

Albinizm: Oküler Genetik Çalışmalar

Albinism: Ocular Genetic Studies

¹Burcu YAKUT / ORCID No: 0000-0003-2791-5684

²Dilan ÇOLAK / ORCID No: 0000-0003-1621-9448

¹Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0536

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uğur Mumcu Mahallesi, Belediye Sokak, No:7 Sultangazi/İSTANBUL

Tel./Phone: +92124532000 **E-posta/E-mail:** burcuykt@hotmail.com

ÖZ

Albinizm, melanin pigmentinin sentez, dağılım veya taşınma aşamalarındaki genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal bir hastalık grubudur. Oküler albinizm, pigment epitel dokularının etkilenmesiyle ortaya çıkan görme bozuklukları, foveal hipoplazi, nistagmus ve stereopsis kaybı gibi klinik bulgularla karakterizedir. Melanin biosentezinde görev alan birçok gen tanımlanmış olup, bu genlerdeki mutasyonların fenotipik etkileri moleküler tanı ve genotip-fenotip ilişkisinin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Oküler genetik çalışmalar, albinizmin alt tiplerini belirlemenin yanı sıra, hastalığın seyri, tanısal netlik, taşıyıcılık tespiti ve prenatal tanı açısından da kritik bilgiler sunmaktadır. Son yıllarda özellikle GPR143, TYR, OCA2, SLC45A2 ve DCT gibi genlere yönelik yapılan analizler, farklı klinik görünimleri açıklamada yol gösterici olmuş, bazı olgularda ise yeni mutasyonlar tanımlanmıştır. Ayrıca, genetik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, foveal gelişim anomalileri ile retinada sinir liflerinin anormal yönelmesi arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konmuştur. Bu derlemede, albinizmin genetik temelleri, gözle ilişkili klinik yansımaları ve tanı-tedavi yaklaşımlarındaki güncel genetik perspektifler ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Albinizm, oküler albinizm, genetik mutasyon, foveal hipoplazi, GPR143, TYR

Abstract

Albinism is a group of inherited disorders caused by genetic defects in the synthesis, distribution, or transport of melanin pigment. Ocular albinism, in particular, is characterized by clinical findings such as visual impairment, foveal hypoplasia, nystagmus, and loss of stereopsis due to the involvement of pigmented epithelial tissues. Numerous genes involved in melanin biosynthesis have been identified, and mutations in these genes play a crucial role in molecular diagnosis and in understanding genotype-phenotype correlations. Ocular genetic studies are critical not only for defining subtypes of albinism but also for clarifying prognosis, enabling accurate diagnosis, identifying carriers, and facilitating prenatal diagnosis. Recent analyses targeting genes such as GPR143, TYR, OCA2, SLC45A2, and DCT have provided significant insights into the clinical diversity of the disease, and novel mutations have also been reported in some cases. Additionally, the advancement of genetic diagnostic techniques has shed light on the relationship between foveal developmental anomalies and misrouting of retinal ganglion cell axons. This review discusses the genetic basis of albinism, its ocular manifestations, and current genetic perspectives in diagnosis and management strategies.

Keywords: Albinism, ocular albinism, genetic mutation, foveal hypoplasia, GPR143, TYR

Giriş

Albinizm terimi, Latince “beyaz” anlamına gelen “albus” kelimesinden türetilmiştir. “Albino” kelimesi ise Portekizce kökenli olup, ilk kez 1660 yılında albinizmlili Afrikalı bireyleri tanımlamak için kullanılmış, daha sonra diğer dillere yayılmıştır; günümüzde ise albinizm terimi “albino” terimine tercih edilmektedir.^{1,2} Albinizm, melanin pigmentinin biyosentezindeki doğuştan gelen bozukluklar sonucu göz, deri ve/veya saçta pigmentasyonun genel veya kısmi azalması ya da tamamen yokluğu ile karakterize, klinik ve genetik açıdan heterojen bir grup kalıtsal hastalığa verilen isimdir.³ Bu durum, etkilenen dokularda melanin miktarının azalmasına veya hiç olmamasına yol açar. Albinizm temel olarak iki ana gruba ayrılır: Okülökutanöz albinizm (OKA) ve oküler albinizm (OA). OKA, saç, deri ve gözü birlikte etkileyen, melanin pigmentinin yapımındaki bozuklukların eşlik ettiği kalıtsal bir hastalık grubudur ve genellikle otozomal resesif kalıtım gösterir. OA ise, pigmentasyon eksikliğinin esas olarak gözlerle sınırlı olduğu ve en yaygın formunun X’e bağlı kalıtıldığı bir durumdur.⁴

Melanin pigmenti, pigmentasyondan sorumlu olmasının yanı sıra ultraviyole (UV) ışığının zararlı etkilerine karşı önemli bir bariyer görevi görür. Melanin eksikliği olan bireylerde, hastalığın tipine ve dolayısıyla pigmentasyonun derecesine bağlı olarak gözde foveal hipoplazi, nistagmus, görme keskinliğinde azalma, şaşılık, kırma kusurları ve fotofobi gibi çeşitli görme bozuklukları gelişir. Ayrıca, bu hastalar deride artan UV hassasiyeti nedeniyle güneş yanıklarına daha yatkındır ve melanom dahil cilt kanseri gelişimi açısından da daha yüksek risk altındadırlar.⁵ Albinizmlili bireylerin büyüme ve gelişme hızları, zekâ seviyeleri ve fertiliteleri genellikle normaldir.⁶

Albinizm Patogenezi (Melanin Sentezi)

Albinizmin temelinde, melanosit adı verilen özelleşmiş hücreler tarafından sentezlenen melanin pigmentinin üretimindeki veya dağılımındaki bozukluklar yatar. Melanositler, embriyonik gelişim sırasında nöral krestten köken alan ve derinin epidermis tabakası, saç folikülleri, gözde iris ve retina pigment epiteli (RPE), iç kulak ve leptomeninksler gibi çeşitli dokulara göç eden hücrelerdir. Melanin biyosentezi, melanositlerin içinde bulunan ve lizozomla ilişkili organeller (LRO) olarak kabul edilen melanozom adı verilen zarla çevrili büyük organellerde gerçekleşir.⁷ Melanozomlar, melaninin sentezi, depolanması ve komşu hücrelere transferinden sorumludur.

Melanin pigmentinin kendisi, karmaşık bir polimer olup başlıca iki ana tipi bulunur: koyu kahverengi/siyah renkli ömelanin ve sarı/kırmızımsı feomelanin. Gözdeki RPE esas olarak ömelanin içerirken, deri ve saçtaki melanin tipi ve miktarı bireyin genetik yapısına göre değişir.⁸

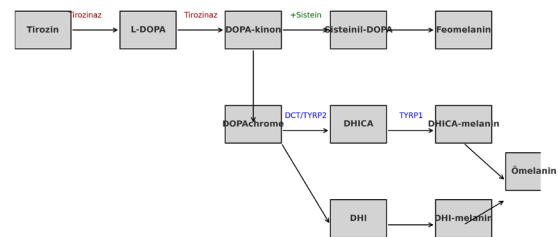
Melanin biyosentez yolu, tirozin amino asidinin bir dizi enzimatik reaksiyonla melanine dönüştürülmesini içerir ve bu sürecin merkezinde tirozinaz (TYR) enzimi yer alır. TYR, bakır içeren bir enzim olup, melanin sentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı olan L-tirozinin L-3,4-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) hidroksilasyonunu ve ardından L-DOPA’nın DOPAKinona oksidasyonunu katalize eder. Bu aşamadan sonra, L-sistein varlığına veya yokluğuna bağlı olarak yolak ömelanin veya feomelanin üretimine doğru yönelir.⁹

