



**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞAŞILIK HASTALARINDA AŞIRI FONKSİYON GÖSTEREN
ALT OBLİK KAS BİYOPSİLERİNDE KLİNİKOPATOLOJİK
KORELASYON VE SATELLİT HÜCRE POPÜLASYONUNUN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ata BAYTAROĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2017**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞAŞILIK HASTALARINDA AŞIRI FONKSİYON GÖSTEREN
ALT OBLİK KAS BİYOPSİLERİNDE KLİNİKOPATOLOJİK
KORELASYON VE SATELLİT HÜCRE POPÜLASYONUNUN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ata BAYTAROĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU
Yrd. Doç. Dr. Kadriye ERKAN TURAN**

**ANKARA
2017**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Sayı: 20284986-971/309
Konu: Dr. Ata BAYTAROĞLU hk.

05/06/2017

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

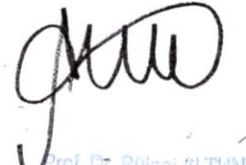
Dr. Ata BAYTAROĞLU'nun 05.06.2017 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "Şaşılık Hastalarında Aşırı Fonksiyon Gösteren Alt Oblik Kas Biyopsilerinde Klinikopatolojik Korelasyon ve Satellit Hücre Popülasyonunun Belirlenmesi" başlıklı savunma tezinde başarılı olmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Jüri Başkanı Prof.Dr. M.Bora ELDEM
Hacettepe Üniversitesi
Göz Hastalıkları A.B.D. Başkanı

Danışman Doç.Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Göz Hastalıkları A.B.D. Öğr. Üyesi

Üye Prof.Dr. Figen ŞERMET
Ankara Üniversitesi
Göz Hastalıkları A.B.D. Başkanı


Prof. Dr. Bülent ALPUN
Tıp Fakültesi Dekanı

ONAY

Bu tez, Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından görüşülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

ASLI GİBİDİR

HÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Sıhhiye/ANKARA Tel:(312)3051777



340 5.6.2017



6825182927

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilmesindeki çaba ve emeklerinden ötürü, tez danışman hocalarım Sayın Doç. Dr. Hande Taylan Şekeroğlu ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadriye Erkan Turan'a, her aőamasında harcadığı insanüstü çabayla çalışmanın var olmasını sağlayan Sayın Prof. Dr. Diclehan Orhan'a, çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleŐtiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevilay Karahan'a ve bu tez çalışması ile noktaladığım uzmanlık eğitimimde bana emeiği geçen tüm Hacettepe Göz ailesine teşekkür ederim.

Bu tez alıőması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri Koordinasyon Birimi - Hızlı Destek Projeleri kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

Baytaroğlu A. Şaşılık hastalarında aşırı fonksiyon gösteren alt oblik kas biyopsilerinde klinikopatolojik korelasyon ve satellit hücre popülasyonunun belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji Tezi, Ankara, 2017. Bu çalışmanın amacı farklı etiopatogenezlere bağlı gelişen şaşılık türlerinde kas liflerinde doku düzeyinde saptanan değişikliklerin incelenmesi, kök hücre fonksiyonu gösteren satellit hücrelerin bu farklı şaşılık tiplerinin etiopatogenezindeki rolünün belirlenmesi ve bu hücre popülasyonunun klinik bulgular ile korelasyonunun incelenmesidir. Kliniğimiz Şaşılık Birimi'nde takip edilen ve cerrahi tedavi kararı verilerek alt oblik zayıflatma işlemi uygulanan 51 hastanın alt oblik myektomi ile alınan kas dokuları histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Hastalar primer ve sekonder alt oblik aşırı fonksiyonu göstermelerine göre 2 ana gruba ayrılmış olup V patern şaşılık olguları ile infantil ET olguları primer grubu, akkiz ve konjenital dördüncü sinir felçleri de sekonder grubu oluşturmuştur. İmmünohistokimyasal belirteçler olarak satellit hücre popülasyonunun belirlenmesi için Pax7 ve NCAM ile aktive satellit hücreleri göstermek için MyoD1 kullanılmıştır. Histopatolojik olarak kas lifleri arasındaki çap farkı, mitokondriyal birikim, anguler lif sayısı, endomisyal ve perimisyal fibrozis düzeyi, inflamasyon ve vakuolizasyon varlığı incelenmiştir. Klinikopatolojik korelasyon için değerlendirilen alt oblik aşırı fonksiyonu da 0-4 aralığında subjektif muayene bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Primer ve sekonder grup arasında her 3 immünohistokimyasal parametre (Pax7, NCAM, MyoD1) açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Histopatolojik olarak gruplar arasında anguler lif ve perimisyal fibrozis yönünden anlamlı fark izlenmiştir. Ancak immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgular ile klinik bir korelasyon kurulamamıştır. Sonuç olarak primer ve sekonder alt oblik aşırı fonksiyonu gösteren farklı etiolojilere sahip şaşılık gruplarında satellit hücre popülasyonu klinik bulgular ile korelasyon göstermese de patogenezde belirli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alt oblik kas, immünohistokimya, MyoD, NCAM, Pax7, satellit hücre, şaşılık.

ABSTRACT

Baytaroğlu A. Identification of satellite cell population and clinicopathologic correlation in overacting inferior oblique muscle specimens of strabismus patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2017. The purpose of this study is to immunohistochemically evaluate a stem cell niche, satellite cells, in different types of strabismus and to further investigate whether a clinicopathologic correlation exists between clinically measured degree of inferior oblique overaction and immunohistochemical parameters. Fifty-one patients who underwent strabismus surgery with inferior oblique myectomy for different underlying strabismus types were evaluated in this study. Patients were divided into two main groups in respect to their inferior oblique overaction mechanism. V pattern strabismus patients and infantile esotropia patients were evaluated as primary inferior oblique overaction. Congenital or acquired 4th nerve palsy patients were evaluated under the secondary inferior oblique overaction group. Immunohistochemical markers used for detecting satellite cell niche and active satellite cells were Pax7, NCAM and MyoD1 respectively. Difference in myofiber diameters, number of angular fibers, endomysial and perimysial fibrosis degree, and presence and degree of inflammation and vacuolisation were evaluated as histopathologic changes. Inferior oblique overaction was subjectively measured and scaled between 0-4. A statistically significant difference of all three immunohistochemical markers was observed between primary and secondary overacting group ($p<0,001$). Another significant finding between these two groups was higher angular fiber count and the degree of perimysial fibrosis in the latter group. But a correlation between immunohistochemical markers and the degree of inferior oblique overaction could not be demonstrated in this study. In conclusion, even though it does not correlate with clinical findings, active satellite cell population plays a role in the pathogenesis of different strabismus types.

Key Words: Immunohistochemistry, inferior oblique muscle, MyoD, NCAM, Pax7, satellite cell, strabismus.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ŞAŞILIK.....	4
2.2. ALT OBLİK KASI ANATOMİ VE FONKSİYONU.....	6
2.2.1. Primer Alt Oblik Aşırı Fonksiyonu.....	7
2.2.2. Sekonder Alt Oblik Aşırı Fonksiyonu.....	8
2.3. ALT OBLİK KASI AŞIRI FONKSİYONU GÖRÜLEN ŞAŞILIK TİPLERİ	8
2.3.1. İnfantil Esotropya.....	8
2.3.2. Patern Şaşılıklar	11
2.3.3. Dördüncü Kraniyal Sinir Felci	12
2.4. ALT OBLİK KAS CERRAHİLERİ.....	14
2.5. ŞAŞILIK HASTALARINDA EKSTRAOKÜLER KASLARDA İZLENEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	15
2.6. SATELLİT HÜCRELER, FONKSİYON VE BELİRTEÇLERİ.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EK.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABP	:	Anormal baş pozisyonu
AOAF	:	Alt oblik aşırı fonksiyonu
DVD	:	Disosiyasyon vertikal deviasyon
ET	:	Esotropya
LR	:	Lateral rektus
MR	:	Medial rektus
SH	:	Satellit hücre
XT	:	Ekzotropya

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Primer alt oblik aşırı fonksiyonunda Meyer ve ark.(10) tarafından gösterilen elektron mikroskopik değişiklikler-1. Mitochondriyal agregatlar (X) ve kas lifinin önemli bir kısmını içeren boş vakuoller. (x3850).....	16
Şekil 2.2. Primer alt oblik aşırı fonksiyonunda Meyer ve ark.(10) tarafından gösterilen elektron mikroskopik değişiklikler-2. Z bantlarda bozulma (Z) ve dejenerasyon miyofilaman kümeleri (S). (x15724)	16
Şekil 3.1. Tanılara göre sınıflandırma algoritması	21
Şekil 4.1. Satelit hücrelerde nükleer Pax7 boyanması (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400).....	31
Şekil 4.2. NCAM pozitif satelit hücreler (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400).....	31
Şekil 4.3. MyoD1 pozitif satelit hücreler. Çalışmamızda incelenen MyoD1 ile nükleer pozitiflik gösteren satelit hücreler, kırmızı-kahverengi boyanma paterni gösteren nükleuslar (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400).....	32
Şekil 4.4. Kas liflerinin hematoxilen ve eozin kesiti. Kas lifleri arasında çap farkı, liflerde vakuolizasyon ve endomisyal bağ dokusu artışı (Hematoxilen & Eozin, orijinal büyütme x100).....	34
Şekil 4.5. Kas liflerinde izlenen mitokondriyal değişiklikler. Sarkolemma altında izlenen anormal mitokondriyal birikimler (Gomori trikrom, orijinal büyütme x200).....	35
Şekil 5.1. MyoD1 ve myogenin pozitif kas kesitleri. Antunes-Foschini ve ark.(25) çalışmasında gösterilen MyoD1 pozitif alt oblik kas kesitleri (sağ ve soldaki resim) ile myogenin pozitifliği gösteren alt oblik kas kesiti (orta resim). (Orijinal büyütme x100).....	41
Şekil 5.2. Koishi ve ark.(84) çalışmasında MyoD antikoru ile boyanan tibialis anterior kasının transvers kesitleri. A: Denervasyon sonrası 3.gün incelenen kas kesiti, MyoD pozitif hücreler işaretlenmiştir. B: Tenotomi sonrası 3.gün incelenen kas kesiti.....	43

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Olmsted County, Minnesota bölgesinde Ocak 1985-Aralık 1994 yılları arasında 19 yaş altı 627 hastada görülen şaşılık tipleri ve dağılımı.....	4
Tablo 2.2. Şaşılığın mekanizmalarını açıklamaya yönelik tarihsel süreçte öne sürülen teoriler.....	5
Tablo 2.3. Magli ve ark.nın 27 yıllık serilerindeki olgulara uygulanan farklı cerrahi prosedürler	10
Tablo 2.4. Patern şaşılıkların kendi içerisindeki sıklık dağılımları	11
Tablo 2.5. Günümüzde kullanılan farklı alt oblik zayıflatma cerrahi teknikleri	14
Tablo 3.1. Fiksasyon tercihinin derecelendirilmesi.....	20
Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin marka, klon, dilüsyon, izotip ve kontrol doku bilgileri.....	23
Tablo 4.1. Alt oblik aşırı fonksiyonu gösteren alt gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı	26
Tablo 4.2. Primer ve sekonder AOAF gösteren kas spesimenlerinin histopatolojik değerlendirmeleri ve sıklık dağılımları	29
Tablo 4.3. Primer ve sekonder grupta immünohistokimyasal belirteçlerle saptanan satellit hücre popülasyonlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4. Primer ve sekonder AOAF gösteren grupların immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile klinik olarak ölçülen AOAF miktarlarının korelasyonu.....	32
Tablo 4.5. Histopatolojik parametrelerin dört alt grup arasındaki dağılım farklılıkları.....	33
Tablo 4.6. Dört alt grubun immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile klinik olarak ölçülen AOAF miktarlarının korelasyonu.....	35
Tablo 4.7. İmmunhistokimyasal analizlerin dört grup arasındaki karşılaştırılması	36

GİRİŞ

Şaşılık tedavisine ilişkin ilk metinler 1872 yılında Mısır'ın Teb kentinde bulunan yazılardan anlaşıldığı üzere milattan önce 1500 yıllarına kadar uzanmaktadır. İlk çağlardan bu yana estetik kaygılardan ötürü şaşılık bir hastalık olarak tanınmış ancak nedeni sıklıkla yüksek ateş veya sinirsel hastalıklara bağlanarak ilkel medikal tedavi yöntemleri ile kontrol edilmeye çalışılmıştır. Hipokrat döneminde bile şaşılığın ailesel geçişli formları olduğu da fark edilmiştir. Ancak şaşılığa yönelik cerrahi girişimler Galen'in ekstraoküler kasları ilk tanımlamasından bile çok sonra gerçekleşmiştir. Gabriele Fallopio 1564 yılında günümüzdekine benzer bir ekstraoküler kas mekaniği ve innervasyonu tanımlamış olup, Galen'in bıraktığı mirası reforme ederek yeni çağa aktarmıştır. Ancak bu dönemde bile cerrahi tedavi gündeme gelmemiştir. Şaşılığın cerrahi tedavisine ilişkin bulunan ilk metinler 1737 yılına ait olup İngiliz kraliyet okülisti John Taylor'un cerrahi tedaviler önerdiği yönündedir; ancak bilinen ilk gerçek şaşılık ameliyatının 26 Ekim 1839 tarihinde Johann Friedrich Dieffenbach'a ait olduğu kabul edilmektedir (1). Günümüzde medikal veya cerrahi yaklaşım ile neredeyse tüm şaşılık türlerine bir tedavi seçeneği sunulabilmektedir. Toplumlar arası değişkenlik göstermekle beraber şaşılık prevalansı %2-4 olarak bildirilmektedir (2). Özellikle batı toplumlarında 19 yaş altı pediatrik olgular üzerinde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan şaşılık tipinin manifest içe kaymalar (ezotropanya) olduğu, doğuda ise manifest dışa kaymaların (ekzotropanya) daha baskın olduğu dikkat çekmektedir (2,3). En iyi tanımlanmış ve en sık izlenen ve hipermetropik kırma kusuru ile ilişkisi net olarak ortaya konulmuştur. Nadir olgularda cerrahiye başvuru olan şaşılık tipi olan akomodatif ezotropanya tüm şaşılıkların %27,9'unu oluşturmaktadır (4). Cerrahi gerektiren hasta sıklığı ise toplum bazlı bir çalışmada 80/100.000 olarak bildirilmiştir. Şaşılık tedavisindeki konservatif ve cerrahi yaklaşımların yüksek başarısı nedeniyle özellikle batı toplumlarında son yıllarda şaşılık cerrahi sayısında bir düşüş meydana gelmiştir (5,6). Bu düşüş İngiltere'de 2000-2010 yılları arasında %19 olarak bildirilmektedir (5). Şaşılık tedavisindeki bu yüksek başarıya rağmen aslında birçok şaşılık tipinin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Pediatrik yaş grubunda görülen şaşılıklar için altta yatan risk faktörü olarak

prematürite, düşük doğum ağırlığı, optik sinir hipoplazileri, kromozom anomalileri (trizomi 21), kraniyosinostozlar gibi nörogelişimsel basamakları etkileyen faktörler tanımlanmış olsa da belirgin bir santral sinir sistemi anomalisinin bulunduğu şaşılık tiplerinin sıklığı tüm şaşılıkların %12'si olarak gösterilmiştir (2-4). İnfantil ezotropya, doğumdan itibaren ilk 6 ay içinde ortaya çıkan 30 prizma dioptriden (PD) geniş kayma açısına sahip alt oblik aşırı fonksiyonunun da sıklıkla eşlik ettiği bir kayma tipidir. Tüm pediatrik şaşılık tipleri içinde yaklaşık %5'lik bir yere sahip olan bu şaşılık tipi için de duysal ve motor teoriler ortaya atılmış olsa da belirgin bir mekanizma açıklanamamıştır (2,7,8). Benzer şekilde altta yatan bilinen bir patoloji olmaksızın gelişen primer alt oblik aşırı fonksiyonu ile karakterize V patern kaymalar da tüm şaşılık grubunun %1'lik bir kısmını kapsamaktadır. Bu iki klinik tabloda da belirgin alt oblik aşırı fonksiyonu saptandığı zaman, bu kasa yapılan zayıflatma ameliyatları başarılı sonuçlar vermektedir. Bu da patern şaşılıklarda gözlenen glob torsiyonunun mu alt oblik aşırı fonksiyonuna neden olduğunu, yoksa primer bir kas patolojisinin mi olduğu sorusunu akla getirmektedir. Ancak bir gözde görme azlığına ikincil gelişen duysal kaymalarda da %36-72 oranında sık bir şekilde alt oblik aşırı fonksiyonuna rastlanması da yine bu aşırı fonksiyonu başlatan mekanizmanın primer bir kas disfonksiyonu mu yoksa sekonder bir nörojenik mekanizma ile mi olduğu sorusunu vurgulamaktadır (9). Klinik olarak alt oblik aşırı fonksiyonu saptadığımız bir diğer grup da dördüncü sinir paralizileri olup pediatrik şaşılık olguları içinde %2 oranında görülmektedir (10). Tüm dördüncü sinir paralizilerinin %70'ini pediatrik olgular, özellikle de konjenital paraliziler oluşturmaktadır (4,5). Konjenital üst oblik kas paralizilerinde %87 oranında tendon anomalisi mevcuttur ve buna karşılık olarak da aynı taraf alt oblik kasında kontraktür sıklıkla izlenir (9). Bu durum sekonder bir alt oblik aşırı fonksiyonu tablosu meydana getirir. Erişkinlerde görülen dördüncü sinir paralizilerinde ise altta yatan mekanizma daha çok vaskülopatik olup travma, iskemik gibi sebepler daha ön plana çıkmaktadır. Buna yanıt olarak gelişen nöronal hasar sonucunda da yine bir sekonder alt oblik aşırı fonksiyonu tablosu meydana gelmektedir (4). Primer ve sekonder alt oblik kas patolojilerini ayırt etmemizi sağlayabilecek olası bir primer kas patolojisinin araştırılmasının ilk adımı ekstraoküler kasların elektron mikroskopu ile detaylı incelenmelerini takiben 20.yüzyılın ikinci yarısında mümkün olmuştur ve farklı

