



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN NÖROLOJİ KLİNİKLERİNDE, SEREBROTENDİNÖZ
KSANTOMATOZİS (CTX) HASTALIĞININ PREVALANSININ
BELİRLENMESİNE YÖNELİK PROSPEKTİF DEĞERLENDİRMELİ
EPİDEMİYOLOJİK GÖZLEM ÇALIŞMASI**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Günel GARDAŞOVA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin AKÇALI**

**GAZİANTEP
2023**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİN NÖROLOJİ KLİNİKLERİNDE, SEREBROTENDİNÖZ
KSANTOMATOZİS (CTX) HASTALIĞININ PREVALANSININ
BELİRLENMESİNE YÖNELİK PROSPEKTİF DEĞERLENDİRMELİ
EPİDEMİYOLOJİK GÖZLEM ÇALIŞMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Günel GARDAŞOVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin AKÇALI

GAZİANTEP
2023

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Erişkin Nöroloji Kliniklerinde, Serebrotendinöz Ksantomatozis (CTX) Hastalığının
Prevalansının Belirlenmesine Yönelik Prospektif Değerlendirmeli Epidemiyolojik
Gözlem Çalışması**

Dr. Günel GARDAŞOVA

28/12/2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Sırma GEYİK
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Aylin AKÇALI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Aylin AKÇALI
2. Dr. Öğr. Üyesi Sedat YAŞİN
3. Prof. Dr. Semih GİRAY (katılamadı)
4. Prof. Dr. Sırma GEYİK

I. TEŞEKKÜR

Değerli hocam tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Aylin AKÇALI'ya tezimin hazırlanmasında; yaptığı katkı ve yardımlarından ve beraber çalıştığımız süre boyunca gösterdiği ilgi ve emekten dolayı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Her zaman yanımda bana destek olan sayın hocalarım Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Sırma GEYİK'e, Prof. Dr. Semih GİRAY'a, Doç. Dr. Halil AY'a, Doç. Dr. Yusuf İNANÇ'a, Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK'e, Dr. Öğr. Üyesi. Sedat YAŞİN'e hekimlik adına bana katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca hastanede ve sosyal hayatta her zaman bana desteğini hissettiren beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistanlık arkadaşım Uzman Dr. Ferhat KILIÇASLAN'a teşekkür ediyorum.

Bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan, tüm yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, beni her koşulda destekleyen değerli aileme ve eşime teşekkür etmeyi kendime borç bilirim.

Aralık-2023

Dr. Günel GARDAŞOVA

II. ÖZET

Gardaşova G., Erişkin Nöroloji Kliniklerinde, Serebrotendinöz Ksantomatozis (Ctx) Hastalığının Prevalansının Belirlenmesine Yönelik Prospektif Değerlendirmeli Epidemiyolojik Gözlem Çalışması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, 2023.

Bu çalışmanın amacı, progresif nörodejeneratif hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülen, ataksi, epileptik nöbetler, polinöropati, erken mental yıkım, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar nörolojik belirti ve bulgular olan ve etiyolojisi açıklanamayan kişilerde Serebrotendinöz Ksantomatozis (CTX) hastalığının prevalansının araştırılmasıdır. Araştırma, nöroloji kliniğine başvurmuş, kronik, nörodejenerasyon ile ilişkisi olduğu düşünülen, nörolojik belirti ve bulgular gösteren ancak etiyolojisi kesin olarak belirlenemeyen hastalar ile yürütülmüş, tek merkezli, hastane tabanlı, tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, fizik ve nörolojik muayene bulguları, görüntüleme yöntemi sonuçları kayıt edilmiştir. Hastalardan periferik kanda yeni nesil dizileme ile genetik inceleme yapılmıştır. Genetik incelemede *CYP27A1* gen bölgesinde homozigosite veya heterozigosite varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 71 hastanın yaş ortalaması 27,7 yıl iken, 44 hasta (% 62,0) erkektir. Hastaların büyük çoğunluğunun (% 81,8) doğum yeri Gaziantep iken, en sık görülen şikayet; nöbet (% 59,1) yürüme güçlüğü (% 42,2) diğer şikayetler ve zeka geriliğidir (% 28,2). Sistemik bulgular açısından; çalışmaya dahil edilen 5 hastada (% 7,0) juvenil katarakt, 3 hastada (% 4,2) tendon ksantomları ve 2 hastada (% 2,8) çocukluk çağı başlangıçlı kronik diyare saptanmıştır. Hastalarda en sık görülen nörolojik bulgu epilepsi iken (% 60,6), bunu sırasıyla; entelektüel kısıtlılık (% 43,7), piramidal tutulum (% 40,8), gelişme geriliği (% 33,8), serebellar tutulum (% 33,8), ataksi (% 31,0), parkinsonizm (% 26,8) ve polinöropati (% 7,0) takip etmektedir. Hastalarda en sık görülen manyetik rezonans görüntüleme bulgusu serebral fokal lezyonlar (% 29,6) iken, bunu sırasıyla; beyaz cevher tutulumu (% 19,7), non-spesifik lezyonlar (% 9,9), serebral atrofi (% 9,9), serebellar atrofi (% 7,0), dentat nükleus sinyal bozukluğu (% 5,6), bazal ganglion tutulumu (% 5,6), serebellar fokal lezyonlar (% 4,2) ve beyin sapı fokal lezyonlar (% 1,4) izlenmektedir. Çalışmaya alınan 24 hastada (% 33,8) elektroensefalografide keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize paroksizmal bir düzensizlik, 14 hastada (% 19,7) keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize epileptiform potansiyalite gösteren bozukluk ve 7 hastada (% 9,9) zemin aktivite yavaşlığı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 3 hastanın (% 4,2) CTX pozitif olduğu bulunmuştur. CTX pozitif hastaların 2'sinde nöbet şikayeti varken, bu şikayetin ortalama başlama yaşı 15,5 yıldır. CTX pozitif hastaların tamamında zeka geriliği ve yürüme güçlüğü varken bu şikayetlerin ortalama görülme yaşı sırasıyla, 3,67 yıl ve 29,33 yıldır. Hiçbir hastada tremor görülmemişken, 2 hastada görme sorunları ve 1 hastada diğer şikayetler saptanmıştır. CTX pozitif saptanan hastaların klinikopatolojik öyküleri bir

arada değerlendirildiğinde; genetik temeli olan ve erken tedavi ile küratif sonuçlar alınabilen hastaların çocukluk döneminde gelişen nörolojik belirti ve bulguların menenjit gibi enfeksiyöz nedenli sağlık sorunlarına atfedildiği, bu nedenle ileri tetkik yapılıp tanı konulamadığı için yıllar boyunca tedavisiz kaldığı grlmştır. CTX hastalığının genetik değerlendirme sonucunda erken tanısı ile tedavi sonrası morbidite gelişimi önlenebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Serebrotendinöz Ksantomatozis, Genetik Tarama, Yeni Nesil Dizileme.



III. ABSTRACT

Gardashova G., Prospective Epidemiological Observational Study to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disease in Adult, A Specialization Thesis in Medicine, Neurology Department, Gaziantep, 2023.

This study aims to investigate the prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) disease in individuals exhibiting neurological symptoms such as ataxia, epileptic seizures, polyneuropathy, early mental deterioration, pyramidal, extrapyramidal, and cerebellar neurological signs and symptoms with unexplained etiology, and who are suspected to have a progressive neurodegenerative disease. The research is a single-center, hospital-based, descriptive cross-sectional study conducted on patients who presented to the neurology clinic with chronic neurological symptoms thought to be associated with neurodegeneration but with an undetermined etiology. Demographic features, complaints, physical and neurological examination findings, and imaging results of the patients were recorded. Genetic examination using next-generation sequencing was performed on peripheral blood to investigate the presence of homozygosity or heterozygosity in the CYP27A1 gene region. The study included 71 patients with an average age of 27.7 years, of whom 44 (62.0%) were male. The majority of patients (81.8%) were born in Gaziantep, and the most common complaints were seizures (59.2%), gait abnormalities (% 42,2), mental retardation (% 28,2). Systemic findings included juvenile cataract in 5 patients (7.0%), tendon xanthomas in 3 patients (4.2%), and childhood-onset chronic diarrhea in 2 patients (2.8%). The most common neurological manifestation was epilepsy (60.6%), followed by intellectual disability (43.7%), pyramidal involvement (40.8%), developmental delay (33.8%), cerebellar involvement (33.8%), ataxia (31.0%), parkinsonism (26.8%), and polyneuropathy (7.0%). The most common magnetic resonance imaging finding was cerebral focal lesions (29.6%), followed by white matter involvement (19.7%), non-specific lesions (9.9%), cerebral atrophy (9.9%), cerebellar atrophy (7.0%), dentate nucleus signal abnormality (5.6%), basal ganglion involvement (5.6%), cerebellar focal lesions (4.2%), and brainstem focal lesions (1.4%). In 24 patients (33.8%), electroencephalogram revealed irregularities characterized by sharp slow waves, while 14 patients (19.7%) showed epileptiform potentials characterized by sharp slow waves, and 7 patients (9.9%) exhibited slow activity. Three patients (4.2%) included in the study were found to be CTX positive. Among CTX-positive patients, 2 had a history of seizures, with an average age of onset of 15.5 years. All CTX-positive patients exhibited intellectual disability and walking difficulties, with average ages of onset being 3.67 years and 29.33 years, respectively. While no patient had tremors, 2 had vision problems, and 1 had other symptoms. When the clinical-pathological histories of CTX-positive patients were evaluated together, it was observed that neurological symptoms developed in childhood were attributed to infectious health problems such as meningitis, which had a genetic basis and could

be curatively treated with early diagnosis, and as a result, remained untreated for years due to the inability to perform advanced investigations and establish a diagnosis. Early diagnosis through genetic evaluation of CTX disease can prevent the development of morbidity after treatment.

Keywords: Cerebrotendinous Xanthomatosis, Genetic Screening, Next-Generation Sequencing.



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER	viii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. ŞEKİLLER.....	xi
VII. TABLOLAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serebrotendinöz Ksantomatozis	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	3
2.1.3. Klinik Bulgular	5
2.1.4. Tedavi	8
2.2. Serebrotendinöz Ksantomatozis Tanı Yöntemleri	12
2.2.1. Laboratuvar Bulgular.....	12
2.2.2. Nörogörüntüleme Yöntemleri	13
2.2.3. Moleküler Genetik Testler.....	16
2.2.4. Mignarri Şüphe İndeksi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Türü	19
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	19
3.3. Araştırmanın Popülasyonu ve Örneklem Seçimi	19
3.4.Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Formu ve Çalışmanın Değişkenleri.....	20
3.4.1. Çalışmanın Verileri	20
3.4.2. Genetik Değerlendirme	21
3.5. Araştırma Süreçleri	22
3.6. Etik Konular ve İzinler	23
3.7. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Ctx Pozitif Hastaların Klinikopatolojik Öyküleri	39

4.1.1. Hasta No: 1	39
4.1.2. Hasta No: 2	41
4.1.3. Hasta No: 3	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	52



V. SİMGELER VE KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDCA :	Kenodeoksikolik Asit
CTX:	Serebrotendinöz Ksantomatozis (CTX)
EEG:	Elektroensefalografi
EMG:	Elektromiyografi
HMG-CoA :	Hidroksimetilglutaril Koenzim A
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. CTX klinik bulguları. A) Tibial tüberositi tendom ksantomu (beyaz ok), B) Aşil tendonunda ksantomu, C) CTX ile ilişkili pes cavus bulgusu	6
Şekil 2.2. CTX klasik bulgularından katarakt oluşumu ve tendon ksantomları klinik örnekleri.	6
Şekil 2.3. CTX nörogörüntüleme bulguları-1.	14
Şekil 2.4. CTX nörogörüntüleme bulguları-2.	15
Şekil 4.1. CTX pozitif hastada saptanan aşil ksantomları.....	39
Şekil 4.2. CTX pozitif hastaya ait beyin MRG kesitleri.	40

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. CTX hastaları tanısında Mignarri Şüphe İndeksi risk sınıflaması.....	18
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.....	24
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşları.....	24
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin başlama yaşına göre dağılımı	25
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların kardeş özellikleri.....	26
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların kardeşlerine ait hastalık özellikleri	26
Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve babalarına ait özellikleri	27
Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre şikayet sıklıkları	27
Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre kardeş özellikleri	28
Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik bulguları	28
Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen nörolojik bulguların sıklığı .	29
Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı.....	30
Tablo 4.12.Çalışmaya dahil edilen hastalarda ataksi varlığına göre MRG bulgularının sıklığı.....	31
Tablo 4.13. Çalışmaya dahil edilen hastalarda entelektüel kısıtlılık varlığına göre MRG bulgularının sıklığı	32
Tablo 4.14. Çalışmaya dahil edilen hastalarda epilepsi varlığına göre MRG bulgularının sıklığı	33
Tablo 4.15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda parkinsonizm varlığına göre MRG bulgularının sıklığı	34
Tablo 4.16. Çalışmaya dahil edilen hastalarda polinöropati varlığına göre MRG bulgularının sıklığı	35
Tablo 4.17. Çalışmaya dahil edilen hastalarda gelişme geriliği varlığına göre MRG bulgularının sıklığı	36
Tablo 4.18. Çalışmaya dahil edilen MRG’de bulgusu olan hastalarda ataksi ve serebellar tutulum sıklığı.....	36

Tablo 4.19. Çalışmaya dahil edilen hastalarda EEG bulguları	37
Tablo 4.20. Çalışmaya dahil edilen hastalarda CTX pozitifliği.....	37
Tablo 4.21. Çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşı	38
Tablo 4.22. Çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda kardeş ve aile öyküsü özellikleri.....	38



1. GİRİŞ

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX) oldukça nadir görülen ve otozomal resesif geçiş özelliği gösteren lipid depo hastalıklarından biridir. Mitokondriyal bir enzim olan sterol 27-hidroksilazı kodlayan CYP27A1 genindeki mutasyonlar sonucu hastalık oluşmaktadır (1). CYP27A1 geninde oluşan mutasyon sonucunda safra asit sentezinde azalma ve kolestanol üretiminde artış gerçekleşir. Kolestanol'ün çeşitli dokularda birikimi sonucunda da CTX'in oldukça çeşitlilik gösterebilen nörolojik ve diğer sistemlere ait belirti ve bulguları ortaya çıkmaktadır (2,3).

İlk CTX vakası, Bogaerts tarafından 1937 yılında bildirilmiş sonrasında çeşitli ülkelerden yapılan vaka bildirilmeleri ile hastalık epidemiyolojisi, patogenezi, belirti ve bulguları açıklanmaya çalışılmıştır (4-7). CTX prevalansı ile ilgili bir uzlaşma olmamakla birlikte 100.000'de 5'ten daha düşük olduğu kabul edilmektedir (8).

Yetişkin dönemde ortaya çıkan ataksi, distoni, demans, epilepsi, psikiyatrik problemler, periferik nöropati ve miyopati gibi progresif nörolojik disfonksiyona ait bulgular CTX'in nörolojik klinik tablosunu oluşturmaktadır (2,3). Tendon ksantomları, çocukluk dönemi başlangıçlı katarakt, çocukluk dönemi ishali, erken dönem ateroskleroz, erken dönem osteoporoz ve solunum yetmezliği diğer doku ve organlara ait belirti ve bulgulardır (2,9).

Juvenil katarakt, progresif nörolojik disfonksiyonlar ve hafif pulmoner yetmezlik CTX'i Familial Disbetaliproteinemi ve Homozigot Familial Hiperkolesterolemi gibi diğer lipid depo hastalıklarından ayırt eden en önemli özelliklerdir (2). CTX genel belirti ve bulgularının başlama yaşı ortalama 19 yaş olarak bildirilmiş, bununla birlikte tanının ise ortalama 35 yaş (23-44) civarında konulduğu rapor edilmiştir (10). Erken dönemde ortaya çeşitli belirti ve bulguların birçok klinik durumda ortaya çıkabilmesi ile birlikte nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile ayırıcı tanıda zor akla gelmesi tanının geç konulmasındaki en önemli belirleyiciler olarak bildirilmektedir. Bu kapsamda diğer nedenlerle açıklanamayan, CTX ile uyumlu belirti ve bulguları olan çeşitli hasta gruplarında CYP27A1 mutasyonun gösterilmesi temeline dayanan tarama çalışmaları yürütülmektedir (5,11,12).

Tüm bu literatür bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı; progresif nörodejeneratif hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülen, ataksi, epileptik nöbetler, polinöropati, erken mental yıkım, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar nörolojik belirti ve bulgular olan ve etiyolojisi açıklanamayan kişilerde CTX hastalığının prevalansının araştırılmasıdır. Belirlenecek risk faktörleri ile hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi, tanısal testlerin erken dönemde uygulanması ve tanı sonrası tedavi modalitelerine yönelik doğru yaklaşımlara olanak sağlanabilmesi çalışmamızın diğer amaçlarını oluşturmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrotendinöz Ksantomatozis

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX) oldukça nadir görülen ve otozomal resesif geçiş özelliği gösteren lipid depo hastalıklarından biridir. İlk defa Bogaerts tarafından 1937 yılında bildirilen CTX, farklı ülkelerden yapılan vaka bildirilmeleri ile hastalık epidemiyolojisi, patogenezi, belirti ve bulguları ortaya konmaya çalışılmıştır (4-7).

