



# Geniş Bir Konkomitan Şaşılık Ailesinde Gen Lokalizasyonunun Saptanması

## Detection of Gene Localization in a Large Concomitant Strabismus Family

Kadriye Erkan Turan, Emin Cumhuri Şener, Ali Şefik Sanaç  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Geniş bir ekzotropya ailesinde, konkomitan şaşılık ile bağlantılı gen bölgesini tanımlamak.

**Gereç ve Yöntem:** Genom boyu analizi bilinen, 17'sinde basit ekzotropya, 3'ünde intermitant ekzotropya bulunan, 3 kuşakta toplam 31 birey içeren bir aile çalışıldı. Genom boyu analizi verileri, pedigrisi analizi ile desteklenen ve eksik penetrans gösteren otozomal dominant kalıtım kalıbı varsayımı altında değerlendirildi. Pozitif lod (logarithm of odds) skor saptanan, üç farklı kromozomda (kromozom 7, 13 ve 18) 4 ayrı bölgeye detaylı haplotip analizi yapıldı.

**Sonuçlar:** Haplotip analizi sonucunda 13. kromozom üzerindeki ilk bölge tam olarak dışlanabildi, ancak 2. bölge ailedeki yüksek homozigotluk nedeniyle dışlanamadı. Ayrıca, 18. kromozom üzerindeki 200000 baz büyüklüğündeki bir bölge de dışlanamadı. 7p14.1 lokusunda 9 megabazlık (Mb) bir bölgenin ise tüm aile bireylerinde ortak olarak kalıtıldığı saptandı. Aile bireylerinde gözlenen kalıtım ve crossing-over paterni dikkate alındığında, 7p14.1 bölgesi ailede şaşılığın kalıtımından sorumlu olan en muhtemel bölge olarak değerlendirildi.

**Tartışma:** 7p14.1 lokusu literatürde 7. kromozom üzerinde bildirilen bölgelerden farklı bir yerdedir ve yeni bir lokustur. Bu çalışma, 3 kuşak boyunca kritik rekombinasyonların gösterilebildiği ilk çalışmadır ve özgül genin belirlenmesine yönelik gelecek çalışmalar için ışık tutacaktır. (*Turk J Ophthalmol* 2013; 43: 407-12)

**Anahtar Kelimeler:** Genetik, haplotip analizi, şaşılık

### Summary

**Purpose:** To define the gene locus related with concomitant strabismus in a large exotropia family.

**Material and Method:** A three-generation family including 31 individuals among which 17 members had basic exotropia and 3 members had intermittent exotropia with known genome-wide analysis was investigated. The data of genome-wide analysis was evaluated under the assumed pattern of autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance which was supported by pedigree analysis. Detailed haplotype analysis of four regions on 3 chromosomes (chromosome 7, 13 and 18) which had positive lod scores in previous studies was performed.

**Results:** The first region on chromosome 13 was excluded regarding haplotype analysis, but the second region could not be excluded because of the high homozigosity in the family. The region which had 200.000 bases on chromosome 18 could not be excluded as well. The region which had 9 Mb on 7p14.1 was common for all family members. 7p14.1 locus is considered as the most likely region responsible for the inheritance of strabismus in regard with familial inheritance and crossing-over pattern.

**Discussion:** The 7p14.1 locus identified in this study is a novel site and it is different from the regions on chromosome 7 which were reported in previous studies. To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating the presence of critical recombinations across three generations and will shed light for further studies which will define the specific gene. (*Turk J Ophthalmol* 2013; 43: 407-12)

**Key Words:** Genetic, haplotype analysis, strabismus

## Giriş

Herhangi bir bakış yönünde iki gözün görme eksenlerinin paralel olmaması durumuna şaşılık denir. Şaşılıkta iki göz arasında koordinasyon eksikliği mevcuttur. Gözler farklı yönlere bakar ve tek bir noktaya odaklanamaz. Şaşılık popülasyonun %1-4'ünü etkiler ve en sık göz hastalıklarından biridir.<sup>1</sup> Şaşılık, binoküler görmenin bozulması, ambliyopi, diplopi gibi sonuçlarıyla yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca şaşılığın bireyler üzerinde olumsuz psikososyal etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>2,3</sup>

Şaşılığın ortaya çıkmasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, anne yaşı, kırma kusuru varlığı, nöral yetersizlik ve ırksal yatkınlık suçlanan faktörler arasındadır.<sup>4</sup> Şaşılığın görülme sıklığı ve tiplerinin etnik gruplar arasında farklılıklar göstermesi, etyolojide herediter faktörlerin rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir.