şaşılık tiplerinde farklı morfolojik değişikliklerin ön plana çıktığı gösterilmiştir (3). Bu değişikliklerin bir kısmı mitokondriyal birikimler, kas lifi içerisindeki vakuolizasyonda artış ve dejeneratif sürece maruz kalan kas liflerinin bir göstergesi olarak anguler liflerde artış olarak izlenmektedir (10). Farklı etiyopatogenezlerle gelişen şaşılık tiplerindeki farklı değişikliklerden sorumlu olabilecek, ekstraoküler kas fonksiyonları üzerine etkisi olduğu düşünülen bir kök hücre grubu olan satellit hücreler de bu dönemde ilk defa tanımlanmıştır (11). Bu hücrelerin tamir ve rejeneratif süreçlerde etkili olduğu gösterilmiş (12) ve haftalar içinde gelişen bir upregulasyon mekanizmasından sorumlu olabilecekleri düşünülmüştür (13). Hayvan deneylerinde çeşitli myojenik büyüme faktörleri ile kas kütlesi ve hacminin değiştirilerek farmakolojik şaşılık modeli oluşturulabildiği gösterilmiştir (13). Bu veriler bugün dahi şaşılık hastalarında ekstraoküler kaslarda meydana gelen değişiklikler hakkındaki bilginin sınırlı olduğunu göstermektedir. Altta yatan patolojinin intrinsik bir kas patolojisi mi olduğu yoksa nörojenik bir patolojiye sekonder gelişen bir yanıt mı olduğu birçok şaşılık tipi için halen cevap bekleyen bir sorudur. Bir kök hücre grubu olan satellit hücrelerin tamir, rejenerasyon ve kas gücüne olan etkisi daha önce çalışılmıştır (14) ve bu hücrelerin Pax7 ve NCAM belirteçleri ile %95'e varan doğrulukta tespit edilebildikleri gösterilmiştir (13,14). Bu hücre grubunun en çok aktive olarak izlendiği doku ekstraoküler kaslar olup, MyoD pozitifliğinin aktivasyonun en net belirteci olduğu bildirilmiştir (15).

Çalışmamızda bu hücre grubunun primer ve sekonder alt oblik aşırı fonksiyonlarındaki rolünün belirlenip, sayı ve aktivasyon düzeylerinin immünohistokimyasal olarak gösterilip karşılaştırılması ve oluşan klinik tablodaki alt oblik aşırı fonksiyon miktarı ile kas morfolojisinde olan değişiklikler arasında bir ilişkinin var olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞAŞILIK

Şaşılık, herhangi bir bakış pozisyonunda her iki gözün eksenlerinin paralellik göstermediği geniş bir hastalık grubudur. Farklı etnik gruplarda sıklığı değişmekle birlikte toplum içerisinde ortalama %2-4 oranında görülür (2,16-18). Batı toplumlarında daha sık rastlanan şaşılık tipi ezodeviasyon (içe kayma) olup, Asya toplumlarında ise ekzodeviasyonlar (dışa kayma) daha sık olarak görülmektedir (3,19). Özellikle pediatrik yaş grubunda en sık görülen şaşılık tipleri **Tablo 2.1**'de belirtilmiştir (2).

Tablo 2.1. Olmsted County, Minnesota bölgesinde Ocak 1985-Aralık 1994 yılları arasında 19 yaş altı 627 hastada görülen şaşılık tipleri ve dağılımı (10).

<i>Şaşılık Tipi</i>	<i>Yüzdesi</i>
Akomodatif ezotropanya (tam veya parsiyel)	%27,9
İntermitant ekzotropanya	%16,9
Akkiz Non-akomodatif ezotropanya	%10,2
Santral sinir sistemi kökenli ezotropanya	%7,0
Konverjans yetmezliği	%6,4
İnfanıl ezotropanya	%4,8
Santral sinir sistemi kökenli ekzotropanya	%4,8
Paralitik ezotropanya	%4,0
Duyusal ezotropanya	%4,0
Duyusal ekzotropanya	%2,7
Dördüncü kraniyal sinir felci	%2,1
Paralitik ekzotropanya	%1,3
Diğer hipertropiyalar	%1,3
Primer alt oblik aşırı fonksiyonu	%1,1
Brown sendromu	%0,8
Diğer	%2,4

Genetik etiyoloji gösterilmiş spesifik konjenital kranial disinnervasyon sendromları olsa da, bilinen yapısal nörolojik anomali olmadan gelişen şaşılıkların etiyolojisi net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Şaşılığın etiyolojisine yönelik ileri sürülen teoriler tarihsel olarak **Tablo 2.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Şaşılığın mekanizmalarını açıklamaya yönelik tarihsel süreçte öne sürülen teoriler (7,8,20-22).

<i>Şaşılık Teorileri</i>	
Von Graefe (1854)	Mekanik faktörler
Donders (1863)	Kırma kusurları - akomodasyon ilişkisi
Duane (1869)	Artmış verjans uyarımı
Worth (1915)	Beyindeki füzyon merkezindeki patolojiler
Chavasse (1939)	Artmış refleks mekanizmaları

Ancak yukarıda özetlenen teoriler kanıtlanamadığı gibi, şaşılığın etiyopatogenezini açıklamakta da son derece yetersiz kalmışlardır. Aynı durum şaşılığın nedeni olan veya sonucunda ortaya çıkan binoküleritenin kaybı için de geçerlidir (23). Şaşılığı oluşturan mekanizmalar periferal (mekanik) ve santral (nöral) kökenli olarak iki ana grup altında değerlendirildiğinde, periferal kökenli şaşılıkların tüm şaşılık hastaları içerisinde %5'lik bir grubu temsil ettiği görülür (23). Postnatal 8. aydan önce başlayan komitant bir şaşılığın kökeninde büyük olasılıkla santral kökenli duysal mekanizmaların rol oynadığı öne sürülmektedir, daha az olasılıkla da altta yatan mekanizmanın ekstraoküler kaslarda güçsüzlükle sonuçlanan bir distrofi, genetik miyopati veya ekstraoküler kasların anormal innervasyonu (Duane sendromu, konjenital ekstraoküler adele paralizi vb. gibi) sonucu olabileceği gösterilmiştir (23).

Ekstraoküler kaslar birçok nörolojik veya kas kökenli miyopatilerden korunmuş bir kas grubudur (24). Eksitus donörler üzerinde yapılan çalışmalarda amiyotrofik lateral skleroz gibi yaygın nörolojik ve dolaylı olarak kas-iskelet sistemi sekelleri ile seyreden ağır hastalıklarda bile ekstraoküler kasların neredeyse hiç etkilenmediği gösterilmiştir (24-27). Ağır miyopati tablolarında bile yapısında belirgin değişiklik izlenmeyen ekstraoküler kasların nörolojik kökeni olmayan şaşılık

olgularında nasıl bir mekanizma ile yapısal değişikliğe uğradığı, özellikle de reaktif olarak aşırı fonksiyon gösteren ekstraoküler kas gruplarındaki patolojinin temel nedeni ve mekanizmaları aydınlatılabilmemiş değildir. Özellikle infantil ezotropya (ET) olgularında sık karşılaştığımız, alt oblik aşırı fonksiyonunun (AOAF) mekanizmasının herhangi bir hipertrofi, hiperplazi veya aşırı innervasyon ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (25). Ekstraoküler kasları diğer iskelet kaslarından ayıran önemli farklılıklardan biri de embriyolojik kökeninin prekordal mezoderm olması ve doğrudan kraniyal sinirlerle uyarılmasıdır (15, 28). Erişkin ekstraoküler kaslarının innervasyon paterni incelendiğinde bunların fetal iskelet kaslarındakine benzer şekilde çoklu innervasyon şekli olan "en grappe" tarzda olduğu dikkati çekmektedir (26). Fetal dokulara benzerliği ve birçok miyopatik sürece karşı direnci, dikkatleri bu kas grubundaki kök hücre popülasyonunun özelliklerini araştırmaya çekmiştir.

Tüm bu özellikleri dikkate alındığında, şaşılık mekanizmalarını açıklamada ekstraoküler kasların motor fonksiyonlarını etkileyen farklı etiyopatogenezlerin ve bunların kas morfolojisi üzerindeki etkileri ileri incelemeye değer görülmektedir. Çalışmamızda infantil ET, dördüncü sinir felci ve AOAF gösteren patern kayma olgularındaki alt oblik kaslarının immünohistopatolojik yapısı incelendiğinden, bu şaşılık alt tiplerinden ve ekstraoküler kaslardan alt oblik kasının fonksiyon ve anatomisinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

2.2. ALT OBLİK KASI ANATOMİ VE FONKSİYONU

Altı ekstraoküler kastan biri olan alt oblik kası, lakrimal fossanın lateralinde maksiller kemik periostundan köken alır ve globun arkasında makulanın lateraline yapışır (29). Aktif kas uzunluğu yaklaşık 37 mm olup, tendon boyu ise yaklaşık 1 mm'dir. Görme aksı ile kas planı arasında yaklaşık 51° lik açı bulunur ve okülomotor sinirin alt dalı tarafından innerve edilir (29). Primer fonksiyonu ekstorsiyon olup, elevasyon ve abdüksiyona katkı sağlar. Diğer tüm ekstraoküler kaslar gibi alt oblik kası da 2 tabakalı organizasyona sahiptir: dışta yer alan *orbital tabaka* ve içte yer alan *global tabaka*. Her iki tabakada yer alan kas liflerinin yaklaşık %80-90'ı tekli uyarım özelliği göstermektedir, bu durum onların hızlı kasılmalarını ve yorulmaya karşı dirençli olmalarını sağlamaktadır (30). Tekli uyarıma sahip olan bu kas lifleri

mitokondriyel içeriklerine göre 3 alt gruba (kırmızı lifler, orta lifler ve beyaz lifler) ayrılmaktadır. Kasın orbital yüzeyinde yer alan kırmızı liflerin ekstraoküler kas fonksiyonuna en çok katkı sağlayan lifler olduğu kabul edilmektedir (30). Farklı şaşılık türlerinde görülebilen ekstraoküler kaslardaki aşırı fonksiyon aslında birden fazla patofizyolojik mekanizma içeren farklı kompleks süreçlerin sonucunda ortaya çıkan klinik tabloyu tanımlamada kullanılan bir terimdir. Aşırı fonksiyonun kas liflerinin kesitsel hacmindeki artışa mı bağlı olduğu, yoksa aşırı bir uyarıma ikincil mi geliştiği veya kas lifi içerisindeki değişikliklerle kontraktilite artışı mı gösterdiği açıklanamamaktadır. Alt oblik aşırı fonksiyonu; muayene bulgusu olarak addüksiyonda aşırı elevasyon olarak gözlenir ve %70 olguda ezotropyaya eşlik ederken, %30 oranında da ekzotropyaya (XT) ile birliktelik gösterir (31).

Literatürde alt oblik kasının aşırı fonksiyon gösterdiği hastalıklar iki grup altında incelenmektedir:

2.2.1. Primer Alt Oblik Aşırı Fonksiyonu

İnfanıl ET gibi erken başlangıçlı horizontal kaymalara sıklıkla eşlik eden bilateral ve asimetrik olabilen bir aşırı fonksiyon olup, altta yatan nedenler net olarak açıklanamamıştır (32).

Muayenede aşırı fonksiyonun primer mi sekonder mi olduğunu ayırmada kullanılabilen en yardımcı test Bielschowsky testidir. Versiyon testlerinde birebir aynı klinik bulgulara sahip olmalarına rağmen, primer AOAF'da baş eğme testi negatif olarak sonuçlanır. Diğer önemli bir bulgu da objektif fundus ekstorsiyonunun bu hastalarda addüksiyonda gözlenen aşırı elevasyondan daha önce ortaya çıkmasıdır. Eustis ve Nussdorf'un yaptığı bir çalışmada infanıl ET'li olgularda objektif fundus torsiyonu saptanmasının AOAF gelişimi için %100 pozitif prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir (33). Ekstorsiyon sırasında alt oblik kasının insersiyosu ile origosu yaklaştığından, uzun süreli bir ekstorsiyon durumunda alt oblik kasında kronik bir kısalma meydana gelir ve bu durum uzun dönemde kasta elastisite kaybına neden olur. Dolayısıyla kısalan ve elastisitesi azalan alt oblik kasının göz üzerindeki total kuvveti göreceli olarak artmış olur ve klinik olarak gözlemlendiğimiz addüksiyonda aşırı elevasyon veya V patern kaymalara neden olur (34).

Primer ve sekonder AOAF arasındaki farkları, kas morfolojisi düzeyinde elektron mikroskopi ile inceleyen çalışmalarda belirgin spesifik anlamlı fark bulunmamakla beraber, primer aşırı fonksiyon grubunda miyopatik hastalıklardaki iskelet kaslarında gözlenen değişikliklere benzer mitokondriyel agregatlar ve sarkoplazmik retikulum tübüllerindeki genişlemeye bağlı vakuolizasyon dikkati çekmiştir (10).

2.2.2. Sekonder Alt Oblik Aşırı Fonksiyonu

Tanım olarak aynı taraftaki üst oblik kas felci sonrasında gelişen tek taraflı alt oblik aşırı fonksiyonudur. Aslında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan fonksiyonel anatomi çalışmalarında addüksiyonda gözlenen aşırı elevasyonun alt oblik kasındaki herhangi bir hacimsel büyüme veya kontraktilite artışı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (35). Meyer ve ark. (10) yaptığı elektron mikroskopi çalışmasında, sekonder aşırı fonksiyon grubunda endomisyal kollajen fibrillerinde belirgin artış izlenirken, primer aşırı fonksiyon grubuna kıyasla mitokondriyal agregatların ve vakuolizasyonun daha az dikkat çektiğini belirtmişlerdir, ancak yine de kontrol grubuna kıyasla mitokondriyal boyutlarda ve kristalardaki anomalilerin belirgin olduğunu vurgulamışlardır.

2.3. ALT OBLİK KASI AŞIRI FONKSİYONU GÖRÜLEN ŞAŞILIK TIPLERİ

2.3.1. İnfantil Esotropya

İnfantil ET terimi literatürde ilk olarak Costanbader (36) tarafından 1961 yılında kullanılmıştır. Tanımlandığı günden bu yana altta yatan mekanizması aydınlatılamamış olsa da, nörolojik bir hastalığın eşlik etmediği, ambliyopinin düşük oranda veya hiç olmadığı, düşük-orta dereceli hipermetropi ile birliktelik gösteren, post-natal 6. aydan önce başlayan geniş açılı bir içe kayma olarak tanımlanmıştır. Hastalığın doğal seyri sırasında AOAF'ın, latent nistagmusun veya disosiyel vertikal deviasyonun (DVD) eşlik edebileceği bilinmektedir (36). Prematürite, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru gibi birçok sistemik hastalık için risk faktörü oluşturan perinatal hasarlar infantil ezotropya için de risk faktörleri olarak geçmektedir (37).

Bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak her düzeydeki santral sinir sistemi hasarı bir dışlama kriteri olarak ele alınırsa saf infantil ET hastalarının prevalansının belirgin derecede düşeceği Greenberg ve ark. (38) tarafından vurgulanmıştır. Farklı sistemik durumların eşlik etmesi ve diğer şaşılık tiplerinden ayırt edici farklı özelliklerinin bulunması bu hastalığın mekanizmasının saf bir motor veya saf bir duyuşsal hipoteze indirgenemeyeceğinin bir göstergesidir.

Günümüzde infantil ET konusundaki tartışmalar hastalığın mekanizmasından çok tedavi yöntemi ve zamanlaması üzerinedir. Hastalara uygulanan primer cerrahi seçenekleri: bilateral medial rektus (MR) geriletmesi, unilateral geriletme/rezeksiyon, bilateral MR geriletmesi ile birlikte unilateral lateral rektus (LR) rezeksiyonu ve bilateral LR rezeksiyonudur. Bunların dışında botulinum toksin enjeksiyonunun da primer tedavi seçeneği olarak kullanıldığı seriler mevcuttur (39). Şu an için Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanan standart prosedür ilk cerrahi işlemin yaklaşık 12-18 aylıkken yapılması yönündeyken, birçok Avrupa ülkesinde ilk cerrahi için uygun yaşı 2-3 yaş olduğu bildirilmektedir (40). Ancak 532 olgu üzerinde yapılan ELISSS (Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study) çalışması göstermiştir ki erken veya geç dönem cerrahinin Titmus testinde 3000 saniye/ark düzeyine denk gelen kaba stereopsis dışında anlamlı bir farkı bulunmamaktadır (41). Hatta, Costanbader (36) yayınladığı seride 80 hastaya cerrahi planlanıp uygulanmamış olmasına rağmen %76'sında füzyon sağlanabildiğini raporlamıştır.