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

CTX veya diğer ismi ile serebral kolesterinosis nadir görülen otozomal resesif geçiş özelliği gösteren bir metabolik lipid depo hastalığıdır. Mitokondriyal bir enzim olan sterol 27-hidroksilazı kodlayan CYP27A1 genindeki mutasyonlar (bi-alelik patojenik varyant, 2q35) sonucu hastalık oluşmaktadır (1). Bu enzim aktivitesinde azalma sonucunda anormal lipid içeriğinin çeşitli dokularda birikimi söz konusudur. Bu etkiler en sık tendonlarda, lenslerde, periferik ve merkezi sinir sisteminde görülmektedir (13).

Van Bogaert tarafından 1937 yılında tanımlanmasından günümüze kadar geçen sürede toplam birkaç yüz vaka bildirilmiştir (14). Bununla birlikte güncel bilgilerimiz birçok vakada tanı konulamadığını ve gerçek insidansının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. ABD'de vaka insidansının 72 binde bir ile 150 binde bir arasında değiştiği bildirilmektedir. Tüm dünyada 400'den fazla CTX vakası bildirilmiş en geniş vaka gruplarının İtalya, Hollanda, Almanya Japonya, Çin, Türkiye, İsrail ve İspanya'dan olduğu belirtilmiştir (15-17).

2.1.2. Patogenez

CTX'in CYP27A1 geni patojenik varyantı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu patojenik varyant kolesterol metabolizması ve safra asit sentez yollarında anahtar rol oynayan sterol 27 hidroksilaz enziminde eksikliğe neden olmaktadır. CTX'in missens, insersiyon/delesyon ve non-sens gibi birçok varyant içerdiği bilinmekte, bununla birlikte bu varyantların genotip fenotip korelasyonu tam olarak açıklanamamaktadır (3,17).

Kolesterolün vücuttan atılması için ana katabolik süreci karaciğerde safra asitlerine dönüşümü ile gerçekleştirilir. Bu yollarla görev alan enzimler ile

kolesterolün hem halka yapısı hem de yan zinciri değiştirilerek, birincil safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit (CDCA) sentezini gerçekleştirilir (18).

Kolesterolden safra asidi sentezi sürecinde görev alan ilk enzim sterol 27-hidroksilaz, sterol ara maddelerinin yan zincirinin oksidasyonunu gerçekleştirir (19). Yolaktaki kontrol hız kısıtlayıcı enzim olan kolesterol 7 alfa-hidroksilazın eksikliği sonucu, safra asidi sentezi azalır, 7 alfa-hidroksi-4-cholesten-3-one belirgin olarak artar. Kolestanolün öncüsü olan 4-cholesten-3-one, kan-beyin bariyerini geçerek sinir hücrelerinde kolestanole dönüşür ve birikir (20). Kolestanole gibi anormal patolojik ürünlerin artışı özellikle beyin, göz lensleri ve tendonlarda birikmesine progresif nörolojik disfonksiyonlara, katarak gelişimine, ksantom gelişimine neden olarak CTX'in klasik klinik bulgularına yol açmaktadır (1,21).

Kolestanol'ün kan beyin bariyerini etkin bir şekilde geçemiyor olması beyin içerisinde birikimin mekanizmasının tam olarak açıklanamamasına neden olmaktadır. Kan beyin bariyerindeki bozulma veya artmış permeabilitenin BOS'ta yüksek düzeyde kolestanol ve Apolipoprotein B bulunmasına neden olabildiği çalışmalar ile desteklenmiştir (3,17,21). Kan beyin bariyerindeki değişikliğin dolaşan safra alkol glukoronidleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak bazı çalışmalarda kan beyin bariyerinin sağlam olduğu gösterilmiş kolestanol artışının beyinde üretimi veya uzaklaştırılması mekanizmalarının azalması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Bazı çalışmalarda bir safra asit öncülü olan 7 alfa-hidroksi-4-cholesten-3-one kan beyin bariyerini geçebildiği nöronlar, astrositler, mikroglia ve makrofajlar tarafından kolestanole dönüştürülebildiği belirtilmiştir (3,17).

Kolesterol üretiminde yer alan enzimlerden biri olan hepatik hidroksimetilglutaril Coenzim A (HMG-CoA)'nın inhibe olabilmesi için için safra asitleri gerekliliği söz konusudur. CTX hastalarında hepatik HMG-CoA redüktazın aktivitesinde artma sonucunda kolesterol fazla miktarda sentezlenir, böylece Apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin hepatik sekresyonunda artış görülür (22,23).

CTX lezyonlarında kolesterol ve veya kolestanol birikiminin gösterilmiş olmasına rağmen serum kolesterol düzeyleri bu hastalarda genellikle normaldir. Bununla birlikte kolesterolün de novo sentezi veya bağırsaktan artmış absorpsiyonu ile ilişkili lathosterol ve phytosterol artışı gösterilmiştir (24). Ayrıca CTX hastalarında erken dönemde ateroskleroz ve ksantom oluşumları görülmekte bu

durumun periferel kolesterolün karaciğere transportunda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3,25).

2.1.3. Klinik Bulgular

CTX tanısı klinik nöroradyolojik, genetik ve biyokimyasal bulgulara dayanmaktadır. Klinik bulgulardaki değişkenlik hastaların önemli bir kısmında tanı gecikmesine yol açmaktadır. Genç insanlarda en sık görülen CTX ilişkili bulgular, juvenin katarakt gelişimi kronik diyare ve entellektüel yetersizlik (disabilite) olarak bildirilmektedir (3,26). Yetişkinlerde ise bu bulgulara tendon ksantomları, psikiyatrik bozukluklar ve nörolojik bozukluklar eklenmektedir. En sık görülen nörolojik bozukluklar; periferel nöropati, serebeller ataksi, hareket bozuklukları bilişsel fonksiyonlarda azalma, spastik paraparezi ve diğer piramidal bulgulardır (12,27).

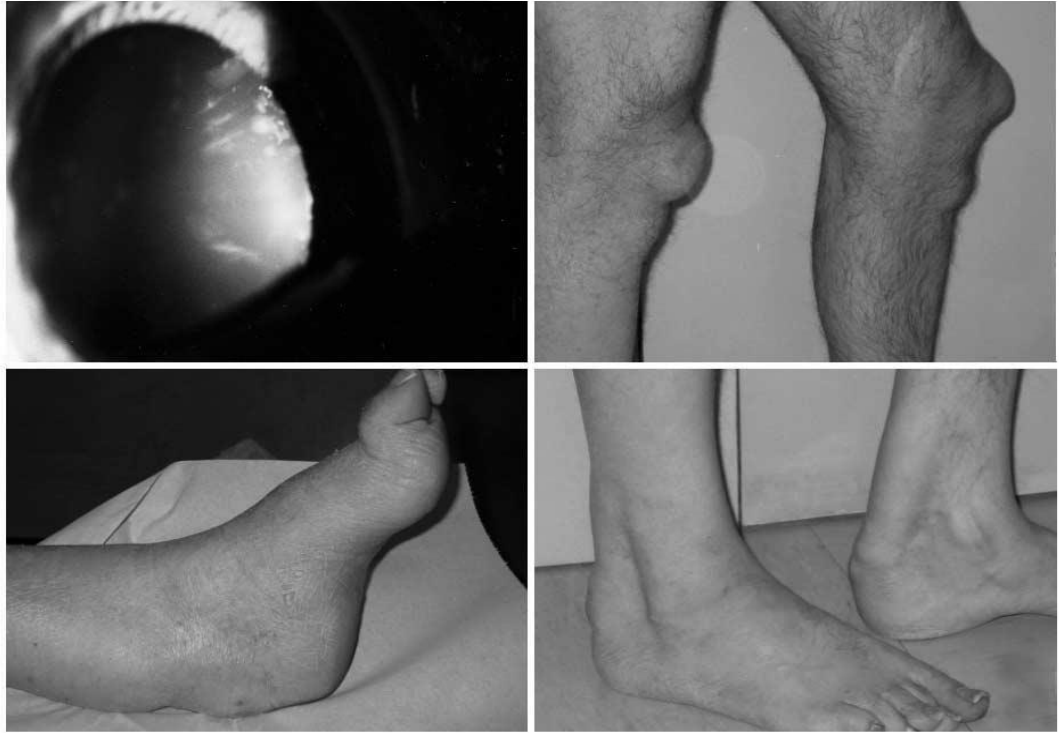
Çocukluk döneminde tanı konulan CTX hastalarında ise en erken bulgular infantil diyare ve neonatal kolestatik sarılık olarak bildirilmektedir. Sarılık tipik olarak kendi kendini sınırlayan, geçici karakterdedir ve ciddi komplikasyonlara neden olmaz. Konjuge hiper billürubinemi, karaciğer enzimlerinde ve alkaleen fosfataz düzeylerinde artış görülebilmektedir. Gama glutamil transferaz düzeyi ise genellikle normal veya hafif derecede artmış saptanmaktadır (3). Bir çalışmada çok nadir olarak ciddi neonatal kolestaz gelişebildiği ve karaciğer transplantasyonu gerektirebildiği ifade edilmiştir (28). Kronik açıklanamayan infant dönemi başlangıçlı diyare en sık gastrointestinal semptomu oluşturmakta, intra luminal bölgede safra asitleri varlığı ve CDCA (chenodeoxycholic acid) yokluğu ile ilişkilendirilmektedir. Steatore, kolestanol, kolesterol ve yağ asitleri gayta içeriğinde bulunmaz ve genellikle malabsorbsiyon ve yetmezlik gelişimi tabloları gözlenmez. Semptomatik tedavi de CDCA'nın CTX tanısı olan hastalarda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (3).

Bilateral juvenil katarakt en sık bulgulardan biri olarak bildirilmekte hastaların % 85'inde görülmektedir (4). Juvenil ve yetişkin dönem sürecinde, optik nöropati ve prematür retinal damar ateroskleroza ilave nöro-oftalmolojik komplikasyonlar olarak rapor edilmektedir. Nörolojik bulgular ve tendinoz ksantomlar sıklıkla katarakt oluşumundan sonra gelişir. Ksantomlar hastaların % 71'inde görülebilmekte, genellikle 1. ile 3. dekatta oluşmakta, geç adolosan veya erken yetişkin dönemde tanınmaktadır. Bunlar kompleks lipit kristaller ile dolu

büyük miktarda köpük makrofajlar tarafından oluşturulmaktadır. Sıklıkla aşı tendonunda bulunmakta, bununla birlikte tibial tüberositi, triseps ve parmak tendonlarında da görülebilmektedir (Şekil 2.1) (3,17,21).



Şekil 2.1. CTX klinik bulguları. A) Tibial tüberositi tendom ksantomu (beyaz ok), B) Aşıl tendonunda ksantomu, C) CTX ile ilişkili pes cavus bulgusu (1).



Şekil 2.2. CTX klasik bulgularından katarakt oluşumu ve tendon ksantomları klinik örnekleri (4).

Kalıtsal metabolik hastalıklardaki tendon tutulumu sadece CTX ksantomları ile sınırlı olmayıp ailesel hiperkolesterolemi tip 3, sitosterolemi, vitamin E eksikliği ilişkili ataksi, hiperlipoproteinemi tip 3, primer hipoalfalipoproteinemi tip 2, Alagille Sendromu ve galaktozemi gibi hastalıklarda da görülmektedir (29).

Nörolojik fonksiyon bozuklukları hemen hemen her zaman bulunmakta genellikle geç adolesan veya erken yetişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Psikiyatrik bulgular olarak; davranış bozuklukları, halüsinasyonlar, ajitasyonlar, bunama ve entellektüel disabilite görülebilmektedir. Yaygın olarak yaşamın ilk dekadında en sık görülen nörolojik komplikasyonlardan biri entelektüel disabilite olarak bildirilmektedir. Piramidal (spastisite ve hiper refleksi) ve serebellar bulgular (progresif ataksi ve dizatri) sık olarak bildirilen bulgular arasında yer almaktadır (21,26).

CTX tanısı konulan hastalarda sık olmamakla birlikte parkinsonizm, distoni, miyoklonos ve tremor gibi hareket bozuklukları rapor edilmiştir. Nöbetler, periferik nöropati (aksonal demiyelizan veya miks) motor veya sensorimotor ve *pes kavus* ayrıca hastalığın diğer özellikleridir (30,31).

İlerleyen yaşlarda prematür ateroskleroz, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar sık olarak gözlenmektedir. İskemik kapak hastalıkları, mitral kapak yetmezliği, abdominal aort anevrizması, koroner arter diseksiyonu ve inter-atrial septum da kalınlaşma en sık bildirilen kardiyovasküler klinik tablolardır (3). Ayrıca kardiyak otonomik disfonksiyonlar, ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon görülebilmektedir (32).

Osteoporoz CTX'in en sorun yaratan kronik komplikasyonu olarak bildirilmekte, önemli bir morbidite nedeni olarak rapor edilmektedir. CTX ilişkili osteoporoz tablolarında CDCA tedavisine yanıt oranlarının düşük olduğu bildirilmektedir (12). Çocukluk dönemi ve juvenil başlangıçlı osteoporozun CTX'in erken komplikasyonu olarak görülebildiği ve genellikle yaşamın ilk 10 yılında tanı konulmadığı belirtilmektedir (3,12).

Hareket ataksisi CTX hastalarındaki asıl yürüyüş bozuklukları nedeni olarak düşünülmektedir ve piramidal bulgular serebellar bulgulardan daha sık olarak görülmektedir. Spastik para parezi saf formu olarak karakterize olan spinal ksantamatozis vakaları da bazen literatürde bildirilmektedir (33,34). Güncel bir

derlemede spinal ksantamatozis ortalama nörolojik semptomlar başlama yaşı 24 yıl olarak bildirilmiş, çoğu vakanın kompleks hereditör spastik para parezi ile prezente olduğu ifade edilmiştir. Bu derlemede en sık görülen nörolojik bulgular bunama, ataksi, polinöropati, nöbetler ve psikiyatrik rahatsızlıklar olarak rapor edilmiştir (35).

CTX'in ayırıcı tanıda yer aldığı klinik tablolarda; prematür katarak, diyare, progresif nörolojik bulgular ve tendon ksantomlarından oluşan 4 karakteristik klinik bulgulardan ikisinin varlığında kapsamlı biyokimyasal testler yapılmalıdır (36). Özellikle çocuklarda ve gençlerde açıklanamayan bilateral katarak varlığının CTX ile ilişkili olabileceğinden şüphe edilmelidir. Juvenil katarakt ile kronik diyare ilişkisi erken uyarıcı semptomlar olarak değerlendirilebilir (37,38). Ayrıca otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları, irritabilite, agresif dışa vurumlar gibi psikiyatrik durumlar da olan çocuk ve adolesanlarda beraberinde katarak veya kronik diyare olması durumunda CTX için ileri değerlendirmeler yapılmalıdır (39).

Mignarri şüphe indeksi bir skorlama aracılığı ile CTX şüphesi yüksek olan hastaları öngörmeyi ve tanısal testlere yönlendirmeyi amaçlayan pratik bir yaklaşımdır. Bu indeks aile öyküsü, nörolojik tutulumlar ve sistemik bulgulardan oluşan belirli gruplanmış bulgular ile değerlendirme sürecini içermektedir (40). Mignarri şüphe indeksinden CTX hastalarında tanı yöntemleri bölümünde detaylı bir şekilde söz edilecektir.

2.1.4. Tedavi

CTX patofizyolojisinde safra asitlerinin, özellikle CDCA ve daha az ölçüde kolik asit, belirgin şekilde azalması söz konusudur. CDCA ve diğer kolik asit bileşikleri 7 alfa hidroksilaz enzimi üzerine negatif fizyolojik feedback özelliği mevcuttur. Bu enzim safra asitleri sentez yollarında hız sınırlayıcı enzim olarak görev almakta, CTX hastalarında artmış aktivite durumu bildirilmektedir (41).

CDCA sentezinin azalması sonucunda kolestanol artmış üretimi ile birlikte çeşitli dokularda birikimi bu hastalarda görülmektedir. Farklı dokulardaki kolestanol birikiminin plazma kolesterol düzeyinin ve idrarda safra alkollerinin normal veya düşük saptandığı hastalarda da görülebildiği bildirilmektedir. Kolestanol nörotoksit etkiler gösterdiği, özellikle purkinje hücreleri başta olmak üzere kolestanol depolanması ile apoptoz gelişimi ilişkisinin gösterilmesi ile desteklenmiştir (23,42).

CDCA ayrıca GABA-A ve NMDA reseptörlerini antagonize etme ve bloke etme özelliği göstermektedir (43).

CDCA sentezinin azalması, kolestanol üretiminin artması ile birlikte kolestanolün nörotoksik etkilerinin gösterilmesi CTX hastalarında standart tedavi yaklaşımı olarak CDCA'nın kullanımını desteklemiştir. Bu tedavi yaklaşımı ile dramatik olarak plazmada kolestanol konsantrasyonu düşürülmekte ve çeşitli dokulardaki birikimini azaltılarak semptomatik iyileşme sağlanabilmektedir (36,42).

