



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK GENETİK KLİNİĞİMİZDE 2010-2022 YILLARI ARASINDA
TAKİP ETTİĞİMİZ NÖROFİBROMATOZİS HASTALARININ
KLİNİK İZLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK
DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. Murat Can METİN

UZMANLIK TEZİ

İstanbul 2022



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK GENETİK KLİNİĞİMİZDE 2010-2022 YILLARI ARASINDA
TAKİP ETTİĞİMİZ NÖROFİBROMATOZİS HASTALARININ
KLİNİK İZLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK
DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. Murat Can METİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Huriye Nursel ELÇİOĞLU

İstanbul 2022

TEŞEKKÜR

Eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm ve tez aşamam süresince de sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Huriye Nursel Elçioğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın'ı

Asistanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen eğitim danışmanı hocam Doç. Dr. Eda Kepenekli'ye

Tez yazım süresince her konuda yardım eden Dr. Funda Atash'a

Bugünlere gelmemde sayısız desteği ve emeği olup beni destekleyen annem, babam ve kardeşime,

Bu uzun ve çoğu zaman zorlu geçen eğitim sürecinde tüm desteğini ve sevgisini sürekli bana hissettiren en iyi arkadaşım ve biricik eşim Dr. Gizem Elif Metin'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Murat Can Metin

İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	2
2.1 NÖROFİBROMATOZİS HASTALIĞI TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2.2 NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ	3
2.4. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ FENOTİPİK BENZER HASTALIKLARLA AYIRICI TANISI	5
2.4.1. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 FENOTİPİK (ALLELİK) VARYANLARI.....	7
2.5. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ GENETİĞİ (NF1; OMIM #162200)	8
2.6. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ PATOGENEZİ	9
2.7. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI	12
2.7.1. Café-au-lait Lekeleri	12
2.7.2. Çillenme	13
2.7.3. Nörofibromlar	14
2.7.4. Optik Yolak Gliomları (OYG)	15
2.7.5. Lisch Nodülleri.....	16
2.7.6. İskelet Displazileri	17
2.7.7. Pleksiform Nörofibromlar	18
2.7.8. Kardiyovasküler sistem bulguları	20
2.7.9. Nörolojik sistem bulguları ve Bilişsel-davranışsal problemler	21
2.7.10. Nörofibromatozis Tip 1 ile ilişkili Tümörler.....	21
2.8. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 RADYOLOJİK BULGULARI	22
2.9. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TAKİP VE TEDAVİ.....	24
2.9.1. Takip.....	24
2.9.2.Nörofibromatozis Tip 1’de Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık....	25

2.9.4. Tedavi.....	27
3. MATERYAL-METOT.....	28
3.1. MATERYAL.....	28
3.2. METOD	29
3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	29
3.2.2. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI	39
*: Çalışmadaki hastaların 18 yaş üzeri aile bireyleri	42
4.2. YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	43
4.3. GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	46
4.3. HASTALARIN RADYOLOJİK BULGULARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	48
5. TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ.....	60
7.KAYNAKÇA.....	63
8.EKLER.....	71

TABLO LİSTESİ

Tablo numarası

Sayfa numarası

Tablo 1. Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri ¹¹	3
Tablo 2. Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri Revize ¹²	4
Tablo 3. Sistemlere Göre Klinik Belirtiler ¹³	4
Tablo 4. NF-1 ilişkili maligniteler ⁷²	22
Tablo 5. Nörofibromatozis Tip 1'li çocuklarda izlem rehberi ⁴²	26
Tablo 6. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	32
Tablo 7. Nörofibratozis 1 Tanı kriterlerinin Görülme Sıklığı	33
Tablo 8. Takipli hastaların 1. Ve 2. Derece aile üyelerindeki 18 yaş üzeri vakalar	34
Tablo 9. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Boy Persentil Dağılımı	35
Tablo 10. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Ağırlık Persentil Dağılımı	36
Tablo 11. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Baş çevresi Persentil Dağılımı	36
Tablo 12. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların İskelet displazileri	37
Tablo 13. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Kranial Görüntüleme Bulguları	38
Tablo 14. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Genetik Test sonuçlarına Göre Patojenite ve Mutasyon Tipi Dağılımları	39
Tablo 15. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Varyantları	40
Tablo 16. Tüm vakaların genetik sonuçları ve semptomları	41
Tablo 17. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Lisch nodülü sıklığının karşılaştırılması	43
Tablo 18. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Pleksiform Nörofibrom sıklığının karşılaştırılması	43
Tablo 19. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Hipertansiyon sıklığının karşılaştırılması	44
Tablo 20. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Kutanöz Nörofibrom sıklığının karşılaştırılması	45
Tablo 21. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Optik Yolak Gliomu Saptanma sıklığının karşılaştırılması	45
Tablo 22. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Lisch nodülü açısından karşılaştırılması	46
Tablo 23. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Optik Yolak Gliomu (OPG) açısından karşılaştırılması	47
Tablo 24. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların İskelet Displazisi açısından karşılaştırılması	47
Tablo 25. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Kutanöz Nörofibrom açısından karşılaştırılması	48
Tablo 26. MRG'de FASİ bulunan ve bulunmayan hastaların öğrenme güçlüğü açısından karşılaştırılması	49
Tablo 27. MRG'de FASİ bulunan ve bulunmayan hastaların epilepsi görülme açısından karşılaştırılması	49
Tablo 28. Tanımlayıcı klinik bulguların çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil numarası

Sayfa numarası

Şekil 1.Kromozom 17	9
Şekil 2.Ras sinyal Yolağı Ligandın membran tirozin kinaz reseptörüne bağlanması Ras– guanozin difosfatın (GDP) Ras– guanozin trifosfata (GTP) dönüşümü ile sonuçlanır. Bu, diğer proteinlerin bir dizi aktivasyonuna yol açar. Sonuç olarak spesifik genlerin transkripsiyonu gerçekleşir. Shc, Grb2, SoS, Raf, Mek ve Erk; Ras sinyal yolağındaki diğer proteinlerdir.	11
Şekil 3.NF1 için NIH tanı kriterleri. A. Altı veya daha fazla CALM, çocuklarda> 5 mm ve postpubertal bireylerde> 15 mm; B. herhangi bir tipte iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom; C. aksiller ve/veya kasıklarda çillenme; D. optik glioma; E. iki veya daha fazla Lisch nodülü; F. sfenoid kanat displazisi veya psödoartroz; G. NF1 ile birinci derece akraba ³⁹	12
Şekil 4.Sırtta Multiple CALM (oklar) ve sağ skapula altında ve belin sağında kutanöz nörofibromlar (ok uçları) ⁴²	13
Şekil 5.Aksiller çillenme ⁴²	14
Şekil 6. Yakınlaştırılmış olan 9mm boyutlu sapsız kutanöz nörofibrom, ok ile gösterilen 12mm boyutlu globuler kutanöz nörofibrom. Globuler olan çevresindeki ciltten yükselmiştir, ama ikisi de benindir ⁴²	15
Şekil 7. Sağ optik yolağı etkileyen OYG ⁴²	16
Şekil 8. Lisch nodülleri ⁵²	17
Şekil 9. Anterolateral eğrilik, bacakta kortikal kalınlaşma ve medüller daralma ve psödoartroz ⁵³	18
Şekil 10. Lomber ve sakral foramenden çıkıp lumbosakral sinirler boyunca yayılan çoklu pNF ⁹	19
Şekil 11. Sol aksilla yanında pleksiform nörofibrom ⁴²	20
Şekil 12. Aksial MR görüntülemesi T2 ağırlıklı sekans .Serebellar pedünküllerde ve serebellumda tipik FASI (a,b), beyinsapı, serebral pedünküller ve hipokampüste (b,c), bazal ganglia (d-f) (beyaz oklar) ³⁶	23
Şekil 13. Örnek Aile Ağacı.....	34

KISALTMALAR LİSTESİ

NF: Nörofibromatozis

NF-1: Nörofibromatozis Tip 1

NF-2: Nörofibromatozis Tip 2

Nf1: Nörofibromatozis Tip 1 geni

CALM: Cafe-au-lait makülleri

SSS: Santral Sinir Sistemi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG: Ultrasonografi

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

OYG: Optik Yol Gliomu

CREB: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein

pNF: Pleksiform nörofibrom

MPNST: Malign periferik sinir kılıfı tümörleri

VEP: Görsel uyarılmış potansiyeller

MAPK: Mitojen aktive edilmiş protein kinaz

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

DEXA: Çift enerjili X ışını absorpsiyometri

GBM: Glioblastoma

MLPA: Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyon

GAP: GTPaz-aktive edici proteinler

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

FAOI: MR görüntülemelerde fokal alanlarda sinyal artmış yoğunluğu (unidentified bright object)

ACMG: The American College of Medical Genetics and Genomics

RMS: Rabdomiyosarkom

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ÖZET

Çocuk Genetik Kliniğimizde 2010-2022 yılları arasında takip ettiğimiz Nörofibromatozis hastalarının klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve Genetik Danışma verilmesi

Amaç: Çalışmamızda Nörofibromatozis tip 1 nedeniyle takip edilen hastaların klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi, takiplerinde dikkat edilmesi gereken durumların belirlenmesi ve genetik danışmanlık sağlanması planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız 2010-2022 yılları arasında 1987 NIH kriterlerine göre Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalında Nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif/prospektif olarak değerlendirilmesi, kontrolü gereken hastaların randevu ile çağrılıp gerekli tetkiklerinin ve değerlendirmelerin yapılması şeklinde planlanmıştır. Çalışmaya daha önceden genetik tetkikleri yapılmış 0-18 yaş arası 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların eski tetkik ve görüntüleme sonuçları hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 62 hasta dahil edildi. Kız/erkek oranı 0,73 bulundu. Tanı yaşının ortalanca değeri 3,5 yıl saptandı, yoğunluk 0-6 yaş arasındaydı. Hastaların %75,8'i (n=46) 6 yaş öncesinde tanı almıştır. Hastaların ortalama takip süresi $61,56 \pm 32,46$ aydı. %40,3'ünde birinci derece akrabada NF-1 hikayesi mevcuttu. Hastaların 34 tanesinde hastalık sporadik saptanmış olup aile bireylerinde izlenmemiştir. Ailesel 17 vaka saptanmış olup bunların 9 tanesi anne, 8 tanesi baba tarafından gelmektedir. Hastaların tümünde (%100) cafe-au-lait lekeleri mevcuttu. Hastaların %77'sinde aksiller çillenme, %61,3'ünde inguinal çillenme, %61,3'ünde Lisch nodülü, %46,7'sinde kutanöz nörofibrom, %8'inde pleksiform nörofibrom, %35,4'ünde optik yolak gliomu, %3,2'sinde uzun kemik displazisi, %1,6'sında sfenoid kanat displazisi, mevcuttu. Hastaların %27,4'ünde skolyoz, %3,2'sinde distrofik skolyoz saptanmıştır. Hastaların son bir yıl içerisinde bakılan Vitamin D düzeyleri toplam 53 hastada düşük saptanmış olup 7 hastada <10 ng/ml (ciddi eksiklik) saptanmıştır. Hastaların

%25,8'inde boy 3 persentil altındaydı, %30,7'sinde ise makrosefali, %12,9'unun kemik yoğunluğu yaşlılarına göre 2SD'nın altında saptandı. Kranial MRG'de hastaların %69,3'ünde anormallik vardı, %56,4'ünde fokal anormal sinyal yoğunluğu (FASI), %35,5'inde optik yolak gliomu, vardı. Optik yolak gliomu olan hastaların 5 tanesinde radyoterapi öyküsü mevcuttu. Hastaların öykülerinden %17,7'sinde davranış sorunu, %35,4'ünde öğrenme güçlüğü saptandı. Hastaların %12,9'unda uyku problemleri, %16,1'inde epilepsi saptandı. Hastaların 3 tanesinde tedavi gerektiren hipertansiyon mevcut idi. Kutanöz nörofibrom, pleksiform nörofibrom, hipertansiyon sıklığı 9 yaş üzeri hastalarda 9 yaşın altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. (p=0,027, p=0,016, p=0,036) Kranial MRG'sinde FASI olan hastalarda olmayanlara göre öğrenme güçlüğü ve epilepsi görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p=0,032, p=0,025) Hastaların %67,7'sinde genetik mutasyon saptandı, bu mutasyonlardan %19'unda çerçeve kayması(frameshift), %26,2'sinde anlamsız (nonsense), %54,8'inde ise yanlış anlamlı (missense) mutasyon vardı. Genetik mutasyon olan grupta olmayan gruba göre Lisch nodülü ve optik yolak gliomu sıklığı anlamlı yüksek bulundu. (p=0,022, p=0,017).

Sonuç: Bu çalışmada, Nörofibromatozis tip 1 tanılı hastalarda mutasyon varlığı ve yaş ile klinik ve radyolojik özelliklerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Nf-1 geninde mutasyon saptanan grupta mutasyon saptanmayan gruba göre Lisch nodülü ve optik yolak gliomu sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur. Kranial MRG'sinde FASI olan hastalarda" olmayanlara göre öğrenme güçlüğü ve epilepsi görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. NF-1 tanısı alan hastalarda genotip-fenotip uyumu açısından daha belirgin sonuçlara ulaşabilmek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis Tip 1, cafe-au-lait lekeleri, Nf1 mutasyon tipleri, optik yolak gliomu

ABSTRACT

Evaluation of the clinical follow-ups and genetic counseling of Neurofibromatosis patients that we followed in our clinic of pediatric genetic between 2010-2022

Objective: In our study, it was planned to evaluate the clinical, radiological and genetic characteristics of patients who followed for Neurofibromatosis type 1, to determine the conditions that should be considered in their follow-up, and to provide genetic counseling.

Material and method: Our study was planned as a retrospective/prospective evaluation of the patients who were followed up with the diagnosis of Neurofibromatosis type 1 in the Department of Pediatric Genetics of Marmara University Pendik Training and Research Hospital between 2010-2022 according to 1987 NIH criteria, and the patients who needed control were called by appointment and necessary examinations and evaluations were made. A total of 62 patients aged 0-18 years, who had previously undergone genetic tests, were included in the study. The previous examination and imaging results of the patients were obtained from the patient files and hospital information system.

Results: 62 patients were included in the study. The female/male ratio was found to be 0.73. The median value of the age at diagnosis was 3.5 years, the intensity was between 0-6 years. 75.8% (n=46) of the patients were diagnosed before the age of 6 years. The mean follow-up period of the patients was 61.56 ± 32.46 months. 40.3% had a first-degree relative with a history of NF-1. In 34 of the patients, the disease was detected sporadically and was not observed in family members. There were 17 familial cases, 9 of which came from the mother's side and 8 of them from the father's side. All patients (100%) had cafe-au-lait spots. Axillary freckling in 77% of patients, inguinal freckling in 61.3%, Lisch nodule in 61.3%, cutaneous neurofibroma in 46.7%, plexiform neurofibroma in 8%, optic pathway in 35.4% glioma, long bone dysplasia in 3.2%, sphenoid wing dysplasia in 1.6% were present. Scoliosis was found in 27.4% of the patients, and dystrophic scoliosis was found in 3.2% of the patients. Vitamin D levels of the patients, which were checked in the last year, were found to be low in 53 patients, and <10 ng/ml (severe deficiency) was found in 7 patients. Height was below

the 3rd percentile in 25.8% of the patients, macrocephaly was found in 30.7%, and bone density was below 2SD in 12.9% of the patients compared to their peers. In cranial MRI, 69.3% of the patients had abnormalities, 56.4% had focal abnormal signal intensity (FASI), 35.5% had optic tract glioma. Five of the patients with optic pathway glioma had a history of radiotherapy. Behavioral problems were found in 17.7% of the patients' histories, and learning difficulties were found in 35.4%. Sleep problems were found in 12.9% of the patients, and epilepsy in 16.1%. Three of the patients had hypertension requiring treatment. The frequency of cutaneous neurofibroma, plexiform neurofibroma and hypertension was found to be statistically significantly higher in patients over 9 years of age than in patients younger than 9 years old. ($p=0.027$, $p=0.016$, $p=0.036$) The incidence of learning disability and epilepsy was found to be statistically significantly higher in patients with FASI on cranial MRI compared to those without. ($p=0.032$, $p=0.025$) Genetic mutations were detected in 67.7% of the patients, of which 19% were frameshifted, 26.2% nonsense, 54.8% There was a missense mutation. The frequency of Lisch nodule and optic pathway glioma was found to be significantly higher in the group with genetic mutation compared to the group without. ($p=0.022$, $p=0.017$).

Conclusion: In this study, the presence of mutation and the relationship between age and clinical and radiological features in patients with a diagnosis of Neurofibromatosis type 1 were evaluated. The frequency of Lisch nodule and optic tract glioma was found to be significantly higher in the group with mutations in the Nf-1 gene compared to the group without mutations. The incidence of learning disability and epilepsy was found to be statistically significantly higher in patients with FASI on cranial MRI compared to those without. Larger-scale studies are needed to reach more specific results in terms of genotype-phenotype concordance in patients diagnosed with NF-1.

Keywords: Neurofibromatosis Type 1, cafe-au-lait spots, Nf1 mutation types, optic pathway glioma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

En sık görülen nörokutanöz hastalık olan nörofibromatozis (NF-1) tip 1 otozomal dominant geçişli olup görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir¹. NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesinde klonlanmıştır, bu gen nörofibromin olarak adlandırılan tümör supresör bir proteini kodlamaktadır ². Günümüzde NF-1 (NF1; OMIM #162200) genine özgü 1500’den fazla mutasyon bildirilmiştir ³. NF-1 tanısı 1987’de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden en az ikisinin bir arada olması ile konmaktadır. Bu kriterler; puberte öncesi 5 mm, puberte sonrası 15mm’den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi, Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme, İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom, Optik yolak gliomu, Kemik lezyonu, iris hamartomu (Lisch nodülü), NF-1 tanısı konulmuş birinci derece akraba⁴. Fakat nörofibromatozis tip-1 pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık olduğundan bulguları farklılık göstermektedir. En çok saptanan ortak özellikler; cafe-au-lait lekeleri, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltuk altı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartamatöz değişikliklerdir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında öğrenme güçlüğü, endokrin bozukluklar, hipertansiyon benzeri ek bulgular olabilir. Hastalık bulguları hastalar arasında olduğu gibi, aynı aile içerisinde etkilenen bireylerde farklılık gösterebilir⁵. Nörofibromatozis tip 1 multisistemik bir hastalıktır ve hastalarda kanser, kemik kırıkları, kardiyovasküler anormallikler, konjenital anomaliler, konuşma bozuklukları ve entelektüel gerilik açısından yüksek risk taşır⁶.

Bu çalışmada amacımız Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilen NF-1 tanılı hastaların klinik izlemleri ve takip edilmesi gereken parametrelerin değerlendirilmesi ve uygun Genetik danışmanın verilmesi olarak belirlendi.

2. GENELBİLGİLER

2.1 NÖROFİBROMATOZİS HASTALIĞI TANIMI VE TARİHÇESİ

Mısır'da M.Ö.1000 yılına ait el yazmalarında nörofibromatozis olduğu tariflenen hastaların olduğu keşfedildi. 1881 yılında von Reclinghausen periferik sinir kılıfından benign tümörlerin ortaya çıktığını gözlemlediğinde "nörofibroma" terimini ortaya attı⁷. NF-1 başlangıçta; Hollandalı oftalmolog Van der Hoeve tarafından "fakomatozlar" adı altında sınıflanan üç hastalıktan biri olarak sınıflandırılmıştır. Van der Hoeve, tüberosklerozdaki oküler bulguları 1920'de tanımlamıştır. Daha sonra NF-1, tüberoskleroz kompleksi ve von Hippel-Lindau hastalığının, ortak özelliğinin yama tarzı oftalmolojik lezyonlar olduğunu fark etmiştir. Fakomatoz (phakomatoses) terimi 'mother-spot (ana nokta)'ın Yunancasıdır⁸. Van der Hoeve, 1932 yılındaki makalesinde "phakos" noktalarını konjenital, genellikle kalıtsal ve ailesel, insan vücudunda doğuştan veya sonrasında ortaya çıkan, farklı şekillerde ve boyutlarda olan, dokunun herhangi bir kısmının çoğalması ile genişleyen, blastom ve hatta maligniteye kadar dönüşebilen noktalar olarak tarif etmiştir⁸. Van der Hoeve şu an bizim ayırıcı özellik olarak kabul ettiğimiz tümörlere kalıtsal yatkınlık: örnek olarak erken yaşta ortaya çıkması, çok odaklı olması, ailesel geçiş gibi özellikleri tanımlamıştır. Bu tasvir hastalıkların moleküler tanımlamalarının yapıldığı günümüzde geçerliliğini korumaktadır⁸.

2.2 NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Nörofibromatozis (NF-1) tip 1 en sık görülen nörokutanöz hastalık olup otozomal dominant geçişlidir ve görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir¹. Tüm etnik köken ve cinsiyetler eşit oranda etkilenir⁹. Nörofibromatozis 1'in başlıca klinik bulguları çocukluk ve ergenlik çağında ortaya çıkar ve hastaların çoğu 6 yaş civarında tanı alır¹⁰. NF-1 hastalarının yarısından çoğunda aileden kalıtılan mutasyonlar görülürken yaklaşık %42'sinde gendeki mutasyon de novo olarak görülmektedir⁹.

2.3. NÖROFİBRAMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ

Ulusal sağlık enstitüsünün (National Institute of Health) (NIH) NF-1 tanı kriterleri çok genç hastalar ve mozaik kalıtım gösteren veya karakteristik cilt bulguları geç çıkan hastalar haricinde çoğu hastada çok spesifik ve sensitiftir⁹. Sporadik NF1 hastalarının yaklaşık %46'sı 1 yaşına kadar hiçbir kriteri karşılamayabilir. Eğer şüphe varsa yıllık takipler yapılmalıdır. Daha önce en az bir tanı kriterini karşılayan hastaların %97'si 8 yaşına kadar en azından 1 ilave kriteri daha karşılamaktadır⁹.

1987'de Nörofibromatozis tip 1'in tanı kriterleri NIH tarafından tanımlanmıştır. Tanı, Tablo 1'de listelenen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunmasına dayanır¹¹. Ancak 2018 yılında New York'ta 76 NF uzmanının toplanması sonucunda çoğunluğun hemfikir olmasıyla tanı kriterleri revize edildi¹² (Tablo 2).

Tablo 1. Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri ¹¹

Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri (NIH 1987)
• Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla sayıda café-au-lait lekesi • 2 veya daha fazla nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom • Aksiller veya inguinal çillenme • Optik gliom • 2 veya daha fazla Lisch nodülü • Karakteristik iskelet displazileri • Hastalığa sahip bir 1. dereceden akraba
*Tanı için en az 2 kriter karşılanmalıdır.