Tüm bu sonuçlara bakıldığında cerrahi tedavinin zamanlaması konusunda halen bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Altta yatan hipermetropi ve ambliyopinin tedavisinin ise cerrahi kararı ve zamanlamasında en az kayma tipi, miktarı ve süresi kadar önem arz ettiği, hastalığın ilk tanımlandığı günden bu yana vurgulanmaktadır (36,42).

İnfantil ET hastalarına yapılacak cerrahinin şeklinin belirlenmesinde rol oynayan bazı önemli faktörler; stabil kayma miktarı, eşlik eden vertikal kayma, anormal baş pozisyonu (ABP), alfabetik patern varlığı ve eşlik eden DVD varlığı olarak sıralanabilir (43). Magli ve ark. (44) yaptığı bir çalışmada 1980-2007 yılları

arası infantil ET nedeniyle cerrahi uygulanan 576 hasta incelenmiş ve uygulanan farklı prosedürler 7 grup altında toplanmıştır. Bu gruplar Tablo2.3.'de sıralanmıştır.

Tablo 2.3. Magli ve ark.nın 27 yıllık serilerindeki olgulara uygulanan farklı cerrahi prosedürler (44)

<i>Cerrahi Prosedürler</i>	
1	Bilateral MR geriletilmesi
2	Bilateral MR geriletilmesi + unilaterale LR rezeksiyonu
3	Bilateral MR geriletilmesi + bilateral LR rezeksiyonu
4	Bilateral MR geriletilmesi + bilateral LR rezeksiyonu + konjonktiva geriletilmesi
5	Bilateral MR geriletilmesi + alt oblik geriletilmesi
6	Bilateral MR geriletilmesi + bilateral LR rezeksiyonu + alt oblik geriletilmesi
7	Bilateral MR geriletilmesi + bilateral LR rezeksiyonu + konjonktiva geriletilmesi + alt oblik geriletilmesi

Von Noorden (45) bilateral MR geriletilmesi için endikasyonları; traksiyon testi pozitifliği, alternasyon varlığı, kaymanın 25 Δ fazla olması ve AK/A oranının yüksek olması olarak belirtmektedir. Benzer şekilde Vroman ve ark. (46) yaptıkları çalışmada 50 Δ üstündeki kaymalarda dahi bilateral MR geriletilmesinin yeterli ve başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir. Ancak AOAF varlığı veya belirgin hipertropyanın eşlik ettiği durumlarda vertikal kayma da aynı seansta düzeltilmelidir (9). Magli ve ark. (43,44) çalışmalarında uyguladıkları cerrahilerin %77,2'inde alt oblik geriletilmesi uygulamışlardır. Kısacası cerrahi plan her zaman kaymayı tam düzeltecek şekilde hesaplanmalı ve eşlik eden vertikal kayma olduğunda alt oblik zayıflatma prosedürleri uygulanmalıdır (9).

Hastalığın içe içe geçmiş kompleks nöromuskuler mekanizmalar sonucunda gelişmesi nedeniyle, AOAF gözlemlenen infantil ET olguları primer aşırı fonksiyon grubunda değerlendirilerek çalışmamıza dahil edildi.

2.3.2. Patern Şaşılıklar

Gözlerin vertikal eksen üzerindeki hareketleri ile horizontal eksendeki kayma miktarında artma veya azalma meydana gelmesi, patern şaşılık olarak adlandırılmaktadır. Literatürde ilk defa, Duane (47) tarafından 1897'de bilateral üst oblik felçli bir olguda patern tanımlanmıştır, A ve V patern tanımlamaları ise Urist (48) tarafından yapılmıştır. Tüm horizontal şaşılık olgularının yaklaşık %13-50'sine A veya V patern eşlik etmekte olup, klinikte en sık karşılaşılan patern şaşılık tipi V patern şaşılıktır. Sıklık sırasına göre patern şaşılıklar **Tablo 2.4**'de sıralanmıştır.

Tablo 2.4. Patern şaşılıkların kendi içerisindeki sıklık dağılımları (9)

<i>Patern Şaşılık</i>	<i>Yüzdesi</i>
V patern ET	%41
V patern XT	%25
A patern ET	%23
A patern XT	%11

Horizontal kaymanın yukarı bakışta daha diverjan hale gelmesine V patern şaşılık adı verilir. Aynı şekilde horizontal kaymanın aşağı bakışta daha diverjan hale gelmesi ise A patern şaşılık olarak tanımlanır. Aşağı bakışta belirli oranda fizyolojik konverjans hareketi mevcut olduğundan, yukarı ve aşağı bakış ölçümleri arasında, A patern şaşılık için 10Δ (prizm dioptri) ve üzeri bir fark gerekirken, V patern şaşılık için bu değer 15Δ 'dir. Patern kaymaların etiolojisinde oblik kasların fonksiyon kaybı veya aşırı fonksiyonunun söz konusu olduğu teorisi ilk olarak 1957 yılında Jampolsky (49) tarafından ortaya atılmış olup, 1959'da Knapp (50) tarafından da desteklenmiştir ve günümüzde halen en geçerli teori olarak kabul görmektedir. Bu konuda oblik kaslar ile ilişkili olan diğer bir teori de Gobin (51) tarafından öne sürülmüştür. Oblik kasların sagitalizasyonu olarak özetlenebilecek bu teoride ise görme aksı ile kas aksı arasındaki açının azalması bir sikloforya meydana getirmekte ve bu duruma yanıt olarak kontrakte olan diğer siklovertikal kaslar sonucunda addüksiyonda aşırı elevasyon veya depresyon meydana geldiği belirtilmektedir (51).

Altta yatan mekanizma her ne olursa olsun, belirgin oblik kas disfonksiyonu olduğu durumlarda, bu kaslara yönelik uygulanan cerrahilerin başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Dolayısıyla patern kaymalardaki glob torsiyonunun bir sonucu

olarak mı oblik kas disfonksiyonu geliştiği yoksa primer kas kaynaklı bir patolojinin mi söz konusu olduğu halen netlik kazanmamış bir konudur.

Tüm şaşılık cerrahilerinde olduğu gibi patern kaymalara yönelik operasyonlarda da amaç tüm bakış yönlerinde gözlerde paralellik sağlamaktır. Dolayısıyla patern kayma oblik kaslara ait bir bozukluğa ikincil meydana gelmişse oblik kas cerrahisi; yoksa horizontal kas transpozisyonu mevcut cerrahi plana eklenmelidir (32). Şekeroğlu ve ark. (52) yaptıkları çalışmada V patern kayması olan ve +2 ve daha fazla (+1 ile +4 aralığında değerlendirilmektedir) AOAF saptanan olgulara alt oblik zayıflatma prosedürlerinden birini uygulamışlardır. Aynı seride tenotomi en sık tercih edilen alt oblik zayıflatma operasyonu olmakla birlikte aşırı fonksiyonun +2'den büyük olduğu olgularda myektomi tercih edilebilecek diğer bir yöntem olarak vurgulanmıştır (52).

2.3.3. Dördüncü Kranial Sinir Felci

Troklear sinir olarak da isimlendirilen dördüncü kranial sinir, mezensefalon seviyesinde beyin sapının dorsal kısmından başlar ve kranial sinirler arasında en uzun intrakranial seyri göstererek superior orbital fissürden geçerek orbitaya girer ve kontralateral üst oblik kasını uyarır (53). Üst oblik kası iki farklı kompartmandan oluşur. Medial üst oblik kompartmanındaki tendonlar globa ekvatora yakın yapışarak daha çok torsiyonel hareketi üstlenirken lateral lifler ekvatorun gerisinde yapışarak ve vertikal hareket üzerine etkileri daha beligidir. Bu anatomik ilişki klinik olarak üst oblik paralizisinde görülen bulgular ile kasta görülen atrofinin morfolojisini inceleyen MRG çalışmaları ile de desteklenmiştir (54,55). Üst oblik kas felci, en sık görülen siklovertikal kas paralizisidir. Terminolojik olarak çelişki oluşturmaması için her iki adlandırma yerine dördüncü sinir felci kullanılacaktır.

Dördüncü kranial sinir felçleri konjenital veya akkiz olarak iki başlık altında incelenir. Konjenital formunda neden olarak ipsilateral sinirin agenezisi veya değişken derecelerde kas hipoplazisi suçlanmaktadır (54,55). Benzer şekilde kas tendonlarında da anormal gevşeklik, anormal insertiyon veya tendonun yokluğu da konjenital bir dördüncü sinir paralizisi benzeri tablo oluşturmaktadır (55). Edinsel formu ise en sık olarak kapalı kafa travmalarından sonra gözlenir, daha az sıklıkla santral sinir sisteminin vasküler anomalileri, diyabet ve intrakranial kitleler de bu tabloya neden olabilir (54-56).

Klinikte bu iki antiteyi birbirinden ayırmaya yarayan iki önemli özellik uzun süreli baş pozisyonu nedeniyle gelişen fasiyal asimetri varlığı ve geniş vertikal füzyon amplitüdü olmasıdır. Her iki bulgu da kronik bir sürecin varlığına işaret eder. Tek taraflı bir paralizinin akut döneminde hiperdeviasyon tipik olarak inkomitan özellik gösterir. Ancak zamanla ipsilateral üst rektus veya kontralateral alt rektus kasının kontraktürü gelişir ve komitan bir kayma ortaya çıkabilir (9).

Dördüncü sinir paralizisi sonucu kas gövdesinde belirgin bir nörojenik atrofi meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda kasın her iki kompartmanının da etkilendiği isotropik atrofilerde daha geniş bir eksiklorsiyon ve hipertropya gözlenmiştir (57).

Tedavide belirgin torsiyonel komponentin izlenmediği küçük açılı hiperdeviasyonlara prizma verilebilse de sıklıkla izlenen ABP, belirgin vertikal kayma, diplopi ve astenopi şikayetlerinin her biri birer cerrahi endikasyon oluşturmaktadır. Cerrahi seçenekler arasında 15 Δ'den büyük olmayan kaymalar için alt oblik zayıflatma prosedürleri genellikle yeterli olmaktadır. Daha geniş açılı kaymalarda ise üst ve alt rektus kaslarına da müdahale gerektiren vertikal rektus cerrahileri de eklenmektedir (9).

Dördüncü sinir paralizilerinde uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemede paralizinin unilateral veya bilateral oluşu, sekonder olarak gelişen AOAF varlığı ile vertikal ve torsiyonel kaymanın derecesi belirleyici olur (9). Üst oblik kasa yapılacak müdahaleler cerrahi teknik olarak zor olmakla beraber bu kasa uygulanacak katlama ameliyatları torsiyonel kayma üzerinde düzeltici bir etki yapmaktadır (9). Li ve ark. (58) yaptıkları çalışmada primer pozisyonda 15 Δ ve daha az hiperdeviasyonu olan olgularda üst oblik katlama cerrahisinin başarılı sonuçlar gösterdiğini ortaya koymuşlar ve zorlu düksiyon testinin cerrahi planlamada en önemli kriter olduğunu vurgulamışlardır. Vertikal kaymaya yönelik diğer bir cerrahi yöntem de alt oblik kasın anterior transpozisyonudur. Alt oblik kasının elevator yerine depresor fonksiyon görmesi sağlanarak dördüncü sinir felcine sekonder ortaya çıkan AOAF giderilir (9).

2.5. ALT OBLİK KAS CERRAHİLERİ

Alt oblik zayıflatma prosedürlerinin etkileri ilk olarak 1940larda yayınlanmaya başlamıştır (59,60). O dönemde klasik geriletme cerrahisi ile anterior transpozisyon uygulamaları popüler olmakla beraber 1980lere gelindiğinde anterior transpozisyon yaklaşımının elevasyon kısıtlılıkları ile sonuçlandığı dokümente edilmiş olup ileriki dönemlerde teknik revize edilmiş ve anterior nazal transpozisyon gündeme gelmiştir (61,62).

Günümüzde alt oblik zayıflatma prosedürleri olarak en sık miyektomi ve geriletme tercih edilmektedir (62,63). Teknik olarak daha basit, güvenli, etkili ve hızlı olması nedeniyle miyektomi birçok göz doktoru tarafından tercih edilen bir cerrahi yöntem haline almıştır (62-65). Ancak miyektomi sonrası rekürren AOAF görülebilmesi ve standart bir prosedür olup aşırı fonksiyonun derecesine göre yapılandırılmaması bu tekniğin zayıf yönleri olarak bildirilmektedir (65). Klasik geriletme prosedürü ise globun posterioruna sütürasyon gerektirmesi ve vorteks venlerine zarar verilmesi riski yönünden daha riskli bir cerrahi olsa da tekrarlayan cerrahi gerektiren durumlarda kolaylık sağlaması nedeniyle cerrahi seçenekler arasında sık kullanılan bir yöntemdir (66).

Daha nadir olarak kullanılan diğer alt oblik zayıflatma prosedürleri; myotomi, Z-miyotomi, dizinsersiyon, denervasyon, ekstirpasyon ve anterior transpozisyon olarak sıralanabilir (61,65,67). Tüm cerrahi seçenekler Tablo2.4'de sıralanmıştır.

Tablo 2.5. Günümüzde kullanılan farklı alt oblik zayıflatma cerrahi teknikleri (68).

<i>Alt Oblik Zayıflatma Prosedürleri</i>
Myektomi
Geriletme
Myotomi
Z-miyotomi
Dizinsersiyon
Denervasyon
Ekstirpasyon
Anterior transpozisyon
Anterior nazal transpozisyon

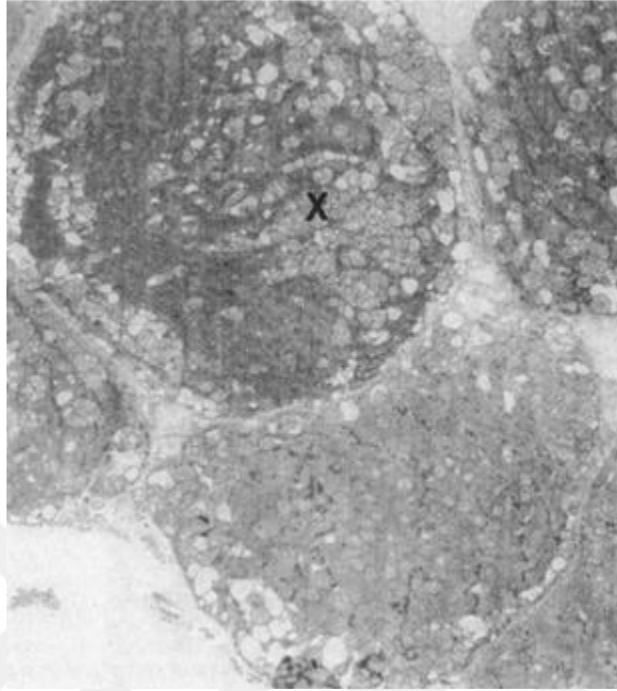
2.5. ŞAŞILIK HASTALARINDA EKSTRAOKÜLER KASLARDA İZLENEN HISTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Ekstraoküler kaslar, çizgili kas liflerinden meydana gelip bu lifler epimisyum adı verilen bağ dokusu ile ayrılmaktadır, kas lifi içerisinde myofibril olarak adlandırılan kontraktıl elemanlar, nükleus ve organelleri içeren sarkoplazm yer alır (69). Histolojik olarak ekstraoküler kaslar iki tip kas lifi içerirler, bunlardan birincisi normal çizgili kas yapısı gösterirken, ekstraoküler adalelere özgü olan ikinci tip kas lifleri geniş ve kısmen birbirleriyle birleşmiş myofibrillerin gömülü olduğu kısıtlı bir sitoplazma içerir (70). Bu liflerin daha yoğun boyandığı ve düzensiz myofibriller içerdiği görülür. Ancak bu lif tipi mitokondri açısından daha fakirdir (70).

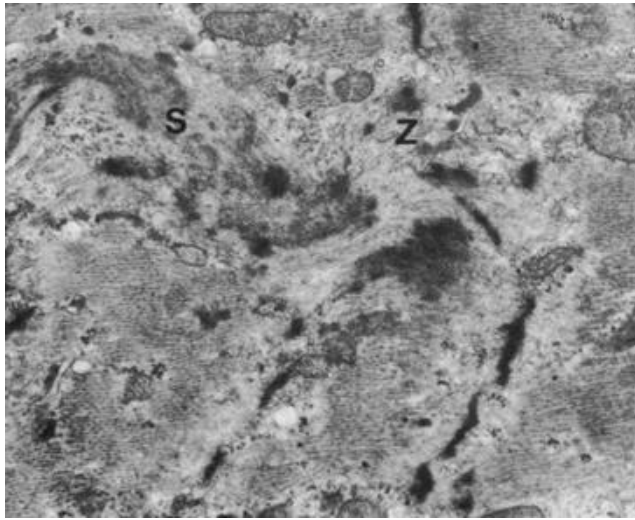
Literatürde alt oblik aşırı fonksiyonunda kasta meydana gelen değişiklikleri inceleyen az sayıda insan çalışması bulunmaktadır. İlk olarak 1976 yılında Martinez ve ark.(71) 30 ekstraoküler kas üzerinde yaptığı elektron mikroskopi çalışmasında şaşılığı olan ve olmayan olgular arasında kontraktıl elemanların morfolojik dizilimi yönünden farklar olduğu ortaya konmuş ve bunların şaşılık patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Martinez ve ark. (72) incelediği daha geniş bir seride ise elektron mikroskobik olarak miyofilamanlarda bozulma, anormal mitokondriler, yer yer myelin figürler ve glikojen ve lipid benzeri depozitler izlenmiştir. Enzim histokimya analizlerinde ise ekstraoküler kasların iskelet kaslarından farklı olarak mozaik paternden yoksun oldukları gözlenmiştir (72). Bu çalışmanın da kantitatif analizleri sonucunda şaşılığı olan olgulara ait spesimenlerin tümünde minimal ancak kendi aralarında tutarlı değişiklikler izlenmiş olması yine bu morfolojik değişikliklerin şaşılık patogenezi için rol oynayabileceğini düşündürmüştür (72).

