

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİYOJENİK VE APONEVROTİK BLEFAROPİTOZİS OLGULARINDA
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dr. Hilal NALCI

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Banu HOŞAL

ANKARA

2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Hilal Nalcı	Sınav tarihi: 08 / 06 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Melek Banu Hoşal	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Miyojenik ve Aponevrotik Blefaropitozis Olgularında Histopatolojik Bulgular		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		

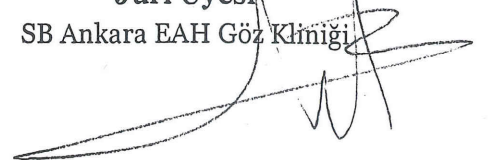
Prof.Dr.Melek Banu Hoşal
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD



Prof.D.Oya Tekeli
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD



Doç.Dr.Yasemin Arslan Katırcıoğlu
Jüri Üyesi
SB Ankara EAH Göz Kliniği



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Banu Hoşal'a,

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Figen Batioğlu'na, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Aysun İdil, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Doç. Dr. Sibel Demirel'e,

Bu tezin oluşmasında her türlü yardımı ve desteği veren Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyesi Prof. Dr. Petek Korkusuz'a ve Dr. Bengisu Kaya'ya,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve destekle yanıma olan aileme,

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Hilal Nalcı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÜST GÖZ KAPAĞININ ANATOMİSİ	2
2.1.1. Deri ve Subkütan Bağ Doku.....	2
2.1.2. Protraktör Kaslar	3
2.1.3. Retraktör Kaslar	3
2.1.4. Orbital Septum	4
2.1.5. Orbital Yağ	5
2.1.6. Tarsus.....	5
2.1.7. Konjonktiva	5
2.1.8. Üst Göz Kapağının İnervasyonu	5
2.2. ÜST GÖZ KAPAĞININ EMBRİYOLOJİSİ.....	6
2.3. ÇİZGİLİ KAS HİSTOLOJİSİ.....	7
2.3.1. Levator Palpebra Superior Kası ve Aponevrozunun Histolojisi	10
2.4. ÜST GÖZ KAPAĞININ FİZYOLOJİSİ.....	11
2.5. BLEFAROPİTOZİS.....	12

2.5.1. Blefaropitozis sınıflandırması	12
2.5.2. Blefaropitozisin Teşhis Ve Muayene Yöntemleri	17
2.5.3. Blefaropitoziste Tedavi Yöntemleri.....	22
2.5.4. Blefaropitozisin Histopatolojisi.....	25
2.6. IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİSİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	58
8. SUMMARY	60
9. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KK	: Kapak Kıvrımı
LF	: Levator Fonksiyonu
LPS	: Levator Palpebra Superior
MRD	: Marjin-Refle Mesafesi
PF	: Palpebral Fissür
TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskopisi



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: Kapak kenarı-refle mesafesi ölçümü.....	18
Resim 2.2: Dikey palpebral aralık ölçümü	19
Resim 2.3: Kapak kıvrımı ölçümü.....	20
Resim 2.4: Levator fonksiyonu ölçümü	20
Resim 4.1: Aponevrotik ve miyojenik pitozis hastalarında ışık mikroskopisinde Kas hasarı.....	38
Resim 4.2: Aponevrotik ve miyojenik pitozis olgularında elektron mikroskopisinde hücre hasarı.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Işık ve elektron mikroskopisinin rezolüsyon aralığı.....	29
Şekil 4.1: Işık mikroskopisinde konjenital dismiyojenik ve aponevrotik pitozis olgularında kas dokunun dağılımı	39
Şekil 4.2: Işık mikroskopisinde incelenen yarı ince kesitlerde miyojenik ve aponevrotik pitozis gruplarında kas ve bağ dokularının yüzde oranları	40
Şekil 4.3: Levator Fonksiyonu ile elektron mikroskopik bulgular arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4.4: Palpebral Fissür ile elektron mikroskopik bulgular arasındaki ilişki	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Blefaropitozis sınıflandırması	13
Tablo 4.1: Olguların klinik ve mikroskopik bulguları	35
Tablo 4.2: Pitozis tipine göre olguların demografik özellikleri	36
Tablo 4.3: Pitozis tipine göre olguların fonksiyonel verileri	36
Tablo 4.4: Pitozis tipine göre olguların elektron mikroskopik bulgularının karşılaştırılması	44



GİRİŞ

Blefaropitozis göz kapağının normal seviyesinden aşağıda olma durumudur.¹ Pitozisin tanınması kozmetik sorunların yanı sıra çocuklarda ambliopi riski açısından ve eşlik edebileceği önemli sistemik hastalıkların ekartasyonu açısından önemlidir. Blefaroptozis başlangıç zamanına göre konjenital veya edinsel, altta yatan anatomik nedene göre de miyojenik, aponevrotik, nörojenik ve mekanik olarak sınıflandırılabilir. Aponevrotik pitozis en sık görülen blefaropitozis tipidir, ikinci sıklıkla miyojenik pitozis görülür.² Miyojenik pitozis levator kasında konjenital veya edinilmiş olabilen miyopatiye bağlıdır. Konjenital formu izole olarak ya da üst rekstus kası zayıflığı ile beraber izlenebilir. Ayrıca blefarofimozis-pitozis-epikantus inversus sendromu, konjenital ekstraoküler kas fibrozisi, mitokondriyal miyopati gibi çeşitli sendromların bir parçası olarak görülebilir.³

Aponevrotik pitozis levator kas aponevrozunun incilmesi veya tarsus ön yüzünden ayrılması ile ortaya çıkar. Aponevrotik pitozis konjenital olabileceği gibi genellikle kazanılmıştır ve ilerlemiş yaş, kapak ödemi takiben, sert kontakt lens kullanımı veya göz içi cerrahisi sonrası görülebilir.⁴ Bu olguların bir kısmında levator aponevrozunun tarsus ön yüzünden ayrılmasına neden olabilecek konjenital bir yatkınlık olabileceği üzerinde de durulmaktadır.^{5, 6}

Bu tez çalışmasında konjenital miyojenik ve aponevrotik blefaropitozis nedeniyle levator cerrahisi geçiren hastaların cerrahi sırasında eksize edilen levator aponevrozu materyallerinin ışık ve elektron mikroskopisi ile incelemeleri yapılması planlanmaktadır. Bu şekilde hastalıkların patolojik süreçlerinin daha iyi aydınlatılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST GÖZ KAPAĞININ ANATOMİSİ

Üst göz kapağını oluşturan dokular yedi tabaka halinde incelenmektedir. Bu dokular orbital septuma göre yerleşimleri üzerinden üst göz kapağının ön ve arka lamellası olarak da sınıflandırılabilir. Bu dokular önden arkaya doğru

Deri ve subkütan bağ doku

Protraktör kaslar

Retraktör kaslar

Orbital septum

Orbital yağ

Tarsus

Konjonktiva olarak sıralanır.

Orbital septumun önündeki deri, protraktör kaslar ve retraktör kaslar göz kapağının ön lamellasını, septumun arkasındaki tarsus ve konjonktiva ise arka lamellasını oluşturur.

2.1.1. Deri ve Subkütan Bağ Doku

Üst göz kapağı derisi, göz kapaklarının en yüzeysel dokusudur. Subkütan yağ doku içermeyen ve oldukça esnek olan bu tabaka insan vücudundaki en ince deri olma özelliğine de sahiptir. Deri ve subkütan bağ doku tarsal bölgede alttaki dokulara sıkıca yapışırken, preseptal dokularla deri arasında daha gevşek bağlantılar bulunmakta, ve potansiyel sıvı birikimi için alan

oluşturmaktadır. Kapak derisinde iki önemli hat göz kapağı kıvrımı ve göz kapağı katlantısıdır.⁷

2.1.2. Protraktör Kaslar

Yedinci kranial sinir tarafından inerve edilen orbikularis okuli kası göz kapağının ana protraktör kasıdır ve palpebral aralığın daralmasından sorumludur. Orbikularis okuli kası pretarsal, preseptal ve orbital olmak üzere üç kısımda incelenir.

Orbital kısım medial kantal tendon, frontal kemiğin orbital çıkıntısı, ve maksiller kemiğin frontal çıkıntısından köken alır, bir elips oluşturarak göz çevresinde dolanır, ve başlangıç noktasının hemen altında insersiyo yapar. Bu kısım istemli zorlu göz kapatılmasında görev alır. Pretarsal ve preseptal orbikularis kasları istemsiz göz kırpmadan sorumludur. Pretarsal kısım medial kantal tendondan köken alır. Üst ve alt pretarsal kas lifleri lateral kantal alanda birleşerek lateral kantal tendonu oluşturur. Preseptal kısım ise medial kantal tendondan başlar ve lateralde lateral kantal raphe'yi oluşturur.⁸

2.1.3. Retraktör Kaslar

Üst göz kapağının retraktörleri levator palpebra superior (LPS) kası ve superior tarsal kas (Müller kası)'dır.

Levator kası göz kapağının açılmasından ve palpebral aralığın oluşumundan asıl sorumlu kastır. Orbita apeksinde Zinn halkasının hemen üzerindeki sfenoid kemiğin küçük kanadından köken alır. Kas lifleri yaklaşık 40 mm uzunluktadır ve alttaki üst rektus kasına ince fibröz bir fasya ile bağlıdır. Glob ekvatorunun superoposteriorunda kas liflerinden 14-20 mm uzunluktaki levator aponevrozuna geçiş olur. Çalışmalarda bu geçişin dereceli olduğu ve

aponevroz boyunca azalan miktarda kas liflerinin görüldüğü belirtilmiştir.⁹ Bu bölgede superior transvers ligaman (Whitnall ligamanı) bulunur. Medialde troklea ve üst oblik tendonuna, lateralde ise orbita iç duvarına tutunan bu ligaman levator kasının önünden horizontal hatta geçerek hem üst orbital dokular için askı görevi görür, hem de levator kasının antero-posterior güç vektörünü süperior-inferior yöne taşıyarak bir dayanak oluşturur.¹⁰ Levator aponevrozu tarsusa doğru ilerlerken ön ve arka iki tabakaya ayrılır. Ön tabaka pretarsal orbikularis kası ve deri arasında septumla birleşir. Bu lifler deri ve pretarsal orbikularis kasının tarsusla olan sıkı bağlantısından sorumludur, ve ayrıca üst göz kapağı kıvrımını oluşumuna katkıda bulunur. Arka tabaka tarsusun alt yarısının ön yüzüne sıkıca bağlanır.^{9,11} Levator kasının okülomotor sinirin üst dalı tarafından gerçekleştirilir.

Müller kası Whitnall ligamanı hizasında levator palpebra superior kasının arka yüzündeki liflerinden köken alır. Arkasındaki tarsal konjonktivaya sıkıca yapışmıştır. Sempatik sinir sistemi tarafından inerve edilen bu kas göz kapağına yaklaşık 2 mm elevasyon kazandırır.¹²

2.1.4. Orbital Septum

Üst göz kapağının orbital septumu arcus marginaliste üst orbital rimin periostuyla devamlılık göstererek başlar. Tarsusun 2-5 mm üzerinde levator aponevrozuyla birleşir. Bu ince, çok tabakalı fibröz doku orbital yapıların preseptal ve postseptal olarak kompartmanlara ayırır. İlerleyen yaşla birlikte septumdaki gevşeme göz kapağı yağ ve bağ dokusunun öne herniasyonu ile sonuçlanabilir.⁷

2.1.5. Orbital Yağ

Üst göz kapağında orbital yağ doku septumun arkasında, levator aponevrozunun ise önünde yerleşimlidir. Nazal ve santral olmak üzere iki torbacık şeklinde yerleşmektedir.¹³

2.1.6. Tarsus

Tarsus göz kapağına yapısal destek sağlayan gergin ve sıkı bir bağ doku plağıdır. Üst göz kapağının merkezinde vertikal uzunluğu 10-12 mm'dir. Meibom bezleri Tarsus içinde yer alırlar. Tarsusun medial ve lateralde kantal tendonlar aracılığıyla periosteumla sıkı bağlantıları vardır. İlerleyen yaşla birlikte bu tendonların gevşemesiyle tarsusun horizontal yerleşiminde kaymalar görülebilir.¹⁴

2.1.7. Konjonktiva

Nonkeratinize yassı epitel hücrelerinde oluşan konjonktiva göz kapağının arka yüzünü oluşturur. Konjonktiva içinde müsin üreten goblet hücreler ile ek lakrimal bezler olan Wolfring ve Krause bezleri bulunur.¹⁵

2.1.8. Üst Göz Kapağının İnervasyonu

Üst göz kapağının motor inervasyonu 3. kraniyal sinir (okülomotor sinir) üst dalı, 7. kraniyal sinir (fasyal sinir) ve sempatik sinir lifleri tarafından gerçekleştirilir. Okülomotor sinir levator palpebra superior kasını ve sempatik lifler Müller kasını uyararak kapak retraksiyonuna neden olurken, fasyal sinir

orbikularis okuli kasını inerve ederek kapak protraksiyonunda görev alır. Üst göz kapağının duyuşal inervasyonu ise trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile sağlanır.¹⁶

Okulomotor sinirin kas uyarımıyla ilgili (somatomotor) lifleri süperior colliculus hizasındaki üst ortabeyindeki okülomotor nükleusun somatik kısmındaki subnükleustan köken alırlar. Üçüncü kranial sinirin inerve ettiği diğer ekstraoküler kaslar orta hattın her iki tarafındaki iki veya üç subnükleustan uyarı alrken, her levator kası tek bir orta hat subnükleusu tarafından uyarılır. Somatomotor ve parasempatik lifler birleşerek okülomotor siniri oluştururlar. Okülomotor sinir posterior ve superior serebellar arterlerin arasında beyin sapını terk eder, tentoryum kenarının medialinde ve inferiorunda seyrederek kavernoöz sinüse girer. Burada internal karotis arter ağından sempatik sinir lifleri alan 3. Kranial sinir kafatasını süperior orbital fissür aracılığıyla terk edip üst ve alt olmak üzere iki ana dala ayrılır. Üst dal orbitaya optik sinirin medialinde ve üst rektus kasının inferiorunda girer. Burada üst rektus kasını delen veya medialinde seyreden çok sayıda liflere ayrılır ve levator kasının iç yüzeyinde sonlanır. Böylece okülomotor sinirin üst dalı üst rektus ve levator palpebra superior kaslarını birlikte inerve eder.¹⁷

2.2. ÜST GÖZ KAPAĞININ EMBRİYOLOJİSİ

Göz kapağı yapılarının gelişimlerinin bilinmesi blefaropitozis ile ilgili çeşitli sendromların ve eşlik eden bulguların anlaşılmasında faydalı olacaktır. Göz kapağının çizgili kasları mezoderm kökenlidir. Tarsal plak, levator aponevrozu, orbital septum, bağ doku elemanları ve kapak sinirlerinin aksonları nöral krest kaynaklıdır. Konjonktiva ve derinin epiteli, Zeiss, Moll ve Meibomian bezleri ise yüzey ektoderminden gelişir.¹² Embriyonik dönemde göz kapağının ilk belirtisi yüzey ektodermindeki küçük girinti ve çıkıntılar şeklinde 6. haftanın başında görülür. Ardından göz kapakları giderek belirginleşir ve 8. haftadan itibaren üst ve alt göz kapakları birleşir. Bu

birleşmede yalnızca epidermal ve peridermal elemanlar rol oynarken, ileride kas liflerini oluşturacak mezenkim dokusu bu sürece katılmaz.^{12, 18} Meng ve arkadaşları göz kapaklarının birleşmesinin göz kapakları ve ekstraoküler kaslar gibi adneksal dokuların gelişimi için hayati önem taşıdığını belirtmiştir.¹⁹ Kapak epitelinin füzyonundan hemen sonra 9. haftanın başında orbikularis okuli kası mezenkim dokusundan gelişmeye başlar. Levator palpebra superior kası, üst rektus kası ve üst oblik kas ile birlikte üst mezenkimal kompleksten gelişir. Her ne kadar 12. gestasyonel haftadan sonra bu yapılar birbirinden ayrı olarak izlenebilse de, fetal dönem boyunca levator kasıyla superior rektus kası ortak epimizyum ile çevrilidir.²⁰ 14. Haftada Müller kası farklılaşır ve orbital septum belirgin hale gelir. 20. Haftada levator aponevrozu final konumuna yaklaşmıştır; bu zamanda alt ve üst göz kapakları da tekrar ayrılmaya başlar.¹²

2.3. ÇİZGİLİ KAS HİSTOLOJİSİ

Levator palpebra superior kası, diğer iskelet kasları gibi bir çizgili kastır, yani hücreler ışık mikroskopik düzeyde enine çizgilenme sergilerler. Çizgili kas, demetler halinde bir araya gelerek bağ doku tabakaları tarafından çevrelenen kas hücrelerinin (fibrillerinin) oluşturduğu çok nukleuslu bir sınıftadır. Her bir kas hücrelerini çevreleyen bağ dokusu endomizyum olarak isimlendirilir. Endomizyumda her bir hücreye ulaşan sinir ve damar yapıları bulunur. Bir grup kas lifi bir araya gelerek kas demetlerini (fasiküllerini) oluştururlar ve bu demetleri çevreleyen bağ doku perimizyum olarak adlandırılır. Tüm kası çevreleyen bağ dokusu ise epimizyumdur, kasın ana damar ve sinir desteği epimizyumu penetre eder.

Normal bir çizgili kasta tipik olarak Tip I (yavaş oksidatif), Tip IIa (hızlı oksidatif glikolitik) ve Tip IIb (hızlı glikolitik) olmak üzere üç tip lif bulunmaktadır. Tip 1 lifler taze örneklerde kırmızı renkli görünen çok sayıda mitokondri ve miyoglobine içeren liflerdir, yavaş kasılan ve yorulmaya dirençli yapıdadırlar. Tip IIa lifler bol mitokondri ve miyoglobine ek olarak yüksek oranda glikojen içerirler ve glikoliz kapasiteleri sayesinde hızlı kasılan ve yorulmaya dirençli

motor birimleri oluştururlar. Tip IIb lifler ise taze numunede açık pembe renkte görünen, daha az mitokondri ve miyogloblin ile daha çok glikojen içeren liflerdir. Bu lifler hızlı kasılan, hassas ve ince hareketlerden sorumlu, ancak yorulmaya meyilli motor üniteleri oluştururlar ²¹. Ekstraoküler kaslar ise tek veya çok sinir lifi ile inervasyonu, mitokondri ve miyogloblin içeriği, orbital ya da global yerleşmesine göre 6 tipte sınıflandırılır. Bunlar orbital tekli, orbital çoklu, orbital kırmızı tekli, global intermedyan tekli, global soluk tekli, ve global çoklu inerve edilen kas lifleridir²³.