CDCA tedavisi etkinliği ile ilgili ilk çalışmalarda CTX hastalarında kısa dönemde klinik yararlı etkileri olduğu gösterilmesine rağmen, uzun dönem takip çalışmaları daha çok bazı hastalarda stabilizasyon sağladığını rapor etmiştir (42). 1984 yılında yapılan ilk çalışmalardan birinde hastalar uzun dönem takip edilmiş, CDCA tedavisinin serim kolestanol düzeyini düşürdüğü, nörolojik bulgulara ve elektroensefalografik bulgulara iyileşme sağladığı ifade edilmiştir (27). Bununla birlikte günümüzde CDCA tedavisinin klinik etkinliğini değerlendiren randomize plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır (1).

CDCA tedavisi ile tendon kısaltmalarının veya katarakt'ın tam olarak düzelmediği, fakat kognitif semptomlar, pramidal trakt bulguları ve serebellar defisitler gibi nörolojik semptomlarda iyileşme sağlayabildiği bildirilmektedir (26). Bu nedenle retrospektif çalışma sonuçlarına dayanarak, CTX hastalarında primer tedavi amacının nörolojik bulgu ve belirtilerde iyileşme veya stabilizasyon sağlanması olduğu belirtilmektedir (36).

CTX tanısı alan birçok hastada CDCA tedavisinin yararlı olduğu bildirilmekte, bununla birlikte özellikle 25 yaş ve üzerinde tanı alan ve ciddi nörolojik bulguları olan hastalarda nörolojik bulguların ilerleyebildiği belirtilmektedir (44). Nörolojik bulguların ilerlemeye devam ettiği hastalarda tedavinin sınırlı yararı olduğu gösterilmiştir (26).

Erken tanı ve tedavinin potansiyel geri dönüşümsüz nörolojik hasarın önlenmesinde yararlı olduğu, hastalık patogenezi olumlu yönde etkilediği, nörolojik ve sistemik semptomların şiddetini azaltabildiği vurgulanmaktadır (1). Toplam 43 CTX hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların CDCA tedavisi sonrasında 8 yıl takip edildiği bildirilmiş, hastaların % 57'sinde semptomlarda iyileşme olduğu gözlenirken % 20'sinde semptomlarda ilerleme rapor edilmiştir (44).

Oldukça geniş bir hasta grubunun (56 hasta) dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmada, 24 yaş ve öncesinde tanı alarak tedavi başlanan hastalarda tedavi sonrasında yeni semptom gelişmediği ve önceki nörolojik semptomlarda tamamen iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada 24 yaş ve sonrasında tanı alarak tedavi başlanan hastaların % 61'inde nörolojik bulgular da kötüleşme, özellikle parkinsonizm belirtilerinin en önemli tedavi direnç semptomlarını oluşturduğu saptanmıştır (12). Bu bulgular tedavisinin mümkün olduğunca erken dönemde başlanılmasını dolayısıyla erken tanının iyi prognozda belirleyici olduğunu göstermektedir (45).

Güncel CDCA tedavi dozu; çocuklarda 5-15 mg/kg/gün, yetişkinlerde ise 750 mg/gün şeklinde olup 3 bölünmüş dozda uygulanması önerilmektedir. Tedaviye günde 500 miligram şeklinde başlanması, iki haftalık 500 miligram/gün tedavi uygulaması sonrasında günlük dozun 250 mg artırılarak haftalık takiplere göre önerilen doz şemasına ulaşılması en sık uygulanan yaklaşımı oluşturmaktadır (12). Kolestanol'ün veya idrar safra alkollerinin 3 aylık tedaviye rağmen yüksekliğinin devam ettiği hastalarda CDCA tedavisinin günde 1000 mg'a kadar arttırılabileceği bildirilmektedir (36).

Çocuklarda ve adölesanlarda başlangıç dozunun 5 mg/ kg/gün şeklinde 3 bölünmüş doz olarak verilmesi önerilmektedir. Yetişkin hastalarda uygulanan yaklaşıma benzer şekilde önerilen doz aralığına çıkılması önerilmektedir (36).

CDCA tedavisi ile ilişkili major yan etkiler bildirilmemekte, birkaç yan etki ya da güvenlik endişesi olan durumlar bazı çalışmalarda rapor edilmektedir. Yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması gereksinimi % 5'ten daha az vakada gerekli olmaktadır (36). Hepatotoksisitenin CDCA tedavisi ile ilgili en önemli endişe kaynağı oluşturan klinik durum olduğu bildirilmekle, bununla birlikte serum amino transferaz düzeylerinde sınırlı artışa neden olduğu rapor edilmektedir. Hepatotoksisite gelişimi doz ayarlanmasını gerektirmekte, bununla birlikte normal üst limitinin 3 katına kadar olan serum amino transferaz düzeylerindeki gözlenen artışın ilacın kesilmesi sonrasında 6 ay içerisinde tamamen düzeldiği rapor edilmektedir (46,47).

CDCA ile ilişkili kalıcı diyare veya ciddi gastro intestinal şikayetler gelişen hastalarda önerilen dozun geçici olarak azaltılması birçok vakada bu yan etkilerin kaybolması için yeterli olmaktadır (36).

Ciddi hepatik disfonksiyon, intrahepatik kolestaz, primer bilier siroz, sklerozan kolanjit, pankreatit, biliyer gastro intestinal fistül, akut kolesistit veya kolanjit ve bilier trakt obstruksiyonları en sık CDCA tedavisi kontra endikasyonlarını oluşturmaktadır (1,44).

Yapılan bir çalışmada düşük doz CDCA ile HMG-CoA redüktaz inhibitörü provasatin kombine kullanımının plazma kolestanol düzeyini düşürmede ve trigliserid ile Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerindeki artıştan kaçınmada yararlı olduğu vurgulanmıştır. Ancak aynı çalışmada tedavi takip süresinin oldukça kısa olması, klinik tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından bir kısıtlılık olarak bildirilmiştir (48).

Yayınlanmış bir vaka raporunda; CDCA ile birlikte simvastatin ve atorvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörü kombinasyon tedavisinin biyokimyasal cevap ile birlikte periferik nöropati ve kognitif semptomların düzelmesinde yararlı olabileceği ifade edilmiştir.

LDL aferez uygulaması CDCA ve HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile birlikte diğer bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmış bununla birlikte klinik semptomlarda belirgin bir iyileşme gözlenmemiştir (49,50).

CDCA tedavisinin tek başına kullanımının; HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kombine kullanım ile karşılaştırıldığında klinik bulgular da düzelme ile ilişkili güçlü kanıtlar saptandığı vurgulanmaktadır (1). Yeni bir uzlaş çalışmasında uzman panelistler CTX primer tedavisinde CDCA'nın tek başına tercih edilmesi gerektiğini, bazı hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonun tercih edilebileceğini belirtmişlerdir. Aynı uzlaş raporunda LDL aferez uygulaması CTX tedavisinde yararı gösterilemediği için önerilmediği belirtilmiştir (12).

Yapılan önceki çalışmalarda CTX hastalarının tedavisinde kolik asit tedavisinin yararlı olabileceği vurgulanmış, özellikle nörolojik bulgularda semptomatik düzelme gözlemlendiği ifade edilmiştir (51,52). Çok merkezli bir çalışmada CDCA naif ve CDCA deneyimli hastalarda kolik asit tedavisi güvenilirliği ve etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada kolik asit tedavisinin hastaların % 80'inden

daha fazlasında klinik bulgulara düzelme veya stabilizasyon sağladığı, plazma kolestanol düzeylerinde belirgin azalma saptandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada sonuç olarak kolik asitin CDCA tedavisi ile yan etki gelişen hastalarda alternatif veya 2. ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (41). Bununla birlikte kolik asitin CTX hastalarında monoterapi olarak kullanımı ile ilgili konsensus bulunmamaktadır (12).

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda kolesteramin, hidrofilik ursodeoksikolik asit veya ursodeoksikolik asit CTX hastalarının tedavisinde kullanılmış, bununla birlikte anlamlı bir cevap ya da iyileşme gözlenmediği belirtilmiştir (53).

Kolestanol düzeylerinin normal aralıklara geri dönmesi için oldukça uzun süre gerektirmektedir. Bir çalışmada bu süre ortalama 34 ay olarak bildirilmiştir. Tedavi sonrasında kolestanol yolakları ara basamaklarında yer alan safra alkollerini gibi diğer moleküllerin tedavi etkinliğinin erken dönem değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (17).

Kesin tanının konulduğu ve tedavi başlanan yaş CTX hastalarında tedavi yanıtı ve sonuçlar açısından en önemli prognostik faktör olarak bildirilmektedir (3,17). Tedavi sonrası plazma kolestanol düzeyinde progresif azalma klinik progresyonun yavaşlamasını sağlamaktadır (12). Beyin MRG’de derin serebellar beyaz cevherde vakuolizasyon göstergesi olarak değerlendirilen T1 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda ki hipointens görünüm kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Ayrıca dentat nükleusta sinyal değişikliklerinin saptanmaması iyi prognostik gösterge olarak bildirilmektedir (12).

2.2. Serebrotendinöz Ksantomatozis Tanı Yöntemleri

CTX tanısı; yukarıda ifade edilen klinik bulguların gözlemlendiği hastalarda, bazı biyokimyasal testlerin uygulanmasını, nörolojik sistemin görüntülenmesini ve son olarak moleküler genetik analizlerin yapılmasını içermektedir. CTX tanısı; CYP27A1 geninde bileşik patojenik heterozigot mutasyonların gösterildiği moleküler genetik testler ile doğrulanarak konulmaktadır (54).

2.2.1. Laboratuvar Bulgular

Tanıyı destekleyen biyokimyasal parametreler içerisinde yüksek serum kolestanol düzeyleri CTX tanısında en önemli tanısal marker olarak bildirilmektedir.

Diğer kolesterol öncülleri olan 7-dehidrokolesterol ve 8-dehidrokolesterol, CTX hastalarında plazmada artış gösteren diğer biyokimyasal belirteçleri oluşturmaktadır. Bir diğer CTX biomarker'ı olarak değerlendirilen ve bir çeşit safra alkolü olan glukoronid safrada, plazmada ve idrarda bulunabilmektedir (3).

Plazma kolesterol düzeylerinin normal veya azalmış olarak saptandığı hastalarda dokularda kolesterol birikimi gözlenebilmektedir. Lathosterol ve lanosterol gibi diğer safra asit öncüllerinin plazma ve safra'da artışı bildirilmektedir. Klasik ctx tablolarında, atipik formlar ve spinal CTX ile karşılaştırıldığında genellikle anlamlı düzeyde plazma kolestanol artışı gözlenmektedir. Plazma kolestanol ve anormal safra asit sentez ara ürünleri sentezi artışı kronik kolestatik bilier trakt hastalıklarında da (primer bilier siroz, Progresiv Familial intrahepatik koestaz tip 3 ve Niemann-Pick hastalığı tip C, sitosterolemia, familial hiperkolesterolemi gibi kalıtsal metabolik hastalıklar) gözlenebilmektedir (12,55,56).

Farklı etnik gruplarda ve yeni doğan, çocukluk ve yetişkin dönemi gibi yaş gruplarında plazma kolestanol düzeylerinde önemli varyasyonların olduğu gösterilmiştir (57).

Kronik steroid kullanımının plazma kolestanol düzeylerini düşürebildiği yanlış negatif sonuçlara veya normal değerlerin saptanmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Hipotiroidizm hastalarında ise artmış düzeyleri söz konusudur (3,58).

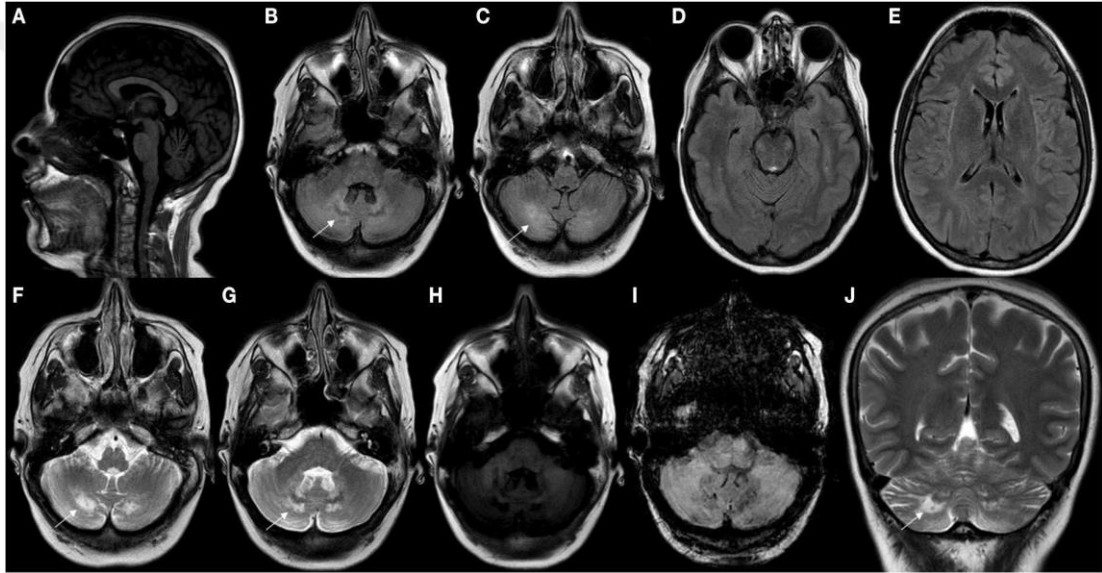
BOS örneklerinde kolestanol, kolesterol, apo lipoprotein B apo lipoprotein A1 ve albumin fragmanlarının yüksek olabileceği gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılmamakla birlikte karaciğer biyopsisi elektrodens depozitlerin sitoplazmada yaygın ve kristal formasyonunda dağılımını gösterebilir (17,24).

Safra asit öncülü olan 7 alfa-hidroksi-4-kolesten-3-one'nin hızlı ve alternatif tanısal test olarak kullanılabileceği, ayrıca tedavi izleminde yararlı bir takip markırı olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (21,59).

2.2.2. Nörogörüntüleme Yöntemleri

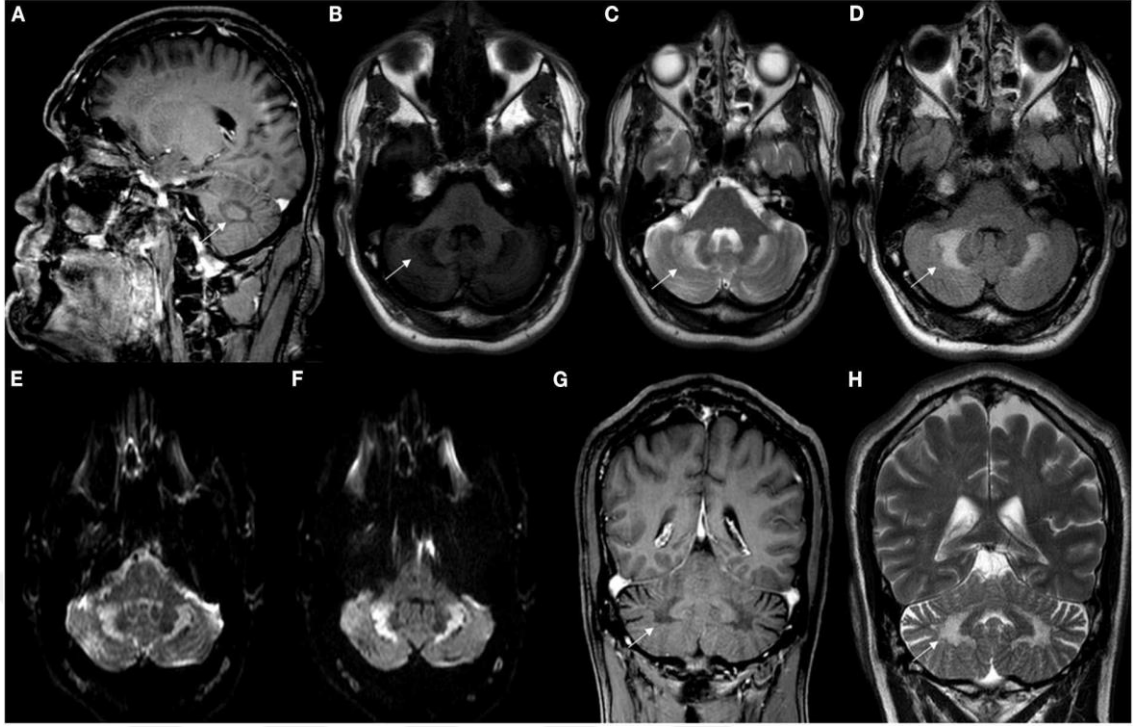
Nörogörüntüleme yöntemlerinde CTX ile ilişkili en tipik bulgu T2 sekansta dentat çekirdeğin hiperintens görünümüdür. Ayrıca geç dönemde hemosiderin depolanması ve serebellar vakuolizasyon sonrası mikro-hemorajiler sonucu serebellar hipointensite gözlenebilmektedir (60).