Alt oblik aşırı fonksiyonunun derecesinin kas histopatolojisindeki etkisini 12 spesimen üzerinden değerlendiren bir çalışmada literatürdeki önceki çalışmaları destekler nitelikte mitokondriyal birikim ve pleomorfizm, vakuolizasyon ve fokal mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonları saptanmıştır. Hamdi ve ark. (73) yaptığı bu çalışma literatürde AOAF derecesi arttıkça histopatolojik değişikliklerin belirginleştiğini ve klinik ile korele olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Meyer ve

ark.(10) yaptığı çalışmada saptanan ekstraoküler adelelerdeki değişiklikler Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Primer alt oblik aşırı fonksiyonunda Meyer ver ark.(10) tarafından gösterilen elektron mikroskopik değişiklikler-1. Mitochondriyal agregatlar (X) ve kas lifininin önemli bir kısmını içeren boş vakuoller. (x3850)



Şekil 2.2. Primer alt oblik aşırı fonksiyonunda Meyer ve ark.(10) tarafından gösterilen elektron mikroskopik değişiklikler-2. Z bantlarda bozulma (Z) ve dejenere miyofilaman kümeleri (S). (x15724)

2.6. SATELLİT HÜCRELER, FONKSİYON VE BELİRTEÇLERİ

Kas dokusu içerisinde yer alan kök hücre grubu satellit hücrelerdir (SH). İlk defa Alexander Mauro (11) tarafından 1961 yılında elektron mikroskobu ile dormant miyoblastlar olarak tanımlanmışlardır, tamir ve rejenerasyon fonksiyonları ise ilk defa 1975 yılında Richard Bischoff (12) tarafından gösterilmiştir. Bu hücre popülasyonu plazma membranı ile miyofiber bazal membranı arasında yer alır. Bu hücreler, transkripsiyon faktörü Pax7 eksprese eder ve buldukları kas grubunun postnatal büyümesi ve tamirinde rol oynarlar. Erişkinlerde ise bu lokalizasyonda bulunan satellit hücreler sessizdir ancak dış uyaran ile aktive olabilirler (25). Dolayısıyla Pax7 bu kök hücre grubunun tanımlanmasında önemli bir belirteç olmaktadır; ancak eksitus donörler üzerinde yapılan çalışmada Pax7 ile beraber NCAM markerının kullanılmasının bu hücre grubunun tanımlanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (25). Kas kesitleri boyunca Pax7⁺ hücre sıklığı değişken olmakla beraber, tüm kademelerde SH'lerin çoğunun Pax7⁺/NCAM⁺ olduğu gösterilmiştir. Buradaki diğer önemli husus, çoklu marker kullanılırken klasik SH lokalizasyonu dışında, interstisyel alanda yer alan Pax7⁻/NCAM⁺ hücre gruplarının dışlanması gerekliliğidir (28). Aslında ilk SH işaretlemesi Schubert (74) tarafından 1989 yılında yüzey glikoproteini olan Leu-19 antijenine karşı antikor ile yapılmıştır. Daha sonra Leu-19, NCAM ve CD56'nın aynı immünojenik özelliklere ve boyanma paternine sahip oldukları gösterilmiş ve NCAM/CD56 bu hücreleri göstermek için rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pax7'nin SH'leri göstermesi açısından NCAM veya M-cadherin'den daha iyi üstün bir belirteç olduğu gösterilmiştir (20); ancak tek marker olarak kullanılması önerilmemektedir (14,15). Pax7 hem sessiz hem de aktive satellit hücrelerde eksprese edildiğinden aktive olmuş SH popülasyonunun belirlenmesi için ek belirteçler de gerekmektedir (14). Aktif SH markerlarından miyojenik regülatör faktörler arasında MyoD ve myogenin yer almaktadır. MyoD, miyojenik aktivasyonun önemli bir belirteci olup, miyofiber analizinde yaklaşık %7-8 oranında belirlenen Pax7 pozitifliğine karşın MyoD pozitif SH sayısı %2-4 düzeyinde kalmaktadır (15). Normalde hasar görmemiş bir iskelet kasında aktive SH izlenmemesine karşın, hasar görmemiş ekstraoküler kaslarda aktif SH gruplarının bulunması dikkat çekicidir (25,28). Şaşılığın olan 10 eksitus donörün MR kaslarındaki aktive SH'lerin incelendiği bir çalışmada, MR kası azalmış fonksiyonu gösteren

olgularda 100 myofiber başına düşen MyoD⁺ SH oranında artış ve aynı şekilde MR kasında artmış fonksiyonu gösteren hücre grubunda ise %50'ye varan bir azalma gözlenmiştir; fakat aktive SH grubunda azalma izlenen grupta Pax7⁺ satellit hücrelerin sayısının iki katına çıktığı gözlenmiştir (13). Pax7⁺ hücrelerdeki artışa karşın MyoD⁺ hücrelerin azalmasındaki mekanizma AOAF'ın incelendiği başka bir insan çalışmasında şu şekilde açıklanmıştır: Artmış kas gücü, daha önce yapılmış olan testosteron aracılı kas hipertrofisi modellerinde de gösterildiği üzere, artmış aktive (MyoD⁺) SH sayısı ile ilişkilidir (13). Şaşılık grubu ve kontrol grubu arasında MyoD⁺ ve myogenin⁺ SH grupları anlamlı fark göstermekte olup, şaşılığı olan grupta yaklaşık 10 kat fazla saptanmıştır (25). Ayrıca bu iki marker pozitifliğinin yaş ile ilgisi olmadığı da ortaya konmuştur. Dolayısıyla kas gücünün doğrudan aktive SH'ler tarafından regüle edilen bir fonksiyon olabileceği öne sürülmektedir (25). Ekstraoküler kasların yaşlanmaya direnci ve miyopatilerden etkilenmemesini açıklayan miyojenik prekürsör hipotezini test eden başka bir çalışmada da, miyojenik prekürsör belirteçler olarak Pax7, CD34, myf5, syndecan-4, cMET belirlenmiş ve bu kadar çok belirtecin olması geniş ve heterojen subpopulasyonlar içermesi ile ilişkilendirilmiştir (28,75). Yine bu çalışmada ekstraoküler kaslardaki CD34⁺ hücrelerin oksidatif strese daha az duyarlı olduğu ve miyotübüllere farklılaşabildikleri dolayısıyla bu kök hücre grubunun kas fonksiyonuna doğrudan etki edebileceği üzerinde durulmuştur (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması için, 14 Haziran 2016 tarihinde GO 16/405 sayılı rapor ile etik kurul onayı alınmıştır. Bu tarihten itibaren, kas patolojileri çalışma kapsamında incelenecek hastaların cerrahi öncesi değerlendirmelerinde standart bir form ile ayrıntılı hikaye ve aile öyküsü alınmıştır. Anamnez sırasında hastanın demografik bilgilerine ek olarak sorgulanan bilgiler şu şekilde sıralanabilir:

1. Şikayetin başlama yaşı ve süresi, süreç içerisinde artış gösterip göstermediği ve mevcutsa hastanın önceki fotoğrafları
2. Önceki tedaviler ve süreleri (gözlük kullanımı, kapama tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi)
3. Ek sistemik hastalık varlığı (Down sendromu, serebral palsi, şaşılık sendromları, vb.)
4. Aile öyküsü (ebeveynlerin akrabalık durumu, ailedeki diğer sistemik ve oftalmolojik hastalıklar)

Anamnezi takiben hastanın yaşı ve muayene uyumuna göre değişiklik göstermekle beraber rutin olarak yapılan muayene ve tetkikler (Ek).

1. Tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri: Üç yaş ve üzeri olgularda Snellen eşeli kullanıldı. Üç yaş altındakilerde görme düzeyi obje takibi, fiksasyon tercihi ve LEA eşeli kullanılarak tespit edildi. Refraksiyon değeri sikloplejili ölçüm ile elde edildi.
2. Fiksasyon tercihleri ve düzeyleri: Fiksasyon tercihinin derecelendirilmesi **Tablo 3.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Fiksasyon tercihinin derecelendirilmesi

Derece	Fiksasyon hareketi
0	Açıkta kalan gözde fiksasyon hareketi yok
1	Kapama kaldırıldığı anda fiksasyon dominant göze geçiyor
2	Kapama kaldırıldığında fiksasyon birkaç saniye içinde yavaş olarak dominant göze geçiyor
3	Kapama kaldırıldığında fiksasyon dominant olmayan gözde en az bir göz kırpma süresini tamamlayana kadar devam ediyor
4	Serbest alternasyon yapabiliyor

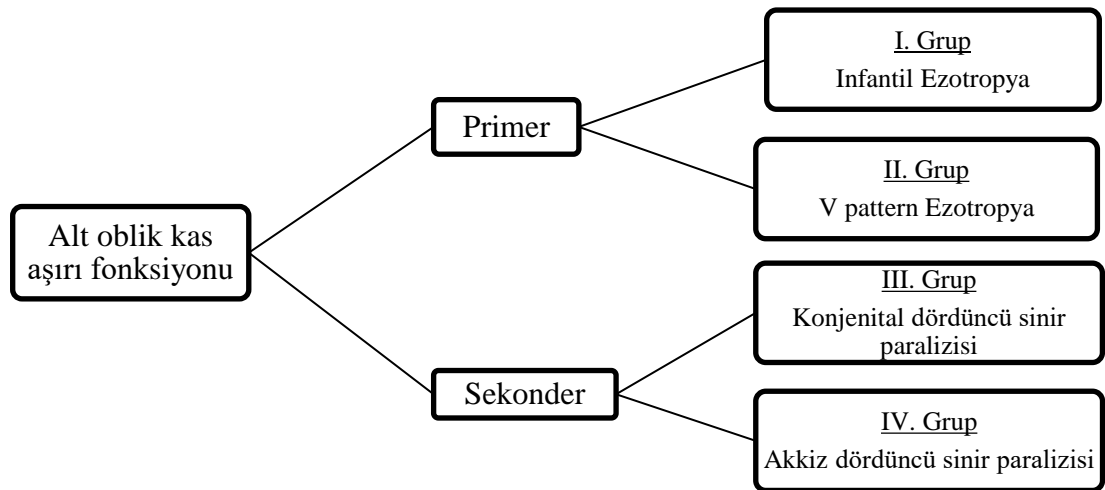
3. Primer pozisyonda ve diğer bakış pozisyonlarında kayma varlığı ve derecesinin ölçümü: Hastaların kayma miktarları, gözlüklü ve gözlüksüz olarak yakın (33cm) ve uzak (6m) mesafeden prizma örtme testi ile ölçüldü. V patern tanısı için hastanın kayma miktarı 30 derece yukarı ve aşağı bakış pozisyonunda prizma örtme testi ile ölçüldü. Yukarı bakış pozisyonundaki kaymanın aşağıdaki kaymaya göre 15 prizma dioptri fazla ölçüldüğü durumlar V patern olarak kaydedildi. Fiksasyon sağlayamayan hastalarda kayma miktarları prizma ile ışık yansımaları testi (Krimsky) ile ölçüldü.
4. Anormal baş pozisyonu varlığının değerlendirilmesi: Yakın ve uzak fiksasyonlar için başın sağ veya sol omuza eğik olup olmadığı, yüzün herhangi bir tarafa dönük olup olmadığı veya çenenin aşağı veya yukarı doğrultuda olup olmadığı not edildi.
5. Stereopsis ölçümü: Kooperasyon sağlanabilen hastalarda 40 cm mesafeden polarize gözlük ile Titmus testi kullanılarak değerlendirildi.
6. Füzyon değerlendirilmesi: Hastalarda füzyon değerlendirilmesi için Worth 4 Nokta testi kullanıldı.
7. Göz hareketleri ve konverjans kapasitesinin değerlendirilmesi: Göz hareketleri 9 ana bakış pozisyonunda değerlendirildi. Alt oblik kası aşırı

fonksiyonu 0 ile 4 değerleri arasında aynı hekim tarafından subjektif olarak değerlendirildi.

8. Ameliyat sonrası diplopi testi: Kooperasyon sağlanabilen hastalarda cerrahi planın oluşturulması sırasında prizma barları ile ölçüldü.
9. Siklopleji sonrası otorefraktometre veya retinoskopi ile ölçülen kırma kusuru: Hastaların şaşılık cerrahisi öncesi refraksiyon kusurları otorefraktometre (Nidek ARK 510-A Auto Refractometer and Auto Keratometer Nidek Co., LTD., Aichi, Japan) ile ölçüldü.
10. Biyomikroskopi ile ön segment ve dilate fundus muayenesi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise daha önce alt oblik kasına müdahale gerektiren ekstraoküler kas cerrahisi öyküsü veya altta yatan bilinen primer kas hastalığı varlığı olarak belirlenmiştir.

Muayene sırasında alt oblik kas aşırı fonksiyonu gösteren ve çalışmaya dahil edilen olgular, AOAF miktarları 0-4 arasında olacak şekilde derecelendirildikten sonra, aldıkları tanılara göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Sınıflandırmada **Şekil 3.1**'de gösterilen algoritma kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Tanılara göre sınıflandırma algoritması

Çalışma kapsamındaki tüm hastalara alt oblik zayıflatma cerrahisi olarak miyektomi uygulanmıştır. Bilateral cerrahi gerektiren olgularda

immünohistokimyasal inceleme için AOAF miktarı fazla olan taraf seçilmiştir. Miyektomi işlemi ile çıkarılan kas materyali %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi emdirilmiş steril sargı bezi içerisinde muhafaza edilip en fazla 30 dakika içerisinde işleme alınmıştır. Kas doku örnekleri önce -23 °C'de 5-7 mikrometre kalınlığındaki cryostat kesitlere ayrılarak ve -80 °C'de depolandı. Depolanan miyektomi materyallerinin 5 mikrometre kalınlığında, formalinde fikse parafine gömülü doku kesitlerinden immünohistokimyasal çalışma için temsili blok seçimi yapıldı ve oluşturulan bloklardan polilizin kaplı lamlara kesitler aktarıldı. Kalan doku materyalleri ile hasta tanılarının altta yatan herhangi bir primer musküler patolojinin araştırılması açısından kontrol edilmesi ve dokudaki sattelit hücre dışındaki değişikliklerin incelenmesi açısından histokimyasal boyalardan Hematoksilen eozin, Gomori trikrom, Periodik Asit Schiff (PAS), Oil Red O (ORO), oksidatif enzim boyalarından süksinat dehidrogenaz (SDH), nikotinamid adenein dinükleotid fosfat (NADH) ve sitokrom-C oksidaz (COX) ile adenzin trifosfataz (ATPaz) bakıldı. Tüm kas kesitleri ileri immünohistokimyasal analiz öncesinde spektrin ve merozin boyanmaları açısından yine immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. İmmünohistokimya için aktarılan kesitler Hacettepe Üniversitesi Patoloji A.B.D. immünohistokimya laboratuvarında 30 dakika süreyle 70 derecelik etüvde bekletilmeyi takiben otomatize immünohistokimyasal boyama cihazı (*Leica Bond Max*) ile boyanarak işlenmiştir.

NCAM, MyoD ve Pax7 ekspresyonları immünohistokimyasal boyamalarla değerlendirilmiş olup bu belirteçlerin teknik özellikleri Tablo3.2'de belirtilmiştir. Bütün immünohistokimyasal belirteçler *Leica BondTM Polymer Refine Detection Wdap* in-vitro diagnostik test kiti ile incelenmiştir.

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin marka, klon, dilüsyon, izotip ve kontrol doku bilgileri.

