraviyole'ye (UV) bağlı değişikliklere karşı hassastırlar ve bazılarını korurlar Daha sonra melanini sentezleme becerisi gelişir. İrisler mavi-gri veya açık renkli bronz veya kahverengi renktedir.

OKA2'ye sahip beyaz ırktaki bireylerde, doğumda ya da zamanla gelişmekte olan saç pigmentinin miktarı, Kuzey Avrupa'daki (özellikle İskandinavlar'da) minimal düzeyden, güney Avrupa ya da Akdeniz'li bireylerde ılımlı seviyeye kadar değişmektedir. Saç doğumda çok hafifçe pigmentlenebilir,.Açık sarı veya sarışın renkte veya daha kesin sarışın, altın sarışın veya hatta kırmızı renge sahip daha pigmentli olabilir. Cilt kremi beyazdır ve bronzlaşmaz. İris rengi mavi-gri veya hafif pigmentlidir ve yarı saydamlık miktarı iris pigmentinin gelişimi ile korelasyon gösterir. Zamanla, pigmente nevüs ve lentiginler ortaya çıkabilir ve çilleri tekrar tekrar güneşle etkilenen bölgelerde görülür. Beyaz ırktaki bireylerin saçları, yaşamın ilk iki ya da daha fazla on yılına yavaşça koyu renkle dönüşebilir.

Pigment sisteminin ve seyrek kılların ömrünün başlangıcındaki normal gecikmiş olgunlaşma, Kuzey Avrupa'daki bireylerde erken dönemde albinizmi tanımayı zorlaştırabilir. Kuzey Avrupa'daki ailelerde OKA'nın her türü için, doğumda veya erken yaşta kutanöz hipopigmentasyon genellikle ebeveynler ve

akrabalarla benzerdir. İlk endişe, çocuğun hareketli cisimleri iyi takip etmediği veya nistagmusun ortaya çıktığı oluşur.

Prader-Willi ve Angelman Sendromları. Prader-Willi ve Angelman sendromları genellikle hipopigmentasyon ile ilişkilidir(37,38). Bu hastalardaki bir P alelini kapsayan genin içindeki delesyon, gözlenen pigment fenotipinin, OKA2 ve P geni ile ilişkili olduğunu, bu ilişki ayrıntıları tam olarak anlaşılmamış olsa bile, düşündürmektedir(39,40).

Okülokutanöz Albinizm Tip 3. TYRP1 genindeki mutasyonlar OKA3 ile sonuçlanır. Ruföz OKA, cilt renginin hafif kızıl renk tonlu maun kahverengi olduğu farklı bir OKA fenotipidir. OKA3 hem kahverengi OKA hem de Afrika ve Afrikalı-Amerikalı popülasyonlarda ruföz OKA fenotipleri sunmuştur(14,41).

Okülokutanöz Albinizm Tip 4. MATP genindeki mutasyonlar OKA4 ile sonuçlanmaktadır. MATP geni, 5p13.3 kromozomal pozisyonunda haritalanmış yaklaşık 40 kb'lık genomik DNA'daki 7 ekzondan oluşur. OKA4, klinik bulguları OKA2' ye benzerdir.

Hermansky-Pudlak Sendromu. HPS hastalarında cilt, saç ve irislerde değişken hipopigmentasyon ve göz bozuklukları mevcuttur. Buna ek olarak, trombosit yoğun cisimciklerinden yoksundurlar ve kanama süresi uzamıştır, mukoza kanaması, burun kanamasına yatkınlık, kolay morarma ve metromenoraji görülmektedir. Dört tipi vardır. Pulmoner fibrozis, HPS1 ve HPS4'ün yaygın ve şiddetli bir bulgusudur ve genellikle hayatın dördüncü ile altıncı on yılları arasında ölüme neden olur. Bununla birlikte pulmoner fibrozisin, daha az pigmentöz anormallik özelliklerine sahip olan HPS3 ile ilişkili olmadığı görülmektedir. HPS1 ve HPS4 hastalarında, yaklaşık% 15 oranında ortaya çıkan bir granümatöz kolit oluşur(42-45). Tanımlanan tip 5 hastaların hepsinde nistagmus vardır. Hepsinde kolay morarma ve trombosit işlev bozukluğu gösterilmiştir. Tip 6'lı çok az sayıda hasta bildirilmiştir, kanama ve albinizm hepsinde vardır. Tip 7 ve 8 çok nadirdir, belirtileri, semptomları ve şiddetleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Chediak-Higashi Sendromu. CHS, periferik kan granüositlerinde dev peroksidaz pozitif lizozomal granüllerin varlığı ile seyreden ciddi immünolojik kusurlar, hipopigmentasyon, trombosit yoğunluğunun düşük veya az olması nedeniyle kanama eğilimi, ilerleyici nörolojik işlev bozukluğu ile karakterize nadir bir otozomal resesif geçiş bozukluğudur(46-48).

CHS'nin hipopigmentasyon fenotipi değişkendir ve oldukça hafif olabilir. Saç rengi açık kahverengi veya genellikle gümüşü veya metalik bir parlaklığa sahiptir. İris pigmenti mevcuttur ve nistagmus ve fotofobi mevcut olabilir veya mevcut olmayabilir. CHS'deki gözün histolojik incelemelerinde iris pigmentinde azalma, retinal pigment granüllerinde belirgin bir azalma ve retikuloendotelial hücrelerle koroidin infiltrasyonu görülür. Deri altı hipopigmentasyon muhtemelen hem CHS melanositlerde çekirdeğin etrafında kümelenmiş hipopigmente melanozomların sonucudur ve bunların keratinositlere verimi yetersizdir. Saç milindeki pigment granülleri büyüktür ve düzensiz bir şekle sahiptir(48-51).

Griselli Sendromu. İmmün veya nörolojik defisit, saç ve derinin hipopigmentasyonu ve saçın gövdesinde büyük pigment kümesinin mevcudiyetiyle ilgili nadir bir hastalıktır.

Albinizm Ayırıcı Tanıları

- Hermansky-Pudlak sendromu
- Griselli sendromu
- Oküler albinizm
- Henüz sınıflandırılmamış albinizm tipleri
- Tietz sendromu (Hipopigmentasyon-sağırılık sendromu)
- Vitilligo
- Ziprkowski-Margolis sendromu (X'e bağlı kalıtılan albinizm-sağırılık sendromu)
- Cross (Cross-McCusick-Breen) sendrom (hipopigmentasyonla birliktelik gösteren oküloserebral sendrom) (14).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Ocak 2017 – Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran albinizm tanılı 26 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/01/2018 tarihli, 16 no'lu, bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına dair, etik kurul onayı alındı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı ve Helsinki bildirgesine uygun hareket edildi.

Albinizm dışında başka oküler patalojisi bulunanlar, daha önce herhangi bir oküler cerrahi geçirmiş olanlar, preterm olgular ve sistemik hastalığı olanlar dışlandı. Bu çalışma için cilt bulguları (beyaz ten ve saç) ve oküler bulguları(foveal hipoplazi, sensöryel nistagmus) olan 23 okülokutanöz albinizm hastası incelendi.