Bir derleme çalışmasında hastaların % 84'ünde MRG'de anormal bulgular saptanmıştır. İnfratentorial kortikal atrofi, subkortikal ve priiventriküler beyaz cevher anormallikleri, beyin sapı lezyonları, serebellar atrofi ve diğer dentat nükleosu ve çevre beyaz yapıyı içerecek şekilde serebellar parankim bulguları en sık bildirilen bulgulardır (2). T2 sekans ve flair beyin MRG'de simetrik periventriküler beyaz cevherde, internal kapsül posterior limbde, globus pallidum, serebral pedinkül, pons anterior bölgesi, inferior olive veya serebellar parankimde hiperintens lezyonlar, T1 sekans ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde dentat nükleus ve çevre beyaz yapıda hipointensite bulguları görülmektedir (17,61).



Şekil 2.3. CTX nörogörüntüleme bulguları-1 (17).

A; Sagittal T1 sekans MRG ile hafif serebellar atrofi, B-G; Aksiyel MRG Flair ve T2 sekansda serebellar beyaz cevher ve dentat nükleusta hiperintensite görünümü (beyaz ok), H-I; Aksiyel beyin MRG T1 sekans ve SWI'de (Susceptibility Weighted Imaging) serebellar beyaz cevher ve dentat nükleusta hipointensite, J; Koronal beyin MRG T2 sekans serebellar beyaz cevher ve dentat nükleusta hiperintensite.



Şekil 2.4. CTX nörogörüntüleme bulguları-2 (61).

A; Sagittal T1 sekans beyin MRG derin serebellar beyaz cevherde hipointensite. Derin serebellar beyaz cevherde sinyal değişikliği, T1 sekansta hipointensite (8B), T2 sekans © ve FLAIR sekansta (D) hiperintesite. Aksiyel beyin MRD derin serebellar beyaz cevherde difüzyon ağırlıklı görüntüleme (E) ve ADC sekansta hiperintesite (F). Koronal beyin MRG derin beyaz cevher de T1 sekansta hipointensite, T2 sekansta hiperintesite (H).

Hastalığın ileri dönemlerinde dentat nükleusta T2 sekansta ve SW (susceptibility-weighted) görüntülemelerde hipointensite gözlenebilmektedir. T2 ve FLAIR sekansta dentat çekirdekte sinyal anormallikleri CTX ile ilişkili en tipik bulgulardır (35). Dentat nükleusun öncelikli ve ağırlıklı tutulumu nedeni tam olarak açıklanamamaktadır (21,35). Bununla birlikte dentat nükleus lezyonları genişliği ile modifiye Rankin skalası ile saptana disabilite arasında anlamlı korelasyon varlığı gösterilmiştir (35).

Kortikospinal trakt veya serebellum'da yer alan lezyonların dağılımı ile piramidal ve serebellar klinik bulguların uyumu söz konusudur. Spinal ksantamatozis merkez ve posterior kord öncelikli tutulum alanı olarak T2 sekanlarda hiperintens lezyonlar şeklinde görülmektedir (35,61).

Oldukça değişken nöro-görüntüleme bulgularının erken tanı konularak tedavi başlanan hastalarda dahil olmak üzere nadiren gerilediği ifade edilmektedir.

Yetişkinlerde ve çocuklarda görülen nöro-görüntüleme bulgularının benzer olduğu bildirilmekle birlikte yetişkin hastalarda tipik bulgular daha sık gözlenmektedir (25,60).

2.2.3. Moleküler Genetik Testler

CTX tanısından şüphe edilen tüm hastalarda CYP27A1 dizi analizi yapılmalı ve biallel patojenik mutasyonların varlığı araştırılmalıdır. Dünyada yaklaşık 300'ün üzerinde hastaya CTX tanısı konulmuş, bu hastalarda CYP27A1 geninde yaklaşık 70 civarında farklı mutasyon özellikleri gösterilmiştir (12).

CYP27A1 geni 2q35 kromozom lokusunda yer almakta 9 ekzon ve 8 intron içermektedir ve 531 amino asit kodlamaktadır. CTX oluşuman neden olan patojenik mutasyonlar tüm ekzonlara ve 2, 4, 6, 7 ve 8 introna dağılmış durumdadır (2,62). Bununla birlikte yaklaşık mutasyonların yarısının 6-8 ekzonlarda bulunduğu bildirilmektedir (62).

Yayımlanan bir genetik derleme çalışmasında 49 farklı mutasyonun % 45'inin missen, % 20'sinin non-sens % 18'inin splice site (birleşme yeri) mutasyon olduğu ifade edilmiştir. Kalan mutasyonların % 14'ünün delesyon ve % 2'sinin insersiyon mutasyonları olduğu rapor edilmiştir (4).

Misses mutasyonlar enzimin katalitik etkinliğini ve stabilizasyonunu bozabilmektedir. Splice site mutasyonları anormal birleşmeye ve ekzon atlmasına neden olurken, delesyon, insersiyon ve nonsens mutasyonlar mRNA'nın kesilmesine ve inkomplet enzim yapısının oluşmasına neden olmaktadır (62).

Bazı etnik gruplarda bazı mutasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir. c.1214G>A (p.R405Q) japon hastalarda, c.1183C>T (p.R395C) İspanyol orjinli hastalarda ve c.646G>C (p.A216P) İtalyan hastaalrda daha sık görülmektedir (4,63,64).

Bazı uzmanlar yüksek kolestanol düzeyleri olan veya yüksek klinik şüphe saptanan hastalarda genetik testlerin yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte günümüzde genetik testlere yaygınlaşması, birçok merkezde kolestanol düzeylerinden bağımsız olarak klinik şüphenin olduğu hastalarda genetik testler uygulanmaktadır (37).

Günümüzde nadir hastalıklar tanı ve tedavi merkezi olarak organize olmuş merkezlerde genetik testlerin kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, klinik-

genetik korelasyon bilgi birikiminin ortaya konulmasında en önemli engel olarak bildirilmektedir (1).

CTX ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ve klinik tablolar arasında sitosterolemia, ailesel hiperkolesterolemi, Smith-Lemli-Opitz sendromu (artmış 7-dehidrokolesterol düzeyi ile karakterize), kalıtsal safra asit metabolizma ve non-spesifik karaciğer hastalıkları yer almaktadır (65-67). Progresif nörolojik semptomlar, katarakt ve kronik diyare diğer hastalıklardan ayırımında yararlı olmaktadır. Konjenital diyare ve Alagille sendromu neonatal sarılık ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken tablolardır (1).

Yetişkin hastalarda herediter serebellar ataksi, multiple skleroz, lokodistropi, mitokondriyal hastalıklar, histiyositoz ve diğer edinsel ataksi nedenleri gibi progresif nörolojik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Tendon ksantomları ve katarakt oluşumu CTX için en önemli ipucu oluşturan klinik durumlar olarak değeriendirilmelidir (68).

Bazı CYP27A1 patolojik varyantların daha ağır nörolojik ve multisistemik bulgular ile ilişkili olduğu ve kötü prognoz göstergesi olarak değeriendirildiğı bildirilmektedir (12).

2.2.4. Mignarri Şüphe İndeksi

Mignarri şüphe indeksi Mignarri ve arkadaşları tarafından CTX hastalarında erken tanı ve tedaviye fırsat sunması amacı ile oluşturulan bir şüphe indeksidir. Kişilerin aile hikayesi (anne-baba akrabalığı ve kardeşlerde CTX tanısı), sistemik klinik belirti ve bulguları (tendon ksantomları, jüvenil katarakt, yenidoğan döneminde sarılık, çocukluk döneminde başlayan kronik ishal ve erken osteoporoz tanısı) ve nörolojik bulguları (ataksi, MR’da dentat nukleuslarda hiperintensite, intellektüel disabilite / psikiyatrik hastalıklar, epilepsi, Parkinsonizm, polinöropati) değeriendirilerek çok güçlü, güçlü ve orta düzey şeklinde sınıflandırılan bir şüphe indeksi oluşturulmuştur (Tablo 2.1) (40).

Tablo 2.1. CTX hastaları tanısında Mignarri Şüphe İndeksi risk sınıflaması (40).

	Çok güçlü kriter (A)	Güçlü kriter (B)	Orta düzey kriter (C)
Aile öyküsü	Bir kardeşte CTX tanısı	Anne-baba akrabalığı	-
Multisistemik tutulum	Tendon ksantomları	Jüvenil katarakt, Çocukluk çağında başlayan kronik ishal, Uzamış neonatal kolestaz	Erken osteoporoz
Nörolojik bulgular	-	Serebellar ataxia ve/veya spastik paraparezi, MRG'de dentat nukleusta sinyal değişiklikleri Entelektüel disabilite ve/veya psikiyatrik bozukluklar	Epilepsi, Parkinsonizm, Polinöropati

Her grup kriter puanlamasında; her bir çok güçlü kriter 100, güçlü kriter 50 ve orta kriter 25 olarak hesaplanır. Skorun 200 veya üzerinde olduğu en az 1 A kriteri varlığı veya 4 B kriter varlığı durumunda CYP27A1 gen analizi yapılmalıdır. Bu analizin mümkün olmadığı durumlarda plazma kolestanol düzeyi değerlendirilmelidir. Tanısal kaynakların sınırlı olduğu merkezlerde, şüphe indeksi 100 puan ve üzerinde olan hastalarda plazma kolestanol düzeyi değerlendirilmeli, yüksek kolestanol düzeyi olan kişiler ileri genetik değerlendirmelere alınmalıdır. Plazma kolestanol düzeyi normal saptanan ancak kardeşinde CTX tanısı aile öyküsü olanlarda ileri genetik değerlendirmeler yapılmalıdır (9,13,40).

Klinik özelliklerin yüksek oranda CTX düşündürdüğü durumlarda (juvenil katarakt, çocukluk dönemi kronik diyare) Mignarri şüphe indeksi ile değerlendirmede hastalar 100 veya 200 puan ve üzerini göstermeyebilir. Bu nedenle bu indeks hastaların erken dönemde araştırılmasını sınırlamamalıdır (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Türü

Araştırma, nöroloji kliniğine başvurmuş, kronik, nörodejenerasyon ile ilişkisi olduğu düşünülen, nörolojik belirti ve bulgular gösteren ancak etiyolojisi kesin olarak belirlenemeyen hastalar ile yürütülmüş, tek merkezli, hastane tabanlı, tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Kliniğinde 23.03.2022 ve 01.07.2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Popülasyonu ve Örneklem Seçimi

Çalışmanın popülasyonunu, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Kliniğine 23.03.2022 ile 01.07.2023 tarihleri arasında, ataksi, epileptik nöbetler, polinöropati, erken mental yıkım, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar nörolojik belirti ve bulgular ile başvuran ancak etiyolojisi açıklanamayan hastalar oluşturmuştur.

Çalışma öncesinde minimum örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Hesaplama, varsayımsal gen pozitifliği (P)=0,04, kesinlik oranı (d)=% 0,5 ve % 95 güven aralığı ile örneklem büyüklüğü $n=62$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar için;

- Dahil edilme kriterleri:
 - Aşağıda yazılmış olan nörolojik belirti ve bulgulardan en az birinin varlığı
 - Ataksi
 - Piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar tutulumla ilişkin belirti ve bulgular
 - Epileptik nöbetler
 - Polinöropati
 - Erken mental yıkım
 - Aşağıdaki sistemik bulgulardan en az birinin var olması
 - Anne-baba akraba evliliği
 - Özgeçmişte kronik diyare
 - Erken yaşta katarakt tanısı ve/veya operasyon öyküsü

- 18-40 yaş arasında olmak
 - Dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:
- Hastanın nörolojik belirti ve buğularının CTX dışında bilinen başka bir nedene veya altta yatan başka bir hastalığa bağlı olması
- Son 30 gün içerisinde girişimsel bir çalışmaya katılmış olması
- Hastanın kendisinin ya da yasal temsilcisinin çalışmaya katılmaya onam vermemesi
- Gebelik veya laktasyon

Çalışma için yapılmış örneklem büyüklüğü hesaplaması ve çalışmaya dahil edilme ve çalışmada dışlanma kriterleri kapsamında çalışmaya 71 hasta dahil edilmiştir.

3.4.Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Formu ve Çalışmanın Değişkenleri

Hastalardan sosyodemografik ve klinik özellikler veri formu (Ek-2) kullanarak veriler toplanmıştır.

Hastalardan alınan numunelerden genetik değerlendirme yapılmış. Gen analizi sonuçlarına göre CTX açısından “negatif”, “heterozigot” veya “homozigot-pozitif” tanısı konulmuştur.

3.4.1. Çalışmanın Verileri

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri (doğum tarihi, doğum yeri, cinsiyeti), başvuru şikayetleri ve başlama tarihleri, ailesel özellikleri (kardeş sayısı ve kardeşlerin sağlık durumları, anne ve baba sağlık durumları ve aralarında akraba evliliği varlığı), CTX aile öyküsü (annede, babada, kardeşlerde ve diğer aile üyelerinde CTX öyküsü), sistemik bulgular (tendon ksantomları, juvenil katarakt, çocukluk çağı başlangıçlı kronik diyare, açıklanamayan uzamış neonatal sarılık veya kolestaz, erken osteoporoz, diğer sistemik bulgular), nörolojik bulgular (ataksi, MR ile konfirme dental nükleus sinyal bozukluğu, entelektüel kısıtlılık ve/veya psikiyatrik bozukluk, epilepsi, parkinsonizm, polinöropati, diğer nörolojik bulgular), diğer bulgular (gelişme geriliği, IQ düzeyi, motor gelişim yaşı, piramidal tutulum, piramidal semptomlar, serebellar tutulum, serebellar semptomlar, periferik sinir tutulumu) ve tanısal tetkikler (son 1 yıl içinde elektrofizyolojik değerlendirme yapılmış ise saptanan önemli bulgular, son 1 yıl içinde MRG yapılmış ise saptanan

önemli bulgular, son 1 yıl içinde BMD yapılmış ise saptanan önemli bulgular) ile ilgili özelliklerine ait veriler tüm hastalar için toplanmıştır.

Bununla birlikte, gen analizi sonucu pozitif çıkan hastaların geçmiş öykülerini derinleştirebilmek için bu hastaların anamnez, fizik muayene, elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), kraniyal MRG ve diğer bulguları derlenmiş ve kayıt edilmiştir.

3.4.2. Genetik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen olgularda *CYP27A1* geni yeni nesil dizi analizi ile incelenmiştir. Genetik incelemeler Multigen ve Sapiens laboratuvarlarında yapılmıştır. Laboratuvar seçimi stratejik ve finansal kolaylık öncelenerek yapılmıştır. Öncelikle olguların DNA'ları ve kendi tasarladığımız primerler ile *CYP27A1* gen bölgesi PCR temelli hedef zenginleştirme ile çoğaltılmıştır. Kütüphane hazırlama işlemleri için Nextera XT DNA Library Prep Kit (Illumina, San Diego, CA) kullanılmıştır. Son ürünler yeni nesil dizileme cihazına (MiniSeq veya NovaSeq, Illumina) yüklenerek analiz edilmiştir.

Örneklerin Toplanması ve DNA İzolasyonu

Olguların EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan örneklerindeki periferik kan lenfosit hücrelerine uygun DNA izolasyonu protokolü uygulandı. DNA izolasyonu için EZ1 DNA Blood kiti (Katalog No: 951034 QIAGEN, Germany) ve EZ1 Advanced XL Robotik DNA izolasyon cihazı (QIAGEN, Germany) veya Promega Maxwell® Rsc Whole Blood DNA Kit ve Maxwell RSC kullanıldı. Elde edilen DNA'lar spektrofotometre ile konsantrasyonu ölçüldü. Daha sonra DNA saklama kutularına konularak -20°C 'de saklandı.

Araştırılan DNA Bölgelerinin Amplifikasyonu

Elde edilen DNA'lardan *CYP27A1* genine ait ekzon ve ekzon-intron birleşim bölgeleri, kendi dizayn ettiğimiz primerlerle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli hedef zenginleştirme yöntemi kullanılarak çoğaltılmıştır. Her bir örnek için PCR karışımı hazırlandı. Hazırlanan PCR karışımı ile ABI 2720 thermal cycler veya BIORAD T100 thermal cycler kullanılarak uygun programlarda genlere ait tüm ekzonların amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

Amplifiye Edilen DNA Bölgelerinin Değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin amplifiye olup olmadığını değerlendirmek için % 2'lik agaroz jelde örnekler yürütülmüştür. Örnekler 140 Volt akımda yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi ile görüntüleri alınmıştır.

PCR Ürünlerinin Pürifikasyon İşlemi

Jel görüntülemesinden sonra PCR ürünlerinin pürifikasyon işlemi için GeneDireX PCR Clean-Up & Gel Extraction Kit (Product No: NA006-0300, GeneDireX) kullanılmıştır.