<i>Antikor</i>	<i>Marka</i>	<i>Klon</i>	<i>Dilüsyon</i>	<i>İzotip</i>	<i>Kontrol Doku Belirteci</i>
Pax7	NovusBio	PAX7/1187	0.5-1.0ug/ml	IgG1 kappa	Rabdomyosarkom
NCAM/CD 56	Lifespan	aa20-718	10ug/ml	IgG1 [1G4]	Dalak
MyoD/Myo D1	Lifespan	aa211-240	5ug/ml	Poliklonal	Rabdomyosarkom

İmmünohistokimyasal boyanmalarını takiben kas kesiti içeren preparatlar aşağıda listelenen histopatolojik parametrelerin varlığı açısından değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir:

1. Mitokondriyal birikim: Myozin ATPaz ile gösterilen belirgin myofibriller komponent içermeyen ancak çoğunlukla sarkoplazmada bulunan glikojen ve lipid agregatları ile karakterize bir birikim tipidir. Sitokrom c serbestleşmesine neden olan bir apoptozis öncü bulgusudur (76).
2. Kas lifleri arasında çap farkı
3. Anguler lif: Normal sağlıklı bir iskelet kasında hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri mozaik bir paternde bulunurlar. Nörojenik bir hasarın belirtisi olarak, denervasyona uğrayan liflerin bir kısmı çalışan diğer aksonların uzantılarının bu bölgelere doğru ilerlemesiyle tekrar uyarılırlar. Bu durum tek tip kas lifi içeren bir kas dokusu meydana gelmesine yol açar. Geriye kalan denerve lifler ise birkaç ay içerisinde kütlelerinin %80'ni kaybederek anguler lif olarak isimlendirilirler (77).
4. Endomisyal fibrozis: Endomisyum kas lifleri arasında yer alan ve primer olarak kapillerlerin bulunduğu bir kollajen lifler içeren az miktarda bir matrikse sahip bir boşluktur. Kas distrofileri veya kas kaybı ile sonuçlanan diğer hastalıklarda bu boşlukta meydana gelen fibrozis ve adipoz doku artışı kaybolan kas dokusunun yerini almaktadır. Dolayısıyla hem kas gücü kaybı gelişmekte hem de kas daha sert bir hal almaktadır.

5. Perimisyal fibrozis: Perimisyum kas fasikülleri arasında yer alan boşluk olup, endomisyal bölgede izlenen fibrozis gibi kas hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir; ancak normalde de özellikle çocuk yaş grubunda bu alanda bağ dokusu artışı izlenebildiğinden endomisyal fibrozis kadar etkin bir belirteç olarak kullanılmaz (78).
6. İnflamasyon: Perimisyum ve perivasküler alanda mononükleer hücre infiltrasyonları.
7. Vakuolizasyon: Sitoplazmik vakuolizasyon memeli hücrelerinde patojenlere karşı veya hücre içi apoptozis mekanizmalarını tetikleyen düşük molekül ağırlıklı yapılara cevaben ortaya çıkan ve sıklıkla da hücre ölümü ile ilişkili bir morfolojik bulgudur. Nörodejeneratif süreçlere eşlik eden, primer doku hasarı olmaksızın genelde denervasyona sekonder meydana gelen paraptozis sürecinde görülen bir hücre içi değişikliktir (79).

Yukarıda belirtilen parametreler 0:negatif, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli olmak üzere 0-3 değerleri arasında derecelendirilmiştir. Anti-NCAM, Anti-MyoD1 ve Anti-Pax7 pozitifliği kas lifi başına düşen pozitif hücre sayısı olarak raporlanmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verilmiştir.

Rutin boyamalar kapsamında yapılan ORO, NADH, SDH, COX, ATPaz, spektrin ve merozin incelemelerinde hastalar arasında ayırım yapılabilecek bir patoloji saptanmadığından bu rutin değerlendirmeler istatistiksel analiz dışı bırakılmıştır. İncelenen iki ana ve dört alt grubun histopatolojik analiz sonuçlarının karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanılmıştır. Primer ve sekonder AOAF gösteren grupların immünohistokimyasal analiz sonucunda elde edilen sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Dört alt grupta incelenen NCAM, MyoD1 ve Pax7 pozitif hücre sayıları arasında anlamlı fark

olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Her bir grup için alt oblik aşırı fonksiyonu ile immünohistokimyasal ölçümleri arasındaki ilişki katsayıları Spearman Brown korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Gruplar arası yapılan immünohistokimyasal analiz sonuçlarının anlamlı farklı bulunduğu durumlarda, ölçülen varyanslar homojen olmadığı için post hoc analiz testlerinden Tamhane testi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma kapsamında kas kesitleri incelenebilen 51 hastanın AO aşırı fonksiyonuna yönelik uygulanan cerrahi sırasındaki yaşları 1 ile 83 arasında değişmektedir (ortalama $10,25 \pm 14,47$ yaş). Hastaların 22'si erkek (%43,1), 29'u kadındı (%56,9). Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin alt gruplara göre dağılımları **Tablo 4.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Alt oblik aşırı fonksiyonu gösteren alt gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=10)	Grup 4 (n=5)
Ortalama Yaş	$2,33 \pm 1,23$	$8,03 \pm 4,82$	$11,2 \pm 7,65$	$45,4 \pm 31,1$
Cinsiyet dağılımı	%66 Kadın	%54 Kadın	%60 Kadın	%40 Kadın
	%33 Erkek	%46 Erkek	%40 Erkek	%60 Erkek

(Grup 1: İnfantil ezotropya; Grup 2: V patern şaşılık, Grup 3: Konjenital dördüncü sinir paralizisi, Grup 4: Akkiz dördüncü sinir paralizisi)

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,77$).

İnfantil ET grubundaki hastaların görme keskinliği düzeyi fiksasyon ve ışık-obje takibi ile değerlendirilmiştir. Bu grupta izlenen ortalama refraksiyon kusuru ise $+3,16 \pm 0,88$ dioptri olarak bulunmuştur. Bu grupta füzyon ve stereopsis değerlendirilememiştir.

V patern şaşılık olgularının ameliyat öncesi değerlendirmelerinde ölçülen refraksiyon kusuru $+0,61 \pm 0,87$ dioptri olarak saptanmıştır. Fiksasyon düzeyi 3 hastada (%14) grade 1, 5 hastada (%24) grade 2, 5 hastada (%24) grade 3 ve 8 hastada (%38) grade 4 olarak izlenmiştir. Görme keskinliği düzeyi 12 olguda (%57)

Snellen eşeli 4 olguda (%19) ise LEA eşeli ile ölçülebilmüş olup, 8 olguda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği bilateral tam düzeyindedir, ölçülebilen diğer 8 olguda sağ ve sol göz ortalama görme keskinlikleri sırasıyla $0,65\pm 0,22$ ve $0,63\pm 0,23$ (Snellen) olarak hesaplanmıştır. İncelenen 21 olgunun 6'sında (%21) Worth 4 nokta testi ile füzyon saptanmış olup 12'sinde (%57) alternan supresyon ve geri kalan 3 olguda (%14) da bir gözde supresyon saptanmıştır. Bu grupta stereopsis varlığı sadece 5 olguda (%24) gösterilebilmiştir. Bu gruptaki hastaların 4 tanesinde (%19) horizontal kaslara yönelik yapılan şaşılık cerrahisi öyküsü bulunmaktadır.

Konjenital dördüncü sinir paralizi grubunda yer alan 10 olgunun 7'si (%70) Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümüne koopere olup, 4 olguda (%40) en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri bilateral 1,0 (Snellen) olarak ölçülmüştür. LEA eşeli ile görme keskinliği ölçülen bir olguda görme keskinliği bilateral 20/32 olarak ölçülmüştür. Diğer iki olgunun ise görme keskinlikleri sağ ve sol göz sırasıyla olmak üzere 0,8/0,9 (Snellen) ve 1,0/0,7 (Snellen) olarak ölçülmüştür. Bu olguların sadece 3'ünde (%30) belirgin stereopsis ve füzyon gözlenmiştir. İki olguda (%20) alternan supresyon ve diğer 5 olgunun (%50) bir gözünde supresyon izlenmiştir. Akkiz dördüncü sinir paralizi olgularının tamamında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile 1,0 düzeyinde ölçülmüştür. İki olguda (%40) Worth 4 nokta testi ile füzyon saptanmış olup, yine bu iki olguda stereopsis Titmus testi ile 100 sn/ark olarak ölçülmüştür.

İnfantil ET grubunda ameliyat öncesi ölçülen kayma miktarı yakında ortalama $44,2\pm 13,63$ PD olarak bulunmuştur. Bu grupta ölçülen AOAF miktarı ise ortalama $+2,33\pm 0,89$ olarak bulunmuştur, medyan AOAF miktarı +2'dir.

Patern şaşılık grubunda, ameliyat öncesi ortalama kayma miktarı ET olguları için yakında $26,88\pm 16,15$ PD ve uzakta $25,94\pm 16,14$ PD olarak ölçülmüştür. XT olguları için ise yakında ortalama $25,92\pm 17,46$ PD ve uzakta $29,25\pm 15,71$ PD olarak ölçülmüştür. Ortalama AOAF miktarı $+2,7\pm 0,92$ olarak saptanmıştır, medyan AOAF miktarı da +3'dür.

Konjenital dördüncü kraniyel sinir felci grubundaki 10 olgunun ameliyat öncesi kayma miktarları yakında $17,14 \pm 10,14$ PD horizontal ve $16,25 \pm 6,73$ PD vertikal; uzakta $16,29 \pm 11,40$ PD horizontal ve $13,37 \pm 5,83$ PD vertikal olarak bulunmuştur. Bu grupta ortalama AOAF miktarı $+2,7 \pm 0,82$ olarak saptanmıştır, medyan AOAF miktarı $+3$ 'dür.

Akkiz dördüncü kraniyel sinir felci grubunda bulunan 5 hastanın ameliyat öncesi kayma miktarları yakında $5,2 \pm 8,67$ PD horizontal ve $14,8 \pm 9,62$ PD vertikal; uzakta $3,6 \pm 3,58$ PD horizontal ve $14,6 \pm 10,31$ PD vertikal olarak bulunmuştur. AOAF miktarı ise ortalama $+2,8 \pm 0,45$ olarak saptanmıştır, medyan AOAF miktarı $+3$ 'dür.

Gruplar arasında alt oblik aşırı fonksiyonu miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,783$).

Hastalarda saptanan AOAF'ın primer veya sekonder olmasına dayanan gruplandırma metoduyla incelenen iki alt grubun histopatolojik parametreleri **Tablo 4.2** ve **Tablo 4.3**'de belirtilmiştir. Primer ve sekonder AOAF gösteren gruplar arasında kas liflerinde izlenen çap farkı, anguler lif ve perimisyal fibrozis ölçümlerinin dağılım sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.2. Primer ve sekonder AOAF gösteren kas spesimenlerinin histopatolojik değerlendirmeleri ve sıklık dağılımları

Histopatolojik parametre		AOAF tipi				Pearson Ki Kare
		Primer		Sekonder		
		n	%	n	%	<i>p</i>
Mitokondriyal birikim	<i>Negatif</i>	4	11,1%	3	20,0%	0,457
	<i>Hafif</i>	7	19,4%	5	33,3%	
	<i>Orta</i>	15	41,7%	5	33,3%	
	<i>Ağır</i>	10	27,8%	2	13,3%	
Çap farkı	<i>Negatif</i>	0	0,0%	0	0,0%	0,016
	<i>Hafif</i>	29	80,6%	7	46,7%	
	<i>Orta</i>	7	19,4%	8	53,3%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	
Anguler lif	<i>Negatif</i>	33	91,7%	1	6,7%	0,000*
	<i>Hafif</i>	3	8,3%	14	93,3%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	
Endomisyal fibrozis	<i>Negatif</i>	2	5,6%	0	0,0%	0,154
	<i>Hafif</i>	28	77,8%	9	60,0%	
	<i>Orta</i>	6	16,7%	6	40,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	
Perimisyal fibrozis	<i>Negatif</i>	1	2,8%	0	0,0%	0,007
	<i>Hafif</i>	32	88,9%	8	53,3%	
	<i>Orta</i>	3	8,3%	7	46,7%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	
İnflamasyon	<i>Negatif</i>	31	86,1%	15	100,0%	0,129
	<i>Hafif</i>	5	13,9%	0	0,0%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	
Vakuolizasyon	<i>Negatif</i>	23	63,9%	12	80,0%	0,593
	<i>Hafif</i>	10	27,8%	3	20,0%	
	<i>Orta</i>	2	5,6%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	1	2,8%	0	0,0%	

* $p < 0,05$

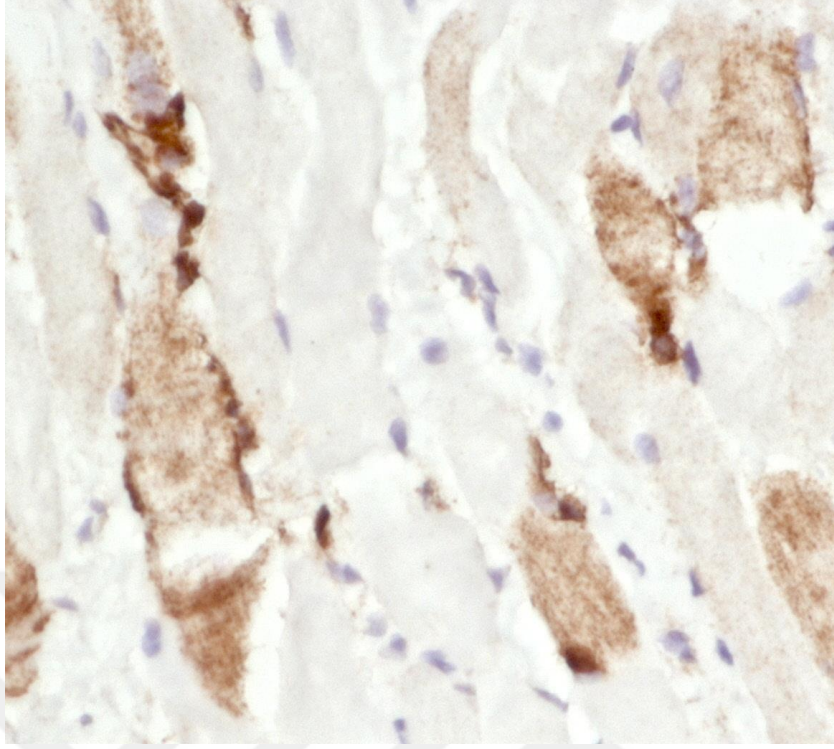
Primer ve sekonder AOAF gösteren gruplar arasında kas lifi başına düşen NCAM, MyoD1 ve Pax7 pozitif hücre sayıları kıyaslandığında primer AOAF gösteren grupta satellit hücre belirteçlerinin anlamlı yüksek olduğu Mann-Whitney U testi ile saptanmış ($p<0.05$) ve sonuçları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Sublaminar lokalizasyonlu SH ve aktive SH'lerin boyanma paternleri Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Primer ve sekonder grupta immünohistokimyasal belirteçlerle saptanan satellit hücre popülasyonlarının karşılaştırılması

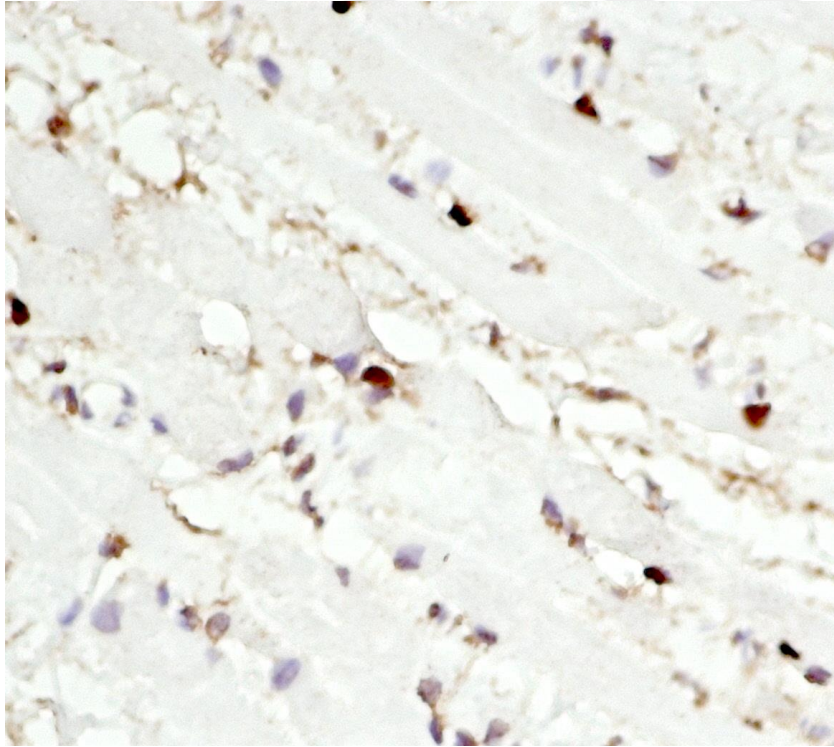
Grup		N	Ortalama	Standart sapma	<i>p</i>
NCAM(+) hücre sayısı	<i>Primer</i>	36	4,34	1,28	,000*
	<i>Sekonder</i>	15	2,52	0,55	
MyoD1(+) hücre sayısı	<i>Primer</i>	36	4,55	1,47	,000*
	<i>Sekonder</i>	15	2,54	0,52	
Pax7(+) hücre sayısı	<i>Primer</i>	36	4,87	1,52	,000*
	<i>Sekonder</i>	15	2,37	0,86	