Şaşılık, primer izole olabildiği gibi sendromik formda da görülebilmektedir. Sendromik şaşılıkların kalıtım paterni, primer izole şaşılıkların kalıtım paterninden daha iyi bilinmektedir. Hipokrat döneminden itibaren primer şaşılığın kalıtsal olabileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup> Son yıllarda yapılan ikiz çalışmaları ve çok sayıda şaşılık hastasının bulunduğu geniş aile çalışmaları izole primer şaşılıkta da genetik etyolojiye dikkat çekmektedir.<sup>6</sup> Günümüze kadar otozomal dominant, otozomal resesif ve otozomal dominant eksik penetranslı kalıtlımlardan söz edilmiş ancak tek bir kalıtım paterni ortaya koyulamamıştır.<sup>7,8</sup>

Son 10 yıl içerisinde, esotropya veya ekzotropyası olan en az 2 birey içeren ailelerde yapılmış olan sınırlı sayıda genetik çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada, şaşılığı olan hastalarda genetik faktörlerin etkisini değerlendirebilmek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birimi kayıtları şaşılık aileleri varlığı açısından incelenmiştir. Genetik komponenti olduğu düşünülen geniş bir ekzotropya ailesinde, haplotip analizi yapılarak konkomitan şaşılık ile bağlantılı gen lokusunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birimi tarafından muayeneleri tamamlanmış ve aile ağacı çıkarılmış olan, 17'sinde basit ekzotropya, üçünde intermitant ekzotropya bulunan, üç kuşakta toplam 31 birey içeren bir aile dahil edildi. Aydınlatılmış onam alınmasından sonra ve EDTA'lı tüpler içerisinde saklanmış olan kan örneklerinden, DNA ekstraksiyonu ve genom boyu analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Gen Haritalama Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Genom boyu analizi verileri, pedigrî analizi ile desteklenen eksik penetrans gösteren otozomal dominant kalıtım kalıbı varsayımı altında değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, daha önce genom boyu çip analizi tamamlanan verilerin detaylı incelemesi yapıldı. Bu işlem gen haritalama disiplininde kritik bölgelerin detaylı haritalaması (Saturation

mapping) olarak bilinir. Dominant kalıtım eksik penetrans varsayımı altında pozitif lod (logarithm of odds) skor saptanan, üç farklı kromozomda (kromozom 7, 13, 18) 4 ayrı bölgeye detaylı haplotip analizi yapıldı. Affymetrix analizinden elde edilen genotip sonuçlarına göre, kritik kromozomlar Microsoft Office excel programına aktarıldı. İlgili kromozomlarda pozitif lod skoru veren bölgelerin fiziksel haritada karşılık geldiği bölgeler bulundu. Bu aşama için VIGENOS (Visual Genome Studio) Programı kullanıldı. VIGENOS Programı Hacettepe Teknokent içinde faaliyet görmekte olan Hemosoft şirketi tarafından geniş genom verilerinin analizine yönelik olarak geliştirilmiş bir programdır. Haplotip analizi yapılırken bölgede bulunan tüm markerlar excel programında anne-baba ve çocuk olacak şekilde yan yana dizildi. Marker sayısını azaltmak için ilk planda tüm bireyler için homozigot sonuç veren markerlar filtre edildi (tüm bireyler için AA olan markerlar gibi). Bir birey indeks vaka seçildi ve bu bireyin anne ve babasından hangi alelleri aldığı tespit edilerek hastalığı taşıdığı düşünülen kromozom belirlendi. Bu bireyin genotipleri baba ve anne ile karşılaştırılarak indeks haplotip oluşturuldu. Diğer çocuklar index vaka ile karşılaştırılarak aynı haplotipi paylaşıp paylaşmadıkları test edildi. Aynı işlem aile ağacındaki diğer kollar için de yapıldı.

