



İnfantil, Parsiyel Akomodatif ve Akomodatif Ezotropyalı Olguların Ailelerinde Şaşılık Prevalansı ve Hereditenin Rolü

The Role of Heredity and the Prevalence of Strabismus in Families with Accommodative, Partial Accommodative, and Infantile Esotropia

● Fatma Çorak Eroğlu*, ● Sibel Oto**, ● Feride İffet Şahin***, ● Yunus Terzi***, ● Özge Özer Kaya****, ● Mustafa Agah Tekindal*****

*Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

****Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, İzmir, Türkiye

*****Selçuk Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Akomodatif, parsiyel akomodatif ve infantil ezotropyalı (İET) olguların aile bireylerinde şaşılık prevalansını değerlendirmek; kalıtımın rolünü ve akraba evliliklerinin prevalansını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Komitan ezotropya tanısı alan olgular geriye dönük taranarak aileler çalışmaya davet edildi. Akomodatif ezotropya (AET) olan 139, parsiyel akomodatif ezotropya (PAET) olan 55 ve İET olan 21 probandın birinci ve ikinci derece yakınları çalışmaya katıldı. Toplam 518 aile bireyine tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Ailelerin detaylı pedigrî analizleri çıkartıldı. Olguların birinci ve ikinci derece akrabaları arasında tropya, forya ve mikrotropya varlığı ile 3 dioptri üzerinde hipermetropi prevalansı ve olası kalıtım paternleri incelendi.

Bulgular: Çalışmada 49 ailede (%23) non-Mendelian, 39 ailede (%18) otozomal dominant ve 6 ailede (%3) otozomal resesif kalıtım saptandı. Akraba evliliği sıklığı AET grubunda %18,1, PAET grubunda %22,6 ve İET grubunda %14,3 olarak saptandı ($p=0,652$). Olguların birinci derece akrabalarında şaşılık görülme sıklığı sırasıyla %58,9, %45,5 ve %38,1 olarak saptandı ($p=0,07$). Olguların kardeşlerindeki mikrotropya sıklığı AET grubunda daha yüksekti ($p=0,034$).

Sonuç: Olguların tümünde sporadik ve non-Mendelian kalıtım paterni, otozomal resesif kalıtım paterninden daha sık olarak saptandı. Akraba evliliği olan olgularda da otozomal resesif kalıtım paterni yaygın değildi. Ezotropya olgularının ailelerinde şaşılık ve mikrotropya görülme sıklığı ise genel popülasyondan daha yüksek olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Şaşılık, genetik, ezotropya, kalıtım

Abstract

Objectives: To investigate the prevalence of strabismus in families of a proband with accommodative, partial accommodative, or infantile esotropia (IET), and to evaluate the mode of inheritance and the role of consanguineous marriages in this prevalence.

Materials and Methods: Families of probands with comitant strabismus were invited to participate in the study. The family members of 139 subjects with accommodative esotropia (AET), 55 with partial accommodative esotropia (PAET), and 21 with IET agreed to participate. Detailed family trees were constructed. The first- and second-degree relatives were invited for a complete ophthalmological

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Çorak Eroğlu, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-posta: dr_fatoscorak@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3003-0756

Geliş Tarihi/Received: 22.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.11.2019

Cite this article as: Çorak Eroğlu F, Oto S, Şahin Fİ, Terzi Y, Özer Kaya Ö, Tekindal MA. The Role of Heredity and the Prevalence of Strabismus in Families with Accommodative, Partial Accommodative, and Infantile Esotropia. Turk J Ophthalmol. 2020;50:143-150

examination, and 518 individuals from 168 families were evaluated. The role of consanguinity, the presence of tropia, phoria (≥ 8 PD), microtropia, and hypermetropia (≥ 3.00 D) among first- and second-degree relatives were analyzed.

Results: A non-Mendelian pattern was found in 49 families (23%), an autosomal dominant pattern in 39 families (18%), and an autosomal recessive pattern in 6 families (3%). The prevalence of consanguineous marriages among parents of probands was 18.1%, 22.6%, and 14.3% in the AET, PAET, and IET groups, respectively ($p=0.652$). The prevalence of strabismus in first-degree relatives was 58.9%, 45.5%, and 38.1%, respectively ($p=0.07$). The prevalence of microtropia in probands' siblings was significantly higher in the AET group ($p=0.034$).

Conclusion: Sporadic cases and non-Mendelian inheritance were more frequent than autosomal recessive inheritance. Autosomal recessive inheritance was found not to be frequent in consanguineous marriages. The prevalence of strabismus and microtropia was significantly higher in families of esotropia cases than in the general population.

Keywords: Strabismus, genetics, esotropia, inheritance

Giriş

Komitan şaşılık, çevresel faktörlerin etkisinin genetik duyarlılığa bağlı olarak görüldüğü, genetik ve çevresel bileşenleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır.^{1,2,3} Ailede hastalık öyküsü olanlar arasında şaşılık riskinin arttığı, 2400 yıl önce Hipokrat (M.Ö. 470-360) döneminden beri bilinmektedir.^{4,5} Genel popülasyonda şaşılık oranı %2-6 olmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda etkilenen bireylerin ailelerinde bu oranın %13-65 arasında olduğu bulunmuştur.^{1,6,7,8,9,10} Parikh ve ark.¹¹ birinci derece akrabaları arasında şaşılık görülenlerde, aynı hastalığın gelişme riskinin 3-5 kat arttığını bildirirken, 12 çalışmaya dahil edilen 7100 şaşılık hastasından oluşan bir kohortun incelenmesi sonucunda probandların %30,6'sının şaşılık görülen yakın bir akrabası olduğu bulunmuştur.⁶

Komitan şaşılık için çok sayıda kalıtım biçimi önerilmiştir, ancak hiçbirini kanıtlanmamıştır.^{9,12,13,14} Maumenee ve ark.⁷, toplam 1589 aile bireyini içeren infantil ezotropyalı (İET) 173 soyağacı için otozomal resesif kalıtım paternini önermiştir. Ancak, yazarlar tarafından yapılan bilgisayar segregasyon analizi en çok kodominant genlerin varlığı ile uyumludur. Bu nedenle, hastalığın en iyi multifaktöriyel kalıtım ya da eksik penetrasyona sahip kodominant genler modeline uyduğunu ileri sürmüşlerdir.