Yeni Nesil Dizi Analizi için Kütüphane Hazırlanması

Kütüphane hazırlama işlemleri için Nextera XT DNA Library Prep Kit (Illumina, San Diego, CA) kullanılmıştır. Protokole uygun olarak, sırasıyla, DNA Tegmentasyonu, saflaştırma, kütüphane amplifikasyonu ve PCR ürünlerinin temizlenmesi basamakları izlenmiştir. Bütün ürünlerin DNA konsantrasyonu Qubit DNA konsantrasyon ölçme cihazı ile ölçülmüştür. Her örnekten 100 ng olacak şekilde birleştirilmiştir. Birleştirilen örneklerin DNA konsantrasyonu tekrar Qubit DNA konsantrasyon ölçme cihazı ile ölçülmüştür. Son üründen 15 ng olacak şekilde kite yüklendi. Kartuş Illumina Miseq cihazına yerleştirilip uygun program seçilerek çalıştırılmıştır.

Saptanan Varyantların Değerlendirilmesi

Örneklerin değerlendirilmesinde IGV programı kullanıldı. İnsan genom “hg 38” referans alınmıştır. Çalışmada saptanan varyasyonların değerlendirilmesinde HGMD ve Clinvar veritabanlarından faydalanılmıştır. İlk kez saptanan varyasyonlar Mutation Taster, PolyPhen-2, SIFT ve Varsome modelleme programları ile değerlendirilmiştir.

3.5. Araştırma Süreçleri

Çalışmaya katılmaya uygun hastalara ve/veya veli/vasilerine çalışma hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler ile veri toplama formu hekim tarafından doldurulmuştur ve doldurulan formlar bilgisayara aktarılmıştır.

Sonrasında hastalardan kan numunesi alınmış ve CYP27A1 gen analizi için laboratuvara gönderilmiştir. Kan numunesi sonrası gelişebilecek advers olaylar izlenmiş ve olması durumunda kayıt altına alınmıştır.

3.6. Etik Konular ve İzinler

Çalışmaya başlamadan önce, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na etik kurul onayı için başvurulmuş ve izni alınmıştır (Etik Kurul onay tarihi: 23.03.2022 ve onay numarası: 2022/116).

Çalışmaya alınan tüm hastalara ve/veya veli/vasilerine çalışma hakkında bilgi verildikten, katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve raporlanması dahil tüm basamaklarında İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların kimlik bilgilerine ait veriler toplanmamıştır. Ayrıca, toplanan veriler yalnızca çalışmanın bilimsel amaçlarına uygun olarak kullanılmıştır.

Çalışmanın yapılmasında hiçbir kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizde SPSS versiyon 22,0 programı kullanılmıştır Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) ile, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma süresince araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 71 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Özellik	
Yaş (Yıl)	
Ort±St.Sapma	27,7±6,7
Medyan (Min-Max)	26,3 (16,0-40,0)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	27 (38,0)
Erkek	44 (62,0)
Doğum yeri, n (%)	
Gaziantep	58 (81,8)
Şanlıurfa	5 (7,0)
Kilis	4 (5,6)
Adana	2 (2,8)
Adıyaman	1 (1,4)
Hatay	1 (1,4)
Toplam, n (%)	71 (100,0)

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 27,7 yıl iken, 27 hasta (% 38,0) kadın ve 44 hasta (% 62,0) erkektir. Hastaların büyük çoğunluğunun (% 81,8) doğum yeri Gaziantep iken, diğer doğum yerleri sırasıyla Şanlıurfa, Kilis, Adana, Adıyaman ve Hatay’dır (Tablo 4.1).

Tablo 4.2’de çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşlarına ait istatistikler sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşları

Şikayet türü	Sıklık		Başlama Yaşı	
	n	%	Ort±St.Sapma	Medyan (Min-Max)
Tremor	10	14	24,1 ± 5,26	23,5 (17 -33)
Nöbet	42	59,2	13,39 ± 9,32	11 (1 -36)
Görme sorunları	7	9,8	10,29 ± 11,34	2 (1 -27)
Zeka geriliği	20	28,2	4,05 ± 5,82	2 (1 -27)
Yürüme güçlüğü	30	42,2	20,57 ± 11,41	24 (2 -34)
Diğer şikayetler	25	35,2	21,76 ± 10,41	22 (2 -34)

Hastalarda en sık görülen şikayet nöbet iken (59,2) tremor (% 71,8) iken, nöbetin ortalama görölme yaşı 13,39 yıldır. Tremor 10 (% 14) hastada görülmüştür ve ortalama görölme yaşı 24,1 yıldır. Görme sorunları 7 hastada (% 9,8) hastada görülmüş ve ortalama görölme yaşı 10,29 yıldır. Zeka geriliği 20 hastada (% 28,2) hastada görülmüş ve ortalama görölme yaşı 4,05 yıldır. Yürüme güçlüğü 30 hastada (% 42,2) hastada görülmüş ve ortalama görölme yaşı 20,57 yıldır. Diğer şikayetler ise 25 hastada (% 35,2) saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3'te çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin başlama yaşına göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen şikayetlerin başlama yaşına göre dağılımı

Başlama yaşı	Nöbet, n (%)	Zeka geriliği, n (%)	Yürüme güçlüğü, n (%)	Tremor, n (%)	Görme sorunları, n (%)	Diğer şikayetler, n (%)
1	4 (9,8)	7 (35,0)			2 (28,6)	
2		5 (25,0)	3 (10,0)		2 (28,6)	1 (4,0)
3	1 (2,4)	1 (5,0)	2 (6,7)			3 (12,0)
4	1 (2,4)	2 (10,0)				
5	4 (9,8)	1 (5,0)	1 (3,3)			
6		1 (5,0)	1 (3,3)			
7	2 (4,9)	1 (5,0)				
8	1 (2,4)	1 (5,0)				
9	4 (9,8)		1 (3,3)			
10	2 (4,9)					
11	3 (7,3)					
12	2 (4,9)					1 (4,0)
13	1 (2,4)					1 (4,0)
14	2 (4,9)					
15			1 (3,3)			
16	1 (2,4)					
17	1 (2,4)		1 (3,3)	1 (10,0)	1 (14,3)	
18			1 (3,3)			1 (4,0)
19			1 (3,3)	1 (10,0)		1 (4,0)
20	1 (2,4)		1 (3,3)	2 (20,0)		
21						1 (4,0)
22	1 (2,4)		1 (3,3)		1 (14,3)	4 (16,0)
23	3 (7,3)			1 (10,0)		1 (4,0)
24	4 (9,8)		2 (6,7)	1 (10,0)		
27		1 (5,0)	3 (10,0)	1 (10,0)	1 (14,3)	1 (4,0)
28			2 (6,7)	1 (10,0)		1 (4,0)
29			1 (3,3)			2 (8,0)
30			1 (3,3)	1 (10,0)		1 (4,0)
31	1 (2,4)					1 (4,0)
32			2 (6,7)			1 (4,0)
33			4 (13,3)	1 (10,0)		3 (12,0)
34			1 (3,3)			1 (4,0)
35	1 (2,4)					
36	1 (2,4)					

Nöbet şikayetinin görülme yaşı 1 ile 36 yıl olarak değişmekte iken, zeka geriliği sıklıkla 1 ile 5 yaş arasında görülmektedir. Yürüme güçlüğü 2 ile 34 yaş arasında görülürken, tremor 14 ile 33 yaş arasında saptanmaktadır. Görme sorunlarının yarısından fazlası (% 57,2) 1 ve 2 yaşlarında saptanırken, diğer şikayetler de 2 ile 33 yaş arasında görülmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4'te çalışmaya dahil edilen hastaların kardeş özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların kardeş özellikleri

Özellik	Ort±St.Sapma	Medyan (Min-Max)
Kardeş sayısı	4,29±1,92	4 (1-10)
Hasta kardeş sayısı	0,24±0,58	0 (0-3)
Ölen kardeş sayısı	0,07±0,31	0 (0-2)

Hastaların ortalama kardeş sayısı 4,29 iken, ortalama hasta kardeş sayısı 0,24 ve ortalama ölen kardeş sayısı 0,07 olarak saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5'te çalışmaya dahil edilen hastaların kardeşlerine ait hastalık özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların kardeşlerine ait hastalık özellikleri

Özellik		n	%
Zekâ geriliği olan kardeş	Var	2	2,8
	Yok	69	97,2
CTX homozigot kardeş	Var	2	2,8
	Yok	69	97,2
CTX heterozigot kardeş	Var	2	2,8
	Yok	69	97,2
Epilepsi hastalığı olan kardeş	Var	4	5,6
	Yok	67	94,4
Yürüme güçlüğü olan kardeş	Var	4	5,6
	Yok	67	94,4

Çalışmaya dahil edilen 2 hastanın (% 2,8) zeka geriliği olan kardeşi, 2 hastanın (% 2,8) CTX homozigot kardeşi, 2 hastanın (% 2,8) CTX heterozigot

kardeş, 4 hastanın (% 5,6) epilepsi hastalığı olan kardeşi ve 4 hastanın (% 5,6) yürüme güçlüğü olan kardeşi bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6'da çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve babalarına ait özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve babalarına ait özellikleri

Özellik		n	%
Anne	Sağ	66	93,0
	Ölü	5	7,0
Baba	Sağ	64	90,1
	Ölü	7	9,9
Anne ve baba akrabalığı	Var	68	95,8
	Yok	3	4,2

Çalışmaya alınan 5 hastanın (% 7,0) annesi, 7 hastanın (% 9,9) babası vefat etmiştir. Hastaların 3'ünde ise (% 4,2) anne ve babaları arasında akrabalık vardır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7'de çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre şikayet sıklıkları sunulmuştur.

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre şikayet sıklıkları

Şikayet		Anne ve Baba Akrabalığı	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Nöbet	Var	41 (60,3)	1 (33,3)
	Yok	27 (39,7)	2 (66,7)
Zekâ geriliği	Var	17 (25,0)	3 (100,0)
	Yok	51 (75,0)	0 (0,0)
Yürüme güçlüğü	Var	28 (41,2)	2 (66,7)
	Yok	40 (58,8)	1 (33,3)
Tremor	Var	10 (14,7)	0 (0,0)
	Yok	58 (85,3)	3 (100,0)
Görme sorunları	Var	4 (5,9)	3 (100,0)
	Yok	64 (94,1)	0 (0,0)
Diğer şikâyetler	Var	22 (32,4)	3 (100,0)
	Yok	46 (67,6)	0 (0,0)

Anne baba akrabalığı olanlarda nöbet daha fazla sıklıkta görülürken, diğer şikayet türleri ise anne ve baba akrabalığı olmayanlarda daha fazla sıklıkta görülmektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.8’de çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre kardeş özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne ve baba akrabalık durumuna göre kardeş özellikleri

Özellik		Anne ve Baba Akrabalığı	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Hasta kardeş	Var	4 (6,2)	1 (33,3)
	Yok	61 (93,8)	2 (66,7)
Ex olan kardeş	Var	4 (6,2)	0 (0,0)
	Yok	61 (93,8)	3 (100,0)

Anne ve baba akrabalığı olan hastaların % 6,2’sinin hasta kardeşi varken, olmayanların % 33,3’ünün hasta kardeşi vardır. Anne ve baba akrabalığı olan hastaların % 6,2’sinin kardeşi ex olmuşken, akrabalık bulunmayanlarda ex olan kardeş bulunmamaktadır (Tablo 4.8).

Tablo 4.9’da çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik bulguları sunulmuştur.

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik bulguları

Sistemik Bulgu		n	%
Jüvenil katarakt	Var	5	7,0
	Yok	66	93,0
Tendon ksantomları	Var	3	4,2
	Yok	68	95,8
Çocukluk çağı başlangıçlı kronik diyare	Var	2	2,8
	Yok	69	97,2
Açıklanamayan uzamış neonatal sarılık veya kolestaz	Var	0	0,0
	Yok	71	100,0
Erken osteoporoz	Var	0	0,0
	Yok	71	100,0

Çalışmaya dahil edilen 5 hastada (% 7,0) juvenil katarakt, 3 hastada (% 4,2) tendon ksantomları ve 2 hastada (% 2,8) çocukluk çağı başlangıçlı kronik diyare saptanmışken, hiçbir hastada açıklanamayan uzamış neonatal sarılık veya kolestaz ya da erken osteoporoz saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.10’da çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen nörolojik bulguların sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen nörolojik bulguların sıklığı

Nörolojik Bulgu		n	%
Epilepsi	Var	43	60,6
	Yok	28	39,4
Entelektüel kısıtlılık	Var	31	43,7
	Yok	40	56,3
Piramidal tutulum	Var	29	40,8
	Yok	42	59,2
Gelişme geriliği	Var	24	33,8
	Yok	47	66,2
Serebellar tutulum	Var	24	33,8
	Yok	47	66,2
Ataksi	Var	22	31,0
	Yok	49	69,0
Parkinsonizm	Var	19	26,8
	Yok	52	73,2
Polinöropati	Var	5	7,0
	Yok	66	93,0

Hastalarda en sık görülen nörolojik bulgu epilepsi iken (% 60,6), bunu sırasıyla; entelektüel kısıtlılık (% 43,7), piramidal tutulum (% 40,8), gelişme geriliği (% 33,8), serebellar tutulum (% 33,8), ataksi (% 31,0), parkinsonizm (% 26,8) ve polinöropati (% 7,0) takip etmektedir (Tablo 4.10).

Tablo 4.11’de çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		n	%
Serebral fokal lezyonlar	Var	21	29,6
	Yok	50	70,4
Beyaz cevher tutulumu	Var	14	19,7
	Yok	57	80,3
Non-spesifik lezyonlar	Var	7	9,9
	Yok	64	90,1
Serebral atrofi	Var	7	9,9
	Yok	64	90,1
Serebellar atrofi	Var	5	7,0
	Yok	66	93,0
Dentat nükleus sinyal bozukluğu	Var	4	5,6
	Yok	67	94,4
Bazal ganglion tutulumu	Var	4	5,6
	Yok	67	94,4
Serebellar fokal lezyonlar	Var	3	4,2
	Yok	68	95,8
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	1,4
	Yok	70	98,6

Hastalarda en sık görülen MRG bulgusu serebral fokal lezyonlar (% 29,6) iken, bunu sırasıyla; beyaz cevher tutulumu (% 19,7), non-spesifik lezyonlar (% 9,9), serebral atrofi (% 9,9), serebellar atrofi (% 7,0), dentat nükleus sinyal bozukluğu (% 5,6), bazal ganglion tutulumu (% 5,6), serebellar fokal lezyonlar (% 4,2) ve beyin sapı fokal lezyonlar (% 1,4) izlemektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.12’de çalışmaya dahil edilen hastalarda ataksi varlığına göre MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.12. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ataksi varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Ataksi			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	2	9,1	5	10,2
	Yok	20	90,9	44	89,8
Serebral atrofi	Var	3	13,6	4	8,2
	Yok	19	86,4	45	91,8
Serebellar atrofi	Var	5	22,7	0	0,0
	Yok	17	77,3	49	100,0
Serebral fokal lezyonlar	Var	8	36,4	13	26,5
	Yok	14	63,6	36	73,5
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	4,5	0	0,0
	Yok	21	95,5	49	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	2	9,1	1	2,0
	Yok	20	90,9	48	98,0
Bazal ganglion tutulumu	Var	1	4,5	3	6,1
	Yok	21	95,5	46	93,9
Beyaz cevher tutulumu	Var	6	27,3	8	16,3
	Yok	16	72,7	41	83,7

Ataksi olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulgularının karşılaştırılmasında serebellar atrofi görülme sıklığı belirgin olarak farklı iken (sırasıyla; % 22,7 ve % 0,0), diğer MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.13'te çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.13. Çalışmaya dahil edilen hastalarda entelektüel kısıtlılık varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Entelektüel kısıtlılık			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	2	6,5	5	12,5
	Yok	29	93,5	35	87,5
Serebral atrofi	Var	3	9,7	4	10,0
	Yok	28	90,3	36	90,0
Serebellar atrofi	Var	2	6,5	3	7,5
	Yok	29	93,5	37	92,5
Serebral fokal lezyonlar	Var	8	25,8	13	32,5
	Yok	23	74,2	27	67,5
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	3,2	0	0,0
	Yok	30	96,8	40	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	3	9,7	0	0,0
	Yok	28	90,3	40	100,0
Bazal ganglion tutulumu	Var	3	9,7	1	2,5
	Yok	28	90,3	39	97,5
Beyaz cevher tutulumu	Var	6	19,4	8	20,0
	Yok	25	80,6	32	80,0

Entelektüel kısıtlılığı olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.14’te çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.14. Çalışmaya dahil edilen hastalarda epilepsi varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Epilepsi			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	5	11,6	2	7,1
	Yok	38	88,4	26	92,9
Serebral atrofi	Var	5	11,6	2	7,1
	Yok	38	88,4	26	92,9
Serebellar atrofi	Var	0	0,0	5	17,9
	Yok	43	100,0	23	82,1
Serebral fokal lezyonlar	Var	10	23,3	11	39,3
	Yok	33	76,7	17	60,7
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	2,3	0	0,0
	Yok	42	97,7	28	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	2	4,7	1	3,6
	Yok	41	95,3	27	96,4
Bazal ganglion tutulumu	Var	2	4,7	2	7,1
	Yok	41	95,3	26	92,9
Beyaz cevher tutulumu	Var	7	16,3	7	25,0
	Yok	36	83,7	21	75,0

