



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

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BALCALI
HASTANESİNDE TAKİP EDİLEN SİSTİNOZİS TANILI
HASTALARIN GENOTİP, FENOTİP, TEDAVİ VE UZUN
DÖNEM PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sonay DURAN YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halise Neslihan ÖNENLİ MUNGAN**

ADANA-2022



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

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BALCALI
HASTANESİNDE TAKİP EDİLEN SİSTİNOZİS TANILI
HASTALARIN GENOTİP, FENOTİP, TEDAVİ VE UZUN
DÖNEM PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sonay DURAN YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halise Neslihan ÖNENLİ MUNGAN**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim ve tez çalışması süresince bilgisi, özverisi, hoşgörüsü ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren, meslek hayatımın her aşamasında örnek alacağım kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Halise Neslihan ÖNENLİ MUNGAN'a teşekkürlerimi, sevgimi ve saygımı sunmak isterim.

Çalışmam süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sorduğum her soruya içtenlikle cevap veren, bana aile sıcaklığını hissettiren Doç. Dr. Deniz KOR, Öğr. Gör. Dr. Fatma Derya BULUT'a teşekkür ederim.

Manevi destekleri ile her zaman yanımda olduklarını bildiğim Uzm. Dr. Esra KARA, Uzm. Dr. Burcu KÖŞECİ, Uzm. Dr. Ezgi BURGAÇ, Uzm. Dr. İrem KAPLAN'a teşekkürü borç bilirim.

Öğrenmeyi istediğimde her zaman kapısını çalabildiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT ve Doç. Dr. Bahriye ATMIŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Elif ERDEM'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince EMG çalışmam konusunda bana yardımcı olan, Nöroloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BALAL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren üyesi olmaktan mutluluk ve onur duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, çalışmaktan keyif aldığım değerli yandal asistan abla ve ağabeylerime, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zor zamanlarımda yanımda olan, gece gündüz fark etmeksizin telefonun ucunda olduğunu bildiğim canım arkadaşım Perihan EŞSİZÖĞLU'na teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteğini ve sevgisini esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını bildiğim canım aileme, anlayışıyla, sabrıyla her anımda yanımda olan sevgili eşim Kemal YILMAZ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.3. Genetik ve Patofizyoloji.....	7
2.4. Sistinozis Tipleri	9
2.5. Klinik Bulgular	10
2.5.1. Böbrek Tutulumu	10
2.5.2. Böbrek Dışı Tutulumlar	13
2.5.2.1. Göz	13
2.5.2.2. Endokrin Sistem	15
2.5.2.3. Santral Sinir Sistemi	19
2.5.2.4. Gastrointestinal Sistem	21
2.5.2.5. İskelet Sistemi	22
2.5.2.6. Kardiyovasküler Sistem.....	25
2.5.2.7. Hematolojik Sistem	25
2.6. Tanı	26
2.7. Tedavi.....	27
2.7.1. Semptomatik Tedavi	28
2.7.2. Özgün Tedavi.....	30
2.8. Prognoz	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35

3.1. Araştırmanın Özellikleri.....	35
3.2. Antropometrik Ölçümler	35
3.3. Göz Muayenesi.....	36
3.4. Laboratuvar Değerlendirme	36
3.5. Total ve Serbest Karnitin	37
3.5.1. Örnek Hazırlama	37
3.5.2. Serbest Karnitin Çalışma Prosedürü	37
3.5.3. Total Karnitin Çalışma Prosedürü.....	37
3.6. Lökosit İçi Sistin Düzeyi.....	38
3.6.1. Örnek Hazırlanması	38
3.6.2. Protein Tayini.....	38
3.6.3. Lökosit İçi Sistin Çalışma Metodu.....	38
3.7. Radyolojik Değerlendirme	39
3.7.1. Direkt Grafi	39
3.7.2. Ultrasonografi	39
3.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	39
3.8. Böbrek Biyopsisi.....	40
3.9. Zekâ ve Gelişim Testleri	40
3.10. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	40
3.11. İşitme Testi.....	41
3.12. Elektromiyografi (EMG).....	41
3.13. Ekokardiyografi.....	41
3.14. Genetik Analiz	42
3.14.1. DNA İzolasyonu	42
3.14.2. Primerlerin Tasarımı	42
3.14.3. Yeni Nesil Dizi Analizi.....	42
3.14.4. MiSeq İş Akışı	42
3.15. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇLAR.....	115
7. KAYNAKLAR	124

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sistinozis hastalarının demografik verileri	44
Tablo 2.İnfantil ve juvenil tip sistinozis hastalarının demografik verileri.....	45
Tablo 3. Hastaların ilk başvuruda aldıkları tanılar	46
Tablo 4. Hastaların başvuru yakınmaları.....	47
Tablo 5. Hastaların organ ve sistem tutulum	49
Tablo 6. Hastaların ilk başvurudaki göz, endokrin, iskelet, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulum bulguları	50
Tablo 7. Hastaların son başvurudaki göz, endokrin sistem, iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulum verileri	51
Tablo 8. Hastalarda saptanan diğer renal bulguların dağılımı	51
Tablo9. Hastalık tipine göre organ ve sistem tutulum bulguları	53
Tablo 10. Hastalarda insidental olarak saptanan kardiyak patolojiler	53
Tablo 11. Hastalarda bulunan eksorunlar.....	54
Tablo 12. On sekiz yaş altındaki hastaların başvuru ve son kontroldeki büyüme ölçütlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 13. Hastaların başvuru ve son kontroldeki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması	56
Tablo 14. Hastaların ilk başvuru ve son kontroldeki GFR değerlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 15. Renal replasman tedavisi ve böbrek nakli ihtiyacı olmayan hastaların KBH gelişme durumlarına göre ilk ve son başvurularındaki GFR değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 16. Tanı yaşının, başvuru ve son kontroldeki antropometrik veriler, KBH, GFR, tanı ve son lökosit sistin düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	58
Tablo 17. Hastalık tipine göre ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması	59
Tablo 18. İlk başvuruda ölçülen lökosit sistin düzeyleri ile ilk ve son başvurudaki organ tutulumları arasındaki ilişki	60
Tablo 19. Son başvuruda ölçülen lökosit sistin düzeyleri ile ilk ve son başvurudaki organ tutulumları arasındaki ilişki	61
Tablo 20. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile ilk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasındaki ilişki	62
Tablo 21. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasındaki ilişki	62
Tablo 22. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile ilk başvurudaki sistemik sistagon dozları arasındaki ilişki	62
Tablo 23. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile son başvurudaki sistemik sistagon dozları arasındaki ilişki	63
Tablo 24. Hastaların son başvurudaki total ve serbest karnitin düzeyleri	63
Tablo 25. İlk ve son başvurudaki glomerüler filtrasyon hızlarının; lökosit sistin düzeyleri, antropometrik veriler ve total-serbest karnitin ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	64
Tablo 26. İlk ve son başvurudaki sistagon dozlarının; KBH gelişen yaş, GFR hızları, lökosit sistin düzeyleri ve antropometrik veriler ile ilişkisinin değerlendirilmesi	64
Tablo 27. Hastalara ilk başvuruda uygulanan tedaviler	65
Tablo 28. Hastalara son başvuruda uygulanan tedaviler	65
Tablo 29. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların klinik ve antropometrik verileri.....	66
Tablo 30. Böbrek nakli yapılan hastaların klinik ve antropometrik verileri	68
Tablo 31. Böbrek nakli olan hastaların ilk ve son başvurudaki antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması	70
Tablo 32. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan ve olmayan KBH hastalarının tanı yaşı ve lökosit sistin düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 33. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların ilk ve son başvurudaki antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması.....	71