Tablo 2. Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri Revize¹²

Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri (Revize edilmiş kriterler 2018)
A: ebeveynlerinde tanı yok ise aşağıdaki bulgulardan en az 2 tanesi olacak; • Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla sayıda café-au-lait lekesi • 2 veya daha fazla nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom • Aksiller veya inguinal çillenme • Optik gliom • 2 veya daha fazla Lisch nodülü / 2 veya daha fazla koroidal anomali • Karakteristik iskelet displazileri (sfenoid displazi, tibiada anterolateral eğrilik, uzun kemiğin psödoartrozisi) • Beyaz kan hücreleri gibi görünüşte normal olan dokuda %50'lik bir varyant alel fraksiyonuna sahip bir heterozigot patojenik NF1 varyantı B: eğer ebeveynlerinde tanı var ise yukarıdaki kriterlerden en az 1 veya daha fazlası yeterli.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin rehberine göre Nörofibromatozis tip 1'in klinik özellikleri kategorize edilmiş şekilde tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Sistemlere Göre Klinik Belirtiler ¹³

Sistemlere Göre Klinik Belirtiler
Dermatolojik • <i>Café-au-lait lekeleri</i> • Çillenme • Juvenil ksantogranülom Oftalmik • <i>Lisch nodülleri</i> • Neovasküler glokom • Ptozis • Retinal astrositik hamartomlar • Retinal kapiller hamartomlar • Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomları Sinir Sistemi • Öğrenme zorlukları • Entelektüel disabilite • Otizm spektrum bozukluğu • Uyku bozuklukları • Migren tipi baş ağrıları • Epilepsi

Kas-İskelet Sistemi • <i>İskelet displazileri</i>
Kardiyovasküler • Hipertansiyon • Renal arter stenozu • Konjenital kalp hastalığı
Endokrin • Feokromositoma • Gastrointestinal endokrin tümörler • Puberte prekoks
Tümörler • <i>Kutanöz nörofibromlar</i> • <i>Pleksiiform nörofibromlar</i> • Malign periferik sinir kılıfı tümörleri • <i>Optik gliomlar</i> • Beyin tümörleri • Lösemi • Gastrointestinal stromal tümörler
*Tanısal Bulgular <i>İtalik</i> yazılmıştır.

2.4. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ FENOTİPİK BENZER HASTALIKLARLA AYIRICI TANISI

NF-1 klinik olarak diğer nörofibromatozis tipleriyle, Legius sendromu, konstitusyonel mismatch onarım eksikliği sendromu, Noonan sendromu, schwannomatozis, Leopard sendromu, Costello sendromu, Proteus sendromu ile karışabilmektedir⁹.

Nörofibromatozis tip 2 (NF2; OMIM #101000), bilateral vestibüler schwannomlara eşlik eden tinnitus, işitme kaybı ve denge disfonksiyonu semptomları ile karakterizedir. Ortalama başlangıç yaşı 18 ila 24 yıldır. NF-1'e göre 10 kat daha nadirdir. Etkilenen hemen hemen tüm bireyler, 30 yaşına kadar bilateral vestibüler schwannomalar geliştirir. Etkilenen bireylerde ayrıca diğer kranial ve periferik sinirlerin schwannomları, meningiomlar, ependimomlar ve çok nadiren astrositomlar gelişebilir. NF2 erişkin başlangıçlı bir hastalık olarak kabul edildiğinden, cilt tümörleri ve oküler bulguların (retinal hamartom, kalınlaşmış optik sinirler, kortikal kama katarakt, üçüncü kraniyal sinir felci) ilk belirtilerin olabileceği çocuklarda yeterince tanınmayabilir. Çocuklukta ortaya çıkan mononöropati, giderek daha fazla

tanınan bir bulgudur; sıklıkla kalıcı bir yüz felci veya el/ayak düşmesi olarak ortaya çıkar.

Schwannomatozis (SMARCB1; OMIM #162091) (tahmini insidans 1/69000)¹⁴, en sık spinal (%74) ve periferik sinirleri (%89) etkileyen multipl schwannomlarla karakterize bir hastalıktır. Schwannomatoziste, schwannom dışında deri bulguları beklenmez. Oküler bulgu yoktur¹⁵.

Legius sendromu (SPRED1; OMIM #611431), NIH kriterlerine göre NF-1 tanı kriterlerini karşılayan hastaların %2'sinde görülür. Bu hastalık aksiller veya inguinal çillenme olsun olmasın cafe-au-lait lekeleri, bazen öğrenme zorlukları olabilir ama lisch nodülleri, optik yol gliomları veya kemik lezyonlar izlenmez. Legius sendromu ve NF-1 cafe-au-lait lekereri ve çillenmeyle ayırt edilemez ve genetik test önerilir¹⁶.

Konstitusyonel mismatch onarım eksikliği (CMMRD) (Lynch sendromu) (MSH2; OMIM #120435) nadir çocukluk çağı kanseri yatkınlık sendromu. Etkilenen kişilerde genellikle 2. dekattan önce kolorektal kanser veya ince bağırsak kanseri vardır. Kutanöz fenotip, NF1'e oldukça benzerdir. CMMRD ebeveynlerin sıklıkla akraba olması ve en az bir ebeveynin sıklıkla klinik bulgulara ve/veya bu lokuslardan birindeki heterozigot patojenik varyant nedeniyle ailede Lynch sendromu öyküsü olması bakımından NF1'den ayırt edilebilir. Tipik olarak, hiçbir ebeveynin NF1 ile tutarlı klinik bulguları yoktur¹⁷.

Leopard sendromu (PTPN11; OMIM # 151100), ana özelliklerini lentijinler, hipertrofik kardiyomiyopati, kısa boy, pektus deformitesi ve hipertelorizm ve pitoz gibi dismorfik yüz özelliklerinin olduğu bir durumdur. Etkilenen bireylerin yaklaşık %85'inde hipertrofik kardiyomiyopati ve pulmoner kapak darlığı dahil olmak üzere kalp kusurları vardır. Etkilenen bireylerin yaklaşık %20'sinde bulunan sensörinöral işitme bozuklukları vardır. Tipik olarak hafif olan zihinsel disabilite hastaların yaklaşık %30'unda görülür¹⁸.

Costello sendromunda (HRAS; OMIM # 218040) tipik olarak, doğum sonrası ciddi beslenme güçlüklerinin bir sonucu olarak bebeklik döneminde gelişme geriliği ile karakterizedir; kısa boy, gelişimsel gerilik ve zihinsel disabilite vardır. Kaba yüz hatları (dolgun dudaklar, geniş ağız, tam burun ucu); kıvrıkcık ince saç, derin palmar ve plantar kırışıklıkları olan gevşek, yumuşak ciltgörüldür. Yüz ve perianal bölgede

papillomalar; bileklerin ve parmakların ulnar deviasyonu ile yaygın hipotoni ve eklem gevşekliği vardır. Konjenital kalp defektleri (genellikle valvar pulmonik stenoz) ve aritmiler eşlik eder¹⁹.

McCune-Albright sendromu (MAS)(GNAS; OMIM #174800) ilk olarak 1936'da Donovan McCune ve 1937'de Fuller Albright tarafından tanımlanmıştır. Erken ergenlik, fibröz kemik displazisi (FDB) ve café-au-lait maküllerinin birlikteliği tipik MAS üçlüsü olarak bilinmektedir. Farklı endokrinopatiler ve diğer organ tutulumları ile ilişkili olabilir. Genel popülasyonda MAS prevalansı 1/100 000 ile 1/1000000 arasında değişmektedir. Uyarıcı G proteini α -alt birimini (Gsa) kodlayan GNAS1 geninin postzigotik aktive edici mutasyonunun neden olduğu aşırı hücre içi cAMP üretimi sonucu, hiperplazi ve hücrelerden salgılanan ürünlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize sporadik bir hastalıktır²⁰.

Proteus sendromu (AKT; OMIM #176920), AKT1 geninde mutasyona bağlı ortaya çıkar ve yaygın olarak iskeleti, cildi, yağ dokusunu ve merkezi sinir sistemlerini etkileyen ilerleyici segmental veya yamalı aşırı büyüme ile karakterizedir. Çoğu bireyde, Proteus sendromunun doğumda orta düzeyde belirtileri vardır veya hiç yoktur, erken çocukluk döneminde başlayarak hızla gelişir ve ilerler ve çocukluk boyunca hızla ilerleyerek şiddetli aşırı büyümeye ve şekil bozukluğuna neden olur. Bir dizi tümör, pulmoner komplikasyonlar ve derin ven trombozu ve pulmoner emboli için çarpıcı bir yatkınlık ile ilişkilidir²¹.

2.4.1. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 FENOTİPİK (ALLELİK) VARYANTLARI

Nörofibromatozis-Noonan sendromu: Allanson ve ark. (1985) çalışmasında, kısa boy, pitoz, orta yüz hipoplazisi, perdeli boyun, öğrenme güçlüğü ve kas zayıflığı dahil Noonan sendromu belirtileri olan nörofibromatozlu 4 tane arasında akrabalık olmayan hasta bildirdi. Hiçbir vakada aile öyküsü yoktu. Hastaların doğumunda ortalama baba ve anne yaşları sırasıyla 37 ve 28 idi ve yeni baskın mutasyonu düşündürdü. 4'ünün 3'ünde prometafaz hazırlıkları dahil olmak üzere kromozomlar normaldi. Yazarlar bunun ayrı bir varlık olduğunu öne sürdüler. Opitz ve Weaver (1985) de benzer şekilde Nörofibromatozis-Noonan sendromu (NF1; OMIM #601321) olarak adlandırdıkları şeyin belirginliğini desteklediler. Erkeklerin sinir

hücrelerinin fusiform şişlik olasılığının daha yüksek olduğunu, dişilerin ise von Recklinghausen hastalığında (NF1) görülen klasik nörofibroma daha sık görüldüğünü öne sürdüler. Bu hastalarda Lisch nodülü nadir gözlenmektedir^{22,23}.

Watson sendromu (NF1; OMIM #193520), 17q11 kromozomundaki NF1 genindeki heterozigot mutasyon neden olur. Watson sendromu, pulmoner arter stenozu, cafe-au-lait lekeleri, azalmış entelektüel yetenek ve kısa boy ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Etkilenen bireylerin çoğunda göreceli makrosefali ve Lisch nodülleri vardır ve etkilenenlerin yaklaşık üçte biri nörofibroma sahiptir²⁴.

Mozaik NF1 (bir NF1 patojenik varyantı için somatik mozaiklik), vücudun bir veya daha fazla segmentinde lokalize NF1'in klinik özellikleri olarak ortaya çıkabilir²⁵. Mozaik NF1 genellikle aynı patojenik varyantı içeren tipik NF1'den daha hafiftir ve mozaik NF1'li bazı yetişkinlerde NF1'in hiçbir klinik özelliği yoktur^{26,27}. Sadece tek bir vücut segmentini içeren mozaik NF1 bazen "segmental NF1" olarak adlandırılır, ancak "lokalize mozaik NF1" terimi daha bilgilendirici olduğu ve mozaik olmayan NF1'in bazen tesadüfen vücudun sadece bir bölümünü, özellikle de özellikle vücudun sadece bir bölümünü kapsayabileceği için tercih edilir. Mozaik NF1'li yetişkinlerin tipik (yani mozaik olmayan) NF1'li çocukları olabilir²⁶.

2.5. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ GENETİĞİ (NF1; OMIM #162200)

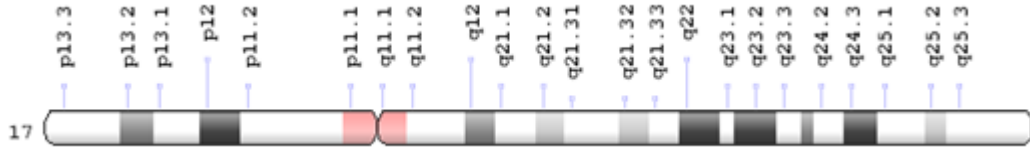
NF-1 otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Vakaların yarısından fazlasında mutasyonlar sporadik gözükür. Nf1 geni, nörofibromin olarak bilinen bir proteini kodlar. Nörofibromin özellikle sinir hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda bulunur, hücre büyümesi ve farklılaşmasında çeşitli görevleri vardır⁹. NF-1, 17q11.2 lokasyonunda bulunan Nf1 tümör süpressör geninde heterozigot inaktivasyon sonucunda ortaya çıkar²⁴.

NF1, 57 ekzon içeren yaklaşık 350 kb genomik DNA'yı kapsayan büyük bir gendir; moleküler analizi zorlaştıran 13 homolog psödogen de vardır. Bugüne kadar değişimler (substitutions), küçük ve büyük delesyonlar, duplikasyonlar ve karmaşık yeniden düzenlemeler (rearrangements) dahil olmak üzere yaklaşık 3000 patojenik Nf1 varyantı tanımlanmıştır. İnsan Gen Mutasyonu Veritabanına (HGMD) (2022) göre, bu varyantların çoğu missense/nonsense varyantlar (%27,5), küçük delesyonlar

(%27,2) ve splicing varyantlarıdır (%15,9)²⁸. Ek olarak, tüm Nf1 delesyonları, NF-1'li tüm hastaların %4-5'inde meydana gelir ²⁹.

NF-1 için bugüne kadar sadece birkaç genotip-fenotip korelasyonu bildirilmiştir. Büyük NF1 delesyonları, ciddi NF-1 fenotipi ile ilişkilendirilmiştir ³⁰.NF1'deki ikinci genotip-fenotip korelasyonu, nispeten hafif bir fenotiple ilişkili .2970_2972delAAT (p.Met992del) varyantını içerir ³⁰. Nörofibrominin sistein-serin zengin alanını kodlayan 844 ile 848 [NM_000267.3] arasındaki beş kodondan birinin missense varyantları olan yetişkinlerde, sık pleksiform veya spinal nörofibromlar, optik yol gliomaları, malign neoplazmalar ve iskelet anormallikleri ile birlikte alışılmadık derecede şiddetli bir fenotip gözlenmiştir³¹. Bir diğer korelasyon NF1 kodon 1809'u etkileyen yanlış anlamlı (missense) varyantlarla ilişkili olmalıdır. Bu varyantlara sahip hastalar, CALM'ler (çilli veya çilsiz) ve Lisch nodülleri sergilerler, ancak dışarıdan görünür nörofibromlar göstermezler³².

NF1 tam penetrasyon gösterse de hem intra ve interfamialial variable fenotip hem de yaşa bağlı ortaya çıkan hastalık semptomları (12 yaşına kadar tam klinik belirti ve bulgular ile) ve bunların fenotipik ekspresyondaki önemli aile içi ve aileler arası değişkenliği nedeniyle, özellikle küçük hastalarda NF1'in klinik tanısını koymak zor olabilir^{33,34}. Bu durumda, NF1 tanısını doğrulayan pozitif bir moleküler analiz, klinisyenlere hasta yönetimi ve uygun genetik danışmanlık konusunda yardımcı olur.



Şekil 1.Kromozom 17

2.6. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ PATOGENEZİ

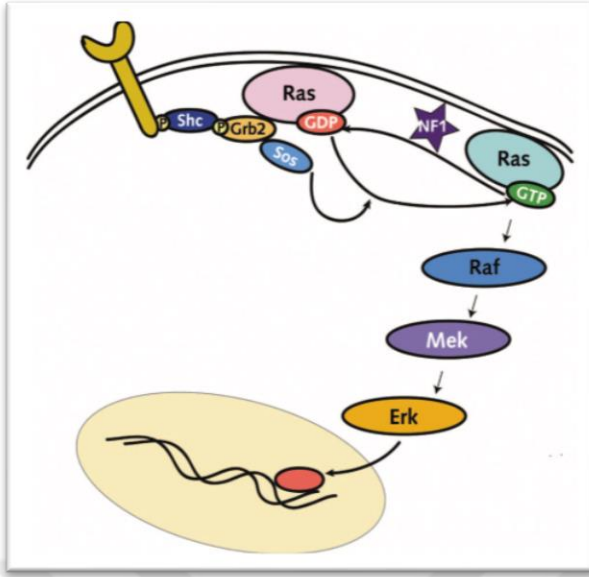
NF-1 otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Hastalığın klinik özellikleri aynı aile içinde bile farklılık gösterebilir. Bazı hastalar muhtemelen fetal gelişim sırasında ortaya çıkan Nf1'in somatik bir mutasyonu nedeniyle vücutlarının bir bölümüyle sınırlı olan NF-1 özelliklerini taşır. Moleküler testlerin karmaşıklığı, ilgili genin büyüklüğü (~283,000 baz çifti ve 60 ekzon) ve patogenetik mutasyonların çeşitliliği nedeniyle NF-1'e neden olan mutasyonları tanımlamak

zordur. Kandan elde edilen DNA ve mRNA analizinin yanı sıra tüm NF-1 delesyonları için FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) ile çok aşamalı bir yöntem gereklidir. Bu yöntem hastalığa neden olan mutasyonların %95'inden fazlasını tanımlar, ancak segmental NF-1 olan hastalarda Nf1 mutasyonu genellikle kanda tespit edilmediğinden etkilenen dokuların çalışılması gereklidir³⁵.

Hem sporadik, hem de kalıtsal kanserde, tümör süpresör geninin her iki kopyası “iki vuruş” ile inaktive olmaktadır. (Knudson’ın iki vuruş hipotezi) Kalıtsal olanın farkı, vuruşlardan ilkinin doğuştan itibaren (ve bütün hücrelerde) zaten mevcut olmasıdır. Tümör gelişimi için diğer kopyanın kaybı yeterli olacaktır. Sporadik olanda ise aynı hücrede doğumdan sonra arka arkaya iki vuruş olması gerekmektedir.

Knudson Hipotezi: NF1 hastalarında, heterozigot patojenik gen varyantı her çekirdekli hücrede bulunur; Bir allelde normaldir (haploinsuficiency). Bu normal olan alel de delesyon olduğunda veya yeni bir mutasyon ile inaktive edildiğinde mevcut olan heterozigotluğun kaybı durumunda (Knudson iki vuruşlu modele göre), nörofibromin, RAS-MAPK yolu üzerinde yansıma ile hücre içinde etkisiz hale gelir veya eksik olur. Nörofibromin kodlayan gendeki ikinci vuruş mutasyonlar, tümörler ve neoplastik olmayan NF1 ile ilişkili belirtiler neden olduğu gösterilmiştir.³⁶

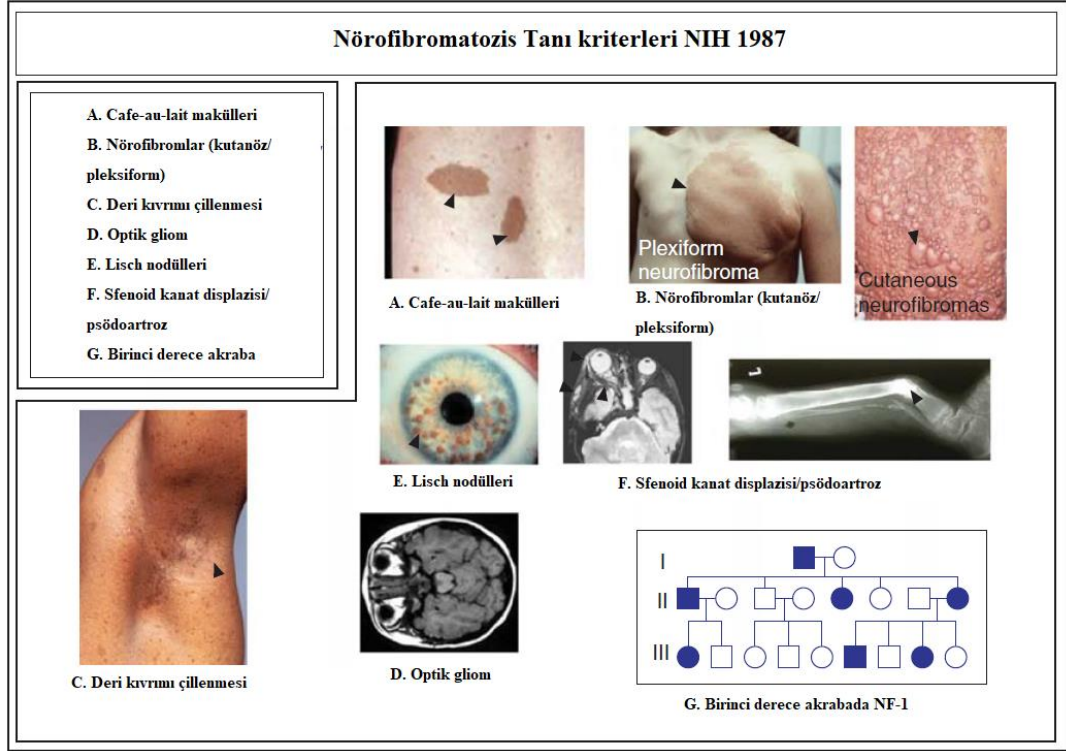
NF1'den sorumlu gen, hücrel çoğalma ve farklılaşmanın negatif düzenleyicisi (Tümör supressor) olan nörofibromin adı verilen bir proteini kodlar. Nörofibromin, bir guanozin trifosfataz (GTPaz)-aktif edici protein (GAP) bölgesi içerir. Bu bölgenin aktif olduğu kanıtlanmıştır ve proteinin işlevi bilinen tek parçasıdır. Nörofibromin GAP aktivitesinin hedefi, hücre içi sinyal dönüştürücü protein Ras'dır. Ras, tirozin kinaz aktivitesi olanlar da dahil olmak üzere belirli hücre yüzeyi reseptörlere ligandı bağladığında aktive olur. Aktive Ras, gen ekspresyonundaki değişiklikler de dahil olmak üzere çeşitli hücrel tepkilere yol açan çeşitli efektör proteinlerin (Shc, Grb2, SoS, Raf, Mek ve Erk) aktivitesini etkiler ve değiştirir³⁷.



Şekil 2.Ras sinyal Yolağı Ligandın membran tirozin kinaz reseptörüne bağlanması Ras– guanozin difosfatın (GDP) Ras– guanozin trifosfata (GTP) dönüşümü ile sonuçlanır. Bu, diğer proteinlerin bir dizi aktivasyonuna yol açar. Sonuç olarak spesifik genlerin transkripsiyonu gerçekleşir. Shc, Grb2, Sos, Raf, Mek ve Erk; Ras sinyal yolağındaki diğer proteinlerdir.

Ras proteini (onkogen) hücre çoğalması ve farklılaşmasında merkezi bir rol oynar, Nf1 geninin inaktive olması GTP'nin inaktivasyonunu önler. Bu durum Ras'ın inaktive olamaması ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın, benign NF-1 tümörlerinin, malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin (MPNST) pulmoner arterin düz kas hücrelerinde hiperplaziye neden olarak pulmoner hipertansiyona ve interstisyel pulmoner fibroblastik hücrelerin hiperplazisi / metaplazisi gibi interstisyel akciğer hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir³⁸.