Önceki çalışmalarda genom çapında ilişkilendirme taramaları yapılarak komitan şaşılığın kalıtımı değerlendirilmiş ve bir dizi duyarlılık lokusunu belirlenmiştir.^{11,15,16} Bu çalışmada, farklı ezotropyaya tiplerinin kalıtsallığında akrabaların rolünü ve kalıtım modelini belirlemek amacıyla, İET, parsiyel akomodatif ezotropyaya (PAET) ve akomodatif ezotropyalı (AET) ailelerde şaşılık prevalansı değerlendirilmiştir. Ayrıca bu ailelerde, mevcut görme bozukluklarının sıklığını ve $\geq 3,00$ dioptri (D) hipermetropi olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Olgular

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:09/246) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından (Ankara/Türkiye) desteklenmiştir. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hasta verileri iki farklı strateji kullanılarak toplandı. Birincisi, 1998-2010 yılları arasında Başkent Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda komitan ezotropyaya tanısı alan tüm hastaların tıbbi kayıtlarının geriye dönük kesitsel

incelenmesiydi. Çalışmaya katılmayı 139 AET'li, 55 PAET'li ve 21 İET'li olmak üzere toplam 215 probandin ailesi kabul etti. Detaylı anamnezden sonra şu dışlama kriterleri kullanıldı: prematürite, organik ambliyopi, nörogelişimsel bozukluk varlığı, şehir dışında ikamet etme ve bir ailenin tüm üyeleri ile iletişim kurulamaması. Yüz altmış sekiz aileden toplam 518 bireye oftalmolojik muayene yapıldı. Bunlar 116 AET ailesi, 39 PAET ailesi ve 13 İET ailesinden oluşuyordu.

Çalışmanın ikinci bölümü Haziran 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yürütülmüştür.

Oftalmolojik Muayene

Beş yüz on sekiz bireyin tamamına aynı oftalmolog (FCE) tarafından tam oftalmolojik muayene yapıldı. Deviasyon varlığı, uzak ve yakın fiksasyonda düzeltilmiş ve düzeltilmesiz yapılan prizma örtme testi ile belirlendi. Binoküler fonksiyonu değerlendirmek için uzak mesafeden Worth dört nokta testi, yakın mesafeden Randot stereopsis testi ve uzak mesafeden 4 prizma testi yapıldı. Tüm $\geq 3,00$ PD tropya, mikrotropya, foryalar, $\geq 3,00$ D hipermetropi ve anizometropi önemli klinik bulgular olarak kabul edildi. Anizometropi, eşit olmayan refraksiyon kusuru (göz arasında 2 D veya daha yüksek refraksiyon kusuru farkı) olarak tanımlandı.

Veri Analizi

Şaşılık öyküsü olan akrabaları belirlemek için probandların ebeveynleri ile görüşüldü ve ayrıntılı aile ağaçları oluşturuldu. Her ebeveyn grubu, aile üyeleri arasında akrabalık, yüksek refraksiyon kusuru, ambliyopi, gece körlüğü ve bilinen diğer göz hastalıklarının varlığı hakkındaki soruları yanıtladı. Aile ağaçları genetik anabilim dalı öğretim üyeleri tarafından yorumlandı ve kalıtım modelini belirlemek için Cyrilic 3 pedigrı yazılımı (AP Benson, Londra, İngiltere) kullanılarak analizler yapıldı. Veriler, probandların ebeveynleri arasındaki akrabalık frekansı, birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalar arasındaki şaşılık frekansı ve birinci derece akrabalar arasındaki $\geq 3,00$ D hipermetropi ve anizometropi frekansı olmak üzere 3 ana kategoride toplandı.

İstatistiksel Analiz

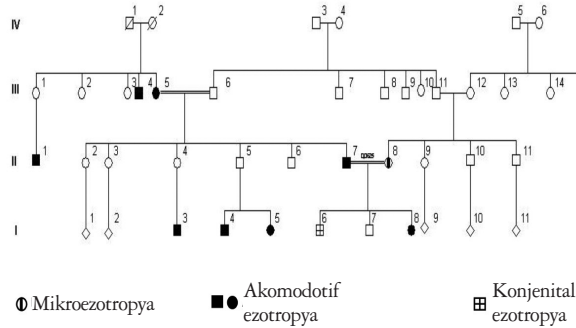
Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson χ^2 testi ve olasılık oranı χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi; tanımlanan tüm risk faktörleri için risk oranı (RO) hesaplandı. Olasılık tablolarının bazı hücreleri sıfır veya küçük frekans değerlerini içerdiği için olasılık oranı testi kullanıldı. Veri analizleri SPSS yazılımı, sürüm 17,0 (SPSS Inc.,

Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Pedigri analizine dayanarak, 121 aile (%56,3) kesin bir kalıtım modeline uygun olmadığından, bu ailelerdeki şaşılı bireyler sporadik olgular olarak kabul edildi. Çalışmada 49 ailede (%23) non-Mendelian, 39 ailede (%18) otozomal dominant ve 6 ailede (%3) otozomal resesif kalıtım saptandı. Üç nesilde hastalıktan etkilenen bireylerden oluşan otozomal resesif kalıtım pedigri paterninin bir örneği Şekil 1'de gösterilmiştir. Probandların ebeveynleri arasında birinci dereceden kuzen evliliği AET grubunda 20 (%16,5), PAET grubunda 11 (%20,0), İET grubunda 1 (%4,8) hastada vardı. AET grubunda 3 (%2,6), PAET grubunda 2 (%2,6), İET grubunda 2 (%9,5) hastada ikinci dereceden evlilik öyküsü mevcuttu. İncelenen ezotropya alt tiplerinde, çapraz kuzen (ebeveynler karşı cins kardeşlerdir) evliliğinin frekansı ($p=0,457$) veya derecesi ($p=0,125$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ezotropyanın çeşitli alt tipleri için akrabalık ve belirlenen kalıtım paternlerinin dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Altı ailede otozomal resesif kalıtım paterni saptanmıştır ve bunların hepsi akraba evliliği yaptığını bildirmiştir; ancak, akraba evliliği olan ailelerin çoğu sporadik kalıtım göstermiştir. Ezotropya alt tipi ile pedigri analizi yöntemiyle belirlenen kalıtım paterni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,682$).

Pedigritler incelendiğinde, probandların birinci derece akrabalarında şaşılık prevalansının genel olarak tüm grup için %54, AET grubu için %59, PAET grubu için %45,5 ve İET grubu için %38,1 olduğu izlendi. Üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$). Şaşılı bir ebeveyne sahip olma olasılığı tüm grup için %30,6, AET için %35,3, PAET için %20 ve İET grubu için %28,6 idi ($p=0,113$). Tablo 2'de probandlar ve ebeveynlerinin oftalmolojik muayene ile tespit edilen şaşılık prevalansı ve türü sunulmaktadır. Oftalmolojik muayene sonuçlarına göre, probandların ezotropya alt tipi ile annelerinde şaşılık prevalansı arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,462$). Özellikle AET grubundan 31 (%26,7) ve PAET grubundan 5 (%12,8) probandın babasında şaşılık saptanırken, İET grubundaki hiçbir babada şaşılık saptanmamıştır. AET



Şekil 1. Ertilenen 3 neslin otozomal resesif kalıtım gösteren soy ağacı

Tablo 1. Oftalmolojik açıdan muayene edilen probandların ve aile bireylerinin demografik özellikleri																
Ezotropya tipi	Proband			Anne		Baba		Kardeşler			Akrabalar					
	n	Ortalama yaş (yıl)		n	Ortalama yaş (yıl)	n	Ortalama yaş (yıl)	n	Ortalama yaş (yıl)		n	Ortalama yaş (yıl)				
		Erkek	Kadın						Toplam	Erkek		Kadın	Toplam			
AET	59	57	116	8,12±5,3	116	31,1±12,9	116	36,7±10,8	55	69	114	9,4±3,8	8	4	12	16,7±6,2
PAET	15	24	39	7,1±4,2	39	29,6±11,5	39	34,4±11,4	20	17	37	7,9±4,1	2	4	6	13,4±5,9
İET	8	5	13	4,9±3,7	13	30,6±14,2	13	33,8±13,9	5	7	12	5,7±2,6	2	-	2	13,5

AET: Akomodatif ezotropya, PAET: Parsiyel akomodatif ezotropya, İET: İnfantil ezotropya

grubunda babaların şaşılık prevalansı diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,027$). PAET probandların babalarında şaşılık olma olasılığı ile karşılaştırıldığında AET'de şaşılık olasılığının için risk oranı 2,87 idi [%95 güven aralığı (GA): 1,054-7,820].

Mikrotropya, tüm gruplar arasında annelerde en sık görülen deviasyondur. Ancak, proband ezotropya alt tipi ile annede şaşılık tipi ($p=0,974$) veya annede ezotropya alt tipi frekansı ($p=0,914$) veya mikrotropya ($p=0,852$) arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Benzer şekilde, probandın ezotropya alt tipi ile değerlendirilen