Olguların demografik özellikleri, tanı alma yaşları, ek sistemik hastalık varlığı, sendromik olup olmadıkları, cilt bulguları varlığı belirlenerek kaydedildi. Yapılan oftalmolojik muayenelerinde; ışıkla muayeneleri, nistagmus, strabismus, varlığı, stereopsis, refraksiyon dereceleri, düzeltilmiş görme keskinlikleri ve az görenler için teleskopik gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği belirlendi. Biomikroskopik (CSO SL990 type 3x biomicroscop - Inami & Co., Ltd., JAPAN Ophthalmic Ins.) muayene ile ön segment muayeneleri yapıldı. Dilate pupilladan 90D volk (Ocular 90 D Slit Lamp Indirect Ophthalmoscopy Lens) ile retina muayeneleri yapıldı. Ön segment fotoğrafları alınarak iris transillüminasyon dereceleri belirlendi. Topcon TRC-50DX retinal kamera ile çekilmiş olan fundus fotoğrafları değerlendirilerek maküla saydamlık dereceleri belirlendi. Topcon 3D optik koherens tomografi ile çekilmiş olan görüntüleri değerlendirilerek foveal hipoplazi dereceleri belirlendi. Fovea kalınlıkları ve dome-shaped maküla varlığı belirlendi.

3.1. İris Transillüminasyonu

Summer ve ark. tarafından daha önce tanımlanmış olan sınıflandırma şemalarına göre olguların iris transillüminasyonları derecelendirildi (Resim 2) (52).

Grade 1: belirgin miktarda iris pigmenti, minimal punktat transillüminasyon.

Grade 2: orta miktarda iris pigmenti, diffüz punktat transillüminasyon, sıklıkla düzensiz lokasyonda.

Grade 3: minimal iris pigmenti, tama yakın transillüminasyon.

Grade 4: hiç iris pigmenti yok, full iris transillüminasyon.

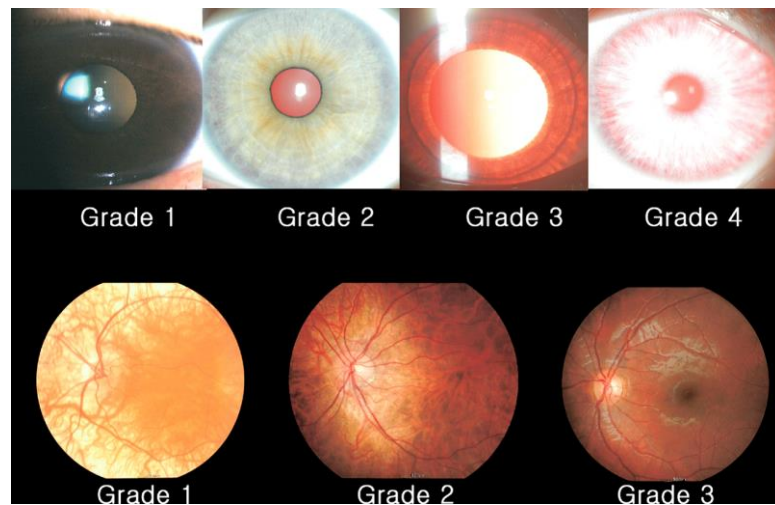
3.2. Maküler Saydamlık

Summer ve ark. tarafından daha önce tanımlanmış olan sınıflandırma şemalarına göre olguların maküler saydamlık dereceleri belirlendi (Şekil 3.1) (52).

Grade 1: makülada rahatlıkla görülebilen koroidal damarlar.

Grade 2: makülada görülebilen koroidal damarlar ancak yarı-saydam görünümlü retina pigment epiteli nedeniyle belirsiz görünür.

Grade 3: Işın geçirmeyen özellikteki retina pigment epiteli nedeniyle makülada görünmeyen koroidal damarlar.



Şekil 3.1. İris transillüminasyonu ve maküla saydamlığı dereceleri (52).

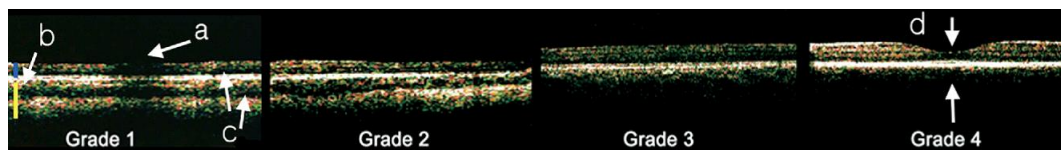
3.3. Foveal Hipoplazi

Foveal hipoplazi Seo ve ark. tarafından geliştirilen bir derecelendirme skalası baz alınarak ve dilate pupilden OKT (Topcon 3D optik koherens tomografi) ile alınan görüntüler kullanılarak değerlendirildi. Nistagmus ya da kötü fiksasyon sonucunda ortaya çıkan test hatalarını en aza indirmek için en iyi fiksasyonda alınan görüntüler seçildi. Maküla kalınlığı hızlı maküler kalınlık haritasını kullanmadan en güvenilir OKT görüntülerinden derlenen bir kalınlık çizelgesini kullanarak ölçüldü. Çünkü nistagmuslu hastalarda sonradan gelen görüntülerle hesaplanan ortalama maküler kalınlık yanlış olabilir. OKT'deki foveal hipoplazinin ciddiyetine göre Seo ve ark. tarafından geliştirilen yeni bir görüntüleme sistemi kullanıldı. Bu sistemin baz aldığı özellikler; retinal hiporeflektivitenin şiddeti, koroidal transillüminasyonun derecesi (koroid derinliğinin sensöryel retina derinliğine oranı), tramvay işaretinin varlığı (çift kontürlü hiporeflektif koroid ve retina görüntüsü), foveal depresyonun derecesi olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.1, Şekil 3.2).

Her bir hasta bu derecelendirme sistemini kullanılarak sınıflandı ve bu sonuçlar iris transillüminasyonu ve maküla saydamlığı derecelendirme sistemleriyle karşılaştırıldı.

Çizelge 3.1. Foveal hipoplazi derecelendirmesi. (a,b,c,d resim 4 'te gösterilmiştir.)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Foveal hiporeflektivite(a)	Ciddi	Orta	hafif	normal
Koroid transillüminasyonu(b)	>3	2-3	<2	normal
Tramvay-izi bulgusu(c)	+	-	-	-
Foveal depresyon(d)	-	-	-	-



Şekil 3.2. Foveal hipoplazi derecelendirilmesi(53).

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için IBM-SPSS version 20.0 for Mac OS (IBM Corp. Released 2011) programı kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için, normal dağılıma uygun değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. İki grup arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman's ρ korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için $\alpha=0.05$ hata payı (ya da % 95 anlamlılık düzeyi) alındı.



5. BULGULAR

Kayıtlarına ulaşılan 26 olgudan 23 'ünün 46 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgularda ek sistemik hastalık yoktu ve sendromik bir bulguya rastlanmadı. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 23,5 (20.5-45) yılı. Olguların altısı (%26.08) kadın, 17'si (%73.91) erkek idi.

Olguların başvuru şikayetleri incelendiğinde beşinin albinizm nedeniyle 18'inin ise az görme, ışığa bakamama, göz teması kuramama, gözlerde titreme veya kayma gibi nedenlerle kliniğe başvurduğu görüldü. Olguların tümünde fotofobi mevcuttu. Stereopsis bütün olgularda izlenmedi. Yedi olguda ezotropeya, 3 olguda ekzotropeya olmak üzere 8 olguda (%34.7) şaşılık saptandı.