* $p<0.05$

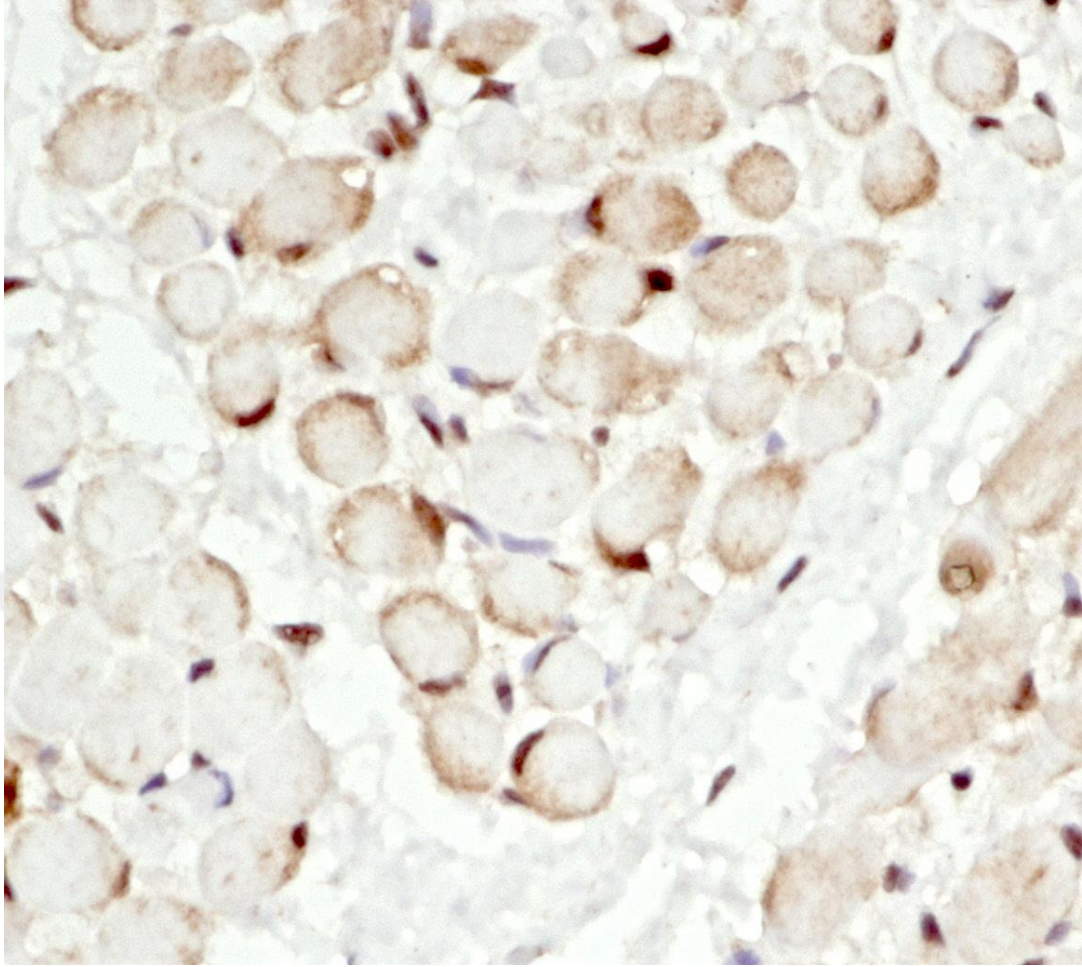
Primer ve sekonder AOAF gösteren gruplar arasında immünohistokimyasal parametrelerin klinik olarak saptanan AOAF miktarı ile korelasyonu Spearman-Brown korelasyon katsayısı ile incelenerek anlamlı bir fark olmadığı saptanmış ve sonuçları **Tablo 4.4**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Satelit hücrelerde nükleer Pax7 boyanması (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400)



Şekil 4.2. NCAM pozitif satelit hücreler (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400)



Şekil 4.3. MyoD1 pozitif satellit hücreler. Çalışmamızda incelenen MyoD1 ile nükleer pozitiflik gösteren satellit hücreler, kırmızı-kahverengi boyanma paterni gösteren nükleuslar (immünperoksidaz, orijinal büyütme x400)

Tablo 4.4. Primer ve sekonder AOAF gösteren grupların immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile klinik olarak ölçülen AOAF miktarlarının korelasyonu

Grup	AOAF ile korelasyon	NCAM	MyoD1	Pax7
Primer	r	-0,122	-0,121	-0,129
	p	0,479	0,483	0,454
Sekonder	r	-0,039	-0,407	0,063
	p	0,889	0,132	0,824

(AOAF: Alt oblik aşırı fonksiyonu)

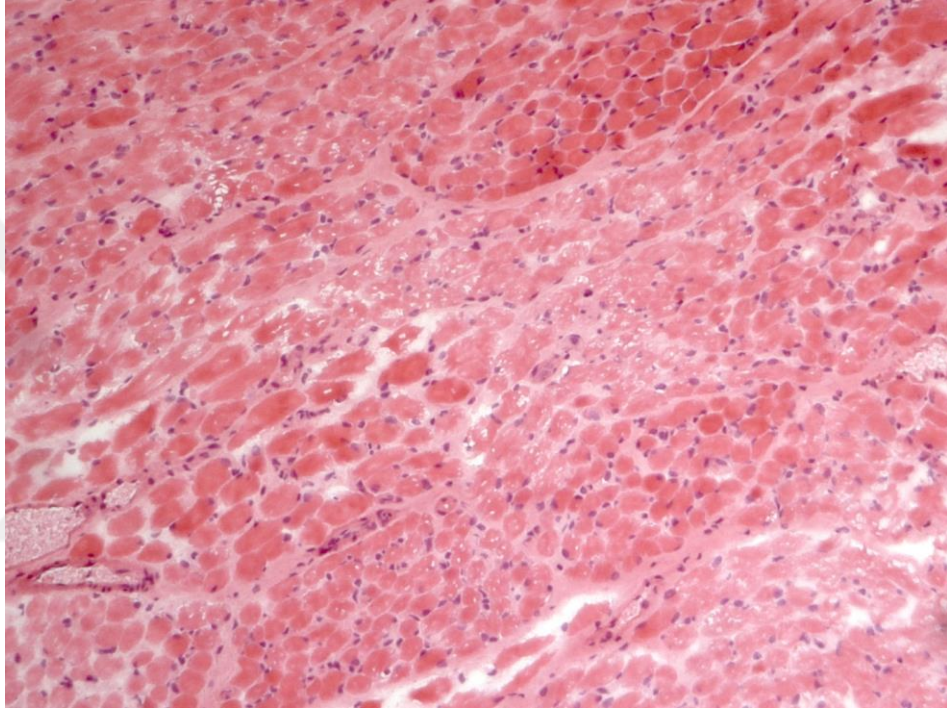
Hastaların gruplandırma algoritmasındaki bir sonraki basamakta incelenen dört grup arasındaki histopatolojik parametreler arasındaki fark Pearson ki-kare ile incelenmiş olup anguler lif ve perimisyal fibrozis ölçümlerinin dağılım sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmuş ve **Tablo 4.5**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Histopatolojik parametrelerin dört alt grup arasındaki dağılım farklılıkları

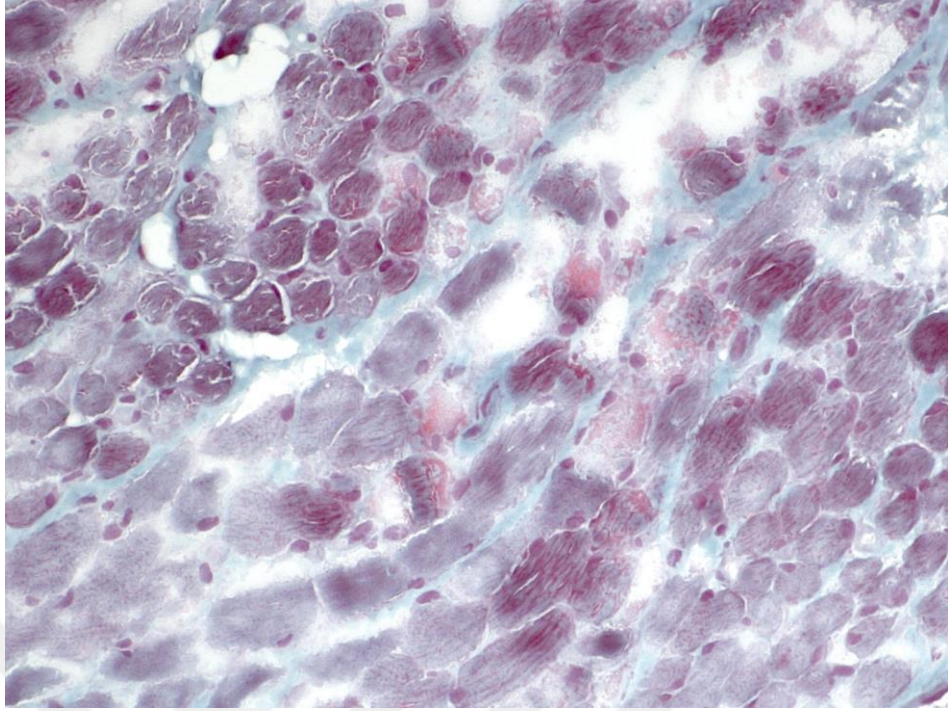
Histopatolojik parametre		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Pearson Ki Kare <i>p</i>
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Mitokondriyal birikim	<i>Negatif</i>	3	14,3%	1	6,7%	2	20,0%	1	20,0%	0,823
	<i>Hafif</i>	3	14,3%	4	26,7%	4	40,0%	1	20,0%	
	<i>Orta</i>	10	47,6%	5	33,3%	3	30,0%	2	40,0%	
	<i>Ağır</i>	5	23,8%	5	33,3%	1	10,0%	1	20,0%	
Çap farkı	<i>Negatif</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,111
	<i>Hafif</i>	17	81,0%	12	80,0%	5	50,0%	2	40,0%	
	<i>Orta</i>	4	19,0%	3	20,0%	5	50,0%	3	60,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Anguler lif	<i>Negatif</i>	18	85,7%	15	100,0%	1	10,0%	0	0,0%	0,000*
	<i>Hafif</i>	3	14,3%	0	0,0%	9	90,0%	5	100,0%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Endomisyal fibrozis	<i>Negatif</i>	2	9,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,434
	<i>Hafif</i>	16	76,2%	12	80,0%	6	60,0%	3	60,0%	
	<i>Orta</i>	3	14,3%	3	20,0%	4	40,0%	2	40,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Perimisyal fibrozis	<i>Negatif</i>	1	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,030
	<i>Hafif</i>	20	95,2%	12	80,0%	6	60,0%	2	40,0%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	3	20,0%	4	40,0%	3	60,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
İnflamasyon	<i>Negatif</i>	20	95,2%	11	73,3%	1 0	100,0%	5	100,0%	0,07
	<i>Hafif</i>	1	4,8%	4	26,7%	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Vakuolizasyon	<i>Negatif</i>	15	71,4%	8	53,3%	8	80,0%	4	80,0%	0,506
	<i>Hafif</i>	6	28,6%	4	26,7%	2	20,0%	1	20,0%	
	<i>Orta</i>	0	0,0%	2	13,3%	0	0,0%	0	0,0%	
	<i>Ağır</i>	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%	0	0,0%	

(Grup 1: İnfantil ezotrophia, Grup 2: V patern şaşılık, Grup 3: Konjenital dördüncü sinir paralizisi, Grup 4: Akkiz dördüncü sinir paralizisi) * $p < 0,05$

Çalışmamızda histopatolojik değişiklikler olarak kas lifleri arasında çap farkı ile bazı liflerde vakuolizasyon (Şekil 4.1) ve kas liflerinde sarkolemma altında anormal mitokondriyal birikimler (Şekil 4.2) gözlemlenmiştir. Ek olarak izlenen endomisyal bağ dokusu artışı da dikkat çekicidir. Özellikle orta dereceli endomisyal fibrozis sekonder AOAF grubunda daha belirgin izlense de (%40 vs. %16,7) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,15$).



Şekil 4.4. Kas liflerinin hematoksilen ve eozin kesiti. Kas lifleri arasında çap farkı, liflerde vakuolizasyon ve endomisyal bağ dokusu artışı (Hematoksilen & Eozin, orijinal büyütme x100)



Şekil 4.5. Kas liflerinde izlenen mitokondriyal değişiklikler. Sarkolemma altında izlenen anormal mitokondriyal birikimler (Gomori trikrom, orijinal büyütme x200)

Her bir alt grup için AOAF ile NCAM, MyoD1 ve Pax7 pozitif hücre sayıları arasındaki ilişki Spearman-Brown korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Her bir grup için hesaplanan her bir korelasyonun anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$) ve **Tablo 4.7'**de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Dört alt grubun immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile klinik olarak ölçülen AOAF miktarlarının korelasyonu

Grup	AOAF ile korelasyon	NCAM	MyoD1	Pax7
Grup 1	r	0,043	0,007	-0,042
	p	0,854	0,977	0,857
Grup 2	r	-0,139	-0,147	-0,080
	p	0,621	0,602	0,778
Grup 3	r	-0,063	-0,556	0,079
	p	0,863	0,095	0,828
Grup 4	r	-0,544	-0,354	0,000
	p	0,343	0,559	1,000

Dört alt grubun NCAM, MyoD1 ve Pax7 pozitif hücre ölçümleri arasında Kruskal Wallis testi ile anlamlı bir fark saptanmış ve **Tablo 4.7'**de gösterilmiştir. Anlamlı bulunan farkların hangi gruplar arasında olduğu post-hoc testlerinden Tamhane testi ile değerlendirilmiş ve sonuçları tablonun anlamlı fark sütununda belirtilmiştir.

Tablo 4.7. İmmunhistokimyasal analizlerin dört grup arasındaki karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart sapma	p	Anlamlı Fark
NCAM(+) hücre sayısı	Grup 1	21	3,90	1,308	,000*	*Grup 1 ile Grup 3
	Grup 2	15	4,95	0,994		*Grup 1 ile Grup 4
	Grup 3	10	2,32	0,553		*Grup 2 ile Grup 3
	Grup 4	5	2,92	0,277		*Grup 2 ile Grup 4
MyoD1(+) hücre sayısı	Grup 1	21	3,98	1,483	,000*	*Grup 1 ile Grup 2
	Grup 2	15	5,35	1,042		*Grup 1 ile Grup 3
	Grup 3	10	2,43	0,568		*Grup 1 ile Grup 4
	Grup 4	5	2,76	0,365		*Grup 2 ile Grup 3 *Grup 2 ile Grup 4
Pax7(+) hücre sayısı	Grup 1	21	4,31	1,531	,000*	*Grup 1 ile Grup 2
	Grup 2	15	5,64	1,166		*Grup 1 ile Grup 3
	Grup 3	10	2,41	1,025		*Grup 1 ile Grup 4
	Grup 4	5	2,30	0,485		*Grup 2 ile Grup 3 *Grup 2 ile Grup 4

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Şaşılık yenidoğan döneminden geriatrik yaş grubuna kadar her yaşta farklı refraktif, motor ve duyuşal özellikler gösteren geniş bir hastalık spektrumudur. Çocukluk döneminde izlenen şaşılık alt tipleri ile erişkin dönemde görülen şaşılık alt tipleri arasında etiyoşojik açıdan farklı etkenler ön plana çıkmaktadır. Pediatrik yaş grubunda en sık izlenen şaşılık tipi olan akomodatif ezotropyanın bilinen hipermetropi ilişkisinde olduğu gibi kanıtlanmış bir ilişki örneğinin yine bu yaş grubunda %5 olarak izlenen infantil ezotropyaya için gösterilememiştir (37). Konjenital veya akkiz nedenlerle gelişen dördüncü sinir paralizilerinde sıklıkla altta yatan bir nörojenik neden olmasına karşın bu hastalarda primer etkilenmemesine rağmen alt oblik kasında da değışiklikler meydana gelmektedir (10). İnfantil ezotropyaya veya V patern şaşılıklarda olduğu gibi primer AOAF gösteren olgularda gelişen alt oblik kasındaki değışiklikler sekonder nedenlerle gelişen olgulardakinden farklı olsa da sonuçta aynı klinik tablo ortaya çıkmaktadır (10,25). Yaptığımız çalışmada farklı şaşılık tiplerinde incelediğimiz olguların yaş, cinsiyet ve şaşılık tipi dağılımlarının AOAF düzeyi ile ilişkili olmadığını gözlemledik ($r=0,01/p=0,65/p=0,78$). Ancak klinik olarak benzer tablolara sahip bu olgularda aynı histopatolojik değışikliklerin farklı etiopatogenezlerde farklı düzeylerde saptandığı izlendi. Bu farkın tüm primer ve sekonder alt gruplar arasında saptanması, bu değışikliğin yaş, cinsiyet ve tanıdan çok patogenezin primer veya sekonder bir süreç olup olmaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Gruplar arasındaki hasta sayılarının eşit dağılmamış olması ve histopatolojik parametreler ile klinik parametrelerin subjektif olarak kategorik değerlere dayanması primer AOAF grubundaki değışikliklerin daha anlamı olduğu yönünde istatistiksel bir bias oluşturmuş olabilir. Alt oblik kasındaki değışiklikler birkaç saat gibi kısa bir sürede başlasada tüm değışikliklerin haftalar, aylar alan bir süreçte regüle olduğu Antunes-Foscini ve ark. tarafından gösterilmiştir (13). Bu durumda tanı zamanı ile cerrahi arasında geçen sürenin de kasta meydana gelen değışiklikleri açıklamada rol oynaması olasıdır; ancak detaylı anamnez ve aile öyküsü alınmasına karşın her olgu için bu süreyi tam olarak belirlemek mümkün olmadığından böyle bir analiz çalışmamızda yapılmamıştır.