Mikroskopik düzeyde bir çizgili kas hcreti sarkolemma (hücre zarı), sarkoplazma, nukleus, kasılma fonksiyonu ile ilişkili temel yapılar olan miyofibriller, sarkoplazmik retikulum ve T tübüller, ayrıca hücrenin enerji kaynağı olan mitokondrilerden oluşur ²¹.

a. Miyofibriller

Her kas hcretinde yoğun olarak paketlenmiş, hücre uzunluğuna paralel dizilen ve tüm hücre hacminin yaklaşık %80'ini oluşturan miyofibriller bulunmaktadır. Miyofibriller bir araya gelmiş ince ve kalın filamanları içermektedir. Kalın filamanlar miyozin proteininden; ince filamanlar ise aktin, tropomiyozin ve troponin proteinlerinden oluşmaktadır. Miyofibril boyunca bu filamanlar tekrar eden tarzda sıralanmıştır ve kendilerine özel dizilimleri vardır. Kalın filamanlar A bandı boyunca, ince filamanlar ise I bandı boyunca uzanırlar. Z bandı ince filamanları sabitleyen ve miyofibrilleri birbirine bağlayan protein bantlarından oluşur. İki ardışık Z bandı arasında ise hücrenin en küçük kontraktil birimi olan sarkomerler bulunmaktadır. Kas kasılması sırasında kalın ve ince filamanlar birbiri üzerinde kayarak sarkomer boyunu kısaltır ve Z bantlarını birbirine yaklaştırır ²¹.

b. Sarkoplazmik Retikulum

Kas hücresi içindeki her miyofibrili çevreleyen düz endoplazmik retikulum ağıdır. Bu retikulum tüm kas hücrelerinde kontraktıl elemanların çevrelerinde yüksek düzeyde organize túbüler bir ağı oluşturur. Hücre içi kalsiyum (Ca) seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır ²².

c. T Túbüller

Kas hücre zarının invajinasyonu ile oluşan T túbüller her sarkomerin A-I bantlarının bağlantısında yer almaktadırlar. Her bir T túbül sarkoplazmik retikulumun iki terminal sisternası ile bir araya gelerek sarkomerleri çevreleyen triadları oluşturur.

Kas hücresinin uyarılması sırasında hücre zarı üzerinde oluşan aksiyon potansiyeli T túbüller aracılığı ile sarkoplazmik retikulumlara aktarılır. Bu durum terminal sisternalardan tüm hücre içine kısa süreli Ca salınımına ve sarkomer aktivasyonuna neden olur ²².

d. Mitokondri

Mitokondriler kas hücrelerinde yoğun olarak bulunan, en önemli işlevleri arasında oksidatif fosforilasyon yoluyla enerji üretimi, hücre içi kalsiyum regülasyonu ve apoptotik yolakların kontrolü olan organellerdir. Elektron mikroskopide iç mitokondriyal membran, dış mitokondriyal membran, intermembran aralık, matrix, DNA ve ribozom gözlenir. Dış membran organel ve hücre arasındaki moleküllerin geçişini düzenler, iç membran ise oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminden sorumludur. İç membran toplam yüzey

alanının artmasını sağlayan ve krista adı verilen çok sayıda kıvrıma sahiptir. Normal mitokondrinin ortalama çapı 0,2-0,6 mikrometre arasında değişmektedir.²¹

2.3.1. Levator Palpebra Superior Kası ve Aponevrozunun Histolojisi

Levator palpebra superior kası yapısal ve fonksiyonel olarak normal çizgili kaslar ve ekstraoküler kaslar arasında yer almaktadır.²³ Levator kasında ekstraoküler kaslardan farklı olarak orbital/global düzenlenme yoktur ve çoklu inerve edilen kas lifleri bulunmamaktadır. Levator kasında bulunan lifler hızlı kasılan kırmızı tekli, intermedyan tekli, soluk tekli ve bunlara ek olarak diğer ekstraoküler kaslarda bulunmayan yavaş kasılan liflerdir. Yavaş kasılan lifler LPS kasının tonik kasılmasından, diğer kas lifleri ise sakkadik göz hareketlerine eşlik eden yukarı bakış hareketinden sorumludurlar^{24, 25}.

Levator palpebra superior aponevrozu diğer aponevrozlar gibi düzenli sıkı bağ dokusundan oluşmaktadır. Aponevrozu oluşturan bağ dokusu düzenli ve yoğun bir şekilde paketlenmiş kollajen fiber dizileri ve hücrelerle karakterizedir ve az ekstrasellüler materyal içerir. Aponevrozdaki lifler çoklu tabakalar halinde düzenlenmişlerdir. Her bir tabakadaki fiberler düzenli diziler halinde sıralanmıştır. Fiberleri üreten ve fiberlerin devamlılığını sağlayan hücreler demetler arasında hizalanmıştır. Bir tabakada yer alan kollajen fiber demetleri komşu tabakadakilerle 90 derece açıyla seyrederekler²¹.

Levator palpebra superior kası seyri boyunca kendi fasyal kılıfı ile kaplıdır. Bu fasya posterior yarıda incedir, fakat anteriorda giderek kalınlaşır ve kalın opak bir kılıf oluşturur. Bu kılıf proksimalde üst rektus kasının kılıfı ile kaynaşarak birleşik fasyal kılıfı (conjunct fascial sheath) oluşturur. Levator fasyasının yüzeysel kısmı hemen aponevrozun gerisinde kondanse olarak belirgin bir ligamentöz bant oluşturur ve bu bant da Whitnall'in superior transvers ligamanı olarak adlandırılmaktadır. Bu ligaman aponevrozdan daha

yüksek bir seviyede aponevroza paralel olarak orbital duvarın bir ucundan diğerine uzanır. ¹⁰

2.4. ÜST GÖZ KAPAĞININ FİZYOLOJİSİ

Üst göz kapağının hareketleri gözü 3 kasın koordineli aktivasyon-inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Tonik olarak kasılan levator palpebra superior lifleri yer çekimi ile kapak tendonlarının ve ligamanlarının yarattığı pasif kapatma gücüne karşı kapağı açık tutar, Müller kası kapağın açılmasında yardımcı görev görür, normalde inaktif olan orbikularis okuli kası ise gözün kapatılması sırasında işlev gösterir. Göz kapağı hareketleri temel olarak göz kırpması ve sakkadik göz kapağı hareketleri olarak sınıflandırılabilir. Göz kırpması sırasında levator kasının kasılması azalır ve orbikularis okuli kasında hızlı bir aktivasyon görülür. Sakkadik kapak hareketleri gözün vertikal sakkadik hareketlerine eşlik eden aşağı-yukarı hareketlerdir ve temel olarak levator kasının kasılmaları tarafından kontrol edilirler, bu harekette orbikularis okuli kasının belirgin fonksiyonel katkısı olmadığı gösterilmiştir. ²⁶⁻²⁸

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Müller kasının levator kası için bir kas mekiği görevi gösterdiği anlaşılmıştır. Buna göre Müller kası yalnızca sempatik efferent lifler tarafından değil, aynı zamanda mekanoreseptör olarak işlev gören trigeminal proprioseptif afferent sinir lifleri tarafından da inerve edilmektedir. Levator kası hızlı kasılan ve yavaş kasılan liflerden oluşmaktadır. Okülomotor sinirin kaudal santral nükleusu tarafından hızlı kasılan liflerin uyarılmasıyla istemli kasılma gerçekleşir ve göz kapakları açılır. Açılma hareketi Müller kasındaki mekanoreseptörleri gererek trigeminal propriyosepsiyon uyarımını aktive eder. Bu propriyosepsiyon da kaudal santral nükleustaki başka bir kısmı aktive ederek istemsiz ve devamlı levator kasılması için kas içindeki yavaş kasılan lifleri inerve eder, böylece göz kapaklarının istem dışı olarak sürekli açık kalması sağlanır. ^{29, 30}

2.5. BLEFAROPİTOZİS

Blefaropitozis, ya da kısaltılmış ve sık kullanılan adıyla pitozis, üst kapak retraktör kaslarının fonksiyonunu yerine getirememesinden kaynaklanan, primer bakış pozisyonunda bir veya her iki üst göz kapağının normal seviyesinden aşağıda olma durumudur. Kapak düşüklüğünün derecesine göre hastaların semptomları hafif kozmetik şikayetlerden belirgin görme alanı defektlerine kadar değişebilir. Hastalık izole ya da kalp hastalıkları gibi ciddi sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. Belirgin kapak düşüklüğü durumunda makulaya ulaşan ışık miktarının azalması nedeniyle görme keskinliğinde azalma da oluşabilir.¹ Ayrıca pediatrik dönemde oluşan pitoziste göz kapağının korneaya yaptığı bası nedeniyle belirgin astigmatizma gelişebilmektedir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada, çocukluk çağındaki pitozis olgularının %15'inde görsel aksın kapanması veya eşlik eden astigmatizma nedeniyle ambliopi saptanmıştır.³¹

2.5.1. Blefaropitozis sınıflandırması

Pitozis başlangıç zamanına göre konjenital veya edinilmiş olarak ayrılmaktadır. ¹ Konjenital pitozis çocukluk çağında görülen pitozisin en sık sebebidir. Griepentrog ve arkadaşları 40 yılı kapsayan bir insidans çalışmasında çocukluk çağında (18 yaş ve altında) pitozis insidansını 7,9/100.000 olarak belirlemiş ve bu olguların %90'ının konjenital olduğunu dile getirmişlerdir.³²

Blefaropitozisin sınıflandırması sebebe göre yapılmaktadır. Buna göre pitozis miyojenik, aponevrotik, nörojenik, mekanik, ve pseudopitozis olarak sınıflandırılabilir. Bu tez çalışmasında Rathburn tarafından sunulan sınıflandırma kullanılmıştır (Tablo 2.1).³³

Tablo 2.1: Blefaropitozis sınıflandırması

Miyojenik Blefaropitozis
Konjenital dismiyojenik (konjenital izole miyojenik)
Üst rektus kas zayıflığı ile birlikte
Blefarofimozis sendromu
Ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi
Okülofaringeal distrofi
Kronik progresif eksternal oftalmopleji
Müsküler distrofi
Myastenia Gravis
Levator kasına travma
Aponevrotik Blefaropitozis
Yaşa bağlı aponevroz incelmeleri veya disinsersiyosu
Katarakt ya da oküler cerrahi
Travma
Blefarofimozis
Kronik kapak ödemi (Graves hastalığı, alerji vb.)
Nörojenik Blefaropitozis
Üçüncü kranial sinir felci
Okülotomotor sinir aberan rejenerasyonu
Marcus Gunn çene göz açılması sendromu
Horner Sendromu
Oftalmoplejik migren
Mekanik Blefaropitozis
Kapak ya da orbita kitlesi
Skar dokusu
Pseudopitozis
Arka göz kapağı desteği eksikliği (enoftalmus, anoftalmus vb.)
Hipotrophia
Dermatoşalazis
Glob malpozisyonu

Miyojenik blefaropitozis

Miyojenik pitozis konjenital ve edinilmiş olarak ayrılmaktadır. Konjenital miyojenik pitozis ftal gelişim sırasında levator kasında oluşan yapısal anomalilerden kaynaklanmaktadır. Konjenital miyojenik pitozis çocukluk çağındaki en sık pitozis sebebidir.³ Konjenital miyojenik pitozis yalnızca levator kasında anomaliyle karakterize (izole) olabilir veya çeşitli sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. İzole konjenital miyojenik (konjenital dismiyojenik) pitozisin tüm olguların %69 ila %75'ini oluşturduğu çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır.³
³² Bu tip idiyopatik olarak gelişebileceği gibi, ailevi geçişi olan ve tanımlanmış genlerde anomalilerle seyreden olgular da mevcuttur. şimdiye dek tanımlanmış konjenital miyojenik pitozis ile ilgili genler arasında PTOS-1 ile PTOS-2 geni, ve ZFH-4 gen lokusu bölgesi bulunmaktadır.³⁴

Dismiyojenik tip dışında sık görülen konjenital miyojenik pitozis sebebi blefarofimozis-pitozis-epikantus inversus sendromudur.³ Bu hastalık horizontal palpebral aralığın kısılması (blefarofimozis), bilateral düşük levator fonksiyonunun grldğu pitozis, ve i alt kapaktan başlayıp yukarı doğru seyreden cilt katlantısı (epikantus inversus) ile karakterizedir. Konjenital miyojenik pitozisin eşlik ettiği diğer hastalıklar arasında ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi ve miyotonik distrofi tip 1 bulunmaktadır.

Edinilmiş miyojenik pitozis ise okulofaringial musküler distrofi, konjenital eksternal oftalmopleji (KPEO) gibi sistemik veya lokalize kas hastalıklarına sekonder olarak ortaya çıkabilir.³⁵ KPEO bilateral, genelde simetrik, göz hareketlerinde kısıtlanma ve pitozis ile karakterize ilerleyici bir ekstraoküler mitokondriyal kas hastalığıdır. Hastalık tek başına gelişebilir ya da KPEO plus sendromlar denilen diğer multisistemik tutulumlarla birliktelik gösterebilir.³⁶ Lim ve arkadaşlarının çalışmasında tüm blefaropitozis etiyolojileri arasında edinilmiş miyojenik tipin sıklığının %4 olduğu, bunun %30'unun ise KPEO hastalarından oluştuğu belirtilmiştir.²

Miyotonik distrofi otozomal dominant kalıtımla geçen, ilerleyici kas gszlg, miyotoni, göz, kalp, beyin ve endokrin sistem gibi multiple organ tutulumu ile karakterize bir hastalıktır. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. Oküler bulgular tip 1’de daha ciddidir ve blefaropitozis, eksternal oftalmopleji, epifora, pupiller ışık-yakın dissosiyasyonu, erken başlangıçlı katarakt, pigmenter dejeneratif retinopati, bilateral optik sinir atrofiisi bulunur.³⁷ Ikeda ve ark. bu hastalıkta pitozis sıklığını %54.7 olarak bildirmişlerdir.³⁸

İlk defa 1915 yılında Taylor tarafından tanımlanan oklofaringeal müsküler distrofi otozomal dominant geçişli, levator palpebra superior ve faringeal kasların ilerleyici tutulumuyla karakterize bir distrofik miyopati çeşididir. Hastalık klinik olarak orta yaşta başlayan pitozis ve disfaji ile karakterizedir.³⁹

Myastenia Gravis iskelet kaslarının nöro-musküler kavşağının otoimmün bir hastalığıdır. Antiasetilkolinreseptr antikrları reseptör bloğu, kompleman-aracılıklı zar hasarı ve reseptör yıkımında artış yollarıyla aktif asetilkolin reseptörlerinin azalmasına neden olurlar.^{40, 41} Oküler MG’de ekstraoküler kaslar, levator kası ve orbikularis okuli kası etkilenir. Semptomlar tutulan kaslara göre değişebilmekle birlikte akşama doğru artan pitozis en sık şikayettir. Pitozis unilateral ya da asimetrik bilateral olabilir. Sıklıkla diplopi eşlik eder.⁴²

Ekstraoküler kasların konjenital fibrozisi nadir görülen, ileri pitozis ile birlikte göz hareketlerinde kısıtlanmanın görüldüğü, ilerleyici olmayan, genetik bir hastalıktır.⁴³

Aponevrotik blefaropitozis

Tüm pitozis tipleri arasında en sık görüleni aponevrotik pitozistir.² Aponevrotik pitozis ilk olarak Jones, Quickert ve Paris tarafından

tanımlanmıştır ve levator aponevrozunun gerilmesinden, yırtılmasından veya normal pozisyonundan ayrılmasından kaynaklanır.⁴⁴ Hoşal ve arkadaşları ultrason biyomikroskopi ile aponevrotik pitozis hastalarının levator aponevrozlarında inceme ve insersiyon yerinden ayrılma göstermişlerdir.⁴⁵ Bu tipte hastalar uzun süredir var olan ve yavaş ilerleyen göz kapağı düşüklüğü şikayetiyle başvurur. Tiroid hastalığı, sık göz ovuşturma, uzun süreli kontakt lens kullanımı, travma veya geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü bulunabilir.^{45, 46} Literatürde az sayıda çalışmada aponevrotik blefaropitozisin konjenital olarak gelişebileceği ya da erken gelişen edinsel olgularda konjenital bir yatkınlık bulunabileceği belirtilmiştir.^{5, 6, 47} Aponevrotik blefaropitoziste levator fonksiyonu genelde korunmuştur⁴ ancak Pereira ve arkadaşları bazı involusyonel aponevrotik pitozis olgularında levator fonksiyonunun 11mm'ye kadar düştüğünü ve LF ile MRD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bazı vakalarda gros incelemede levator kası-aponevroz kompleksinin yağ doku ile infiltre olduğunu göstermişlerdir.⁴⁸ Lai ve arkadaşları da kendi olgu serilerinde hastaların %23'ünde levator fonksiyonunun 11 veya 12 mm olduğunu dile getirmişlerdir.⁴⁹

Nörojenik blefaropitozis

Nörojenik pitozis üst kapak retraktör kaslarının inervasyonundaki patolojilerden kaynaklanır. Bu patolojiler en sık 3. Kranial sinirin defektleri (3. Kranial sinir felci), sempatik sinir zincirinde defekt (Horner sendromu) veya aberran inervasyon (Marcus Gunn çene göz açılması sendromu) şeklinde görülür.

Horner sendromu Müller kasını inerve eden sempatik sinir zincirinde defekt nedeniyle oluşur ve klasik olarak hafif pitozis, miyozis, anhidrozis tiradiyla tanımlanır.⁵⁰ Birinci (santral), ikinci (preganglionik) ve üçüncü (postganglionik) sıra sinirlerin etkilenmesi nedeniyle gelişebilir.⁵¹⁻⁵³ Konjenital olgular tüm oküler Horner sendromu olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur.^{54 55}

Doğum sırasında oluşan brakial pleksus hasarı en sık sebeplerden olmakla birlikte, neoplazi de eşlik edebilir. ⁵⁶

Okülomotor sinir felci klinik olarak ie ve yukarı bakış kısıtlılığının eşlik ettiği pitozis şeklinde görülür.¹⁷ Edinilmiş okülomotor sinir felci diyabet, hipertansiyon veya ateroskleroza bağı mikrovasküler iskemi, anevrizma, kafa travması, sifiliz, herpes zoster enfeksiyonu, menenjit, ensefalit, sarkoidoz, vaskülitler, lupus, multiple skleroz, nörocerrahi, Tolosa-Hunt sendromu, intrakraniyal tümörler nedenli gelişebilir.⁵⁷⁻⁶⁰ İskemik edinilmiş paralizide sıklıkla pupil reaksiyonları etkilenmez, ağrı eşlik edebilir ve birkaç ay içinde semptomlarda gerileme görülür; sinire dışarıdan bası yapan nedenlerde ise pupil reaksiyonunda anormallikler mevcuttur.¹⁷ Konjenital okulomotor sinir felci intrauterin gelişim defekti nedenli aplazi ya da hipoplaziye veya doğum travmasına bağı olabilir.⁶¹

Marcus Gunn çene göz açılması sendromu en sık görülen sinkinetik nörojenik pitozis çeşidi olup, tek taraflı pitotik göz kapağının çene hareketleriyle eleve olmasıyla tanınır. ⁶²

2.5.2. Blefaropitozisin Teşhis Ve Muayene Yöntemleri

Blefaropitozis ile başvuran bir hastada ilk ve en önemli adımlardan biri hikayedir. Düzgün bir klinik hikaye ile çok sayıda çeşidi olan pitozisin etiyojisi doğru olarak değerlendirilebilir ve bu sayede uygulanacak ideal tedavi yöntemi ile hastalığın muhtemel prognozu hakkında fikir sahibi olunabilir.