Ömelanin Sentezi

L-sistein yokluğunda, DOPAKinon bir dizi enzimatik ve spontan reaksiyonla ömelanine dönüştürülür. Bu süreçte, tirozinaz (TYR) dışında, dopakrom tautomeraz (DCT, TYRP2 olarak da bilinir; OKA8 ile ilişkili) ve tirozinazla ilişkili protein 1 (TYRP1, DHICA oksidaz olarak da bilinir; OKA3 ile ilişkili) gibi diğer melanozomal enzimler de rol oynar. TYRP1’in insan melanositlerindeki kesin enzimatik rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da, tirozinazı stabilize ettiği ve melanozom olgunlaşmasında görev aldığı düşünülmektedir.¹⁰

Feomelanin Sentezi

Ortamda L-sistein bulunduğunda, DOPAKinon sistein ile reaksiyona girerek sisteinil-DOPA’yı oluşturur ve bu da bir dizi enzimatik reaksiyonla feomelanine dönüşür.¹¹ Bu basamaklar Şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1: Melanin biyosentezi

Melanin biyosentez sürecinin düzenlenmesinde çeşitli faktörler rol oynar. Melanositlerdeki melanokortin-1 reseptörü (MC1R) ve onun ligandı olan alfa-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH), sitokinler ve büyüme faktörleri bu düzenleyici mekanizmalarda yer alır. Ayrıca, melanozom içi pH da melanogenez için kritik bir faktördür. Premelanozomlar asidik bir pH sergilerken, olgun (evre III-IV) melanozomlar nötr bir pH'a sahiptir.¹² OCA2 geni tarafından kodlanan P proteini ve SLC45A2 geni tarafından kodlanan MATP

(membranla ilişkili taşıyıcı protein), melanozom pH'ının düzenlenmesinde ve/veya tirozinaz gibi melanozomal proteinlerin doğru bir şekilde işlenip melanozomlara taşınmasında önemli roller üstlenirler.¹³

Albinizmde patogeneze, bu karmaşık melanin biyosentez yolağındaki veya melanozomların gelişimi ve fonksiyonundaki herhangi bir basamakta meydana gelen genetik bir kusurdan kaynaklanır. Bu kusurlar, ilgili genlerdeki mutasyonlar sonucu spesifik enzimlerin veya proteinlerin yokluğuna, azalmış aktivitesine veya hatalı işlev görmesine yol açarak melanin üretiminin azalmasına veya tamamen durmasına neden olur. Sonuç olarak, gözler, deri ve/veya saçta hipopigmentasyon ve buna bağlı klinik bulgular ortaya çıkar.

Albinizm Sınıflaması

Albinizm, klinik bulguların ve altta yatan genetik nedenlerin çeşitliliği nedeniyle geniş bir yelpazede sınıflandırılmaktadır. Temel olarak, etkilenen dokulara göre OKA ve OA olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Ayrıca, albinizmin diğer sistemik bulgularla birlikte görüldüğü sendromik formlar da bulunmaktadır. Thomas ve ark.'larından uyarlanan Tablo 1 ve Tablo 2'de albinizm tipleri ve bulguları özetlenmiştir.¹⁴

Diğer Nadir Sendromlar

Waardenburg sendromu (özellikle Tip II), Tietz sendromu, Cross sendromu gibi bazı diğer nadir genetik sendromlar da albinizm veya kısmi albinizm özelliklerini içerebilir.¹⁵

Albinizm Spektrumunda Diğer Durumlar

FHONDA (foveal hipoplazi, optik sinir dekusasyon defektleri ve anterior segment disgenезisi): SLC38A8 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve albinizmin tipik oküler gelişimsel anomalilerini (fovea hipoplazisi, optik sinirlerin hatalı yönelmesi, nistagmus) gösterirken, pigmentasyon bozukluğu bulunmaz. Bu durum, albinizmle ilişkili oküler patolojilerin pigment eksikliğinden bağımsız olarak da gelişebileceğini göstermesi açısından önemlidir.¹⁶

Albinoidizm: Cilt, saç ve gözlerdeki pigmentasyonun normalden daha az olduğu ancak bireyi OKA veya OA türleri kadar ciddi şekilde etkilemeyen, otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtılabilen hafif albinizm formudur.¹⁷

Tablo 1: Sendromik olmayan okülokutanöz ve oküler albinizm sınıflaması

Gen	Bozukluk	Tüm OKA olgularındaki oran	Açıklamalar
TYR	OKA1	%42	OKA1A: TYR enzimi tamamen etkisizdir; ciddi pigment eksikliği mevcuttur. OKA1B: TYR aktivitesi azalır; pigment miktarı değişkendir.
OCA2	OKA2	%28	"Kahverengi OKA" dahil geniş fenotip aralığı. Sahra altı Afrika kökenli bireylerde yaygındır.
TYRP1	OKA3	%2,1	"Rufous" albinizm olarak bilinir; kızıl-sarı saç, kırmızımsı ten, mavi/kahverengi iris görülmektedir. Afrika popülasyonunda daha yaygındır.
SLC45A2 (MATP)	OKA4	%11	Japonya'da yaygındır; çoğu bireylerde pigment eksikliği hafiftir, foveal yapılar ve görme keskinliği normal olabilir.
SLC24A5	OKA6	%3	Göz bulguları diğer OKA tipleriyle benzerdir. Bazı bireylerde bronzlaşma görülebilir. Saç rengi ise beyaz-kahverengi arasında değişkendir.
LRMDA	OKA7	%<1	Az sayıda bildirilmiş olgu mevcuttur.
DCT (TYRP2)	OKA8	%<1	Nadir; saç ve ciltte hafif hipopigmentasyon ile ilişkilidir.
GPR143 (OA1)	OA1	%7	Sadece oküler hipopigmentasyon görülür. Taşıyıcılarda "çamur sıçraması" fundus görünümü mevcuttur.

OKA: Okülokutanöz albinizm, OA: Oküler albinizm, TYRP1: Tirozinazla ilişkili protein 1

Tablo 2: Sendromik okülokutanöz albinizm-genler ve klinik özellikler

Genler	Sendrom	Tüm OKA olgularındaki oran	Ayırt edici klinik özellikler
HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, DTNBP1	Hermansky-Pudlak sendromu (HPS)	%4	Çocuklarda infantil nistagmus; saç rengi beyaz-kahverengi; cilt rengi aile bireylerinden açık. Görme keskinliği düşüktür, foveal hipoplazi görülür. Kanama diyatezi, pulmoner fibroz, kolit, immün yetmezlik olabilir
LYST	Chediak-Higashi sendromu	%<1	Kısmi OKA bulguları, immün yetmezlik ve kanama diyatezi
MLPH, MYO5A, RAB27A	Griscelli sendromu	%<1	Gümüş gri saç, değişken göz bulguları. GS1: nörolojik bozukluk, GS2: immün ve/veya nörolojik bozukluk, GS3: her ikisi yok

OKA: Okülokutanöz albinizm

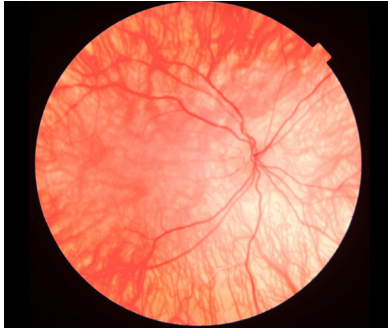
Geçmişte kullanılan tirozinaz pozitif/negatif gibi fenotipik sınıflandırmalar, genetik temelli tanıların artmasıyla birlikte yerini büyük ölçüde moleküler genetik sınıflandırmaya bırakmıştır.

Tanı Yöntemleri

OKA tanısı, klinik değerlendirme ve gözlemlerle konulur. Cilt ve saç rengi, ailenin pigmentasyon öyküsü ve göz muayenesi temel ipuçlarını sağlar. Hafif ve parsiyel pigment kaybı durumlarında saç mikroskopisi gibi yardımcı yöntemler kullanılabilir.