Epilepsisi olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15’da çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda parkinsonizm varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Parkinsonizm			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	2	10,5	5	9,6
	Yok	17	89,5	47	90,4
Serebral atrofi	Var	2	10,5	5	9,6
	Yok	17	89,5	47	90,4
Serebellar atrofi	Var	2	10,5	3	5,8
	Yok	17	89,5	49	94,2
Serebral fokal lezyonlar	Var	9	47,4	12	23,1
	Yok	10	52,6	40	76,9
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	5,3	0	0,0
	Yok	18	94,7	52	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	2	10,5	1	1,9
	Yok	17	89,5	51	98,1
Bazal ganglion tutulumu	Var	3	15,8	1	1,9
	Yok	16	84,2	51	98,1
Beyaz cevher tutulumu	Var	7	36,8	7	13,5
	Yok	12	63,2	45	86,5

Parkinsonizmi olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulgularının karşılaştırılmasında bazal ganglion tutulumu sıklığı belirgin olarak farklı iken (sırasıyla; % 15,8 ve % 1,9), diğer MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.16’da çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.16. Çalışmaya dahil edilen hastalarda polinöropati varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Polinöropati			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	0	0,0	7	10,6
	Yok	5	100,0	59	89,4
Serebral atrofi	Var	1	20,0	6	9,1
	Yok	4	80,0	60	90,9
Serebellar atrofi	Var	0	0,0	5	7,6
	Yok	5	100,0	61	92,4
Serebral fokal lezyonlar	Var	4	80,0	17	25,8
	Yok	1	20,0	49	74,2
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	20,0	0	0,0
	Yok	4	80,0	66	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	2	40,0	1	1,5
	Yok	3	60,0	65	98,5
Bazal ganglion tutulumu	Var	0	0,0	4	6,1
	Yok	5	100,0	62	93,9
Beyaz cevher tutulumu	Var	4	80,0	10	15,2
	Yok	1	20,0	56	84,8

Polinöropati olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulgularının karşılaştırılmasında serebral fokal lezyon sıklığı (sırasıyla; % 80,0 ve % 25,8), serebellar fokal lezyon sıklığı (sırasıyla; % 40,0 ve % 1,5) ve beyaz cevher tutulumu sıklığı (sırasıyla; % 80,0 ve % 15,2) belirgin olarak farklı iken, diğer MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.17’de çalışmaya dahil edilen hastalarda MRG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.17. Çalışmaya dahil edilen hastalarda gelişme geriliği varlığına göre MRG bulgularının sıklığı

MRG Bulgusu		Gelişme Geriliği			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Non-spesifik lezyonlar	Var	2	8,3	5	10,6
	Yok	22	91,7	42	89,4
Serebral atrofi	Var	1	4,2	6	12,8
	Yok	23	95,8	41	87,2
Serebellar atrofi	Var	2	8,3	3	6,4
	Yok	22	91,7	44	93,6
Serebral fokal lezyonlar	Var	6	25,0	15	31,9
	Yok	18	75,0	32	68,1
Beyin sapı fokal lezyonlar	Var	1	4,2	0	0,0
	Yok	23	95,8	47	100,0
Serebellar fokal lezyonlar	Var	3	12,5	0	0,0
	Yok	21	87,5	47	100,0
Bazal ganglion tutulumu	Var	2	8,3	2	4,3
	Yok	22	91,7	45	95,7
Beyaz cevher tutulumu	Var	5	20,8	9	19,1
	Yok	19	79,2	38	80,9

Gelişme geriliği olanlar ve olmayanlar arasında MRG bulguları açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.18’de çalışmaya dahil edilen MRG’de bulgusu olan hastalarda ataksi ve serebellar tutulum sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.18. Çalışmaya dahil edilen MRG’de bulgusu olan hastalarda ataksi ve serebellar tutulum sıklığı

Nörolojik Bulgu		MRG’de Bulgu	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Ataksi	Var	9 (42,9)	12 (57,1)
	Yok	12 (24,5)	37 (75,5)
Serebellar tutulum	Var	11 (47,8)	12 (52,2)
	Yok	10 (21,3)	37 (78,7)

Çalışmaya alınan hastalardan ataksisi olanların % 42,9'unda MRG'de bulgu saptanmışken, ataksisi olmayanların % 24,5'inde MRG'de bulgu saptanmıştır. Bununla beraber, hastalardan serebellar tutulumu olanların % 47'8'inde MRG'de bulgu saptanmışken, serebellar tutulumu olmayanların % 21,3'ünde MRG'de bulgu saptanmıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.19'da çalışmaya dahil edilen hastalarda EEG bulgularının sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.19. Çalışmaya dahil edilen hastalarda EEG bulguları

EEG Bulgusu		n	%
Keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize paroksizmal bir düzensizlik	Var	24	33,8
	Yok	47	66,2
Zemin aktivite yavaşlığı	Var	7	9,9
	Yok	64	90,1
Keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize epileptiform potansiyalite gösteren bozukluk	Var	14	19,7
	Yok	57	80,3

Çalışmaya alınan 24 hastada (% 33,8) EEG'de keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize paroksizmal bir düzensizlik, 7 hastada (% 9,9) zemin aktivite yavaşlığı ve 14 hastada (% 19,7) keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize epileptiform potansiyalite gösteren bozukluk saptanmıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.20'de çalışmaya dahil edilen hastalarda CTX pozitifliği sıklığı sunulmuştur.

Tablo 4.20. Çalışmaya dahil edilen hastalarda CTX pozitifliği sıklığı

EEG Bulgusu		n	%
CTX	Var	3	4,2
	Yok	68	95,8

Çalışmaya dahil edilen 3 hastanın (% 4,2) CTX pozitif olduğu bulunmuştur. Bir başka ifade ile hastalardaki CTX prevalansı % 4,2 olarak bulunmuştur (Tablo 4.20).

Tablo 4.21'de çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşı sunulmuştur.

Tablo 4.21. Çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda şikayetlerin sıklığı ve başlama yaşı

Şikayet türü	n	%	Ort±St.Sapma	Medyan (Min-Max)
Nöbet	2	66,7	15,5±12,02	15,5 (7-24)
Zeka geriliği	3	100,0	3,67±3,79	2 (1-8)
Yürüme güçlüğü	3	100,0	29,33±2,52	29 (27-32)
Tremor	0	0,0	-	-
Görme sorunları	2	66,7	22,0±7,07	22 (17-27)
Diğer şikayetler	1	33,3	31,0±0,0	31 (31-31)

CTX pozitif hastaların 2'sinde nöbet şikayeti varken, bu şikayetin ortalama başlama yaşı 15,5 yıldır. CTX pozitif hastaların tamamında zeka geriliği ve yürüme güçlüğü varken bu şikayetlerin ortalama görülme yaşı sırasıyla, 3,67 yıl ve 29,33 yıldır. Hiçbir hastada tremor görülmemişken, 2 hastada görme sorunları ve 1 hastada diğer şikayetler saptanmıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.22'de çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda kardeş ve aile öyküsü özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.22. Çalışmaya dahil edilen CTX pozitif hastalarda kardeş ve aile öyküsü özellikleri

Kardeş ve Aile Öyküsü		CTX	
		Var n (%)	Yok n (%)
Ailede CTX öyküsü	Var	1 (33,3)	1 (1,5)
	Yok	2 (66,7)	67 (98,5)
Annede CTX öyküsü	Var	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yok	3 (100,0)	68 (100,0)
Babada CTX öyküsü	Var	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yok	3 (100,0)	68 (100,0)
Kardeşle CTX öyküsü	Var	1 (33,3)	1 (1,5)
	Yok	2 (66,7)	67 (98,5)

CTX pozitif olan hastaların % 33,3'ünde kardeşle CTX öyküsü saptanmışken, negatif olanların % 1,5'inde kardeşle CTX öyküsü saptanmıştır. Diğer aile üyelerinde CTX öyküsü saptanmamıştır (Tablo 4.22).

4.1. Ctx Pozitif Hastaların Klinikopatolojik Öyküleri

4.1.1. Hasta No: 1

Daha önceden epilepsi tanısıyla takip edilen 34 yaşında erkek hasta kliniğe bir kaç yıldır başlayan ve giderek artan dengesizlik, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü şikayetleriyle başvurmuştur. Anne baba akraba evliliği olmayan hastanın ailesinde de benzer şikayetler görülmemiştir. Özgeçmişinde bilateral katarakt nedeniyle opere edildiği öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde her iki ayak aşil tendonunda ksantomlar dikkat çekti (Şekil 4.1).

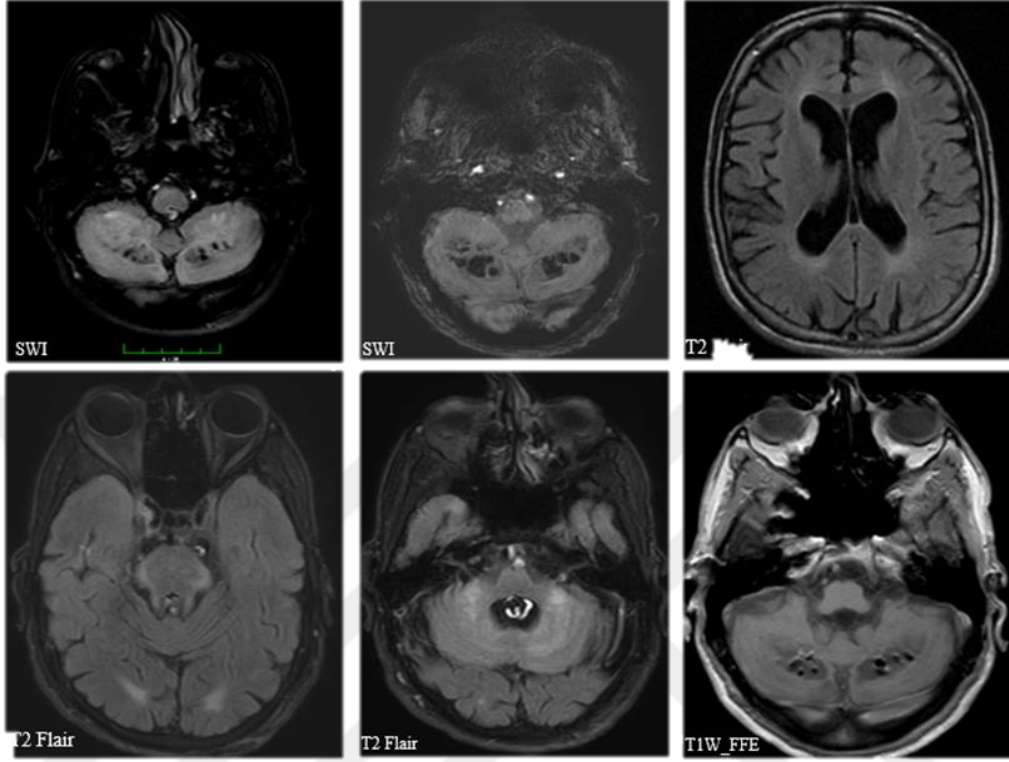
Nörolojik muayenesinde mental ve motor retardasyonu olan hastanın bilinci açık kooperasyon ve oryantasyonu kısıtlı, ışık refleksi bilateral azalmış olarak saptanmıştır. Bilateral dismetri ve disdiadokokinezi pozitif, gövde ataksisi saptanmıştır.



Şekil 4.1. CTX pozitif hastada saptanan aşil ksantomları

Çekilen Beyin MR görüntülemesinde dentat nukleus, bilateral kapsula internadan inferiorda krus serebri, pons ve serebelluma uzanan trakt boyunca T2 ve FLAIR A sekansında hiperintens patolojik sinyal artışı izlenmiştir. Elektromiyografisi alt ekstremitelerde demiyelinizasyonun ön planda olduğu mikst

tip sensorimotor polinöropati ile uyumlu ve EEG epileptiform bozukluk olarak raporlanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. CTX pozitif hastaya ait beyin MRG kesitleri.

Her iki tarafta dentat nukleus, kapsula internadan inferiorda krus serebri, pons ve serebelluma uzanan trakt boyunca T2 ve FLAIR sekansında hiperintens patolojik sinyal artışı izlenmektedir. Her iki serebellar hemisferde T2 ve T1 A da hipointens multiple noduler lezyonlar izlenmektedir. SWI sekansında bu alanda magnitude fazında hipointens noduler olark görülen alanlar filtered fazda heterojen görünümündedir.

Hastanın fizik ve nörolojik muayene bulguları kranial görüntüleme ve elektrofizyoloji sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde serebrotendinöz ksantomatozis düşünülmüştür. Plazma kolestanol değeri yüksek sonuçlanmış ve genetik inceleme ile CYP27A1 geninde homozigot mutasyon saptanmış ve CDCA (750mg/gün) tedavisi başlanmıştır.

4.1.2. Hasta No: 2

Doğumda herhangi bir sağlık sorunu yaşamayan 38 yaşında kadın hastanın 6 aylık olduğu dönemde ateşli hastalık geçirme öyküsü mevcuttur. O dönemde menenjit olarak değerlendirilen hasta, bu hastalık öyküsünden sonra mental retarde şeklinde hayatını idame ettirmiş. Çocukluk döneminde geç yürüme ve denge kaybı olan hasta, 10 yıldır var olan immobilité ve mental retardasyon şikayetleriyle başvurmuştur. Anne ve baba akraba evliliği olan hastanın bir kardeşinin CTX homozigot ve bir kardeşinin CTX heterozigot olduğu saptanmıştır. Özgeçmişinde ek başka bir şikayet olmayan ve kaşektik görünümde hastanın nörolojik muayenesinde; bilinç açık, kooperasyon zayıf, mental retarde olduğu görülmüştür. Hastanın üst ekstremité kas gücü tama yakın iken, alt ekstremité 2/5'tir. Derin tendon refleksleri hipoaktif, yaygın kas atrofi olduğu saptanmıştır.

Çekilen Beyin MR görüntülemesinde, ventriküler sistem dilate görünümde izlenmiş olup serebral sulkus ve fissürlerin yaşa göre atrofik olduğu görülmüştür. Ayrıca serebellum yaşa göre normalden küçük görünümde izlenmiş olup, serebelar folialar belirginleşmiştir. Dentat nukleuslarda ve bilateral paramedian bölgede T2 ve FLAIR A sekanslarda simetrik patolojik sinyal değişiklikleri izlenmiş olup, serebrotendinöz ksantomatozis tanılı hastada görünümüler radyolojik açıdan uyumlu saptanmıştır.

Hastanın fizik ve nörolojik muayene bulguları ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilmiş ve serebrotendinöz ksantomatozis düşünülmüştür. Hastanın plazma kolestanol düzeyi yüksek sonuçlanmış, genetik inceleme ile CYP27A1 geninde homozigot mutasyon saptanmış ve CDCA (750 mg/gün) tedavisi başlanmıştır.

Hastanın CTX pozitif olarak saptanan 44 yaşında erkek kardeşinin, ataksisi, epileptik nöbetleri, polinöropatisi ve 2 yıldır disfajisi olduğu saptanmış, beyin MRG'sinde bilateral serebellar santral kesimlerinde geniş yaygın T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens heterojen sinyal değişiklikleri ve bilateral corticospinal tractus boyunca T2 ve FLAIR de hiperintens sinyaller raporlanmıştır. Hastanın kardeşine de tedavi başlanmıştır.

4.1.3. Hasta No: 3

Saptanan diğer CTX pozitif hasta 33 yaşında erkek hastadır. Hastada zeka geriliği, yaklaşık 10 yıldır başlayan epileptik nöbetleri mevcut iken, son bir yıldır başlayan dengesizlik, yürüme güçlüğü şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. Anne ve baba akraba evliliği olan hastanın soygeçmişinde bir özellik saptanmamıştır.

Fizik muayenesinde 7 yaşındayken juvenil katarakt operasyonu öyküsü olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde mental ve motor retardasyonu olan hastanın bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu kısıtlı izlendi. Bilateral alt ekstremitelerde DTR canlı bulundu. Konuşması dizartrik olarak değerlendirildi. Alt ekstremité kas gücü 3/5 olan hastanın ayaklarında pes cavus deformitesi görüldü. Ksantom izlenmedi.

Çekilen Beyin MR görüntülemesinde; serebral sulkus ve fissürler atrofi ile uyumlu olarak belirgin olduğu, ventriküler sistemdeki genişlemenin atrofiye sekonder olarak değerlendirildiği, dentat nukleus, bilateral korona radiata ve sentrum semiovale düzeyinde subkortikal, periventriküler beyaz cevherde T2 ve FLAIR A sekanslarda birkaç adet milimetrik boyutlu nonspesifik patolojik sinyal değişikliği izlendiği, serebellar folyoların belirgin izlendiği, serebellar hemisferlerde bilateral medial lokalizasyonlarda aksiyal kesitte ~17x10 mm lik bir alanda birkaç adet milimetrik tüm sekanslarda sinyalsiz ek olarak T1 sekanste milimetrik hiperintens görünümlerin eşlik ettiği ön planda kalsifikasyon lehine değerlendirilen patolojik sinyal değişiklikleri dikkati çektiği raporlanmıştır.