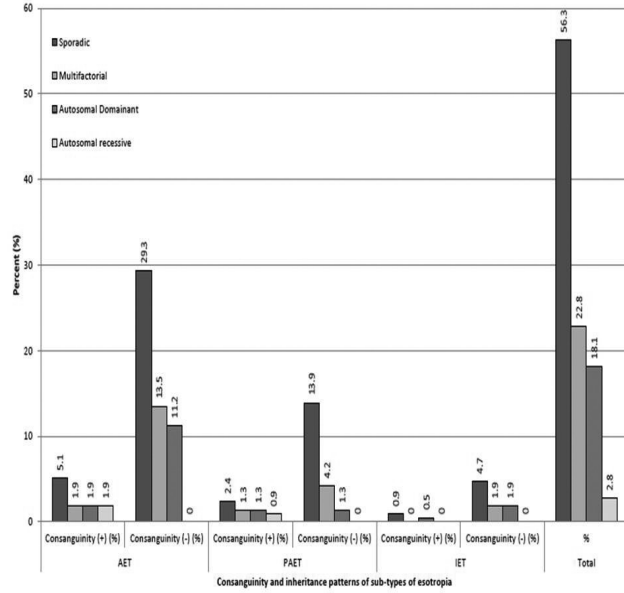
Tablo 2. Fiziksel muayene ile ebeveynlerde görülen şaşılık prevalansı ve şaşılık türleri																
Ezotropya tipi		Deviasyon tipi														Toplam
		AET		İET		XT		MikroET		MikroXT		E		X		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
AET	Anne	4	3,4	1	0,9	3	2,6	16	13,7	1	0,9	3	2,6	1	0,9	29/116
	Baba	5	4,3	1	0,9	3	2,6	17	14,7	-	-	5	4,3	-	-	31/116
PAET	Anne	1	2,6	-	-	-	-	5	12,8	-	-	-	-	-	-	6/39
	Baba	1	2,6	2	5,2	1	2,7	1	2,7	-	-	-	-	-	-	5/39
İET	Anne	-	-	-	-	-	-	3	23,1	-	-	-	-	-	-	3/13
	Baba	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/13
Toplam	Anne	5		1		3		24		1		3		1		38/168
	Baba	6		3		4		18		-		5		-		36/168
AET: Akomodatif ezotropya, PAET: Parsiyel akomodatif ezotropya, İET: İnfantil ezotropya, XT: Ekzotropya, MikroET: Mikroezotropya, MikroXT: Mikroekzotropya, E: Ezoforya, X: Ekzoforya																

Tablo 3. Aile ve popülasyon çalışmalarında değerlendirilen özellikler ve risk faktörleri					
Kaynak	Hastaların demografik bilgileri	Pedigri sayısı (İnsidans %)	Dahil edilen akrabalar	Kalıtım	Anlamlı risk faktörleri
Maumenee ve ark. ⁷	Konjenital ET	173 (%34,6)	Üçüncü derece	Otozomal kalıtım	-
Richter ¹²	ET ve XT	697 (%29,6)	Üçüncü derece	Multifaktöriyel etiyoloji	-
Chimonidou ve ark. ¹³	Komitan şaşılık	170 (tüm etkilenen kardeşler)	Birinci derece	-	-
Shaaban ve ark. ¹⁶	ET ve XT	55 (%100, her ailede komitan şaşılık görülen en az 2 birey olması gerekiyordu)	Ulaşılabilen herkes	Non-Mendelian kalıtım	-
Chaudhuri ve ark. ¹⁹	ET ve XT	39 (%1,7)	Ulaşılabilen herkes	Dikey geçiş (ailenin anne tarafı)	Aile öyküsü
Seeley ve ark. ²⁰	Ailesele ve sporadik AET	33 ailesele AET (%24,24)	Ulaşılabilen herkes	Otozomal resesif (ailesele AET)	-
Birch ve ark. ²¹	AET	95 (%22 birinci-, %77 birinci ve ikinci derece, %91 akraba)	Ulaşılabilen herkes	-	Aile öyküsü, Anizometri
Taira ve ark. ²²	İET, AET & PAET, IXT	101 (%22) İET, 83 (%25) AET ve PAET, 143 (%32) IXT	Ulaşılabilen herkes	-	Aile öyküsü, Anizometri
Hu ²³	XT	425 (%9 birinci-, %2,2 ikinci- ve %1,1 üçüncü derece akrabalar)	Üçüncü derece	-	Aile öyküsü
Abrahamsson ve ark. ²⁴	Popülasyon tabanlı	1571 (hepsinin aile öyküsü pozitif)	Ulaşılabilen herkes	-	Aile öyküsü
Ziakas ve ark. ²⁵	İET, AET, XT	İET'li 26 (%14,9), AET'li 49 (%67,3), XT'li 6 (%4)	Üçüncü derece	-	Aile öyküsü (AET grubu)
Ferreira ve ark. ²⁶	Yatay ve dikey deviasyon	107 (%46)	Ulaşılabilen herkes	Otozomal dominant	Aile öyküsü

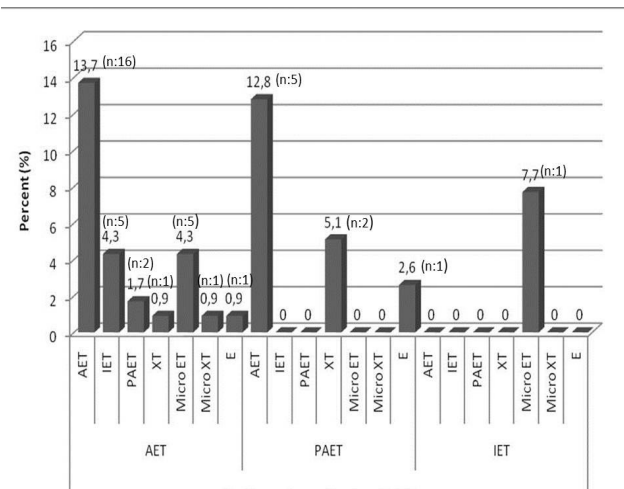
AET: Akomodatif ezotropya, PAET: Parsiyel akomodatif ezotropya, ET: Ezotropya, XT: Ekzotropya, IXT: İntermitan ekzotropya

babalarda görülen tropya ($p=0,240$) veya ezotropya alt tipleri ($p=0,219$) arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Ancak, AET'li probandların babalarında mikrotropya frekansı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,046$).