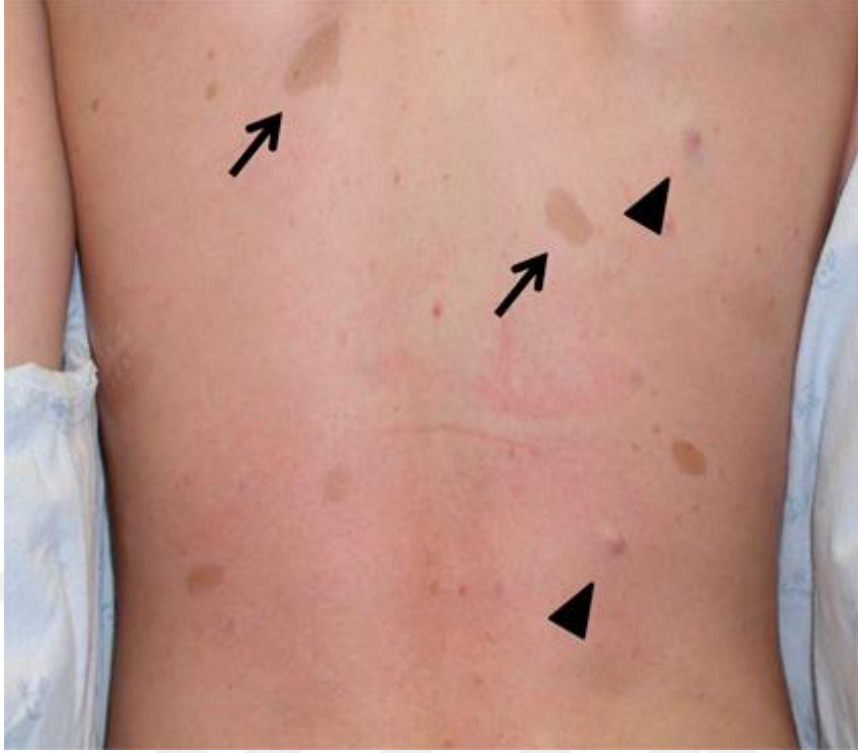
2.7. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI



Şekil 3.NF1 için NIH tanı kriterleri. A. Altı veya daha fazla CALM, çocuklarda > 5 mm ve postpubertal bireylerde > 15 mm; B. herhangi bir tipte iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom; C. aksiller ve/veya kasıklarda çillenme; D. optik glioma; E. iki veya daha fazla Lisch nodülü; F. sfenoid kanat displazisi veya psödoartroz; G. NF1 ile birinci derece akraba³⁹.

2.7.1. Café-au-lait Lekeleri

Cafe-au-lait makülleri (CALM) iyi sınırlı, eşit derecede açık ila koyu kahverengi maküllerdir. Yetişkinlerde ortalama 2-5 cm, ancak 2 mm kadar küçük olabilir iken 20 cm'den fazla da olabilir. Doğumda bulunabilirler ancak genellikle erken çocukluk döneminde gelişirler ve vücut büyümesiyle orantılı olarak büyürler. İzole CALM normal sağlıklı çocukların %10-20'sinde gözlelenebilir. CALM malignite eğilimi göstermez bu nedenle tedavi gerektirmez. Lazer tedavisi ile kozmetik iyileşme sağlanabilir. 6 veya daha fazla CALM bulunması NF-1 açısından ana tanı kriterlerinden biridir⁴⁰. Alper ve Holmes tarafından yapılan bir yeni doğan çalışmasında beyazlarda %0,3 ve afrika-amerikalıların %18'inde izole CALM olduğu gösterilmiş⁴¹.



Şekil 4. Sırtta Multiple CALM (oklar) ve sağ skapula altında ve belin sağında kutanöz nörofibromlar (ok uçları)⁴².

2.7.2. Çillenme

NF-1'de görülen karakteristik deri bulgularından biri de intertrijinal çillenmedir hastaların yaklaşık %80'inde bulunmaktadır. Bunlar aksiller, inguinal bölgede, göğüs katlantılarında, boyunda ve üst göz kapaklarında bulunan küçük kahverengi lekelerdir. Deri katlantılarındaki çiller, 3-5 yaş arasında aksilla ve inguinal bölgede oluşmaya başlar, yaşla birlikte artmaktadırlar. Bu çiller öncelikle inguinal bölgede ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda daha diffüz yayılım görülebilir. Bu çiller morfolojik olarak güneş ilişkili çillere benzer ancak daha çok güneş görmeyen bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Deri katlantılarındaki çiller NF-1'in cafe-au-lait maküllerinden sonra ikinci bulgusu olup, NF-1'in tanı kriterleri arasındadır⁸.



Şekil 5.Aksiller çillenme⁴².

2.7.3. Nörofibromlar

Hastalığa ismini veren nörofibromlar, hastaların yaklaşık %60'ında görülen NF-1'in en sık görülen tümörüdür. Histolojik olarak, NF-1'in nörofibromları sporadik tümörlerden ayırt edilemez. Nörofibromlar kutanöz veya internal olarak bulunabilirler. Kutanöz formlar pedinküllü, nodüler veya plak benzeri olabilir, geç çocuklukta gelişir ve yetişkinliğe doğru sayıları artar⁴³. İnternal nörofibromlar, periorbital, retroperitoneal, gastrointestinal yol ve mediastinal yerler dahil olmak üzere vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. NF-1 için patognomonik olan pleksiform nörofibromları, tek bir sinir içinde intranöral olarak büyümek yerine, bir sinir veya pleksusun birden fazla fasikülünü veya dalını içerecek şekilde büyüyen nörofibromlardır. Bu büyüme paterni, bu tümörlerin palpasyonu veya cerrahi muayenesinde verilen karakteristik "solucan torbası" tanımına uygundur. Pleksiform nörofibromlar genellikle çocuklukta gelişir ve hızla büyür, komşu yapılara kitle etkisi uygular. Kutanöz formun aksine, pleksiform nörofibromların malign periferik sinir kılıfı tümörlerine (MPNST) dönüşme riski yüksektir. Nörofibromların tedavisi cerrahi rezeksiyon ve lazer tedavisini içerirken, pleksiform nörofibroma cerrahisinin amacı genellikle kitleyi azaltmaktır¹.

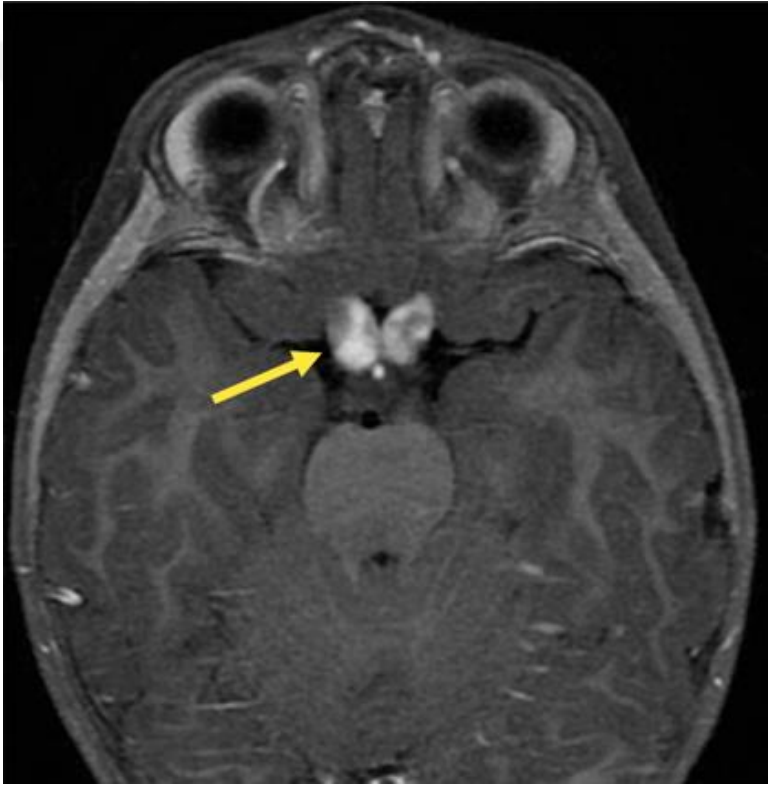


Şekil 6. Yakınlaştırılmış olan 9mm boyutlu sapiş kutanöz nörofibrom, ok ile gösterilen 12mm boyutlu globuler kutanöz nörofibrom. Globuler olan çevresindeki ciltten yükselmiştir, ama ikisi de benidir⁴².

2.7.4. Optik Yolak Gliomları (OYG)

Optik yolak gliomları (OYG) NF-1 olan çocuklarda görülen en sık merkezi sinir sistemi (MSS) ilişkili tümördür ve %15-20 pediatrik NF-1 hastasında görülür. Semptomatik OYG'ları genellikle 6 yaş altında görme değerlendirmesinde saptanır⁴². Bu nedenle NF-1 tanılı 10 yaş ve altındaki tüm çocukların yıllık oftalmolojik muayenelerinin yapılması önerilir. Çocuklarda görme kaybını tespit etmek için görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) testi kullanılmaktadır. Tutulum derecesini en iyi şekilde tanımlayan görüntüleme yöntemi, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'dir. Tümör, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve kontrast artışı gösterir⁴⁴. Bunların çoğunluğu pilositik astrositomlardır. Bu lezyonların büyük çoğunluğu sessiz iken bir kısmı görme kaybı veya puberte prekoks gibi diğer morbiditelere sebep olabilir. Optik kiazmada yerleşen

tümörler daha sık tedavi gerektirir. Hipotalamusa yakın lezyonların ise puberte prekoksia sebep olma ihtimalleri daha fazladır. Verilerde OYG’u bulunan kadın hastaların erkeklere göre progresyon ihtimali daha yüksek olmakla birlikte takipte farklılık yoktur⁴². Tedavide ilk seçenek takiptir. Eğer tedavi uygulanacaksa, ilk seçenek kemoterapidir. Radyoterapi kemoterapiye göre daha olumsuz yan etki profili nedeniyle genellikle ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Cerrahi biyopsi için kullanılabilir ancak tedavide kullanımı sınırlıdır. Genel olarak lezyonların yönetiminde, yaş, tümörün boyutu, oftalmolojik yollara ve çevre yapılara invazyonu, tedaviye karar vermede önemli olan hususlardır⁴⁵.

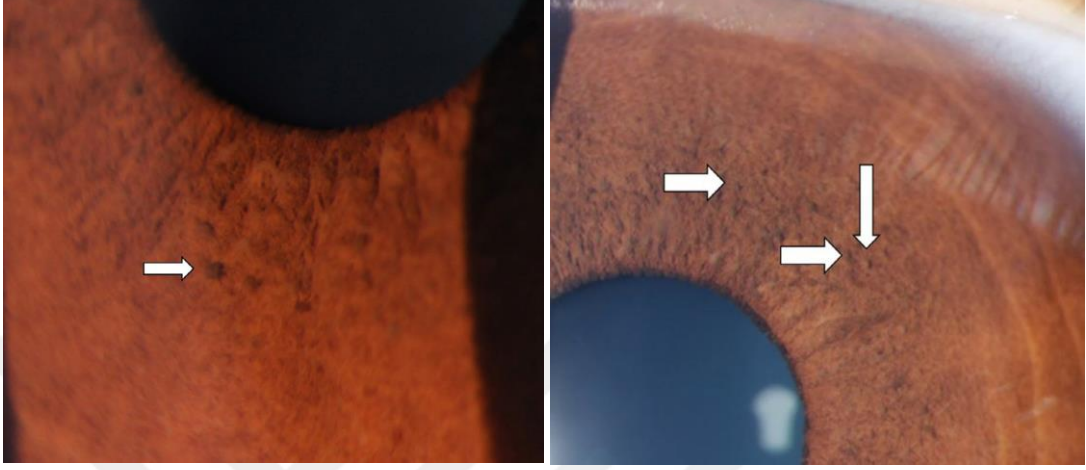


Şekil 7. Sağ optik yolağı etkileyen OYG⁴².

2.7.5. Lisch Nodülleri

Lisch nodülleri NF-1 için yaygın bir bulgudur ve NIH kriterlerinde ana kriterlerden biridir ilk defa Lisch tarafından 1937’de tanımlanmıştır⁴⁶. 6 yaş altındaki hastaların yaklaşık %15-20’sinde varken yetişkinlerin %95’inde izlenir⁴⁷. Lisch nodülleri, irisin 1-2 mm çapındaki pigmente hamartomlarıdır. Genellikle düzgün sınırlı, kubbe şekilli, melanositik lezyonlardır⁴⁸. Lisch nodülleri en iyi yarıık lamba

muayenesiyle gözlenebilir çünkü bu yolla gözün nevüslerinden ayrımı sağlanır⁴⁹. Lisch nodülleri genellikle asemptomatiktir ve bilinen uzun vadeli komplikasyonları yoktur⁵⁰. Nörofibromlardan daha erken geliştiği için tanı koymaya yardımcı olur⁵¹.



Şekil 8. Lisch nodülleri^{42,52}.

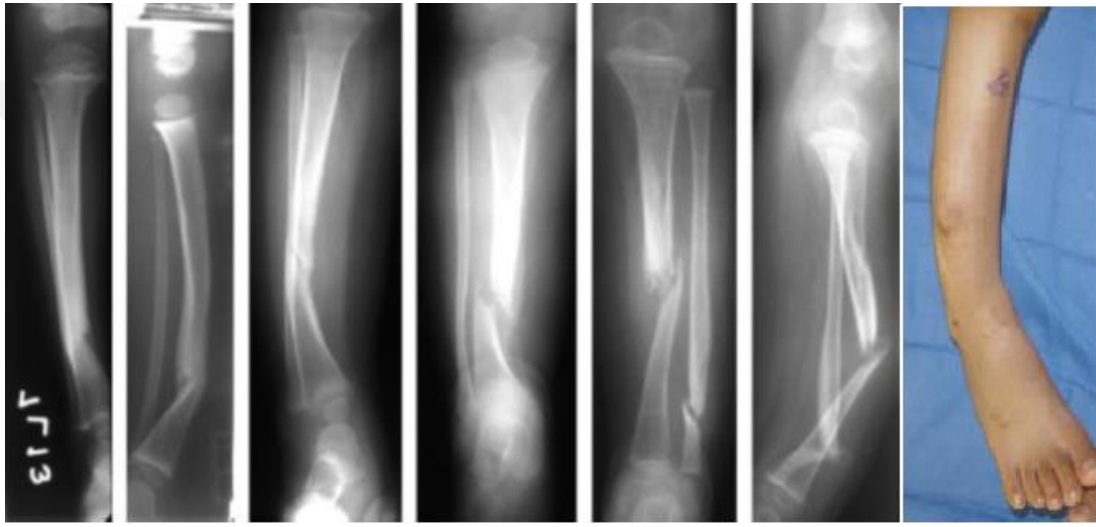
2.7.6. İskelet Displazileri

NF1 ile ilişkili iskelet anormallikleri makrosefali, kısa boy, ve osteopeni yanı sıra lokalize kemik displazileridir. Birkaç belirgin iskelet belirtisi NF1 tanı kriterlerinin bir parçasıdır (sfenoid kanat displazisi, distrofik skolyoz ve uzun kemik displazisi)⁵³. Bunların her biri görece olarak nadirdir, NF1'li bireylerin %10'undan azında izlenir, her biri önemli morbiditeye neden olabilir. Bu iskelet anomalileri genellikle fokal belirtiler olarak ortaya çıkar omurganın tek tarafı veya kısa bir segmentini etkiler. Sfenoid kanat displazisi tipik olarak doğuştan ve vakaların en az yarısında ipsilateral (aynı taraf) periorbital pleksiform nörofibromlar gözlenir⁴².

Uzun kemik displazisi (özellikle tibia), radyografilerde kalınlaşmış korteks ve daralmış bir medüller kavite olarak gözlenir, buna kavite de eşlik edebilir. Geç bebeklik veya çocukluk döneminde ortaya çıkar. Tibiada anterolateral eğrilik eşlik eder. Bu displazi kötü kırık iyileşmesi ile psödoartroz ile sonuçlanabilir. Bu nedenle anterior tibial eğriliği olan çocuklara yürümeye başlamadan önce tibial radyografi çekilmesi önerilir. Konjenital tibia psödoartrozis ile başvuran infantların üçte ikisinden fazlasında NF-1 tespit edilmiştir⁴².

Skolyoz NF-1 hastalarının %21 ile %49'unu etkiler. Genel popülasyona göre daha hızlı ilerleyebilir ve daha şiddetli seyredebilir. Bu nedenle, NF-1'li çocuklar takip süresince vertebral direkt grafi ile skolyoz için düzenli olarak değerlendirilmeli ve gerekirse ortopedistlere yönlendirilmelidir⁵⁴.

NF1'li erişkin ve çocuk hastalarda yaşıtlarına göre kemik mineral yoğunluğunun azalmıştır. Ayrıca, osteoporozun NF-1'li postmenopozal kadınlarda beklenenden daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda osteopeni ve osteoporozun takibi için düzenli aralıklarla çift enerjili X ışını absorpsiyometri (DEXA) taraması yapılması önerilmektedir⁵⁵.



Şekil 9. Anterolateral eğrilik, bacakta kortikal kalınlaşma ve medüller daralma ve psödoartroz^{42,53}.

2.7.7. Pleksiform Nörofibromlar

Pleksiform nörofibrom (pNF), sinir kılıfında bir sinirin uzunluğu boyunca yer alan ve birden fazla sinir fasikülü içeren hücrelerin proliferasyonundan oluşur⁵⁶. Pleksiform nörofibromlar (pNF'ler), NF1'li hastaların %40 ila %50'sini etkileyen periferik sinir kılıfının histolojik olarak iyi huylu tümörleridir⁵⁷. Ciltte gözle görülebilecek şekilde ya da vücudun içinde yerleşebilirler. Lokasyondan bağımsız olarak, pNF'ler ağrı, şekil bozukluğu, lokal bası ve sinirlerin, büyük damarların ve hava yollarının fonksiyon kaybı nedeniyle önemli morbiditeye neden olabilir⁵⁸. Malign sinir kılıfı tümörlerine dönüşme riski taşırlar ve böylece mortaliteyi yükseltirler. Bu nedenle semptomların şiddetinde ve şeklinde değişiklik olması durumunda malign dönüşüm açısından değerlendirilmelidir. Yeni nörolojik bulguları

ortaya çıkan hastalar MRG ile değerlendirilmelidir. pNF'ler en çok çocukluk ve ergenlik dönemlerinde büyür, sonrasında büyüme yavaşlar veya durur⁵⁹. Bundan dolayı yetişkinlik döneminde pNF'de büyüme olması halinde muhtemel malign dönüşüm açısından yakın takip edilmelidir⁵⁹. Büyüme hızlarının genellikle değişken olması nedeniyle malign transformasyon riski yüksek olup, malign transformasyon insidansı %2 ila 13 arasında bildirilmiştir⁶⁰. Diffüz pNF'ler periferik sinirleri asimetrik infiltre eder ve sınırları net değildir, nodular pNF'ler yuvarlak ve düzgün sınırlıdır⁶¹. pNF'lerin cerrahi rezeksiyon endikasyonları, işlevi eski haline getirmek veya korumak amacıyla nörolojik bozukluk, ağrı ve şiddetli şekil bozukluğudur. Bununla birlikte, sinir sistemi yapılarının tutulumu nedeniyle cerrahi genellikle zordur veya mümkün değildir⁶².



Şekil 10. Lumbar ve sakral foramenden çıkıp lumbosakral sinirler boyunca yayılan çoklu pNF⁴²



Şekil 11. Sol aksilla yanında pleksiform nörofibrom⁴².

2.7.8. Kardiyovasküler sistem bulguları

NF1 hastalarında hipertansiyon, vaskülopati, Konjenital kalp hastalığı sıklığı normal popülasyona göre artmış olarak izlenir. Hipertansiyonun prevalansı NF1 hastalarında fazladır ve yaşla birlikte artış gösterir. Esansiyel hipertansiyon en sık formudur ama bunun NF1 kaynaklı mı yoksa rastlantısal bir sonuç mu olduğu kesin değildir⁶³. Renal arter stenozu NF1 hastalarında saptanan hipertansiyon sebepleri içinde en iyi belgelenmiş olanıdır⁶⁴. feokromositomalarda nadiren %0.1-1.5 arası oranda daha büyük hastalarda izlenir⁶⁵. Vaskülopati NF1 hastalarında gözlenir ama çoğunlukla asemptomatiktir. Proksimal aortadan küçük arteriollere kadar tutabilir ve stenoz, tıkanıklık, anevrizma, psödoanevrizma, rüptür veya fistüllere sebep olabilir⁶⁶. Çoğunlukla birden fazla damarı tutar. NF1 vaskülopatisi genellikle çocukluk veya erken yetişkinlik döneminde fark edilir. Renal arter en sık semptomatik tutulum olan bölgedir ve NF1 hastalarının %1'inde gözlenir⁶⁷. Konjenital kalp hastalıkları sıklığı NF1 hastaları arasında %0,4-6,4 arasındadır. Normal popülasyonda bu sıklık %0,4-0,9 arasındadır. Çoğunlukla valvüler pulmoner stenoz izlenirken konotrunkal defektler ve sol kalp çıkım defektleri de daha az sıklıkla izlenir⁶⁸.

2.7.9. Nörolojik sistem bulguları ve Bilişsel-davranışsal problemler

NF-1 hastalarında genel popülasyona göre daha fazla kognitif defisit görülür ve sıklığı yaklaşık %50'dir⁸. Mental yetersizlik ($IQ < 70$) oranı genel popülasyondan %4 ila %8 oranında yüksektir. NF-1'li tüm çocuklar, klinik takiplerinde nörogelişimsel gelişim ve davranışsal sorunlar açısından da değerlendirilmelidir⁹. Sözel ve sözel olmayan öğrenme güçlükleri gözlenebilir. Bunlar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, özel öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlik gibi problemleri içerir ki bunların hepsi NF-1 hastalarındaki morbiditelerin majör kaynağı olabilir. Ek olarak hipotoni ve koordinasyon bozukluğu gibi bulgular da olabilir. Küçük bir grup da ciddi kognitif gerilik olabilir. Bunlar NF-1 genindeki ve ardışık genlerdeki büyük delesyonları işaret edebilir⁸.

Epilepsi; NF-1 olan hastalarda %4-7 oranında nöbetler görülür. Bu nöbetlerin farklı intrakranial lezyonlarla alakalı olduğu saptanmıştır. NF-1 hastalarında, nöbetler sıklıkla fokal karakterde olup, EEG'de fokal anormallikler saptanabilir. Monoterapi ile nöbet kontrolü zordur ve ilaca dirençli epilepsi oranı oldukça yüksektir⁶⁹. NF-1'de konvülsiyon ile karşılaşan klinisyen önce beyin tümörlerini değil, hidrosefali ve vaskülopatiler gibi NF-1 ile ilgili diğer senaryoları dışlamalıdır. Yapısal olmayan nöbetleri olan çocukların ailelerinde sıklıkla epilepsi öyküsü saptanmıştır⁷⁰. Nöbetler dışında hidrosefali, spinal bası da izlenir⁷¹.