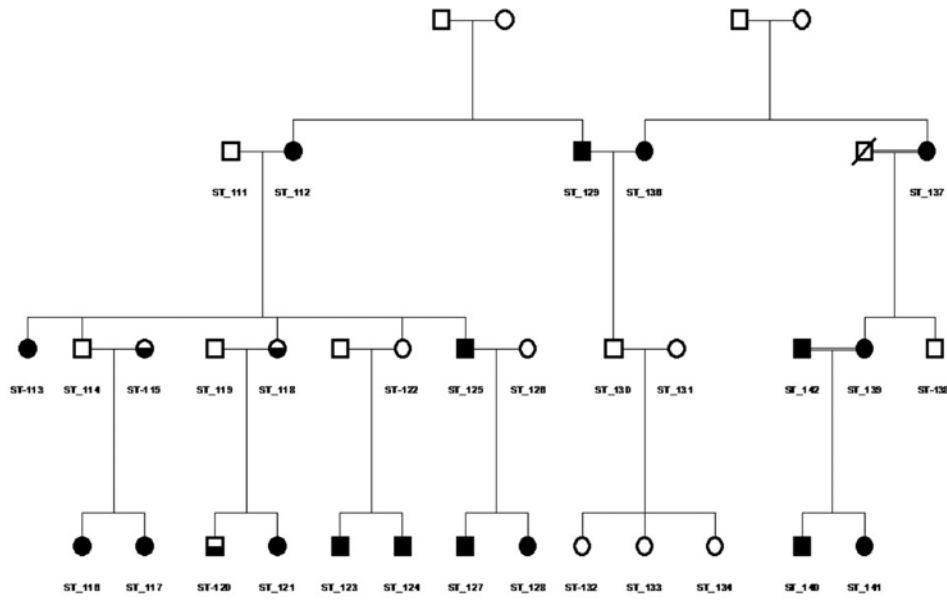
## Bulgular

Üç kuşakta 31 birey içeren ailedeki tüm bireyler oftalmolog tarafından muayene edilmişlerdir. Otuzüç bireyin 17'sinde basit ekzotropya, 3'ünde intermitant ekzotropya bulunmaktadır. Çalışmada foryası olan bireyler bulunmamaktadır.

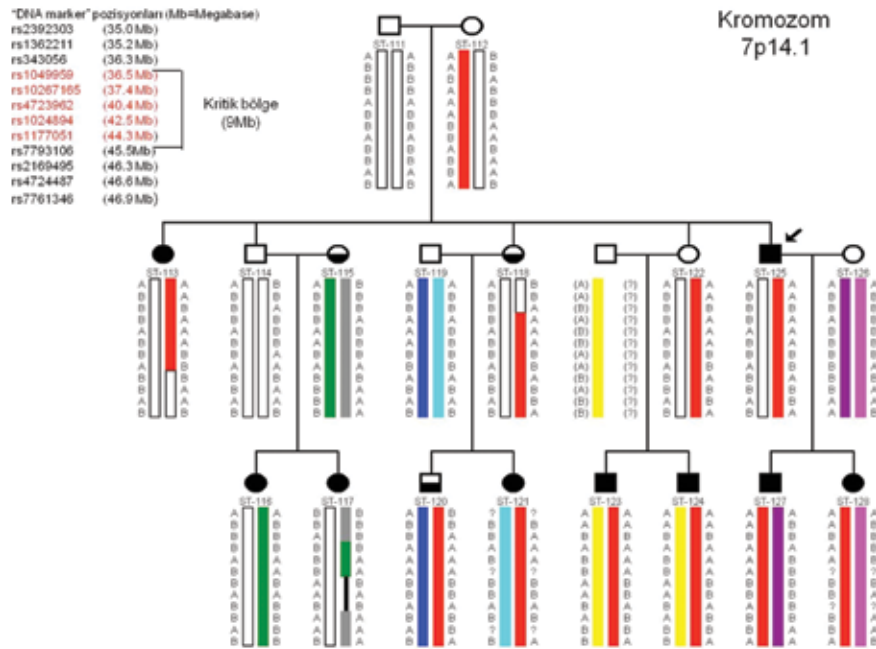
İncelenen ailede kompleks bir kalıtım gözlenmekle birlikte dominant kalıtımın önemli özelliği olan eksik penetrans olgusu göz önüne alındığında aile eksik penetranslı otozomal dominant kalıtım kalıbının tüm özelliklerine uyar görünmektedir. Ailenin aile ağacı Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışma öncesinde, bu varsayım altında yapılan genom boyu analiz çalışması da ailenin tüm bireyleri henüz genotiplenmemiş olmasına rağmen 20 adet kromozom bölgesinin dışlanması neden olmuştur.