1. Anamnez :

İlk başvuru esnasında pitozisin başlangıç yaşı, aile hikayesi, doğum travması ve konjenital kalp hastalıkları gibi eşlik edebilecek anomaliler

sorgulanmalıdır. Pitozis miktarında zamanla artma olup olmadığı, gün içinde değişiklik gösterip göstermediği, eşlik eden çift görmenin olup olmadığı, geçirilmiş oküler cerrahi ya da travma, kontakt lens kullanımı, allerji, tiroid hastalığı, tekrarlayan kapak ödemi hikayesi edinilmiş pitozis hastalarında sorgulanması gereken faktörlerdir.^{1, 4}

2. İnspeksiyon ve palpasyon:

Pitozis hastasının muayenesinde 4 önemli klinik ölçüm bulunmaktadır: Kapak kenarı- refleks mesafesi (MRD), dikey palpebral aralık uzunluğu (PF), üst göz kapak kıvrımı pozisyonu (KK), levator fonksiyonu (LF) .

a. Kapak kenarı-refle mesafesi (MRD):

MRD, gözler primer pozisyondayken korneal ışık refleksiyle göz kapağı kenarı arasındaki mesafedir ve mm cinsinden ifade edilir. MRD₁ ışık refleksi ile üst göz kapağı kenarındaki, MRD₂ ise ışık refleksi ile alt göz kapağı arasındaki mesafeyi ifade eder. Normal MRD₁ 4.0 ile 4.5 mm arasındadır, bu da üst göz kapağının üst limbus hizasında veya hafif üstünde olduğu durumdur.

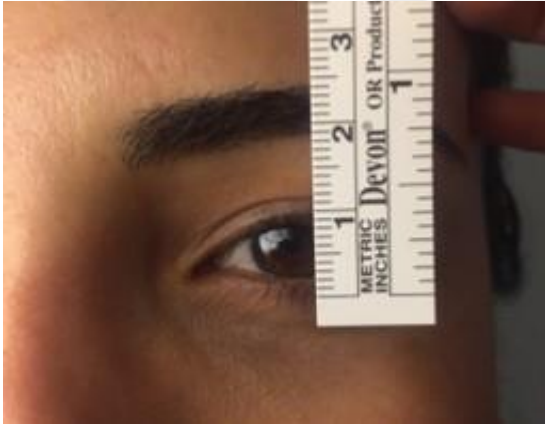
Resim 2.1: Kapak kenarı-refle mesafesi ölçümü.



b. Dikey palpebral aralık uzunluğu (PF):

Palpebral aralık hasta primer pozisyonda uzaktaki bir cisme odaklanmışken göz kapaklarının en açık olduğu noktada üst ve alt göz kapağı arasındaki mesafenin ölçümüdür ve mm cinsinden ifade edilir. Normal aralık 8-12 mm arasında değişebilmektedir ve ortalama 10 mm'dir. Beard palpebral aralıktaki azalmaya göre pitozisi gruplara ayırmıştır. Buna göre palpebral aralıkta hafif pitoziste 2mm, orta pitoziste 3 mm, ileri pitoziste ise 4mm'lik azalma olmaktadır.⁴

Resim 2.2: Dikey palpebral aralık ölçümü



c. Kapak kıvrımı (KK):

Kapak kıvrımı aşağı bakış pozisyonunda üst göz kapağı kıvrımının kapak kenarına olan mesafesidir ve mm cinsinden ölçülür. Normal değerleri kadınlarda 9-11 mm ve erkeklerde 8-9 mmdir. Kapak kıvrımı levator aponevrozunun cilde insersiyosu tarafından oluşturulduğu için aponevrotik pitozda artmıştır, konjenital miyojenik pitozis olgularında ise siliktir.

Resim 2.3: Kapak kıvrımı ölçümü.



d. Levator fonksiyonu (LF):

Levator kas fonksiyonu yapılacak cerrahinin türünü ve miktarını belirler; doğru ölçümü için frontalis kasının fonksiyon göstermesinin önlenmesi gerekir. Bunun için hasta başı primer pozisyonda aşağı bakarken kaş üzerine parmakla bastırılır ve hasta tekrar en yukarı baktığında üst göz kapağının ne kadar hareket ettiği ölçülür.⁴ Levator fonksiyonu 13-15 mm arasında ise mükemmel, 8-12 mm arasında iyi, 5-7 mm arasında orta, ve 4 mm altında zayıf olarak değerlendirilir.⁴ Klasik olarak miyojenik ptoziste LF değişen değerlerde azalmışken, aponevrotik olgularda levator fonksiyonu normal ölçülür.

Resim 2.4: Levator fonksiyonu ölçümü.



e. Diğer tetkikler:

Refraksiyon kusuru ve görme düzeyi özellikle ambliopinin eşlik edebileceği pediatrik olgular olmak üzere tüm hastalarda değerlendirilmelidir. Cerrahi sonrası oküler yüzey komplikasyonlarının önlenmesi açısından tüm hastalarda göz yaşı film tabakası tear break up time (t-BUT) ve schirmer testleri ile değerlendirilmelidir. Bell fenomenini değerlendirmek için hastadan gözlerini sıkıca yummasını isteyip göz küresinin yukarı doğru hareketine bakılır. Özellikle göz kapağı düşüklüğü olan olgularda normal bir Bell fenomeni beyin sapındaki 7. kraniyal sinir nükleusu, 3. kraniyal sinir nükleusu ve yukarı bakış nükleer merkezi arasındaki yolakların fonksiyonunu yerine getirdiğini gösterir.⁶³ Pitotik göz kapağının aşağı bakıştaki pozisyonu konjenital dismiyojenik ve aponevrotik olguların ayırımında faydalıdır. Miyojenik olgularda normalde pitotik olan göz kapağı aşağı bakışta diğer gözden yukarıda kalırken aponevrotik olgularda bu fenomen gözlenmez. Yine miyojenik olgularda yukarı bakışta pitozis belirginleşirken aponevrotik tipte pitoziste düzelme görülür. Hirasawa ve arkadaşları bu durumun sebebi olarak konjenital olgularda yavaş-kasılan kas liflerinin refleks kasılmasının yetersiz olmasını göstermişlerdir.³⁰ Göz hareketlerinin dikkatle değerlendirilmesi ayırıcı tanıda KPEO gibi mitokondriyal miyopatileri veya okülomotor sinir felci gibi nörojenik etiyojileri akla getirmesi açısından faydalıdır. Göz hareketleri veya çene hareketleri ile pitozis miktarının değişmesi sinkinezi olarak adlandırılır ve Marcus Gunn çene-göz açılması sendromu, okulomotor veya fasyal sinirin aberan rejenerasyonu ya da Duane sendromunda görülebilir. Pupiller ışık reflekslerinin ve anizokori varlığının değerlendirilmesi Horner sendromunun tanınması açısından önemlidir.⁵⁰

3. Biyomikroskopi ve fundus muayenesi

Tüm hastalarda detaylı ön ve arka segment muayenesi yapılmalıdır. Göz kapaklarında geçirilmiş cerrahiden kalan skar dokusu veya kapak ön-arka yüzünde kitle araştırılmalıdır. Konjonktiva veya korneada inflamasyon bulguları ekspozur keratopati riskini düşündürür. İris renginde değişme ve miyozis ya da midriazis saptanması hekimi eşlik eden nörojenik sebeplere yönlendirir. KPEO'dan şüphelenilen olgularda ise fundusta pigmenter değişiklikler araştırılmalıdır.

4. Tanısal testler

Görme alanı testleri hastanın pitozisten ne derece etkilendiğini göstermede ve cerrahi endikasyonu değerlendirmede faydalıdır.⁶⁴ MG'ten şüphelenilen olgularda farmakolojik testlere ve elektromyografiye ihtiyaç duyulabilir. ^{62,65} Pitoziste nörolojik etioloji düşünülmesi durumunda intrakranial veya sistemik kitleleri ekarte etmek için Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme, vasküler lezyonları ayırt etmek içinse MRG-Anjiyografi faydalı görüntüleme yöntemleridir.⁵³

2.5.3. Blefaropitoziste Tedavi Yöntemleri

Blefaropitozis tanılı bir hastada tedavinin en önemli adımı pitozisin etiolojisinin belirlenmesi ve çeşitli sistemik hastalıklara sekonder olgularda altta yatan hastalığın tedavi edilmesidir. Fonksiyonel ya da kozmetik nedenlerle cerrahi endikasyonu konulabilir. Pedyatrik olgularda pitotik kapağın görsel aksı kapatması veya ambliopi oluşturacak astigmatik anizometriye yol açması pitozis cerrahisi için fonksiyonel endikasyon oluşturur.⁶⁶ Konjenital pitozis olgularında cerrahinin 4 yaşından önce

uygulanmasının kozmetik ve fonksiyonel olarak daha faydalı olacağı bildirilmiştir.⁶⁷ Edinsel olgularda ise üst görme alanı kaybı, aşağı bakışta görsel aksın kapanması nedeniyle okuma ve yakın aktivitelerde zorlanma fonksiyonel cerrahi endikasyonları arasındadır.⁶⁸ Günümüzde sıklıkla uygulanan 3 cerrahi prosedür kategorisi bulunmaktadır. Bunlar;

- a. Levator cerrahisi,
- b. Müller cerrahisi,
- c. Frontalis kası askı cerrahisidir.

a. Levator Cerrahisi

Levator cerrahisinin tarihçesi

Blefaropitozisin düzeltilmesinde levator cerrahisi ilk kez 1883 yılında Eversbusch tarafından tarif edilmiştir. Bu yaklaşımda cilt insizyonu yoluyla levator kasına ulaşılmakta ve levator kısaltılmaktadır.⁶⁹ İlerleyen yıllarda Johnson⁷⁰, Berke⁷¹ ve Fox⁷² cilt kesisi yoluyla levator cerrahisinde modifikasyonlar uygulamışlardır. 1975 yılında ise Jones ve arkadaşları⁴⁴ tarafından günümüzde uygulanan eksternal cilt kesisi yolu ile levator cerrahisinin temeli oluşturulmuştur. 1993 yılında Liu ve arkadaşları, 2001 yılında ise Meltzer ve arkadaşları tarafından küçük kesi ve ayarlanabilir sütür kullanımı⁷³, Frueh ve arkadaşları tarafından ise küçük kesi-minimal diseksiyon yöntemi önerilmiştir⁷⁴. Levator kasına posterior konjonktival insizyon ile ulaşma yöntemi ise ilk defa 1923 yılında Blaskovics tarafından tariflenmiş⁷⁵ ve Berke tarafından bu metod 1951 yılında modifiye edilmiştir.⁷⁶

Cilt kesisi yoluyla levator cerrahisi

Levator fonksiyonunun 5 mm ve üzerinde olduğu ptozis olgularında levator cerrahisi endikasyonu bulunmaktadır. Cilt kesisi yoluyla levator cerrahisinin avantajları arasında göz kapağının anatomik yapısının korunması, patolojiye yönelik bir cerrahi yaklaşım olması, levator aponevrozundaki inceltme ve disinsersiyon gibi patolojilerin fark edilebilmesi ve tedavi edilebilmesi, fazla cilt dokusunun aynı kesi bölgesinden eksize edilebilmesi, kapak kıvrımı oluşturulabilmesi, konjonktiva ve dolayısıyla Goblet hücreleri, Meibomian bezler ve gözyaşı üretiminin etkilenmemesi, oküler yüzeyi irrite edecek posterior sütürlerin atılmaması bulunmaktadır.^{77, 78} Günümüzde sıklıkla üst kapak kıvrımı seviyesinden diğer göz ile simetrik olacak şekilde yapılan cilt kesisinin ardından orbikularis kası diseksiyonu ile levator kası ve aponevrozuna ulaşılır ve levator aponevrozu üst tarsus ile Müller kasından izole edilir. Aponevroz 3 adet ayarlanabilir 6-0 polyglaktin suture ile tarsusa kısmi kalınlıkta suture edilir. Cerrahi lokal anestezi altında yapılıyorsa hastadan gözlerini açması istenerek kapak kontürü ve gözler arasındaki simetri kontrol edilir. Fazla aponevroz dokusu eksize edildikten sonra kapak kıvrımı oluşturmak için cilt ve aponevroz tek tek suture edilir, ardından cilt kesisi tek tek veya devamlı tarzda prolene veya polyglaktin suturelerle kapatılır.^{1, 79} Edinilmiş miyojenik ptozis olgularında cerrahi sonrası lagofthalmus ve korneal ekspoze keratopati riski yüksek olduğu için cerrahi kararına konservatif yaklaşılması ve yalnızca görsel aksın kapandığı olgularda cerrahi müdahalede bulunulması önerilmektedir.⁸⁰

Levator cerrahisi başarı kriterleri ve komplikasyonları

Levator cerrahisinin başarı kriterleri British Oculoplastic Surgery Society (BOPSS) tarafından cerrahi sonrası MRD ölçümünün 3-5 mm olması, pitotik göz ile normal göz arasındaki MRD farkının 1mm ve altında, kapak kıvrımı

farkının 2 mm ve altında olması, simetrik kapak kontürünün elde edilmesi olarak belirlenmiştir⁸¹. Çeşitli çalışmalarda cerrahi başarıyı azaltan faktörler kötü levator fonksiyonu,⁸² ileri pitozis varlığı,⁸³ cerrahi sırasında fazla kanama ve ödem olması ve fazla sedasyon uygulanması olarak belirtilmiştir⁸⁴.

Levator cerrahisi komplikasyonları arasında fazla veya az düzeltme, lagoftalmus, lid lag, ekspojur keratiti, entropiyon ve ektropiyon, kapak kıvrımında anormallikler, kapak kenarında çentiklenme, semblefaron, enfeksiyon ve kanama bulunmaktadır.⁸⁵

2.5.4. Blefaropitozisin Histopatolojisi

a. Konjenital Dismiyojenik Pitozis

Işık Mikroskopisi

İzole konjenital miyojenik pitozis üzerine ilk histolojik çalışma 1879 yılında Heuck tarafından yapılmıştır⁸⁶. Ardından gelen çalışmalar ise birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bir grup araştırmacı konjenital miyojenik pitozisi bir kas distrofisi olarak sınıflandırmayı önerirken başka yazarlar ise bu hastalığın bir disegenezis olduğunu öne sürmüşlerdir⁸⁷. Distrofi teorisini öne süren yazarlardan Heuck levator kası kompleksinde dejenerasyon ve atrofi mevcudiyetini belirtmiştir. Ardından 1950'li yıllarda Berke ve Isaksson gibi araştırmacılar kas liflerinde levator fonksiyonu ile doğru orantılı bir atrofi, kas fibrillerinin çapında artma (pseudohipertrofi), hyalin dejenerasyon, sarcolemmal nukleusta proliferasyon, endomizyal fibröz ve yağ doku birikimi izlemişlerdir. Sutula bu bulguları bir araya getirerek hastalığın bir çeşit distrofi olduğunu öne sürmüştür⁸⁸. 1960'lı ve 70'li yıllarda Isaksson, Kuwabara ve Hornblass ışık mikroskopunda orta-ileri atrofi, dejeneratif değişiklikler, endomizyumda kollajen doku artışı, normal çizgili kaslar arasında dağınık

şekilde yerleşmiş atrofik lifler, ve bazı olgularda total fibrozis göstermişlerdir⁸⁹⁻⁹². 1988 yılında Sutula kendi olgu serisindeki bulgularda kas fibril boyutunda değişkenlik ve kas lifleri arasında fibröz doku ve yağ birikimi göstermiştir. Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçları da değerlendirerek konjenital pitozisin bir kas distrofisi olduğunu öne sürmüştür⁸⁸. 1990'lı yıllarda Lemagne ve Clarke tarafından yapılan incelemelerde ise kas liflerinde azalma görülmüş, ancak distrofik hastalıkların önemli bir bulgusu olan dejenerasyon/rejenerasyon alanları saptanmamıştır^{93, 94}. Edmunds ve ark da 1998 yılında 4 konjenital pitozis olgusu ile 3 normal LPS kasının fibril boyutlarını karşılaştırmış ve iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir⁹⁵. Ayrıca hastalığın doğuştan itibaren var olması ve progresyon göstermemesi gibi klinik özellikleri göz önüne alınarak bu dönemden itibaren izole konjenital miyojenik pitozis bir kas disgenezisi olarak değerlendirilmeye başlanmıştır⁸⁷.

Elektron Mikroskopisi

Literatürde konjenital pitozis hastalarının ultrayapısal özellikleri üzerine yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1960'lı yıllarda yaptığı 2 çalışmada Isaksson sarkoplazmik nükleus varlığını göstermiş^{89, 90}; 1970'li yıllarda ise Kuwabara ve Hornblass literatüre bu olgularda mitokondriyal proliferasyon, sarkomer yapısında hafif bozulma, tübüler sistemde ve sarkoplazmik retikulumda bozulma olduğu bilgilerini eklemişlerdir^{91, 92}. Son yıllarda konjenital pitozis üzerine yapılan sınırlı sayıdaki elektron mikroskopik çalışmalardan biri olan Wabbels ve arkadaşlarının yazısında kas fibrillerinde gösteren megamitokondri, mitokondri matriksinde ve kristalarında anormallik saptanmıştır. Yazarlar bu değişikliklerin CPEO hastalarında saptananlar ile benzer olduğunu öne sürmüşlerdir⁹⁶. Ijgin ve ark. ise kas fibrillerinde azalma ve distorsiyon, ekstrasellüler alanda fibröz doku hiperplazisi saptamış ve hastalığın evresi ile elektron mikroskopik anormalliklerin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁹⁷

a. Aponevrotik Pitozis

Işık Mikroskopisi

Dortzbach ve Sutula 1978 yılındaki histopatolojik incelemelerinde aponevrotik pitoziste levator kasının tüm olgularda normal olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁸ Ancak benzer dönemde Shore ve arkadaşları da ışık mikroskopi çalışmalarında bazı aponevrotik olgularda levator kasının yağ doku ile infiltre olduğunu göstermiş ve bu olgularda primer miyopatik bir sürecin de eşlik edebileceğini öne sürmüşlerdir.⁹⁸ Asya popülasyonundaki aponevrotik pitozis üzerine yapılan yakın zamanlı çalışmalarda da bu grupta kas fonksiyonunda azalma ve yağ doku birikimi saptanmıştır.⁹⁹ Yine Asya'dan Kase ve arkadaşları yaşa bağlı aponevrotik pitozis olgularının kas dokularında artmış oksidatif stres belirteci ekspresyonunu göstermiştir. Bu bulgular ışığında çeşitli yazarlar aponevrotik pitoziste en azından sınırlı sayıda olguda yaşlanmayla oluşan sarkopeninin de patogenetik rol oynayabileceğini öne sürmektedir.¹⁰⁰

Elektron Mikroskopisi

Literatürde aponevrotik pitozisin elektron mikroskopik incelemesiyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Oksidatif stresin iskelet kası ultrayapısı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda mitokondri sayısında azalma, mitokondrilerde şişme, kristalarda bozulma ve mitokondri matriksinin yoğunluğunda azalma olarak bildirilmiştir.¹⁰¹ Sarkopeninin iskelet kası üzerindeki etkileri üzerine yayınlanmış çok sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır ve bunlar arasında hücre içinde hasarlanmış proteinlerin birikimi, mitokondri boyutlarında ve dağılımında anormallikler, mitokondri kristalarında bozulmalar, myofibril

çapında değişiklikler, sarkomerlerde kalitatif ve kantitatif bozulmalar yer almıştır.¹⁰⁰

2.6 IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİSİ

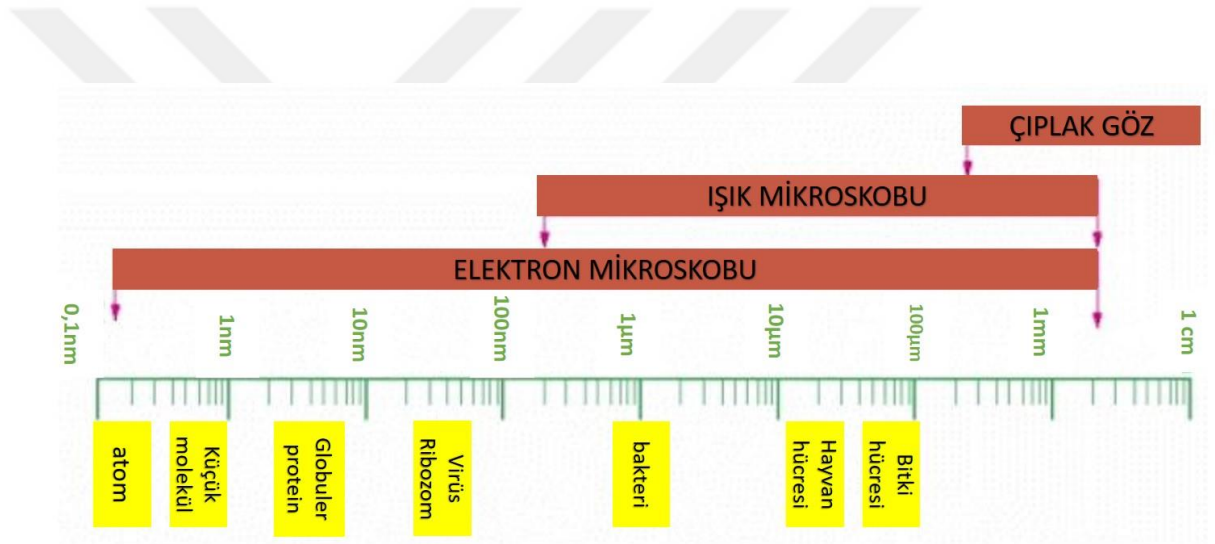
Mikroskoplar bir görüntüyü büyüten ve çıplak gözle mümkün olandan çok daha fazla detayın incelenmesine imkan tanıyan aletlerdir. Elektron ve ışık mikroskoplarının çalışma prensipleri benzeşmektedir fakat ışık mikroskopisinde incelenecek dokuya ışık hüzmesi gönderilip elde edilen görüntü optik lenslerle büyütülürken, elektron mikroskopisinde hızlandırılmış elektron hüzmeleri kullanılır ve oluşan görüntü elektromanyetik alan lensleri ile büyütülür. Elektron dalgaboyu (0,000005µm) yeşil ışık dalgaboyuna (0,55µm) göre 10000 kat daha küçüktür. Dalgaboyu kıaldıkça çözünürlük artmaktadır. Buna göre konvansiyonel ışık mikroskobu ile birbirinden 0,2µm mesafede yerleşen iki objenin görüntüsü ayrıştırılabilirken, elektron mikroskobu ile bu mesafe 0,001µm'ye kadar düşebilmektedir²¹(Şekil 2.1).