Şekil 3'te etkilenen kardeşlerde izlenen şaşılık tipleri gösterilmektedir. AET grubundaki hastaların kardeşlerinde AET ($p=0,047$) veya mikrotropya ($p=0,034$) görülme olasılığı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. AET'li



Şekil 2. Ezotropya alt tiplerinde akrabalık ve kalıtım paternlerinin dağılımı
ET: Ezotropya, AET: Akomodatif ezotropya, PAET: Parsiyel akomodatif ezotropya, İET: İnfantil ezotropya,
(+): Akrabalık var, (-): Akrabalık yok



Şekil 3. Muayene sonucunda kardeşlerde görülen şaşılık tipleri
AET grubundaki olguların kardeşlerinde ($p=0,012$), AET ($p=0,047$) veya mikrotropya ($p=0,034$) görülme olasılığı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti
AET: Akomodatif ezotropya, İET: İnfantil ezotropya, PAET: Parsiyel akomodatif ezotropya, XT: Ekzotropya, MikroET: Mikroezotropya, MikroXT: Mikroekzotropya, E: Ezoforya

hastaların kardeşlerinde PAET'li hastaların kardeşlerine göre şaşılık gelişme olasılığı 3,0 kat (%95 GA 1,102-7,671) daha yüksek bulundu. Her probandın etkilenen kardeşlerinin sayısı da araştırıldı. AET grubunda yer alan 29 probandın etkilenen toplam 34 kardeşi vardı. Bir probandın etkilenen 2 kardeşi ve 2 probandın ise etkilenen 3 kardeşi vardı. PAET grubunda, 6 probandın etkilenen toplam 8 kardeşi vardı. Bu probandlardan birinin etkilenen 3 kardeşi vardı. İET grubunda, 2 probandın etkilenen toplam 1 kardeşi vardı.

AET grubunda 20 probandın 25 birinci derece akrabasında (1 anne, 5 baba, 19 kardeş) $\geq 3,00$ D hipermetropi izlendi. PAET grubunda 2 probandın birinci derece 1 akrabası ve İET grubunda 1 probandın annesinde $\geq 3,00$ D hipermetropi. Birinci derece akrabalarda $\geq 3,00$ D hipermetropi sıklığı ile herhangi bir ezotropya alt tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,113$). Ayrıca, AET grubunda 9 miyopik (4 anne, 2 baba, 3 kardeş), 7 hipermetropik (2 anne, 4 kardeş) ve 2 astigmatik (1 anne ve 1 kardeş) anizometropi saptandı. PAET grubunda 3 miyopik (2 anne, 1 kardeş), 1 hipermetropik (1 anne) anizometropi izlendi. İET grubunda ise 1 probandın kardeşinde hipermetropik anizometropi mevcuttu. Anizotropi AET ve PAET grubundaki annelerde daha sıkı ancak birinci derece akrabalar arasında anizotropi sıklığı ile herhangi bir ezotropya alt tipi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,324$).

Ayrıca aile bireylerinin mevcut oküler patolojilerini de araştırdık. AET grubunda 2 akrabada dejeneratif miyopi, 1 akrabada iridoksiklit, 3 akrabada keratokonus, 2 akrabada primer açık açılı glokom saptandı. PAET grubunda 1 akrabada iridoksiklit, 1 akrabada keratokonus mevcuttu. İET grubunda incelenen akrabaların hiçbirinde komorbiditeye rastlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen 215 şaşılık olgusunun pedigrig analize göre, 43 probandın (%20,5) en az 1 ikinci derece akrabasında şaşılık vardı; 54 probandın (%25,1) 1 üçüncü derece akrabasında şaşılık mevcuttu. Herhangi bir ezotropya alt tipi ile ikinci ($p=0,193$) veya üçüncü derece akrabalarda ($p=0,065$) görülen şaşılık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tartışma

Bu çalışmada, probandların ailelerinde çeşitli tipteki strabismik deviasyonların sıklığı incelenerek, kalıtım ve akrabalığın şaşılık gelişimindeki rolleri analiz edilmiştir. Kuzenler arası evliliklerde, multifaktöriyel kalıtım paternleri, resesif kalıtım modeline göre daha sıkı. Şaşılık ve mikrotropya da birinci derece akrabalar ve diğer aile üyeleri arasında genel popülasyona kıyasla anlamlı olarak daha yaygındı.

Her ezotropya alt grubunda olguların çoğu (AET grubunda %53,2, PAET grubunda %63,6 ve İET grubunda %57,1) sporadikti. Kalıtım paterni Mendelian kalıtım ile uyumlu değildi, bu nedenle etiyolojinin poligenik veya multifaktöriyel olduğu varsayıldı. Olguların %18,1'inde otozomal dominant geçiş saptandı. AET, PAET ve LET gruplarında akrabalık frekansı sırasıyla %16,5, %23,6 ve %14,3 olmasına rağmen tüm olguların sadece %2,8'inde otozomal resesif kalıtım görüldü. Görülen otozomal resesif olguların her biri, kuzenler arası evlilik

ile ilişkiydi, ancak kuzenler arası evlilikler ve çocuklarından oluşan ailelerde esas olarak sporadik veya multifaktöriyel kalıtım izlendi. Çalışma türü, değerlendirilen risk faktörleri, kalıtım tipi ve anlamlı bulguların bildirildiği makaleler Tablo 3'te özetlenmiştir.^{7,12,13,16,19,20,21,22,23,24,25,26} Maconachie ve ark.¹⁷, komitan şaşılığın risk faktörleri ve kalıtımı ile ilgili literatürü sistematik olarak gözden geçirmişler ve çalışmaların çoğunun genetik ve çevresel faktörleri içeren poligenik bir kalıtım modelini önerdiğini bildirmişlerdir. Aile çalışmalarında, kalıtım modeli basit Mendelian modeller ile uyumlu olmadığından, komitan şaşılığın kalıtım kalıplarını değerlendirmedeki zorluklar vurgulanmıştır.