Çalışma öncesinde tamamlanmış olan genom boyu analizi sonucunda, üç farklı kromozomda (7, 13 ve 18 numaralı kromozomlar) 4 ayrı bölgede eşit değerde pozitif lod skor sonuçları alınmıştır. On üç numaralı kromozomda birbirine yakın ancak farklı 2 bölgede pozitif lod skor saptanmıştır. Çok noktalı bağlantı analizinde (multipoint lod score) elde edilen maksimum lod skor her dört kromozom bölgesi içinde 2,902 olarak saptanmıştır. Bu üç kromozomun dışında kalan 20 kromozom bölgesi tamamen dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmada pozitif lod skor gözlenen tüm bölgelere haplotip analizi uygulanmıştır.

Haplotip analizi uygulanan bölgelerden ilki 18. kromozom üzerindedir. 18q21.3 lokusu 200000 baz büyüklüğündeki bir bölge dışında tümüyle dışlanmıştır. Ensemble veri bankasında 18 numaralı kromozom ilgili bölgede bir tek tümör supresör gen bulunmaktadır. Bu genin şaşılık etyolojisinde rol oynadığı düşünülmemekle birlikte, aile ağacında bulunan diğer bireylerin haplotip analizi tamamlandığında bu bölgenin tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.



Şekil 1. Aile ağacı



Şekil 2. 7p14.1 bölgesinin pedigrisi üzerine eklenmiş haplotip analizi

Haplotip analizi uygulanan ikinci bölge 13. kromozom üzerindedir. 13q13.3, 13q14.1, 13q14.2 ve 13q14.3 lokuslarını içeren bu bölge haplotip analizi sonucunda tümüyle dışlanmıştır. Kromozom 13'de haplotip analizi uygulanan ikinci bölge

olan 13q21.3 ve 13q22 lokalizasyonunda single nucleotide polymorphism (SNP) markerlarının büyük çoğunluğu ailede yüksek homozigotluk göstermektedir. Bu nedenle markerların bir çoğu bilgi verici olmamıştır. Alt intervalı tanımlayacak

kritik rekombinasyon bulunamamıştır. Ensemble veri bankasına bakıldığında 13. kromozomda bu bölgede eksprese olduğu bilinen üç adet gen bulunmaktadır. Bu genlerin şaşılık etyolojisinde rolü olduğu düşünülmemektedir. Ancak yine de bu bölge dışlanamamış olması nedeniyle kritik bölge olma özelliğini korumaktadır.

Haplotip analizi yapılan dördüncü ve son bölge olan 7 numaralı kromozom kısa kolu 14 bandına uyan bölgenin, tüm bireylerde ortak olarak kalıtıldığı belirlenmiştir. 7p14.1 bölgesi, aile bireylerinde gözlenen kalıtım ve crossing-over paterni dikkate alındığında, ailede şaşılığın kalıtımından sorumlu olan en muhtemel bölge olarak görülmektedir. 7p14.1 bölgesinin pedigrisi üzerine eklenmiş haplotip analizi Şekil 2'de gösterilmiştir. Ensemble veri bankasından 7 numaralı kromozom üzerindeki kritik bölge değerlendirildiğinde, ilgili bölgede kodladığı protein bilinen 70 adet gen bulunmaktadır. Bu genlerin içerisinde doğrudan şaşılık etyolojisine katılabileceği düşünülen fonksiyonel aday gen görülememiştir. Ancak bölgede bulunan, nöral sistem ve kas sisteminde eksprese olan genler ve gelişim genleri (transkripsiyon faktörü genler) aday genler olarak değerlendirilmektedir.

## Tartışma

Şaşılık, toplumda sık görülen bir hastalıktır. Primer izole şaşılıklar, şaşılıkların büyük bölümünü oluşturmaktadır.<sup>9</sup> Primer izole şaşılıkta etnik köken, aile hikayesi, genetik koşullar gibi değiştirilemeyen ve prematür doğum, gebelikte sigara içimi, düşük doğum ağırlığı, kırma kusuru varlığı, nöral yetersizlik gibi kısmen değiştirilebilir risk faktörleri söz konusudur. Sık görülüyor olmasına rağmen primer izole şaşılıkların genetik etyolojisi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.<sup>9</sup>

Şaşılıkta otozomal dominant, otozomal resesif ve otozomal dominant eksik penetranslı kalıtlımlardan söz edilmiştir. Sendromik şaşılıkların kalıtım paterni, primer izole şaşılıkların kalıtım paterninden daha iyi bilinmektedir. Konjenital ekstraoküler adale fibrozisi ve Duane sendromu tek gen kalıtımı gösterdiği bilinen sendromik şaşılıklardandır.<sup>10-16</sup>