Göz muayenesinde, iris transillüminasyon testi önemli bir bulgudur. Bu testte irisin pigment kaybı nedeniyle ışık geçirme özelliği artar. Ancak transillüminasyon farklı hastalıklarda da (iridosiklit, Fuchs üveiti, pigment dispersiyon sendromu, Marfan sendromu vb.) görülebileceği için ayırıcı tanı yapılmalıdır.¹⁸

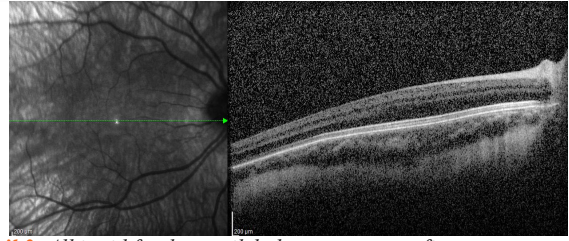
Fundus muayenesinde foveal hipoplazi, retina pigmentinde azalma ve koroidal damarların belirginleşmesi karakteristiktir (Şekil 2). Hafif olgularda VEP (görsel uyarılmış potansiyeller) testi, optik sinir çaprazlanma anomalilerini saptamada yardımcıdır. VEP'te monoküler uyarıya alınan asimetrik yanıt, albinizm için spesifik bir bulgudur. ERG (elektroretinografi) genellikle normaldir.¹⁹



Şekil 2: Albinoid fundus

Optik koherens tomografi (OKT), foveal yapıların değerlendirilmesinde etkili ve non-invaziv bir yöntemdir. OKA hastalarının büyük çoğunluğunda foveal hipoplazi saptanabilir. Ancak bazı olgularda normal foveal koni yoğunluğu ve koni paketlenmesi görülebilir. Foveal hipoplazi, çukurlaşmanın olmaması ve retinanın dış tabakalarının korunmuş olması OKT ile detaylı şekilde değerlendirilebilir (Şekil 3).²⁰

Genetik analiz, klinik olarak doğrulanmış albinizm tanısını desteklemek, hastalığın alt tipini belirlemek ve prenatal/genetik danışmanlık sağlamak amacıyla yapılabilir.



Şekil 3: Albinoid fundus optik koherens tomografi görüntüsü

Bu testler, özellikle sendromik albinizm vakalarının tanımlanması ve aile içi taşıyıcılık araştırmaları açısından önemlidir.²¹

Okülökutanöz Albinizm (OKA) ve Oküler Genetik Bulgular

OKA, melanin biyosentezinde kalıtsal olarak azalma veya tam yokluk sonucu saç, deri ve gözlerde yaygın pigmentasyon bozukluğu ile karakterize bir grup hastalıktır.^{14,22} Tüm OKA tipleri otozomal resesif olarak kalıtılır.²³ Dünya genelinde tüm albinizm formlarının prevalansının yaklaşık 1/17.000 olduğu tahmin edilmekte olup, bu durum yaklaşık 70 bireyden birinin OKA geni taşıdığı anlamına gelmektedir.²⁴

Gözlerdeki melanin azalması, fovea hipoplazisi ve optik sinir liflerinin hatalı yönleneşmesi (misrouting) sonucu görme keskinliğinde azalmaya yol açar.²⁵ OKA'nın klinik belirtileri arasında çeşitli derecelerde konjenital nistagmus, iris hipopigmentasyonu ve transillüminasyonu, retina pigment epitelinde azalmış pigmentasyon, fovea hipoplazisi, genellikle 20/60 ile 20/400 arasında değişen görme keskinliği, kırma kusurları, renkli görme bozukluğu ve belirgin fotofobi bulunur.²⁶ Optik sinirlerin hatalı yönleneşmesi, şaşılık ve azalmış stereoskopik görmeye sonuçlanan karakteristik bir bulgudur.²⁵

OKA'nın klinik spektrumu değişkenlik gösterir; OKA1A, yaşam boyu tam melanin yokluğu ile en şiddetli tipi temsil ederken, OKA1B, OKA2, OKA3 ve OKA4 gibi daha hafif formlarda zamanla bir miktar pigment birikimi gözlenir.⁶ Farklı OKA tipleri farklı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklansa da, klinik fenotip her zaman ayırt edici olmayabilir; bu nedenle moleküler tanı, genetik danışmanlık için hem yararlı bir araç hem de temel bir gerekliliktir.

OKA genetik olarak heterojen bir durum olup, farklı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu kapsamda, TYR genindeki mutasyonlar OKA1'e neden olur. OKA2 (eski adıyla P geni) genindeki mutasyonlar OKA2'ye yol açmaktadır. TYRP1 genindeki mutasyonlar OKA3 ile sonuçlanırken, SLC45A2 (MATP olarak da bilinir) genindeki mutasyonlar ise OKA4'ü oluşturur. Bu dört ana OKA tipi, klinik olarak tanımlanan vakaların büyük çoğunluğunu teşkil eder (Tablo 1).

OCA1

OCA tiplerinden ilki olan OCA1 (MIM 203100), kromozom 11q14.3 üzerinde yer alan ve tirozinaz enzimini kodlayan *TYR* (MIM 606933) genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bu gen, yaklaşık 65 kb genomik DNA'yı kapsayan 5 ekzondan meydana gelir ve 529 amino asitlik bir protein kodlar. Tirozinaz (TYR; EC 1.14.18.1), bakır içeren bir enzim olup, melanin biyosentez yolunun ilk iki adımını katalize ederek tirozini L-dihidroksifenilalanine (DOPA) ve ardından DOPakinona dönüştürür. *TYR* genindeki mutasyonlar tirozinaz aktivitesini tamamen ortadan kaldırarak OCA1A tipine yol açarken, enzimin kısmi aktivitesine izin veren mutasyonlar ise zamanla bir miktar melanin pigmenti birikimine olanak tanıyan OCA1B tipine neden olur. *TYR* geninde bugüne kadar yaklaşık 200 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Fare modelinde yapılan çalışmalarda, *Tyr* genindeki mutasyonların, Tyr proteininin endoplazmik retikulumda tutulmasına ve sonuç olarak erken yıkımına neden olduğu gösterilmiştir.^{27,28}

Klinik olarak, OCA1A'da saç, kirpikler ve kaşlar beyazdır; cilt beyazdır ve bronzlaşmaz. İrisler açık mavi ile neredeyse pembe renktedir ve tamamen transillümine olur. Pigment gelişimi olmaz ve amelanotik nevüsler bulunabilir. Semptomlar yaşa veya ırka göre değişiklik göstermez. Görme keskinliği genellikle 1/10 (Snellen) veya daha azdır ve fotofobi şiddetlidir. OCA1B'de ise saç ve cilt zamanla (1 ila 3 yıl sonra) bir miktar pigment geliştirebilir ve mavi irisler yeşil/kahverengiye dönebilir.²² Isıya duyarlı varyantlar, vücut kıllarının depigmente, el ve ayaklardaki kılların ise daha düşük sıcaklıklar nedeniyle pigmentli olmasıyla kendini gösterir. OCA1B'de görme keskinliği yaklaşık 2/10 (Snellen) düzeyindedir ve bu fenotip daha önce "sarı albinizm" olarak da bilinmekteydi.²⁹ Çoğu popülasyonda OCA1 prevalansı yaklaşık 1/40.000'dir, ancak Afrika kökenli Amerikalılar arasında oldukça nadirdir.

OCA2

Mutasyonları OCA2 fenotipine (MIM 203200) yol açan *OCA2* geni (eski adıyla P-gen, MIM 611409), 15q11.2-q12 bölgesinde yer alır ve yaklaşık 345 kb genomik DNA'yı kapsayan 24 ekzondan (23'ü kodlayıcı) oluşur; 838 amino asitlik bir protein kodlar. *OCA2* proteini, 12 adet öngörülen transmembran domaine sahip, 110 kDa ağırlığında integral bir melanozomal proteindir. Bu protein, melanozomların normal biyogenezi ile TYR ve TYRP1 gibi melanozomal

proteinlerin normal işlenmesi ve taşınması için önemlidir. İnsan hücre hattında stabil olarak eksprese edilen TYR, perinükleer kompartmanlarda tutulur; *OCA2* geninin birlikte ekspresyonu durumunda bu hatalı yerleşim düzeltilebilir.³⁰ *OCA2*'nin etkilerinden bazılarını melanozomlarda asidik bir pH'ı koruyarak gösterdiği düşünülmektedir. İnsan Gen Mutasyon Veritabanı'nda (HGMD) *OCA2* geninde OCA'ya neden olduğu belirtilen 72 mutasyon listelenmektedir.