2.7.10. Nörofibromatozis Tip 1 ile ilişkili Tümörler

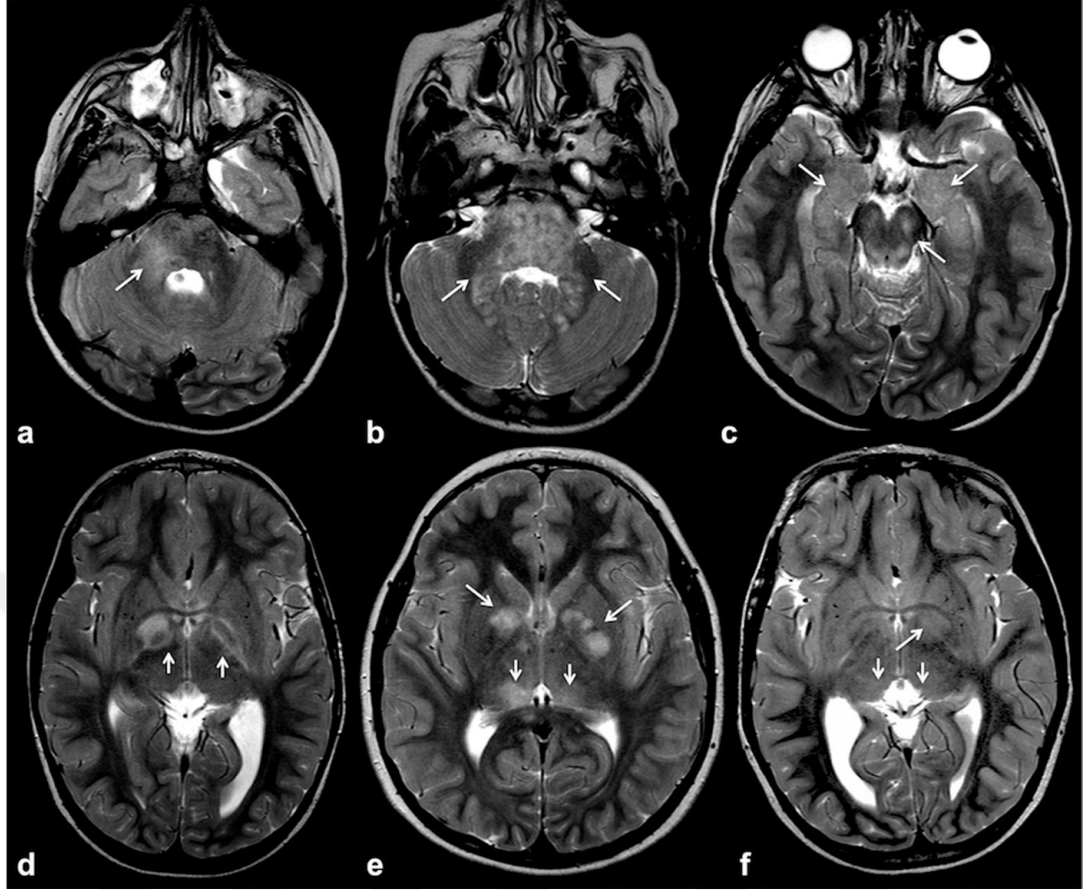
NF-1 ile gliomlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, lösemiler, feokromositomalar, rabdomiyosarkom (RMS), gastrointestinal stromal tümörler (GIST), meme kanserleri, melanomlar, Hodgkin dışı lenfomalar ve karsinomlar arasında ilişki bulunmaktadır⁷². Genç popülasyonda NF-1 ile beyin tümörleri ve yumuşak doku tümörleri arasında ilişki vardır⁷³. Malign tümörler NF-1 hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Maligniteyi tespit etmek için yakın takip gereklidir⁷⁴. NF-1'li çocuklarda miyeloid maligniteler, özellikle de juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) geliştirme riski normal popülasyondan 500 kat daha fazladır. JMML'li çocukların yaklaşık %15'inde NF-1 vardır⁷⁵.

Tablo 4. NF-1 ilişkili maligniteler⁷²

Kesin veya güçlü birliktelikleri olan maligniteler
• Gliomlar • MPSKT (Malign periferik sinir kılıf tümörleri) • Juvenil myelomonositik lösemi • Feokromositoma • Gastrointestinal Stromal Tümör • Rabdomyosarkom • Malign triton tümör
Muhtemel birliktelikleri olan maligniteler
• Meme kanseri • Melanom • ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) • NHL (Non-Hodgkin lenfoma) • Karsinoid tümör • Wilms tümörü

2.8. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 RADYOLOJİK BULGULARI

MRG; *Focal abnormal signal intensifies* (FASI) (fokal anormal sinyal artışları) NF-1'in karakteristik MR bulgusudur. NF1 hastalarının yaklaşık %90'ında yaşam boyu gözlenir, bu değişiklikler en sık serebellum, beyin sapı ve bazal gangliyonda tespit edilir. Ancak zamanla hemisferik ve hipokampal lezyonlar ortaya çıkabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan yüksek sinyal yoğunluğuna sahip odaklardır. Bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hiperintens görülür. Kontrast tutulumu yoktur. Bilgisayarlı tomografi taramasında görülmezler³⁶. Bu lezyonlar 2 ila 10 yaş arasında belirginleşir ve daha sonra ikinci on yılda görülme sıklığı azalmaktadır⁴².



Şekil 12. Aksial MR görüntülemesi T2 ağırlıklı sekans .Serebellar pedünküllerde ve serebellumda tipik FASI (a,b), beyinsapı, serebral pedinküller ve hipokampüste (b,c), bazal ganglia (d-f) (beyaz oklar)³⁶

2.9. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TAKİP VE TEDAVİ

2.9.1. Takip

NF-1 kompleks nörokutanöz bir hastalıktır ve bu hastalığa sahip olan hastalar genetik, pediatri, nöroloji, dermatoloji, psikiyatri dallarından uzmanlar tarafında multidisipliner şekilde yaşam boyu izlenmelidir ⁷⁶. NF-1’li çocukların 6 ayda bir yapılan kontrollerinde cilt muayenesi, oftalmolojik muayene, kan basıncı ölçümü, kranial görüntüleme, büyüme izlemi ve bilişsel gelişim değerlendirmesi yapılmalıdır⁷⁷.

İlk görüşmede NF1'in aile öyküsü sorgulanır. Ardından hastalığın belirtileri ve temel fiziksel parametreler (ağırlık, boy, baş çevresi, kan basıncı) bakılır. Bakılacak laboratuvar testleri kan sayımı, biyokimyasal parametreler (kan şekeri, kreatinin, ürik asit, üre, karaciğer fonksiyon testleri, serum amilaz, total kolesterol, LDL, HDL, sodyum, potasyum, klor) olmalıdır.

Endokrinolojik değerlendirme tiroid hormonlarının (TSH, fT4), kısa boy veya puberte prekoks düşünülüyorsa pitüiter hormonların (FSH, LH) ve hipertansiyon varlığında serum-idrar katekolamin düzeyi ve kortizol ölçümünü gerektirir⁷⁸.

NF-1 hastalarında malignite riskinin genel popülasyona göre 2,7 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir⁷⁹. Malignite taraması açısından muayenede, abdominal ultrason görüntüleme ve kranial MRG kullanılabilir. NF-1’de karın içinde nörofibromlar, karaciğerde hepatosellüler karsinom, böbrekte Wilms tümörü, adrenal bezde feokromositoma gibi tümörlerin görülme riski normal popülasyona göre yüksek olduğundan ultrason görüntüleme, özellikle bu bölgelere odaklanılarak yapılmalıdır⁸⁰.

Ortopedik muayenede, postür ve alt ekstremité uzunluğu ve asimetrisi değerlendirilir. Asimetri varlığında, skolyoz, tibia eğriliği, tibia psödoartrozu, uzun kemiklerde kistik lezyonlar için radyolojik görüntüleme kullanılabilir. Yıllık iskelet sistemi değerlendirmesi omurga odaklı olmalıdır. Basit veya distrofik skolyoz sıklığı bu popülasyonda artmıştır, esas olarak alt servikal ve üst torakal omurgayı etkiler. Gerekli olduğu durumda ortopedist değerlendirmesi önerilir⁸⁰.

Semptomatik hastalarda santral sinir sistemi değerlendirmede radyolojik muayenede kranial MRG ve orbita MRG kullanılabilir. MRG beyin dokusu ve optik yolları değerlendirmede elverişlidir. Ayrıca spinal kanal ve çevresinde yerleşim

gösterebilen nörofibromlar için spinal MRG kullanılmaktadır. Ancak asemptomatik hastalarda görüntüleme tartışmalıdır, lezyonların erken saptanması yönetimi değiştirmez⁸⁰.

Duyusal, motor ve koordinasyon değerlendirmeleri de dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik öykü ve muayene almak önemlidir. Periferik sinir hasarı belirtileri, merkezi sinir sistemi (CNS) tümörünü düşündüren üst motor nöron belirtileri, serebellar tümörü düşündüren serebellar belirtiler, artmış kafa içi basıncının belirtileri, Omurilik basısının belirtileri ve bulgularına dikkat edilmelidir. Ek olarak, baş çevresi ölçülmeli ve persentil çizelgeleri ile takip edilmeli⁸¹.

Oftalmolojik muayenede Lisch nodülleri, ptozis, strabismus, proptozis, görme keskinliği, renkli görme ve görme alanı değerlendirilir. OYG'larının sinsi seyri nedeniyle seri oftalmolojik muayene ve aralıklı MRG değerlendirmeleri önerilir⁸².

Dermatolojik muayenede, café-au-lait lekesi, nörofibrom varlığı ve nörofibromların boyutları, aksiller-inguinal çillenme değerlendirilir⁸². Yıllık değerlendirmede bilinen cilt bulgularının takibi, yenilerinin saptanması ve hayat kalitesine etkisi değerlendirilir. Hızlı gelişmeler malign dönüşüm açısından önemlidir⁸⁰.

Yıllık kontrolde hastanın, okul başarısı, uyku düzeni, konuşma kusurları, duygulanımda ambivalans, konsantrasyonu, dikkat dağınıklığı, sosyal etkileşim ve ince/kaba motor beceriler hakkında sorular sorulmalıdır. Sorunlar tespit edilirse, ayrıntılı bir değerlendirme için bir yönlendirme yapılmalıdır. En uygun yönlendirme, belirlenen sorunlara bağlı olacaktır, bu yönlendirme eğitim/klinik psikoloğu, aile terapisi veya bir nöroloğa olabilir⁸⁰.

2.9.2.Nörofibramatozis Tip 1'de Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık

NF-1 hastalığı olan çocuklarını ailelerinin de taranması gereklidir. Çocuk sahibi olmak isteyen tüm NF-1 hastaları genetik danışmanlık almalı ve NF-1 hastalığının kalıtımı ve riskleri ve üreme yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidirler. İmplantasyon öncesi test yapılarak genetik mutasyonun belirlenmesi ve doğum öncesi fetusun DNA'sında genetik mutasyon analizi yapılması açısından ailelerin genetik danışmanlık alması önemlidir⁸³.

2.9.3.Genetik danışmanlık

NF-1 tanısı alan tüm hastalar çocuk sahibi olmayı düşündüklerinde prenatal ve preimplantasyon testleri hakkında bilgilendirilmelidir. Gebelikte oluşabilecek hipertansiyon, nörofibronların sayısive boyutunda artış gibi potansiyel komplikasyonlar açısından gerekli bölümler ile birlikte değerlendirilmelidir⁸⁴.

Tablo 5. Nörofibromatozis Tip 1’li çocuklarda izlem rehberi ⁴².

	İnfant, 1 ay- 1 yaş	Erken çocukluk, 1-5 yaş	Geç çocukluk, 5 yaş - puberte	Adölesan ve genç yetişkinlik (postpubertal)
Genetik danışmanlık				
Genetik etiyoloji	X ^a	---	---	X (bu dönemde en az bir kere)
Genetik test	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Gelecek üreme planlama	X ^a	---	X ^b	X
Medikal değerlendirme ve tedavi				
Büyüme takibi	X	yıllık	yıllık	yıllık
Baş çevresi ölçümü	X	X	X	---
Kan basıncı takibi		yıllık	yıllık	yıllık
Özellikli kardiak muayene	X	---	---	---
Cilt muayenesi	X	yıllık	yıllık	yıllık
Kemik değerlendirme ve skolyoz değerlendirme	X ^b	yıllık	yıllık	yıllık
Nörolojik değerlendirme	X	yıllık	yıllık	yıllık
Göz muayenesi	yıllık	yıllık	yıllık	gerektiğinde
Erken puberte değerlendirme	---	yıllık	yıllık	-
Tanısal görüntüleme	Gerektiğinde ^c	Gerektiğinde ^c	Gerektiğinde ^c	Gerektiğinde ^c
Gelişimsel ve psikolojik değerlendirme	X	X	X	X
İleriye yönelik danışmanlık ; fenotip değerlendirme	X	X	X	X
Aile desteği	X	X	X	X ^b
Destek grupları	X	X	X	X ^b
Uzun dönem planlar	X	X	X	X

X gerçekleştirileceğini gösterir/ —, uygulanamaz

^aVeya tanı anında.

^bBu zaman diliminde en az bir kez.

^cYeni bulgu ortaya çıktığında veya yeni anormallikte

2.9.4. Tedavi

NF-1'in kesin bir tedavisi yoktur. Bulgulara göre semptomatik tedavi uygulanır. Tanımlanan lezyonların yavaş gelişmesi ve çoğunun tedaviye cevap vermemesi nedeni ile rutin tekrarlayan beyin görüntülemesinin gerekli olmadığı konusunda görüş birliğine varılmıştır. Periferik sinirlerin nörofibromları sıklıkla yavaş seyirli lezyonlardır ve tekrarlayan irritasyon, baskı ya da kansere neden olmadıkça alınmalarına gerek yoktur. Bazı pleksiform nörofibromlar estetik kaygılarla alınsa da çoğunlukla tekrarlarlar. Malign tümörlere uygun cerrahi yaklaşımlar, radyoterapi veya kemoterapi ile müdahale edilebilir. Optik gliom yavaş ilerleyen bir tümördür, bu nedenle asemptomatik hastaları klinik olarak izlemek yeterlidir. Semptomatik tümörler sıklıkla kemoterapi ile tedavi edilir⁸⁵. 2020'de FDA onayı alan oral MEK inhibitörü olan selumetinib tedavisi NF-1 ile ilişkili optik yolak gliomalarında ve inoperabl pleksiform nörofibromlarda küçülme sağlamaktadır. Son zamanlarda, diğer MEK inhibitörleri ile yapılan çalışmalar da NF-1 ile ilişkili nörofibrom olan hastalarda kısmi yanıtlarla sonuçlanmıştır.

3. MATERYAL-METOT

3.1. MATERYAL

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik bölümüne 2010-2022 yılları arasında başvuran, Nörofibromatozis tip-1 tanı kriterleri olan Lisch nodülü, nörofibromlar, cafe-au-lait lekeleri, optik gliom, iskelet displazileri, aksiller veya inguinal çillenme ve aile öyküsü kriterlerinden en az 2 tanesini taşıyan, 0-18 yaş aralığındaki 62 Nörofibromatozis Tip-1 tanılı hasta dahil edilmiştir. Tedavilerine dış merkezlerde devam eden ya da tedavi sırasında hastalık dışı nedenlerle kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır.

Hastaların dosyalarından cinsiyet, yaş, akraba evliliği, ailede Nörofibromatozis tip 1 öyküsü olup olmadığı, cafe-au-lait lekeleri, nörofibrom, pleksiform nörofibrom, Lisch nodülü, aksiller ve inguinal çillenme, kemik displazisi, optik gliom, kifoz ya da skolyoz olup olmadığı, kranial, orbital ve spinal MRG bulguları, kan basıncı yüksekliği olup olmadığı, vücut ağırlığı ve persentili, boy ve persentili, kemoterapi öyküsü, radyoterapi öyküsü, davranış sorunları, uyku problemleri, öğrenme güçlüğü olası birlikteliği ve daha önceden NF-1 mutasyon analizi yapılmış genetik test sonuçları kaydedildi. Daha sonra tüm olgulara randevu verilerek bildirilen tarihlerde Çocuk Genetik Polikliniğinde muayene edildi. Hastaların polikliniğe başvuruları esnasında dosyalarındaki öykü ile ilgili eksik bilgiler tamamlandı, fizik muayene ve nörolojik muayeneleri yeniden yapıldı, eksik olan radyolojik incelemeler giderildi. Görüşmeler tercihen çocuğun bakımını üstlenen ebeveynler ile yüz yüze olacak şekilde yapılarak daha sonra tüm çalışma sonuçları analiz edildi.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.12.2021 tarihinde, 1342 proje numarası ile onay alındı.

3.2. METOD

3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Nörofibromatozis Tip-1 tanısı olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar randevu ile kontrole çağrıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, beden kitle indeksi) kaydedildi. Demografik veriler dışında aşağıda verilmekte olan klinik özellikler kaydedildi:

Akraba evliliği: Anne ile baba arasında akrabalık durumu ve aynı köyden olup olmadığı, sorgulanıp kaydedildi. NF-1 tanısı alan başka aile bireyi olup olmadığı açısından hastaların aile öyküsü incelendi. Üç jenerasyonu içeren soy ağaçları çizildi. Tariflenen hastalar işaretlendi.

Klinik muayenede;

Cafe-au-lait varlığı: Boyutları 3 mm'den >20 santimetreye kadar değişen genellikle 2-5 santimetre çapında olan yüzeysel, kahverengi lekelerdir. Bu lekelerin vücutta olup olmadığı fizik muayene ile belirlenmiş ve yerleri ve boyutları kaydedilmiştir.

Aksiller ve inguinal çillenme: Fizik muayene ile hastalar aksiller çillenme açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Nörofibrom varlığı: Nörofibromlar sinir kılıflarından kaynaklanan benign tümörlerdir. Nörofibromlar sinir sistemi ve bağ dokudan oluşmaktadır. Fizik muayene ile hastalar nörofibrom açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Pleksiform nörofibrom varlığı: Pleksiform nörofibromlar multiple fasiküller içeren bir sinirin etrafında büyümeleriyle karakterizedir ve neredeyse vücuttaki bütün sinirlerde gelişebilirler. Fizik muayene ile hastalar pleksiform nörofibrom açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Lisch nodülü: irisi etkileyen dendritik melanositlerin pigmentli hamartamatöz nodüler agregasyonudur. Tüm hastalar Lisch nodülü açısından oftalmologlar tarafından yarıklı lamba ile değerlendirilmiştir.

Kemik Displazisi: Hastalar fizik muayene ve bakılan direkt görüntüleme tetkikleri ile uzun kemik displazisi ve skolyoz açısından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Vücut ağırlığı ve persentili: Hastaların vücut ağırlığı kilogram cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre ağırlık persentilleri kaydedilmiştir.

Boy ve persentili: Hastaların boyları santimetre cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre boy persentilleri kaydedilmiştir.

Kan Basıncı: Hastaların kan basınçları yaşlarına uygun manşon ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Yaş ve boy persentillerine göre kan basınçları değerlendirilmiştir.

Kardiyolojik değerlendirme: Tüm olgular fizik muayene, tele kardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeler çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Öğrenme güçlüğü: Öğrenme güçlüğü aileler ile konuşularak ve okul başarısı sorgulanarak değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Davranış sorunları: Hastaların davranışları aileleri ile konuşularak değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Kranial MRG anormalliği: Hastaların çekilen Kranial MRG raporları incelendi. Tüm olguların radyolojik incelemeleri radyoloji departmanı tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmıştır.

Spinal MRG anormalliği: Endikasyonu olup spinal MRG çekilen hastalarda MRG raporları incelendi. Tüm olguların radyolojik incelemeleri radyoloji departmanı tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmıştır.

Radyoterapi öyküsü: Hastaların radyoterapi alıp almadığı aldı ise süresi dosyalardan saptanarak kaydedilmiştir.

Kemoterapi öyküsü: Hastaların kemoterapi alıp almadığı aldı ise süresi dosyalardan saptanarak kaydedilmiştir.

Genetik Test Sonuçları: Hastaların moleküler genetik NF-1 geni test sonuçları değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Hastaların boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri aynı hekim tarafından aynı ekipmanlar ile ölçüldü. Hastalar çıplak olarak tartıldı. İki yaşın üzerindeki boyuları ölçülürken topuklar sırt ve baş boy ölçere değecek şekilde ve baş tam karşıya bakacak şekilde ölçüldü, 2 yaşın altındaki hastaların boyu baş kısmı sabit ve ayak kısmı hareketli sert zemine monte edilen boy ölçerle iki kişinin yardımı ile çocuk sabitlenerek ölçüldü. Baş çevresi ölçülürken mezura, arkada oksipital çıkıntı, yanlarda parietal bölgelerden ve önde ise supraorbital çizgiden geçen bir hat üzerine yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Elde edilen veriler, Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için oluşturulmuş persentil eğrileri ile birlikte, Türk çocukları için baş persentil eğrisi 2 yaşa kadar mevcut olduğu için, iki yaş üstünde ise DSÖ'nün uluslararası kullanım için önerdiği baş persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi⁸⁶. Bu değerlendirmelere göre 95 persentil (veya ortalama ± 2 SS) üstü makrosefali olarak kabul edildi.

Hastaların pubik evrelemeleri Tanner evrelemesine uygun olarak yapıldı.

3.2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi "Statistical Package For Social Sciences" SPSS version 20 programı ile yapılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler tanımlayıcı istatistiklerle, kategorik değerlendirmeler yüzde ve sayılar ile, sayısal ölçümler ise ortanca, dağılım aralığı, standart sapma ve ortalama olarak verilmiştir. İki ya da daha çok kategori karşılaştırmasında, İki değişken arasında ilişkinin değerlendirilmesinde, gruplar arası homojenlik testinde ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla çeşitli Kolmogorow-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılan iki grup arasında Bağımsız Gruplar Student T testi yapılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel önem düzeyi (p) 0,05 ve altı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 2010- Mayıs 2022 tarihleri arasında Nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu süre içinde 62 hastanın NF-1 tanısı ile takip edildiği görüldü. Bu hastaların 36'sı erkek (%58), 26'sı kız (%42) idi. Kız/erkek oranı=0,73 idi. Ortanca Tanı yaşı 3,5 yıl (tanı yaşı aralığı= 1-15 yıl), hastalardan %75,8'inin 6 yaş altında, %24,2'sinin 6 yaş ve üzerinde tanı aldığı gözlemlendi (Tablo 6). Bu hastaların ortalama takip süresi $61,56 \pm 32,46$ aydı.