İzole primer şaşılığı olan bireylerde yapılan çalışmalara bakıldığında ortalama olarak %30'unda aile hikayesinin mevcut olduğu görülmektedir.<sup>17</sup> Crone ve ark.<sup>18</sup> yaptıkları çalışmada %13 oranında aile hikayesi varlığından bahsetmişlerdir, ancak Pratt-Johnson ve arkadaşları<sup>19</sup> çalışmasında bu oranı %65 olarak bildirmişlerdir. Tüm oranlar dikkate alındığında, aile hikayesi olan bireylerde şaşılık, toplumda beklenenden çok daha yüksek oranlarda görülmektedir.

İzole primer şaşılığı olan bireylerde yapılan ikiz çalışmaları da genetik faktörün önemine dikkat çekmektedir. François ve ark.<sup>20</sup> çalışmalarında monozigotik konkordans oranını %33 olarak belirtmişlerdir, Chimonidou ve ark.<sup>21</sup> ise yaptıkları çalışmada bu oranı %100 olarak bildirmişlerdir. Dizigotik konkordans oranlarına bakıldığında %9 ve %100 arasında değişen oranlar göze çarpmaktadır.<sup>22,23</sup> Tüm oranlar dikkate alındığında, monozigotik konkordans ortalama %73, dizigotik konkordans ortalama %35 olarak saptanmaktadır.<sup>17</sup> Bu oranlar

dikkate alındığında şaşılıkta genetik etyolojinin tek başına sorumlu olmadığı görülmekte ve multifaktöriyel etyoloji ön plana çıkmaktadır.

Primer horizontal şaşılıklardan esotropiyada aile hikayesi varlığının ekzotropiyadan daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>24</sup>

Hu,<sup>25</sup> 425 ekzotropya hastası ile yaptığı çalışmada, şaşılık hastasının birinci derece akrabalarında %9, ikinci derece akrabalarında %2,2, üçüncü derece akrabalarında ise %1,1 oranında şaşılık görülme riskinden bahsetmiştir. Bu değerlerin %0,58 olarak belirtilen ekzotropya prevalansından oldukça yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir.

Bu çalışmada, üç kuşakta 31 birey içeren bir aile değerlendirmeye alınmıştır. Her üç kuşaktada ekzotropyası olan bireyler bulunmaktadır. Yapılan oftalmolojik muayenede 17'sinde basit ekzotropya, üçünde intermitant ekzotropya saptanmıştır. Kaymaya sebep olabilecek sekonder patolojiler ekarte edilmiştir.

Değerlendirilen ailenin, üç kuşaklı olması, çok sayıda birey içeriyor olması ve her kuşakta konkomitan şaşılığı olan bireyler bulunması nedeniyle, literatürdeki diğer çalışmalarda değerlendirilmiş olan aileler ile karşılaştırıldığında, bilgi vericiliği oldukça yüksektir ve genetik çalışma için çok uygundur.

Genetik çalışmalarda alınan sonuçların güvenilir olabilmesi için fenotipin klinisyen tarafından doğru ve detaylı olarak belirlenmesi gerekmektedir. Şaşılık bu anlamda oldukça dikkatle muayene yapılması ve aile hikayesi sorgulanması gereken bir hastalıktır. Sürekli kayma, intermitant kayma ve foryalar birbirinden net olarak ayrılabilir. Sadece manifest şaşılığı olan ve sağlıklı bireyleri içeriyor olması nedeniyle, bu çalışmada foryalardan kaynaklanan açıklanamayan faktörler bulunmamaktadır. Bu, çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmada haplotip analizi uygulanan bölgelerden ilki 18. kromozom 55-65 Mb (18q21.3) arasındaki bölgedir. 18q21.3 lokusu 200000 baz büyüklüğündeki bir bölge dışında tümüyle dışlanmıştır. Linkage analizinin rezolüsyonu kritik bölgeyi en fazla 1Mb (1 milyon baz) aralığa indirebilecek ölçüdedir. Bundan daha küçük aralıklar haplotip analizinde saptanabilir, ancak küçük alanlar SNP markerlarının sadece iki alelli olmasından kaynaklanan ve hatalı pozitif sonuç veren bölgeler de olabilir. Bu nedenle ilgili bölgenin hastalıktan sorumlu geni taşıması olasılığı diğer bölgelere göre daha düşüktür. Ensemble veri bankasında 18 numaralı kromozomdaki ilgili bölgede bir tek tümör supresör gen bulunmaktadır. Bu genin şaşılık etyolojisinde rol oynadığı düşünülmemekle birlikte, aile ağacında bulunan diğer bireylerin haplotip analizi tamamlandığında bu bölgenin tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