Klinik açıdan OCA2'de kutanöz pigment miktarı değişiklik gösterebilir ve yenidoğanların neredeyse her zaman pigmentli saçları vardır. Nevüsler ve çiller yaygındır. İris rengi değişkendir ve OCA1A'da görülen pembe gözler genellikle OCA2'de bulunmaz. Görme keskinliği genellikle OCA1'den daha iyidir ve 3/10 (Snellen) düzeyine ulaşabilir. Afrikalılarda "kahverengi OCA", açık kahverengi saç ve ten rengi ile gri irislerle ilişkilidir; bu formda da görme keskinliği 3/10'a (Snellen) ulaşabilir.³¹

OCA2, dünya genelinde en yaygın formdur (Tablo 1). ABD'de genel prevalansı 1/36.000 olarak tahmin edilirken, Afrika kökenli Amerikalılar arasında bu oran yaklaşık 1/10.000'dir. Afrika'nın güney bölgelerinin bazı kısımlarında ise popülasyonun 1/3.900'ünü etkilemektedir. Afrika kökenli Siyah OCA hastalarında en sık görülen albinizm tipidir.²²

OCA3

OCA3 (MIM 203290), 9p23 lokusunda bulunan tirozinaz ilişkili protein 1'i (TYRP1, MIM 115501) kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. TYRP1 geni yaklaşık 17 kb genomik DNA'yı kapsar ve 536 amino asitlik bir protein kodlayan 8 ekzondan oluşur. TYRP1, melanin biyosentez yolunda bir enzim olup, 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asit (DHICA) monomerlerinin oksidasyonunu katalize ederek melanine dönüştürür. Fare melanositlerinde yapılan çalışmalar, Tyrp1'in Tyr'ı stabilize etme fonksiyonu gördüğünü ve Tyrp1'deki mutasyonların Tyr'ın olgunlaşmasında gecikmeye ve erken yıkımına neden olduğunu göstermiştir.³² Yakın zamana kadar OCA3 sadece Afrika kökenli bireylerde bilinmekteyken, günümüzde TYRP1 mutasyonları hem büyük bir Pakistanlı ailede hem de bir Kafkasyalı hastada tanımlanmıştır.^{33,34}

Klinik olarak OCA3, Afrika kökenli bireylerde kızıl saç ve kırmızımsı kahverengi ten (ksantizm) ile karakterize "Rufous (kızıl/pas rengi) OCA" olarak adlandırılan fenotipe yol açar. Bu tipte, hipopigmentasyonun gelişimi değiştirecek kadar yeterli olmaması nedeniyle görsel anomaliler her zaman saptanamayabilir. OCA3'ün Afrika'da 1/8.500 bireyi etkilediği bildirilmişken, Kafkasyalı ve Asyalı popülasyonlarda çok nadirdir.³⁵

OCA4

OCA4 (MIM 606574), membranla ilişkili taşıyıcı protein genindeki (MATP, SLC45A2 olarak da bilinir, MIM 606202) mutasyonlardan kaynaklanır. MATP geni, 5p13.3 kromozomal pozisyonunda haritalanan, yaklaşık 40 kb genomik DNA'yı kapsayan 7 ekzondan oluşur.²² 530 amino asitlik MATP proteini, 12 adet varsayılan transmembran domain içerir ve bitki sukroz taşıyıcılarına sekans ve yapısal benzerlik gösterir; melanozomal hücre hatlarında eksprese edilir. MATP'nin işlevi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, Medaka balığı (Japon pirinç balığı) üzerinde yapılan çalışmalar, MATP proteininin pigmentasyonda önemli bir rol oynadığını ve muhtemelen melanozomlarda bir membran taşıyıcısı olarak işlev gördüğünü göstermektedir (Şekil 3). MATP mutasyonları ilk olarak bir Türk OCA hastasında bulunmuş, o zamandan beri Alman, Japon ve Koreli OCA hastalarında da saptanmıştır.³⁶⁻³⁸

Klinik bulgular açısından OCA4, OCA2'den ayırt edilemez. OCA4'ün Alman albinizm hastalarının yaklaşık %5-8'ini, Japon hastaların ise %18'ini oluşturduğu bildirilmiştir (Tablo 1).³⁷

Oküler Albinizm (OA) ve Genetik Özellikler

OA, hipopigmentasyonun temel olarak gözlerle sınırlı olduğu, saç ve deri pigmentasyonunun ise normal veya normale yakın düzeyde korunduğu kalıtsal bir durumdur.³⁹ Gözlerdeki melanin miktarının gelişim sırasında azalması nedeniyle, OA'da da OCA'da gözlenenlere benzer şekilde iris ve retina pigment epitelinde azalmış pigmentasyon, fovea hipoplazisi, azalmış görme keskinliği, optik sinir liflerinin kiazmada hatalı çaprazlaşması (misrouting), nistagmus ve şaşılık gibi spesifik oküler değişiklikler tipik olarak mevcuttur. Geniş anlamda OA'nın başlıca iki genel formu tanımlanmıştır: X'e bağlı resesif Nettleship-Falls formu (OA1; MIM 300500) ve otozomal resesif oküler albinizm (AROA).⁴⁰ Bunlardan X'e bağlı oküler albinizm (OA1) alt tipinin prevalansı en az 1/60.000 olarak bildirilmektedir.⁴¹

X'e Bağlı Oküler Albinizm (OA1)

En sık karşılaşılan oküler albinizm tipi olan OA1, X kromozomu üzerinde bulunan *GPR143* (G protein-coupled receptor 143; eski adıyla *OAI* olarak da bilinir) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.⁴² X'e bağlı resesif

kalıtım paterni gösterdiği için genellikle erkek bireyler etkilenir. Etkilenen erkeklerde klinik olarak sadece oküler hipopigmentasyon mevcuttur; ancak oküler fenotip OA ve OCA arasında örtüşebilir.⁴ Hücresel düzeyde, OA1'li bireylerin retinal pigment epiteli (RPE), deri, iris ve koroid melanositlerinde normalden daha az sayıda ve anormal şekilde büyümüş melanozomlar (makro-melanozomlar) bulunur. İlginç bir şekilde, patoloji gözle sınırlı olmasına rağmen, makro-melanozomlar hem gözde hem de deride mevcut olabilir.^{4,18}

Etkilenen erkeklerde OA1'in klinik özellikleri arasında değişken derecelerde fotofobi, azalmış görme keskinliği (genellikle 20/100 veya daha düşük), nistagmus, şaşılık, sıklıkla yüksek kırma kusurları, transillümine olabilen mavi veya açık renkli irisler, albinoid fundus görünümü ve fovea hipoplazisi (sıklıkla makula ışık refleksinin yokluğu ile karakterize) yer alır. Taşıyıcı kadınlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, X kromozomu inaktivasyonunun (Lyonizasyon) bir sonucu olarak fundusta periferik ve maküler bölgede benekli (mottled) retina pigment değişiklikleri ("çamur sıçramış" fundus), ince iris transillüminasyon defektleri ve bazen fovea hipoplazisi gibi hafif bulgular gösterebilirler.^{43,44} Ayrıca, taşıyıcı kadınların klinik olarak normal görünen derilerinden alınan biyopsilerde de makro-melanozomlar saptanabilir ve bu bulgu, özellikle aile öyküsü olan ve belirsiz fundus bulguları olan kadınlarda tanıyı destekleyebilir.