Görme keskinliği Snellen eşeli ile değerlendirildi. Görme düzeylerinin 0.7 ile 3 metreden parmak sayma arasında değişmekte olduğu izlendi. Refraksiyon kusurları incelendiğinde; sferik eşdeğerlerine göre dört gözde miyopi (-1.50 ile -4 D) olduğu saptandı. Miyopi iki gözde üç dioptrinden fazla bulundu. Yirmialtı gözde üç dioptrinin fazla olmak üzere 42 gözde hipermetropi (+1 ile +17 D) olduğu görüldü. Ortalama sferik eşdeğer 3.21±5.12 D idi. Kırkaltı gözün 40'ında astigmatizma (0.75 D ile 9 D) varlığı saptandı. Ortalama astigmatik değer 5.99±2.34 D idi. Gözlerin 34'ünde (%73.9) astigmatizma 1 D ve üzerindeki (Çizelge 5.1). Otuziki gözde kurala uygun, dört gözde kurala aykırı astigmatizma varlığı belirlendi. Onaltı olguda (%69.5) refraksiyon kusuru gözlükle düzeltildi. Bütün olgulara az görenler için teleskopik gözlük muayenesi yapıldı. Beş olguya fayda görmesi üzerine teleskopik gözlük reçete edildi.

Çizelge 5.1. Olgularda ölçülen refraksiyon kusurlarının dağılımı

Refraksiyon kusuru	Göz sayısı(%)
Hipermetropi	42(%91.3)
3D ve üstü	26
Myopi	4(%8.7)
3D ve üstü	2
Astigmatizma	40(%86.9)
1D ve üstü	34

Olguların 20'sinde (%86.9) nistagmus varlığı tespit edildi. Bütün olguların göz içi basınçları digital yöntemle normal olarak değerlendirildi.

Bütün olgulara ön segment muayenesi yapıldı. Muayenede fotofobi varlığı kaydedildi. Olguların tamamında değişik düzeylerde iris transillüminasyon defekti mevcuttu. Fundus muayenelerinde retinada hipopigmentasyon, koroidal damarlarda belirginleşme ve foveal reflere silinme saptandı.

Ön segment fotoğrafları alınarak olgulardaki iris transillüminasyon defektleri kaydedildi ve Summer ve arkadaşları tarafından tanımlanan sınıflandırma şemasına göre derecelendirildi. İki gözde grade I, dört gözde grade II, 36 gözde grade III, dört gözde grade IV düzeyinde transillüminasyon defekti vardı. Spearman'ın ρ korelasyon analizi görme keskinliği ile iris transillüminasyonu ($p<0,001$) dereceleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledi.

Olguların tamamının fundus fotoğrafları kaydedildi ve maküla saydamlığı Summer ve arkadaşları tarafından tanımlanan sınıflandırma şemasına göre derecelendirildi. Sekiz gözde grade I, 38 gözde grade II düzeyinde maküla saydamlığı vardı. Spearman'ın ρ korelasyon analizi görme keskinliği ile maküla saydamlığı ($p=0,01$) dereceleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledi.

Olguların OKT görüntüleri incelendi ve foveal hipoplazi Seo ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir derecelendirme skalası baz alınarak evrelendirildi. Yirmidokuz gözde evre I, 15 gözde evre II ve iki gözde evre III foveal hipoplazi tespit edildi. Spearman'ın ρ korelasyon analizi görme keskinliği ile foveal hipoplazi ($p=0,001$) dereceleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledi. Kırkaltı gözün ortalama foveal kalınlığı; 261 mikron olarak bulundu ve bütün gözlerde kalınlık 330 mikrondan azdı. Olguların yüksek çözünürlükte OKT incelemesinde; foveadan geçen yatay kesitlerde foveal çukurluğu tespit edilemeyen yedi oldu belirlendi. Ektopik fovea yerleşimi açısından çekim sırasında taramanın manuel olarak yer ve pozisyon değiştirilmesine rağmen, bu olgularda hiçbir lokasyonda fovea çukurluğuna rastlanmadı ve “dome shaped maküla” varlığı belirlendi. Olguların her iki gözündeki nistagmus nedeniyle OKT çekimleri sadece “scan” modunda yapılabildi. Retina içi hücre tabaka sıralarının izlenmesi sonucunda; Elde edilen

olası fovea bölgesinde foveaya ait tipik histolojik katmanların olmadığı, adeta foveanın diğer retina bölgelerinden (ekstrafoveal histoloji) farksız olduğu gözlemlendi.

Olguların demografik özellikleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, iris transillüminasyon, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi evreleri Çizelge 5.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 5.2. Görme keskinliği, iris transillüminasyon maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi evreleri

Hasta No.	Yaş	Cinsiyet	İris Transillüminasyonu		Maküla Saydamlığı		Foveal Hipoplazi		En İyi Düzeltilmiş GK.	
			Sağ Göz	Sol Göz	Sağ Göz	Sol Göz	Sağ Göz	Sol Göz	Sağ Göz	Sol Göz
1	36	E	3	3	1	1	2	1	0.3	0.3
2	14	K	3	3	1	1	2	1	0.3	0.3
3	22	E	3	3	1	1	1	1	0.16	0.2
4	32	K	3	3	1	1	2	1	0.2	0.3
5	18	E	3	3	1	1	2	1	0.2	0.3
6	36	E	3	3	1	2	3	1	0.16	0.2
7	17	K	4	4	1	1	1	1	0.1	0.125
8	33	E	3	3	2	1	2	2	0.3	0.2
9	18	E	3	3	2	2	2	2	0.3	0.2
10	26	E	4	4	1	1	1	1	0.1	0.2
11	20	K	3	3	1	1	2	1	0.2	0.2
12	35	E	3	3	1	2	2	1	0.2	0.3
13	20	K	3	3	1	2	2	1	0.1	0.1
14	15	E	3	3	1	1	1	1	0.16	0.16
15	27	E	2	2	1	2	2	1	0.16	0.2
16	16	E	3	3	1	1	1	1	0.125	0.125
17	18	E	3	3	1	1	1	1	0.125	0.125
18	37	E	3	3	1	2	2	1	0.2	0.16
19	37	E	3	3	1	1	1	1	0.2	0.2
20	45	E	3	3	1	3	3	1	0.2	0.2
21	6	E	2	2	1	1	1	1	0.4	0.4
22	5	K	1	1	2	2	2	2	0.7	0.7
23	9	E	3	3	1	1	1	1	3 MPS+	0.05

Olguların görme keskinliği ile iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi arasındaki korelasyonu Çizelge 5.3’te gösterilmiştir.

Çizelge 5.3. Görme keskinliği ile iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi arasındaki ilişki

Korelasyon

			GÖRME KESKİNLİ Ğİ	İris Transillüminasy onu	Foveal Hipopl azi	Maküla Saydaml ığı
Spearman's rho	GÖRME KESKİNLİĞİ	Korelasyon katsayısı	1.000	.617**	-.485**	-.378**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.001	.010
		N	46	46	46	46
	İris Transillüminasyonu	Korelasyon katsayısı	.617**	1.000	-.223	-.228
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.137	.128
		N	46	46	46	46
	Foveal Hipoplazi	Korelasyon katsayısı	-.485**	-.223	1.000	.406**
		Sig. (2-tailed)	.001	.137	.	.005
		N	46	46	46	46
	Maküla Saydamlığı	Korelasyon katsayısı	-.378**	-.228	.406**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.010	.128	.005	.
		N	46	46	46	46

** Korelasyon 0.01 düzeyinde belirgindir (2-tailed).

6. TARTIŞMA

Okülokutanöz albinizm otozomal resesif geçiş gösteren konjenital bir hastalıktır. Okülokutanöz albinizm saç, deri ve gözlerin birlikte tutulduğu ve farklı alt grupları olan bir tablodur. Okülokutanöz albinizm tip 1'de tirozinaz gen mutasyonu vardır. Eğer bu genin aktivitesi tamamen bozulmuşsa tip 1-A, residüel enzim aktivitesi devam ediyorsa tip 1-B olarak sınıflandırılır.