Alt oblik kasında aşırı fonksiyonun izlendiği şaşılık olgularında etiyojiden bağımsız olarak elektron mikroskopik düzeyde dahi değişikliklerin gözleendiği bilinmektedir (80). Bu değişikliklerden tarihsel olarak ilk farkedilenlerden birkaçı mitokondriyal agregasyonlar, artmış vakuolizasyon ve aktive satellit hücrelerdir. Mitokondriyal birikimlerin ve vakuollerin primer aşırı fonksiyon grubunda daha belirgin saptandığı gösterilmiş ve bunun altta yatan myopati benzeri süreçlere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (10).

Primer veya sekonder olarak gelişen AOAF'da ekstraoküler kaslarda farklı morfolojik değişikliklerin gözleendiği (10,80), hatta farklı derecelerdeki alt oblik aşırı fonksiyonlarında bile histopatolojik korelasyon saptandığı gösterilmiş olsa da mevcut tez çalışmamız satellit hücre sayı ve aktivasyonunun etiyojistik sınıflama ile korelasyonunu ele alan literatürdeki ilk çalışmadır.

Yüksek dereceli AOAF gösteren kas biopsilerinde fokal mononükleer inflamatuvar hücrelerin bulunduğu Hamdi ve ark. (73) tarafından gösterilmiştir. Aynı çalışmada yapılan ışık mikroskopik incelemelerde de tüm kas örneklerinde kas liflerinde dejenerasyon ve kısmi rejeneratif süreçlerin varlığı dikkat çekmiştir. Çalışmamızda da özellikle orta dereceli endomisyal fibrozisin sekonder AOAF grubunda daha belirgin izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da, bu durum muhtemelen örneklem sayısının küçük olması ile ilişkili olup, diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde fibrotik değişikliklerin sekonder grupta daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Deguerres ve ark. (81) iskelet kasları üzerinde yaptıkları çalışmalarında endomisyal fibrozisin myopatik sürece eşlik ettiği ve doğrudan kas gücü ile ilişkili olduğu bulunmuştur, benzer şekilde perimisyal fibrozisin de bu sürece eşlik ettiği ancak kas motor fonksiyonu ile herhangi bir korelasyon göstermediği izlenmiştir. Yine bu çalışmada iskelet kaslarında myopatilerde izlenen fibroze sekonder normal dokulara kıyasla NCAM pozitif satellite hücre sayısında 2 kat artış izlenmiştir (81).

Çalışmamızda akkiz veya konjenital olarak ayırt etmeksizin tüm dördüncü sinir paralizi olgularında denervasyon sonucu primer etkilenen kasta gelişen bulguların benzerlerini bu duruma ikincil aşırı fonksiyon gösteren alt oblik kaslarında da saptadık, ancak hem primer AOAF grubunda daha fazla SH

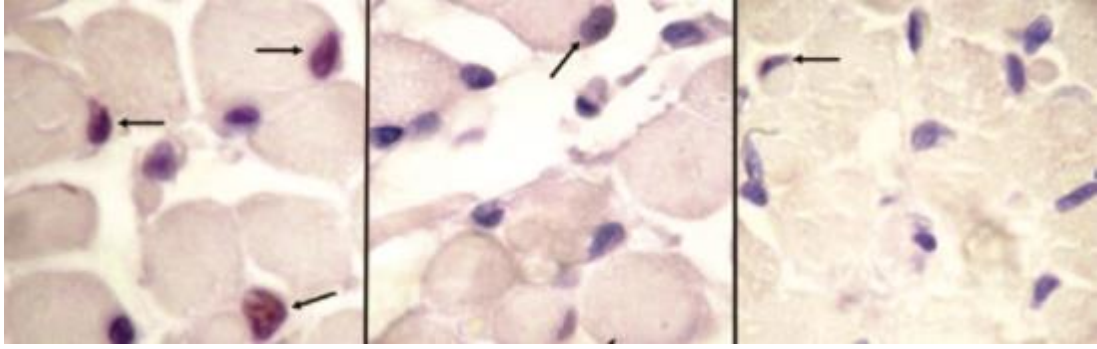
aktivasyonu gözlenmesi hem de immünohistokimyasal SH belirteçleri ile AOAF arasında klinik bir korelasyon izlenmemesi, literatürde iskelet kaslarında gözlenen süreçlerin bire bir ekstraoküler kaslara yansıtılmayacağına bir örneği olarak değerlendirilebilir. Ancak çalışmamızda kategorik olarak sınıflanan histopatolojik değişiklikler ile AOAF düzeyleri arasında sağlıklı bir istatistiksel analiz kurmak mevcut sayılar ile mümkün olmamıştır. Böyle bir analiz için histopatolojik değişikliklerin kantifiye edildiği ve grupların daha homojen sayılarda olduğu geniş bir seriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Nükleer Pax7 pozitifliği gösteren satellit hücrelerin ve MyoD1 ile nükleer pozitiflik gösteren aktive satellit hücrelerin primer AOAF gösteren grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek saptanması atrofi sonrası gelişen rejeneratif mekanizmaları tetikleyen sürece benzer bir sürecin fonksiyon göstermekte olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde normalde denervasyona sekonder gelişen bir atrofinin göstergesi olan perimisyal fibrozis ve anguler lif sayısındaki artış yine sekonder AOAF izlenen dördüncü sinir felci olgularında daha belirgin olarak saptanmıştır ($p=0,007$ ve $p<0,05$). Antunes-Foschini ve ark.(13) aşırı fonksiyon gösteren ekstraoküler kas liflerinin olası bir geri bildirim mekanizması ile azalmış fonksiyon gösteren ekstraoküler kas liflerinden daha az MyoD1 pozitifliği gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen tüm kas örnekleri aşırı fonksiyon gösteren grubu temsil etmesine karşın Antunes-Foschini ve ark.'nın (13) çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde denerve bir üst oblik kasına karşı çalışan alt oblik kasında daha az aktive SH saptanmıştır. Bu durum aktive SH populasyonunun etiyojideki yerini net ortaya koyamasa da, bu hücrelerin kas fonksiyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Lindström ve ark.(27) eksitus donörler üzerinde yaptıkları çalışmada çoklu belirteçler ile yapılan immünohistokimyasal analizlerde Pax7 ve NCAM pozitifliğinin beraber saptanmasının SH populasyonunu göstermede daha doğru bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak yine bu çalışmada NCAM pozitif fakat Pax7 negatif SH grubu saptanmasının çok nadir bir durum olduğu bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda ise SH populasyonunu göstermek için NCAM ve Pax7 ayrı ayrı kullanılmış ve bu iki markerın Verdijk ve ark.'nın (82) ekstraoküler kaslar

dışındaki kaslarda saptadığına (%96) benzer şekilde %95,3 oranında örtüştüğü gözlenmiştir.

McLoon ve ark.(15) ile Lindström ve ark.'larının (27) insan ekstraoküler kasları üzerinde yaptığı farklı çalışmalarda Pax7 pozitif SH sayısı incelenen kas lifi başına en fazla 0,1 hücre olarak hesaplanmıştır. Bu değer bizim primer AOAF gösteren grupta 4,87 olarak ve sekonder AOAF grubunda 2,37 olarak saptadığımız hücre sayısının çok gerisindedir. Muhtemel bir açıklama şu olabilir ki, Lindström ve ark. çalışmalarında kullandıkları doku örneklerini eksitus donörlerden, ölümü takiben ilk 25 saat içerisinde almışlardır (27). McLoon ve ark.'nın (15) çalışmasında da eksitus donörler kullanılmış ancak, bu donörlerin ölümü üzerinden ne kadar süre geçtiği çalışmada belirtilmemiştir. Grounds ve ark. (83) iskelet kasları üzerinde yaptıkları çalışmada MyoD pozitif SH sayısındaki artışın cerrahi travmayı takiben en erken 6. saatte arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Koishi ve ark. (84) ekstraoküler kas dışı iskelet kasları üzerinde MyoD pozitif hücre sayısındaki artışın birinci günden sonra olduğuna dikkat çekmiştir. McLoon ve ark. (85) bupivakain ile orbikularis okuli kası üzerinde oluşturdukları hasar sonrasında MyoD ile saptanan aktive SH sayısındaki artışı en erken 2. günde tespit edebilmişlerdir. Antunes-Foschini ve ark.'nın (25) yaptığı farklı bir çalışmada, 26 AOAF gösteren alt oblik kasına myektomi uygulanmış ve spesimenler cerrahi sırasında %4 nötral formalin ile anında fikse edilmiştir. Bu çalışmanın analizinde MyoD1 pozitif aktive SH yüzdesi, tüm SH popülasyonu içerisinde maksimum %37 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise Pax7 ve MyoD pozitifliği için aynı kasa ait farklı kesitler kullanılmış ve SH boyanma yüzdesi olarak %96 korelasyon göstermişlerdir. Literatürde bu kadar yüksek oranda MyoD1 pozitifliği gözlenen başka bir insan ekstraoküler kas çalışması bulunmamaktadır. Ancak Koishi ve ark. (84) çalışmalarında da belirttikleri üzere fikse edilmiş dokular üzerinde yapılan immünohistokimyasal MyoD boyaması, yoğun bir zemin boyanması ve sitoplazmik birikimlere neden olabilmektedir. Çalışmamızdan alınan kesit örneği (Şekil 4.3) ile Şekil 5.1'da gösterilen Antunes-Foschini ve ark.(25) çalışmasındaki kesitleri karşılaştıracak olursak, çalışmamızdaki kesitte myofibriller üzerinde de yoğun bir boyanma olduğu dikkati çekmektedir. Bu boyanma özelliği yine sublaminar lokalizasyonlu ama aktive olmayan hücrelerin de boyanmasına neden olmuş olabilir.



Şekil 5.1. MyoD1 ve myogenin pozitif kas kesitleri. Antunes-Foschini ve ark.(25) çalışmasında gösterilen MyoD1 pozitif alt oblik kas kesitleri (sağ ve soldaki resim) ile myogenin pozitifliği gösteren alt oblik kas kesiti (orta resim). (Orijinal büyütme x100)

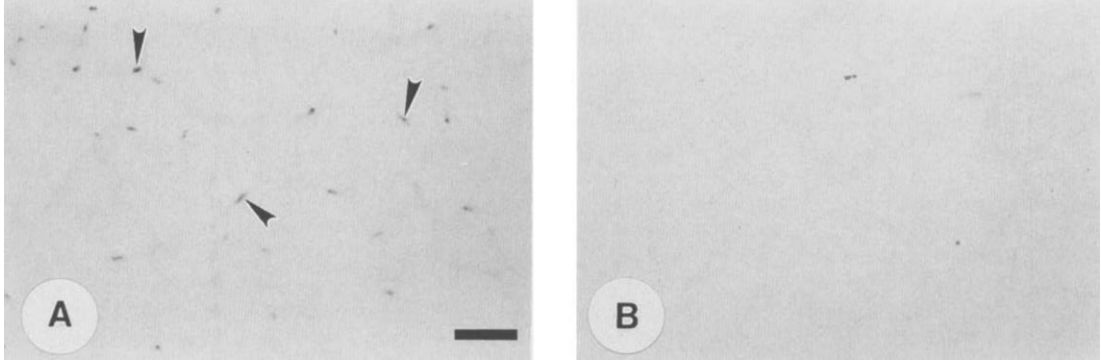
Çalışmamızda incelenen alt gruplar arasında tanı zamanı ile cerrahi arasında geçen süre geniş bir aralıkta yer almaktadır, tüm olgular için spesimenlerin fiksasyonu için geçen süre yaklaşık olarak aynı olduğundan (30 dakika) MyoD1 pozitifliği ve Pax7 pozitifliği arasındaki yakın korelasyon şaşılık etiopatogenezlerindeki farklılıktan, tanı ile cerrahi arasındaki süreden veya cerrahi sonrası materyalin işlenmesinden bağımsız bir durumla açıklanabilir gibi görünmektedir.

Pallafacchina ve ark. (86) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kas dokusunda rejenerasyon için gereken satellit hücre aktivasyonu için matriks metalloproteinaz (MMP) ilişkili bir sürecin direkt rolü olduğunu öne sürmektedir. MMP inhibitörü ile muamele edilen hayvan iskelet kas dokusunda MyoD pozitif SH sayısında %59'dan %34'e düşüş saptamışlardır. Bu proteinaz aktivasyonunun doku hasarı sonrasında makrofaj gibi farklı hücre gruplarında da gözlemlendiğini ve bunun da kas dokusu içerisindeki satellit hücreleri aktive ederek rejenerasyon sürecine katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla bu hayvan çalışması ile dokuda meydana gelen hasarın lokal faktörler üzerinden etkisinin satellit hücre aktivasyonunun önemli bir başlatıcı unsuru olduğu ön plana çıkmaktadır. Bu durum ekstraoküler kaslarda meydana gelen herhangi bir mediatör aracılı yıkıma yanıt olarak hızlı bir rejenerasyon sürecinin başlatılabildiğini göstererek, bu kas grubunun birçok sistemik ve nörolojik hastalıktan kaçışını açıklamaya katkı sağlayabilse de, şaşılık hastalarındaki aşırı fonksiyon mekanizmasını açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Özellikle sekonder AOAF gösteren grupta Pax7 pozitifliği ile %95 üzerinde korelasyon gösteren bir MyoD1 pozitifliği saptanması lokal faktörler ile açıklanamamaktadır. Tüm gruplarda izlenen yüksek düzeydeki MyoD1 pozitifliği cerrahi travmayı takiben 30 dakika gibi erken bir sürede çok yoğun bir SH aktivasyonu ile ilişkilendirilebilir. Histopatolojik olarak perimisyal ve endomisyal fibrozis ve anguler lif sayısının daha fazla olması ile daha atrofik olarak izlenen sekonder AOAF grubundaki kas liflerinin Antunes-Foschini ve ark.'larının (13) azalmış fonksiyon gösteren iç rektus kas liflerinde tarif ettiğine benzer bir şekilde artmış MyoD1 pozitif hücre sayısı ile yanıt vermesi beklenirken, çalışmamızda atrofi bulguları daha az olan primer AOAF kas kesitlerinde MyoD1 pozitif hücre sayısı daha fazla izlenmiştir. Özellikle de primer AOAF gösteren grup içerisinde yer alan V patern şaşılık grubu ile infantil ET grubu karşılaştırıldığında bile V patern şaşılıkların en yüksek Pax7 ve MyoD1 pozitifliği göstermesi bu hastaların tanı ile cerrahi tedavileri arasında geçen sürenin görece daha uzun olması ve dolayısıyla baskın olarak hafif şiddette de olsa maruz kaldıkları atrofik değişiklik sürecinin uzun olması ile kısmen izah edilebilse de, bu kadar yüksek düzeyde saptanan MyoD1 pozitif aktif SH sayısını açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Koishi ve ark.(84) yaptıkları çalışmada denerve kas dokularında ve myektomi ile alınan örneklerde aktive satellit hücre sayısında artış saptarken, tenotomi uygulanan tibialis anterior kaslarında bu artışı gözlemlememişlerdir (Şekil 5.2). Tenotomi sonrası kas dokusundaki rejeneratif süreçte belirgin bir artışın izlenmemesi; fakat direkt travma veya denervasyonun yoğun bir aktivasyon tetikleyicisi olması özellikle nöromusküler bileşke üzerindeki değişikliklerin aktivatör bir rol oynadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde primer veya sekonder nedenlerle gelişen AOAF'a yönelik uygulanan cerrahinin sonuçlarının da yapılan cerrahiye göre değişebileceğini düşündüren bu çalışmaya karşın (84) tenotomi veya myektomi sonuçları karşılaştırıldığında hem primer hem de sekonder AOAF grubunda benzer başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (87-89). Çalışmamızdaki tüm olgulara myektomi uygulandığından post operatif dönemde benzer bir cerrahi teknik açısından kıyaslama yapmamız mümkün değildir; ancak tenotominin daha az SH aktivasyonu indüklediği ve her iki teknikle benzer cerrahi sonuçlara ulaşıldığı

düşünülürse, bu hücre grubunun şaşılık patogenezinde katkı sağlamakta ancak kliniğe yansiyacak düzeyde bir etkilerinin bulunmadığı yönünde bir yargıya varılabilir.



Şekil 5.2. Koishi ve ark.(84) çalışmasında MyoD antikoruna ile boyanan tibialis anterior kasının transvers kesitleri. A: Denervasyon sonrası 3.gün incelenen kas kesiti, MyoD pozitif hücreler işaretlenmiştir. B: Tenotomi sonrası 3.gün incelenen kas kesiti.