Tablo 34. Böbrek nakli yapılmayan ve diyaliz ihtiyacı olmayan KBH hastalarının ilk ve son başvuru­daki antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması.....	71
Tablo 35. Hastalarda saptanan patojenik varyantlar ve protein mutasyonları	72
Tablo 36. Allel frekans analizi	73
Tablo 37. Patojenik varyant tipi ile KBH gelişme yaşı ve tanı yaşlarının karşılaştırılması	74
Tablo 38. Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşları, KBH gelişme yaşları ve renal replasman tedavi ihtiyaçlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 39. Hastaların ilk başvuru ve son başvuru­daki laboratuvar parametreleri	76
Tablo 40. Hastaların FSH, LH, Total Testosteron ve E2 düzeyleri.....	77
Tablo 41. Hastaların kemik dansitometri sonuçları, lökosit sistin düzeyleri, KBH gelişme yaşları, KBY gelişme yaşları ve son başvuru­daki boy SDS ve final boyları	79
Tablo 42. Elektromiyografi uygulanan hastaların sonuçları, ilk ve son başvuru­daki lökosit sistin düzeyleri patojenik varyant tipleri ve tanı yaşları, KBH ve KBY gelişen yaş	81
Tablo 43. Beyin MRG uygulanan hastaların sonuçları, ilk ve son başvuru­daki lökosit sistin düzeyleri, patojenik varyant tipleri, tanı, MRG yapılan, KBH ve KBY gelişen yaşları.....	83
Tablo 44. Psikometrik değerlendirme uygulanan hastaların psikometrik değerlendirme sonuçları ve ilk ve son başvuru­daki lökosit sistin düzeyleri.....	84
Tablo 45. Psikometrik değerlendirmede orta ve ağır zekâ geriliği olan hastaların tanı yaşları, MRG, EMG sonuçları ve diğer organ tutulumları	86
Tablo 46. Hastalara uygulanan elektromiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve psikometrik değerlendirme sonuçlarına göre ilk ve son başvuru­daki lökosit sistin düzeylerinin karşılaştırılması.....	87
Tablo 47. Kardeş hastaların tanı yaşları, güncel yaşları, ilk ve son başvuru­daki lökosit sistin düzeyleri, KBH ve KBY gelişme yaşları, ilk ve son başvuru­daki organ tutulumları	89

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sistin transportu, sistinosin ve lizozomal H -ATPase arasındaki ilişki.....	5
Şekil 2. Nefropatik sistinozis semptomları.....	6
Şekil 3. Nefropatik sistinozisli hastaların dokularında sistin kristalleri (a: karaciğer, b: böbrek, c: kornea, d: kemik iliği)	8
Şekil 4. (A) Elektron mikroskobu. Sistin kristalleri olmadan distal tübüllerde değişiklikler. Distal tübüllerin genişlemesi ve atrofisi. (B) Elektron mikroskobu. Glomerüler bazal membran boyunca ayaklı projes kaybı	11
Şekil 5. Korneada sistin kristalleri (Yarık lamba muayenesi)	14
Şekil 6. El bileklerinde genişleme	23
Şekil 7. Harrison oluğu	23
Şekil 8. Kas atrofisi ve kemik deformasyonu (genu valgum)	23
Şekil 9. Aktif raşitizm, kemik yoğunluğunda azalma, metafizlerin genişlemesi, diyafizler hattın düzensizliği	24
Şekil 10. CMBD'nin sebepleri ve klinik prezentasyonu	24
Şekil 11. Hastaların juvenil ve infantil hastalık tipine göre dağılımları.....	45
Şekil 12. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı	47
Şekil 13. Sol el bileği grafisi (çanaklaşma, osteopeni)	48
Şekil 14. Hastaların ilk ve son başvuru organ ve sistem tutulum oranları.....	49
Şekil 15. Hastalarda saptanan renal bulguların dağılımı.....	52
Şekil 16. İlk ve son başvurudaki boy-SDS değerleri	54
Şekil 17. İlk ve son başvurudaki ağırlık-SDS değerleri	55
Şekil 18. İlk ve son başvurudaki vücut kitle indeksi değerleri	56
Şekil 19. Hastaların hastalık tiplerine göre ilk başvuru ve son kontroldeki GFR değerleri	57
Şekil 20. Hastaların takip yıllarına göre saptanan ortalama lökosit sistin düzeyleri.....	58
Şekil 21. Böbrek nakli yapılan ve yapılmayan KBH/KBY hastalarının lökosit sistin düzeyleri.....	69
Şekil 22. Böbrek nakli yapılan ve normal böbrek fonksiyon testi olan hastalarının lökosit sistin düzeyleri.....	69
Şekil 23. Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşları ve KBH gelişme yaşları	75
Şekil 24. Hasta 6'nın DXA sonucu.....	78

RESİMLER LİSTESİ

Resim No

Sayfa No

Resim 1.Sistinozis tanılı 4 yaşında kızçocuğu	50
Resim 2. Sistinozis tanılı ileri derecede boy kısalığı ve riketse sahip 2 kardeş	55