Ayrıca okülokutanöz albinizmin tip 2, tip 3 ve tip 4 olarak adlandırılan alt grupları vardır ve bunlarda kromozom 15q'da P-geni ya da membran transport geni mutasyonu saptanmaktadır. Bunun dışında HermanskyPudlak sendromu ve Chediak-Higashi sendromu ise farklı organ tutulumu olan ve okulokutanöz albinizmin eşlik ettiği diğer genetik hastalıklardan sayılmaktadır. Tip1A'da hiç pigment yoktur. Yukarıda sayılan diğer okülokutanöz albinizm tiplerinde ise saç, deri ve iriste farklı düzeylerde pigmentasyon olabilmektedir(54).

Melanin sentezinin bozuk olduğu bu tabloda nistagmus, fotofobi, iris transilüminasyon defekti, optik kiazmada çaprazlaşma yapan aksonlardaki düzensizlik ve fovea hipoplazisi çok iyi tanımlanmış oftalmik patolojilerdir. Azalmış görme keskinliği vardır. Stereopsis kaybı, strabismus ve refraksiyon kusurlarına sık rastlanmaktadır. Gerek klinik muayene bulguları ve gerekse histopatolojik çalışmalar bu tip olgularda normal foveal diferansiyasyonun bozuk olduğunu göstermiştir(3,28).

Albinizm tanısı fenotipin belirgin olduğu olgularda kolaylıkla konulabilmesine rağmen özellikle oküler albinizm olan vakalarda tanıda zorluk yaşanabilmektedir. Olguların albinizmde başka şikayetlerle göz hekimlerine başvurmaları ve yanlış tanı alabilmeleri olasıdır. Shiono ve arkadaşları X'e bağlı geçiş gösteren oküler albinizimli 13 olguyu kapsayan serilerinde %70 oranında konjenital nistagmus şeklinde yanlış tanı konduğunu rapor etmişlerdir. Charles ve arkadaşları da çalışmalarında olguların %20'sinin çalışma için tekrar değerlendirme yapılan kadar konjenital nistagmus nedeni ile takip edildiklerini vurgulamışlardır. İsveç'te yapılan bir tarama çalışmasında, 12-13 yaş grubundaki 1046 çocuktan subnormal görme keskinliği tespit edilenlerde görme azlığının etiyolojisi araştırılmış ve 10 hastada öncelikle klinik bulguların pozitifliği ve

sonrasında bu bulguların VEP kaydı ile desteklenmesi neticesinde albinizm tanısı (%1) konmuştur(55-57).

Yapılan çalışmalarda az görme en belirgin bulgulardan biri olarak göze çarpmaktadır. Whang ve arkadaşları çalışmalarında 0-3 yaş grubu 64 albinizimli çocukta Teller kartları ile görme keskinliği ölçümü yapmışlar ve sonuçları daha önceki 646 çocuğu içeren normal görme keskinliği ölçümleri ile karşılaştırmışlardır(58). Her 3 yaş grubunda görme keskinliğini normal değerlere göre ortalama 2 oktav düşük tespit etmişler ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Altmışdört olgunun dokuzunu her üç yaş grubunda da muayene ettiklerini belirtmişler ve bu olgularda da görme keskinliğini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Summers çalışmasında, 40 albino çocuk olgunun görme keskinliğini ilk üç yılda ölçmüş ve bu olguların yaşa uygun normal değerlere göre 2 ila 3 oktav daha düşük görme keskinliğine sahip olduğunu vurgulamıştır(59). Wildsoet ve arkadaşları 25 (oküler yedi ve okülokütanöz 18 olgu) albinizm olgusunu içeren çalışmalarında ortalama görme keskinliğini Log MAR cinsinden 0.9 olarak bulmuşlar ve tüm olgularda görme keskinliğinin azlığını vurgulamışlardır(60). Summers ve King minimal pigmentasyon gösteren dokuz albinizimli olgunun özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, görme keskinliğinin 0.1 ila 0.4 arasında değişim gösterdiğini bildirmişlerdir(61). Ayrıca bu çalışmalarında olgularından yalnızca birinde ilk bir yaş içinde görsel gelişimin gözlendiğini ve bu olgunun klinik olarak nisbeten daha fazla iris pigmentasyonu gösterdiğini vurgulamışlardır. Shiono ve arkadaşları 13 olguyu kapsayan oküler albinizm serilerinde 11 olgunun görme keskinliğini ölçebilmişler ve 0.05 ila 0.4 arasında bulmuşlardır(56). Bizim çalışmamızda 26 olgunun 23'ünde görme keskinliği değerlendirilebildi. Bu olguların 22'sinde okülokütanöz birisi oküler albinizm izlendi. Görme keskinliği 22 olguda 0.4'ün altında ölçüldü. Yalnızca dört yaşındaki bir olguda görme keskinliği bilateral 0.7 olarak saptandı. Bu olgunun iris pigmentasyonunun, klinik olarak, diğer olgulara göre daha fazla olduğu belirlendi.

Literatürde yer alan çalışmalarda albinizm olgularında yüksek refraksiyon kusurlarına sık rastlanmaktadır(62-65). Erken bebeklik dönemlerindeki bu yüksek refraksiyon kusurunun albinizimli olgularda ambliyopiye neden olarak görme

azlığını arttırdığı düşünülmektedir. Wildsoet ve arkadaşları farklı tipler içeren 25 albino olgunun refraktif değerlendirmesini yaptıkları çalışmalarında, olguların tamamının görme azlığı gösterdiğini, ancak yüksek refraktif kusuru olan gözlerin daha az görme düzeyine sahip olduğunu bildirmişlerdir(61). Shiono ve arkadaşları oküler albinizmlili olguların çoğunda yüksek refraksiyon kusuru olduğunu rapor etmişlerdir. Gözlerin %68'inde 2 D ve üstü astigmatizma olduğunu bildirmişlerdir(56). Çalışmamızda olguların refraksiyon kusurunun -4 D ile +17 D arasında değişim gösterdiğini saptadık. Astigmatik değer ise 0.75D ile 9 D arasında değişim gösterirken, gözlerin %73.9'unda 1 D ve üstünde astigmatizma mevcuttu. Çalışmaya alınan olguların tamamına yakın kısmında refraksiyon kusuru gözlükle düzeltildi.