Elektron mikroskopları transmision (transmission, geçirimli, TEM) ve scanning (taramalı, SEM) olarak iki ana gruba ayrılır. Çalışmamızda da kullanılan TEM ile hücrelerin internal elemanları detaylı olarak incelenebilmektedir.¹⁰².

Işık ve elektron mikroskopisinde incelenecek olan dokuların görüntülemeye hazırlanması gerekmektedir. Ayrıca elektron mikroskopisinde kullanılan yüksek enerjili elektronların dokularda ısı yükselmesiyle hasar oluşturmalarına ve cihaz içindeki vakumun dokulardaki sıvıyı buharlaştırmasına engel olmak gerekmektedir. Bu nedenlerle preparatların hazırlanmasında uygulanan iki önemli adım fiksasyon (stabilizasyon) ve dehidratasyondur. Fiksasyon işlemi hücre metabolizmasını sonlandırır, dokuların otoliz yolu ile enzimatik yıkımını engeller, bakteri ve mantarlar gibi patojenik mikroorganizmaları öldürür. Dehidratasyon için etanol veya aseton kullanılır.¹⁰³ Görüntülenecek kesitler ışık mikroskobik inceleme için 50-100

mikrometre (yarı ince kesit), elektron mikroskopik görüntüleme için ise 100nm veya daha ince (ince kesit) kalınlıkta hazırlanmalıdır. Bunun için dokular epoksi rezine gömülür ve ince mikrokeratomla ince kesitler elde edilir. Işık mikroskopisi için kesitler incelenecek dokuya ve araştırılan patolojiye göre çeşitli asidik ve bazik doku boyaarıyla boyanır. Elektron mikroskopisinde incelenecek dokular fiksasyon sırasında eklenen ozmiyum tetroksit ile ya da kesitler elde edildikten sonra uranil asetat, kurşun nitrat gibi ağır metaller ile boyanır.¹⁰⁴

Şekil 2.1: Işık ve elektron mikroskopisinin rezolüsyon aralığı



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmada çalışma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Haziran 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında göz kapağı düşüklüğü şikayeti ile başvuran ve konjenital dismiyojenik veya aponevrotik blefaropitozis tanısı ile levator rezeksiyonu cerrahisi uygulanan 28 hastanın 28 gözü oluşturmuştur. Bilateral pitozis saptanan hastalarda incelenen taraf rastgele olarak seçilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Her hastaya cerrahi öncesi bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulmuş ve hastaların imzalı onamları alınmıştır.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri; tanısal yöntemler ile konjenital dismiyojenik veya aponevrotik blefaropitozis tanısının doğrulanmasıdır. Dışlama kriterleri Myastenia Gravis ve KPEO gibi diğer miyojenik pitozisler, travma ve oküler cerrahi sonrası gelişen pitozis, nörojenik veya mekanik pitozis, kronik kapak ödemi ve Graves hastalığı gibi sistemik hastalıklar ve pseudopitozis varlığı olarak belirlenmiştir.

Hikaye ve Muayene

Olgular; pitozisin başlangıç zamanı, süresi, aile hikayesi, doğum travması, eşlik eden sistemik hastalıklar ve şikayetler oküler travma, geçirilmiş cerrahiler, kontakt lens kullanımı, tekrar eden kapak ödemi açısından ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Pitozisin miktarının gün içinde veya aylar içinde değişip değişmediği not edilmiştir. Geçmiş döneme ait fotoğrafları bulunabilen hastalarda pitozisteki değişim kaydedilmiştir. Hastaların ayrıntılı refraksiyon ve görme keskinliği muayenelerinin ardından LF, PF, KK ölçümleri alınmıştır. Olguların LF ölçümleri 13 mm ve üstünde ise mükemmel, 8-12 mm arasında iyi, 5-7 mm arasında orta, ve 4mm altında zayıf olarak derecelendirilmiştir. PF

mesafesi normalden 1,5-2 mm az ise pitozis hafif, 3 mm az ise orta, 4mm ve üzerinde az ise ileri olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların göz hareketleri ve Bell fenomeni, orbikularis kası fonksiyonu, ışık refleksleri, rölatif afferent pupil defekti ve anizokori varlığı not edilmiştir. Olguların ayrıntılı ön ve arka segment muayeneleri not edilmiş, gözyaşı miktarı ve kalitesi tear break-up time ve Schirmer testleriyle değerlendirilmiştir. Olgulara ait bilgiler pitozis takip formuna işlenmiştir.

Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen 28 pitozis hastasının levator rezeksiyonu cerrahisi sırasında göz kapağından rutin olarak eksize edilen aponevroz dokusu hastaların onayı alınarak işleme alınmıştır. Bu fazla aponevroz dokusunun kasa yakın olan proksimal kısmından 2X5 mm büyüklüğünde doku eksize edilerek gluteraldehit solüsyonuna yerleştirilmiştir. Alınan örnekler fazla bekletilmeden soğuk zincir altında Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir.

Işık ve Transmisyon Elektron Mikroskopunda Histomorfometrik İnceleme

Uygun cerrahi yöntemle izole edilen kas örnekleri, çevre yumuşak dokulardan dikkatle temizlendikten sonra %2'lik gluteraldehit solüsyonu (0.1 mol/L fosfat tamponu içinde, pH 7.4) içinde 24 saat süreyle 4°C'de imersiyon yoluya fikse edilmiştir. Tampon solüsyonunda yıkanan örnekler fosfat tamponlu %1'lik ozmiyum tetroksit içinde 4°C'de 2 saat süreyle postfikse edilmiştir. Sabit ajitasyonlu doku takip cihazıyla (Leica Wetzlar, Almanya) dereceli etil alkollerden geçirilerek epona (EMS, Almanya) gömülmüştür. Yarı ince kesitler (her örnek için en az 10 kesit), metilan mavisi-azur II ile boyanmış,

kasın varlığı ve hasar kriterleri için^{87, 88, 96} bilgisayar ve dijital kamera (Leica DC500, Westlar, Almanya) bağlantılı ışık mikroskobu aracılığıyla taranarak Leica Application Suite marka görüntü analiz programı ile değerlendirilmiştir.

İnce kesitler otomatik boyama cihazında (Leica, Almanya) uranil asetat-kurşun sitrat ile boyandıktan sonra Jeol JEM-1400 model transmisyon elektronu mikroskobuna bağlantılı Orius marka dijital kamera ile kas hasar kriterleri açısından ince yapı düzeyinde kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Bunun için hücrelerin çekirdek ve kontraktıl eleman içeriği, yerleşimi, kontraktıl aparatın bütünlüğü (Z çizgisinin yerleşimi), endoplazmik retikulum ve mitokondriyon morfolojisi, yağ ve glikojen içeriği incelenmiştir. Her örneğe ait en az 2 adet ince kesitte en az 10 adet mitokondriyon çapı ölçülerek elektron mikroskobunda mikrometre (μm) cinsinden kaydedilmiştir.^{87, 88, 96}

İstatistiksel Analiz

Bağımlı değişkenler histolojik bulgular ve fonksiyonel analiz test parametreleri, bağımsız değişkenler ise gruplardır. Değişkenlerin normalite dağılımı ve homojenitesi Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm parametreler non-parametrik testlerle analiz edilmiştir. Nominal parametrelerin analizinde ki-kare testi, devamlı parametrelerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korrelasyon analizleri Spearman testi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel değerler ortalama \pm SD, ortanca minimum ve maximum cinsinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık SPSS yazılımı (versiyon 21.0) ile belirlenmiş, farklar $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında toplam 28 konjenital dismiyojenik ve aponevrotik blefaropitozis olgusunun, klinik ve ışık/elektron mikroskopik özellikleri değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, klinik hikayeleri, üst göz kapağı fonksiyonel ölçümleri analiz edildi. Levator aponevrozu eksizyon materyallerinde ışık ve elektron mikroskopik görüntüleme yapıldı. Olguların klinik ve mikroskopik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

15 (%53,6) olguya konjenital dismiyojenik pitozis, 13 (%46,4) olguya aponevrotik pitozis tanısı konuldu. Olguların yaş ortalaması $26,0 \pm 25,6$ (2-78) yıl idi. konjenital dismiyojenik pitozis grubundaki olguların yaş ortalaması $11,4 \pm 14,9$ (2-48), aponevrotik pitozis grubundaki olguların yaş ortalaması ise $45,6 \pm 24,3$ (4-78) yıldır. Gruplardaki olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Mann-Whitney U $p=0,001$). Aponevrotik pitozis grubundaki olguların 11'i (%54) edinilmiş, 2'si (%15,5) ise konjenital idi.

Olguların 17'si (%61) kadın, 11'i (%39) erkekti. Konjenital dismiyojenik pitozis grubundaki olguların 9'u (%60) kadın, 6'sı (%40) erkekti. Aponevrotik pitozis grubunda ise olguların 8'i (%61) kadın, 5'i (%38) erkekti. İki grup arasında cinsiyetlerin dağılımı açısından fark bulunmamaktaydı (ki kare $p=1,0$).

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 14 (%50) olguda sağ, 14 (%50) olguda sol gözün tutulduğu görüldü. Mijojenik pitozis grubunda 8 (%53) olguda sağ, 7 (%47) olguda sol göz tutulmuştu. Aponevrotik pitozis grubunda ise 6 (%46) olguda sağ, 7 (%54) olguda sol göz tutulmuştu. İki grup arasında etkilenen taraf açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı (ki kare $p=0,7$).

Pitozis başlangıcı ile cerrahiye başvuru arasındaki süre tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde $11,9 \pm 16,6$ (2-70) yıldır. Bu süre mijojenik pitozis grubunda ortalama $11,5 \pm 14,9$ (2-48) yıl iken aponevrotik pitozis grubunda ortalama $12,6 \pm 19,2$ (2-70) yıldır. İki grup arasında pitozis başlangıcından

cerrahi başvurusuna kadar geçen süre açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı (Mann-Whitney U $p=0,9$). Ptozis tipine göre olguların demografik özellikleri Tablo 4.2'de özetlenmektedir.

Ortalama dikey palpebral fissür mesafesi tüm olgular için $5,7\pm 1,4$ (3-9) mm idi. Miyojenik ptozis grubunda ortalama PF $5,0\pm 0,8$ (3-6) mm, aponevrotik grupta ise $6,5\pm 1,6$ (3-9) mm idi. Miyojenik ptozis grubunda 15 olguda (%100) ileri ptozis saptanırken, aponevrotik ptozis grubunda 3 (%23) olguda ptozis hafif, 4 (%31) olguda orta, 5 (%46) olguda ileri derecedeydi. Grupların ptozis dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (Mann-Whitney U $p=0,004$).

Tüm olguların ortalama levator fonksiyonları $10,56\pm 4,9$ (4-20) mm idi. Levator fonksiyonu olguların 1'inde (%4,5) zayıf, 4'ünde (%18) orta, 9'unda (%41) iyi, ve 8'inde (%36,5) mükemmel olarak değerlendirildi. Miyojenik ptozis grubunda ortalama LF $6,57\pm 2,2$ (4-10) mm idi. LF olguların 1'inde (%7) zayıf, 9'unda (%64) orta, 4'ünde (%29) iyiydi. Aponevrotik ptozis grubunda ise ortalama LF $14,8\pm 2,8$ (11-20) mm idi. LF 3 olguda (%23) iyi, 10 olguda (%77) mükemmeldi. Gruplardaki olguların levator fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (Mann-Whitney U $p<0,001$).

Tüm olguların ortalama kapak kıvrımı mesafesi $7,74\pm 2,2$ (4-11) mm idi. Miyojenik ptozis grubunda ortalama KK $6,08\pm 1,4$ (4-9) mm idi. Aponevrotik ptozis grubunda ise ortalama KK $9,5\pm 1,3$ (4-11) mm idi. Gruplardaki olguların kapak kıvrımı mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı (Mann-Whitney U $p<0,001$). Ptozis tipine göre olguların ptozis dereceleri, levator fonksiyonları ve kapak kıvrımları Tablo 4.3'de özetlenmektedir.

Levator fonksiyonu ile PF arasındaki ilişki her iki grupta değerlendirildi. İzole konjenital miyojenik ptozis grubunda LF ile PF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunmaktaydı (Spearman $r=0,605$ $p=0,022$). Aponevrotik ptozis grubunda ise LF ile PF arasında pozitif bir ilişki bulunmaktaydı, ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmadı (Spearman, $r=0,531$ $p=0,062$).

Tablo 4.1: Olguların klinik ve mikroskopik bulguları

Kas no	HASTA ÖZELLİKLERİ						IŞIK MİKROSKOPİSİ		ELEKTRON MİKROSKOPİSİ				
	Yaş	Cins	Tip	Başlangıç	LF (mm)	PF (mm)	Kas Doku%	Bağ Doku%	Ortalama Mitokondri çapı(µm)	Mitokondri Hasarı	Z çizgileri Hizalanması	Triad (Ttübüller)	Çekirdek yerleşimi
1	41	K	Miyojenik	Konjenital	10	5	25	75	0,32922	Mevcut	Korunmuş	Doğal	Periferik
2	27	E	Miyojenik	Konjenital	10	6	75	25	0,72984	Mevcut	Bozulmuş	Geniş	Periferik
3	5	E	Miyojenik	Konjenital	5	4	75	25	0,33572	Yok	Korunmuş	Doğal	Periferik
4	13	E	Miyojenik	Konjenital	5	5	50	50	0,408	Yok	Korunmuş	Doğal	Periferik
5	4	K	Miyojenik	Konjenital	5	4	25	75	0,23819	Yok	-	-	Periferik
6	48	K	Miyojenik	Konjenital	9	5	25	75	0,34367	Mevcut	-	Geniş	Periferik
7	5	E	Miyojenik	Konjenital	5	5	50	50	0,2324	Mevcut	-	Geniş	Periferik
8	5	K	Miyojenik	Konjenital	10	6	25	75					
9	6	K	Miyojenik	Konjenital	6	5	25	75					
10	2	K	Miyojenik	Konjenital	5	5	25	75					
11	3	K	Miyojenik	Konjenital	6	6	Aponevroz dokusu						
12	5	E	Miyojenik	Konjenital	7	6	Aponevroz dokusu						
13	2	K	Miyojenik	Konjenital	5	5	Aponevroz dokusu						
14	4	K	Miyojenik	Konjenital	4	5	Aponevroz dokusu						
15	1,5	E	Miyojenik	Konjenital		3	Aponevroz dokusu						
16	21	E	Aponevrotik	Konjenital	18	6	25	75	0,45689	Mevcut	Korunmuş	Geniş	Merkezi
17	52	K	Aponevrotik	İnvolüsyonel	20	7	100	0	0,5444	Mevcut	-	Geniş	-
18	73	E	Aponevrotik	İnvolüsyonel	18	8	25	75	0,34896	Mevcut	Bozulmuş	Geniş	Periferik
19	31	E	Aponevrotik	Erken	11	6	100	0	0,5662	Mevcut	Korunmuş	Geniş	Periferik
20	60	K	Aponevrotik	İnvolüsyonel	17	8	100	0	0,5091	Yok	Bozulmuş	Doğal	Periferik
21	78	K	Aponevrotik	Erken	13	7	100	0	0,36175	Yok	-	Geniş	Periferik
22	70	K	Aponevrotik	İnvolüsyonel	11	3	100	0	0,6485	Belirgin	Korunmuş	Geniş	Periferik
23	65	E	Aponevrotik	İnvolüsyonel	12	5	25	75	0,44601	Belirgin	-	Geniş	Periferik
24	25	K	Aponevrotik	Erken	16	7	50	50	0,45738	Mevcut	Korunmuş	Geniş	Periferik
25	24	K	Aponevrotik	Erken	15	9	Aponevroz dokusu						
26	62	K	Aponevrotik	İnvolüsyonel	13	7	Aponevroz dokusu						
27	28	K	Aponevrotik	Erken	15	5	Aponevroz dokusu						
28	3,5	E	Aponevrotik	Konjenital	14	6	Aponevroz dokusu						

Tablo 4.2: Pitozis tipine göre olguların demografik özellikleri

	Miyojenik n=15	Aponevrotik n=13	P değeri
Yaş (yıl)			
• Ortalama±SD	11,4±14,9	45,6±24,3	P=0,001
• Ortanca (Değer aralığı)	5 2-48	52 4-78	
Cinsiyet			
• Kadın	9 (%60)	8 (%61,5)	P=1,0
• Erkek	6 (%40)	5 (%38,5)	
Taraf			
• Sağ	8 (%53)	6 (%46)	P=0,7
• Sol	7 (%47)	7 (%54)	
Pitozis başlangıcı-başvuru arasındaki süre (yıl)			
• Ortalama±SD	11,5±14,9	12,6±19,2	P=0,9
• Ortanca (Değer aralığı)	5,0 2-48	4,5 2-70	