18. kromozom, literatüre bakıldığında bir tek çalışmada belirtilmiştir. Fujiwara ve arkadaşlarının<sup>26</sup>, ekzotropya veya esotropyası olan en az 2 birey içeren 30 ailede mikrosatellit marker kullanarak tüm genom boyu analizi yaptıkları çalışmada anlamlı lod skorları elde edilememiş, ancak parametrik olmayan bağlantı analizi sonucunda 1., 2., 4., 7., 10., 15. ve 16. kromozomlarda tek pozitif skor varlığı, 3., 9., 11., 12., 18. ve 20. kromozomlarda iki pozitif skor varlığı saptanmıştır. Parametrik olmayan bağlantı analizi sonucunda birçok bölgeye ulaşıldığı, bunların doğruluk

oranlarının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu çalışmada haplotip analizi yapılmamıştır.

Bu çalışmada haplotip analizi uygulanan ikinci bölge 13. kromozom 35-55 Mb arasındadır. Bu bölge haplotip analizi sonucunda tümüyle dışlanmıştır. Yine kromozom 13'de 70-80 Mb'ler arasındaki bölge haplotip analizi uygulanan üçüncü lokalizasyondur. 13q21.3 ve 13q22 lokalizasyonunda SNP markerlerinin büyük çoğunluğu ailede yüksek homozigotluk göstermektedir. Bu nedenle markerların bir çoğu bilgi verici olmamıştır. Alt aralığı tanımlayacak kritik rekombinasyon bulunamamıştır. Ensemble veri bankasına bakıldığında 13. kromozom 70-80 Mb'ler arasındaki bölgede ekspres olduğu bilinen 3 adet gen bulunmaktadır. Bu genlerin şaşılık etyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak yine de bu bölge dışlanamamış olması nedeniyle kritik bölge olma özelliğini korumaktadır. Bölgenin STR markerları (mikrosatellit) ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca aile ağacında bulunan diğer bireylerin haplotip analizinin tamamlanması sonrasında da bölge tekrar ele alınacaktır. Literatüre bakıldığında daha önce yapılan çalışmalarda 13. kromozoma ait belirtilen bir bölgenin olmadığı dikkat çekmektedir.

Haplotip analizi sonucunda incelenen 4. bölge olan yedi numaralı kromozom kısa kolu 14 bandına uyan bölgenin tüm bireylerde ortak olarak kalıtıldığı belirlenmiştir. 7p14.1 bölgesi, aile bireylerinde gözlenen kalıtım ve crossing-over paterni dikkate alındığında, ailede şaşılığın kalıtımından sorumlu olan en muhtemel bölge olarak görülmektedir.

2003 yılından günümüze kadar konkomitan şaşılıklarda yapılmış olan sınırlı sayıda genetik çalışma sonucunda genom üzerinde çeşitli lokalizasyonlar belirtilmiş ancak gen ve fonksiyon tanımlanamamıştır. Belirtilen bu lokalizasyonların büyük çoğunluğu 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır.

Parikh ve ark.<sup>27</sup>, sendromik olmayan şaşılık olguları içeren 7 ailede mikrosatellit marker kullanarak genom boyu analizi yapmış ve linkage çalışması yaparak otozomal resesif kalıtım olabileceğini belirtmişlerdir. Ailelerden birisinde 7p22.1 lokusunda otozomal resesif kalıtım varsayımı altında lod skoru 4,51 olarak saptanmıştır. Diğer altı ailede lod skoru üçün altında bulunmuştur. Bunun genetik heterojeniteden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

Rice ve arkadaşları,<sup>28</sup> sendromik olmayan primer esotropya olguları içeren 12 ailede mikrosatellit marker kullanarak 7. kromozom ile bağlantıyı araştırmışlardır. Bir ailede STBMS 1 lokusu ile bağlantı saptanmış, üç ailede bağlantı bulunmadığı ortaya çıkarılmış, diğer sekiz ailede ise lod skorlarının bilgi verici olmadığı belirtilmiştir. Daha önce Parikh tarafından bildirilen aileden farklı olarak, burada tariflenen ailede otozomal dominant kalıtım kalıbının varlığına dikkat çekilmiştir.