Bagheri ve ark.¹⁸ akrabalığın komitan şaşılık gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü araştırmışlardır. Çalışmalarına ekzotropya, İET, akomodatif olmayan ezotropya ve akomodatif ezotropya olmak üzere 4 gruba ayrılan 461 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar 421 sağlıklı çocuktan oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Birinci derece kuzen ile evlilik oranı hasta grubunda %37,7, kontrol grubunda ise %23,5 bulunmuştur. Akra evliliği katsayılarının hesaplanmasının ardından yazarlar, akomodatif olmayan ezotropya hastalarının en yüksek akra evliliği katsayısı ortalamasına sahip olduğunu ve resesif kalıtımın komitan şaşılık etiolojisinde önemli bir role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Chaudhuri ve ark.¹⁹, komitan horizontal şaşılığı olan 2 veya daha fazla bireye sahip ardışık aileleri prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bunları 18 ezotropyalı ve 18 ekzotropyalı aile oluşturmaktadır. Ekzotropyalı ailelerin %76,5'inde ve ezotropyalı ailelerin %54,54'ünde dikey geçiş saptanmış olup anlamlı ailesel konkordans izlenmiş ve hastalığın maternal geçişli olduğu bildirilmiştir.

Richter¹² tarafından yapılan, 697 ezo ya da ekzotropyalı (XT) proband ve ulaşılabilen akrabalarının dahil edildiği bir çalışmada, şaşılığın kalıtım paterninin altında multifaktöriyel bir etiolojinin yattığı ileri sürülmüştür. Shaaban ve ark.¹⁶, en az 2 aile üyesinde ezo yada ekzodeviasyon görülen 55 Japon aileyi değerlendirmişlerdir. Yazarlar, kalıtım biçiminin geleneksel Mendelian kalıtım ile uyumlu olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızın sonuçları bu iki çalışma ile uyumludur çünkü bizim hastalarımızın çoğunluğu da non-Mendelian kalıtım paterni göstermektedir.

Seeley ve ark.²⁰, ailesel AET'li 33 aileden 48 hastayı incelemişler ve bu hastaların 112 aile ferdini, ailesinde hastalık öyküsü olmayan 20 AET hastasından oluşan cinsiyet ve yaş uyumlu bir gruba karşılaştırmışlardır. Yazarlar, sekiz ailede, %75'i otozomal resesif kalıtım paterni izlendiğini bildirmişlerdir. Ailesel ve ailesel olmayan AET hastalarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında refraksiyon, stereopsis ve ileride şaşılık cerrahisi geçirme olasılığı açısından fark olmadığı görülmüştür.

Pedigri analizlerimiz 116 probandin (%54,0) en az 1 strabismik akrabası olduğunu göstermiştir. Aile öyküsünün pozitif olma oranı AET grubunda %59, PAET grubunda %45,5 ve İET grubunda %38,1 idi. Ailelerin %35,1'inde 1-2,

%15,3'ünde 3-4 ve %3,2'sinde 5 veya daha fazla etkilenen aile bireyi olduğunu bulduk. Tam oftalmolojik muayene yapılan ebeveynler incelendiğinde, probandların AET grubunda %40,5'inin , PAET grubunda %25,6'sının ve İET grubunda %23,1'inin hastalıktan etkilenen bir ebeveyni vardı.

Birch ve ark.²¹, ezotropyalı 18-60 aylık 95 ardışık hastayı değerlendirmiş ve toplam 2828 akrabasından ilgili verileri toplamışlardır. Genel olarak, çalışma grubunun %22'sinin 1 birinci derece akrabası, %77'sinin birinci ve/veya ikinci derece akrabası ve %91'inin en az 1 hastalıktan etkilenen akrabası olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, hasta kohortumuzda birinci derece akrabalarda ailesel şaşılık görülme oranı %46 iken, hastaların %56'sının en az bir hasta yakını hastalıktan etkilenmiştir. Bu nedenle, çalışma grubumuzda birinci derece akrabalarda şaşılık prevalansı Birch ve ark.²¹ tarafından bildirilenin 2 katıdır ve bu durum çalışma grubumuzda akrabalık oranının anlamlı bulunmasını açıklayabilir.

Taira²², 101'i İET, 83'ü AET veya PAET ve 143'ü intermitan XT olmak üzere toplam 327 Japon strabismus hastasını incelemiştir. Her olgu aile öyküsü, hamilelik sırasındaki anormallikler ve doğumla ilgili sorunlar gibi faktörler açısından değerlendirilmiştir. İET grubundaki olguların %22'sinde, AET ve PAET grubundaki olguların %25'inde ve intermittan XT grubundaki olguların %32'sinde aile öyküsü pozitif bulunmuştur. Aile öyküsünün pozitiflik oranı, tüm komitan şaşılık türleri için benzer bulunmuştur.

Çin'in çeşitli bölgelerinde, majör genetik göz hastalıklarının yaygınlığını ve kalıtımını araştırmak için 700 binden fazla kişiyi kapsayan genetik göz hastalıkları taramaları yapılmıştır. Genetik göz hastalıkları olan 5000'den fazla pedigrî değerlendirilmiştir. Bunlar arasında Hu²³ tarafından 425 bireyde yapılan ve XT kalıtımının araştırıldığı çalışma yer almaktadır. Birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda ailesel görülme oranı sırasıyla %9, %2,2 ve %1,1 bulunmuştur. Ayrıca, XT prevalansı %0,58 olup kalıtım derecesi %81,3 olarak hesaplanmıştır.