Tablo 6. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Tanı Yaşı	Sayı (n)	Yüzde (%)
6 yaş altı	47	75,8
6-18 yaş arası	15	24,2
Toplam	62	100

Hastaların %40,3'ünün birinci derece akrabasında NF-1 öyküsü mevcuttu. Hastaların ailelerindeki akraba evliliği oranı %29 idi. Cafe-au-lait lekeleri takipteki tüm hastalarda mevcuttu. Aksiller çillenme görülme sıklığı %77'idi. Aksiller çillenmesi olan 48 hastanın 28'ü erkek, 20'i kızdı. İnguinal çillenme sıklığı %61,3'idi. İnguinal çillenmesi olan 38 hastanın 20'si erkek ,18'i kızdı. Hastalarda Lisch nodülü görülme sıklığı (n=38) %61,3, kutanöz nörofibrom görülme sıklığı (n=29) %46,7, Pleksiform nörofibrom görülme sıklığı (n=5) %8, iskelet displazisi görülme sıklığı (n=22) %35.4 idi. (Tablo 7).

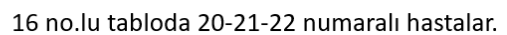
Tablo 7. Nörofibramatozis 1 Tanı kriterlerinin Görülme Sıklığı

Tanı Kriterleri		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cafe-au Lait	Kız	26	100
	Erkek	36	100
	Toplam	62	100
Aksiller / inguinal çillenme	Kız	21	80,7
	Erkek	29	80,5
	Toplam	50	80,6
Optik Yolak Gliomu	Kız	11	42,3
	Erkek	11	30,5
	Toplam	22	35,4
Lisch Nodülü	Kız	17	65,4
	Erkek	21	58,3
	Toplam	38	61,3
Kutanöz Nörofibrom	Kız	13	50
	Erkek	16	44,4
	Toplam	29	46,7
Pleksiform nörofibrom	Kız	3	11,5
	Erkek	2	5,5
	Toplam	5	8
İskelet Displazisi	Kız	11	42,3
	Erkek	11	30,5
	Toplam	22	35,4
1. Derece akrabada Nörofibramatozis tip 1	Kız	10	38,4
	Erkek	15	41,6
	Toplam	25	40,3

Çalışmaya katılan hastaların 1. ve 2. Derece NF-1'den etkilenmiş (18 yaş üzeri) aile üyelerindeki bulgular değerlendirildiğinde tüm hastalarda (n=26) cafe-au-lait makulleri saptanmıştır. Vakaların %77'inde (n=20) aksiller/inguinal çillenme, %42,3'ünde (n=11) optik yolak gliomları, %53,8'inde (n=14) Lisch nodülleri, %61,5'inde (n=16) kutanöz nörofibromlar, %34,6'sında (n=9) pleksiform nörofibromlar, %23'ünde (n=6) iskelet displazisi saptanmıştır (2 hastada distrofik skolyoz (pleksiform nörofibroma bağlı, 3 hastada bacakta tekrarlayan kırık sonrası psodoartroz, 1 hastada da bir kol diğerine göre belirgin kısa saptandı) (Tablo 8).

Tanı Kriterleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cafe-au Lait	26	100
Aksiller / inguinal çillenme	20	77
Optik Yolak Gliomu	11	42,3
Lisch Nodülü	14	53,8
Kutanöz Nörofibrom	16	61,5
Pleksiform nörofibrom	9	34,6
İskelet Displazisi	6	23
1. Derece akrabada Nörofibramatozis tip 1	26	100

Şekil 13. Tablo 16 da gösterilen 20-21-22 numaralı hastaların aile ağacı



Hastalarda boy <3 persentil olup boy kısalığı saptanan hasta oranı %25,8 (n=16) olup bu hastaların 11 tanesi kız, 5 tanesi erkekti. Hastaların yaşına göre boy persentilleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9.Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Boy Persentil Dağılımı

Parametre	Sayı (n)		Yüzde (%)
Boy Persentili	<3p	16	25,8
	3-10p	1	1,6
	10-25p	10	16,1
	25-50p	15	24,2
	50-75p	15	24,2
	75-95p	4	6,5
	>95p	1	1,6
Toplam		62	100

Ağırlık persentili <3 persentilin altında 2 hasta (%3,2), >95p olan 1 hasta (%1,6) saptandı. Hastaların yaşına göre vücut ağırlığı persentilleri Tablo 10’da verilmiştir.

Gomez sınıflamasına göre 13 hastada (%20,9) hafif derecede malnutrisyon, 4 hastada (%6,4) orta derecede malnutrisyon saptandı. 45 hastada (%62,3) malnutrisyon saptanmadı.

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) yaşa göre hesaplanarak persentillerine bakıldığında 3 hasta 5 persentilin altında ciddi zayıf, 48 hasta 5-85 persentil arası ideal kiloda, 8 hasta 85-95 persentil arası fazla kilolu, 3 hasta 95 persentil ve üstü obez olarak saptandı.

Hastaların öyküsünden %35,4’ünde (n=22) öğrenme güçlüğü, %17,7’sinde (n=11) davranış sorunu olduğu saptandı. Hastaların %12,9’unda Uyku problemleri mevcuttu. On hastada (%16,1) epilepsi saptandı.

Hastaların öyküsünden %35,4’ünde (n=22) öğrenme güçlüğü, %17,7’sinde (n=11) davranış sorunu olduğu saptandı. Hastaların %12,9’unda Uyku problemleri mevcuttu. On hastada (%16,1) epilepsi saptandı.

Tablo 10.Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Ağırlık Persentil Dağılımı

Parametre	Sayı (n)		Yüzde (%)
Ağırlık Persentili	<3p	2	3,2
	3-10p	8	12,9
	10-25p	13	21
	25-50p	18	29
	50-75p	11	17,7
	75-95p	6	9,7
	>95p	4	6,5
Toplam		62	100

Tablo 11. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Baş çevresi Persentil Dağılımı

Parametre		Sayı (n)	Yüzde (%)
Baş çevresi Persentili	<3p	2	3,2
	3-10p	0	0
	10-25p	4	6,5
	25-50p	14	22,6
	50-75p	13	20,9
	75-97p	10	16,1
	>97p	19	30,7
Toplam		62	100

Baş çevresi persentili <3 persentilin altında 2 (%3,2) hasta, >97p olan 19 (%30,7) hasta saptandı. Bu hastaların 7 tanesi kız, 12 tanesi erkek saptandı. Bu hastalar Makrosefali nedeniyle takip edilmektedir. Hastaların yaşına göre baş çevresi persentilleri Tablo 11’de verilmiştir.

Hastaların 15 tanesinde cinsiyete, yaşa ve boya göre kan basıncı yüksek saptandı. Hastaların 8 tanesi 9 yaşın altında iken 7 tanesi 9 yaşın üzerinde idi. Hastaların sadece bu hastalardan sadece 3 tanesi tansiyon kontrolü için ilaç kullanıyordu. Üç hastanın tamamı 9 yaşın üzerindeydi. İlk hasta 9 yaşında kız hasta boy <3 persentil olup yaşa, cinsiyete ve boya göre tansiyonu <95p+12mmHg idi.

İkinci hasta 16 yaşında kız hasta boy <3 persentil olup yaşa, cinsiyete ve boya göre tansiyonu <95p+12mmHg idi. Üçüncü hasta 12 yaşında erkek hasta boy 80 persentil olup yaşa, cinsiyete ve boya göre tansiyonu <95p+12mmHg idi. Hastaların hepsi tarafımıza kontrole geldiğinde çocuk nefroloji tarafından takipte olup ilaç kullanmaktaydı.

İskelet displazisi saptanan hastaların 17'sinde (%27,4) skolyoz, 1'inde (%1,6) sfenoid kanat displazisi ve ulnar hipoplazi, 2 hastada (%3,2) tibiada psödoartroz, 10 tanesinde (%16) göğüs deformitesi saptandı. Skolyozu bulunan 17 hastanın 2 tanesinde distrofik skolyoz saptandı ve Pleksiform nörofibrom eşlik etmekteydi. İskelet Displazisi dağılımları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların İskelet displazileri

İskelet Displazisi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Skolyoz	17	27,4
Distrofik Skolyoz	2	3,2
Sfenoid Wing (kanat) Displazisi	1	1,6
Tibiada Psodoartroz	2	3,2
Göğüs Deformitesi	10	16

Kranial MRG'de 43 hastada anormallik saptandı. Bunların 30 tanesinde santral sinir sistemi tümörleri mevcuttu. Bu tümörlerin 22 tanesi optik yolak gliomu, 2 tanesi menenjiom, 6 tanesi ise hamartom idi. Diğer lezyonlar arasında periventriküler gliozis, serebellopontin bölgede ve mezensefalonda gliozis, myelin vaskuolizasyonuna bağlı değişiklik, adenoid vejetasyon, optik sinir kılıfında BOS artışı vardı. Kranial MRG'de anormallik saptanan 43 hastanın 35'inde FASI mevcuttu. FASI (fokal anormal sinyal artışları, unidentified bright object) T2 sekansında kontrast tutmayan hiperintens lezyonlar olarak izlendi. 35 hastanın 17 tanesinde sadece FASI izlenirken, diğer 18 hastada ek santral sinir sistemine ait anormallik mevcuttu. Optik yolak Gliomu olan 5 hastada radyoterapi öyküsü mevcuttu.

Tablo 13. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Kranial Görüntüleme Bulguları

Radyolojik Bulgular			Sayı (n)	Yüzde (%)
Kranial MR Bulguları	SSS Tümörleri	OPG	22	35,5
		Menejiom	2	3,2
		Hamartom	6	9,6
	FASI		35	56,4
	Diğer		11	17,7
	Normal		19	30,6

Hastaların son bir yıl içerisinde bakılan Vitamin D düzeyleri 7 hasta <10 ng/ml (ciddi eksiklik), 27 hasta 10-20 ng/ml arasında (orta eksiklik), 19 hasta 20-30 ng/ml arasında (hafif eksiklik), 9 hastanın 30 ng/ml üzerinde saptandı. Düşük düzeyde saptananlara replasman tedavisi başlanmıştır. Bununla birlikte 8 hastanın bakılan kemik dansitesinde z skoru <-2 saptanmış olup düşük bulunmuştur.

Belirtilen çalışma hastalarının dışında 5 yaşında erkek hastamız 10x10cm cafe-au-lait lekesi, işitme kaybı, öğrenme güçlüğü şikayetleriyle başvurmuştur. Hastamın dizigotik ikizinde pseudotumor serebri mevcuttu. Hastanın NF-1 gen paneli çalışması ve MLPA analizi negatif sonuçlandı. Hasta NIH ve revize edilen tanı kriterlerine göre NF-1 olgu özelliklerini karşılamasına rağmen tartışmalı bir olgu olarak kabul edilmiştir. Bu hasta çalışmamıza dahil edilmemiş fakat NF-1 ön tanısıyla poliklinik takibine devam etmektedir.

4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI

Hastaların 42'inde (%67,7) mutasyon saptanmış olup, 20'inde (%32,3) ise mutasyon saptanmamıştır. Hastaların %19'unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %26,2'sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %54,8'ünde yanlış anlamalı (missense) mutasyon tespit edildi. Bu mutasyonların patojenite sınıflamasına ve mutasyon tipine göre dağılımı Tablo 14'de verilmiştir. NF-1 tanılı hastaların mutasyon bölgelerine ve mutasyon saptanan varyantlarına dair ayrıntılı bilgi Tablo 15 'de gösterilmiştir. Hastaların 11 tanesinde genetik çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Dokuz hastada NF-1 dizi analizi normal saptanmıştır ancak MLPA henüz yapılmamıştır.

Tablo 14. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Genetik Test sonuçlarına Göre Patojenite ve Mutasyon Tipi Dağılımları

Parametreler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Patojenite	Tanımlı değil	1	2,4
	Muhtamel Benign	1	2,4
	Muhtamel Patojenik	13	31
	Patojenik	22	52,4
	Belirsiz	5	11,8
Toplam		42	100
Mutasyon türü	Çerçeve Kayması	8	19
	Anlamsız Mutasyon	23	54,8
	Kayıp mutasyon	10	23,8
Toplam		42	100

Tablo 15. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Varyantları

Mutasyon	Patojenitesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
c.2072T>C (p.Leu691Pro) Heterozigot	Uncertain	2	3,2
c.1166A>G (p.His389Arg) Heterozigot	Likely bening	1	1,6
c.1237T>C (p.Ser413Pro) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.1328T>C (p.Phe443Ser) Heterozigot	Uncertain	1	1,6
c.1645T>C (p.Leu549Pro) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.1801_1803del (p.Arg601del) Heterozigot	Likely pathogenic	1	1,6
c.1807_1811del (p.Ile603fs)	Pathogenic	3	4,8
c.1809_1810del (p.Leu604fs) heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.2041C>T (p.Arg681*) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.2533T>C (p.Cys845Arg) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	Pathogenic	3	4,8
c.3198-2A>G Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	Pathogenic	3	4,8
c.3826C>T (p.Arg1276*) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.4243A>C (p.Asn1415His) Heterozigot	Likely pathogenic	1	1,6
c.4368-IG>A Heterozigot	Likely pathogenic	3	4,8
c.499_502delITGTT p.Cys167Glnfs*10 Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	Likely pathogenic	2	3,2
c.6818A>G (p.Lys2273Arg)	Pathogenic	1	1,6
c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	Likely pathogenic	1	1,6
c204+3_204+6delGAGT Heterozigot	Likely pathogenic	1	1,6
c22G>T(p.Glu8Ter) Heterozigot	Tanımlı değil	1	1,6
c3151_3152delGG(p.G105Nfs*8)(p.Gly1051AnsfsTer8)	Pathogenic	1	1,6
c3447G>A (p.Met1149Ile) Heterozigot	Likely pathogenic	2	3,2
p.Arg1276Gln (c.3827G>A) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	Likely pathogenic	2	3,2
p.Met667Val (c.1999 A>G) Heterozigot	Uncertain	2	3,2
P.R1306X(c.3916C>T)(rs376576925)	Pathogenic	1	1,6
p.Thr1191Arg(c.3572 C>G) Heterozigot	Pathogenic	1	1,6
Normal		9	14,5
Sonuçlanmayan		11	17,7

Tablo 16. Tüm vakaların genetik sonuçları ve semptomları

No.		Genetik Yaş	1	2	3	4	5	6	7	8
1	c.2072T>C (p.Leu691Pro) Heterozigot	14	+	+	-	+	+	-	+	-
2	Normal	13	+	-	-	+	-	-	+	-
3	c.4243A>C (p.Asn1415His) Heterozigot	1	+	-	-	+	-	+	-	+
4*	c.4243A>C (p.Asn1415His) Heterozigot	28	+	-	-	+	-	+	-	+
5*	Genetik test yapılmamış.	49	+	+	+	+	-	+	-	+
6	c.1801_1803del (p.Arg601del) Heterozigot	4	+	-	-	+	+	+	-	-
7	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	13	+	+	-	+	-	+	+	-
8*	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	34	+	-	-	-	-	-	-	+
9	c.2072T>C (p.Leu691Pro) Heterozigot	12	+	+	-	+	-	+	-	-
10	c3151_3152delGG(p.G105Nfs*8)(p.Gly1051AnsfTer8)	8	+	-	-	+	-	+	+	-
11	P.R1306X(c.3916C>T)(rs376576925)	4	+	-	-	+	+	+	-	-
12	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	5	+	-	-	+	-	+	-	+
13	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	13	+	+	-	+	-	+	-	+
14*	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	46	+	-	-	+	-	-	+	+
15	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	6	+	+	-	+	+	+	+	-
16	c.1166A>G (p.His389Arg) Heterozigot	9	+	-	-	+	+	+	-	-
17	c.2533T>C (p.Cys845Arg) Heterozigot	7	+	+	-	-	-	-	+	-
18	c.2041C>T (p.Arg681*) Heterozigot	10	+	-	-	+	-	+	-	-
19	c.1809_1810del (p.Leu604fs) heterozigot	6	+	-	-	-	-	+	+	+
20	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	8	+	+	-	+	+	-	-	+
21	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	8	+	+	-	+	-	+	-	+
22	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	9	+	+	-	-	-	+	-	+
23*	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	47	+	+	+	+	+	+	-	+
24	Normal	2	+	-	-	+	-	+	-	-
25	c.3826C>T (p.Arg1276*) Heterozigot	18	+	+	-	+	+	+	-	+
26*	c.3826C>T (p.Arg1276*) Heterozigot	42	+	-	-	+	-	-	-	+
27	c.1237T>C (p.Ser413Pro) Heterozigot	5	+	-	-	+	-	+	-	-
28	p.Arg1276Gln (c.3827G>A) Heterozigot	2	+	-	-	+	+	+	-	-
29	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	6	+	-	-	+	-	+	-	+
30	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	6	+	-	-	-	-	-	-	+
31*	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	42	+	+	-	-	+	+	-	+
32	c3447G>A (p.Met1149Ile) Heterozigot	10	+	+	-	-	+	-	-	-
33	Normal	5	+	+	-	+	-	-	-	-
34	c.6864A>G (p.Gln2288=) heterozigot	4	+	-	-	+	-	-	+	+
35*	c.6864A>G (p.Gln2288=) heterozigot	48	+	-	-	+	+	-	-	+
36	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	6	+	+	-	+	-	+	+	-
37	Normal	3	+	-	-	+	+	-	+	-
38	Normal	14	+	-	-	+	+	+	-	-
39	c.499_502delTGTT p.Cys167Glnfs*10 Heterozigot	3	+	-	-	+	-	-	-	-
40	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	9	+	+	-	+	+	-	+	+
41	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	12	+	+	-	+	-	+	+	+
42*	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	50	+	+	+	+	-	+	-	+
43	c204+3_204+6delGAGT Heterozigot	3	+	-	-	+	+	-	+	-
44	c.4368-IG>A Heterozigot	16	+	+	-	+	-	+	+	+
45	c.4368-IG>A Heterozigot	8	+	-	-	-	+	+	-	+
46	c.4368-IG>A Heterozigot	4	+	+	-	+	-	+	-	+
47*	c.4368-IG>A Heterozigot	39	+	+	+	+	+	+	-	+
48	normal	16	+	+	-	+	-	-	+	-
49	c.1645T>C (p.Leu549Pro) Heterozigot	14	+	-	-	+	-	-	+	-
50	c.3198-2A>G Heterozigot	12	+	+	+	+	-	+	+	+

51*	c.3198-2A>G Heterozigot	34	+	+	-	+	+	+	-	+
52*	c.3198-2A>G Heterozigot	63	+	+	+	+	+	+	-	+
53*	?	40	+	-	-	+	-	-	-	+
54*	?	30	+	-	-	+	+	+	-	+
55	c.22G>T(p.Glu8Ter) Heterozigot	7	+	-	-	-	+	+	-	-
56	c.6818A>G (p.Lys2273Arg)	16	+	+	+	+	+	+	+	+
57*	c.6818A>G (p.Lys2273Arg)	33	+	+	+	-	+	+	-	+
58*	?	61	+	+	-	-	-	+	+	+
59	c.1328T>C (p.Phe443Ser) Heterozigot	6	+	-	-	+	-	-	-	-
60	p.Thr1191Arg(c.3572 C>G) Heterozigot	8	+	-	-	-	-	-	-	+
61*	p.Thr1191Arg(c.3572 C>G) Heterozigot	42	+	-	-	-	-	-	-	+
62	c.3447G>A (p.Met1149Ile) Heterozigot	10	+	-	-	+	-	-	+	-
63	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	16	+	+	+	+	+	+	+	+
64	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	14	+	-	-	+	-	-	+	+
65*	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	41	+	-	-	+	+	+	-	+
66	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	13	+	-	-	+	-	-	-	-
67	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	15	+	+	-	+	-	+	-	+
68	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	18	+	+	+	-	+	+	-	+
69*	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	41	+	+	-	+	-	-	-	+
70*	genetik test yapılmamış.	71	+	+	-	+	-	-	+	+
71	Normal	5	+	-	-	-	-	-	-	-
72	?	18	+	+	-	+	+	+	+	-
73	?	18	+	+	-	-	-	-	-	-
74	?	18	+	-	-	+	-	+	-	-
75	c.980T>C (p.Leu327Pro) heterozigot	16	+	-	+	+	-	+	-	+
76*	c.980T>C (p.Leu327Pro) heterozigot	52	+	+	+	+	+	-	-	+
77*	genetik çalışılmamış.	70	+	+	+	+	-	-	+	+
78	?	15	+	-	-	+	+	+	-	-
79	?	7	+	+	-	+	+	+	-	-
80	c.1527+5G>A	6	+	+	-	+	-	-	-	+
81*	c.1527+5G>A	40	+	+	-	+	-	+	-	+
82*	genetik test yapılmamış.	39	+	-	-	+	-	-	+	+
83*	genetik test yapılmamış.	62	+	+	+	+	+	+	+	+
84	?	12	+	+	-	+	-	+	-	-
85	(klinik uyumlu genetik sonucu normal)	14	+	-	-	+	-	+	-	+
86*	?	45	+	+	-	-	-	-	-	+
87	?	9	+	-	-	-	-	-	-	-
88	?	7	+	+	-	+	+	-	-	-

*: Çalışmadaki hastaların 18 yaş üzeri aile bireyleri

1: Cafe-au-lait makül 2:Kutanöz nörofibrom 3:Pleksiform nörofibrom 4:çillenme

5:Optik yolak gliomu 6:Lisch nodülü 7:İskelet displazisi 8:1.derece NF-1 tanılı akraba

-Kalın ve italik yazan ardışık hasta numaraları akrabadır.

4.2. YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Lisch nodülü sıklığına bakıldığında 9 yaş üstü hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,087$, Tablo 16).

Tablo 17. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Lisch nodülü sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Lisch Nodülü				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,087
≤9 yaş	19	50	15	62,5	34	54,8	
9-18 yaş	19	50	9	37,5	28	45,2	
Toplam	38	100	24	100	62	100	

Hastalar yaşlarına göre 9 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrılıp pleksiform nörofibrom sıklığı açısından değerlendirildiğinde 9 yaş üstü hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda pleksiform nörofibrom saptandı ($p=0,016$, Tablo 17).