Sonuç olarak çalışmamızda, primer ve sekonder AOAF gösteren alt oblik kasında histopatolojik yönden farklı süreçlerin işlediği ve farklı aktive SH populasyonlarına sahip olduğu dikkati çekmiştir. Ancak bu hücresel düzeyde saptanan bu değişikliklerin anlamlı bir klinik prezentasyon oluşturmadığını gözlemledik. Bu hücre populasyonunun şaşılık patogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi başarı üzerine etkisinin incelenmesi için daha geniş kapsamlı araştırmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların cerrahi işlem sırasındaki yaşı, kayma tipi ve miktarı ile AOAF düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır.
2. Primer ve sekonder AOAF gösteren gruplar arasında subjektif olarak ölçülen alt oblik aşırı fonksiyonun derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.
3. Primer ve sekonder AOAF gösteren alt grupların hiç birinde alt oblik aşırı fonksiyonunun derecesi ile morfolojik değişiklikler ve immünohistokimyasal parametreler arasında korelasyon göstermemiştir.
4. Primer ve sekonder AOAF gösteren gruplar arasında kas liflerinde izlenen çap farkı, anguler lif ve perimisyal fibrozis gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sekonder AOAF grubunda bu bulgulara daha sık rastlanmıştır.
5. Primer ve sekonder AOAF gösteren kas lifleri içerisindeki mitokondriyal değişiklikler, inflamasyon bulguları ve vakuolizasyonda literatürün aksine anlamlı bir fark görülmemiştir.
6. Sekonder AOAF grubundaki örneklerde daha belirgin atrofik değişiklikler izlenmesine karşın daha az oranda aktive satellit hücre görülmektedir.
7. Sekonder AOAF durumunda alt oblik kasında izlenen histopatolojik değişiklikler denervasyona yanıt olarak gelişen değişiklikler ile benzerlik göstermektedir.
8. Pax7, NCAM ve MyoD1, primer AOAF hastalarında daha yüksek oranda pozitiflik göstermektedir.
9. MyoD1, Pax7 ile %96,7 oranında pozitif boyanma göstermekte olup, aktivasyon göstergesi olarak farklı belirteçlerin de kullanılmasına ihtiyaç gerekmektedir.
10. Pax7 ve NCAM pozitif satellit hücre popülasyonunun literatür ile paralel olarak %95 uyum göstermesi, çoklu belirteç kullanılarak satellit hücre popülasyonunun daha sağlıklı belirlenebileceğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Flick H. History of surgical strabismus treatment. *Hist Ophthal intern.* 3, 1984;119 - 134
2. Mohny BG. Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 2007;144:465-467
3. Chia A, Dirani M, Chan YH, Gazzard G, Au Eong KG, Selvaraj P, Ling Y, Quah BL, Young TL, Mitchell P, Varma R, Wong TY, Saw SM. Prevalence of amblyopia and strabismus in young Singaporean Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:3411-3417
4. Wang Q, Flanders M. Surgical management of unilateral superior oblique palsy: Thirty years of experience. *Am Orthopt J.* 2016 Jan;66(1):79-86
5. Szigiato AA, Caldwell M, Buys YM, Mireskandari K. Trends in pediatric strabismus surgery in the new millenium: influence of funding and percieved benefit of surgery. *Can J Ophtalmol.* 2017 Jun;52(3):243-249
6. Grace SF, Cavuoto KM, Shi W, Capo H. Surgical treatment of adult-onset esotropia: characteristics and outcomes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017 Mar 1;54(2):104-111
7. Worth, C. *Squint: its Causes, Pathology and Treatment*, 4th Edn. London, 1915
8. Chavasse, F. B. *Worth's Squint or the Binocular Reflexes and the Treatment of Strabismus*, 7th Edn. Philadelphia, 1939
9. Sanaç AŞ. Şener EC. Şaşılık ve Tedavisi. Ankara, 2001, 147-151
10. Meyer E, Ludatscher RM, Zonis S. Primary and secondary overacting inferior oblique muscles: an ultrastructural study. *Br J Ophthalmol.* 1984 Jun;68(6):416-20

11. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;9:493–495
12. Bischoff R. Regeneration of single skeletal muscle fibers in vitro. *Anat Rec* 1975;182:215–235
13. Antunes-Faschini RS, Miyashita D, Bicas HEA, McLoon LK. Activated satellite cells in medial rectus muscles of patients with strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 January;49(1): 215-220
14. Lindström M, Thornell L-E. New multiple labelling method for improved satellite cell identification in human muscle: application to a cohort of power-lifters and sedentary men. *Histochem Cell Biol* (2009) 132:141-157
15. McLoon LK, Wirtschaffer J. Activated satellite cells in extraocular muscles of normal adult monkeys and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May;44(5): 1927-1932
16. Graham PA. Epidemiology of strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:224-231
17. Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months. *Ophthalmology*. 2008;115:1229-1236
18. Pathai S, Cumberland PM, Rahi JS. Prevalence of and early-life influences on childhood strabismus: findings from the Millennium Cohort Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(3):250-257
19. Robai D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology*. 2006;113:1146-1153
20. Von Graefe, A. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der schiefen Augenmuskeln. *Albrecht Von Graefes Arch. Ophthalmol*. 1854;1:1–82
21. Donders, F. C. Zur Pathogenie des schielens. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*. 1863;9:99–154

22. Duane, A. A new classification of the motor anomalies of the eyes based upon physiological principles. *Ann. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1869;5:969
23. Bui Quoc E, Milleret C. Origins of strabismus and loss of binocular vision. *Front. Integr. Neurosci.* 2014;8:71
24. Ahmadi M, Liu JX, Brannström T, Andersen PM, Stal P, Pedrosa-Domellöf F. Human extraocular muscles in ALS. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:3494-3501
25. Antunes-Faschini RS, Ramalho FS, Ramalho LN, Bicas HEA. Increased frequency of activated satellite cells in overacting inferior oblique muscles from humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3360-3365
26. Pacheco-Pinedo EC, Budak MT, Zeiger U, Jorgensen LH, Bogdanovich S, Schroder HD, Rubinstein NA, Khurana TS. Transcriptional and functional differences in stem cell populations isolated from extraocular and limb muscles. *Physiol Genomics* 37: 35-42, 2009
27. Lindström M, Tjust AE, Pedrosa-Domellöf F. Pax7-positive cells/satellite cells in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:6132-6143
28. Kuang S, Chargé SB, Seale P, Huh M, Rudnicki MA. Distinct roles for Pax7 and Pax3 in adult regenerative myogenesis. *J Cell Biol.* 2006 January 2; 172(1): 103-113
29. Stager DR. Costenbader lecture. Anatomy and surgery of the inferior oblique muscle: recent findings. *J AAPOS.* 2001;5(4):203-208
30. da Silva Costa RM, Kung J, Poukens V, Yoo L, Tychsen L, Demer JL. Intramuscular innervation of primate extraocular muscle: unique compartmentalization in horizontal recti. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2830-2836

31. Caldeira JA. Some clinical characteristics of V-pattern exotropia and surgical outcome after bilateral recession of the inferior oblique muscle: A retrospective study of 22 consecutive patients and a comparison with V-pattern esotropia. *Binocul Vis Strabismus Q* 2004;19:139-150.
32. Modi NC, Jones DH. Strabismus: Background and surgical techniques. *J Perioper Pract* 2008;18:532-535.
33. Eustis HS, Nussdorf J. Inferior oblique overaction in infantile esotropia: fundus extorsion as a predictive sign. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33: 85-88.
34. Kushner BJ. The role of ocular torsion on the etiology of A and V patterns. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1985;22:171-179
35. Kono R, Demer JL. Magnetic resonance imaging of the functional anatomy of the inferior oblique muscle in superior oblique palsy. *Ophthalmology*. 2003 Jun;110(6):1219-29
36. Costenbader FD. Infantile esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1961;59:397-429.
37. Mohny BG, Erie JC, Hodge DO, Jacobsen SJ. Congenital esotropia in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 1998; 105:846e50.
38. Greenberg AE, Mohny BG, Diehl NN, Burke JP. Incidence and types of childhood esotropia: a population based study. *Ophthalmology*. 2007;114:170–174.
39. Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recession of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *JAAPOS*. 2012 Jun;16(3):269-73
40. Simonsz. HJ, Kolling GH. Best age for surgery for infantile esotropia. *Eur J Paed Neur* 15(2011) 205-208

41. Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the early vs. late infantile strabismus surgery study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 2005; 14:127e8. *Strabismus* 13:169e199; erratum (2006).
42. Simonsz HJ, Eijkemans MJ. Predictive value of age, angle, and refraction on rate of reoperation and rate of spontaneous resolution in infantile esotropia. *Strabismus*. 2010 Sep;18(3):87-97
43. Magli A, Carelli R, Chiariello VE, Esposito F, Rombetto L, Esposito VP. Essential infantile esotropia with inferior oblique hyperfunction: long term follow-up of 6 muscles approach. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(12):1802-1807
44. Magli A, Carelli R, Matarazzo F, Bruzzese D. Essential infantile esotropia: postoperative motor outcomes and inferential analysis of strabismus surgery. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:35
45. Von Noorden GK, Campos E: *Binocular Vision and ocular motility. Theory and management of Strabismus*. 6th edition. Mosby; 2002:311–349.
46. Vroman DT, Hutchinson AK, Saunders RA, Wilson ME: Two-muscle surgery for congenital esotropia: rate of reoperation in patients with small versus large angles of deviation. *JAAPOS* 2000, 4:267–270.
47. Duane A. Isolated paralysis of extraocular muscles. *Arch Ophthalmol* 1897; 26: 317-334
48. Urist MJ. The etiology of the so-called "A" & "V" syndromes. *Am J Ophthalmol* 1958;46:835-844
49. Jampolsky A. Bilateral anomalies of the oblique muscles. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1957 Nov-Dec;61(6):689-98.
50. Knapp P. Vertically Incomitant Horizontal Strabismus: The So-called "A" and "V" Syndromes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1959;57:666-99
51. Gobin MH. Sagittalization of the oblique muscles as a possible cause for the "A", "V", and "X" phenomena. *Br J Ophthalmol*. 1968 Jan;52(1):13-8

52. Sekeroglu HT, Turan KE, Uzun S, Sener EC, Sanac AS. Horizontal muscle transposition or oblique muscle weakening for the correction of V pattern? *Eye*. 2014;28(5):553-556.
53. Brodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. Oxford University Press, 1981
54. Shin SY, Demer JL. Superior oblique extraocular muscle shape in superior oblique palsy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:1169– 1179.
55. Yang HK, Kim JH, Hwang JM. Congenital superior oblique palsy and trochlear nerve absence: a clinical and radiological study. *Ophthalmology*. 2012;119(1):170-177.
56. Helveston EM, Krach D, Plager DA, Ellis FD. A new classification of superior oblique palsy based on congenital variations in the tendon. *Ophthalmology*. 1992 Oct. 99(10):1609-15.
57. Demer JL, Poukens V, Ying H, Shan X, Tian J, Zee DS. Effects of intracranial trochlear neurectomy on the structure of the primate superior oblique muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3485–3493.
58. Li Y, Zhao K. Superior oblique tucking for treatment of superior oblique palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:249–54.
59. Guibor GP. Recession of the inferior oblique muscle from the external rectus approach. *Am J Ophthalmol*. 1944;27:254–7.
60. Lloyd I. Recession of the inferior oblique. *Br J Ophthalmol*. 1949;33:291–6.
61. Elliott RL, Nankin SJ. Anterior transposition of the inferior oblique. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1981;18:35–8.

62. Stager DR, Jr, Beauchamp GR, Wright WW, Felius J, Stager D., Sr Anterior and nasal transposition of the inferior oblique muscles. *J AAPOS*. 2003;7:167–73.
63. Toosi SH, von Noorden GK. Effect of isolated oblique muscle myectomy in the management of superior oblique muscle palsy. *Am J Ophthalmol* 1979;88:602-8.
64. Davies G, McNeer KW, Spencer RF. Myectomy of the inferior oblique muscle. *Arch Ophthalmol* 1986;104:855-8.
65. Harcourt B, Almond S, Freedman H. The efficacy of inferior oblique myectomy operations. In: Mein J, Moore S, editors. *Orthoptics: research and practice*. London: Kimpton, 1981:20-3.
66. Isenberg SJ, Apt L. Inferior oblique weakening procedures: Technique and indications. In: Rosenbaum AL, Santiago AP, editors. *Clinical Strabismus Management: Principles and Surgical Techniques*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. pp. 449–58.
67. Apt L, Call NB. Inferior oblique muscle recession. *Am J Ophthalmol*. 1978;85:95–100.
68. Parks MM. Inferior oblique weakening procedures. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:107-17.
69. Choi DG, Chang BL. Electron microscopic study on overacting inferior oblique muscles. *Korean J Ophthalmol*. 1992;6(2):69–75.
70. Ruff RL. More than meets the eye: extraocular muscle is very distinct from extremity skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2002;25(3):311–313.
71. Martinez AJ, Hay S, McNeer KW. Extraocular muscles: light microscopy and ultrastructural features. *Acta Neuropathol*. 1976 Mar 30;34(3):237-53
72. Martinez AJ, Biglan AW, Hiles DA. Structural features of extraocular muscles of children with strabismus. *Arch Ophthalmol*. 1980 Mar;98(3):533-9



73. Hamdi MM, El-Hawary GR, El-Hefnawy NG, Salman MI. Histopathological and electron microscopic study for different grades of inferior oblique muscle overaction. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:917-921.
74. Schubert W, Zimmermann K, Cramer M, Starzinski-Powitz A (1989) Lymphocyte antigen Leu-19 as a molecular marker of regeneration in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:307–311
75. Kallestad KM, Hebert SL, McDonald AA, Daniel ML, Cu SR, McLoon LK. Sparing of extraocular muscle in aging and muscular dystrophies: A myogenic precursor cell hypothesis. *Exp. Cell. Res.* 317 (2011) 873-885
76. Haga N, Fujita N, Tsuruo T. Mitochondrial aggregation precedes cytochrome c release from mitochondria during apoptosis. *Oncogene.* 2003 Aug 28;22(36):5579-85
77. Jokela M, Huovinen S, Raheem O, Lindfors M, Palmio J, Penttila S., Udd B. Distinct muscle biopsy findings in genetically defined adult-Onset motor neuron disorders. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151376
78. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A, Lane RJM. *Muscle biopsy: A practical approach* 4th Ed. Elsevier 2013:73-74
79. Sperandio S, Poksay K, de Belle I, Lafuente MJ, Liu B, Nasir J, Bredesen DE. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death Differ.* 2004 Oct;11(10):1066–75
80. Spencer RF, McNeer KW. Structural alterations in overacting inferior oblique muscles. *Arch Ophthalmol.* 1980 Jan;98(1):128-33
81. Desguerre I, Mayer M, Leturcq F, Barbet JP, Gherardi RK, Christov C. Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy: A marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;7:762-773

82. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HH, van Loon LJ. Satellite cell content in specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jan;292(1):E151-7.
83. Grounds MD, Garrett KL, Lai MC, Wright WE, Beilharz MW. Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes. *Cell Tissue Res.* 1992;267:99–104.
84. Koishi K, Zhang M, McLennan IS, Harris AJ. MyoD protein accumulates in satellite cells and is neurally regulated in regenerating myotubes and skeletal muscle fibers. *Dev Dyn.* 1995;202:244–254.
85. McLoon LK, Nguyen LT, Wirtschafter J. Time course of the regenerative response in bupivacaine injured orbicularis oculi muscle. *Cell Tissue Res.* 1998;294:439–447.
86. Pallafacchina G, François S, Regnault B, Czarny B, Dive V, Cumano A, et al. An adult tissue-specific stem cell in its niche: a gene profiling analysis of in vivo quiescent and activated muscle satellite cells. *Stem Cell Res.* 2010;4:77–91.
87. Ghazawy S, Reddy AR, Kipioti A, McShane P, Arora S, Bradbury JA. Myectomy versus anterior transposition for inferior oblique overaction. *J AAPOS.* 2007;11:601–5.
88. Chimonidou E, Chatzistefanou K, Theodossiadis G. Treatment of inferior oblique muscle overaction with myectomy or with anterior transposition. *Eur J Ophthalmol.* 1996 Jan-Mar;6(1):11-3
89. Rajavi Z, Feizi M, Behradfar N, Yaseri M, Sayanjali S, Motevaseli T et al. Inferior oblique overaction: anterior transposition versus myectomy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017 May 15:1-6.

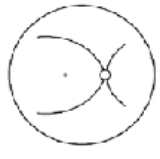
8. EK

Hasta Muayene Formu

AD-SOYAD		ŞİKAYET:	
YAŞ:		HİKAYE/ÖYKÜ:	
ADRES:			
TELEFON:			
DOSYANO.		TANI:	<input type="checkbox"/> İnfantil Ezotropya <input type="checkbox"/> V patern şaşılık <input type="checkbox"/> Konjenital 4.Sinir Paralizi <input type="checkbox"/> Akkız 4.Sinir Paralizi
KART NO.			
BX NO.			

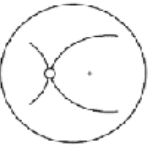
Görme Keskinliği (GK)		Önceki Tedaviler	
	OD	OS	
Tashihsiz GK			
Tashihli GK			
OR	+/-.....+/-.....@	+/-.....+/-.....@	
SOR	+/-.....+/-.....@	+/-.....+/-.....@	
Skiascope			

M uayene Bulguları-1		M uayene Bulguları-2	
M uayene	Ölçüm	M uayene	Ölçüm
Primer Pozisyon		Fiksasyon tercihi	
Krimsky		Anormal Baş Pozisyonu	
P.P. tashihsiz yakın		Konverjans	
P.P. tashihsiz uzak		Stereopsis	
P.P. tashihli yakın		Worth 4N	
P.P. tashihli uzak		Post-op Diplopi	



OD

AOAF



OS

AOAF

UYGULANAN CERRAHİ

Tarihi:/...../.....