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABR	: İşitsel Beyin Sapı Yanıtı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALP	: Alkalen Fosfataz
BH	: Büyüme Hormonu
BHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
BMD	: Bone Mineral Density
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CK	: Kreatin Kinaz
CKD	: Kronik Böbrek Hastalığı
CKD-MBD	: Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili Mineral ve Kemik Bozuklukları
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
CMBD	: Sistinozisin Metabolik Kemik Hastalığı
cr	: Kreatinin
dk	: Dakika
dL	:Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DTT	: Dithiothreitol
DXA	: Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometresi
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmünoassay
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic Acid
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ERA-EDTA	:Avrupa Böbrek Derneği-Avrupa Diyaliz ve Organ Nakli Derneği

ESPE	: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği
E2	: Östradiol
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gr	: Gram
HGMD	: Human GenomeMutation Database
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HR-pQCT	: Yüksek Çözünürlüklü Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
IF	: İmmünofloresan
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IQ	: Intelligence Quotient
K	: Potasyum
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KF	: Kısalma Fraksiyonu
kg	: Kilogram
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
L	: Litre
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometrisi
LDH	: Lizozomal Depo Hastalığı
LH	: Lüteinizan Hormon
mg	:Miligram
mmol	: Milimol
mM	: Milimolar
mL	: Mililitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Kütle Spektrometrisi
m²	: Metrekare
Na	: Sodyum
NBS	: Yenidoğan Tarama Programları

ng	: Nanogram
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
nmol	: Nanomol
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OMIM	:Online Mendelian Inheritance in Man
P	: Fosfor
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTH	: Parathormon
RCM	: Reflektans(yansıma) Konfokal Mikroskop
rhBH	: Rekombinant İnsan Büyüme Hormonu
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SD	: Standart Deviyasyon
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDS	:Standart Deviyasyon Skoru
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TUİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
T₄	: Tiroksin
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WISC-R	: Wechsler Zekâ Testleri

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde Takip Edilen Sistinozis Tanılı Hastaların Genotip, Fenotip, Tedavi ve Uzun Dönem Prognozlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Sistinozisle takip edilen hastaların demografik, genetik özellikleri, başvuru-son kontroldeki sistem tutulumları, tedavi yanıtlarıyla böbrek tutulumları incelenmesi amaçlandı. Klinik bulgularla tanı yaşı, tanı-takipteki sistin düzeylerinin ilişkisi araştırıldı. Genotip-fenotip ilişkisi, kemik sağlığı ve nörolojik tutulum açısından hastalar incelendi.

Gereç ve Yöntem: 2000-2021 arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Başvuru-tanı yaşları, anne-baba akrabalıkları, aile öyküleri, başvuru yakınmaları, ilk-son başvurudaki antropometrik verileri, böbrek fonksiyonları, sistemik bulguları, lökosit sistin düzeyleri, serebral görüntülemeleri, elektromiyografi, kemik mineral yoğunlukları, işitme, zekâ ve gelişim testleri, gonad ve tiroid hormon sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Elli bir hastanın %51'i kadın, %49'u erkek, %88,2'si infantil, %11,8'i juvenil tipteydi. Akraba evliliği %84,3, aile öyküsü %39,2 oranlarındaydı. Juvenil tipteki hastalarda son başvuru glomerüler filtrasyon hızlarında anlamlı bir düşüş olduğu görüldü($p=0,028$). Kronik böbrek hastalığı gelişen yaşla tanı yaşı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi($r=0,512$; $p=0,008$). İlk başvuru lökosit sistin düzeylerinin endokrin sistem tutulumu olanlarda yüksek olduğu görüldü($p=0,040$). Altı hastada osteopeni, 4 hastada osteoporoz, üç hastada nöropati, 1 hastada miyopati vardı. DENVER-II testinde 8 hastada kişisel-sosyal, ince motor, kaba motor ve dil gelişiminde gerilik bulundu. Değişen derecelerde mental etkilenim 12 hastada vardı. En sık patojenik varyantlar; c.451A>G(%41,2), c.681G>A(%39,2), c.834_842del(%15,7) idi. c.451A>G varyantında tanı ve kronik böbrek hastalığı gelişme yaşı geçti. Sekiz kardeş çiftin laboratuvar, klinik, böbrek fonksiyonları arasında anlamlı farklılıklar bulundu.

Sonuç: Çalışmamızla literatüre 1 yeni patojenik varyant eklendi. Infantil sistinozisle ilişkilendirilen c.451A>G varyantının juvenil tipteki 6 hastada olduğu görüldü. Mental etkilenimi olan en fazla sayıdaki hasta bildirildi. En fazla sayıyla kardeş hastalardaki farklılıklara dikkat çekildi. Tez çalışmamız ülkemizde yapılmış en kapsamlı çalışmalardan birisi oldu.

Anahtar kelimeler: Sistinozis, Sistin, CTNS, Kronik Böbrek Yetmezliği, Böbrek Nakli

ABSTRACT

Evaluation of Genotype, Phenotype, Treatment and Long-Term Prognosis of Patients with Cystinosis Followed in Çukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital

Aim: The aim was to examine the demographic, genetic characteristics, systemic involvements at first and last admission, treatment responses and renal involvement of patients followed-up with cystinosis. The relationship between clinical findings and age at diagnosis, cystine levels at diagnosis and follow-up were evaluated. The patients were assessed in terms of genotype-phenotype relationship, bone health and neurological involvement.

Material and Method: Patients followed-up between 2000-2021 were evaluated retrospectively. Age at first admission-diagnosis, parental consanguinity, positive family history, complaints at admission, anthropometric data at first and last admission, kidney functions, systemic findings, leukocyte cystine levels, cerebral imaging, electromyography, bone mineral densities, hearing, intelligence and development tests, gonad and thyroid hormone results were recorded.

Results: Of 51 patients, 51% were female, 49% male. 88.2% had infantile, 11.8% juvenile cystinosis. Parental consanguinity was 84.3% and positive family history was 39.2%. A significant decrease was observed in the glomerular filtration rates at the last admission in juvenile type patients ($p=0.028$). A positive correlation was observed between the age at which chronic kidney disease developed and the age at diagnosis ($r=0.512$; $p=0.008$). The leukocyte cystine levels were higher in those with endocrine system involvement at first admission. Six patients had osteopenia, 4 patients had osteoporosis, three patients had neuropathy, and 1 had myopathy. 8 patients had personal-social, fine motor, gross motor and language developmental delay detected by DENVER-II test. Varying degrees of mental retardation was present in 12 patients. The most common pathogenic variants in *CTNS* gene were c.451A>G (41.2%), c.681G>A (39.2%), c.834_842del (15.7%). Patients with c.451A>G variant had delay at the age at diagnosis and development of chronic kidney disease. Statistically significant differences were found between laboratory, clinical and kidney functions of eight sibling couples.