Literatürdeki albinizmlili olgularda refraksiyon kusurunu inceleyen çalışmalar Çizelge 6.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 6.1. Literatürdeki albinizm hastalarındaki refraksiyon kusurlarının karşılaştırılması

Çalışma	Refraksiyon kusuru (Sferik D)	Astigmatizma (D)	Kurala uygun astigmatizma	Refraksiyon dağılımı
Wildsoet(n:29)	1.07±4.67	2.37±1.54	% 100	H>M
Edmunds(n:16)	0.46±7.30	2.02±1.60	% 100	H=M
Loshin(n:8)	2.81±1.78	1.60±6.39	-	H>M
Pascal(n:32)	-0.04±3.95	2.49±1.41	% 86	-
Yaman(n:29)	1.76±5.20	2.37±1.27	% 88	H>M
Çalışmamız(n:23)	3.21±5.12 D	5.99±2.34 D	% 85	H>M

Nöral krestten göç eden iris stroması ve koroiddeki melanositlerin aksine, irisin pigment epitelyumundaki melanositler ve retinal pigment epitelyumu (RPE), nöroektodermden kaynaklanır. İris stromasındaki ve posterior iris epitelindeki melanin eksikliği nedeniyle, retinadan yansıyan ışık filtrelenemez ve albinizmlili bireyler pembe ve yarı saydam görünümlü irislerle sahiptirler. Albinizmdeki iris yarı saydamlığını (QUIT) ölçmenin bir yöntemi, Wirschafer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Gözlemci ve göz gözbebeği arasında nötr bir yoğunluk filtresi yer alır, böylece yansıtılan ışığın parlaklığı, öğrenci ve iris arasında eşitlenir (66). Bu teknikte, alt kapakta tutulan bir fiberoptik transilluminatör kullanılır ve gözlemci 25 cm mesafededir. Başka bir çalışmada inferior irisin

ortasına doğru yöneltilen 1 mm² çapında ışık kullanılarak irisin üzerine dağılan ışığın kontrastı tespit edilmiştir (67). Şu anda kullanılan daha popüler bir yöntem yarık lamba biomikroskop kullanılarak transillüminasyonun değerlendirmektir. Gözlemci yarık lamba biomikroskopisi ile bariz iris translüsensisi olmayan kişilerde bile transillüminasyon kusurlarını sıklıkla tespit edebilir. Kişinin muayene odasında loş aydınlatmaya alışmasından sonra, yarık lamba biyomikroskopundan küçük bir ışık hüzmesi pupillaya yönlendirilir. Turuncu görünen transillüminasyon defektleri dağınık ya da punktat olabilir. Minimal pigmentli ya da pigmentsiz irislerde diffüz transillüminasyon görülebilir. Summer ve arkadaşları tarafından tanımlanan derecelendirme sistemine göre iris transillüminasyonu dört evre şeklinde evrelendirilmiştir. Grade I; belirgin miktarda iris pigmenti, minimal punktat transillüminasyon, grade II; orta miktarda iris pigmenti, diffüz punktat transillüminasyon, sıklıkla düzensiz lokasyonda, grade III; minimal iris pigmenti, neredeyse tam transillüminasyon, grade IV; hiç iris pigmenti yok, full iris transillüminasyon şeklinde belirlenmiştir(52). Biz bu çalışmamızda bu evrelendirme sisteminden faydalandık ve bütün olgularımıza ön segment fotoğraflaması yaparak saptadığımız iris transillüminasyon defektlerini kaydettik. İki gözde grade 1, dört gözde grade II, 36 gözde grade III, dört gözde grade IV düzeyinde transillüminasyon defekti olduğunu belirledik. İris translüsensinin benzer tanımlayıcı bir derecelendirmesi, heterozigot OA1 olgularında iris pigmentini belgelemek için kullanılmıştır (68). Başka bir çalışmada iris transillüminasyonu 90°-360° arasında evrelenmiştir(69).

Chen Wang ve arkadaşları 70 albinizmlı olguda iris transillüminasyonlarından fotografik görüntüler alarak sekiz ölçekli bir skala oluşturmuşlardır. İris transillüminasyon defekti oranı ile görme keskinliği kaybı arasında yüksek düzeyde bir korelasyon saptamışlardır (5). Seo ve arkadaşları 13 okülökutanöz albinizmi olan olguyla yaptıkları çalışmada, görme azlığı ile iris transillüminasyonu arasında korelasyon varlığını araştırmışlardır(52). Çalışmamızda olgularımızın görme keskinlikleri ve iris transillüminasyon defektleri arasındaki ilişkiyi analiz ettik. Korelasyon varlığını araştırdık ve anlamlı sonuçlar elde ettik.

Albinizm olan bireylerde, retina pigment epitelinde ve koroidinde melanin pigmentinin olmamasından dolayı “sarı” fundus vardır. Koroid damarları retinanın periferinde kolayca görülebilir ve sıklıkla makülada izlenir. Makülanın şeffaflığı bireyler arasında değişir, ancak bunun nedeni açık değildir (70). Maküla şeffaflığı için bir derecelendirme şeması daha önce Summer ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (52). Bu şemaya göre; grade I; makülada rahatlıkla görülebilen koroidal damarlar, grade II; yarı-saydam görünümlü retina pigment epiteli nedeniyle makülada belirsiz görülebilen koroidal damarlar, grade III; ışın geçirmeyen özellikteki retina pigment epiteli nedeniyle makülada görünmeyen koroidal damarlar vardır. Biz kendi çalışmamızda bütün olguların fundus fotoğraflarını kaydettik ve bu evreleme sistemini kullanarak sekiz gözde grade I, 38 gözde grade II düzeyinde maküla saydamlığı olduğunu saptadık.

Albinizm klinik bulgularının ağırlığının görme pigmentinin miktarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (71). Shiono ve arkadaşları oküler albinizmi olan bir olguda görme keskinliğinin sağ gözde 20/40 düzeyinde iken sol gözde tam olarak ölçüldüğünü ve iyi görme keskinliğinin o gözde makülayı da içine alan sektöryel pigmentasyona bağlı olduğunu yayınlamıştır (56). Charles ve arkadaşları 74 oküler albinizmi olguyu içeren serilerinde, 35 olguda 6/24 ve üzeri görme keskinliği olduğundan ve bu vakaların 33’ünde arka kutupta iyi bir pigmentasyon bulunduğu bahsetmişler ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlamışlardır (57). Yaman ve arkadaşları çalışmalarında görme keskinliği 0.1 ve altı olan olguların %92’sinde makülanın saydam olduğu ve görme düzeyi ile maküla saydamlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğunu saptanmışlardır(62). Seo ve arkadaşları 13 okülokutanöz albinizmi olan olguyla yaptıkları çalışmada, görme azlığı ile maküla saydamlığı arasında korelasyon varlığını araştırmışlar. Sonuçta, görme azlığı ile maküla saydamlığı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda görme keskinliği ile maküla saydamlığı arasında anlamlı düzeyde korelasyon olduğunu saptadık.

Albinizmi olgularda gerek klinik muayene bulguları ve gerekse histopatolojik çalışmalar normal foveal diferansiyasyonun bozuk olduğunu göstermiştir. Albinizmi kişilerin fundus muayenesinde tipik olarak makülada foveal refle kaybı görülür(59). İlginç olarak albinizmdeki değişken olmayan

foveal hipoplaziye rağmen görme keskinliği 20/20 ile 20/400 arasında değişkenlik göstermektedir(72-78). Albinizmlilerde yedi olguda yapılan anjiyografik çalışmada normal olarak retinal damarlarla çevrelenen makülanın sıklıkla olmadığı belirtilse de aslında retinal damarlar düzensiz olabilir ve tahmin edilen fovea alanına doğru rota çizebilir(79,80).

Foveal farklılaşmanın olmaması, maküladaki rod içermeyen alanın olmaması, santralde koni yoğunluğunun azalması, tipik silindirik foveal konilerin yokluğu X-geçişli OA ve tirozinaz-negatif OKA'lı bireylerin gözlerinde yapılan histopatolojik incelemelerde raporlanmıştır(81). Ancak Wilk ve arkadaşları albinizmde foveal koni yoğunluğunun değişken olabileceğini ve foveal çukurluğun yokluğunda bile normal koni paketlenmesinin mevcut olabileceğini bildirmişlerdir(82). Ayrıca histopatolojik çalışmalar fovea çukurluğunun kaybolduğu bölgede kapiller damar ağları ile 6-8 kat ganglion hücre tabakası bulunduğunu göstermiştir (83).