İsveç'te, Abrahamsson ve ark.²⁴, 1 yaşından itibaren 6 yıl boyunca aile öyküsünde şaşılık olan 1571 çocuğu takip etmişlerdir. Ailede şaşılık öyküsünün pozitif olmasının şaşılık gelişme riskinde 3 kat artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Her 2 ebeveyninde şaşılık görülen olgularda risk 7 kata yükselmiştir. Ziakas ve ark.²⁵ İET, AET, anizometropik ezotropya veya XT'li 96 proband üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Her olgunun üç nesillik soy ağacı eksiksiz olarak oluşturulmuştur. Toplam 2074 aile ferdinden AET grubundaki 49 olgunun %67,3'ünde şaşılıktan etkilenen en az 1 birinci derece akra olduğu bulunmuş ancak hangi alt tip olduğu belirtilmemiştir; bu oran diğer üç gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Çalışmamızda bir olgunun kardeşinde şaşılık olma olasılığı AET grubunda %29,3, PAET grubunda %23,1 ve İET grubunda %30,8 idi. Benzer şekilde Richter¹², etkilenen bir probandin kardeşleri arasında şaşılık veya şaşılıkla ilişkili oküler anomalilerin görülme sıklığının, her iki ebeveyn de etkilenmemişse, %20 ve her iki ebeveynen biri veya her ikisi

de etkilenmişse %30-40 olduğunu bulmuştur. Chimonidou ve ark.¹³ 170 aileden köken alan ve komitan şaşılık görülen 345 erkek ve kız kardeşi incelemiştir. Konjenital şaşılık (yaşamın ilk yılında şaşılık) sıklığı %42,9 (n=148) bulunmuştur. Konjenital şaşılığı olan 148 hastanın %42'sinin daha ileri yaşta etkilenen bir kardeşi bulunurken, geri kalan hastalar aynı yaşta şaşılık gelişen erkek ve kız kardeşlerden oluşmaktadır. Kardeşlerin %96,5'inde şaşılık konkordandır. Ferreer ve ark.²⁶ 107 aileden 110 proband ve bunların 329 akrabasını oftalmolojik olarak değerlendirmişlerdir. Deviasyon tipi olgular arasında değişiklik gösterse de, her ailede şaşılık prevalansı yüksek bulunmuştur. Birden çok olgunun görüldüğü ailelerin neredeyse yarısında (%46) hem ekzotrophia hem de ezotrophia izlenmektedir, bu da otozomal dominant kalıtım paternini düşündürmektedir.

Çalışmamızda probandların annelerinde mikrotrophia sıklığı AET grubunda %14,7, PAET grubunda %12,8 ve İET grubunda %14,7 idi. Bu değer, AET grubunda probandların babalarında görülen sıklık (%14,7) ile benzerdir, ancak PAET grubundaki probandların babalarında sıklık sadece %2,7 bulunmuştur. Annelerde mikrotropi prevalansının proband babalarına göre daha yüksek olması, proband annelerinde anizometropi prevalansının yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Mikrotrophia ve anizometropi arasındaki yakın ilişki önceki çalışmalarla desteklenmektedir.^{4,8} Cantolino ve von Noorden⁴ ailenin diğer üyelerinde mikrotrophia ve geniş açılı şaşılık arasında yakın ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Mikrotrophia hastalarının aile üyelerinde görülen binoküler görme anormalliklerinin yüksek insidansı nedeniyle, mikrotrophiyanın açılma gösteren bir fenotip olmadığını, daha çok multifaktöriyel kalıttan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Scott ve ark.⁸, İET hastalarının aile bireylerinde primer monofiksasyon sendromu prevalansının %7,7 olduğunu ve bu oranın genel popülasyonda izlenen %1'den daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Primer monofiksasyon sendromunun ezotrophiyaı kodlayan bir genotipin kısmi ekspresyonunu temsil ettiğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda $\geq +3,00$ D hipermetropi insidansı tüm şaşılık alt tipleri için benzerdi. Birinci derece akrabalarda $\geq +3,00$ D hipermetropi sıklığı AET grubunda %16,3, PAET grubunda %5,2 ve İET grubunda %7,7 idi. İET veya PAET probandların kardeşlerinde $\geq +3,00$ D hipermetropi görülmezken, AET kardeşlerin %11,2'sinde gözlenmiştir. Şaşılık görülen birinci derece akrabalarda $\geq +3,00$ D hipermetropi sıklığı, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ve AET grubunda %36,7, PAET grubunda %13,3 ve İET grubunda %25 idi. Shah ve ark.²⁷ ambliyojenik risk faktörleri prevalansı açısından AET'li 81 proband ve onların 115 kardeşini prospektif olarak incelemiş ve %14,8'inde şaşılık ve %23,5'inde $\geq +3,50$ D hipermetropi olduğunu bildirmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma grubumuz etnik heterojenliği olmayan ve oldukça yüksek akrabalık oranına sahip ve sadece Türklerden oluşan bir popülasyonu içermektedir. Bu, şaşılıkta resesif kalıtımın rolünü

araştırmada çalışmamızın istatistiksel gücünü artırmaktadır. Komitan şaşılığın altında yatan genetik mekanizmayı belirlemek için birden fazla bireyin etkilendiği aileler ile daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç

Komitan şaşılıktan sorumlu gen(ler) henüz tanımlanmamış olsa da, hastalığın genetik etiyojolojiye sahip olduğu tartışmasıdır. Çalışmamızın sonuçları, pozitif bir aile öyküsünün, refraksiyon kusuru kalıtımından bağımsız olduğu gösterilen strabismik deviasyon riskini önemli ölçüde artırdığını desteklemektedir; bu özellikle AET için geçerlidir. Ayrıca, akrabalık varlığında bile otozomal resesif kalıtımın sık görülen bir kalıtım modeli olmadığını bulduk.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:09/246) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.O., F.Ç.E., Konsept: S.O., Dizayn: S.O., F.İ.Ş., Veri Toplama veya İşleme: F.Ç.E., S.O., Analiz veya Yorumlama: S.O., F.Ç.E., Yazan: F.İ.Ş., Y.T., Ö.Ö.K., M.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lorenz B. Genetics of isolated and syndromic strabismus: facts and perspectives. *Strabismus*. 2002;10:147-156.
2. Chew E, Remaley NA, Tamboli A, Zhao J, Podgor MJ, Klebanoff M. Risk factors for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1349-1355.
3. Yu CB, Fan DS, Wong VW, Wong CY, Lam DS. Changing patterns of strabismus: a decade of experience in Hong Kong. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:854-856.
4. Cantolino S, Von Noorden GK. Heredity in microtropia. *Arch Ophthalmol*. 1969;81:753-757.
5. Hippocrates. *Airs, waters and places*. In: *The Genuine Works of Hippocrates*. William Wood & Co. New York; 1886: 171.
6. Paul TO, Hardage LK. The heritability of strabismus. *Ophthalmic Genet*. 1994;15:1-18.
7. Maumenee IH, Alston A, Mets MB, Flynn JT, Mitchell TN, Beatty TH. Inheritance of congenital esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:85-93.
8. Scott HM, Noble AG, Raymond WR, Parks MM. Prevalence of primary monofixation syndrome in parents of children with congenital esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:298-301.
9. Schlossman A, Priestley BS. Role of heredity in etiology and treatment of strabismus. *Arch Ophthalmol*. 1952;47:1-20.

10. Sanfilippo PG, Hammond CJ, Staffieri SE, Kearns LS, Melissa Liew SH, Barbour JM, Hewitt AW, Ge D, Snieder H, Mackinnon JR, Brown SA, Lorenz B, Spector TD, Martin NG, Wilmer JB, Mackey DA. Heritability of strabismus: genetic influence is specific to eso-deviation and independent of refractive error. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15:624-630.
11. Parikh V, Shugart YY, Doheny F, Zhang J, Li L, Williams J, Hayden D, Craig B, Capo H, Chamblee D, Chen C, Collins M, Dankner S, Fiergang D, Guyton D, Hunter D, Hutcheon M, Keys M, Morrison N, Munoz M, Parks M, Plotsky D, Protzko E, Repka MX, Sarubbi M, Schnall B, Siatkowski RM, Traboulsi E, Waeltermann J, Nathansa J. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100:12283-12238.
12. Richter S. On the heredity of strabismus concomitans. *Humangenetik.* 1967;3:235-243.
13. Chimonidou E, Palimeris G, Koliopoulos VP, Velissaropoulos P. Family distribution of concomitant squint in Greece. *Br J Ophthalmol.* 1977;61:27-29.
14. Duffer JL, Briard ML, Bonaiti C, Frezal J, Saraux H. Inheritance in the etiology of convergent squint. *Ophthalmologica.* 1979;179:225-234.
15. Fujiwara H, Matsuo T, Sato M, Yamane T, Kitada M, Hasebe S, Ohtsuki H. Genome-wide search for strabismus susceptibility loci. *Acta Med Okayama.* 2003;57:109-116.
16. Shaaban S, Matsuo T, Fujiwara H, Itoshima E, Furuse T, Hasebe S, Zhang Q, Ott J, Ohtsuki H. Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:654-661.
17. Maconachie GD, Gottlob I, McLean RJ. Risk factors and genetics in common comitant strabismus: a systematic review of the literature. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1179-1186.
18. Bagheri M, Farvardin M, Saadat M. A study of consanguineous marriage as a risk factor for developing comitant strabismus. *J Community Genet.* 2015;6:177-180.
19. Chaudhuri Z, John J, Aneja S, Thelma BK. Pedigree Analysis of Familial Primary Concomitant Horizontal Strabismus in Northern India. *Strabismus.* 2017;25:200-213.
20. Seeley ZM, Paul OT, Crowe S, Dahms G, Lichterman S, Traboulsi EI. Comparison of clinical characteristics of familial and sporadic acquired accommodative esotropia. *J AAPOS.* 2001;5:18-20.
21. Birch EE, Fawcett SL, Morale SE, Weakley DR Jr, Wheaton DH. Risk factors for accommodative esotropia among hypermetropic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:526-529.
22. Taira Y, Matsuo T, Yamane T, Hasebe S, Ohtsuki H. Clinical features of comitant strabismus related to family history of strabismus or abnormalities in pregnancy and delivery. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:208-213.
23. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *J Med Genet.* 1987;24:584-588.
24. Abrahamsson M, Magnusson G, Sjöstrand J. Inheritance of strabismus and the gain of using heredity to determine populations at risk of developing strabismus. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:653-657.
25. Ziakas NG, Woodruff G, Smith LK, Thompson JR. A study of heredity as a risk factor in strabismus. *Eye (Lond).* 2002;16:519-521.
26. Ferreira R, Oelrich F, Bate man B. Genetic aspects of strabismus. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65:171-175.
27. Shah S, Torner J, Mehta A. Prevalence of amblyogenic risk factors in siblings of patients with accommodative esotropia. *J AAPOS.* 2008;12:487-489.