Conclusion: With our study, 1 new pathogenic variant was added to the literature. The c.451A>G variant associated with infantile cystinosis was seen in 6 patients with the juvenile type. The highest number of patients with mental involvement was reported. The differences in siblings with the highest number were noted. Our thesis study has been one of the most comprehensive studies done in our country.

Keywords: Cystinosis, Cystine, CTNS, Chronic Kidney Failure, Kidney Transplant

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistinozis, lizozomlardan sistin taşınmasının bozulmasına bağlı olarak meydana gelen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Sistinozis *CTNS* genindeki patojenik varyantlar sebebiyle meydana gelen monogenik bir hastalıktır. *CTNS*, sistinosin adı verilen bir lizozomal transmembran taşıyıcı proteini kodlamaktadır. *CTNS* genindeki patojenik varyantlar nedeni ile sistinosin görevini yapamaz ve hücre içinde sistin birikimi meydana gelir. Bu durum kristal oluşumuna, çeşitli doku ve organlarda hücre hasarına neden olmaktadır. Hastalığın şiddeti, sistin depolanma derecesine ve kalan sistin taşıma kapasitesine bağlıdır. Sistinozis hastalığının infantil, juvenil ve okuler olmak üzere 3 tipi vardır. Hastalığın tipleri başlangıç yaşları, tutulan organ ve sistemler ve semptomların şiddeti ile birbirinden ayrılabilirler.

İnfantil nefropatik sistinozis hastalığın en yaygın ve şiddetli formudur. Sistinozis hastalarının %95'ini oluşturur. İnfantil sistinozis multisistemik bir hastalık olmasına rağmen böbrekler ilk etkilenen organlardır. Hastalar yaşamlarının ilk yılı içinde büyüme geriliği, çok su içme/çok idrara çıkma, elektrolit denge bozuklukları ve rikets ile karakterize renal Fanconi sendromu tablosunda başvururlar. Sistinozisde renal tübül hasarı nedeni ile meydana gelen Fanconi sendromunda idrarda potasyum, sodyum, bikarbonat, fosfat, kalsiyum ve suyun atılmasına bağlı sıvı ve elektrolit dengesizlikleri meydana gelir. Fosfatüri, idrar D vitamini bağlayıcı protein kayıpları ve renal proksimal tübüllerdeki alfa-1 hidroksilaz enzim aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle renal D vitamini dönüşümü azalmakta, bu durum çocuklarda D vitamini dirençli hipofosfatemik riketse neden olmaktadır. Tanı anında genellikle böbrek tübül hasarı mevcuttur ve bu durum geri dönüşümsüzdür. Sistinozis doğal seyrinde, böbrek glomerüler hasarı nedeniyle yaklaşık 10 yaşına kadar diyaliz ve/veya böbrek nakil ihtiyacına yol açar. İnfantil sistinozis hastaları doğumda normal boy uzunluğu ve ağırlığa sahiptirler. Büyüme geriliği 6-12 ayda ortaya çıkar. İnfantil sistinozisli hastaların genellikle pigmentasyon kusuruna bağlı olarak soluk sarı saçları ve mavi gözleri vardır. Sistinozisin böbrek dışı belirtilerine neden olan ilerleyici sistin birikimi, diğer doku ve organlarda nispeten daha geç ortaya çıkan doku hasarına yol açar. Bu birikim, korneal tutuluma, hipotiroidi, diyabetes mellitus, hipergonadotropik hipogonadizm gibi endokrin sistem bulgularına

neden olabilir. Ayrıca hipotoni, tremor, konuşma gecikmesi, kaba ve ince motor fonksiyonlarda bozukluk, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış bozuklukları ve ensefalopati, miyopati gibi santral sinir sistemi tutulum bulguları görülebilir. Gastrointestinal sistem bulguları arasında kusma, barsak alışkanlıklarının değişmesi, karın ağrısı ve yutma disfonksiyonu en sık bildirilen yakınmalardır. Bunların dışında nadir olmakla beraber hastalarda hepatomegali, portal hipertansiyon ve ekzokrin pankreas yetmezliği görülebilir. İskelet sistemi tutulumu da böbrek dışı belirtilere yol açar. Nefropatik sistinoziste renal Fankoni sendromu, metabolik asidoza, hipofosfatemide ve 1,25 dihidroksivitamin D3'ün sentezinin azalmasına yol açar. Bu durum nefropatik sistinozisin en sık görülen iskelet sistemi bulgusu olan raşitizme neden olur. Hastalarda ayrıca renal osteodistrofi, sistinozisin metabolik kemik hastalığı (CMBD) meydana gelebilir.

Juvenil tip hastalığın %5 gibi küçük bir bölümünü oluşturur. Juvenil formdaki hastalar, izole asemptomatik proteinüri ve hafif renal Fankoni sendromundan aşikâr nefrotik sendroma kadar değişen klinik özellikler gösterirler. Genellikle ciddi bir büyüme geriliği gelişmez. Hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine gidiş hızı yavaş ve böbrek dışı komplikasyonları daha hafiftir.

Oküler sistinozis, korneada sistin birikimine bağlı fotofobi dışında sistemik organ hasarına neden olmayan benign bir varyanttır. Oküler form erişkin dönemde korneada sistin birikiminin tesadüfen saptanması ile ortaya çıkar. Bu hastalardaki *CTNS* geni patojenik varyantları rezidüel sistin transportuna izin vermektedir.

Sistinozis hastalığında erken tanı çok önemlidir. Erken tanı ile tedavinin başlanmasıyla hastalığın mortalitesi ve morbiditesi azalır. Sistinozis hastalığında tedavi semptomatik ve özgün tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Semptomatik tedavi; sıvı-elektrolit dengesinin idamesini, asit-baz dengesinin korunmasını, yeterli beslenmenin sağlanması, raşitizm gelişiminin önlenilmesi ve eksik hormonların yerine konulmasını hedeflemektedir. Sistinozisin doğal seyri, lizozomal sistin bağlayıcı bir tedavi olan oral sisteaminin (beta-merkaptamin) güncel kullanıma girmesiyle önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Sisteamin tedavisine yanıt, vücudun diğer dokularının sistin konsantrasyonunu yansıttığı düşünülen beyaz kan hücrelerindeki sistin seviyeleri ölçülerek izlenebilir. Hedef seviyeler genellikle $< 1,0 \text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg}$ proteindir. Lökosit sistin düzeylerinin ölçülmesiyle izlenen oral sisteamin tedavisi,

hastaların erişkinliğe kadar hayatta kalmalarını sağlar ve hastalığın geç komplikasyonlarını önler.

Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda sistinozis tanısı ile takip edilen 51 hastanın, demografik özelliklerinin, böbrek etkilenim derecelerinin, diğer sistem tutulum bulgularının, aldıkları tedavilerin, lökosit sistin düzeylerinin, genotipik özelliklerinin ve bunların birbirleriyle ve hastalığın zaman içindeki seyri ile ilişkilerini değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalardaki göz, endokrin sistem, santral sinir sistemi ve iskelet sistemi tutulum bulguları da detaylı olarak incelendi. Özellikle sistinozisde daha az oranda bildirilen nörolojik ve iskelet sistemi tutulum bulguları ve bunların lökosit sistin düzeyi ve tedavide kullanılan sistagon dozu ile ilişkileri de bu çalışma ile ayrıntılı olarak gözden geçirildi.

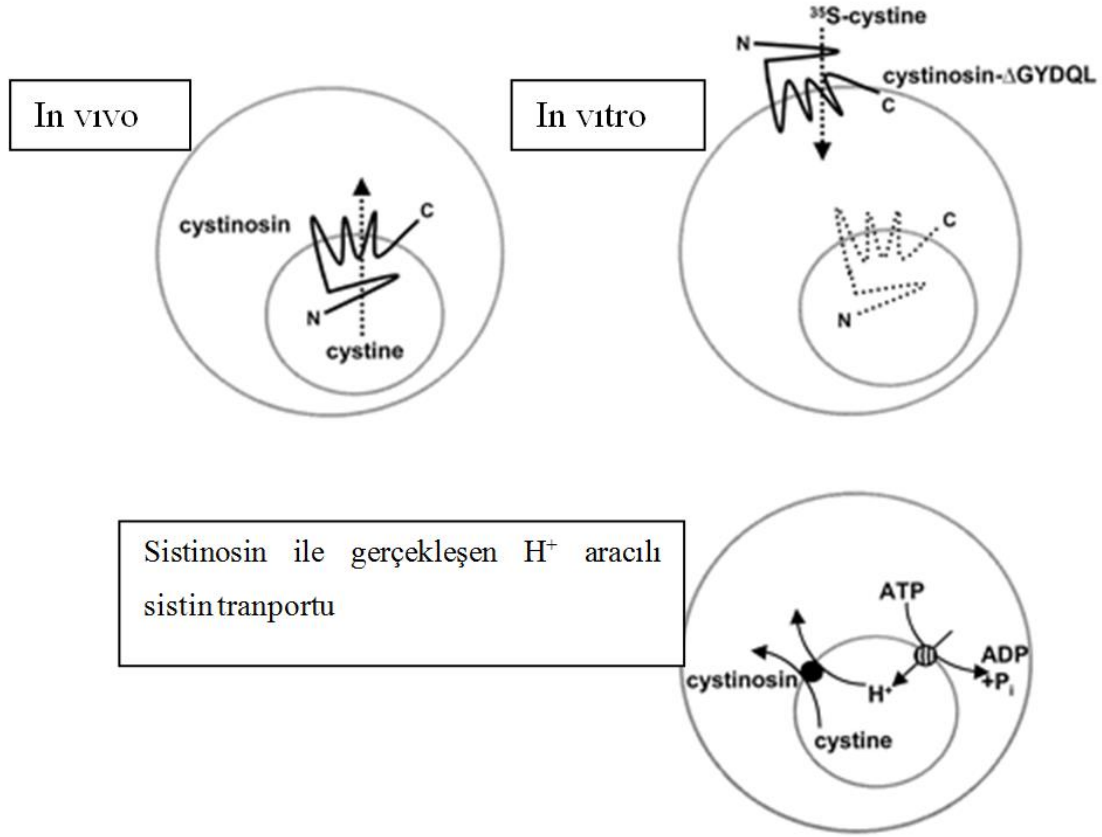
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Sistin, ilk kez 1810 yılında 36 yaşındaki bir erkek hastada görülen 18 gr ağırlığındaki bir mesane taşını inceleyen Sir W. H. Wollaston tarafından tanımlanan bir aminoasittir.¹ Sistinozis ise İsveçli biyokimyacı Emil Abderhalden tarafından 1903 yılında tanımlanmıştır.² Abderhalden, 21 aylıkken dehidratasyon ve büyüme geriliği ile kaybedilen bir hastanın postmortem incelemesinde karaciğer ve dalakta sistin kristallerinin birikimini göstererek hastalığı ailesel sistin hastalığı olarak adlandırmıştır.³ Hollandalı patolog George Lignac hastalığın sistemik tutulumunu raşitizm, böbrek hastalığı ve büyüme gelişme geriliği ile ilişkilendirmiştir. Bu nedenle sistinozis ilk olarak Abderhalden-Kaufmann-Lignac sendromu olarak adlandırılmıştır.^{4,5} 1930'lu yıllarda Avrupalı bir çocuk doktoru olan Guido Fanconi hastalığı sistin depo hastalığı olarak isimlendirmiş ve sistinin idrar ile atılımının yetersiz olduğunu göstermiştir.^{2,5}