Tablo 4.3: Pitozis tipine göre olguların fonksiyonel verileri

	Miyojenik n=15	Aponevrotik n=13	P değeri
Palpebral Fissür (mm)			
• Ortalama±SD	5,0±0,8	6,5±1,6	P=0,004
• Ortanca (Değer aralığı)	5,0 3-6	7,0 3-9	
Levator Fonksiyonu mm			
• Ortalama±SD	6,6±2,2	14,8±2,8	P<0,001
• Ortanca (Değer aralığı)	5,5 4-10	15,0 11-20	
Kapak Kıvrımı (mm)			
• Ortalama±SD	6,08±1,4	9,5±1,3	P<0,001
• Ortanca (Değer aralığı)	6,0 4-9	10,0 4-11	

Işık mikroskobunda histomorfometrik inceleme

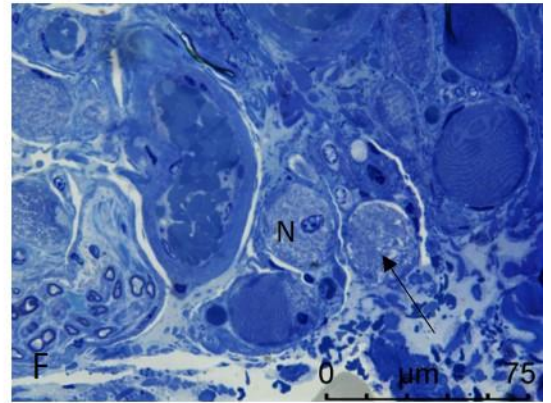
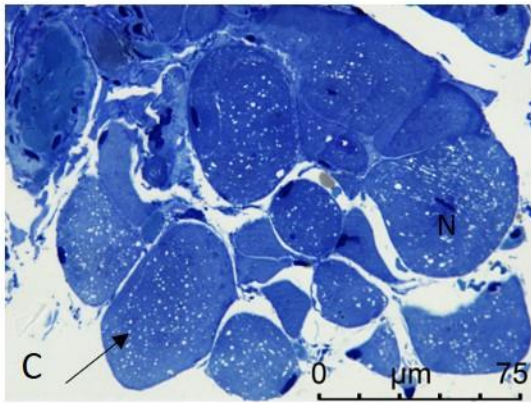
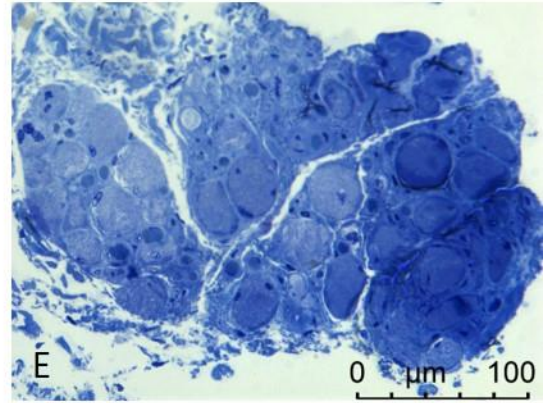
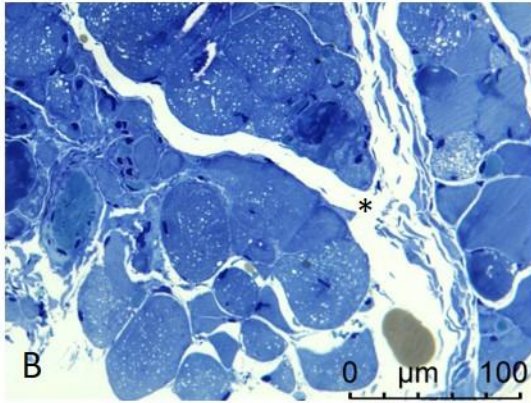
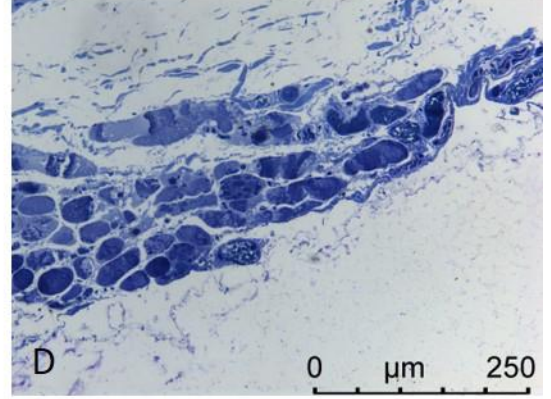
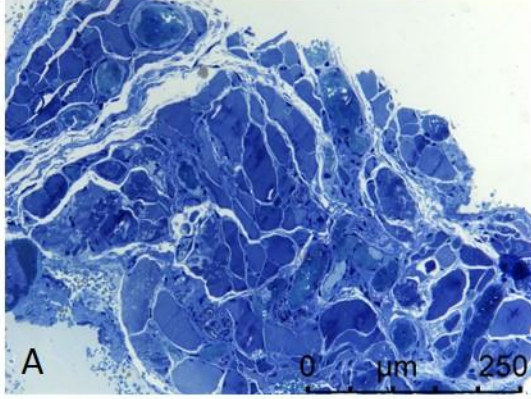
Yirmi sekiz olgunun levator aponevrozu eksizyon materyallerinden elde edilen kas örneklerine ait yarı ince kesitler ışık mikroskobu altında incelendi. Miyojenik pitozis grubundan 5 ve aponevrotik pitozis grubundan 4 olmak üzere toplam 9 (%32) olgunun kesitlerinde yalnızca aponevroz ile uyumlu düzenli sıkı bağ dokusu saptandı, kas dokusu gözlenmedi. Işık mikroskopik karşılaştırmalar 10'u miyojenik ve 9'u aponevrotik olmak üzere toplam 19 olgu üzerinden yapıldı. Her iki gruptan kas dokusu saptanan kesitlerde, kas hücrelerinin enine kesitlerinde yer yer hücrelerde ayrılma, hücre içindeki sitoplazmik boşalma (güve yeniği görüntüsü) ve merkezde yerleşik çekirdeklerin varlığı dikkati çekti (Resim 4.1). Yarı ince kesitlerde kas dokusunun gevşek bağ dokusuna oranı değerlendirildi. Konjenital dismiyojenik pitozis grubunda tüm keside oranlandığında kas dokusu yüzdesi ortalama $55 \pm 22,97$ (25-75) idi. Aponevrotik pitozis grubunda bu yüzde ortalama $69,4 \pm 37,03$ (25-100) idi (Şekil 4.2). Kas dokusunun tüm kesit alanına oranı dismiyojenik pitozis olgularının %50'sinde %75, %20'sinde %50 ve %30'unda %25 idi (Şekil 4.1). Aponevrotik pitozis grubunda ise kas dokusunun tüm kesite oranı olguların %56'sında %100, %11'inde %50 ve %33'ünde %25 idi (Şekil 4.1). İki grup arasında kas dokusunun oranının dağılımı açısından anlamlı fark görüldü (ki kare $p=0,01$).

Kas dokusu yüzdesi ile LF ve PF arasında hem miyojenik pitozis grubunda (Spearman $p=0,9$ ve $p=0,3$) hem de aponevrotik pitozis grubunda (Spearman $p=0,46$ ve $p=0,9$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

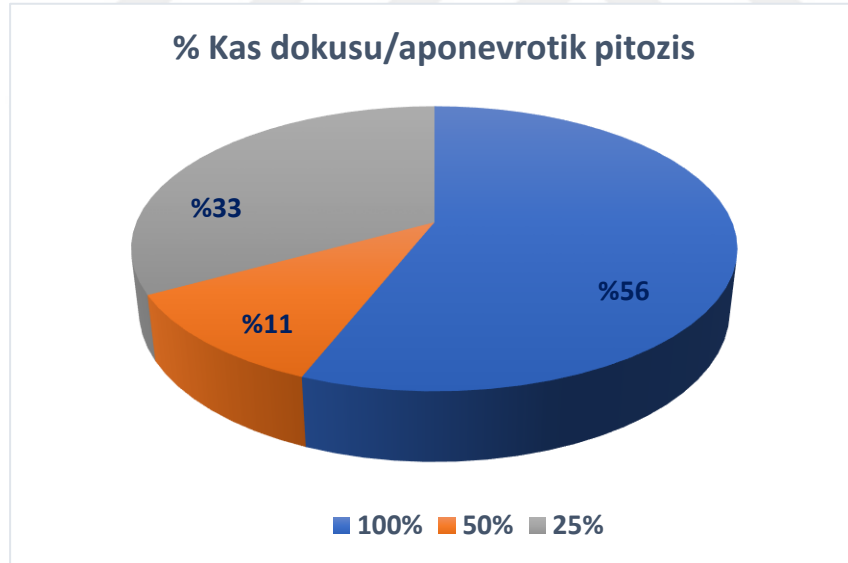
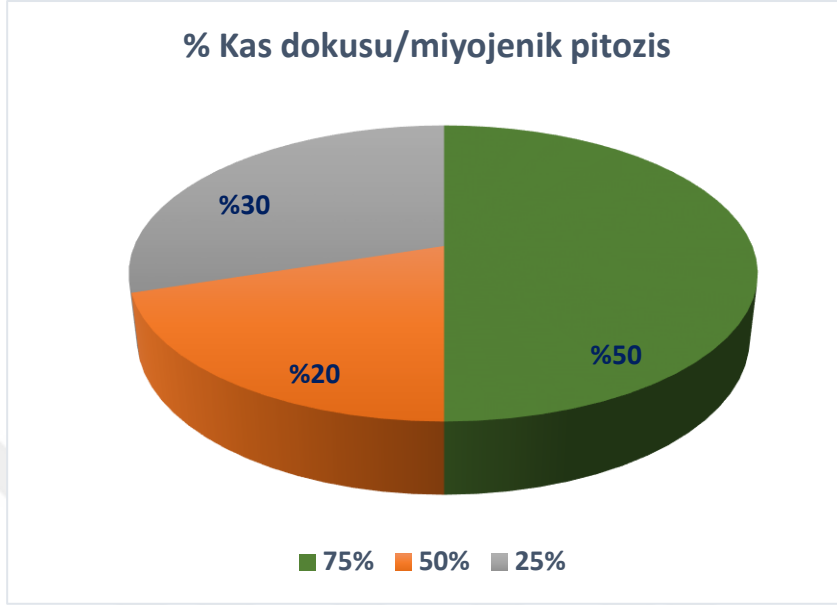
Resim 4.1: Aponevrotik ve miyojenik pitozis hastalarında ışık mikroskopisinde kas hasarı

Aponevrotik

Miyojenik

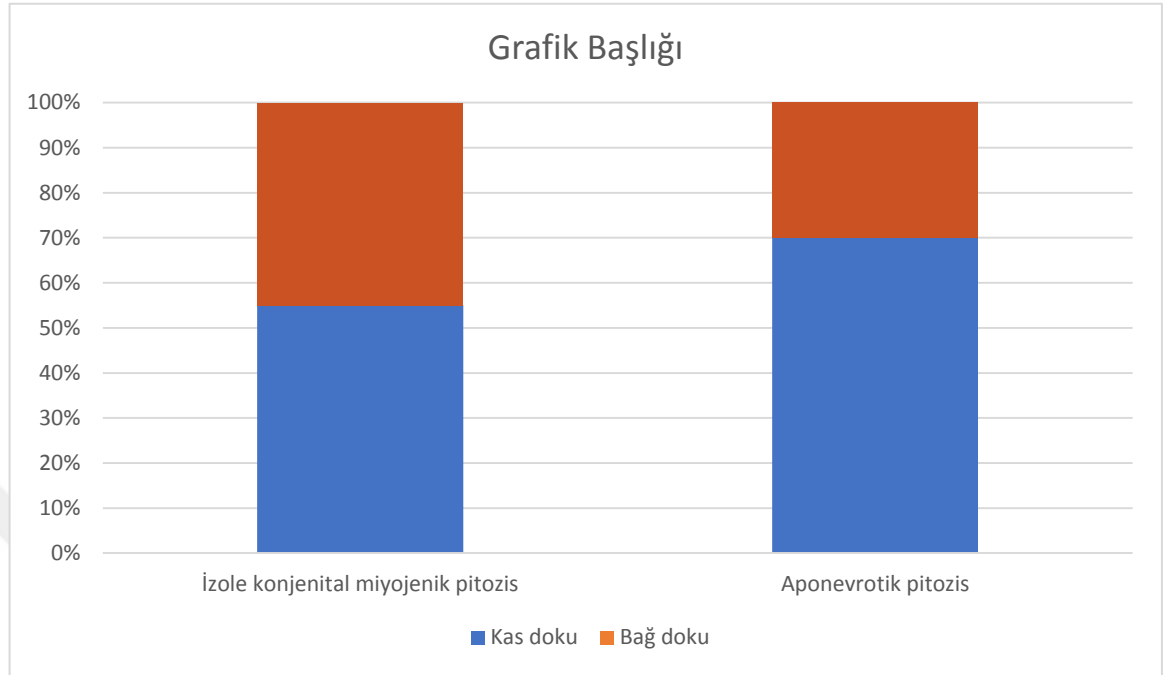


Şekil 4.1: Işık mikroskopisinde konjenital dismiyojenik ve aponevrotik pitozis olgularında kas dokunun dağılımı.



p=0,01

Şekil 4.2: Işık mikroskobunda incelenen yarı ince kesitlerde miyojenik ve aponevrotik pitozis gruplarında kas ve bağ dokularının yüzde oranları.



Transmisyon elektron mikroskobunda histomorfometrik inceleme

Onaltı olgunun levator aponevrozu eksizyon materyallerinden elde edilen kas dokuları transmisyon elektron mikroskobu altında; sarkolemma (hücre zarı), miyofibriller ve hücre iskeleti, zar sistemleri (sarkoplazma retikulumu, triad ve T tübülleri), mitokondriyon, çekirdek ve inklüzyonlar olmak üzere toplam 6 ultrastrüktürel kas hasar kriteri açısından incelendi. Olguların 7'sinin tanısı (%44) konjenital dismiyojenik pitozis, 9'unun (%56) tanısı aponevrotik pitozis idi. Buna göre her iki gruptaki kas örnekleri uzunlamasına kesitlerinde, fiberden fibere farklılık göstermek üzere değişen derecelerde fokal miyofibril kayıpları gözlemlendi (Resim 4.2). Miyojenik pitozisi olan hasta örneklerinde liflerdeki aşırı ayrılma miyofibril kaybı ile ilişkiliydi (Resim 4.2). Miyofibril kaybı olan alanların genişlemiş endoplazma retikulumu sisternaları, T tübülleri, dejenere olmuş mitokondriyonlar ve glikojen tanecikleri ile doldurulduğu

izlendi. Bazı hastaların uzunlamasına kas kesit mikrograflarında miyofibril kaybına bağlı olarak sarkomerik Z çizgilerinde kayma gözlemlendi. Olguların kontraktıl bileşenlerinin morfolojik özellikleri değerlendirildiğinde miyojenik pitozis grubunda Z çizgilerinin hizalanmasının 3 (%75) olguda korunduğu, 1 (%25) olguda bozulmuş olduğu izlendi. Aponevrotik gruptaki olguların ise 4'ünde (%67) Z çizgilerinin hizalanması korunurken 2'sinde (%33) Z çizgilerinde bozulma saptandı. İki grup arasında kontraktıl elemanların yapısal özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 4.4) (ki kare $p=1,0$).

Olguların triad yapılarının morfolojik özellikleri değerlendirildiğinde miyojenik pitozis grubunda 3 (%50) olguda T tübüllerinin yapısının korunduğu, 3(%50) olguda ise T tübüllerinin genişlediği görüldü. Aponevrotik grupta ise T tübülleri 1 (%11) olguda korunmuşken, geri kalan 8 (%89) olguda T tübüllerinde genişleme mevcuttu. İki grup arasında triad yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 4.4) (ki kare $p=0,2$).

Mitokondriyonlar her iki hasta grubuna ait ince kesitlerde büyümüş, anormal krista yapısında ve sayıca artmış olarak izlendi. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ortalama mitokondriyon çapı $0,435\pm 0,139$ ($0,232-0,729$) μm idi. Mitokondriyon çapı miyojenik pitozis grubunda $0,374\pm 0,169$ ($0,232-0,729$) μm , aponevrotik pitozis grubunda ise $0,482\pm 0,096$ ($0,349-0,648$) μm idi. Gruplardaki olguların ortalama mitokondriyon çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.4) (Mann-Whitney $p=0,031$).

Mitokondriyonların morfolojik özellikleri için krista yapısı, mitokondriyal şişme ve dev mitokondriyon varlığı değerlendirildi. Buna göre miyojenik pitozis grubunda 3 (%43) olguda mitokondri hasarı izlenmezken 4 (%57) olguda mitokondri hasarı mevcuttu. Aponevrotik pitozis grubunda ise mitokondri hasarı 2 (%22) olguda izlenmedi, 5 (%56) olguda mevcuttu, 2 (%22) olguda ise ileri dereceliydi. Ki kare testi ile gruplar arasında mitokondriyonların ultrastrüktürel hasarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.3) ($p=0,6$).

Her iki hasta grubunda kas hücre çekirdeklerinin genellikle normal kromatin yapısında, genellikle periferik ya da nadiren anormal olarak merkezi yerleşimli olduğu izlendi. Hücrelerin çekirdek yerleşimi tüm olguların 20'sinde (%95) periferik, 1'inde (%5) merkezi idi. Merkezi yerleşimli çekirdek miyojenik gruptaki olgularda görülmezken, aponevrotik grupta 1 (%9) olguda mevcuttu. İki grup arasında çekirdek yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4) (ki kare $p=1,0$).

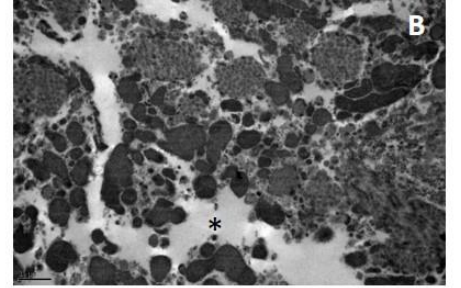
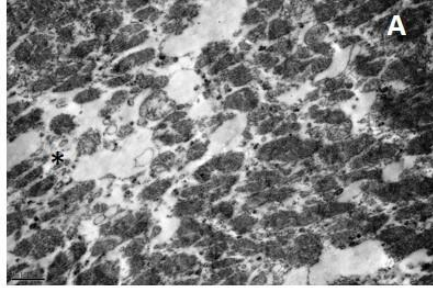
Toplam 2 (%12,5) olguda hücre içi fazla glikojen granüllerinin varlığı izlendi. Miyojenik grupta hücre içi fazla glikojen granülü izlenmezken aponevrotik grupta 2 (%22) olguda hücre içinde glikojen mevcuttu. İki grup arasında hücre içi glikojen varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ki kare $p=0,5$). Tüm olguların 1'inde (%6) hücre içi yağ inklüzyonları mevcuttu. Hücre içi yağ miyojenik gruptaki olguların hiçbirinde gözlenmezken, aponevrotik grupta 1 (%11) olguda izlendi. İki grup arasında hücre içi yağ inklüzyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4) (ki kare $p=1,0$).