GPR143 geni, yedi transmembran domaine sahip bir G protein-kenetli reseptör (GPCR) olan 404 amino asitlik bir proteini kodlar. Bu proteinin, RPE'nin apikal plazma membranında veya melanozom/lizozom gibi hücre içi veziküllerin membranında yerleştiği düşünülmektedir.⁴⁵ GPR143'ün ligandlarından biri olarak L-DOPA tanımlanmıştır ve bu reseptörün aktivasyonu, melanozom biyogenezinde, sayısında, büyüklüğünde ve olgunlaşmasında kritik bir rol oynar. GPR143 reseptöründeki fonksiyon kaybı veya L-DOPA tarafından yetersiz aktivasyonu, oküler albinizmdeki retina patolojisinin merkezinde yer alır ve özellikle makro-melanozom oluşumu gibi hücresel değişikliklere yol açar.⁴⁶ Bakker ve ark.⁴² tarafından önerilen retinal pigmentasyon yolağında GPR143, sendromik albinizm ve OCA'ya neden olan genlerin etkilediği L-DOPA üretiminden sonra gelen ve SLC38A8 (FHONDA sendromu) gibi genleri etkileyebilecek bir sinyal molekülü olarak konumlandırılmıştır.

Otozomal Resesif Oküler Albinizm (AROA)

AROA, daha nadir görülen bir OA formudur ve OCA ile ilişkili genler olan TYR, OCA2 (P geni) ve muhtemelen

TYRPI genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve bu durum aslında OKA'nın daha hafif bir fenotipik varyantı olarak kabul edilir.⁴⁷ AROA hastaları tipik OA bulgularını gösterirken, cilt ve saç pigmentasyonları göreceli olarak normal veya normale yakındır.

Albinizmle İlişkili Diğer Oküler Fenotipler: FHONDA Sendromu

Albinizmin oküler bulgularıyla dikkate değer benzerlikler gösteren ancak pigmentasyon anormallikleri olmaksızın ortaya çıkan bir durum da FHONDA sendromudur (foveal hipoplazi, optik sinir dekusasyon defektleri ve anterior segment disgenезisi; OMIM 607108).⁴⁸ Otozomal resesif kalıtılan bu sendrom, SLC38A8 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. FHONDA hastalarında nistagmus, şiddetli fovea hipoplazisi (genellikle derece 3 veya 4) ve optik sinir liflerinin hatalı yönlendirilmesi (misrouting) gibi albinizme özgü nöro-oftalmik bulgular tutarlı bir şekilde görülürken, iris, saç veya cilt pigmentasyonunda bir anormallik bulunmaz.⁴⁹ Bu durum, SLC38A8 geninin, GPR143 sinyal yolağının daha aşağı bir basamağında, özellikle nöral retina gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.

Albinizmde Güncel Oküler Genetik Çalışmalar

Albinizm tanısı ve alt tiplerinin kesin olarak belirlenmesinde moleküler genetik analizler, son yıllarda tanı sürecinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Albinizmin altında yatan genetik çeşitliliğin giderek daha iyi anlaşılması, tek gen odaklı analizlerden, birden fazla geni aynı anda inceleyebilen çoklu gen panellerine ve hatta daha kapsamlı genomik testlere (tüm ekzom veya tüm genom dizilemesi gibi) doğru bir geçişi zorunlu kılmıştır. Bu bölümde, okülökutanöz, oküler ve sendromik albinizm formlarındaki güncel genetik çalışmalara ve bu çalışmaların tanısal süreçteki yerine odaklanılacaktır.

Okülökutanöz Albinizmde Güncel Genetik Çalışmalar

OKA şüphesi olan bireylerde altta yatan genetik nedenin tespiti, modern moleküler biyoloji tekniklerinin tanı alanına entegrasyonu ile önemli ölçüde başarıya ulaşmıştır. OKA vakalarında genetik tanıya ulaşma oranı (tanısal verim), çalışılan popülasyonun etnik çeşitliliği ve uygulanan genetik test yöntemlerinin kapsamına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle yüksek seviyelerdedir.²¹ Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde farklı etnik

kökenlerden gelen ve OKA ön tanısı alan pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, genetik tanı oranı %76 olarak rapor edilmiştir.²¹ Benzer şekilde, İtalya'dan geniş bir OKA hastası kohortunda yapılan bir başka kapsamlı araştırmada ise, incelenen hastaların %95'inden fazlasında en az bir hastalığa neden olan mutasyonun saptandığı bildirilmiştir (OKA tanılı hastaların %62.2'sinde iki veya daha fazla mutasyon, %33.3'ünde bir mutasyon).⁵⁰ Günümüzde OKA tanısında, özellikle bilinen tüm albinizm genlerini veya en azından en sık sorumlu tutulanları (TYR, OCA2, TYRPI, SLC45A2 gibi) içeren çoklu gen panelleri (multigene panels) sıklıkla ilk basamak testler arasında yer almaktadır.¹⁴ Daha karmaşık veya tanı konulamayan vakalarda ise tüm ekzom dizileme (WES) veya tüm genom dizileme (WGS) gibi daha geniş kapsamlı genomik yaklaşımlar devreye girmektedir. Bu modern genetik testler, yalnızca klasik OKA tiplerini değil, aynı zamanda OKA5-OKA8 gibi daha ender görülen formları ve Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) gibi OKA'nın bir bileşeni olabildiği sendromik durumları da tarayabilme potansiyeline sahiptir.

Albinizme yol açan genlerdeki mutasyonların dağılımı ve sıklığı, coğrafi bölgeler ve etnik popülasyonlar arasında önemli farklılıklar sergileyebilmektedir. Genel bir kural olarak, TYR (OKA1'den sorumlu) ve OCA2 (P geni; OKA2'den sorumlu) genleri, birçok farklı toplulukta OKA'nın en yaygın genetik nedenleri olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, ABD'deki çeşitli etnik grupları kapsayan bir çalışmada, OKA vakalarında en sık OCA2 (%28) ve TYR (%20) genlerinde patojenik varyantlar tespit edilmiştir.²¹ Buna karşın, İtalyan OKA hastalarında yapılan bir araştırmada, TYR genindeki mutasyonlar %73.3 gibi çok daha baskın bir oranda bulunmuş, OCA2 (P geni) mutasyonları ise %13.3 ile diğer bazı popülasyonlara göre daha düşük bir frekansta gözlenmiştir.⁵⁰ TYRPI (OKA3'ten sorumlu) ve SLC45A2 (MATP; OKA4'ten sorumlu) genlerindeki mutasyonlar genellikle daha az sıklıkta rapor edilmekle birlikte, belirli etnik gruplarda (örneğin, TYRPI Afrika kökenlilerde, SLC45A2 ise Japon popülasyonunda daha sık) veya genel hasta popülasyonunda dikkate değer bir yüzdeyi oluşturabilirler.³⁵ Devam eden genetik araştırmalarla sıkça yeni mutasyonlar da tanımlanmaktadır.