Sistin, büyük ölçüde iki sistein molekülünün doğrudan oksidasyonu ile oluşur. Sistein, hem protein sentezinde bir öncüdür hem de protein hidrolizinin bir ürünüdür. Aynı zamanda, kükürt atomunu esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden türeterek de novo olarak da sentezlenir. Oksijen varlığında, sistein hızla sistine oksitlenir. Sistin iki karboksil grubu ve iki amin grubuna sahiptir. 37°C'de ve pH 7,3'te insan plazması yaklaşık 1,67 mM sistin çözebilir. Sistinin sulu solüsyondaki zayıf çözünürlüğü, sistinürde üriner kristallerin ve böbrek taşlarının oluşumunu açıklar.⁶ Sistinosin, sistin-proton ko-taşıyıcı olarak işlev görür ve lizozomlardan sistinini atılımını sağlar. Sistinoziste sistinosin eksikliği mevcuttur. Tüm doku ve organlarda lizozomal sistin birikimine neden olur ve sonuçta sistin kristalleri meydana gelir. Sistin taşınması sırasında in vivo sistinosin, lizozomal membranlarda bulunur. N-terminal bölgesi lizozomal lümene ve C-terminal kuyruğu sitozole doğru yönlendirilir. Sistinosinin sistini lizozomal lümeninden sitozole taşıdığı düşünülmektedir. İn vitro modelde, sistinosin-ΔGYDQL plazma zarına (dış yüzey) yeniden yerleşir ve hücre dışı ortam topolojik olarak lizozomal lümene eşdeğer olduğundan, sistinosin-ΔGYDQL,S-sistin'i hücre dışı ortamdaki sitozole taşımak için hareket eder. Lizozomun içi, zarda bulunan H⁺-ATPase tarafından asidifiye edilir. Sistinosin tarafından gerçekleşen lizozomal sistin

akışı, bir H^+ akışına bağlanır. Böylece sistin sistinosin aracılığıyla lizozomal H^+ -ATPase tarafından H^+ akışı ile sitozole yönlendirir (Şekil 1).^{7,8}



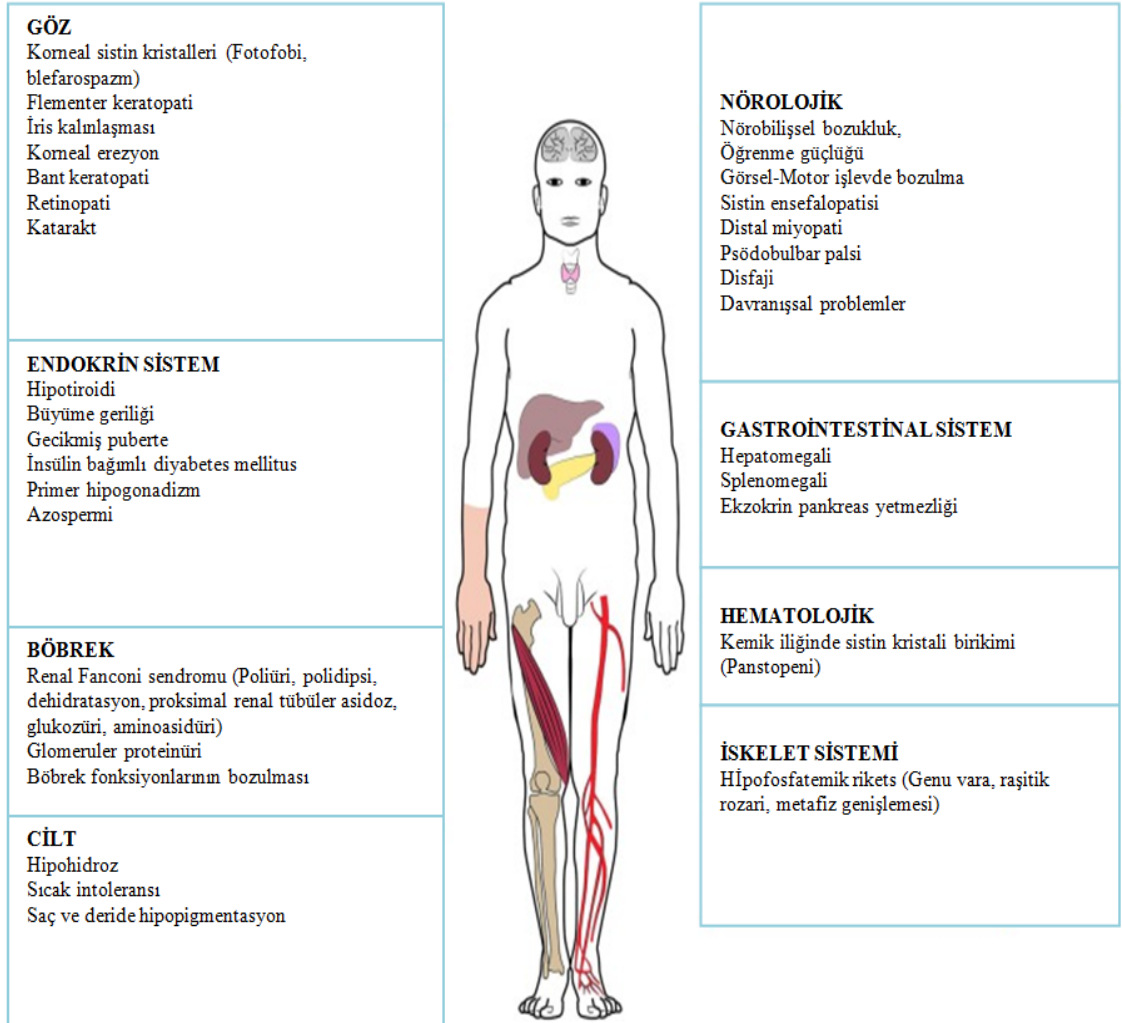
Şekil 1. Sistin transportu, sistinosin ve lizozomal H^+ -ATPase arasındaki ilişki^{7,8}

Schneider ve arkadaşları periferik kan lökositlerinde sistin düzeyinin ölçülerek hastalığın tanısının konulabileceğini göstermişlerdir.⁹ 1982 yılında hastalığın lizozomal membrandan taşınma kusuru nedeni ile ortaya çıktığı belirlenmiş ve 1998 yılında lizozomal sistin taşıyıcı protein olan sistinosini sentezlemekten sorumlu olan *CTNS* geni bulunmuştur.¹

Sistinozis, lizozomal membran taşıma proteinini olan sistinosin'deki kusur nedeni ile meydana gelen ve otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Sistinosin disfonksiyonu nedeni ile başta böbrek olmak üzere vücuttaki tüm organlar ve hücrelerde intralizozomal sistin birikimi olmakta ve çoklu organ disfonksiyonu gelişmektedir (Şekil 2).^{2,10}

2.2. Epidemiyoloji

Kuzey Amerika’da nefropatik veya klasik infantil sistinozinin insidansının 1:100000- 1:200000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹¹ Genel insidans oranları sırası ile Fransa, Avustralya, Almanya, Danimarka ve İsveç’te 1:167000, 1:192000, 1:179000, 1:115000 ve 1:260000 olarak bildirilmektedir.² Fransa’nın Brittany (1:26000) ve Kanada’nın Saguenay, Quebec (1:62500) bölgelerinde daha yüksek insidans mevcuttur.^{2,12} Sistinozis otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olduğu için akraba evlilikleri hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır. Bilinen en yüksek insidans oranı Birleşik Krallık’ın West Midlands bölgesinde yaşayan bir Pakistanlı etnik gruptadır (1:3600).² Türkiye’deki sıklık konusunda net bir veri yoktur.