Foveal hipoplazi albinizmde kaçınılmaz bir bulgu olarak düşünülür ancak McCafferty ve arkadaşları çalışmalarında albinizmlilerde bazı bireylerin rudimenter foveal gelişime sahip olduğu ve foveal gelişimi olmayanlara göre daha iyi görme keskinliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(84).

Yüksek çözünürlükte retina görüntülemesi sağlayan OKT, günümüzde birçok oftalmoloji servisinde bulunmaktadır. Foveanın morfolojik özellikleriyle ilgili objektif ölçümler verir. Son nesil Spektral Domain OKT cihazları çok hızlı ve yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmesini sağlar. Bu sayede albinizm gibi nistagmusu olan olgularda bile fovea incelemesi yapılabilmektedir(29,30). Albinizmlilerde Time-Domain OKT cihazları ile fovea çukurluğunun bulunamadığının bildirildiği çalışmalar vardır(85). Fovea kalınlığı Meyer ve ark. çalışmasındaki olguda Time-Domain OKT ile 300 µ olarak bildirilmiştir ve birden fazla sinir lifi tabakasının devamı nedeniyle kalınlık artışı saptandığı vurgulanmıştır(85). Chong ve arkadaşları SD-OKT ile yaptığı çalışmada da fovea çukurluğunun olmadığı ve fovea olarak kabul edilen bölgenin normalden kalın olduğu saptanmış ve bunun retina katmanlarının foveada devam etmesine bağlı olduğu bildirmişlerdir(30). Özdemir ve arkadaşları olgularında fovea bölgesinde

eksternal limitan membran, Henle lifi tabakası ve fotoreseptör tabakası gibi retinanın derin katmanlarının normal foveada görüldüğü şekilde olduğu gözlemler ve bu bulgunun okülokutanöz albinizmde foveadaki asıl patolojik değişikliklerin retinanın yüzeysel katmanlarına ait olduğunu göstergesi olduğunu belirtmişlerdir(28). Mohammad ve arkadaşları özellikle fotoreseptör tabaka ve dış segment tabakasının görme keskinliği ile kuvvetli ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(86).

Seo ve arkadaşları anatomik anormallikler dışında oküler hipopigmentasyonun da albinizmdeki görme azlığında rol alabileceğini bildirmişler(53). Bu faktörlerin her ikisini dikkate alan ve anormal dört OKT bulgusu tanımlayan bir evreleme sistemi geliştirmişler. Bu dört anormal OKT bulgusu; foveal depresyon kaybı, foveal hiporeflektivite, coroidal transillüminasyon ve retina ve koroidin birleşim yerinde çift hiperreflektif katman (tramvay izi işareti) olarak belirtilmiştir. Azalan reflektivitenin sebebinin ise retinal ödem ya da hücre yapısındaki değişiklik olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca; albinizm olgularında OKT ile tanımlanan foveal hipoplazi derecelendirmesinin prognoz açısından iris transillüminasyonu ve maküler saydamlık derecelerinden daha yüksek bir tahmin değerine sahip olduğunun altını çizmişlerdir. Biz çalışmamızda OKT kullanarak fovea görüntülerini kaydettik, Seo ve arkadaşları tarafından belirlenen evreleme sistemini baz alarak foveal hipoplaziyi evrelendirdik. Yirmidokuz gözde evre I, 15 gözde evre II ve iki gözde evre III foveal hipoplazi olduğunu tespit ettik. Görme keskinliği ile foveal hipoplazi dereceleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

7. SONUÇLAR

Albinizm melanin yapımında azalma ya da yapımın hiç olmamasıyla kendini gösteren bir hastalıktır. Albinizmin göz bulguları arasında; nistagmus, şaşılık, stereopsis yokluğu, refraksiyon kusurları, azalmış görme keskinliği, fotofobi, iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi sayılabilir.

Albinizmde görme keskinliği kaybı değişkendir ve görme kaybının mekanizmaları albinizmde multifaktöryeldir. Refraksiyon bozuklukları özellikle de astigmatizma sıklıkla görülür ve ambliyopi görme keskinliğinde azalmaya yol açabilir. Albinizmdeki foveal hipoplazide santral konlar santral görmeyi bozacak aralıkta yerleşim gösterir. İris transillüminasyonu ve maküla saydamlığı dereceleri görme keskinliği ile ilişkilidir.

Albinizmde foveal hipoplazinin şiddetinin belirlenmesinde OKT yararlı bir cihaz olabilir. OKT görüntülerini kullanarak foveal hipoplazi derecelendirilebilir. Albinizmdeki OKT bulguları; hiporeflektif fovea, koroidal tabakanın transillüminasyonunun artması ve foveal depresyonun (dome shaped maküla) olmamasıdır.

Biz bu hastalardaki azalmış görme keskinliğinin özellikle foveal hipoplaziden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bu çalışmadaki olguların 20'sinde(%86.9) nistagmus varlığı tespit edildi. Bütün olgularda fotofobi mevcuttu. Olguların 8'inde (%34.7) şaşılık saptandı. Olguların refraksiyon durumları incelendiğinde dört gözde miyopi (-1.50 D ile -4 D), 42 gözde hipermetropi (+1 D ile +17 D), 40 gözde astigmatizma (0.75 D ile 9 D) saptandı. Ortalama sferik eşdeğer 3.21 ± 5.12 D idi. Ortalama astigmatizma değeri 5.99 ± 2.34 D idi.

Çalışmamızda albinizmin klinik bulgularından olan iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi ile görme azlığı arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; genç albinizm olgularında OKT ile tanımlanan foveal hipoplazi derecelendirmesi, iris transillüminasyonu ve maküler saydamlık derecelendirmeleri prognoz açısından yüksek bir prediktif değere sahiptir.

Albinizm vakalarında az görme nedenlerini azaltabilmek amacıyla tam bir oftalmolojik inceleme, refraktif düzeltme ve takip gerekmektedir. Ayrıca az görme ve özellikle nistagmusu olan olgularda klinik değerlendirme sırasında albinizm mutlaka düşünölmeli ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.



8. ÖZET

Amaç: Albinizmlilerde klinik bulguları değerlendirmek ve görme keskinliği ile iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi arasındaki ilişkiyi saptamak.

Gereç ve Yöntemler: Albinizm tanısı alan 23 olgunun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 23,5 yıl (20;5-45) idi. Olguların altısı (%26.08) kadın, 17'si (%73.91) erkek idi. Görme düzeyleri 0.7 ile 3 mps+ arasında değişmekte idi. Sferik eşdeğerlerine göre dört gözde miyopi (-1.50 D ile -4 D) bulundu. Miyopi iki gözde 3 dioptrinin üstünde idi. Yirmialtı gözde 3 dioptrinin üstünde olmak üzere 42 gözde hipermetropi (+1 D ile +17 D) olduğu görüldü. Ortalama sferik eşdeğer 3.21±5.12 D izlendi. Kırkaltı gözün 40'ında astigmatizma (0.75 D ile 9 D) görüldü. Ortalama astigmatizma değeri 5.99±2.34 D bulundu. Gözlerin 34'ünde (%73.9) astigmatizma 1 D ve üzerindedir. Otuziki gözde kurala uygun astigmatizma şeklinde iken dört gözde kurala aykırı astigmatizma belirlendi. Onaltı olguda (%69.5) refraksiyon kusuru gözlükle düzeltildi. Görme keskinliği ile iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı ve foveal hipoplazi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğunu saptandı.