OKA fenotipiyle başvuran bireylerde, Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) gibi altta yatan sendromik bir albinizm formunun varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır, zira bu durumlar ciddi sistemik komplikasyonlarla seyredebilir (örneğin, HPS'de kanama bozuklukları, akciğer fibrozisi, granülomatöz kolit; Chediak-Higashi sendromunda immün yetmezlik, tekrarlayan enfeksiyonlar). Chan ve ark.²¹ yaptıkları ABD kohortunda OKA şüpheli hastaların

%9'unda HPS ile ilişkili genetik varyantlar saptamışlardır; bu bulgu, geniş kapsamlı genetik panellerin önemini vurgulamaktadır. Genetik testler sonucunda saptanan “önemi belirsiz varyantların” (VUS) periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi ve sınıflandırılması, tanısı verimi artırmada önemli bir stratejidir; bu yaklaşımla bir çalışmada genel tanısı verimin %66'dan %70'e yükseldiği gösterilmiştir. Buna rağmen, hastaların yaklaşık %25-30'unda genetik neden henüz tam olarak aydınlatılamamaktadır. Bu “çözülmemiş” vakalarda, genlerin kodlama yapmayan bölgelerindeki mutasyonlar, büyük genomik yeniden düzenlenmeler veya henüz tanımlanmamış yeni genler rol oynuyor olabilir; bu durum, bu hastalarda tanıya ulaşabilmek için tüm genom dizileme veya RNA dizileme gibi daha ileri genomik analizlerin ve yeni aday gen araştırmalarının yapılmasını gerektirmektedir.⁵¹

Oküler Albinizmde Güncel Genetik Çalışmalar

OA şüphesi olan bireylerde genetik tanıya ulaşma oranı, OKA kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür; örneğin ABD merkezli bir çalışmada OA için tanısı verim %33 olarak saptanırken, OKA'da bu oran %76 bulunmuştur. OA tanısında birincil hedef gen, X'e bağlı Nettleship-Falls oküler albinizmine (OA1) neden olan GPR143 olup, güncel multigen panelleri genellikle bu geni içerir. GPR143 mutasyonlarının tüm albinizm vakalarının yaklaşık %7'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Otozomal resesif oküler albinizm (AROA) ise OKA genlerindeki (TYR, OCA2, TYRP1) mutasyonlardan kaynaklanır ve OKA'nın hafif bir varyantı olarak kabul edilir; bu durum, AROA şüphesinde OKA gen panellerinin de tanısı değer taşıdığını gösterir.²¹

OA'da daha düşük genetik tanı oranının altında yatan nedenler arasında, OA'nın hafif OKA formlarıyla klinik fenotipik örtüşmesi, GPR143 geninin standart dizilemeyle saptanamayan bölgelerindeki olası varyantlar, henüz tanımlanmamış diğer OA genlerinin varlığı ve Aland Adası göz hastalığı (CACNA1F) gibi OA benzeri bulgulara yol açan farklı genetik durumlarla karışabilmesi sayılabilir. Önemi belirsiz varyantların (VUS) GPR143 geninde yeniden sınıflandırılması, bazı vakalarda tanıya ulaşılmasını sağlayarak tanısı verimi artırabilmektedir. Ayırıcı tanıda önemli bir nokta da, SLC38A8 genindeki mutasyonların neden olduğu ve fovea hipoplazisi ile optik sinir yolu anomalileri gibi albinizm benzeri oküler bulgulara yol açan ancak pigmentasyon bozukluğu görülmeyen FHONDA sendromudur. Bu durum, GPR143 sinyal yolağının alt basamaklarında, nöral retina gelişiminde rol alan genlerin

de OA benzeri fenotiplerle ilişkili olabileceğini göstermekte ve pigmentasyon bulgusu olmayan vakalarda SLC38A8 analizinin önemini vurgulamaktadır.²²

Sendromik Albinizm Formlarında Güncel Genetik Çalışmalar

Albinizm bulgularıyla başvuran bir bireyde, özellikle ek sistemik belirtiler (örneğin, kanama eğilimi, tekrarlayan enfeksiyonlar, nörolojik sorunlar veya gelişimsel gerilik) mevcutsa, altta yatan sendromik bir albinizm formundan şüphelenilmelidir. Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ve Chediak-Higashi sendromu (CHS) bu duruma örnek teşkil eden başlıca sendromlardır. Bu sendromların erken ve doğru tanısı, multidisipliner yönetim ve prognoz açısından kritik öneme sahip olduğundan, genetik çalışmalar bu süreçte merkezi bir rol oynamaktadır.

Sendromik albinizm şüphesi durumunda, modern genetik tanı yaklaşımları genellikle birden fazla geni aynı anda analiz edebilen kapsamlı testleri içerir. Çoklu gen panelleri (multigene panels), tüm ekzom dizileme (WES) veya tüm genom dizileme (WGS) gibi yöntemler, albinizmin yanı sıra HPS, CHS ve Griscelli sendromu (GS) gibi durumlarla ilişkili genleri de taramak için kullanılmaktadır. HPS ile ilişkili olarak günümüzde bilinen en az 11 gen (HPS1 ila HPS11 arasında çeşitli BLOC ve AP kompleksi alt birimlerini kodlayan genler dahil) bulunmaktadır. Chediak-Higashi sendromu ise LYST (lizozomal trafik düzenleyici) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Griscelli sendromunun farklı tipleri de MYO5A, RAB27A ve MLPH gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. Klinik tablo ve ek bulgular (örneğin, kanama öyküsü, immün yetmezlik bulguları, saçın mikroskopik incelemesi) genellikle hangi genlerin öncelikli olarak inceleneceği veya geniş bir panelin mi yoksa daha hedefli bir testin mi uygun olacağı konusunda yol gösterir.⁵²

Albinizm ön tanısıyla genetik teste yönlendirilen kohortlarda yapılan çalışmalar, bu hastaların bir kısmında aslında altta yatan sendromik bir formun bulunduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, ABD'de farklı etnik kökenlerden oluşan bir pediatrik albinizm kohortunda yapılan bir çalışmada, hastaların %9'unda Hermansky-Pudlak sendromu ile ilişkili genlerde (HPS1, HPS5 ve HPS6 dahil) patojenik varyantlar saptanmıştır. Bu tür bulgular, özellikle sadece oküler bulgularla başvuran veya kutanöz bulguları hafif olan bazı HPS hastalarında, altta yatan sendromun genetik testler olmaksızın gözden kaçabileceğini göstermektedir. Genetik testlerle sendromik bir albinizm formunun kesin tanısının konulması, hastaların ve ailelerinin uygun tıbbi takibe (örneğin, HPS'de akciğer fonksiyon testleri ve kanama

parametrelerinin izlenmesi; CHS'de enfeksiyonlara karşı önlemler ve immünolojik değerlendirme) yönlendirilmesi ve doğru prognoz hakkında bilgilendirilmesi açısından hayati önem taşır.⁴²

Sendromik albinizmde yol açan genler genellikle lizozomla ilişkili organellerin (LRO) biyogenezi veya fonksiyonu, hücre içi vezikül transportu gibi temel hücresel süreçlerde rol oynayan proteinleri kodlar. Bu genlerdeki mutasyonların hücresel düzeydeki etkilerini ve hastalık mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Özellikle Hermansky-Pudlak sendromunda rol oynayan BLOC (Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex) ve AP-3 (adaptor protein-3) komplekslerinin, melanozomlar dahil olmak üzere LRO'ların biyogenezi ve hücre içi kargo taşınmasındaki rolleri yoğun bir şekilde incelenmektedir. Benzer şekilde, Chediak-Higashi sendromuna neden olan LYST proteininin, lizozomal trafik ve membranların füzyon/fisyon süreçlerindeki işlevleri de araştırma konusudur. Bu temel bilimsel çalışmalar, hastalıkların patofizyolojisini daha derinlemesine anlamamıza ve gelecekte potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak tanıyabilir. Ayrıca, genetik tanı yöntemleriyle halen nedeni saptanamayan albinizm ve ilişkili sendromik durumlar için yeni genlerin keşfedilmesine yönelik çalışmalar da devam etmektedir.^{14,42}

Albinizmde Genetik Danışmanlık

Albinizm tanısı konmuş bireyler ve aileleri için genetik danışmanlık, hastalığın kalıtım şekli, ailedeki tekrarlanma riskleri ve mevcut seçenekler hakkında bilgi edinilerek bilinçli kararlar alınmasına yardımcı olan temel bir süreçtir. Danışmanlık, albinizmin tipine göre (okülökutanöz, oküler veya sendromik) özelleştirilir.