Şekil 2. Nefropatik sistinozis semptomları¹⁰

2.3. Genetik ve Patofizyoloji

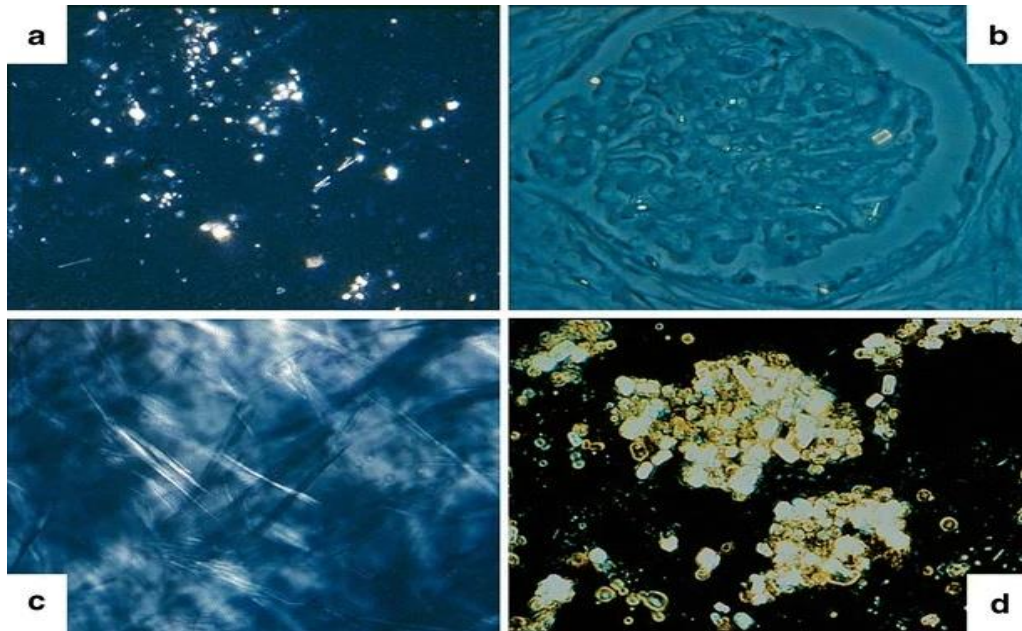
Lizozomlar makromoleküllerin sindiriminden sorumlu olan hücre içi enzim keseleridir. Hidrolitik parçalama işleminin ardından ortaya çıkan atık maddeler daha sonra hücre tarafından yeniden kullanılmak veya dışarıya atılmak üzere lizozom zarındaki özel taşıyıcılar yoluyla lizozomu terk ederler. Sistinozis lizozomal sistin transportunun bozukluğundan kaynaklanan kalıtsal multisistemik metabolik bir hastalıktır. Sistinozise neden olan *CTNS* geninin ve onun kodladığı sistinosin isimli proteinin ayrıntılı incelenmesinin ardından, sistinozis hastalığının moleküler temelleri daha iyi anlaşılmıştır.⁷ Sistinozis, sistinosin adı verilen yedi transmembran domaininden oluşan proteinin sentezinin kusurundan kaynaklanır.¹³ Sistinosin, sistin-proton ko-taşıyıcı olarak işlev gören ve lizozomlardan sistinini atılımını sağlayan, tüm vücut hücrelerinde eksprese edilen bir proteindir. Bu nedenle, sistinosin eksikliği, hemen hemen tüm doku ve organlarda lizozomal sistin birikimine ve sistin kristallerinin oluşumuna neden olur.¹⁴

Sistinozise bir lizozomal sistin-proton ortak taşıyıcısı olan sistinosini kodlayan *CTNS* genindeki (17p13.2) bi-alellik patojenik varyantlar neden olur. Sonuç olarak, sistin etkilenen hücrelerin lizozomlarında birikir ve düşük lizozomal pH'da sistin kristallerini oluşturur.² Dünya çapında sistinozis hastalarında 140'ın üzerinde patojenik *CTNS* gen varyantı rapor edilmiştir. Bunlar; 57 missense ve nonsense, 23 intronik patojenik varyant ile 45 delesyon, 13 insersiyon, 4 indel ve 3 promotör bölge patojenik varyantlarını kapsamaktadır. Genel olarak, *CTNS* genindeki patojenik varyantların önemli bir bölümünde genotip-fenotip ilişkisi vardır. Patojenik varyantların çoğu, infantil fenotipteki Amerika kökenli hastaların %50'sinde bulunan 57 kb'lik bir delesyondur. Her iki alleldeki şiddetli veya truncating (protein sentezi tamamlanmadan durma) şeklindeki patojenik varyantlar genellikle hastalığın şiddetli infantil formuyla ilişkilendirilirken, juvenil ve oküler sistinozis formları genellikle en az bir hafif patojenik varyantla ilişkili bulunmuştur.² Özellikle son on yılda, *CTNS* genindeki patojenik varyantlar hakkında artan sayıda yayın yapılmıştır. Moleküler tanı yapılma olanağı bulunmaması nedeniyle, Sahra-altı Afrika, Güneydoğu Asya ve Uzak Doğu gibi bölgelerde sistinozis hastalarının genetik spektrumu bilinmemektedir. Yeterli sayıda değerlendirme bulunmamakla birlikte Orta Doğu, Meksika ve Güney Afrika'dan yapılan son çalışmalar, bu ülkelerin çoğunda sistinozis sıklığının Avrupa ve Kuzey

Amerika'dan daha yüksek olduğunu göstermektedir.¹⁴ Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde birçok sistinozis hastası tanı alamadan hastalığın komplikasyonları nedeniyle genç yaşta kaybedilmektedirler.^{14,15}