Sonuç: Albinizm olgularına sıklıkla yanlış tanı konabilmektedir. Nistagmus ve/veya az görme ile başvuran tüm olgularda albinizm düşünülmelidir. Albinizmlilerde görme kaybının mekanizmaları multifaktöryeldir. Bu mekanizmalardan sadece biri olan yüksek refraksiyon kusurları düzeltilmelidir. Fayda gören olgulara teleskopik gözlük önerilmelidir. İris transillüminasyonu, maküla saydamlığı, fovea hipoplazisi görme keskinliği ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ve olguların görme prognozunun tahmini açısından yardımcı bulgular olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Albinizm, iris transillüminasyonu, maküla saydamlığı, foveal hipoplazi, az görme.

9. ABSTRACT

Purpose: To evaluate clinical findings in patients with albinism and to determine the relationship between visual acuity and iris transillumination, macular transparency and foveal hypoplasia.

Material and Methods: The records of 23 patients with albinism were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 23.5 years (20; 5-45). Six of the patients (26.08%) were female and 17 (73.91%) were male. Vision acuity ranged from 0.7 to 3 mps +. According to spherical equivalents, myopia (min: -1.50 D max: -4 D) was detected in 4 eyes. Myopia was above 3 diopters in 2 eyes. Hypermetropia (min: +1 D max: +17 D) was seen in 42 eyes, above 3 diopters in 26 eyes. Mean spherical equivalent was 3.21 ± 5.12 D. Hypermetropia was observed more frequently than myopia. Astigmatism (min: 0.75 D max: 9 D) was detected in 40 of the eye. The mean astigmatic value was 5.99 ± 2.34 D. In 34 eyes (73.9%) astigmatism was 1D or more. Thirty-two eyes had astigmatism in accordance with the rule, while only four eyes had astigmatism contrary to the rule. The vision of 16 patients (69.5%) were corrected with glasses. Visual acuity and iris transillumination were found to be statistically significant correlations between macular transparency and foveal hypoplasia.

Conclusion: Albinism patients are often misdiagnosed. Albinism should be kept in mind in all patients with nystagmus and / or low vision. The mechanisms of loss of vision in albinism patients are multifactorial in albinism. Only one of these mechanisms, high refraction defects, should be corrected. Beneficial telescopic eyeglasses should be recommended. Iris transillumination is significantly associated with macular transparency, foveal hypoplasia, and visual acuity, and may be helpful in predicting patients' visual prognosis.

Key words: Albinism, iris transillumination, macular transparency, foveal hypoplasia, low vision.

10. KAYNAKLAR

1. Doğramacı AÇ: Vitiligo dışı hipopigmentasyon bozuklukları. *Türkderm* 2011;45 Özel sayı 2:122-6.
2. Witkop CJ: Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Ala J Med Sci* 1979;16:327-30.
3. King RA, Summers CG: Albinism. *Dermatol Clin* 1988;6:217-28.
4. Sheth V, Gottlob I, Mohammad S, McLean RJ, Maconachie GD, Kumar A, Degg C, Proudlock FA: Diagnostic potential of iris cross-sectional imaging in albinism using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2082-90.
5. Wang C, Brancusi F, Valivullah ZM, Anderson MG, Cunningham D, Hedberg-Buenz A, Power B, Simenonov D, Gahl WA, Zein WM, Adams DR, Brooks B: A novel iris transillumination grading scale allowing flexible assessment with quantitative image analysis and visual matching. *Ophthalmic Genet*. 2017 Jul 25:1-5.
6. Jimbow K, Quevedo WC, Prota G: Biology of melanocytes. In: *Dermatology in General Medicine*, 5th edition, edited by Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al. New York: McGraw-Hill, 1999, pp. 192-220.
7. Hill HZ: The function of melanin or six blind people examine an elephant. *BioEssays* 1992;14(1):49-56.
8. Masatcıoğlu, Gözde. "Toplumumuzda göz rengini belirleyen HERC2 gen polimorfizminin yaygınlığının araştırılması." Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi , 2012.
9. Rees JL: Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet*. 2003;37:67-90.
10. Akey JM, Wang H, Xiong M: Interaction between the melanocortin-1 receptor and P genes contributes to inter-individual variation in skin pigmentation phenotypes in a Tibetan population. *Hum. Genet*. 2001;108(6):516-520.

11. Wakamatsu K, Ito S: Advanced Chemical Methods in Melanin Determination. *Pigment Cell Res.* 2002;15: 174–183.
12. Frudakis T, Thomas M, Gaskin Z, Venkateswarlu K, Chandra KS, Gnjupalli S: Sequences associated with human iris pigmentation. *Genetics* 2003;165, 2071–2083.
13. Branicki W, Brudnik U, Wojas-pelc A: Interactions between HERC2, OCA2 and MC1R may influence human pigmentation phenotype. *Ann Hum Genet.* 2009;73(2):160-70.
14. Hornyak TJ: Albinism and other genetic disorders of pigmentation. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 8th edition, edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. New York, Mc Graw Hill Company, 2012, pp. 781-91.
15. Witkop CJ Jr: Albinism. *Clin Dermatol* 1989;7:80-91.
16. Witkop CJ Jr: Inherited disorders of pigmentation. *Clin Dermatol* 1985;3:70-134.
17. King RA, Oetting WS: Oculocutaneous albinism. In: *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*, 2nd edition, edited by JJ Nordlund, RE Boissy, VJ Hearing, RA King, WS Oetting, J-P Ortonne. Malden, Massachusetts, Blackwell, 2006, pp. 599-612.
18. Kromberg JG, Jenkins T: Prevalence of albinism in the South African negro. *S Afr Med J* 1982;61:383-386.
19. Spritz RA et al: Frequent intragenic deletion of the P gene in Tanzanian patients with type II oculocutaneous albinism (OCA2). *Am J Hum Genet* 1995;56:1320-1323.
20. Oetting WS et al: Oculocutaneous Albinism Type 1: The Last 100 Years. *Pigment Cell Res* 2003;16:307-311.
21. Suzuki T, Tomita Y: Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J Dermatol Sci* 2008;51:1-9.

22. Wei ML: Hermansky-Pudlak syndrome: A disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006;19:19-42.
23. Creel D et al: Auditory brainstem anomalies in human albinos. *Science* 1980;209:1253-1255.
24. Lund RD: Uncrossed visual pathways of hooded and albino rats. *Science* 1965;149:1506-1507.
25. Gimenez E et al: A transgenic mouse model with inducible Tyrosinase gene expression using the tetracycline (Tet-on) system allows regulated rescue of abnormal chiasmatic projections found in albinism. *Pigment Cell Res* 2004;17:363-370.
26. Lavado A et al: Ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the pigmented epithelium rescues the retinal abnormalities and visual function common in albinos in the absence of melanin. *J Neurochem* 2006;96:1201-1211.
27. Creel D, O'Donnell FE Jr., Witkop CJ Jr.: Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science* 1978;201:931-933.
28. Özdemir H, Şentürk F, Arf S, Karaçorlu M: Okülökutanöz albinizmde foveal hipoplazisinin spektral domain optik koherans tomografi ile gösterilmesi. *Ret-Vit* 2011;19:53-55.
29. Chong GT, Farsiu S, Freedman SF, et al.: Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:37-44.
30. Cronin TH, Hertle RW, Ishikawa H, et al.: Spectral domain optical coherence tomography for detection of foveal morphology in patients with nystagmus. *J AAPOS.* 2009;13:563-566.
31. Rodanant N, Bartsch DU, Bessho K, et al. Autofluorescence image in ocular albinism. *Retina.* 2003;23:265-6.