Hastanın fizik muayene ve nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilmiş ve serebrotendinöz ksantomatozis düşünülerek, genetik inceleme yapılmıştır. Hastada CYP27A1 geninde homozigot mutasyon saptanmış ve CDCA (750 mg/gün) tedavisi başlanmıştır.

5. TARTIŞMA

CTX, otozomal resesif bir nörodejeneratif hastalıktır (1,2). İkinci kromozomun, 35. lokusunda yer alan *cyp27a1* geninde meydana gelen mutasyona bağlı olarak, ilgili genin kodladığı mitokondriyel enzim fonksiyonunu yitirir. Böylece mitokondriyal sterol 27-hidroksilaz rol oynadığı, safra asit metabolizmasının düzgün çalışmaması ve vucüta kolestanolun patolojik olarak depolanması ile CTX semptomları ortaya çıkar. CTX, erken teşhis ile önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen, CTX'in klinik tablosunun oldukça geniş olması, prevalansın ve farkındalığın düşük olması gibi nedenler ile hastalık ağırlaştığında tanı konulabilmektedir (1,69). Böyle durumlarda ise Mignarri şüphe indeksi, tremör ve ataksi gibi ciddi nörolojik semptomlarla iyice artmış ve hastalığın seyri daha da ciddileşmiş olur (70). Tedavide kullanılan CDCA'nın ise erken tanı konulduğunda etkili olduğu, ancak nöropsikolojik belirtilerin artması ile CDCA etkisinin ters orantılı olduğu ortaya konmuş ve erken tanın bu nedenle kritik olduğu belirtilmiştir (3,26,69,71).

Yukarıda belirttiğimiz, literatürde de açıkça ortaya konan sebepler nedeniyle, CTX'in erken tanısını kolaylaştırmak amacıyla, bu çalışmada, CTX hastalığının prevalansı ve hasta aile öyküsü ve belirtiler arasındaki ilişkileri ortaya koyduk.

Çalışmamız, Nöroloji Kliniği'ne başvuran 18-40 yaş aralığındaki, ataksi, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar tutulumla ilişkin belirti ve bulgular, epileptik nöbetler, polinöropati, veya erken mental yıkım gibi nörolojik bulgulardan en az biri ve anne-baba akraba evliliği, özgeçmişte kronik ishal veya juvenil katarakt tanısı ve/veya operasyon öyküsü gibi sistemik belirti ve öykülerden en az birine sahip hastalar dahil edilmiştir. Ancak hastaların nörolojik belirti ve buğularının CTX dışında bilinen başka bir nedene veya altta yatan başka bir hastalığa bağlı olması, son 30 gün içerisinde girişimsel bir çalışmaya katılmış olması, gebelik, laktasyon durumları veya çalışmaya katılmaya onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Yukarıda bahsedilen kriterlere uyan 71 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetinin dağılımında istatistiksel olarak bir fark gözlemlenmemiş olmakla birlikte, yaş aralıkları CTX hastalığı bulgularının rahatlıkla saptanabileceği yaştadır (26,71). Bu bulgu, literatürle de uyumlu olarak,

hastalığın otozomal resesif olgusu, X kromozomuna bağlı bir lokusun hastalık patogenezinde etkisi bulunmadığını indirekt olarak kanıtlamaktadır (72).

Hastalardaki semptom dağılımları ve bu semptomların ilk ortaya çıkış yaşına bakıldığında, literatürle uyumludur. Semptomların ilk çıkış yaş aralığına bakıldığında, juvenil karaktar ve mental gerilik gibi semptomların, çocukluk döneminde CTX tanısı için önem arz ettiği ortaya konulmuştur. Literatürde, erken yaşta görülen görme sorunları, juvenil kataraktın CTX hastalarının ayırt edici oluşuna dikkat çekilse de (73,74), erken tespit edilen mental geriliğin tanı üzerindeki etkisi, hatta katarakt ile eşdeğer düzeyde, bu çalışma ortaya koymaktadır (75).

Çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik bulgularına bakıldığında ise, hasta havuzunda en yüksek oranda juvenil katarakt (% 7) bulunurken, bunu % 4,2 oranıyla tendon ksantomları ve çocukluk çağından itibaren süregelen ishal (% 2,8) izlemektedir. Hasta sistemik şikayetleri arasında literatürde de az oranda görülen (61), idiopatik neonatal sarılık veya kolestaz (76) ve erken osteoporoz (3) bulunmamaktadır.

Türkiye’de yapılan CTX kohort çalışmalarında, hastalardaki epilepsi, mental kısıtlılık ve gerilik, piramidal tutulum, serebellar tutulum, ataksi, parkinsonizm ve polinöropati gibi bulgulara bakılmıştır (9,11,77). Çalışmada yer alan örneklem içindeki nörolojik semptomlar incelendiğinde, epilepsi iken (% 60,6), bulgusunun en yaygın bulgu olduğu ortaya konmuştur. Bunu sırasıyla; entelektüel kısıtlılık (% 43,7), piramidal tutulum (% 40,8), gelişme geriliği (% 33,8), serebellar tutulum (% 33,8), ataksi (% 31,0), parkinsonizm (% 26,8) ve polinöropati (% 7,0) takip etmektedir. Bu veriler literatür ile uyum göstermekte olup, en yaygın olan epilepsi bulgusunun, Zubarioglu ve arkadaşlarının bulguları ile çelişmektedir (11).

CTX’in yetişkin tanısındaki en önemli etmenleri, nörogörüntüleme, MRG sonuçları oluşturmaktadır. Özellikle T2 ağırlıklı ve/veya FLAIR görüntülerinde, globus palidus, iç kapsül, substantia nigra, serebral pedinküller, dentat nukleus, beyin sapı ve periventriküler beyaz cevherde görülen hiperdensiteleri prognoza yardımcı olmaktadır (3). Ayrıca kortikal hacmin klinik bulgu ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (78). Literatür ile uyumlu olarak, görülme sıklığı fazla olandan başlayarak sırasıyla, hasta havuzumuzda görülen MRG bulguları, serebral fokal lezyonlar (% 29,6), beyaz cevher tutulumu (% 19,7), serebral atrofi (% 9,9),

serebellar atrofi (% 7,0), dentat nükleus sinyal bozukluğu (% 5,6), bazal ganglion tutulumu (% 5,6), serebellar fokal lezyonlar (% 4,2) ve beyin sapı fokal lezyonlar (% 1,4) şeklindedir.

MRG sonuçları, her bir nörolojik bulgu bağlamında incelenmiştir. Böylece ataksi, entelektüel kısıtlılık, epilepsi, parkinsonizm, polinöropati ve gelişme geriliği semptomlarının varlığına göre nörolojik lezyonların dağılımı çıkarılmıştır. Literatürde, bir ilk olarak bu kadar detaylı bir dağılım sunulmuştur. Bu veriler ışığında her bir nörolojik belirti ile en yaygın seyreden MRG sonucunun serebral fokal lezyonlar olduğu görülmüştür. Bu CTX hastalığının tanısı için iyi bir haber olsa da, farklı seviyede seyir ve farklı nörolojik hastalıklarda da benzer lokal bölgede görülen lezyonlar, görüldüğü ve kesin tanı için MRG'nin yeterli olmadığını göstermiştir. Bunlara ek olarak, ataksi ve serebellar tutulum belirtilerinin sırasıyla % 57,1 ve % 52,2'sinde MRG bulgusu göstermemekte ve çalışmaya dahil edilen hastaların majör kesiminde hiçbir EEG bulgusu saptanmamıştır. Hepsini topladığımızda, bulgularımızın CTX hastalığının tanısı için nörolojik incelemelerin biyokimyasal ve genetik testler ile birlikte tamamlayıcılığını bir kez daha ortaya koymuştur.

Literatürde CTX bir nadir hastalık olarak ele alınmaktadır. Dünya üzerindeki prevalansı 2014'te 5/100000, ve Kafkas ırkında 1/50000 olarak ortaya konmuştur (2). *cyp27a1* gen mutasyonuna bağlı olarak prevalansın incelendiği son çalışmalarda ise, farklı veritabanlarından toplanan bilgiler ışığında, prevalansın farklı popülasyonlara dağılımına göre, en yüksek CTX prevalansı Asya'da (1/44407) ve en düşük prevalans ise Finlandiya popülasyonunda (1/3388767) saptanmıştır (79). Türkiye'deki prevalans ise İspanya, İran, İtalya ve Kuzey Amerika'dan sonra gelmektedir (79). Bu çalışma Gaziantep ve çevresinde yer alan hastalarla oluşturulmuş ve çalışmanın bulgularından biri olarak, 71 hastadan 3'ünde genetik değerlendirme sonucunda CTX kesin tanısı konmuş ve prevalansı % 4,2 olarak hesaplanmıştır. Bu oran literatürde bahsedilen, Kafkas ırkı için olan değerden çok yüksektir (1,75,79). Bunun nedenlerinden bir tanesi bölgede akraba evliliklerinin yaygın oluşu ve böylece genetik çeşitliliğin akraba evlilikleri ile sınırlandırılması olabilir (80).

Akraba evlilikleri, gen havuzundaki çeşitliliği azaltarak, ailede çekinik veya etkisiz olan karakterlerin dominant hale gelmesi ile birçok rahatsızlığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır (81). Bu tip evlilikler, kültürel olarak, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Arap yarımadasında yaygındır. Böylece bu bölgelerde, dünya geneline nazaran, neonatal ölümler, genetik metabolik hastalıklar, genetik hastalıklarla doğan bebek, mental retardasyon, mortalite ve morbidite oranları yüksektir (80-83). Türkiye'ye bakıldığında ise, Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgesindeki gen varyasyonları ve alternatif alel frekansının benzerliğinin % 90 seviyesine ulaştığı ve özellikle genetik hastalıklara neden olan fonksiyon kaybına yol açan ('loss-of-function') mutasyonlar aktarımının arttığı hesaplanmıştır (84). Talesemi (85), genetik göz hastalıkları (86), Lafora Hastalığı (87), konjenital kalp hastalıkları (88), genetik hastalıklara bağlı mental retardasyon (89-91), juvenil parkinsonizm (92), ve epilepsi (87,93) yaygındır. Bizim örneklemimizde ise, aile bireyleri morbidite oranları anne % 7, baba % 9,9 ve kardeşler % 0,07 olarak ortaya konmuştur. Çalışmaya katılan hastaların her biri ortalama dört kardeşe sahiptir ve kardeşlerin herhangi birinde epilepsi (% 5,6) ve yürüme güçlüğü çeken (% 5,6) kardeşlerin oranı mental geriliğe (% 2,8) ve CTX (% 2,8) tanısına sahip olanların yaklaşık iki katıdır. Bu da aslında, CTX dışında epilepsi ve yürüme güçlüğüne yol açan, Lafora Hastalığı (87), Wilson hastalığı (91) gibi hastalıkların olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca Türkiye'de, özellikle araştırmanın yapıldığı bölgede yaygın olan genetik hastalıkların bulguları arasında yer alan ve nöbet (% 60,3), bedensel kısıtlılık (% 41,2), mental retardasyon (% 25) gibi bulguların yüksek oranlarını da literatürle paralel şekilde gözlemlemekteyiz.

CTX hastalığına neden olan gen mutasyonunu iki alel tarafından da taşınmalı, yani birey bu patojenik gen varyantı bakımından homozigot olmalıdır (94). Genetik yatkınlık göz önüne alındığında, hem anne hem de baba bu mutasyon bakımından heterozigot olduğunda doğacak çocuklarda bu genetik hastalığın olma ihtimali % 25'tir. Bu nedenle hastanın belirtileri dışında aile öyküsü de büyük önem taşımaktadır. CTX hastalığının bu yönünden ele alarak, hastalarımızın aile öyküsünü, anne-baba akraba evliliği olup olmadığını ve varsa kardeşlerde CTX olgusunu gösterdik. Hastalığın otozomal resesif genetik kalıtımına da bağlı olarak, anne-baba

akrabalığı olan ailedeki çocuklarda hastalığın ve/veya genetik hastalıklara bağlı belirtilerin frekansının yüksek olması bizim de çalışmamız da ortaya konmuştur.

Genetik testleri pozitif çıkan üç hastayı tek tek incelediğimiz zaman her bir hastanın kesin tanısının 33-38 yaş aralığında koyulduğu, yani nörolojik bulgu, fiziksel kısıtlılıklarının maksimum seviyeye ulaştığı zaman hastalarda tedaviye başlanabilmektedir.

Tek tek bulgu ve öykü incelemesine bakıldığı zaman ilk hastada aile öyküsünde akraba evliliği veya aile üyelerinin herhangi birinde benzer bulgulara rastlanmamasına karşın, epilepsisi, geçmişinde bilateral katarakt bulgusu, tendon ksantomları bulguları bulunmuş ve birkaç yıl sonrasında nörolojik görüntüleme bulgularıyla birlikte, genetik teste yönlendirilmiş ve CTX kesin tanısı konmuştur.

İkinci hasta da ise, altı aylıkken karşılaşılan yüksek ateş sonrası meydana çıkan nörolojik bulgular menenjit olabileceği olgusuyla daha fazla inceleme yapılmamış ve serebral ksantom gözden kaçırılmıştır. Bu nedenle, aslında tespit edildiğinde hasta altı aylıkken başlanabilecek tedaviye 38 yaşında başlanmıştır. Ayrıca bu hastanın kardeşlerinde de benzer bulguların ve genetik değerlendirmenin oluşu da göz önüne alındığında, erken tanı ve tedavi bir aile içerisindeki en az üç bireyin CTX'ten tamamen iyileşmesini sağlayabilirdi.

Üçüncü hasta da ise yine akraba evliliği ile birlikte, hastada erken epilepsi, yürüme zorluğu, juvenil katarakt ve polinöropati öyküsü bulunmaktadır. Son bir senede, yürüme güçlüğü başlaması ile kliniğe başvurmuş ve yapılan MRG ve diğer incelemeler sonrası pozitif genetik test bulgusu ile tedaviye başlanmıştır.

Üç hastanın da ortak özelliği erken tanı alamamış ve semptomları ağırlaşmadan tedaviye başlayamamış olmasıdır. Tablo 22'de de gösterdiğimiz üzere, erken tanı için muayenede meydana çıkan nöbet/epilepsi ve mental retardasyon, ailede akraba evliliği ve kardeş ve/veya 1. dereceden akrabalarda benzer bulguların olması ile biyokimyasal ve genetik testler ile kesin tanıya ulaşılabilir ve tedaviye daha erken başlanabilirdi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma Gaziantep bölgesinde gerçekleştirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Gaziantep, % 15 oranı ile akraba evliliklerinin en yaygın olduğu ilimizdir. Bu nedenle, örneklem havuzumuzda belirttiğimiz prevalans yüksek,

nörolojik bulgular da dahil olmak üzere bütün MRG ve EEG sonuçları ve bunlara bağlı ilişkilendirmelerimiz, popülasyonda bilinmeyen genetik hastalıkların taşıyıcısı olma olasılığı yüksek birçok insan olması nedeniyle genel popülasyonu yansıtmamaktadır.

Hastaların cinsiyet ve yaşlarının ilk olarak belirlenmesine karşın daha sonrasında bu veri noktalarının hasta bulguları ile ilişkilendirilmesi yapılamamıştır.

Çalışma öncelikle hastaların nörolojik bulgularının, MRG ve EEG sonuçları ile ilişkilendirilmesi üzerine yoğunlaşmış olmasına karşın, sonuçlar aslında aile öyküsü ve biyokimya ve genetik değerlendirme sonuçlarının kritik olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmanın örneklem havuzunun % 95,8'i akraba evliliği sonucu dünyaya gelmiştir. Bu nedenle, akraba evliliği bulunmayan grupta yapılan istatistiksel analiz frekansları örneklem küçük olduğu için yanıltıcıdır.

Çalışmada CTX tanısı konulan ve CDCA tedavisine başlanan hastaların belirtilerindeki iyileşme ve süreleri hakkında yeterli bilgi eklenememiştir. Daha geniş serili bir örneklemde CTX'in ilerlemiş belirtilerinin CDCA ile ne kadar iyileştirilebileceği ortaya konulmalıdır.

Genetik tarama ile *cyp27a1* genin patolojik varyantları ve ailedeki taşıyıcılar haritalandırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya alınan 71 hastanın yaş ortalaması 27,7 yıl iken, 27 hasta (% 38,0) kadın ve 44 hasta (% 62,0) erkektir. Hastaların büyük çoğunluğunun (% 81,8) doğum yeri Gaziantep iken, en sık görülen şikayet nöbet (% 59,2), yürüme güçlüğü (% 42,2) diğer şikayetler ve zeka geriliğidir (% 28,2).