Resim 4.2: Aponevrotik ve miyojenik pitozis olgularında elektron mikroskopisinde hücrehasarı

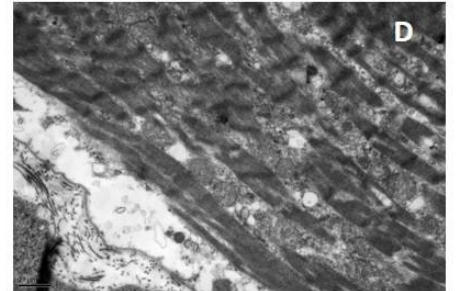
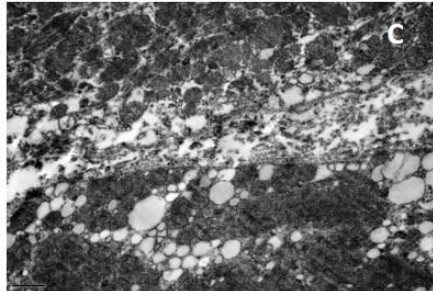
Aponevrotik

Miyojenik

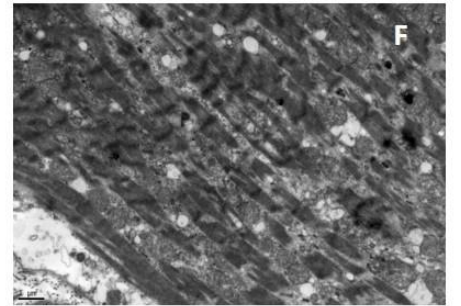
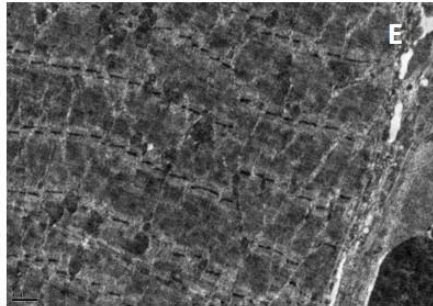
Fokal miyofibril kaybı



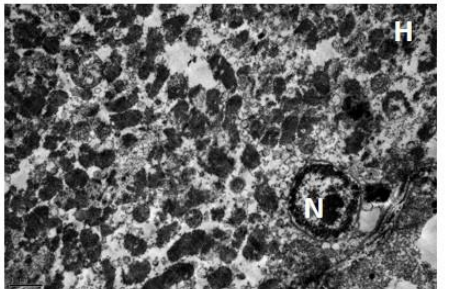
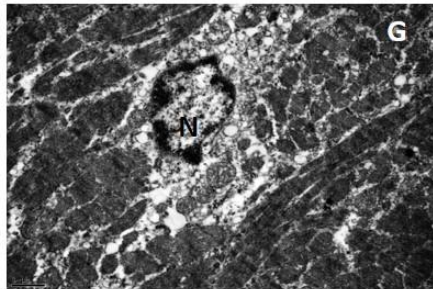
Genişlemiş endoplazma retikulumu sisternaları, T tübülleri



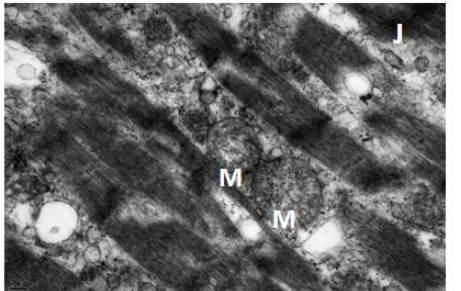
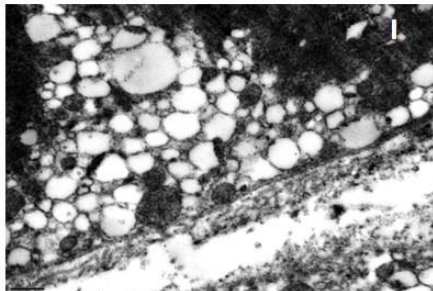
Z çizgilerinin hizalanması



Çekirdek yerleşimi



Mitokondriyonlar



Tablo 4.4: Pitozis tipine göre olguların elektron mikroskopik bulgularının karşılaştırılması

	Miyojenik n=7	Aponevrotik n=9	P değeri
Ortalama mitokondri çapı (µm)			
• Ortalama±SD	0,374±0,169	0,482±0,096	0,031
• Ortanca	0,336	0,457	
• Değer aralığı	0,232-0,729	0,349-0,648	
Mitokondri Hasarı			0,633
• Yok	3 (%43)	2 (%22)	
• Var	4 (%57)	5 (%56)	
• Belirgin	-	2 (%22)	
Çekirdek yerleşimi			
• Periferik	10 (%100)	10 (%91)	1,0
• Merkezi	0	1 (%9)	
Z bandında bozulma			
• Var	1 (%25)	2 (%33)	1,0
• Yok	3 (%75)	4 (%67)	
T tübüllerde genişleme			
• Var	3 (%50)	1 (%11)	0,203
• Yok	3 (%50)	8 (%89)	
Hücre içi glikojen granülleri			
	0 (%0)	2 (%22)	0,5
• Var	7 (%100)	7 (%78)	
• Yok			
Hücre içi Yağ			
• Var	0	1 (%11)	1,0
• Yok	7 (%100)	8 (%89)	

Fonksiyonel Veriler ile Elektron Mikroskopik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tüm olgular üzerinden elektron mikroskopik bulgular ile fonksiyonel veriler arasındaki korrelasyon araştırıldı.

Levator Fonksiyonu

Levator fonksiyonu ile mitokondri çapı arasında sınırdan anlamlı pozitif ilişki saptandı (Spearman $r=0,509$ $p=0,44$). Levator fonksiyonu mitokondri hasarı olmayan grupta ortalama $9,0\pm5,7$ ortanca 5,0 (5-17) mm; mitokondri hasarı saptanan grupta ortalama $12,7\pm4,6$ ortanca 11,0 (5-20) mm idi. Mitokondri hasarı saptanan ve saptanmayan gruplarda LF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.3) (Mann-Whitney U $p=0,2$).

Kontraktıl eleman hizalanmasında bozulma olmayan grupta LF ortalama $10,9\pm4,9$ ortanca 11,0 (5-18) mm; hasar görülen grupta ise ortalama $15,0\pm4,4$ ortanca 17 (10-18) mm idi. Z çizgisi hizalanmasında bozulma saptanan ve saptanmayan gruplar arasında LF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.3) (Mann-Whitney U $p=0,38$).

Triad yapısı doğal saptanan olgularda LF ortalama $9,25\pm5,7$ ortanca 7,5 (5-17) mm; T tübüllerinde genişleme görünen olgularda ortalama $13,0\pm4,5$ ortanca 12,0 (5-20) mm idi. Triad yapısı korunan ve bozulan olgular arasında LF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Şekil 4.3) (Mann-Whitney U $p=0,18$).

Palpebral Fissür

Palpebral fissür genişliği ile mitokondri çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Spearman $r=0,337$ $p=0,2$). Palpebral fissür mitokondri

hasarı olmayan grupta ortalama $5,6 \pm 1,8$ ortanca 5,0 (4-8) mm; mitokondri hasarı saptanan grupta ortalama $5,7 \pm 1,3$ ortanca 6,0 (3-8) mm idi. Mitokondri hasarı saptanan ve saptanmayan gruplarda PF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.4) (Mann-Whitney U $p=0,74$).

Kontraktıl eleman hizalanmasında bozulma olmayan grupta PF ortalama $5,1 \pm 1,3$ ortanca 5,0 (3-7) mm; hasar görülen grupta ise ortalama $7,3 \pm 1,5$ ortanca 8,0 (6-8) mm idi. Z çizgisi hizalanmasında bozulma saptanan ve saptanmayan gruplar arasında PF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.4) (Mann-Whitney U $p=0,07$).

Triad yapısı doğal saptanan olgularda PF ortalama $5,5 \pm 1,7$ ortanca 5,0 (4-8) mm; T tübüllerinde genişleme görünen olgularda ortalama $5,9 \pm 1,4$ ortanca 6,0 (3-8) mm idi. Triad yapısı korunan ve bozulan olgular arasında LF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.4) (Mann-Whitney U $p=0,5$).

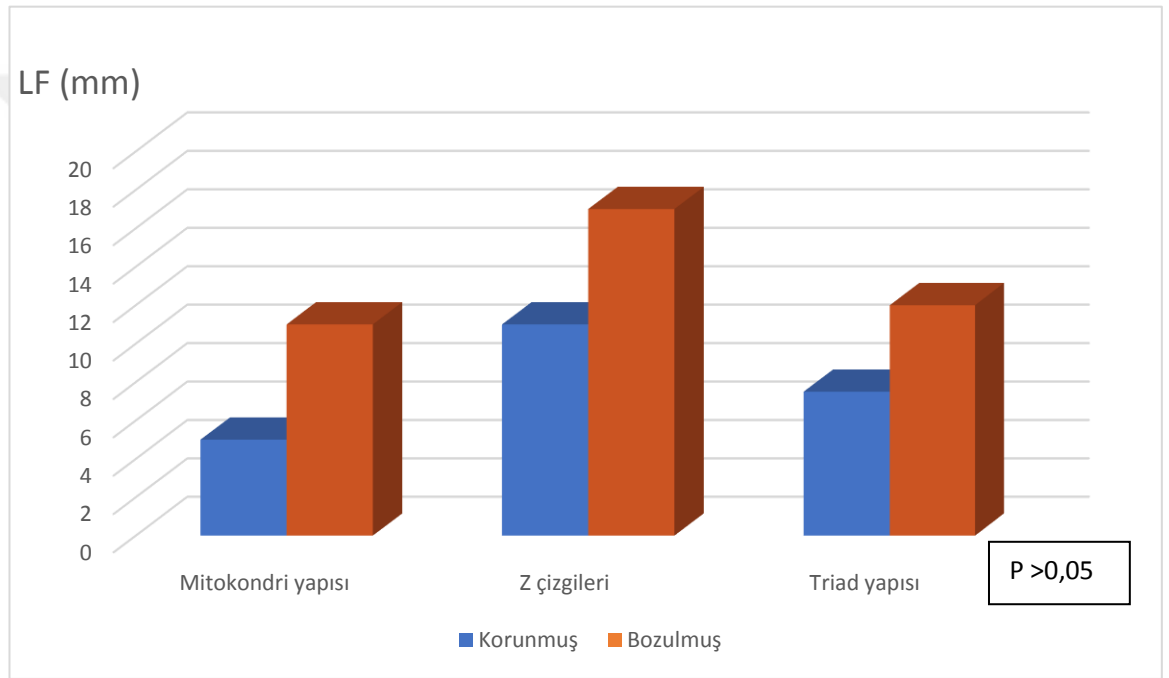
Aponevrotik pitoziste pitozis süresi

Aponevrotik pitozis olgularında pitozis süresi ile mitokondri çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Spearman $r=-0,122$; $p=0,7$). Pitozis süresi mitokondri hasarı olmayan grupta ortalama $36,0 \pm 48,1$ ortanca 36,0 (2-70) yıl, mitokondri hasarı saptanan grupta ortalama $8,2 \pm 7,9$ ortanca 4,5 (2-21) yıldır. Mitokondri hasarı saptanan ve saptanmayan gruplarda pitozis süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Mann-Whitney U $p=0,8$).

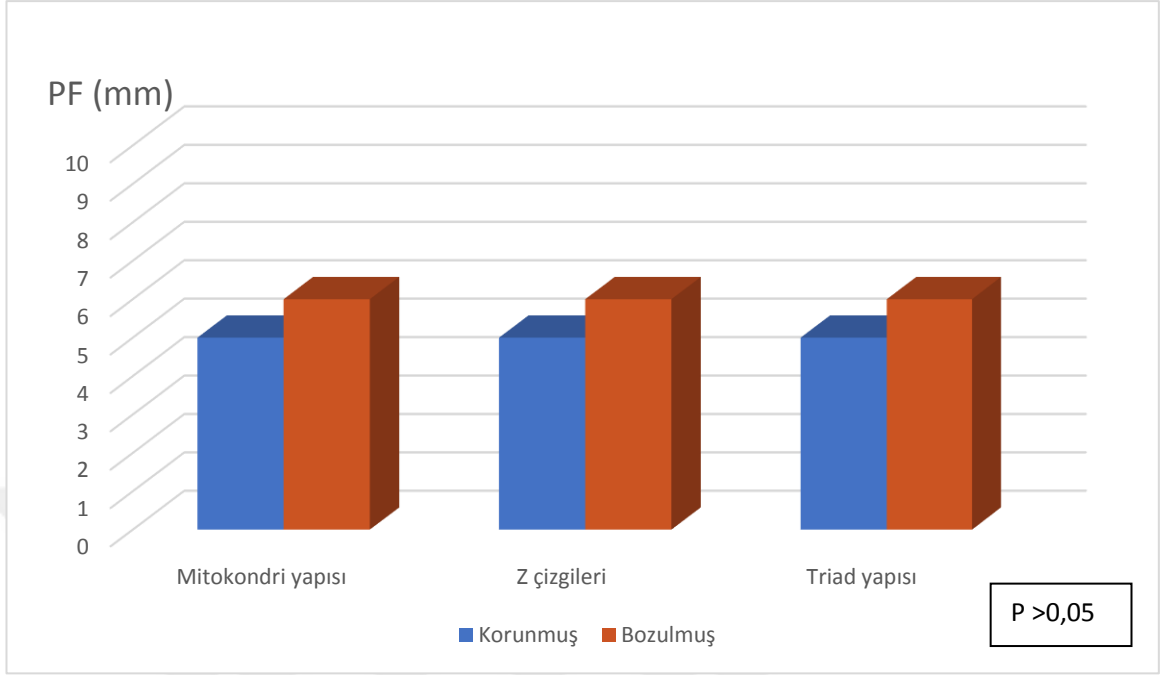
Kontraktıl eleman hizalanmasında bozulma olmayan grupta pitozis süresi ortalama $11,0 \pm 8,6$ ortanca 10,5 (2-21) yıl, hasar görülen grupta ise ortalama $2,0 \pm 0$ ortanca 2,0 yıldır. Z çizgisi hizalanmasında bozulma saptanan ve saptanmayan gruplar arasında pitozis süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Mann-Whitney U $p=0,4$).

Triad yapısı doğal saptanan olgularda pitozis süresi ortalama $2,0 \pm 0$ ortanca 2,0 yıl, T tübüllerinde genişleme görünen olgularda ortalama $17,0 \pm 24,5$ ortanca 6,0 (2-70) yıldır. Triad yapısı korunan ve bozulan olgular arasında pitozis süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Mann Whitney U $p=0,5$).

Şekil 4.3: Levator Fonksiyonu ile elektron mikroskopik bulgular arasındaki ilişki



Şekil 4.4: Palpebral Fissür ile elektron mikroskopik bulgular arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Konjenital dismiyojenik pitozis tüm miyojenik pitozis tipleri arasında en sık görüldür ve doğumdan itibaren mevcuttur. Bu hastalık unilateral veya %4 oranında bilateral görülebilir; gelişimi sporadik ya da %12 oranında herediter olabilir. Ortalama başvuru yaşı 1,3-3,2 yıldır. Ambliopi riski nedeniyle sıklıkla çocukluk döneminde cerrahi gerektirir^{31, 32} Miyojenik pitozis olgularında LF sıklıkla orta ve zayıf düzeydedir; fonksiyon arazi ile orantılı olan ileri derecede pitozis mevcuttur.

Aponevrotik blefaropitozis yetişkinlerde en sık görülen pitozis çeşididir. Bu hastalıkta iyi LF varlığına rağmen levator aponevrozunda incelme, zayıflama ya da disinsersiyon nedeniyle belirgin pitozis görülür.¹ Çoğunlukla bağ dokunun involusyonel değişikliklerinden kaynaklanmakla birlikte kapak ödemi, alerji, travma veya oküler cerrahi sonrasında da görülebilir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması konjenital dismiyojenik pitozis grubunda 11,4 yaş, aponevrotik pitozis grubunda ise 45,6 yaş olarak bulunmuştur. Aponevrotik ve miyojenik pitozis gruplarının yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve aponevrotik pitozis daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda miyojenik pitozis olgularında LF ortalama 6,6 mm, PF ortalama 5 mm'dir. Aponevrotik pitozis grubunda ise LF ortalama 14,8 mm, PF ortalama 6,5 mm olarak bulunmuştur. Aponevrotik pitozis hastalarında miyojenik gruba göre hem LF anlamlı olarak daha iyi, hem de pitozis anlamlı olarak daha hafif izlenmiştir. Miyojenik grupta ayrıca LF ile PF arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Buna göre LF'ü daha iyi olan hastaların pitozisleri daha hafif olmaktadır. Aponevrotik pitoziste benzer ilişkinin görülmemesi bu hastalıkta esas problemin kas fonksiyonunda olmadığını indirekt göstergesi olarak düşünülebilir.

Aponevrotik pitoziste levator fonksiyonu çoğunlukla 12 mm'nin üzerindedir ancak son yıllarda bazı çalışmalarda LF'nun zaman zaman düşük saptanabileceği belirtilmektedir. Pereira ve ark. bazı olgularında LF'nun 12 mm altında olduğunu, ayrıca LF ile PF arasında anlamlı ilişki saptandığını belirtmişlerdir⁴⁸. Lai ve arkadaşları da LF 12 mm olan hastaların oranını %23 olarak bildirmişlerdir⁴⁹. Levator fonksiyonu 12 mm ve altında olan hasta oranı bizim serimizde de %23 olarak saptanmıştır.

Literatürde aponevrotik pitozisin nadiren konjenital olarak da görülebildiği bildirilmiştir. İlk olarak Anderson ve ark. 1979 yılında 46 konjenital pitozis olgusunun 3'ünde aponevrotik etiyojijiyi göstermiş ve bu olgularda distal aponevrozun insersiyosunda defekt olduğunu öne sürmüşlerdir⁵. Martin ve Rogers kendi serilerinde tüm konjenital pitozis olgularının %7'sinin aponevrotik tipte olduğunu belirtmişlerdir⁴⁷. Ismail ve ark. ise otozomal dominant geçişli erken başlangıçlı aponevrotik pitozis olgularını yayınlamışlar ve bazı hastalarda herediter yatkınlığın mevcut olabileceğini göstermişlerdir¹⁰⁵. Çalışmamızda aponevrotik olgularının % 84,5'inin edinsel ve %15,5'inin konjenital olduğu saptanmıştır.