Shabaan ve arkadaşları,<sup>29</sup> ekzotropya ve/veya esotropyası olan en az iki birey içeren 55 Japon ailede mikrosatellit marker kullanarak genom boyu analizi yapmışlar ve iki bölgede pozitif lod skorları elde etmişlerdir. Otozomal dominant kalıtım varsayımı altında 4q28.3 lokusu, otozomal resesif kalıtım varsayımı altında 7q31.2 lokalizasyonunda iki ayrı lokus saptanmıştır.

Shabaan ve ark.'nın<sup>30</sup> diğer bir çalışmasında ise esotropya ve ekzotropya olguları içeren toplam 258 bireyden oluşan 55 Japon ailede mikrosatellit marker kullanılarak genom boyu analizi yapılmıştır. 4q28.3, 7q31.2, 11q24.2, 12q24.32 ve 19q13.11 lokuslarında bağlantı saptanmıştır.

Parikh ve arkadaşları<sup>27</sup> tarafından tanımlanan lokalizasyon 7 numaralı kromozomun kısa kolunda telomer tarafında ilk 20 megabazlık alanda (7p22.1) saptanmıştır. Bu lokalizasyon otozomal resesif kalıtım kalıbı varsayımı altında bulunmuştur. Bu ilk çalışmayı takiben Rice<sup>28</sup> tarafından aynı bölge, ancak bu kez eksik penetrans gösteren dominant varsayım altında saptanmıştır. Shabaan ve arkadaşlarının<sup>29</sup> yaptığı çalışmada ise otozomal resesif kalıtım varsayımı altında 7q31.2 lokalizasyonunda iki ayrı lokus saptanmıştır. Bu çalışmalarda işaret edilen bölgeler detaylı haplotip analizi ile incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise bu bölgeler tamamen dışlanırken, genom boyu analizinde 7. kromozomda daha sentromerik tarafta pozitif lod skorlar alınmıştır. Haplotip analizi sonucunda ise 7p14.1 bölgesinin gerçek lokalizasyon olduğu ortaya konmuştur. Bu bölge literatürde 7. kromozom üzerinde bildirilen bölgelerden farklı bir yerdedir ve yeni bir lokustur.

Ensemble veri bankasından 7 numaralı kromozom üzerindeki bölge değerlendirildiğinde, ilgili bölgede kodladığı protein bilinen 70 adet gen bulunmaktadır. Bu genlerin içerisinde doğrudan şaşılık etyolojisine katılabileceği düşünülen fonksiyonel aday gen görülebilmiştir. Ancak bölgede bulunan, nöral sistem ve kas sisteminde ekspres olan genler ve gelişim genleri (transkripsiyon faktör genleri) aday genler olarak değerlendirilmektedir.

En muhtemel aday bölge olan 7p14.1 lokusu ve tam olarak dışlanamayan 18q21.32 ve 13q13.3 lokusları ileri analizler ile tekrar değerlendirilmeli ve diğer aile kollarının haplotip analizi de çalışmaya dahil edilmelidir.

Sonuç olarak, geniş bir ekzotropya ailesinde şaşılık ile bağlantılı olan muhtemel lokuslar bulunmuştur. En muhtemel bölge olan 7p14.1 lokusu literatürde 7. kromozom üzerinde bildirilen bölgelerden farklı bir yerdedir ve yeni bir lokustur. Bu çalışma, gerek analize alınan kromozom bölgeleri açısından, gerekse kritik rekombinasyonların tam olarak gözlenebildiği üç kuşağa uygulanabilirliği açısından şaşılık alanında bir ilki gerçekleştirmektedir ve özgül genin belirlenmesine yönelik gelecek çalışmalar için ışık tutacaktır. Ancak, bölgelerin daraltılması ve kritik bölge sınırlarının tam olarak belirlenmesi sonrasında bölgede bulunan genlerin tanımlanmasına yönelik olarak daha ileri analizlerin yapılması gerekmektedir.