Okülökutanöz Albinizmde Genetik Danışmanlık

OKA çoğu tipi otozomal resesif (OR) olarak kalıtılır; bu durumda etkilenen bireyin ebeveynleri genellikle klinik bulgu göstermeyen taşıyıcılardır. Her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu durumlarda, her bir çocuk için %25 OKA'lı olma, %50 asemptomatik taşıyıcı olma riski bulunur. OKA'lı bir bireyin tüm çocukları zorunlu taşıyıcı olacaktır ve eşlerinin taşıyıcılık durumuna göre etkilenmiş çocuk sahibi olma riskleri değerlendirilir. Ailedeki hastalığa neden olan mutasyonlar biliniyorsa, risk altındaki diğer akrabalar (örneğin, etkilenen bireyin ebeveynlerinin kardeşleri %50 taşıyıcılık riski taşır) için taşıyıcı testi mümkündür. Özellikle bazı toplumlarda belirli OKA genleri için taşıyıcı sıklığının

yüksek olması (örneğin, Afrika popülasyonlarında OCA2 için) dikkate alınmalıdır.^{14,22}

Oküler Albinizmde Genetik Danışmanlık

En sık görülen OA formu olan Nettleship-Falls tipi (OA1), GPR143 genindeki mutasyonlara bağlı olarak X'e bağlı resesif (XLR) kalıtılır. Bu durumda, etkilenen bir erkek çocuğun babası genellikle etkilenmemiş ve taşıyıcı değilken, annesi sıklıkla asemptomatik bir taşıyıcıdır (eğer ailede başka etkilenmiş birey varsa veya annede de novo mutasyon/germ hattı mozaizmi yoksa). Taşıyıcı bir annenin, her hamilelikte mutasyonu aktarma riski %50 olup, erkek çocuklar etkilenirken kız çocuklar taşıyıcı olur; taşıyıcı kızlar bazen hafif oküler bulgular (örneğin, fundusta mozaik pigmentasyon) gösterebilir. OA1'li bir erkek ise, mutant alleli tüm kız çocuklarına (taşıyıcı olurlar) aktarır ancak erkek çocuklarına aktarmaz. Ailedeki GPR143 mutasyonu biliniyorsa, risk altındaki kadın akrabalar için taşıyıcı testi yapılabilir. Otozomal resesif oküler albinizm (AROA) durumunda ise, kalıtım OKA genleri üzerinden OR olduğu için OKA'daki danışmanlık prensipleri geçerlidir.^{14,42}

Sendromik Albinizm Formlarında Genetik Danışmanlık

Albinizm, Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) veya Chediak-Higashi sendromu (CHS) gibi daha karmaşık sendromların bir parçası olduğunda, genetik danışmanlık özellikle önem kazanır. Bu sendromların çoğu otozomal resesif kalıtıldığı için, nonsendromik OKA'daki %25 tekrarlanma riski gibi temel OR kalıtım prensipleri burada da geçerlidir. Ancak bu durumlarda danışmanlık, albinizm bulgularının ötesine geçerek, sendroma eşlik eden ve hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen sistemik komplikasyonları (HPS'de kanama sorunları, akciğer fibrozisi; CHS'de immün yetmezlik, nörolojik problemler gibi) detaylıca kapsamalıdır. Ailelerin bu ek riskler, erken tanı, takip ve yönetim stratejileri konusunda bilgilendirilmesi esastır. Sendroma neden olan mutasyonlar ailede tanımlandıktan sonra, prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı (PGT) seçenekleri, sendromun ciddiyeti ve ailenin değerleri doğrultusunda ele alınabilir.²¹

Sonuç

Albinizm, melanin biyosentezindeki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan, oküler ve sıklıkla kutanöz hipopigmentasyonla karakterize heterojen bir

hastalık grubudur. Fovea hipoplazisi, nistagmus, iris transillüminasyonu, azalmış görme keskinliği ve optik yolların hatalı çaprazlaşması gibi ortak oküler bulgular, albinizmin tüm formlarında bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Güncel oküler genetik çalışmalar, çoklu gen panelleri ve tüm ekzom/genom dizileme gibi ileri moleküler tanı yöntemlerinin kullanımıyla albinizmin doğru tanısı, alt tiplendirilmesi ve benzer fenotipe sahip diğer durumlardan ayırt edilmesinde devrim yaratmıştır. Yapılan çalışmalarda, OKA formlarında tanısı verimin (%76 civarında) OA'ya kıyasla (%33 civarında) daha yüksek olduğu ve önemi belirsiz varyantların yeniden sınıflandırılmasının genel tanısı verimi artırdığı (%66'dan %70'e) gösterilmiştir. Sonuç olarak, albinizm alanındaki oküler genetik çalışmalar, hastalığın moleküler temellerinin anlaşılmasında, tanısı kapasitenin artırılmasında ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesinde merkezi bir role sahiptir. Genetik olarak tanı konulamayan vakaların çözülmesi, genotip-fenotip ilişkilerinin daha net bir şekilde ortaya konulması ve moleküler bulgulara dayalı potansiyel tedavi stratejilerinin araştırılması, albinizm alanındaki gelecekteki çalışmaların öncelikli hedefleri arasında yer almaya devam edecektir.

Kaynaklar

- Sorsby A. Noah; an albino. *Br Med J*. 1958;2(5112):1587-1589. doi:10.1136/bmj.2.5112.1587
- Bergsma DR, Brown KS. Animal models of albinism. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1976;12(3):409-413.
- Witkop CJ. Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Alabama J Med Sci*. 1979;16(4):327-330.
- Lewen RM. Ocular albinism. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill : 1960)*. 1988;106(1):120-121. doi:10.1001/archoph.1988.01060130126042
- Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer*. 1995;75(2 Suppl):667-673. doi:10.1002/1097-0142(19950115)75:2+<667::aid-cnrcr2820751409>3.0.co;2-i
- King RA, Summers CG. Albinism. *Dermatologic Clinics*. 1988;6(2):217-228.
- Wiryasermkul P, Moriyama S, Nagamori S. Membrane transport proteins in melanosomes: regulation of ions for pigmentation. *Biochim Et Biophys Acta Biomembranes*. 2020;1862(12):183318. doi:10.1016/j.bbmem.2020.183318
- Boulton ME. Studying melanin and lipofuscin in RPE cell culture models. *Experiment Eye Res*. 2014;126:61-67. doi:10.1016/j.exer.2014.01.016
- Rabey JM, Hefti F. Neuromelanin synthesis in rat and human substantia nigra. *J Neural Transmiss Parkinson's Dis Dement Sect*. 1990;2(1):1-14. doi:10.1007/bf02251241
- Lee H, Scott J, Griffiths H, Self JE, Lotery A. Oral levodopa rescues retinal morphology and visual function in a murine model of human albinism. *Pigment Cell Melan Res*. 2019;32(5):657-671. doi:10.1111/pcmr.12782
- Lopez VM, Decatur CL, Stamer WD, Lynch RM, McKay BS. L-DOPA is an endogenous ligand for OA1. *PLoS Biology*. 2008;6(9):e236. doi:10.1371/journal.pbio.0060236
- Ray K, Chaki M, Sengupta M. Tyrosinase and ocular diseases: some novel thoughts on the molecular basis of oculocutaneous albinism type 1. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):323-358. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.001
- Reinders A, Ward JM. Investigating polymorphisms in membrane-associated transporter protein SLC45A2, using sucrose transporters as a model. *Mol Med Rep*. 2015;12(1):1393-1398. doi:10.3892/mmr.2015.3462
- Thomas MG, Zippin J, Brooks BP. Oculocutaneous Albinism and Ocular Albinism Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle. Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
- Chiang PW, Spector E, McGregor TL. Evidence suggesting digenic inheritance of Waardenburg syndrome type II with ocular albinism. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149a(12):2739-2744. doi:10.1002/ajmg.a.33128
- Kruijt CC, Gradstein L, Bergen AA, et al. The Phenotypic and mutational spectrum of the FHONDA syndrome and oculocutaneous albinism: similarities and differences. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(1):19. doi:10.1167/iops.63.1.19
- Gragg GW. Albinoidism and albinism. *Birth Defect Origin Artic Series*. 1971;7(3):203-204.
- Sjödell L, Sjöström A, Abrahamsson M. Transillumination of iris and subnormal visual acuity-ocular albinism? *Br J Ophthalmol*. 1996;80(7):617-623. doi:10.1136/bjo.80.7.617
- Kumar A, Gottlob I, McLean RJ, Thomas S, Thomas MG, Proudlock FA. Clinical and oculomotor characteristics of albinism compared to FRMD7 associated infantile nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2306-2313. doi:10.1167/iops.10-5685
- Thomas MG, Kumar A, Kohl S, Proudlock FA, Gottlob I. High-resolution in vivo imaging in achromatopsia. *Ophthalmology*. 2011;118(5):882-887. doi:10.1016/j.opthta.2010.08.053
- Chan KS, Bohnsack BL, Ing A, et al. Diagnostic yield of genetic testing for ocular and oculocutaneous albinism in a diverse united states pediatric population. *Genes (Basel)*. 2023;14(1):135. doi:10.3390/genes14010135
- Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:43. doi:10.1186/1750-1172-2-43
- Lee ST, Nicholls RD, Schnur RE, et al. Diverse mutations of the P gene among African-Americans with type II (tyrosinase-positive) oculocutaneous albinism (OCA2). *Human Mol Genet*. 1994;3(11):2047-2051.
- Kromberg JG, Jenkins T. Prevalence of albinism in the South African negro. *South African Med J*. 1982;61(11):383-386.
- Creel D, O'Donnell FE, Jr., Witkop CJ, Jr. Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science (New York, NY)*. 1978;201(4359):931-933. doi:10.1126/science.684419
- Bouzas EA, Caruso RC, Drews-Bankiewicz MA, Kaiser-Kupfer MI. Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology*. 1994;101(2):309-314. doi:10.1016/s0161-6420(13)31336-0
- Toyofuku K, Wada I, Valencia JC, Kushimoto T, Ferrans VJ, Hearing VJ. Oculocutaneous albinism types 1 and 3 are ER retention diseases: mutation of tyrosinase or Tyrp1 can affect the processing of both mutant and wild-type proteins. *FASEB J*. 2001;15(12):2149-2161. doi:10.1096/fj.01-0216com
- Kwon BS, Haq AK, Pomerantz SH, Halaban R. Isolation and sequence of a cDNA clone for human tyrosinase that maps at the mouse C-albino locus. *Proc Nat Acad Sci Unit Stat Am*. 1987;84(21):7473-7477. doi:10.1073/pnas.84.21.7473