Nöbet şikayetinin görülme yaşı 1 ile 36 yıl arasında, zeka geriliğinin 1 ile 5 yaş arasında, yürüme güçlüğü'nün 2 ile 34 yaş arasında, tremorun 14 ile 33 yaş arasındadır.

İki hastanın zeka geriliği olan kardeşi, 2 hastanın CTX homozigot kardeşi, 2 hastanın CTX heterozigot kardeşi, 4 hastanın epilepsisi olan kardeşi ve 4 hastanın yürüme güçlüğü olan kardeşi bulunmaktadır.

Anne baba akrabalığı olanlarda nöbet daha fazla sıklıkta görülmektedir.

Sistemik bulgular açısından; çalışmaya dahil edilen 5 hastada (% 7,0) juvenil katarakt, 3 hastada (% 4,2) tendon ksantomları ve 2 hastada (% 2,8) çocukluk çağı başlangıçlı kronik diyare saptanmıştır.

Hastalarda en sık görülen nörolojik bulgu epilepsi iken (% 60,6), bunu sırasıyla; entelektüel kısıtlılık (% 43,7), piramidal tutulum (% 40,8), gelişme geriliği (% 33,8), serebellar tutulum (% 33,8), ataksi (% 31,0), parkinsonizm (% 26,8) ve polinöropati (% 7,0) takip etmektedir.

Hastalarda en sık görülen MRG bulgusu serebral fokal lezyonlar (% 29,6) iken, bunu sırasıyla; beyaz cevher tutulumu (% 19,7), non-spesifik lezyonlar (% 9,9), serebral atrofi (% 9,9), serebellar atrofi (% 7,0), dentat nükleus sinyal bozukluğu (% 5,6), bazal ganglion tutulumu (% 5,6), serebellar fokal lezyonlar (% 4,2) ve beyin sapı fokal lezyonlar (% 1,4) izlenmektedir.

Ataksi olanlar ve olmayanlar arasında MRG'de serebellar atrofi görülme sıklığı belirgin olarak farklıdır (sırasıyla; % 22,7 ve % 0,0).

Parkinsonizmi olanlar ve olmayanlar arasında MRG'de bazal ganglion tutulumu sıklığı belirgin olarak farklıdır (sırasıyla; % 15,8 ve % 1,9).

Polinöropati olanlar ve olmayanlar arasında MRG'de serebral fokal lezyon sıklığı (sırasıyla; % 80,0 ve % 25,8), serebellar fokal lezyon sıklığı (sırasıyla; % 40,0

ve % 1,5) ve beyaz cevher tutulumu sıklığı (sırasıyla; % 80,0 ve % 15,2) belirgin olarak farklıdır.

Çalışmaya alınan hastalardan ataksisi olanların % 42,9'unda MRG'de bulgu saptanmışken, ataksisi olmayanların % 24,5'inde MRG'de bulgu saptanmıştır. Bununla beraber, hastalardan serebellar tutulumu olanların % 47'8'inde MRG'de bulgu saptanmışken, serebellar tutulumu olmayanların % 21,3'ünde MRG'de bulgu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 24 hastada (% 33,8) EEG'de keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize paroksizmal bir düzensizlik, 14 hastada (% 19,7) keskin karakterli yavaş dalgalarla karakterize epileptiform potansiyalite gösteren bozukluk ve 7 hastada (% 9,9) zemin aktivite yavaşlığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 3 hastanın (% 4,2) CTX pozitif olduğu bulunmuştur. CTX pozitif hastaların 2'sinde nöbet şikayeti varken, bu şikayetin ortalama başlama yaşı 15,5 yıldır. CTX pozitif hastaların tamamında zeka geriliği ve yürüme güçlüğü varken bu şikayetlerin ortalama görülme yaşı sırasıyla, 3,67 yıl ve 29,33 yıldır. Hiçbir hastada tremor görülmemişken, 2 hastada görme sorunları ve 1 hastada diğer şikayetler saptanmıştır.

CTX pozitif saptanan hastaların klinikopatolojik öyküleri bir arada değerlendirildiğinde; genetik temeli olan ve erken tedavi ile küratif sonuçlar alınabilen hastaların çocukluk döneminde gelişen nörolojik belirti ve bulguların menenjit gibi enfeksiyöz nedenli sağlık sorunlarına atfedildiği, bu nedenle ileri tetkik yapıp tanı konulamadığı için yıllar boyunca tedavisiz kaldığı görülmüştür.

Ayrıca, tek merkezle yürütülen bu çalışmada saptanan CTX pozitif 3 hastanın hepsi Gaziantep doğumlu olduğu ve Gaziantep ilinin Türkiye nüfusunun yaklaşık olarak 1/40'ına denk geldiği göz önünde bulundurulduğunda, CTX hastalığı prevalansının bilinenin üzerinde olduğu, muhtemel hastaların CTX dışı tanılar ile izlendiği düşünülebilecektir.

Türkiye doğusu özellikle genetik hastalıklar bakımından zengin bir bölgedir. Bu hastalıklar özellikle neonatal seviyede hatta anne karnında genetik tarama ile ortaya çıkabilecek hastalıklardır. Böylece erken tanı ile tedavinin yolu açılmış olacaktır.

Buna ek olarak, genetik hastalıklar açısından riskli bölgelerde, aile hekimliği ile entegre şeklinde, koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında, çocukluk çağında saptanan epileptik nöbetler, zeka geriliği/kısıtlılığı, göz hastalıklarının tanısı ve öyküsünün detaylandırılması ve gerektiğinde genetik tarama da dahil olacak şekilde, şüpheli hastaların üst merkezlere sevk edilmesi faydalı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol*, 2022;13:1049850.
2. Nie S, Chen G, Cao X, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*, 2014;9: 179.
3. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *J Atheroscler Thromb*, 2021;28: 905-25.
4. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci*, 2006;27:143-9.
5. Mutlu D, Tuncer A, Gocmen R, et al. Diagnostic challenge: A case of late-onset spinal form cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology*, 2019;92: 438-9.
6. van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, et al. Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Paediatr*, 1996. 85: 932-6.
7. Balkhadir H, Tahiri L, Fathi I, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Moroccan Case Report and Review of Literature. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021;24:841-3.
8. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol*, 2005;62: 1459-63.
9. Kısa PT, Yildirim GK, Hismi BO, et al. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. *Metab Brain Dis*, 2021;36:1201-11.
10. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol*, 2011;18:1203-11.
11. Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, et al. Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey. *Acta Neurol Belg*, 2019;119: 343-50.
12. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX):a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis*, 2021;16:353.
13. Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias*, 2021;8:5.

14. Van Bogaert L, Scherer H, Froehlich A, et al. Une deuxième observation de cholesterinose tendineuse symétrique avec symptômes cérébraux. *Ann Med*, 1937;42:69-101.
15. Berginer VM, Abeliovich D. Genetics of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in Sephardim of Moroccan origin. *Am J Med Genet*, 1981;10:151-7.
16. Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab*, 2015;116: 298-304.
17. Salen G, Steiner RD., Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis*, 2017;40: 771-81.
18. Andersson S, Davis DL, Dahlbäck H, et al. Cloning, structure, and expression of the mitochondrial cytochrome P-450 sterol 26-hydroxylase, a bile acid biosynthetic enzyme. *J Biol Chem*, 1989;264: 8222-9.
19. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*, 1991;266:7779-83.
20. Björkhem I, Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010;396:46-9.
21. Wong JC, Walsh K, Hayden D, et al. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*, 2018;41: 647-56.
22. Monteiro-Cardoso VF, Corliano M, Singaraja RR. Bile Acids: A Communication Channel in the Gut-Brain Axis. *Neuromolecular Med*, 2021; 23:99-117.
23. Inoue K, Kubota S, Seyama Y. Cholesterol induces apoptosis of cerebellar neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999;256:198-203.
24. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*, 2016;39:75-83.
25. Dell'Aversano Orabona G, Dato C, Oliva M, et al. Multi-imaging study in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis: radiology, clinic and pathology correlation of a rare condition. *BJR Case Rep*, 202;6:20190047.
26. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology*, 2019;92:e83-e95.
27. Berginer VM, Foster NL, Sadowsky M, et al. Psychiatric disorders in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Psychiatry*, 1988;145:354-7.
28. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, et al. Severe Neonatal Cholestasis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Genetics, Immunostaining, Mass Spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017; 65:561-8.

29. Abate M, Salini V, Andia I. Tendons Involvement in Congenital Metabolic Disorders. *Adv Exp Med Biol*, 2016;920:117-22.
30. Pilo B, de Blas G, Sobrido MJ, et al. Neurophysiological study in cerebrotendinous xanthomatosis. *Muscle Nerve*, 2011;43:531-6.
31. Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV, et al. Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav*, 2012. 24:380-1.
32. Rossi M, Wainsztein N, Merello M. Cardiac Involvement in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract*, 2021;8:651-68.
33. Saute JA, Giugliani R, Merkens LS, et al. Look carefully to the heels! A potentially treatable cause of spastic paraplegia. *J Inherit Metab Dis*, 2015;38:363-4.
34. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci*, 2017;383: 18-25.
35. Atallah I, Millán DS, Benoît W, et al. Spinal cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and literature review. *Mol Genet Metab Rep*, 2021;26:100719.
36. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, et al. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurol Sci*, 2020;41:943-9.
37. Berginer VM, Gross B, Morad K, et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*, 2009;123:143-7.
38. Degos B, Nadjar Y, Amador Mdel M, et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis*, 2016;11:41.
39. Fridakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry*, 2013;3:e302.
40. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, et al. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*, 2014;37:421-9.
41. Mandia D, Chaussenot A, Besson G, et al. Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults. *J Neurol*, 2019;266:2043-50.
42. Amador MDM, Masingue M, Debs R, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis*, 2018;41:799-807.
43. Schubring SR, Fleischer W, Lin JS, et al. The bile steroid chenodeoxycholate is a potent antagonist at NMDA and GABA(A) receptors. *Neurosci Lett*, 2012;506:322-6.
44. Duell PB, Salen G, Eichler FS, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol*, 2018;12:1169-78.

45. Stelten BML, Lycklama À Nijeholt GJ, Hendriks E, et al. Long-term MRI Findings in Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis Treated With Chenodeoxycholic Acid. *Neurology*, 2022;99:559-66.
46. Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, et al. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr*, 2016;175:143-6.
47. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol*, 2013; 36:78-83.
48. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci*, 1994;125:22-8.
49. Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, et al. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci*, 2003;216:179-82.
50. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, et al. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci*, 2004;25:185-91.
51. Pierre G, Setchell K, Blyth J, et al. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inher Metab Dis*, 2008;31:S241-5.
52. Polak Y, Jacobs BAW, Kemper EM. Pharmacy Compounded Medicines for Patients With Rare Diseases: Lessons Learned From Chenodeoxycholic Acid and Cholic Acid. *Front Pharmacol*, 2021;12:758210.
53. Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*, 2004;53:556-62.
54. Cao LX, Yang M, Liu Y, et al. Chinese patient with cerebrotendinous xanthomatosis confirmed by genetic testing: A case report and literature review. *World J Clin Cases*, 2020;8:5446-56.
55. Porter FD, Scherrer DE, Lanier MH, et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med*, 2010;2:56ra81.
56. Küçükçongar Yavaş A, Çavdarlı B, Ünal Uzun Ö, Uet al. A novel etiologic factor of highly elevated cholestanol levels: progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020;33:665-9.
57. Gelzo M, Di Taranto MD, Sica C, et al. Age-related changes of cholestanol and lathosterol plasma concentrations: an explorative study. *Lipids Health Dis*, 2019;18:235.
58. Siman-Tov T, Meiner V, Gadoth N. Could steroids mask the diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis? *J Neurol Sci*, 2006;243:83-6.

59. Lütjohann D, Stellaard F, Björkhem I. Levels of 7 α -hydroxycholesterol and/or 7 α -hydroxy-4-cholest-3-one are the optimal biochemical markers for the evaluation of treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol*, 2020; 267:572-3.
60. Zhang Y, Sun YM, Li H. Teaching NeuroImage: Symmetric Deep Cerebellar White Matter T2 and Susceptibility-Weighted Imaging Hypointense Lesions in a Case of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurology*, 2021;97:e968-e9.
61. Ma C, Ren YD, Wang JC, et al. The clinical and imaging features of cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2021;100:e24687.
62. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. *Febs j*, 2012; 279:1516-33.
63. Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, et al. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *Journal of Human Genetics*, 2018; 63:271-80.
64. Smalley SV, Preiss Y, Suazo J, et al. Novel splice-affecting variants in CYP27A1 gene in two Chilean patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Genet Mol Biol*, 2015;38:30-6.
65. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol*, 2002; 59:527-9.
66. Björkhem I, Diczfalussy U, Lövgren-Sandblom A, et al. On the formation of 7-ketocholesterol from 7-dehydrocholesterol in patients with CTX and SLO. *J Lipid Res*, 2014;55:1165-72.
67. Pedley TA, Emerson RG, Warner CL, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *Ann Neurol*, 1985; 18:517-8.
68. Teive HAG, Camargo CHF, Pereira ER, et al. Inherited metabolic diseases mimicking hereditary spastic paraplegia (HSP):a chance for treatment. *Neurogenetics*, 2022;23:167-77.
69. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX):a modified Delphi study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021;16:353.
70. Eliaçık S, Çil G. Case of cerebrotendinous xanthomatosis with giant xanthomas and literature review. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2023;59:52.
71. Sasamura A, Akazawa S, Haraguchi A, et al. Late-onset Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med*, 2018;57:1611-6.
72. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis*, 2010;5:14.

73. Freedman SF, Brennand C, Chiang J, et al. Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis Among Patients Diagnosed With Acquired Juvenile-Onset Idiopathic Bilateral Cataracts. *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:1312-6.
74. Fernández-Eulate G, Martin GC, Dureau P, et al. Prospective cholestanol screening of cerebrotendinous xanthomatosis among patients with juvenile-onset unexplained bilateral cataracts. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17:434.
75. Dutta AK, Danda S, Muthusamy K, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: Possibility of founder mutation in CYP27A1 gene (c.526delG) in Eastern Indian and Surinamese population. *Mol Genet Metab Rep*, 2015;3:33-5.
76. Degrassi I, Amoruso C, Giordano G, et al. Case Report: Early Treatment With Chenodeoxycholic Acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting as Neonatal Cholestasis. *Front Pediatr*, 2020;8:382.
77. Atilla H, Coskun T, Elibol B, et al. Prevalence of cerebrotendinous xanthomatosis in cases with idiopathic bilateral juvenile cataract in ophthalmology clinics in Turkey. *J aapos*, 2021;25:269.e1-.e6.
78. Guerrera S, Stromillo ML, Mignarri A, et al. Clinical relevance of brain volume changes in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010;81:1189-93.
79. Pramparo T, Steiner RD, Rodems S, et al. Allelic prevalence and geographic distribution of cerebrotendinous xanthomatosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2023;18:13.
80. Tunçbilek E, Özgüç M. Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediatr*, 2007;49:353-9.
81. Hamamy H. Consanguineous marriages : Preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genet*, 2012;3:185-92.
82. Bhinder MA, Sadia H, Mahmood N, et al. Consanguinity: A blessing or menace at population level? *Ann Hum Genet*, 2019;83:214-9.
83. Merten M. Keeping it in the family: consanguineous marriage and genetic disorders, from Islamabad to Bradford. *Bmj*, 2019;365: l1851.
84. Kars ME, Başak AN, Onat OE, et al. The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021;118.
85. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, et al. A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. *Turk J Haematol*, 2018;35:12-8.
86. Yaylacioglu Tuncay F, Guntekin Ergun S, Oner A, et al. Inherited eye diseases in Turkey: Current approaches and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020;184:773-81.
87. Haryanyan G, Ozdemir O, Tutkavul K, et al. The rare rs769301934 variant in NHLRC1 is a common cause of Lafora disease in Turkey. *J Hum Genet*, 2021;66:1145-51.

88. Dong W, Kaymakcalan H, Jin SC, et al. Mutation spectrum of congenital heart disease in a consanguineous Turkish population. *Mol Genet Genomic Med*, 2022;10:e1944.
89. Özdoğan S, Saymaz C, Yaltırık CK, et al. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis: Haberland Syndrome. *Am J Case Rep*, 2017;18:1271-5.
90. Topcu M, Yalnizoğlu D. Developmental abnormalities and mental retardation: diagnostic strategy. *Handb Clin Neurol*, 2013;111:211-7.
91. Doğulu N, Kose E, Tuna Kirsacıoğlu C, et al. Co-Occurring Atypical Galactosemia and Wilson Disease. *Mol Syndromol*, 2022;13:454-8.
92. Köroğlu Ç, Baysal L, Cetinkaya M, et al. DNAJC6 is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013;19:320-4.
93. Hiz Kurul S, Oktay Y, Töpf A, et al. High diagnostic rate of trio exome sequencing in consanguineous families with neurogenetic diseases. *Brain*, 2022;145:1507-18.
94. Heyne HO, Karjalainen J, Karczewski KJ, et al. Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale. *Nature*, 2023;613:519-25.