Miyojenik pitozisin patofizyolojisinin aydınlatılmasına yönelik ilk ışık mikroskopisi çalışması 1875 yılında Heuck tarafından yapılmıştır.⁸⁸ Heuck postmortem bir dokuda levator kas kompleksinde dejenerasyon ve fibrozis göstermiştir. İlerleyen yıllarda kimi yazarlar konjenital izole miyojenik pitozisin kas distrofisi olduğunu savunurken diğerleri de hastalığın esasen kas disgenezinden kaynaklandığını ileri sürmüştür. 1961 yılında Isaksson'un çalışmasında 20 konjenital pitozis olgusunda kas fibrillerinde orta-ileri derecede atrofi, normal fibrillerin arasında dağılmış atrofik lifler ve 8 olguda total fibrozis gösterilmiştir⁸⁹. Yine Isaksson 1962'de 36 pitozis hastasının 21'inde ileri derecede fibrozis olduğunu belirtmiştir⁹⁰. 1976 yılında Hornblass 22 olguluk serisinde kas liflerinde değişen derecelerde dejenerasyon, kas fibril boyutlarında varyasyon ve endomizyumda artmış kollajen fibrili göstermiştir⁹². 1988 yılında Sutula kas liflerinin çapında azalma, aynı alanda hipertrofi ve psödohipertrofi varlığını ve endomizyal kollajen dokuda artış olduğunu belirtmiştir. Bu veriler ışığında Sutula konjenital miyojenik pitozisin bir kas

distrofisi olarak sınıflandırılması gerektiğini öne sürmüştür⁸⁸. Ancak konjenital miyojenik pitozis doğumdan itibaren var olması ve kas distrofileri için karakteristik olan ilerleyici hasarın bu hastalıkta bulunmaması ilerleyen yıllarda bu görüşten uzaklaşılmasına yol açmıştır. Berke 1945 ve 1955 yıllarında toplam 82 konjenital pitozis olgusunda kas liflerinde azalma ve kas lifi azaldıkça artan pitozis gözlemiştir⁷¹. 1992 yılında Lemagne ve ark. da benzer şekilde pitozis miktarı arttıkça doku örneklerinde kas liflerinin azaldığını belirtmiştir⁹³. 1995'te Clark endomizyal ve perimizyal fibrozis göstermiştir⁹⁴. 1998 yılında Edmunds 4 normal levator kasını 4 konjenital pitozis olgusuna ait kası incelemiştir. Konjenital pitozis olgularında kas lifi harabiyeti, rejenerasyonu ve hipertrofisi saptanmadığını ve belirgin fibrozis görülmediğini dile getirmiştir. Ayrıca normal levator kaslarında da kas lifi çaplarında belirgin varyasyon olduğunu, bu nedenle hasta kaslarda görülen lif çapındaki varyasyonun distrofik etiyoloji iddiasını desteklemeyeceğini belirtmiştir⁹⁵. Bu alanda uzun aradan sonra yapılan ilk çalışma olan Surve ve ark. da 2018 başında yayınlanan makalelerinde izole konjenital miyojenik olgularda ışık mikroskopisinde disgenезis teorisi ile uyumlu olarak fibröz dokuda artış gördüklerini; inflamasyon, dejenerasyon ve rejenerasyon sahaları saptanmadıklarını belirtmişlerdir¹⁰⁶. Bizim çalışmamızda konjenital dismiyojenik pitozis olgularının doku örneklerinde kas dokusunun tüm spesimene oranı olguların %50'sinde %75, %20'sinde %50 ve %30'unda %25 bulunmuştur. Fibrozis yoğunluğunun olgular arasında farklılık gösterdiği ancak hiçbir olguda kas dokunun %100'e ulaşmadığı görülmüştür. Ancak kas liflerinin oranıyla levator fonksiyonu veya palpebral fissür genişliği arasında ilişki saptanmamıştır; ki bu durum olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Miyojenik pitozis olgularında gözlediğimiz ışık mikroskopik bulgular literatür ile uyumludur ancak disgenезis tanısını koymada tek başına yeterli değildir, bunun için ek embriyolojik ve genetik tanısal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aponevrotik pitozis temel olarak levator aponevrozunun, yani bağ dokunun bir hastalığıdır. Lee ve ark. yaşa bağlı olgularda pitozis ilerledikçe aponevroz dokusundaki elastin fiberlerin azaldığını göstermişlerdir¹⁰⁷. Bu tipte kas dokusu üzerinde yapılmış ışık mikroskopik çalışmalar az sayıdadır ve

1900'lü yıllara aittir. Yapılan çalışmaların çoğunda olgu sayısının az olması, etiyolojik ayrımın net olarak belirtilmemesi gibi yöntemsel hatalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında öne çıkanlardan biri olan Sutula'nın yazısında aponevrotik pitoziste levator aponevrozu ve kasının ışık mikroskopisinde normal olduğu belirtilmiştir⁸⁸. Ancak yazar daha sonra makaleye ekleme yaparak daha yakın zamanlı çalışmalarda bu hastalarda da dejeneratif değişiklikler görüldüğünü onaylamıştır. 1984 yılında Shore ve McCord kendi olgu serilerinde involüsyonel olguların bir kısmında kaslarda dejeneratif değişiklikler bildirmişlerdir. Bu değişiklikler kas lifleri arasında fibrozis ve yağ infiltrasyonu, küçük atrofik kas liflerinin varlığı olarak belirtilmiştir⁹⁸. Bizim çalışmamızda aponevrotik grupta olguların yarıya yakınında kas doku içinde değişen derecelerde fibrozis ve kas hasarı belirteçleri görülmüştür. Yine de olguların yarısından fazlasında tüm spesimendeki kas doku oranı %100'dür ve bu açıdan aponevrotik pitozis ile miyojenik pitozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızda aponevrotik pitozis grubunda da kas dokusunun oranı ile fonksiyonel veriler arasında korrelasyon saptanmamıştır.

Elektron mikroskopisi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte konjenital pitozis olgularında ultrayapısal değişiklikler de değerlendirilmiştir. 1960'lı yıllarda Isaksson sarkolemmal nukleus varlığını⁹⁰, 1975'te Kuwabara sarkoplazmik retikulum lümenlerinde genişlemeyi⁹¹, 1976'da Hornblass mitokondrilerde proliferasyonu, sarkomer yapısında bozulmayı ve dilate tübüler sistemi göstermişlerdir⁹². İkibinli yıllarda konjenital dismiyojenik pitozisteki elektron mikroskopik değişiklikler üzerinde yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ijin ve ark. 9 olguluk elektron mikroskopisi serilerinde hafif pitoziste kollajen fibrillerde artış, orta dereceli pitoziste miyofibrillerde anormal dağılım, tübüler sistem ve mitokondride yapısal bozulmalar ve ileri pitoziste mitokondri kaybı, sitoplazmada incelmeye olduğunu gözlemişlerdir⁹⁷. 2007 yılında Wabbels ve ark. 11 izole konjenital ve 13 erken başlangıçlı (ilk 5 dekatta başlayan) pitozis olgusunun mitokondriyal özelliklerini transmisyon elektron mikroskopisi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada konjenital pitozis olgularının 3'ünde normal mitokondri saptanırken diğer 8 olguda mitokondri yapısında değişen

derecelerde anormallikler bildirmişlerdir. Bu anormallikler megamitokondri, mitokondriyal matriks değişiklikleri ve anormal krista olarak belirtilmiştir. Erken başlangıçlı pitozis olgularında da 5 olguda mitokondri yapısı normal izlenirken 8 olguda konjenital grup ile benzer mitokondriyal değişiklikler saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca 5 KPEO hastası da incelenmiştir. Bu olgularda megamitokondri, mitokondriyal matrikste artış ve ödem, parakristalin inklüzyonlar ve anormal konsantrik krista saptanmıştır. Yazarlar mitokondriyal miyopati olgularıyla pitozis olguları arasındaki ultrayapısal patolojik benzerliklerin üzerinde durarak hastalık etiopatogenezinde mitokondriyal sitopatinin yerini sorgulamışlardır⁹⁶. Ancak çalışmada olgular başlangıç zamanına göre gruplandırılmış, miyojenik/aponevrotik ayırımı yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda da Wabbels ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olacak şekilde hem miyojenik hem de aponevrotik pitozis gruplarında mitokondri hasarı gözlenmiştir. Ultrastrüktürel bozulma miyojenik pitozis olgularının %57'sinde görülmüştür. Ancak mitokondriyon yapısında gözlenen bu morfometrik değişikliklerin patogenezinde mitokondriyal sitopati dışında birçok neden bulunmaktadır. Mitokondriyal miyopatilere ait olduğu belirtilen ultrayapısal defektler parakristalin inklüzyonlar, kristada lienarizasyon, krista zarında konsantrik tabakalanma, matrikste kompartmanlaşma, nanotünelleşme ve donut-şekilli mitokondriyon olarak bildirilmiştir¹⁰⁸. Yine de bu bulgular non-spesifik olabilmektedir, günümüzde kesin tanı enzim eksikliklerinin biyokimyasal değerlendirmesiyle ve tanısal genetik çalışmalarla konulmaktadır¹⁰⁹. Çalışmamızda miyojenik olgularda elektron mikroskopik incelemede mitokondriyal değişikliklere ek olarak kontraktıl sistemde de hasar izlenmiştir. Hücrelerde miyofibril kaybı ve bu alanların genişlemiş endoplazma retikulumu sisternaları, T tübülleri, dejenere olmuş mitokondriyonlar ve glikojen tanecikleri ile doldurulduğu gözlenmiştir. Bu bulgular EM ile yapılan eski çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bulguların ciddiyeti olgular arasında değişiklik göstermektedir fakat LF ve PF ile EM bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde aponevrotik pitozis üzerine elektron mikroskopik çalışma bulunmamaktadır. Ancak Kase ve arkadaşları

involüsyonel pitozis olgularında oksidatif stres markerlarının normal olgulara ve konjenital pitozis hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir¹⁰⁰. Reaktif oksijen ürünleri hücre aktivitesi sonucu oluşan serbest radikallerdir. Normal şartlarda hücredeki üretimleri ve temizlenmeleri dengededir. Düşük konsantrasyonda antioksidan enzimleri ve diğer koruyucu sistemleri uyarırlar. Ayrıca fizyolojik koşullarda kas hücrelerinde büyüme, çoğalma, diferansiasyon ve adaptasyonu regüle ettikleri gösterilmiştir¹¹⁰. Yaşlanma, oksidatif stres ve mitokondri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna göre hücre içinde biriken reaktif oksijen ürünleri mitokondri ve mitokondriyal DNA'da hasara neden olarak mitokondriyal fonksiyonu bozmaktadır. Bu da hücre içinde daha çok reaktif oksijen ürünü birikmesine ve daha da artan mitokondriyal hasara neden olarak bir kısır döngü yaratmaktadır¹¹¹. Oksidatif hasar ile ilişkili olduğu bildirilen mitokondriyal değişiklikler arasında mitokondrilerde şişme ve krista yapısında bozulma bulunmaktadır¹⁰¹. Çalışmamızda ultrastrüktürel bozulma miyojenik pitozis olgularının %57'sinde, aponevrotik grubun ise %78'inde izlenmiştir. Mitokondri çapı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde aponevrotik pitozis grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda involüsyonel aponevrotik olgularda görülen mitokondriyal ultrayapısal değişiklikler oksidatif stres kaynaklı olabilir. Ancak elektron mikroskopik inceleme yapılan aponevrotik pitozis olgularımızın 2 tanesi konjenital veya erken başlangıçlıdır ve bu olgularda görülen mitokondri hasarının patogenezinde artmış oksidatif stres yeterli bir açıklama olmayabilir.

Bulgularımız ayrıca aponevrotik olgularda da kontraktıl elemanların yapısında miyojenik pitozis ile benzer patolojik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Her iki grupta da miyofibril kaybı ve eşlik eden aşırı glikojen birikimi bulunmaktadır. Ayrıca çocuklukta başlayan aponevrotik pitozisi olan bir hastada lipid birikimi de saptanmıştır. Bir başka aponevrotik olguda ise merkezi çekirdek yerleşimi saptanmıştır. Her iki gruptaki elektron mikroskopik bulgular benzer bulunmuştur, ancak bu bulgular spesifik değildir. Oksidatif stres dışında bu değişiklikleri açıklayacak bir diğer mekanizma kronik kontraksiyon hasarı olabilir. Kısa süreli eksantrik kontraksiyonun veya uzun

süren dayanıklılık egzersizlerinin kas hasarına neden olabileceği bilinmektedir. İskelet kasının bu tür hasarlarla başa çıkabilecek tamir ve adaptasyon kapasitesi bulunmaktadır fakat bu rejenerasyon sürecinin tamamlanması için kas dokusunun dinlenmeye ihtiyacı vardır. Aponevrotik pitoziste aponevroz defekti nedeniyle Müller kası yeterince gerilememekte ve levator kasının uzun süreli tonik kasılmasından sorumlu kas lifleri yeterince uyarılamamaktadır. Konjenital pitoziste ise bu görevdeki kas liflerinin disgenezise uğradığı düşünülmektedir.^{30, 112} Bu nedenlerle pitotik olgularda geriye kalan aktif kas lifleri devam eden kontraktıl stres altında olabilir. Grobler ve ark. uzun süreli kas hasarına maruz kalmış sporcularda fokal alanlarda miyofibril kaybı, Z çizgilerinde kayma, mitokondrilerde genişleme, hücre içi glikojen ve yağ birikimi göstermişlerdir ¹¹³. Bu sporcuların kas gücünde belirgin bir kayıp görülmemektedir, ancak uzun süreli dayanıklılık egzersizlerini tolere edememe şikayetleri gelişmektedir. Benzer bir mekanizma pitozis kas kesitlerinde görülen bulgular için açıklayıcı olabilir.

Çalışmamızda miyojenik olguların %37'si ve aponevrotik olguların %31'i olmak üzere levator rezeksiyon materyallerinin toplamda %32'sinde ışık mikroskopisinde kas dokusu saptanmamış, yalnızca aponevroz ile uyumlu düzenli sıkı bağ dokusu izlenmiştir. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Kase ve ark. çalışmalarında 14 involüsyonel pitozis hastasının 4'ünde çizgili kas dokusu izole edebildiklerini belirtmişlerdir ¹⁰⁰. Surve ve ark. da konjenital dismiyojenik pitozis olgularının %77'sinde histolojik incelemede kas saptayamamışlardır ¹⁰⁶. Aponevrotik olgularda bu durumun sebebi LF'nun iyi olması ve pitozisin görece hafif olması nedeniyle daha kısa aponevroz dokusu rezeke edilmesi olabilir. Miyojenik olgularda ise kasın disgenetik olması sebebiyle aponevroz distalinde kas dokusu normal olgulardan daha seyrek izleniyor olabilir. Çalışmamızda yarı ince kesitlerin levator aponevrozu eksizyon materyallerinin en proksimalinden elde edilmesi diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda kas dokusu saptanmasının sebebi olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında olgu sayısının sınırlı olması ve sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması yer almaktadır. Literatürde bu konuda yayınlanmış diğer makalelerde de benzer kısıtlılıklar görülmektedir. Hasta

olguların levator rezeksiyon materyallerinde çizgili kas dokusu ya bulunmamaktadır ya da yapısal ve immünohistokimyasal tetkiklerin birlikte yapılmasına izin vermeyecek kadar az miktarda saptanmaktadır^{100,106}. Ayrıca levator cerrahisi sırasında elde edilen dokular levator kasının yalnızca anterior ve inferior lifleri hakkında bilgi vermektedir. Sağlıklı olgulara ait kas dokusu ise etik nedenlerden ötürü nadiren elde edilebilmektedir, bu nedenle diğer iskelet kaslarından yapısal olarak farklı olduğu bilinen levator kasının histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri hakkında elimizde yeterince bilgi bulunmamaktadır⁸⁷. Çalışmamızın güçlü yönleri arasında ise tüm eksizyonların tek cerrah (B.H.) tarafından yapılması, tüm mikroskobik incelemelerin ise aynı gözlemciler tarafından (P.K., B.K.) gerçekleştirilmesi bulunmaktadır. Gözlemcilerin olgulara kör olmaları değerlendirme sırasında gözlemci biası oluşmasının önüne geçmiştir. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla çalışmamız aponevrotik pitozis olgularının elektron mikroskobik özelliklerinin sistematik olarak değerlendirildiği ve kontrol grubuyla (miyojenik pitozis) karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda aponevrotik ve konjenital dismiyojenik pitozis olgularında ışık ve elektron mikroskopisi ile kas hasarı bulguları gözlenmiştir. Konjenital miyojenik pitozis grubundaki bulgularımız literatür ile uyumludur, ancak izlenen histolojik kas hasarı bulgularının disgenezis tanısına yönlenebilmesi için ek embriyolojik ve genetik çalışmalar gereklidir. Aponevrotik pitoziste esas patoloji levator aponevrozunda olsa ve kas fonksiyonu korunmuş olsa da mikroskopik düzeyde devam eden bir kas hasarı görülmektedir. Işık mikroskopisinde kas dokuda azalma aponevrotik olguların da bir kısmında saptanmıştır. Ancak bağ dokuda artış hastalığın mekanizmasıyla da uyumlu olarak dismiyojenik pitoziste aponevrotik pitozise göre daha belirgindir. Her iki pitozis grubu için de mikroskopik değişikliklerin hastalık patogenezini daha iyi aydınlatması için ilave biyogenetik ve immünohistokimyasal çalışmalar gerekmektedir. Ek olarak kendine özgü yapısal ve fizyolojik özellikleri olan levator palpebra superior kasının bu özelliklerinin daha iyi anlaşılması elde edilen patolojik verilerin daha doğru değerlendirilmesine imkan sağlayacaktır.

7. ÖZET

Amaç

Konjenital dismiyojenik ve aponevrotik blefaropitozis hastalarının levator cerrahisi sırasında eksize edilen levator aponevrozu materyallerinin ışık ve elektron mikroskopisi ile incelenmesi.

Gereç ve Yöntemler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında konjenital dismiyojenik veya aponevrotik blefaropitozis tanısı ile levator rezeksiyonu uygulanan 28 hastanın 28 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Detaylı hikayenin ardından tüm olguların görme keskinliği, kapak fonksiyonu, ön ve arka segment muayeneleri yapılmıştır. Levator cerrahisi sırasında aponevroz dokusunun proksimalinden 2X5 mm büyüklüğünde doku eksize edilmiştir. Işık ve elektron mikroskopisinde (EM) kasın varlığı ve hasar kriterleri açısından kalitatif ve kantitatif değerlendirmeler yapılmıştır.

Bulgular

Olgular ortalama yaşı $26,0 \pm 25,6$ olan 17 kadın ve 11 erkek hastadan oluşmaktaydı. 15 (%53,6) olgu konjenital dismiyojenik, 13 (%46,4) olguya aponevrotik pitozis tanısı konuldu. Işık mikroskopisinde 19 (%68) olguda çizgili kas dokusu izlendi, 9 (%32) olguda yalnızca aponevroz ile uyumlu bağ doku görüldü. Her iki grupta hücrelerde ayrılma, hücre içinde sitoplazmik boşalma ve merkezde yerleşik çekirdekler görüldü. Kas dokusunun tüm keside oranı miyojenik pitozis grubunda olguların %50'sinde %75, %20'sinde %50, ve %30'unda %25; aponevrotik grupta ise olguların %56'sında %100, %11'inde %50 ve %33'ünde %25 idi (ki kare $p=0,01$). Elektron mikroskopisinde her iki grupta Z çizgi hizalanmasında bozulmanın eşlik ettiği fokal miyofibril kaybı izlendi. Bu kayıp alanları genişlemiş endoplazma retikulumu sisternaları, T tübülleri, dejenere olmuş mitokondriyonlar ve glikojen tanecikleri ile doldurulmuştu. Miyojenik ve aponevrotik gruplar arasında Z çizgilerinin

hızalanması, T túbüllerde genişleme, mitokondri hasarı açısından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ki kare $p=1,0$ $0,2$ $0,63$). Fonksiyonel veriler ile mikroskopik bulgular arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tartışma

Çalışmamızda konjenital dismiyojenik ve aponevrotik pitozis olgularında ışık ve elektron mikroskopisi ile kas hasarı bulguları gözlenmiştir. Literatürde dismiyojenik pitoziste kas fibrillerinin kaybı hastalığın bir kas disgenezi olması ile açıklanmıştır, ancak patogenezin tam olarak aydınlatılması için embriyolojik ve genetik çalışmalar gereklidir. Aponevrotik pitoziste esas patoloji aponevrozda olsa da mikroskopik düzeyde kas hasarının olduğu görülmektedir. Bu hastalarda daha önce oksidatif stres markerlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. İzlediğimiz ultrayapısal değişiklikler artmış oksidatif stres hasarına ya da kronik kontraktıl strese bağlı olabilir; mikroskopik verilerin immunohistokimyasal çalışmalar ile birlikte değerlendirilmesi patofizyolojik sürecin daha iyi aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler

Miyojenik blefaropitozis, aponevrotik blefaropitozis, ışık mikroskopisi, elektron mikroskopisi, histoloji, patoloji

8. SUMMARY

Purpose

To evaluate the levator aponeurosis materials of the patients with dismyogenic and aponeurotic blepharoptosis under light and electron microscopy.