Tablo 18. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Pleksiform Nörofibrom sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Pleksiform Nörofibrom				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,016
≤9 yaş	0	0	34	59,6	34	54,8	
9-18 yaş	5	100	23	40,4	28	45,2	
Toplam	5	100	57	100	62	100	

Çalışmamıza katılan ve 18 yaş üzeri akrabalarının tamamında (%100) cafe-au-lait makulleri saptandı. 18 yaş altı hastalar ile 18 yaş üzeri vakalar karşılaştırıldığında aksiller/inguinal anlamlı fark saptanmadı. (p=0,192) Lisch nodülleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,071) Kutanöz nörofibromlar açısından karşılaştırıldığında 18 yaş üzeri vakalarda anlamlı yüksek saptanmıştır.(p=0,031) Pleksiform nörofibromlar açısından karşılaştırıldığında 18 yaş üzeri vakalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.(p=0,012) iskelet displazileri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,214)

Hastalar yaşlarına göre 9 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrılıp Hipertansiyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde 9 yaş üstü hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda hipertansiyon saptandı (p= 0,0036, Tablo 18).

Tablo 19. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Hipertansiyon sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Hipertansiyon				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,0036
≤9 yaş	3	18,8	31	67,4	34	54,8	
9-18 yaş	13	81,2	15	32,6	28	45,2	
Toplam	16	100	46	100	62	100	

Hastalar yaşlarına göre 9 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrılıp Kutanöz Nörofibrom sıklığı açısından değerlendirildiğinde 9 yaş üstü hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda hipertansiyon saptandı (p= 0,0027, Tablo 19).

Tablo 20. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Kutanöz Nörofibrom sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Kutanöz Nörofibrom				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,0027
≤9 yaş	12	41,3	22	66,6	34	54,8	
9-18 yaş	17	58,7	11	33,4	28	45,2	
Toplam	29	100	33	100	62	100	

9 yaş üstü ve altı hasta grubunda optik gliom sıklığı değerlendirildiğinde 9 yaş üstü hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,536$, Tablo 20). Uyku sorunları yaşama açısından 9 yaş altı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,007$). 9 yaş üstü ve altı grupta davranış sorunları ve öğrenme güçlüğü görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,31$, $p=0,12$). Her iki yaş grubunda epilepsi görülme sıklığı açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,459$).

Tablo 21. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş gruplarına göre Optik Yolak Gliomu Saptanma sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Optik Yolak Gliomu				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,536
≤9 yaş	13	59	21	52,5	34	54,8	
9-18 yaş	9	41	19	47,5	28	45,2	
Toplam	22	100	40	100	62	100	

4.3. GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hastaların 42 (%67,2) tanesinde genetik mutasyon saptandı. Bunların 15 (%35) tanesinde anne-baba arasında akrabalık vardır, diğer 27 hastada akraba evliliği hikayesi yoktur. Akraba evliliği olan grupta diğer gruba göre Genetik mutasyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.018$). Ailede NF-1 hikayesi olan hastalarda olmayan hastalara göre genetik mutasyon saptanma sıklığı istatistiksel olarak benzer saptandı ($p=0.094$). Genetik mutasyon saptanan hasta grubu ile saptanmayan hasta grubu arasında NF-1 tanı kriterleri içerisinde olan, cafe-au-lait lekesi, aksiller çillenme, nörofibrom, pleksiform nörofibrom, kifoza ya da skolyoz bulunma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. (p değerleri >0.05). Lisch nodülü ve Optik yolak gliomu sıklığı genetik mutasyon saptanan hasta grubunda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p=0.022$, $p=0.017$) (tablo 21,22) Genetik mutasyon saptanan hasta grubunda ile saptanmayan hasta grubu arasında MRG’de FASI bulunma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.218$) Akut lenfositik lösemi gelişen 4 hastamızın 3 tanesinde genetik mutasyon saptandı.

Tablo 22. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Lisch nodülü açısından karşılaştırılması

Genetik Mutasyon	Lisch Nodülü				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,022
Var	26	68,4	16	66,6	42	67,7	
Yok	12	31,6	8	33,4	20	32,3	
Toplam	38	100	24	100	62	100	

Tablo 23. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Optik Yolak Gliomu (OPG) açısından karşılaştırılması

Genetik Mutasyon	Optik Yolak Gliomu				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,017
Var	15	68,2	27	67,5	42	67,7	
Yok	7	31,8	13	32,5	20	32,3	
Toplam	22	100	40	100	62	100	

Genetik mutasyon saptanan hastaların 14 tanesinde (%63,6) iskelet displazisi mevcut iken, 8 tanesinde (%36,4) yoktu. Genetik mutasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında iskelet displazisi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p= 0,217$, Tablo 23) Genetik mutasyon saptanan hastaların 16 tanesinde (%55,1) kutanöz nörofibrom mevcut iken, 13 tanesinde (%44,9) yoktu. Bu iki grup arasında kutanöz nörofibrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p= 0,129$, Tablo 24)

Tablo 24. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların İskelet Displazisi açısından karşılaştırılması

Genetik Mutasyon	İskelet Displazisi				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,217
Var	14	63,6	28	70	42	67,7	
Yok	8	36,4	12	30	20	32,3	
Toplam	22	100	40	100	62	100	

Tablo 25. NF-1 Tanılı hastalarda Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayanların Kutanöz Nörofibrom açısından karşılaştırılması

Genetik Mutasyon	Kutanöz Nörofibrom				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,129
Var	16	55,1	26	78,8	42	67,7	
Yok	13	44,9	7	21,2	20	32,3	
Toplam	29	100	33	100	62	100	

Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan hastalar ile olmayan hastalarda Lisch nodülü, cafe-au-lait lekesi, optik yolak gliomu, nörofibrom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tüm p değerleri >0,05) Yanlış anlamlı (missense) mutasyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında Lisch nodülü, cafe-au-lait lekesi, optik yolak gliomu, nörofibrom görülme sıklığı benzer saptandı. (Tüm p değerleri >0,05) Anlamsız (nonsense) mutasyon olan ve olmayan hastalarda Lisch nodülü, cafe-au-lait lekesi, optik yolak gliomu, nörofibrom görülme sıklığı benzer izlendi. (Tüm p değerleri >0,05)

4.3. HASTALARIN RADYOLOJİK BULGULARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

MRG'de FASI bulunan hastalarda, olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda öğrenme güçlüğü ve epilepsi saptandı. (p=0,016, p=0,025 Tablo 25, Tablo 26) MRG'de FASI görülen ve görülmeyen hastalar puberte prekoks, boy kısıklığı, davranış sorunları, uyku sorunları, görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı (p=0,370, p=0,375, p=0,157, p=0,412, p=0,589).

Tablo 26. MRG’de FASI bulunan ve bulunmayan hastaların öğrenme güçlüğü açısından karşılaştırılması

FASI (Focal Areas of Signal Intensity)	Öğrenme Güçlüğü				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,032
Var	14	73,7	21	48,8	35	56,4	
Yok	5	26,3	22	51,2	27	43,6	
Toplam	19	100	43	100	62	100	

Tablo 27. MRG’de FASI bulunan ve bulunmayan hastaların epilepsi görülme açısından karşılaştırılması

FASI (Focal Areas of Signal Intensity)	Epilepsi				Toplam		P değeri
	Var		Yok				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,025
Var	9	90	26	50	35	56,4	
Yok	1	10	26	50	27	43,6	
Toplam	10	100	52	100	62	100	

5. TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) vücutta birden fazla sistemi etkileyen, otozomal dominant genetik geçiş gösteren nörokütanöz bir hastalıktır, takibi multidisipliner olmalıdır⁴. NF-1 hastaları malignite, kemik anomalileri, kemik kırıkları, konjenital anomaliler, kardiyovasküler anormallikler ve öğrenme güçlüğü görülmesi açısından yüksek risk taşır⁶. 1987'deki NF-1 tanı kriterleri, 2018 de konsensüs kararı ile güncellenmiş olup hastalık tanısı revize NIH kriterlerine göre konulmaktadır¹².

Çalışmamızda 62 pediatrik yaş grubunda hasta retrospektif/prospektif olarak değerlendirildi, tanı yaşları 0-18 yaş arasında, ortalama tanı yaşı 3,5 yıl olarak saptandı. Hastalarımızın %54,8'i 9 yaş altında, %45,2'si 9 yaş üzerindedir. En erken tanı alan hastamız 3 aylık iken en geç tanı alan hastamız 16 yaşında tanı almıştır. Mckeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada NF-1 hastaların tanı yaşları 3 ay ile 15,5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 4,6 yıl olarak saptanmıştır⁸⁷. Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada ise NF-1 hastaları yaşamlarının 10 gün ile 12 yılı arasında tanı almıştır. Ortalama tanı yaşı 4,6 yıldır⁸⁸. Santoro ve arkadaşlarının 2018'de yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı 6,2 yıl bulunmuştur⁸⁹. Varan ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmalarında hastaların tanı yaşı 3 ay ile 16 yıl arasında, ortalama tanı yaşı 5,5 yıl olarak belirtilmiştir⁷². Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında tanı yaşı 1-16 yıl arası, ortalama tanı yaşı ise 5,9 yıl olarak saptanmıştır⁹⁰. Bizim kliniğimizde yapılan çalışmada takip edilen hastaların ortalama tanı yaşı literatür ile benzer saptanmıştır. Hastaların çoğuna (%75) 6 yaşından önce tanı konulmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen NF-1 tanılı hastaların 36 tanesi erkek (%58), 26 tanesi kızdı (%42). Çalışmamızda kız/erkek oranı 0,73 bulunmuştur. Genellikle NF-1 hastalığında cinsiyetler arası eşit dağılım izlenmektedir⁹. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada 103 hastanın 52 tanesi kız 51 tanesinin erkek olduğu belirtilmiş olup kız/erkek oranı 0,98 olarak saptanmıştır⁹¹. Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmalarında NF-1 tanılı 48 hastanın 22 tanesi (%44) erkek 26 tanesi kızdır (%54). Kız/erkek oranı 1,18 olarak saptanmıştır⁸⁸. Clementi ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada 74 kız 69

erkek NF-1 hastası vardır ve kız/erkek oranı 1,07 saptanmıştır⁹². Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında 27 kız 25 erkek hasta vardır. Kız/erkek oranı 1,08'dir⁹⁰. Bizim kliniğimizdeki NF-1 tanılı hastaların kız/erkek oranı literatür ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu saptanmıştır.

Bizim kliniğimizde çalışmaya katılan hastalar arasında boy kısalığı (<3p) %25 oranında saptandı. Clementine ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada NF-1 tanılı hastaların %15'inde boy kısalığı saptanmıştır⁹². Souza ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında boy kısalığı %13 oranında görülmüştür⁹³. Szudek ve arkadaşlarının 2000 yılındaki çalışmalarında %28,33 oranında boy kısalığına rastlanmıştır⁹⁴. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada %6,7 oranında boy kısalığı görülmüştür⁸⁷. Ferner ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %31,5'inde boy kısalığı saptanmıştır^{76,78}. Bizim kliniğimizde takip edilen hastalarda gözlenen boy kısalığı oranı literatürün genelindeki oranlar ile benzerlik göstermektedir.

Kliniğimizde yapılan çalışmada hastaların %30,6'sında makrosefali (>97p) saptanmıştır. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasında makrosefali sıklığı %25,3 bulunmuştur⁸⁷. Szudek ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada makrosefali oranı %24 olarak bulunmuştur⁹⁴. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmalarında ise makrosefali oranı %5,3 olarak bulunmuştur⁹¹. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmasında hastaların %45'inde makrosefali saptanmıştır⁷⁸. Çalışmamıza dahil olan NF-1 tanılı hastalarda makrosefali görülme oranı genel olarak literatür geniş yelpazenin içindedir.

Bizim çalışmamızda dahil edilen tüm hastalarda (%100) cafe-au-lait lekeleri saptanmıştır. NF-1 hastalığına sahip bireylerin %95'inden fazlasında gözlenen bebeklik döneminden itibaren deride fark edilen cafe-au-lait lekesi NF-1 hastalarında gözlenen en sık bulgudur¹⁰. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılında Slovakya'da yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan 108 hastanın tamamında cafe-au-lait lekeleri saptanmıştır⁷⁸. Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasında cafe-au-lait lekelerinin görülme sıklığı %99 olarak saptanmıştır⁷⁷. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada hastalarda %91 oranında cafe-au-lait lekesi görüldüğü bildirilmiştir⁸⁷. Young ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında katılan hastaların %95'inde cafe-au-lait lekesi olduğu gözlenmiştir⁹⁵. Dussardier ve

arkadaşlarının NF-1 tanı hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %95'inde cafe-au-lait lekesi mevcuttur⁹⁶. De Bella ve arkadaşlarının çalışmada cafe-au-lait lekesi sıklığı %99'dur¹⁰. Schepper ve arkadaşlarının çalışmada 1 yaş altında NF-1 tanısı alan hastaların %95'inden fazlasında cafe-au-lait lekesi mevcuttur⁹⁷. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmada hastaların %96'sında cafe-au-lait lekeleri mevcuttur⁹⁰. Cafe-au-lait lekeleri NF-1 hastalığında karşılaşılan en sık bulgudur. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda görülmüştür. Literatürdeki bilgilerde bu şekildedir.

Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların %77'sinde aksiller çillenme, %61,3'ünde inguinal çillenme saptanmıştır. NF-1 hastalığında görülen çiller morfolojik olarak güneş ilişkili çillere benzer ancak tamamına yakını güneş görmeyen bölgelerde ortaya çıkar⁹⁶. En sık aksilla ve inguinal bölgede görülmekle birlikte boyunda, göğüste, dudak çevresinde, yetişkinlerde gövdede görülebilir. Ancak sadece aksiller ve inguinal bölgedeki çiller tanı kriteri olarak kabul edilir⁶. North ve arkadaşlarının 1997 yılındaki çalışmalarında aksiller çillenme %84 oranında gözlenmiştir⁸⁸. Cnossen ve arkadaşlarının 1998 yılındaki çalışmalarında aksiller çillenme oranı %85'tir⁸⁸. Young ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları yetişkin ve çocukları dahil ettikleri çalışmada aksiller veya inguinal çillenmesi olan hasta oranı %80 olarak bulunmuştur⁹⁵. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmada aksiller çillenme oranı %41, inguinal çillenme oranı %43 olarak bulunmuştur⁸⁷. Bolcekova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aksiller veya inguinal çillenme görülen hasta oranı %85 olarak saptanmıştır⁷⁸. Çalışmamızda saptanan veriler McKeever ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın 38 tanesinde (%61) oftalmolojik muayenesinde Lisch nodülü saptandı bunların 22 tanesinde bilateral iken 16 tanesinde tek taraflı nodül mevcuttu. Tanı kriteri olarak 2 veya daha fazla Lisch nodülünün bulunması gerekir. Literatüre göre 3 yaşın üzerinde ki hastalarda yaş ile artmakla birlikte 2 veya daha fazla Lisch nodülü bulunma oranı %90'a kadar çıkmaktadır⁷⁶. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların sadece %6'sında Lisch nodülü saptanmıştır⁸⁷. North ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %66'sında Lisch nodülü mevcuttur⁸⁸. Cnossen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada

hastaların %52'sinde Lisch nodülü vardır⁸⁸. Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %98'inde Lisch nodülü gözlenmiştir⁷⁷. De Bella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya katılan tüm hastaların %95 oranında Lisch nodülü saptanmıştır⁹⁸. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada Lisch nodülü görülen hasta oranı %36 olarak saptanmıştır⁷⁸. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada Lisch nodülü bulunma oranı %10 saptanmıştır⁹¹. Çalışmamızda edindiğimiz sonuç McKeever ve arkadaşları ile Corsello ve arkadaşlarının çalışmaları dışındaki literatür ile benzer saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 22 tanesinde (%35) optik yolak gliomu saptanmıştır. Optik yolak gliomları NF-1 tanılı çocuk hastalarda en sık görülen merkezi sinir sistemi tümörleridir ve %15-20 oranında çocuk hastada gözlenebilir⁵¹. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu pilositik astrositom grubunda sınıflandırılır⁵¹. Listernick ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %20'sinde optik yolak gliomu izlenmiştir⁵¹. Blazo ve arkadaşlarının 2004 yılında 84 NF-1 tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada %15 oranında optik yolak gliomu saptanmıştır⁹⁹. Ramanjam ve arkadaşlarının 208 yılındaki çalışmasında hastaların %8'inde optik yolak gliomu bulunmuştur⁸⁸. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılında Slovakya'da yaptıkları çalışmada optik yolak gliomu görülen hasta oranı %31 olarak saptanmıştır⁷⁸. McKeever ve arkadaşlarının çalışmasında optik yolak gliomu saptanan hastalar tüm hastaların %6,7'sini oluşturmaktadır⁸⁷. Ferner ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada optik yolak gliomu saptanan hasta oranı %15 bulunmuştur⁷⁷. Çalışmamızda Optik yolak gliomu literatüre göre daha sık rastlanmıştır. Bunun nedeni olarak görüntüleme yöntemlerinin hasta takibimizde daha sık kullanılması gösterilebilir.

Çalışmaya katılan hastaların %46,7'sinde kutanöz nörofibrom, %8'inde Pleksiform nörofibrom vardır. Pleksiform nörofibromu olan hastaların hepsinde kutanöz nörofibrom mevcuttur. Nörofibromlar NF-1 tanılı yetişkin hastaların neredeyse tamamında görülür. Çocuklarda ise nörofibromlar geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde belirginleşir⁴². Kutanöz nörofibromlar malign risk taşımasa da sayılarının fazlalığı, büyüklüğü ve görüntüleri nedeniyle büyük bir morbidite nedenidir⁴². Pleksiform nörofibromlar ise benign dermal tümörler ile malign sinir kılıfı tümörleri gibi geniş bir spektruma sahiptir³. North ve arkadaşlarının Galler'de yaptıkları çalışmada nörofibrom sıklığı %49, Pleksiform nörofibrom sıklığı %25

olarak bulunmuştur⁸⁸. Cnossen ve arkadaşlarının 1998 yılındaki çalışmasında nörofibrom sıklığı %40 pleksiform nörofibrom sıklığı %27 olarak saptanmıştır⁸⁸. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasında nörofibrom görülme oranı %20 pleksiform nörofibrom görülme oranı %9,3 olarak bulunmuştur. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları çalışmasında nörofibrom görülme oranı %61'dir⁷⁸. Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %99'undan fazlasında nörofibrom saptanmıştır⁷⁷. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında kutanöz nörofibrom sıklığı %25, pleksiform nörofibrom sıklığı %17 saptanmıştır⁹⁰. Çalışmamız ile literatürde arasında gözlenen farkın sebebi bizim çalışmamıza 0-18 yaş arası hastalar dahil edilirken nörofibromların daha fazla saptandığı çalışmalarda yetişkin hastaların çalışmalara dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızdaki hastaların 18 tanesinde (%29) skolyoz, bunların 2 tanesinde (%3,2) distrofik skolyoz, 2 hastada (%3,2) uzun kemik displazisi (tibiada psodoartroz), 1 hastada sfenoid kanat displazisi ve ulnar hipoplazi mevcuttu. NF-1 tanılı hastaların yaklaşık %2'sinde tibiada eğrileşme izlenir. Bu eğrilik hayatın ilk aylarında görülebilir. Ayrıca kemik yapısında bozulma ve kemik yoğunluğunda azalma olabilir. Hastaların uzun kemiklerinde kırılma sonrasında yetersiz iyileşme sonrasında psodoartroz gelişir. Skolyoz kemik yapısındaki zayıflıktan kaynaklanabileceği gibi yakınında bulunan Pleksiform nörofibromun basısı nedeniyle de ortaya çıkabilir⁷⁶. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmasında hastaların %9,6'sında skolyoz saptanmıştır, bu hastaların %4,4'ü cerrahi müdahale gerektirecek distrofik skolyozdur. Hastaların %3,7'sinde uzun kemik displazisi saptanmıştır⁷⁸. Young ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmasında hastaların %23 skolyoz saptanmıştır, hastaların %5'inde distrofik skolyoz vardır. Çalışmaya katılan hastaların %3'ünde psodoartroz vardır⁹⁵. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasında skolyoz saptanan hasta oranı %8'dir. Uzun kemik Displazisi ise hastaların %5,3'ünde mevcuttur⁸⁷. Ferner ve arkadaşlarının 2007 yılına yaptıkları çalışmada skolyoz görülme sıklığı %10, distrofik skolyoz görülme sıklığı %5, uzun kemik displazisi sıklığı %2 olarak belirtilmiştir⁷⁶. Bizim çalışmamızda saptanan skolyoz ve uzun kemik Displazisi oranları literatürdeki oranlar ile benzerlik göstermektedir.

Tablo 28. Tanımlayıcı klinik bulguların çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

Tanımlayıcı klinik bulgular	North ve ark. New South Wales (41) 1997, (n: 200)	Cnossen ve ark. Rotterdam 1998 (n:150)	Young ve ark., Sydney, 2002, (n:495) (yetişkin ve çocuk)	Red cross hospital 2006, (n:48)	McKeev er (66) ve ark., Ireland2008, (n:75)	Balcekov a ve ark., Slovakya 2014 (n:124)	Bizim çalışmamız, Marmara üni. Hast. 2022 (n:62)
Café-au-lait	%96	%97	%95	%98	%91	%99	%100
Aksiler çillenme	%84	%85	%80	%77	%41	%67	%77
Lisch nodülü	%66	%52	%38-94	%52	%6	%90	%61
Etkilenmiş 1. derece akraba	%54	%49	-	%56	%57	%51	%40,3
Nörofibrom	%49	%40	%25-89	%4	%20	%61	%46,7
Pleksiform nörofibrom	%25	%27	%27	%25	%9,3	-	%8
OYG	%9	%11	%4-10	%6	%6,7	%31	%35
Tipik kemik lezyonu	%3	%8	%3-23	%4	%4	%5	%3,2

Çalışmamıza katılan hastalar ve onların 18 yaş üzeri NF-1 tanılı 1.ve 2. dereceden aile bireyleri arasında karşılaştırmada pleksiform nörofibrom bulunma oranı %34 saptanmış olup 18 yaş altı vakalardan oldukça yüksektir. Yine kutanöz nörofibromlarda 18 yaş üzeri vakalarda belirgin yüksek saptanmıştır. (18 yaş altı %46, 18 yaş üzeri %61) Bunun sebebi hem kutanöz nörofibromların hem de pleksiform nörofibromların artan yaş ile ortaya çıkmasıdır.

Çalışmamıza katılan hastaların 16 tanesinde (%25,8) hipertansiyon saptandı, bu hastaların 3(%4,8) tanesinin tedavi alması gerekmektedir. Hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kan basıncının, en az üç ayrı zamanda, yaş, cins ve boya göre ≥ 95 . persentil olmasıdır. NF-1’li hastalarda hipertansiyon gelişebilmektedir. NF-1’li hastalarda en sık esansiyel (primer) hipertansiyon görülmektedir. Moyamoya hastalığı, renal arter stenozu ve feokromositoma görülme sıklığının artışı, sekonder hipertansiyon riskini artırmaktadır⁹. Sbidian ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada hipertansiyon gözlenme oranı %0,8 saptamıştır¹⁰⁰. Kaas ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %6’sında hipertansiyon saptanmıştır¹⁰¹.

McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada hipertansiyon saptanan hastalar tüm hastaların %1,3'ünü oluşturmaktadırlar⁸⁷. Bizim çalışmamızda hipertansiyon saptanma oranı literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak Literatürde hipertansiyon konusunda bir konsensüs bulunmamaktadır çalışmalarda %1-20 arası sonuçlara çıkmaktadır. Hipertansiyon nedeniyle tedavi alan hasta oranı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza katılan NF-1 hastalarının 11 tanesinde (%17,7) Çocuk Psikiyatri bölümü tarafından değerlendirilen ve takip edilen davranış sorunları olduğu saptandı. Hastaların 22 tanesinde (%35,4) öğrenme güçlüğü saptandı. Sekiz hastada (%12,9) uyku bozuklukları eşlik etmekteydi. NF-1 hastalarının %50'sinde öğrenme güçlüğü görülür. Ancak hastaların %10'dan azında mental retardasyon gelişir. Ayrıca dil problemleri, dikkat ve organizasyon eksikliği, psikososyal problemler normal popülasyona göre daha sıktır¹⁰². Öğrenme güçlüğü, duysal veya motor bozuklukları olmayan, sosyal ve duygusal problemlerle açıklanamayan, zekâ seviyeleri normal düzeyde olan, okul başarısı normal popülasyona göre önemli ölçüde bozulmuş çocukları ifade etmektedir⁸⁸. NF-1 hastalarında öğrenme güçlüğü yaklaşık %41 izlenmektedir⁸⁸. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında İstanbul'da yaptıkları çalışmada hastalarının %30,7'sinde öğrenme güçlüğü, %21'inde davranış sorunları saptanmıştır⁹⁰. Plotkin ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları çalışmada hastalarda öğrenme güçlüğü görülme oranı %31, davranış sorunları görülme oranı %14 olarak belirtilmiştir¹⁰³. Klein – Tasman ve arkadaşlarının 2013 yılındaki çalışmasında hastalarda %17 oranında davranış problemleri saptanmıştır¹⁰⁴. Yoshida ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada hastalarda öğrenme güçlüğü görülme oranı %26 bulunmuştur⁷⁹. Corsello ve arkadaşlarını 2018 yılında yayınladıkları çalışmasında öğrenme güçlüğü görülme oranı %38 saptanmıştır⁹¹. Kaas ve arkadaşlarının 2012 yılındaki çalışmasında davranış problemi görülen hasta oranı %29 olarak belirlenmiştir¹⁰¹. Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemler açısından literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

NF-1 hastalarında izlenen optik yolak gliomlarının komplikasyonlarında biri de puberte prekoks olabilir. Puberte prekoks kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması (>evre 2) veya 10,5 yaşından önce menarş gözlenmesi, erkeklerde ise Prader orşidometresine göre testis hacminin 9 yaşından önce ≥ 4 ml çıkması olarak

tanımlanır¹⁰⁵. Bizim çalışmamızdaki hastaların 9 (%14,5) tanesinde puberte prekoks saptanmıştır ve Çocuk Endokrinoloji tarafından takip tedavisi düzenlenmiştir. Bu hastaların 7 (%77) tanesinde optik yolak gliomu bulunmaktadır. Young ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmasında puberte prekoks tanısı alan hastaların oranı %5 olarak bulunmuştur⁹⁵. Friedman ve arkadaşlarının 1997 yılında 1479 hasta ile yaptıkları çalışmada puberte prekoks saptanan hastalar tüm hastaların %3,5'i kadardır²⁹. Bizim çalışmamıza katılan hastalarda literatürdeki çalışmalara göre daha fazla puberte prekoks saptanmıştır. Bunun sebebi çalışmaya katılan hasta sayısının sınırlı olması olabilir.

Fokal anormal sinyal intensiteleri (FASIs), Kranial MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda fokal ya da diffüz sinyal izlenen alanlardır bazen tanımlanamayan parlak objeler (UBOs) olarak da adlandırılırlar. NF-1 hastalarında hayat boyunca %90 izlenirler³⁶. Bizim çalışmamıza katılan hastaların 35 tanesinde (%56,4) Kranial görüntülemelerinde FASI saptandı. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada FASI saptanan hasta oranı %86'dır⁹⁰. Kang ve arkadaşlarının 2019 yılında 324 hasta ile yaptıkları çalışmada Kranial görüntülemelerde %64,5 oranında FASI saptanmıştır³³. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada hastaların kranial görüntülemelerinde %47,3 oranında FASI saptanmıştır⁹¹. Kaas ve arkadaşlarının 2012 yılında 80 NF-1 hastasını dahil ettikleri çalışmada Kranial görüntülemelerde %79 oranında FASI saptanmıştır¹⁰¹. Ostendorf ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada hastaların Kranial görüntülemelerinde %67 oranında FASI gözlenmiştir⁷⁰. Çalışmamızda hastalara uygulanan kranial MRG'ye göre FASI görülme oranını literatürdeki verilere benzer saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların 10 (%16,1) tanesinde epilepsi saptanmıştır. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında hastaların %17'sinde epilepsi saptanmıştır⁹⁰. Ostendorf ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %13'ünde epilepsi saptanmıştır⁷⁰. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada epilepsi saptanan hasta oranı %4'dür⁸⁷. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada epilepsi oranı %3,5 saptanmıştır⁹¹. Çalışmamıza katılan hastalarda epilepsi saptanma oranı literatürdeki oranlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni polikliniğimize yönlendirilen hastaların çoğunlukla Çocuk Nöroloji Polikliniğinden yönlendirilmesi olabilir.

NF-1 tanılı hastalarda sekonder maligniteler izlenebilir. Bunlardan biride Akut Lenfositik Lösemidir. Bizim çalışmamızda 4 (%6,4) hastada ALL tanısı mevcut idi. Kaçar ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada hastalarda %3,2 oranında ALL hikayesi saptanmıştır⁹⁰. Nf-1 hastalarında lösemi sıklığı ile ilgili literatürde çok fazla çalışma olmamakla birlikte çalışmamız, Kaçar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların 25 tanesinde (%40,3) birinci derece akrabada NF-1 tanısı mevcuttur. NF-1 otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup %50-70 oranında aile öyküsü gözlenir¹⁰⁶. Thiagalingam ve arkadaşlarının Avustralya’da 2004 yılında yaptıkları çalışmada birinci derece yakında NF-1 saptanan hasta oranı %37 olarak belirlenmiştir¹⁰⁷. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasında aile öyküsü hastaların %57’sinde vardır⁸⁷. Bolcekova ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %51’inde birinci derece akrabasında NF-1 tanısı vardır⁷⁸. Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada birinci derece akrabada NF-1 saptanma oranı 61,6 olarak saptanmıştır⁹¹. Santoro ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada hastaların %37’sinde birinci derece akrabalarında NF-1 tanısı vardır⁸⁹. Çalışmamız ile literatür karşılaştırıldığında birinci derece akrabada NF-1 tanısı bulunması açısından benzer sonuçlar bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların 42’inde (%67,7) mutasyon saptanmış olup, 20’inde (%32,3) ise mutasyon saptanmamıştır. Hastaların %19’unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %26,2’sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %54,8’ünde yanlış anlamlı (missense) mutasyon tespit edildi. 2021 yılında Adana’da tek merkezde yapılan bir çalışmada Hastaların 35’inde (%70) mutasyon saptanmış olup, 15’inde (%30) ise mutasyon saptanmamıştır. Hastaların %30’unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %20’sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %14’ünde yanlış anlamlı (missense) mutasyon, %14’ünde ek yeri (splice-site) mutasyonu tespit edildi¹⁰⁸. Ayrıca 4 hastada çoklu mutasyon mevcuttu. c.2072T>C (p.Leu691Pro) ve c.2540T>C (p.Leu847Pro) mutasyonları iki hasta popülasyonunda ortak saptanmıştır.

Bulgularda değinilen tanı kriterleri sağlamadığı için çalışmaya alınmayan bir hasta gibi küçük yaşlarda tanı kriterlerini sağlamayan ancak zamanla semptomlar ortaya çıktıkça tanı alabilen hastalar vardır. Hala NF-1 için yeni mutasyonlar

saptanmaktadır. Bu nedenle şimdiki genetik sonucunun negatif olması hastalığı tamamen dışlamamaktadır.

Sonuç olarak NF- 1 otozomal dominant geçişli, deri, yumuşak doku, kemikler ve santral sinir sistemini öncelikli olarak tutan toplumda en sık görülen nörokutanöz hastalıktır. Tanı anında çok çeşitli bulgu ve belirtileri olabilir. Hastaların tamamına yakınında cafe-au-lait lekeleri izlenir, bu nedenle bu hastalarda NF-1 hastalığının diğer bulguları dikkatle incelenmelidir. Bu hastaların olabildiğince erken tanı almaları, genetik danışma uygulanması, ailelerin bilgilendirilmesi ve hastaların multidisipliner takip edilmesi hastalığın morbidite ve mortalitesini minimuma indirmek açısından önemlidir. Küçük yaşta patolojik kırıkları olan ve ortopediste başvuran hastalar, göz muayenesinde iris hamartomu (Lisch nodülü) saptanan hastalar, optik yolak gliomu gibi bazı tümörler izlenen NF-1 açısından şüphe uyandırmalı ve bu açıdan takip edilmelidir. Hastalığın takibine Çocuk genetik, nöroloji, oftalmoloji, radyoloji, dermatoloji, ortopedi gibi bölümlerin katılımı önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte gelişen tümörlerin erken tanı şansı artmıştır. Hastalıkta görülebilecek benign ve malign tümörlerin sıklığının yüksek olması ve hastalık ilişkili komplikasyonların gözlenebileceği için hastaların düzenli kontrollerin önemini anlayıp bunlara uygulaması gerekmektedir. Genetik testler, ailede NF-1 mutasyonu olduğu bilinen gebelikler için NF-1'in prenatal tanısına izin verir.

6.SONUÇ

- 1) Çalışmaya 62 hasta dahil edilmiştir.
- 2) Çalışmaya katılan hastaların tanı yaşları 1-18 yaş arasında olup ortanca tanı yaşı 3,3 yıldır.
- 3) Çalışmaya katılan hastaların 26 tanesi kız, 36 tanesi erkektir. Kız/erkek oranı 0,73'dir.
- 4) Hastaların %35'inde (n=18) anne-baba arası akrabalık vardır.
- 5) Hastaların %40,3'ünün (n=25) birinci derece akrabasında NF-1 tanısı vardır.
- 6) Hastaların %75,8'i (n=46) 6 yaş öncesinde tanı almıştır.
- 7) Hastaların ortalama takip süresi $61,56 \pm 32,46$ aydır.
- 8) Çalışmaya katılan tüm hastalarda cafe-au-lait lekeleri mevcuttur.
- 9) Hastaların %77'sinde (n=48) aksiller çillenme, %61,3'ünde (n=39) inguinal çillenme mevcuttur.
- 10) Hastalarda Lisch nodülü görülme sıklığı %61,3 (n=38) olarak saptanmıştır.
- 11) Hastaların %46,7'sinde (n=29) kutanöz nörofibrom mevcuttur.
- 12) Hastaların %8'inde (n=5) Pleksiform nörofibrom izlenmiştir.
- 13) Uzun kemik Displazisi görülme sıklığı %3,2 (n=2) saptanmıştır.
- 14) Genetik mutasyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında cafe-au-lait lekesi, aksiller/inguinal çillenme, kutanöz/Pleksiform nörofibrom sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (Tüm p'ler >0,05)
- 15) Boyu <3 persentil olan hastaların oranı %25,8 (n=16) olarak bulunmuştur.
- 16) Ağırlığı <3 persentil olan hastaların oranı %3,2 (n=2), >95 persentil olan hastaların oranı %1,6 (n=1) olarak bulunmuştur.
- 17) Çalışmaya katılan hastaların %20,9'unda (n=13) Gomez sınıflamasına göre hafif malnutrisyon, %6,4 (n=4) hastada orta malnutrisyon saptandı.
- 18) Çalışmaya katılan hastaların öykülerinde %17,7'sinde (n=11) davranış problemi olduğu saptandı.
- 19) Hastaların %35'inde (n=22) öğrenme güçlüğü mevcuttur.
- 20) Çalışmaya katılan hastaların %12,9'unda (n=8) uyku problemleri vardır.
- 21) Hastaların %16,1'inde (n=10) epilepsi saptanmıştır.

- 22) Hastaların %3,2'sinin (n=2) baş çevresi <3 persentil, %30,7'sinin (n=19) >97persentildir.
- 23) Hastaların %24'ünde (n=15) hipertansiyon vardır. Hipertansiyon için ilaç kullanan hasta sıklığı %4,8dir (n=3).
- 24) Hastaların %27,4'ünde (n=18) skolyoz saptanmıştır. İki hastada (%3,2) distrofik skolyoz saptanmıştır.
- 25) Hastaların %1,6'sında (n=1) sfenoid kanat Displazisi vardır.
- 26) Hastaların 3,2'sinde (n=2) tibiada psodoartroz vardır.
- 27) Hastaların %16'sında (n=10) göğüs deformitesi vardır.
- 28) Genetik mutasyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında iskelet displazisi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (p=0,217)
- 29) Hastaların %69,3'ünde (n=43) MRG'de anormallik mevcuttur.
- 30) Hastaların 30 tanesinde (%48,3) santral sinir sistemi tümörü saptandı. Bu tümörlerin 22 tanesi (%35,5) optik yolak gliom, 2 tanesinde (%3,2) menenjiyom, 6 tanesinde (%9,6) hamartom saptanmıştır.
- 31) Hastaların 35 tanesinde (%56,4) MRG'de FASI gözlenmiştir.
- 32) Optik gliomu olan hastalardan 5 tanesinde radyoterapi öyküsü vardır.
- 33) Hastaların vitamin d düzeyi değerlendirildiğinde %11'inin (n=7) ciddi yetersizliği saptandı.
- 34) Hastaların %12'sinin (n=7) kemik yoğunluğu z skoru <-2SD olarak bulundu.
- 35) Hastaların %6,4'ünde (n=4) Akut Lenfositik Lösemi saptandı.
- 36) Optik yolak gliomu görülme sıklığı %35,4 (n=22) olarak bulunmuştur.
- 37) Hastaların yaşı ile Lisch nodülü varlığı arasında ilişkiye bakıldığında, 9 yaş altındaki hastalar ile 9 yaş üzerindeki hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,087)
- 38) Hastaların yaşı ve pleksiform nörofibrom varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, 9 yaş üzerindeki hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre anlamlı şekilde yüksek pleksiform nörofibrom saptandı. (p=0,016)
- 39) Hastaların yaşı ve hipertansiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında, 9 yaş üzerindeki hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre anlamlı şekilde yüksek hipertansiyon saptandı. (p=0,0036)

- 40) Hastaların yaşı ve kutanöz nörofibrom varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, 9 yaş üzerindeki hastalarda 9 yaş altındaki hastalara göre anlamlı şekilde yüksek kutanöz nörofibrom saptandı. ($p=0,027$)
- 41) Hastaların yaşı ile optik yolak gliyomu varlığı arasında ilişkiye bakıldığında, 9 yaş altındaki hastalar ile 9 yaş üzerindeki hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,536$)
- 42) MRG'de FASI görülen hasta grubunda ve görülmeyen hasta grubuna göre öğrenme güçlüğü ve epilepsi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0,032$)($p=0,025$)
- 43) MRG'de FASI görülen ve görülmeyen hastalar arasında puberte prekoks, boy kısalığı, davranış sorunları, uyku sorunları gözlenmesi açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,370$, $p=0,375$, $p=0,157$, $p=0,589$)
- 44) Çalışmaya katılan hastaların %67,7'sinde ($n=42$) genetik mutasyon saptandı. Hastaların %19'unda ($n=12$) çerçeve kayması (frameshift), %26,2'sinde ($n=16$) anlamsız (nonsense), %54,8'inde ($n=34$) yanlış anlamlı (missense) mutasyon saptanmıştır.
- 45) Akraba evliliği olan hastalarda genetik mutasyon görülme oranı akraba evliliği olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. ($p=0,018$)
- 46) Ailesinde NF-1 hikayesi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında genetik mutasyon bulunması açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,094$)
- 47) Genetik mutasyonu olan grupta genetik mutasyonu olmayan gruba göre Lisch nodülü ve optik yolak gliomu sıklığı anlamlı yüksek bulundu. ($p=0,022$, $p=0,017$)
- 48) Genetik mutasyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında FASI sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,218$)
- 49) Genetik mutasyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında kutanöz nörofibrom sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,129$)
- 50) Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan ve olmayan olgularda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,329$)
- 51) Yanlış anlamlı (missense) mutasyonu saptanan ve saptanmayan olgularda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,267$)
- 52) Anlamsız (nonsense) mutasyonu olan ve olmayan olgularda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,194$)

7.KAYNAKÇA

1. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics*. 2016;05(02):098-104. doi:10.1055/s-0036-1579766
2. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med*. 2014;18:297-306.
3. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):1-14. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.051
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference. In: *Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol* 1988;45:575-8. ; 1988.
5. Güngör O, Güngör G, Acıpayam C. Phenotypic and radiological evaluation of neurofibromatosis type 1 patients. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10(4):413-416. doi:10.21601/ortadogutipdergisi.417943
6. Leppävirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, et al. Neurofibromatosis type 1 of the child increases birth weight. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2019;179(7):1173-1183. doi:10.1002/ajmg.a.61161
7. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(2):81-88. doi:10.1136/jmg.2006.045906
8. Korf BR. "Clinical Features and Pathobiology of Neurofibromatosis 1," *J. Child Neurol.*, Vol. 17, No. 8, Pp. 573-577, 2002, Doi: 10.1177/088307380201700806.
9. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(6):1035-1054. doi:10.1016/j.mcna.2019.07.004
10. Debella K, Szudek J, Friedman JM. *Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children Nostic Criteria, Natural History*. Vol 105.; 2000. <http://pediatrics.aappublications.org/>
11. Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: Genetics and clinical manifestations. *Seminars in Ophthalmology*. 2008;23(1):45-51. doi:10.1080/08820530701745223
12. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1506-1513. doi:10.1038/s41436-021-01170-5
13. Kang E, Yoon HM, Lee BH. Neurofibromatosis type i: Points to be considered by general pediatricians. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021;64(4):149-156. doi:10.3345/cep.2020.00871

14. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, et al. Schwannomatosis: A genetic and epidemiological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Published online June 14, 2018. doi:10.1136/jnnp-2018-318538
15. Baser ME, Friedman J M, Gareth D, Evans R. *Increasing the Specificity of Diagnostic Criteria for Schwannomatosis*. Vol 66.; 2006. www.neurology.org
16. Fanaroff AA. Clinical and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1-like Syndrome. *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*. 2010;2010:35-37. doi:10.1016/s8756-5005(10)79223-4
17. Sjursen W, Haukanes BI, Grindedal EM, et al. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(9):579-585. doi:10.1136/jmg.2010.077677
18. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. *Grouping of Multiple-Lentigines/LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene*. Vol 71.; 2002.
19. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K, et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2003;118 A(1):8-14. doi:10.1002/ajmg.a.10236
20. McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: diagnosis, treatment, and follow-up. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2021;119(5). doi:10.5546/aap.2021.eng.e420
21. Turner JT, Cohen MM, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: Application of diagnostic criteria to published cases. *American Journal of Medical Genetics*. 2004;130 A(2):111-122. doi:10.1002/ajmg.a.30327
22. Opitz JM, Weaver DD. *Editorial Comment: The Neurofibromatosis-Noonan Syndrome*. Vol 21.; 1985.
23. Allanson JE, Hall JG, van Allen MA. *Noonan Phenotype Associated With Neurofibromatosis*. Vol 21.; 1985.
24. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, et al. *Neurofibromatosis?* Vol 28.; 1991.
25. Ejerskov C, Raundahl M, Gregersen PA, Handrup MM. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01796-3
26. Kluwe L, Friedrich RE, Farschtschi SC, Hagel C, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF. Null phenotype of neurofibromatosis type 1 in a carrier of a heterozygous atypical NF1 deletion due to mosaicism. *Human Mutation*. 2020;41(7):1226-1231. doi:10.1002/humu.24022
27. Hida T, Idogawa M, Okura M, et al. Genetic analyses of mosaic neurofibromatosis type 1 with giant café-au-lait macule, plexiform neurofibroma and multiple melanocytic nevi. *Journal of Dermatology*. 2020;47(6):658-662. doi:10.1111/1346-8138.15327

28. Stenson PD, Mort M, Ball E v., et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Human Genetics*. 2020;139(10):1197-1207. doi:10.1007/s00439-020-02199-3
29. Friedman JM, Birch PH. *Type 1 Neurofibromatosis: A Descriptive Analysis of the Disorder in 1,728 Patients*. Vol 70.; 1997.
30. Kehrer-Sawatzki H, Kluwe L, Salamon J, et al. Clinical characterization of children and adolescents with NF1 microdeletions. *Child's Nervous System*. 2020;36(10):2297-2310. doi:10.1007/s00381-020-04717-0
31. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844–848. *American Journal of Human Genetics*. 2018;102(1):69-87. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.001
32. Pinna V, Lanari V, Daniele P, et al. P.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(8):1068-1071. doi:10.1038/ejhg.2014.243
33. Kang E, Kim YM, Seo GH, et al. Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to NF1 mutation types. *Journal of Human Genetics*. 2020;65(2):79-89. doi:10.1038/s10038-019-0695-0
34. Bianchessi D, Ibba MC, Saletti V, et al. Simultaneous detection of NF1, SPRED1, LZTR1, AND NF2 gene mutations by targeted NGS in an Italian cohort of suspected NF1 patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):1-12. doi:10.3390/genes11060671
35. Longo JF, Weber SM, Turner-Ivey BP, Carroll SL. *Recent Advances in the Diagnosis and Pathogenesis of Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Peripheral Nervous System Neoplasms*.; 2018. www.anatomicpathology.com
36. Russo C, Russo C, Cascone D, et al. Non-oncological neuroradiological manifestations in nf1 and their clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8). doi:10.3390/cancers13081831
37. Theos A, Korf BR. *Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1*.; 2006. www.annals.org
38. Alves Júnior SF, Zanetti G, Alves de Melo AS, et al. Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respiratory Medicine*. 2019;149:9-15. doi:10.1016/j.rmed.2019.01.002
39. Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1: Diagnosis and recent advances. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*. 2010;4(4):307-322. doi:10.1517/17530059.2010.494660
40. de Schepper S, Boucneau J, vander Haeghen Y, Messiaen L, Naeyaert JM, Lambert J. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: Hyperpigmentation of a different kind? *Archives of Dermatological Research*. 2006;297(10):439-449. doi:10.1007/s00403-006-0644-6

41. Alper and Holmes: *The Significance of Birthmarks*.
42. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5). doi:10.1542/peds.2019-0660
43. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):834-843. doi:10.1016/S1474-4422(14)70063-8
44. Razek AAKA. MR imaging of neoplastic and non-neoplastic lesions of the brain and spine in neurofibromatosis type I. *Neurological Sciences*. 2018;39(5):821-827. doi:10.1007/s10072-018-3284-7
45. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017;28(3):289-295. doi:10.1097/ICU.0000000000000370
46. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(4):518-533. doi:10.1016/j.survophthal.2017.10.007
47. Lewis RA, Riccardi VM. von Recklinghausen Neurofibromatosis: Incidence of Iris Hamartomata. *Ophthalmology*. 1981;88(4):348-354. doi:10.1016/S0161-6420(81)35034-9
48. Kandt RS. *Tuberous Sclerosis Complex and Neurofibromatosis Type 1: The Two Most Common Neurocutaneous Diseases*.
49. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med*. 1991;324(18):1264e6.
50. Becker B, Strowd RE. Phakomatoses. *Dermatologic Clinics*. 2019;37(4):583-606. doi:10.1016/j.det.2019.05.015
51. Listernick R, Charrow J, Tomita T, Goldman S. *Carboplatin Therapy for Optic Pathway Tumors in Children with Neurofibromatosis Type-1*. Vol 45.; 1999.
52. Bixel KD, Cano MJ, Johnson DM, et al. Lisch nodules and iris mammillations in two siblings with familial legius syndrome. *Clinical Case Reports*. 2020;8(10):1867-1871. doi:10.1002/ccr3.2861
53. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: Approaches to therapeutic options. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2009;149(10):2327-2338. doi:10.1002/ajmg.a.33045
54. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2008;94(1):105-111. doi:10.1016/j.ymgme.2007.12.004
55. Stevenson DA, Little D, Armstrong L, et al. *Approaches to Treating NF1 Tibial Pseudarthrosis: Consensus From the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium*.; 2013. www.pedorthopaedics.com
56. Korf BR. *Plexiform Neurofibromas*.; 1999.

57. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. *Growth Dynamics of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Cohort Study of 201 Patients with Neurofibromatosis 1.*; 2012. <http://www.ojrd.com/content/7/1/75>
58. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*. 2006;48(3):160-165. doi:10.1007/s00234-005-0033-4
59. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, et al. *NF1 Plexiform Neurofibroma Growth Rate by Volumetric MRI Relationship to Age and Body Weight.*; 2007. www.neurology.org
60. Zhang J, Li Y, Zhao Y, Qiao J. CT and MRI of superficial solid tumors. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2018;8(2):232-251. doi:10.21037/qims.2018.03.03
61. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology*. 2008;10(4):593-598. doi:10.1215/15228517-2008-011
62. Azizi AA, Walker DA, Liu JF, et al. *I143 NEURO-ONCOLOGY • JUNE 2018 NFM-04. INITIAL MANAGEMENT STRATEGY AS A DISCRIMINATOR OF VISUAL OUTCOME IN CHILDREN PRESENTING WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND OPTIC PATHWAY GLIOMA-RESULTS FROM A SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE EUROPE (SIOPE) CLINICAL TRIALS WORKSHOP*. https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-abstract/20/suppl_2/i143/5000850
63. Tedesco MA, Salvo G di, Ratti G, et al. *Arterial Distensibility and Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Young Patients With Neurofibromatosis Type 1.*; 2001.
64. Ferner RE. Medical complications of neurofibromatosis I. In: Huson SM, Hughes RAC, eds. *The neurofibromatoses: a pathogenic and clinical overview*. London: Chapman & Hall, 1994:316–330.
65. Mulvihill JJ. Malignancy. Epidemiologically associated cancers. In: Huson SM, Hughes RAC, eds. *The neurofibromatoses: a pathogenic and clinical overview*. London: Chapman & Hall, 1994:305–315.
66. Riccardi VM. *Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the Pediatric Patient. Curr Probl Pediatr*;22:66–106; Discussion 107.
67. Finley JL, Dabbs DJ. *Renal Vascular Smooth Muscle Proliferation in Neurofibromatosis. Hum Pathol* 1988;19:107–110.
68. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. *Cardiovascular Disease in Neurofibromatosis 1:Report of the NF1 Cardiovascular Task Force. Genet Med* 2002 May-Jun;4(3):105-11.
69. Algin D.İ. TFI ,Oguz KK ,Bilginer B ,Soylemezoglu F ,Saygi S. “Pharmacoresistant seizures in neurofibromatosis type 1 related to hippocampal sclerosis: Three case presentation and review,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 64, no. xxxx, pp. 14–17, 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.055. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;64:11-14. doi:10.1016/j.jocn.2019.03.056

70. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*. 2013;54(10):1810-1814. doi:10.1111/epi.12348
71. Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, et al. *Neurological Complications of Neurofibromatosis Type 1 in Adulthood*. Vol 122.; 1999.
72. Varan A, Şen H, Aydın B, Yalçın B, Kutluk T, Akyüz C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clinical Genetics*. 2016;89(3):341-345. doi:10.1111/cge.12625
73. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors A Clinicopathologic Study of 120 Cases*.
74. Sorensen S. A., Mulvihill J. J., Nielsen. A. "The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at SAN DIEGO (UCSD) on September 9, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.," N. Engl. J. Med., vol. 287, no. 2, 1972.
75. Ucy L, Ide S, Rigit B, et al. *Homozygous Inactivation of NF1 Gene in Neurofibromatosis Type 1 and Malignant Myeloid Disorders*. Vol 336.; 1997.
76. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(2):81-88. doi:10.1136/jmg.2006.045906
77. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *European Journal of Human Genetics*. 2007;15(2):131-138. doi:10.1038/sj.ejhg.5201676
78. Bolceková A, Hlavatá A, Zat'Ková A, et al. Complex multidisciplinary follow-up of children with neurofibromatosis type 1. *Acta Fac Pharm Univ Comen*. 2014;61(1). doi:10.2478/afpuc-2014-0003
79. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O. Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018;98(8):753-756. doi:10.2340/00015555-2975
80. Quality Improvement Dunning-Davies BM, Parker A. Education & Practice Online First. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;0:1-10. doi:10.1136/archdischild
81. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*. 2003;18(5):338-342. doi:10.1177/08830738030180050501
82. Bakker AC, la Rosa S, Sherman LS, et al. Neurofibromatosis as a gateway to better treatment for a variety of malignancies. *Progress in Neurobiology*. 2017;152:149-165. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.01.004
83. Brezina PR, Brezina DS, Kearns WG. Preimplantation genetic testing. *BMJ (Online)*. 2012;345(7875). doi:10.1136/bmj.e5908
84. Dugoff L, Sujansky E. *Neurofibromatosis Type 1 and Pregnancy*. Vol 66.; 1996.

85. Akın R, Vurucu S. Nörokütanöz Hastalıklar. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı. Çocuk Nöroloji kitabı 197-198.
86. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. *Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri*. Vol 51.; 2008.
87. Mckeever D, Mckeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. *An Epidemiological, Clinical and Genetic Survey of Neurofibromatosis Type 1 in Children under Sixteen Years of Age*. Vol 77.; 2008. www.ums.ac.uk
88. Ramanjam V, Adnams C, Ndondo A, Fieggen G, Fieggen K, Wilmshurst J. Clinical phenotype of South African children with neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(1):63-70. doi:10.1177/08830738060210011501
89. Santoro C, Bernardo P, Coppola A, et al. Seizures in children with neurofibromatosis type 1: Is neurofibromatosis type 1 enough? *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(1). doi:10.1186/s13052-018-0477-x
90. Kaçar AG, Oktay BK, Özel SÇ, et al. Neurofibromatosis type 1 in children: A single-center experience. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(4):339-343. doi:10.5152/TurkArchPediater.2021.20165
91. Corsello G, Antona V, Serra G, et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(1). doi:10.1186/s13052-018-0483-z
92. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. *Neurofibromatosis Type 1 Growth Charts*. Vol 87.; 1999.
93. Souza M, Jansen A, Martins A, Rodrigues L, Rezende N. Body composition in adults with neurofibromatosis type 1. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2016;62(9):831-836. doi:10.1590/1806-9282.62.09.831
94. Szudek J, Birch P, Friedman JM, et al. *Growth in North American White Children with Neurofibromatosis 1 (NF1) the National Neurofibromatosis Foundation International Database Participants**. www.jmedgenet.com
95. Young H, Hyman S, North K. *Neurofibromatosis 1: Clinical Review and Exceptions to the Rules*.
96. Gilbert-Dussardier B, Briand-Suleau A, Laurendeau I, et al. Copy number variants and rasopathies: Germline KRAS duplication in a patient with syndrome including pigmentation abnormalities. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1). doi:10.1186/s13023-016-0479-y
97. de Schepper S, Boucneau J, Lambert J, Messiaen L, Naeyaert JM. Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: An overview. *Pigment Cell Research*. 2005;18(1):13-24. doi:10.1111/j.1600-0749.2004.00206.x
98. Debella K, Szudek J, Friedman JM. *Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children Nostic Criteria, Natural History*. Vol 105.; 2000. <http://pediatrics.aappublications.org/>

99. Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *American Journal of Medical Genetics*. 2004;127(3):224-229. doi:10.1002/ajmg.a.20650
100. Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM, et al. *Clinical Characteristics Predicting Internal Neurofibromas in 357 Children with Neurofibromatosis-1: Results from a Cross-Selectional Study*. Vol 7.; 2012. <http://www.ojrd.com/content/7/1/62>
101. Kaas B, Huisman TAGM, Tekes A, Bergner A, Blakeley JO, Jordan LC. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2013;28(5):561-569. doi:10.1177/0883073812448531
102. Hou Y, Allen T, Wolters PL, et al. Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020;62(8):977-984. doi:10.1111/dmcn.14489
103. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS ONE*. 2012;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0035711
104. Klein-Tasman BP, Janke KM, Luo W, et al. Cognitive and psychosocial phenotype of young children with neurofibromatosis-1. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014;20(1):88-98. doi:10.1017/S1355617713001227
105. Antoniazzi F, Zamboni G. *THERAPY IN PRACTICE Central Precocious Puberty Current Treatment Options*. Vol 6.; 2004.
106. Huson SM, Compston DAS, Clark P, Harper PS. *A Genetic Study of von Recklinghausen Neurofibromatosis in South East Wales. I Prevalence, Fitness, Mutation Rate, and Effect of Parental Transmission on Severity*. Vol 26.; 1989.
107. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Follow-up of 54 patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):568-577. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.008
108. Demir Gündoğan B, Tuğ Bozdoğan S, Ayhan YS, Müjde C, Bişgin A, Çitak EÇ. *Clinical Findings and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1 Patients in a Single Center of South Part of Turkey*. *Turk J Med Sci*. 2021 Aug 16. Doi: 10.3906/Sag-2101-401. Epub Ahead of Print. PMID: 34392670.

8.EKLER



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROTOKOL KODU	09.2021.1341
PROJE ADI	Kliniğimizde 2000-2021 yılları arasında takip nörofibrinmatosis hastalarının klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve Genetik Danışma
SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	PROF. DR. HURİYE NURSEL ELÇİOĞLU

Tarih: 03.12.2021
KARAR BİLGİLERİ
Vakarda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dayana ve ilgili bilgiler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Öneri sonucunda yapılacak her türlü proje değişikliği (katılımcılar, hasta vb.) veya protokol değişiklikleriyle Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER	Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kuruma / EK Üyeliği	Onaylanan Proje de Bilgisi	Toplantıya katılım	İmza
	Prof.Dr. Hacer DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Arife KARAAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Şefika GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Hakan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacılık	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Ertan KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukuk	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Gülde Aynur MİRZA	Sağlık Memuru olmayan kişi	Serbest	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Anne ve Baba,

Sizi “Kliniğimizde 2010-2021 yılları arasında takip ettiğimiz Nörofibromatozis tip 1 hastalarının klinik izlemlerinin değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik ve Metabolizma Kliniği olarak bu çalışmamızda amacımızı Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tanımlı hastalarda klinik seyrinin değerlendirilmesi olarak planladık. Çalışma kapsamında çocuğunuzun sadece dosyasındaki bilgiler taranarak eski sistemik muayene, tetkik ve görüntüleme kayıtlarına bakılacaktır. Bundan dolayı herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Ortalama 50 hasta ile bu çalışma planlanmıştır. Çalışma süresi 5 aydır.

Hastaya alternatif bir tedavi uygulanmayacaktır.

Çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz.

Araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırmadan çıkartılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınız ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır.

Araştırma için yapılacak herhangi bir parasal harcama yoktur, olsa dahi siz herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma sırasında çocuğunuza herhangi bir test uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılmayı reddetmeniz durumunda da polikliniğimizdeki normal izleminize devam edilecektir.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Sayın Dr. Murat Can Metin tarafından Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik ve Metabolizma Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

TAKİP FORMU

Protokol No :

Tarih:

Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Adres :

Telefon 1)

2)

Doğum Tarihi:

Yaş:

Doğum Yeri:

Başvuru Tarihi:

Tanı Tarihi:

Aile Anamnezi:

Annede Düşük:

Ölü Doğum:

Ailede Başka Kalıtsal Hastalık:

Ailede Benzer Vaka:

Anne Baba Aynı Köyden Mi:

Akrabalık Derecesi:

Baba Anamnezi:

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

Doğum Yeri:

Anne Anamnezi

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

Doğum Yeri:

Özgeçmiş:

Antenatal: Enfeksiyon:

2'-3' Test, Ogtt:

Gebelikte Kanama, Düşük Tehdidi:

Gebelik Süresi:

Doğum Şekli:

Komplikasyonlar:

Doğumda:

Kilo:

Boy:

Bç:

Psikomotor Gelişim:

Gülme:

Baş Tutma:

Oturma:

Yürüme:

Diş:

Kardeş/Arkadaş Geçimi:

Davranış.

Geçirdiği Hastalıklar:

Hastaneye Yatış:

Operasyon:

Sık Hastalık Geçirme:

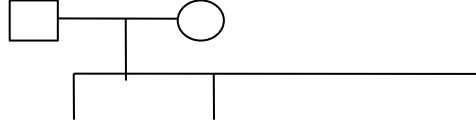
İshal:

Uyku Sorunları:

Ailede Benzer Hastalık Öyküsü:

Ailede Genetik Hastalık:

Aile Ağacı



Fizik Muayene:

Ağırlık:

Boy:

Baş Çevresi:

Genel Görünüm:

Boy Kısıtlılığı

Toraks Kısıtlılığı

Ekstremiteler Kısıtlılığı

Obesite

Baş Şekli:

Büyükklüğü:

Fontanel:

Saçlar

Kaşlar:

Alın:

Yüz Şekli:

Gözler

Burun:

Kulak:

Ağız

Boyun:

Toraks

Akciğerler

Kalp:

Batın

Karaciğer

Boyutu

Kıvrımı

Dalak: **Boyutu** **Kıvamı**

Herni:

Dış Genital Organlar:

Sekonder Sex Karakterleri

Vertebra:

Üst Ekstremiteler:

Alt Ekstremiteler :

Nörolojik Muayene:

Genetik Test Sonucu:

İskelet sistemi muayenesi:

Kardiyolojik muayene:

Kan basıncı :

Dental muayene:

Kemik dansitesi:

Göz muayenesi:

Görüntülemeler:

Hasta Dökümleri

no.	genetik	yaş	CALM	K.NF	pNF	Çillenme	OPG	Lisch nodülü	iskelet disp.	pozitif 1. derece akraba
1	c.2072T>C (p.Leu691Pro) Heterozigot	14	+	+	-	+	+	-	+	-
2	Normal	13	+	-	-	+	-	-	+	-
3	c.4243A>C (p.Asn1415His) Heterozigot	1	+	-	-	+	-	+	-	+
4*	c.4243A>C (p.Asn1415His) Heterozigot	28	+	-	-	+	-	+	-	+
4*	Genetik test yapılmamış.	49	+	+	+	+	-	+	-	+
6	c.1801_1803del (p.Arg601del) Heterozigot	4	+	-	-	+	+	+	-	-
7	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	13	+	+	-	+	-	+	+	-
8*	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	34	+	-	-	-	-	-	-	+
9	c.2072T>C (p.Leu691Pro) Heterozigot	12	+	+	-	+	-	+	-	-
10	c3151_3152delGG(p.G105Nfs*8)(p.Gly1051AnsfTer8)	8	+	-	-	+	-	+	+	-
11	P.R1306X(c.3916C>T)(rs376576925)	4	+	-	-	+	+	+	-	-
12	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	5	+	-	-	+	-	+	-	+
13	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	13	+	+	-	+	-	+	-	+
14*	p.His781 pro(c.2342 A>C) Heterozigot	46	+	-	-	+	-	-	+	+
15	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	6	+	+	-	+	+	+	+	-
16	c.1166A>G (p.His389Arg) Heterozigot	9	+	-	-	+	+	+	-	-
17	c.2533T>C (p.Cys845Arg) Heterozigot	7	+	+	-	-	-	-	+	-
18	c.2041C>T (p.Arg681*) Heterozigot	10	+	-	-	+	-	+	-	-
19	c.1809_1810del (p.Leu604fs) heterozigot	6	+	-	-	-	-	+	+	+
20	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	8	+	+	-	+	+	-	-	+
21	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	8	+	+	-	+	-	+	-	+
22	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	9	+	+	-	-	-	+	-	+
23*	c.3301_3302del (p.Gln1101fs)	47	+	+	+	+	+	+	-	+
24	Normal	2	+	-	-	+	-	+	-	-
25	c.3826C>T (p.Arg1276*) Heterozigot	18	+	+	-	+	+	+	-	+
26*	c.3826C>T (p.Arg1276*) Heterozigot	42	+	-	-	+	-	-	-	+
27	c.1237T>C (p.Ser413Pro) Heterozigot	5	+	-	-	+	-	+	-	-
28	p.Arg1276Gln (c.3827G>A) Heterozigot	2	+	-	-	+	+	+	-	-
29	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	6	+	-	-	+	-	+	-	+
30	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	6	+	-	-	-	-	-	-	+
31*	p.Met667Val (c.1999 A>G) HETEROZİGOT	42	+	+	-	-	+	+	-	+
32	c3447G>A (p.Met1149Ile) Heterozigot	10	+	+	-	-	+	-	-	-
33	Normal	5	+	+	-	+	-	-	-	-
34	c.6864A>G (p.Gln2288=) heterozigot	4	+	-	-	+	-	-	+	+
35*	c.6864A>G (p.Gln2288=) heterozigot	48	+	-	-	+	+	-	-	+
36	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	6	+	+	-	+	-	+	+	-
37	Normal	3	+	-	-	+	+	-	+	-

38	Normal	14	+	-	-	+	+	+	-	-
39	c.499_502delTGTT p.Cys167Glnfs*10 Heterozigot	3	+	-	-	+	-	-	-	-
40	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	9	+	+	-	+	+	-	+	+
41	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	12	+	+	-	+	-	+	+	+
42*	c.1807_1811del (p.Ile603fs)	50	+	+	+	+	-	+	-	+
43	c.204+3_204+6delGAGT Heterozigot	3	+	-	-	+	+	-	+	-
44	c.4368-IG>A Heterozigot	16	+	+	-	+	-	+	+	+
45	c.4368-IG>A Heterozigot	8	+	-	-	-	+	+	-	+
46	c.4368-IG>A Heterozigot	4	+	+	-	+	-	+	-	+
47*	c.4368-IG>A Heterozigot	39	+	+	+	+	+	+	-	+
48	normal	16	+	+	-	+	-	-	+	-
49	c.1645T>C (p.Leu549Pro) Heterozigot	14	+	-	-	+	-	-	+	-
50	c.3198-2A>G Heterozigot	12	+	+	+	+	-	+	+	+
51*	c.3198-2A>G Heterozigot	34	+	+	-	+	+	+	-	+
52*	c.3198-2A>G Heterozigot	63	+	+	+	+	+	+	-	+
53*	?	40	+	-	-	+	-	-	-	+
54*	?	30	+	-	-	+	+	+	-	+
55	c.22G>T (p.Glu8Ter) Heterozigot	7	+	-	-	-	+	+	-	-
56	c.6818A>G (p.Lys2273Arg)	16	+	+	+	+	+	+	+	+
57*	c.6818A>G (p.Lys2273Arg)	33	+	+	+	-	+	+	-	+
58*	?	61	+	+	-	-	-	+	+	+
59	c.1328T>C (p.Phe443Ser) Heterozigot	6	+	-	-	+	-	-	-	-
60	p.Thr1191Arg(c.3572 C>G) Heterozigot	8	+	-	-	-	-	-	-	+
61*	p.Thr1191Arg(c.3572 C>G) Heterozigot	42	+	-	-	-	-	-	-	+
62	c.3447G>A (p.Met1149Ile) Heterozigot	10	+	-	-	+	-	-	+	-
63	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	16	+	+	+	+	+	+	+	+
64	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	14	+	-	-	+	-	-	+	+
65*	c.5768C>G (p.Thr1923Arg)	41	+	-	-	+	+	+	-	+
66	c.2540T>C (p.Leu847Pro) Heterozigot	13	+	-	-	+	-	-	-	-
67	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	15	+	+	-	+	-	+	-	+
68	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	18	+	+	+	-	+	+	-	+
69*	c.8017C>T (p.Gln2673Ter)	41	+	+	-	+	-	-	-	+
70*	genetik test yapılmamış.	71	+	+	-	+	-	-	+	+
71	Normal	5	+	-	-	-	-	-	-	-
72	?	18	+	+	-	+	+	+	+	-
73	?	18	+	+	-	-	-	-	-	-
74	?	18	+	-	-	+	-	+	-	-
75	c.980T>C (p.Leu327Pro) heterozigot	16	+	-	+	+	-	+	-	+
76*	c.980T>C (p.Leu327Pro) heterozigot	52	+	+	+	+	+	-	-	+
77*	genetik çalışılmamış.	70	+	+	+	+	-	-	+	+
78	?	15	+	-	-	+	+	+	-	-

79	?	7	+	+	-	+	+	+	-	-
80	c.1527+5G>A	6	+	+	-	+	-	-	-	+
81*	c.1527+5G>A	7	+	+	-	+	+	-	-	-
82*	c.1527+5G>A	40	+	+	-	+	-	+	-	+
83*	genetik test yapılmamış.	39	+	-	-	+	-	-	+	+
84	genetik test yapılmamış.	62	+	+	+	+	+	+	+	+
85	?	12	+	+	-	+	-	+	-	-
86*	(klinik uyumlu genetik sonucu normal)	14	+	-	-	+	-	+	-	+
87	?	45	+	+	-	-	-	-	-	+
88	?	9	+	-	-	-	-	-	-	-