29. Manga P, Kromberg J, Turner A, Jenkins T, Ramsay M. In Southern Africa, brown oculocutaneous albinism (BOCA) maps to the OCA2 locus on chromosome 15q: P-gene mutations identified. *Am J Human Genet.* 2001;68(3):782-787. doi:10.1086/318800
30. Toyofuku K, Valencia JC, Kushimoto T, et al. The etiology of oculocutaneous albinism (OCA) type II: the pink protein modulates the processing and transport of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 2002;15(3):217-224. doi:10.1034/j.1600-0749.2002.02007.x
31. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature.* 1993;361(6407):72-76. doi:10.1038/361072a0
32. Box NF, Wyeth JR, Mayne CJ, O'Gorman LE, Martin NG, Sturm RA. Complete sequence and polymorphism study of the human TYRP1 gene encoding tyrosinase-related protein 1. *Mammalian Genome Offic J Int Mammal Genome Soc.* 1998;9(1):50-53. doi:10.1007/s003359900678
33. Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, et al. Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Human Genet* 1996;58(6):1145-1156.
34. Forshe T, Khaliq S, Tee L, et al. Identification of novel TYR and TYRP1 mutations in oculocutaneous albinism. *Clin Genet.* 2005;68(2):182-184. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00460.x
35. Rooryck C, Roudaut C, Robine E, Müsebeck J, Arveiler B. Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Res.* 2006;19(3):239-242. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00298.x
36. Inagaki K, Suzuki T, Ito S, et al. Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes. *Pigment Cell Res.* 2006;19(5):451-453. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00332.x
37. Rundshagen U, Zühlke C, Opitz S, Schwinger E, Käsmann-Kellner B. Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Human Mutat.* 2004;23(2):106-110. doi:10.1002/humu.10311
38. Suzuki T, Inagaki K, Fukai K, Obana A, Lee ST, Tomita Y. A Korean case of oculocutaneous albinism type IV caused by a D157N mutation in the MATP gene. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):174-175. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06403.x
39. O'Donnell FE, Jr., Hambrick GW, Jr., Green WR, Iliff WJ, Stone DL. X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill. : 1960).* 1976;94(11):1883-1892. doi:10.1001/archophth.1976.03910040593001
40. Schiaffino MV, Bassi MT, Galli L, et al. Analysis of the OAI gene reveals mutations in only one-third of patients with X-linked ocular albinism. *Human Mol Genet.* 1995;4(12):2319-25. doi:10.1093/hmg/4.12.2319
41. Rosenberg T, Schwartz M. X-linked ocular albinism: prevalence and mutations-a national study. *Eur J Human Genet.* 1998;6(6):570-577. doi:10.1038/sj.ejhg.5200226
42. Bakker R, Wagstaff EL, Kruijt CC, et al. The retinal pigmentation pathway in human albinism: not so black and white. *Prog Retin Eye Res.* 2022;91:101091. doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101091
43. Falls HF. Sex-linked ocular albinism displaying typical fundus changes in the female heterozygote. *Am J Ophthalmol.* 1951;34(5-2):41-50. doi:10.1016/0002-9394(51)90007-4
44. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Human Genet.* 1962;14(2):135-148.
45. Innamorati G, Piccirillo R, Bagnato P, Palmisano I, Schiaffino MV. The melanosomal/lysosomal protein OAI has properties of a G protein-coupled receptor. *Pigment Cell Res.* 2006;19(2):125-135. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00292.x
46. Goshima Y, Nakamura F, Masukawa D, Chen S, Koga M. Cardiovascular actions of DOPA mediated by the gene product of ocular albinism 1. *J Pharmacol Sci.* 2014;126(1):14-20. doi:10.1254/jphs.14r03cr
47. Schiaffino MV, d'Addio M, Alloni A, et al. Ocular albinism: evidence for a defect in an intracellular signal transduction system. *Nature Genetics.* 1999;23(1):108-112. doi:10.1038/12715
48. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, et al. Recessive mutations in SLC38A8 cause foveal hypoplasia and optic nerve misrouting without albinism. *Am J Human Genet.* 2013;93(6):1143-1150. doi:10.1016/j.ajhg.2013.11.002
49. Pott JW, Jansonius NM, Kooyman AC. Chiasmal coefficient of flash and pattern visual evoked potentials for detection of chiasmal misrouting in albinism. *Document Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 2003;106(2):137-143. doi:10.1023/a:1022526409674
50. Gargiulo A, Testa F, Rossi S, et al. Molecular and clinical characterization of albinism in a large cohort of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1281-1289. doi:10.1167/iov.10-6091
51. Yeo G, Burge CB. Maximum entropy modeling of short sequence motifs with applications to RNA splicing signals. *J Computat Biol.* 2004;11(2-3):377-394. doi:10.1089/1066527041410418
52. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nature Genetics.* 1996;14(3):307-311. doi:10.1038/ng1196-307



Uzm. Dr. Burcu YAKUT

1986 yılında Ankara'da doğmuştur. 2004 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başlamış, 2010 yılında mezun olmuş ve ardından 2011-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasını tamamlayarak göz hastalıkları uzmanı olmuştur. Uzmanlık sonrası Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde mecburi hizmetini tamamlamıştır. 2021 yılında Almanya Münster'de Zentrum für Refraktive Chirurgie'de IOFF bursu ile Kornea Hastalıkları üzerine gözlemci olarak çalışmış, 2024'te Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde Kornea Hastalıkları eğitimi almıştır. European Board of Ophthalmology Fellow (FEBO) ve Fellowship of International Council of Ophthalmology (FICO) unvanına sahiptir. Başlıca çalışma alanları kornea ve oküler yüzey hastalıkları, katarakt cerrahisidir. 2019 yılından bu yana Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göz hastalıkları uzmanı olarak görev yapmaktadır.