#### Teşekkür

DNA ekstraksiyonu ve genom boyu analizini gerçekleştiren Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. A. Nurten Akarsu'ya teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

1. von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility: Theory and management of strabismus (5th ed). Mosby, St. Louis, 1996:302-26.
2. Üretmen O, Egrilmez S, Kose S, Pamukçu K, Akkin C, Palamar M. Negative social bias against children with strabismus. Acta Ophthalmol Scand. 2003;81:138-42.

3. Coats DK, Paysse EA, Towler AJ, Dipboye RL. Impact of large angle horizontal strabismus on ability to obtain employment. *Ophthalmology*. 2000;107:402-5.
4. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology*. 2006;113:1146-53.
5. Hippocrates. *Airs, waters and places*. In: *The Genuine Works of Hippocrates*. William and Wood & Co, New York; 1886:171.
6. Bateman JB, Isenberg SJ. Genetic aspects of strabismus. In: *Principles and Practice of Medical Genetics* (2nd ed). Emery AE, Rimoin DL, New York, Churchill Livingstone, 1990:723-31.
7. Waardenburg PJ. Functional disorders of the outer eye muscles. In: Waardenburg P, Frenschetti A, Klein D. *Genetics and Ophthalmology*. Vol.2. Springfield, Thomas, 1961:1008-60.
8. François J. Affections of the ocular muscles. In: *Heredity in Ophthalmology*. CV Mosby, St. Louis; 1961:239-69.
9. Donnelly UM. Horizontal strabismus worldwide-what are the risk factors? *Ophthalmic Epidemiol*. 2012;19:117-9.
10. Sener EC, Lee BA, Turgut B, Akarsu AN, Engle EC. A clinically variant fibrosis syndrome in a Turkish family maps to the CFEOM1 locus on chromosome 12. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1090-7.
11. Heidary G, Engle EC, Hunter DG. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Semin Ophthalmol*. 2008;23:3-8.
12. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *J Med Genet*. 2004;41:641-6.
13. Yazdani A, Chung DC, Abbaszadegan MR, et al. A novel PHOX2A/ARIX mutation in an Iranian family with congenital fibrosis of extraocular muscles type 2 (CFEOM2). *Am J Ophthalmol*. 2003;136:861-5.
14. Pizzuti A, Calabrese G, Bozzali M, et al. A peptidase gene in chromosome 8q is disrupted by a balanced translocation in a Duane syndrome patient. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3609-12.
15. Appukuttan B, Gillanders E, Juo SH, et al. Localization of a gene for Duane retraction syndrome to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1639-46.
16. Miyake N, Chilton J, Psatha M, et al. Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science*. 2008;321:839-43.
17. Paul TO, Hardage LK. The heritability of strabismus. *Ophthalmic Genet*. 1994;15:1-18.
18. Crone RA, Velzeboer CMJ. Statistics on strabismus in the Amsterdam youth; researches into the origin of strabismus. *AMA Arch Ophthalmol*. 1956;55:455-70.
19. Pratt-Johnson JA, Lunn CT. Early case finding and the hereditary factor in strabismus. *Can J Ophthalmol*. 1967;2:50-3.
20. François J, Berger R, Saraux H. *Les Aberrations chromosomiques en ophtalmologie*. Paris: Masson. 1972:189.
21. Chimonidou E, Palimeris G, Koliopoulos VP, Velissaropoulos P. Family distribution of concomitant squint in Greece. *Br J Ophthalmol*. 1977;61:27-9.
22. Schlossmann A, Priestley BS. Role of heredity in etiology and treatment of strabismus. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952;47:1-20.
23. Reynolds JD, Wackerhagen MV. Strabismus in monozygotic and dizygotic twins. *Am Orthopt J*. 1986;36:113-9.
24. Podgor MJ, Remaley NA, Chew E. Associations between siblings for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:739-44.
25. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *J Med Genet*. 1987;24:584-8.
26. Fujiwara H, Matsuo T, Sato M, et al. Genome-wide search for strabismus susceptibility loci. *Acta Med Okayama*. 2003;57:109-16.
27. Parikh V, Shugart YY, Doheny KF, et al. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:12283-8.
28. Rice A, Nsengimana J, Simmons IG, et al. Replication of the recessive STBMS1 locus but with dominant inheritance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3210-7.
29. Shaaban S, Matsuo T, Fujiwara H, et al. Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:654-61.
30. Shaaban S, Matsuo T, Strauch K, Ohtsuki H. Investigation of parent-of-origin effect in comitant strabismus using MOD score analysis. *Mol Vis*. 2009;15:1351-8.