32. Tomita Y et al: Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:990-996.
33. Spritz RA et al: Detection of mutations in the tyrosinase gene in a patient with type IA oculocutaneous albinism. *N Engl J Med* 1990;322:1724-1728.
34. Giebel LB et al: A frequent tyrosinase gene mutation in classic, tyrosinase-negative (type IA) oculocutaneous albinism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3255-3258.
35. Hutton SM, Spritz RA: Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type. *J Invest Dermatol* 2008;128:2442-2450.
36. Rinchik EM et al: A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature* 1993;361:72-76.
37. Wiesner GL et al: Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 1987;40:431- 442.
38. Hamabe J et al: DNA deletion and its parental origin in Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 1991;41:64-68.
39. Hamabe J et al: Molecular study of the PraderWilli syndrome: Deletion, RFLP, and phenotype analyses of 50 patients. *Am J Med Genet* 1991;41:54-63.
40. Boissy RE et al: Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: A new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet* 1996;58:1145- 1156.
41. Chiang P-W et al: Synergistic interaction of the OCA2 and OCA3 genes in a family. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2427-2430.

42. Gahl WA et al: Genetic Defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak Syndrome). *N Engl J Med* 1998;338(18):1258-1265.
43. Huizing M, Gahl WA: Disorders of vesicles of lysosomal lineage: The Hermansky-Pudlak syndromes. *Curr Mol Med* 2002;2:451-467.
44. Vincent LM et al: Hermansky-Pudlak syndrome type 1 in patients of Indian descent. *Mol Genet Metab* 2009;97:227-233.
45. Dell'Angelica EC et al: Molecular characterization of the protein encoded by the Hermansky-Pudlak syndrome type 1 gene. *J Biol Chem* 2000;275:1300-1306.
46. Huizing M et al: Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: Clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:359-386.
47. Tomita Y, Suzuki T: Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet* 2004;131C:75-81.
48. Introne W, Boissy RE, Gahl WA: Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999;68:283-303.
49. Valenzuela R, Morningstar WA: The ocular pigmentary disturbance of human Chediak-Higashi syndrome. A comparative light- and electron-microscopic study and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1981;75:591-596.
50. Zhao H et al: On the analysis of the pathophysiology of Chediak-Higashi syndrome. Defects expressed by cultured melanocytes. *Lab Invest* 1994;71:25-34.
51. De Beer HA, Anderson R, Findlay GH: Chediak-Higashi syndrome in a "Black" child. *S Afr Med J* 1981;60:108-112.
52. Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ Jr, King RA. Hermansky-Pudlak syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology* 1988;95:545-54.

53. Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim SJ. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology* 2007;114(8):1547-51
54. Biswas S, Lloyd IC.: Oculocutaneous albinism. *Arch Dis Child.* 1999;80:565-569.
55. Shiono T, Tsunoda M, Chida Y, Nakazawa M, Tamai M. X linked ocular albinism in Japanese patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79:139-43.
56. Charles SJ, Green JS, Grant JW, Yates Jr, Moore AT. Clinical features of affected males with X linked ocular albinism. *Br J Ophthalmol* 1993;77:222-7.
57. Sjöström A, Kraemer M, Ohlsson J, Villarreal G. Subnormal visual acuity syndromes (SVAS): albinism in Swedish 12-13-year-old children. *Doc Ophthalmol* 2001;103:35-46.
58. Whang SJ, King RA, Summers CG. Grating acuity in albinism in the first three years of life. *JAAPOS* 2002;6:393-6.
59. Summers CG. Vision in albinism. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:1095-155.
60. Wildsoet CF, Oswald PJ, Clark S. Albinism: its implications for refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1-7.
61. Summers CG, King RA. Ophthalmic features of minimal pigment oculocutaneous albinism. *Ophthalmology* 1994;101:906-14.
62. Yaman A, Berk TA. Albinizm hastalarında klinik bulgular ve bunların görme keskinliği ile ilişkisi Türkiye klinikleri oftalmoloji dergisi 2008;17:161-167
63. Edmunds RT. Vision of albinos. *Arch Ophthal* 1949;42:755-67.
64. Loshin DS, Browning RA. Contrast sensitivity in albinotic patients. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:158-66.
65. Abadi RV, Pascal E. Visual resolution limits in human albinism. *Vision res* 1991;31: 1445-7.

66. Wirtschafter JD, Denslow GT, Shine IB. Quantification of iris translucency in albinism. *Arch Ophthalmol* 1973; 90:274-277.
67. Abadi RV, Dickinson CM, Pascal E, et al. Retinal image quality in albinos: a review. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990; 11:171-176.
68. Charles SJ, Moore AT, Grant JW, et al. Genetic counselling in X-linked ocular albinism: clinical features of the carrier state. *Eye* 1992; 6:75-79.
69. Szymanski KA, Boughman JA, Nance WE, et al. Genetic studies of ocular albinism in a large Virginia kindred. *Ann Ophthalmol* 1984; 16:183-196.
70. Abadi RV, Dickinson CM. Monochromatic fundus photography of human albinos. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1706-1711.
71. Witkop CJ, Quevedo WC, Fitzpatrick TB. Albinism and other disorders of pigment metabolism. In: *The metabolic basis of inherited disease* 4th edition, edited by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS. New York, McGraw-Hill; 1983. pp.301-46.
72. Witkop CJ Jr, Hill CW, Desnick S. Ophthalmologic, biochemical, platelet and ultrastructural defects in the various types of oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol* 1973; 60:443-456.
73. O'Donnell FE Jr, Hambrick GW Jr, Green WR, et al. X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:1883-1892.
74. O'Donnell FE Jr, Green WR, Fleischman JA, et al. X-linked ocular albinism in blacks: ocular albinism cum pigmento. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1189-1192.
75. Castronuovo S, Simon JW, Kandel GL, et al. Variable expression of albinism within a single kindred. *AmJ Ophthalmol* 1991; 111:419-426.
76. Summers CG, Creel D, Townsend D, et al. Variable expression of vision in sibs with albinism. *AmJ Med Genet* 1991; 40:327-331.
77. Taylor WO. Visual disabilities of oculocutaneous albinism and their alleviation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1978; 98:423-445.

78. Cheong PY, King RA, Bateman JB. Oculocutaneous albinism: variable expressivity of nystagmus in a sibship. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992; 29:185-188.
79. Abadi R, Pascal E. The recognition and management of albinism. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989; 9:3-15
80. Gregor Z. The perifoveal vasculature in albinism. *BrJ Ophthalmol* 1978; 62:554-557.
81. Fulton AB, Albert DM, Craft JL. Human albinism: light and electron microscopy study. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:305-310.
82. Mietz H, Green WR, Wollf SM, et al.: Foveal hypoplasia in complete oculocutaneous albinism. A histopathologic study. *Retina*. 1992;12:254-260.
83. McCafferty BK, Wilk MA, McAllister JT, Stepien KE, Dubis AM, Brilliant MH, Anderson JL, Carroll J, Summers CG: Clinical insights into foveal morphology in albinism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 May-Jun;52(3):167-72.
84. Wilk M, McAllister J, Dubis A, Cooper RF. Relationship between foveal cone specialization and pit morphology in albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 13:5923.
85. Meyer CH, Lapolice MS, Freedman SF.: Foveal hypoplasia in oculocutaneous albinism demonstrated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:409-410.
86. Mohammad S, Gottlob I, Kumar A, et al. The functional significance of foveal abnormalities in albinism measured using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011; 118:1645–1652.