Materials and Methods

Twenty eight eyes of 28 patients who underwent levator resection surgery between June 2015 and January 2018 in Ankara University Faculty of Medicine Ophthalmology Department were included in this study. After acquiring a detailed history, all patients underwent examinations for visual acuity, and evaluation of eyelid functions, anterior and posterior chambers. A tissue 2X5 mm in size was obtained from the most proximal part of the excised aponeurosis during the levator resection surgery. Qualitative and quantitative evaluations for the presence and morphology of muscle fibers were performed using light and electron microscopy (EM).

Findings

Seventeen female and 11 male patients with a mean age of $26,0 \pm 25,6$ years were enrolled in the study. 15 (53,6%) of the patients were diagnosed as congenital dismyogenic ptosis and 13 (46,4%) were diagnosed as aponeurotic ptosis. Light microscopy revealed striated muscle tissue in 19 (68%) of the cases, connective tissue compatible with aponeurosis was observed in 9 (32%). Splitting of cells, cytoplasmic emptying and internally located nuclei were observed in both groups. The percentage of muscle tissue in the samples was 75% in 50% of the cases, 50% in 20% of the cases, and 25% in 30% of the cases in myogenic group. In aponeurotic group percentage of the muscle was 100% in 56% of the cases, 50% in 11% of the cases, and 25% in 33% of the cases (chi square $p=0,01$). Electron microscopy revealed focal myofibrillar loss accompanied by Z line disorganisation in both groups. These fibrillar loss areas were focussed by dilated sarcoplasmic reticulum, T

tubules, glycogen and degenerating mitochondria. There was not a significant difference between the groups regarding Z line organisation, T tubule dilatation, and mitochondrial damage (chi square $p=1,0$ $0,2$ $0,63$, respectively). There was not any significant correlation between the functional and microscopic findings.

Discussion

In this study, morphologic muscle fiber damage indicators were observed in both myogenic and aponeurotic ptosis patients. The decreased amount of muscle fibers is explained as a muscle disgenesis in the literature, yet embriologic and genetic studies are necessary to confirm this theory. Although the main site involved in aponeurotic ptosis is levator aponeurosis, there seems to be a muscle damage in the microscopic level. Oxidative stress markers were shown to be elevated in aponeurotic ptosis previously. The ultrastructural changes seen in these cases can be explained with increased oxidative stress or chronic contractile stress. Combination of microscopic findings with immunohistochemical studies will be helpful for a better understanding of the patogenesis.

Keywords

Myogenic blepharoptosis, aponeurotic blepharoptosis, light microscopy, electron microscopy, histology, pathology

9. KAYNAKLAR

1. Ahmad SM, Della Rocca RC. Blepharoptosis: evaluation, techniques, and complications. *Facial Plast Surg*. 2007;23(3):203-215.
2. Lim JM, Hou JH, Singa RM, et al. Relative incidence of blepharoptosis subtypes in an oculoplastics practice at a tertiary care center. *Orbit*. 2013;32(4):231-234.
3. Jockin YM. Blepharoptosis in childhood. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(3):55-71.
4. Beard C. Blepharoptosis: clinical evaluation and therapeutic rationale. *Int Ophthalmol Clin*. 1970;10(1):97-115.
5. Anderson RL, Gordy DD. Aponeurotic defects in congenital ptosis. *Ophthalmology*. 1979;86(8):1493-1500.
6. Ismail AR, Cates CA, Mullins RF, et al. Autosomal dominant early onset aponeurotic ptosis and corneal limbal vascularization in a three-generation family. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007;23(6):484-486.
7. Sand JP, Zhu BZ, Desai SC. Surgical Anatomy of the Eyelids. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016;24(2):89-95.
8. Lam VB, Czyz CN, Wulc AE. The brow-eyelid continuum: an anatomic perspective. *Clin Plast Surg*. 2013;40(1):1-19.
9. Pandit S, Ahuja MS. Gross and microscopic study of insertion of levator palpebrae superioris and its anatomical correlation in superior palpebral crease formation and its clinical relevance. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(4):330-336.
10. Hwang K, Huan F, Kim DJ. Levator sheath revisited. *J Craniofac Surg*. 2012;23(5):1476-1478.
11. Ng SK, Chan W, Marcet MM, et al. Levator palpebrae superioris: an anatomical update. *Orbit*. 2013;32(1):76-84.
12. Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA, et al. Embryologic and Fetal Development of the Human Eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016;32(6):407-414.
13. Kontis TC, Papel ID, Larrabee WF. Surgical anatomy of the eyelids. *Facial Plast Surg*. 1994;10(1):1-5.
14. Branham G, Holds JB. Brow/Upper lid anatomy, aging and aesthetic analysis. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015;23(2):117-127.
15. Dark AJ, Durrant TE, McGinty F, et al. Tarsal conjunctiva of the upper eyelid. *Am J Ophthalmol*. 1974;77(4):555-564.
16. Vestal KP, Rathbun JE, Seiff SR. Anatomy of the terminal nerves in the upper eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1994;10(1):1-5.
17. Kung NH, Van Stavern GP. Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. *Semin Neurol*. 2015;35(5):539-548.
18. Jin C, Yin F, Lin M, et al. GPR48 regulates epithelial cell proliferation and migration by activating EGFR during eyelid development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4245-4253.
19. Meng Q, Mongan M, Carreira V, et al. Eyelid closure in embryogenesis is required for ocular adnexa development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7652-7661.
20. Sevel D. The origins and insertions of the extraocular muscles: development, histologic features, and clinical significance. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:488-526.
21. Pawlina W. Wolters Kluwer.
22. Kierszenbaum LA, Tres, L.L. *Histology and Cell Biology an Introduction to Pathology*. Philadelphia, USA: Elsevier 2016.

23. Kjellgren D, Stal P, Larsson L, et al. Uncoordinated expression of myosin heavy chains and myosin-binding protein C isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4188-4193.
24. Campbell SP, Williams DA, Frueh BR, et al. Contractile activation characteristics of single permeabilized fibres from levator palpebrae superioris, orbicularis oculi and vastus lateralis muscles from humans. *J Physiol.* 1999;519 Pt 2:615-622.
25. Skarf B. Normal and Abnormal Eyelid Function. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro Ophthalmology: Wolters Kluwer:*1177-1182.
26. Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(2):387-400.
27. Evinger C, Shaw MD, Peck CK, et al. Blinking and associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits. *J Neurophysiol.* 1984;52(2):323-339.
28. Wouters RJ, van den Bosch WA, Stijnen T, et al. Conjugacy of eyelid movements in vertical eye saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(13):2686-2694.
29. Ban R, Matsuo K, Osada Y, et al. Reflexive contraction of the levator palpebrae superioris muscle to involuntarily sustain the effective eyelid retraction through the transverse trigeminal proprioceptive nerve on the proximal Mueller's muscle: verification with evoked electromyography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(1):59-64.
30. Hirasawa C, Matsuo K, Kikuchi N, et al. Upgaze eyelid position allows differentiation between congenital and aponeurotic blepharoptosis according to the neurophysiology of eyelid retraction. *Ann Plast Surg.* 2006;57(5):529-534.
31. Griepentrog GJ, Diehl N, Mohny BG. Amblyopia in childhood eyelid ptosis. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1125-1128 e1121.
32. Griepentrog GJ, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and demographics of childhood ptosis. *Ophthalmology.* 2011;118(6):1180-1183.
33. JE. R. Eyelid surgery. Boston: Little, Brown & Co 1990.
34. McMullan TF, Robinson DO, Tyers AG. Towards an understanding of congenital ptosis. *Orbit.* 2006;25(3):179-184.
35. Thapa R, Karmacharya PC, Nepal BP. Etiological pattern of blepharoptosis among patients presenting in teaching hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2006;45(162):218-222.
36. Ruggiero L, Fiorillo C, Nesti C, et al. Sporadic chronic progressive external ophthalmoplegia with single large mitochondrial DNA deletion and neurogenic findings. *J Neurol.* 2017;264(3):597-599.
37. Kang MJ, Yim HB, Hwang HB. Two cases of myotonic dystrophy manifesting various ophthalmic findings with genetic evaluation. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(7):535-537.
38. Ikeda KS, Iwabe-Marchese C, Franca MC, Jr., et al. Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(3):183-188.
39. Kozachek JW, Wilson FJ. Oculopharyngeal dystrophy: ultrastructure of muscles distinct from the primary myopathy. *Acta Neuropathol.* 1982;57(1):7-12.
40. Grigg J. Extraocular muscles: relationship of structure and function to disease. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27(6):369-370.
41. Sommer N, Melms A, Weller M, et al. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol.* 1993;84(4):309-333.
42. Mullaney P, Vajsar J, Smith R, et al. The natural history and ophthalmic involvement in childhood myasthenia gravis at the hospital for sick children. *Ophthalmology.* 2000;107(3):504-510.
43. Cooymans P, Al-Zuhaibi S, Al-Senawi R, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Oman J Ophthalmol.* 2010;3(2):70-74.
44. Jones LT, Quickert MH, Wobig JL. The cure of ptosis by aponeurotic repair. *Arch Ophthalmol.* 1975;93(8):629-634.

45. Hosal BM, Ayer NG, Zilelioglu G, et al. Ultrasound biomicroscopy of the levator aponeurosis in congenital and aponeurotic blepharoptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20(4):308-311.
46. Latting MW, Huggins AB, Marx DP, et al. Clinical Evaluation of Blepharoptosis: Distinguishing Age-Related Ptosis from Masquerade Conditions. *Semin Plast Surg*. 2017;31(1):5-16.
47. Martin PA, Rogers PA. Congenital aponeurotic ptosis. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1988;16(4):291-294.
48. Pereira LS, Hwang TN, Kersten RC, et al. Levator superioris muscle function in involutional blepharoptosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(6):1095-1098.
49. Lai HT, Weng SF, Chang CH, et al. Analysis of Levator Function and Ptosis Severity in Involutional Blepharoptosis. *Ann Plast Surg*. 2017;78(3 Suppl 2):S58-S60.
50. Walton KA, Buono LM. Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(6):357-363.
51. Bertino RE, Wesbey GE, Johnson RJ. Horner syndrome occurring as a complication of chest tube placement. *Radiology*. 1987;164(3):745.
52. Barbut D, Gold JP, Heinemann MH, et al. Horner's syndrome after coronary artery bypass surgery. *Neurology*. 1996;46(1):181-184.
53. Davagnanam I, Fraser CL, Miszkiel K, et al. Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. *Eye (Lond)*. 2013;27(3):291-298.
54. Weinstein JM, Zweifel TJ, Thompson HS. Congenital Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(6):1074-1078.
55. Kuramoto Y, Sasaki Y, Tagami H, et al. Congenital Horner's syndrome. *Arch Dermatol*. 1989;125(8):1145-1146.
56. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, et al. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):651-659.
57. Engelhardt J, Berge J, Cuny E, et al. Oculomotor nerve palsy induced by internal carotid artery aneurysm: prognostic factors for recovery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(7):1103-1111.
58. Chhabra MS, Golnik KC. Recovery of ocular motor cranial nerve palsy after herpes zoster ophthalmicus. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(1):20-22.
59. Hiramatsu Y, Kotani T, Takeuchi T, et al. Microscopic polyangiitis complicated by oculomotor nerve palsy. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(2):221-224.
60. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Cause and prognosis in 1,000 cases. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):76-79.
61. Schumacher-Feero LA, Yoo KW, Solari FM, et al. Third cranial nerve palsy in children. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(2):216-221.
62. Pratt SG, Beyer CK, Johnson CC. The Marcus Gunn phenomenon. A review of 71 cases. *Ophthalmology*. 1984;91(1):27-30.
63. Francis IC, Loughhead JA. Bell's phenomenon. A study of 508 patients. *Aust J Ophthalmol*. 1984;12(1):15-21.
64. Patipa M. Visual field loss in primary gaze and reading gaze due to acquired blepharoptosis and visual field improvement following ptosis surgery. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(1):63-67.
65. Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, et al. Clinical Utility of Acetylcholine Receptor Antibody Testing in Ocular Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1170-1174.
66. SooHoo JR, Davies BW, Allard FD, et al. Congenital ptosis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):483-492.

67. Quaranta-Leoni FM, Sposato S, Leonardi A, et al. Timing of surgical correction for the treatment of unilateral congenital ptosis: Effects on cosmetic and functional results. *Orbit*. 2017;1-6.
68. Cahill KV, Bradley EA, Meyer DR, et al. Functional indications for upper eyelid ptosis and blepharoplasty surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2510-2517.
69. Scott GI. Operative treatment of congenital ptosis; report of 25 operations. *Br J Ophthalmol*. 1952;36(7):362-372.
70. Johnson CC. Blepharoptosis: a general consideration of surgical methods; with the results in 162 operations. *Am J Ophthalmol*. 1954;38(2):129-162.
71. Berke RN. Results of resection of the levator muscle through a skin incision in congenital ptosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1959;61(2):177-201.
72. Fox SA. Surgery in ptosis. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(1):186.
73. Meltzer MA, Elahi E, Taupeka P, et al. A simplified technique of ptosis repair using a single adjustable suture. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1889-1892.
74. Frueh BR, Musch DC, McDonald HM. Efficacy and efficiency of a small-incision, minimal dissection procedure versus a traditional approach for correcting aponeurotic ptosis. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2158-2163.
75. Allard FD, Durairaj VD. Current techniques in surgical correction of congenital ptosis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):129-133.
76. Berke RN. A Simplified Blaskovics Operation for Blepharoptosis: Results in 91 Operations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1951;49:297-350.
77. Jordan DR, Anderson RL. The aponeurotic approach to congenital ptosis. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(4):237-244.
78. Paris GL, Quickert MH. Disinsertion of the aponeurosis of the levator palpebrae superioris muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(3):337-340.
79. Edmonson BC, Wulc AE. Ptosis evaluation and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38(5):921-946.
80. Becerra EM, Blanco G, Muinos Y, et al. [Surgical treatment of acquired myogenic eyelid ptosis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(6):359-364.
81. Scoppettuolo E, Chadha V, Bunce C, et al. British Oculoplastic Surgery Society (BOPSS) National Ptosis Survey. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1134-1138.
82. Cates CA, Tyers AG. Outcomes of anterior levator resection in congenital blepharoptosis. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 6):770-773.
83. Berlin AJ, Vestal KP. Levator aponeurosis surgery. A retrospective review. *Ophthalmology*. 1989;96(7):1033-1036; discussion 1037.
84. McCulley TJ, Kersten RC, Kulwin DR, et al. Outcome and influencing factors of external levator palpebrae superioris aponeurosis advancement for blepharoptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(5):388-393.
85. Wu SY, Ma L, Huang HH, et al. Analysis of visual outcomes and complications following levator resection for unilateral congenital blepharoptosis without strabismus. *Biomed J*. 2013;36(4):179-187.
86. S D-E. The eyelids. *System of Ophthalmology*. 1964.
87. Baldwin HC, Manners RM. Congenital blepharoptosis: a literature review of the histology of levator palpebrae superioris muscle. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18(4):301-307.
88. Sutula FC. Histological changes in congenital and acquired blepharoptosis. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 2):179-184.

89. Isaksson I, Mellgren J. Pathological-anatomical changes in the levator palpebrae sup. muscle in congenital blepharoptosis. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1961;51(Suppl 144):157-160.
90. Isaksson I. Studies on congenital genuine blepharoptosis. Morphological and functional investigations of the upper eyelid. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1962;72:1-121.
91. Kuwabara T, Cogan DG, Johnson CC. Structure of the muscles of the upper eyelid. *Arch Ophthalmol.* 1975;93(11):1189-1197.
92. Hornblass A, Adachi M, Wolintz A, et al. Clinical and ultrastructural correlation in congenital and acquired ptosis. *Ophthalmic Surg.* 1976;7(1):69-76.
93. Lemagne JM, Colonval S, Moens B, et al. [Anatomical modification of the levator muscle of the eyelid in congenital ptosis]. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1992;243:23-27.
94. Clark BJ, Kemp EG, Behan WM, et al. Abnormal extracellular material in the levator palpebrae superioris complex in congenital ptosis. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(11):1414-1419.
95. Edmunds B, Manners RM, Weller RO, et al. Levator palpebrae superioris fibre size in normals and patients with congenital ptosis. *Eye (Lond).* 1998;12 (Pt 1):47-50.
96. Wabbels B, Schroeder JA, Voll B, et al. Electron microscopic findings in levator muscle biopsies of patients with isolated congenital or acquired ptosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(10):1533-1541.
97. Iljin A, Zielinska A, Karasek M, et al. Structural abnormalities in the levator palpebrae superioris muscle in patients with congenital blepharoptosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38(4):283-289.
98. Shore JW, McCord CD, Jr. Anatomic changes in involutional blepharoptosis. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(1):21-27.
99. Kim CY, Lee SY. Distinct features in Koreans with involutional blepharoptosis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1693-1699.
100. Kase S, Noda M, Yoshikawa H, et al. Oxidative stress in the levator aponeurosis in Asian involutional blepharoptosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2014;30(4):290-294.
101. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J Clin Invest.* 2008;118(2):789-800.
102. Trepout S, Messaoudi C, Perrot S, et al. Scanning transmission electron microscopy through-focal tilt-series on biological specimens. *Micron.* 2015;77:9-15.
103. Winey M, Meehl JB, O'Toole ET, et al. Conventional transmission electron microscopy. *Mol Biol Cell.* 2014;25(3):319-323.
104. Cherkashin N, Denneulin T, Hytch MJ. Electron microscopy by specimen design: application to strain measurements. *Sci Rep.* 2017;7(1):12394.
105. Ismail AR, Cates CA, Mullins RF, et al. Autosomal dominant early onset aponeurotic ptosis and corneal limbal vascularization in a three-generation family. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23(6):484-486.
106. Surve A, Sharma MC, Pushker N, et al. A study of changes in levator muscle in congenital ptosis. *Int Ophthalmol.* 2018.
107. Sang-Hwan Lee S-MH, Hyung-Do Kim, Min-Kyu Hwang, Min-Wook Kim, Jong-Seo Lee, Hwai-Woong Kim. Histological Changes in Levator Aponeurosis According to Blepharoptosis and Aging. *Archives of Aesthetic and Plastic Surgery.* 2015;21(2):37-42.
108. Vincent AE, Ng YS, White K, et al. The Spectrum of Mitochondrial Ultrastructural Defects in Mitochondrial Myopathy. *Sci Rep.* 2016;6:30610.
109. Vogel H. Mitochondrial myopathies and the role of the pathologist in the molecular era. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(3):217-227.

110. Scicchitano BM, Pelosi L, Sica G, et al. The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle. *Mech Ageing Dev.* 2018;170:37-44.
111. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012:646354.
112. Matsuo K, Osada Y, Ban R. Electrical stimulation to the trigeminal proprioceptive fibres that innervate the mechanoreceptors in Muller's muscle induces involuntary reflex contraction of the frontalis muscles. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013;47(1):14-20.
113. Grobler LA, Collins M, Lambert MI, et al. Skeletal muscle pathology in endurance athletes with acquired training intolerance. *Br J Sports Med.* 2004;38(6):697-703.