Normalde sistinosin, sistini hücre içi lizozomlardan sitoplazmaya liganda özgü bir şekilde taşır. Hiçbir zaman klinik semptom göstermeyen ve sistinozis için heterozigot mutasyona sahip hastalar, normal sistin taşıma kapasitesinin yarısına sahiptir ve bu hücrel sistin düzeylerini normal aralıkta tutmak için yeterlidir. Hastalığın şiddeti, sistin depolanma miktarı ile doğrudan ve rezidüel taşıma kapasitesi miktarı ile ters orantılıdır. Modifiye edici genler veya çevresel etkiler gibi bazı faktörler de fenotipi etkileyebilmektedir.¹⁶

Bozulmuş lizozomal sistin taşınmasının önemli göstergesi, sistinin suda çözünürlüğünün yetersiz olmasının (~1mM) yol açtığı kristal oluşumudur. Kristaller genellikle altıgen veya dikdörtgen şekilde olup, bazen iğne benzeri de olabilirler (Şekil 3).¹⁶ Kristaller polarize ışık altında çift kırılırlar. Kristal oluşumunun miktarı bir dokuya verilen hasarın ciddiyeti ile ilişkili değildir. Örneğin; karaciğer ve bağırsakta çok miktarda hücre içi sistin kristali birikimi nadiren semptoma neden olur. Bu durum, bazı organların geniş fonksiyonel rezervleri veya hızlı hücre dönüşüm oranları ile açıklanabilir. Fibroblastlar veya lenfoblastlar gibi hücreler yüksek sistin içeriğine sahiptirler, ancak kristal içermezler.¹⁶



Şekil 3.Nefropatik sistinozisli hastaların dokularında sistin kristalleri(a: karaciğer,b: böbrek,c: kornea,d: kemik iliği)¹⁶

2.4. Sistinozis Tipleri

Sistinozis, vücudun tüm hücrelerinde lizozomal sistin birikimi ile karakterize, lizozomal depo hastalıkları (LDH) ailesi içinde yer alan, otozomal resesif kalıtılan nadir bir metabolik hastalıktır. Hastalığın infantil/nefropatik/klasik, juvenil ve oküler olmak üzere 3 tipi vardır. Klinik olarak semptomların şiddeti ve başlangıç yaşı ile tipler birbirinden ayırt edilebilir.¹⁷

İnfantil nefropatikform (OMIM219800) sistinozis hastalarının %95'ini oluşturur ve klinik olarak en şiddetli formdur.¹⁴ İnfantil nefropatik sistinozisli hastalar tipik olarak yaşamlarının ilk yılı içerisinde ağır sıvı ve elektrolit denge bozuklukları, kusma, büyüme geriliği ve raşitizm ile karakterize Fankoni sendromu semptomları ile başvururlar. Renal Fankoni sendromu proksimal tübüllerin sıvıyı, elektrolitleri, bikarbonatı, kalsiyumu, glukozu, fosfatı, karnitini, aminoasitleri ve tübüler proteinleri yeniden absorbe etmedeki yetersizliği nedeniyle gelişmektedir. Laboratuvar bulguları hipokalemi, normal anyon açıklı metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipokalsemi, düşük karnitin düzeyleri ve daha az sıklıkla hiponatremi şeklindedir.² Tanı anında genellikle böbrekte tübüler hasar vardır ve büyük ölçüde geriye dönüşümsüzdür.⁵ Hastalık son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. İnfantil sistinozis hastaları doğumda normal boy uzunluğu ve ağırlığa sahiptirler. Büyüme geriliği 6-12 aylarda ortaya çıkar. İnfantil sistinozisli hastaların genellikle pigmentasyon kusuruna bağlı olarak soluk sarı saçları ve mavi gözleri vardır.¹⁸ Fosfatüri, idrar D vitamini bağlayıcı protein kayıpları ve renal proksimal tübüllerdeki alfa-1 hidroksilaz enzim aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle renal D vitamini dönüşümü azalmakta, bu durum çocuklarda D vitamini dirençli hipofosfatemik raşitizme, erişkinlerde osteomalaziye yol açmaktadır.² Sistin birikimi aynı zamanda çoklu organ disfonksiyonuna, fotofobi (korneada sistin kristali birikmesine bağlı (16 ay civarı)), körlük, hipotiroidi, hipogonadizm, diyabet, miyopati ve merkezi sinir sistemi sorunlarına yol açmaktadır.¹⁷

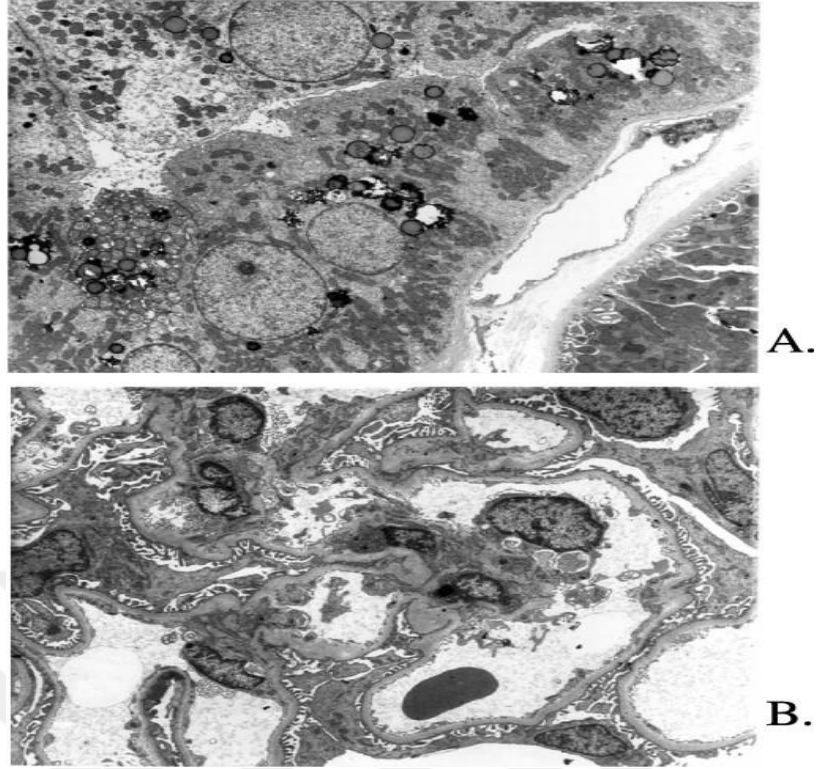
Juvenil (geç başlangıçlı) (OMIM219900) form hastalığın %5 gibi küçük bir bölümünü oluşturur. Juvenil formdaki hastalar, izole asemptomatik proteinüri, hafif renal Fankoni sendromundan aşikâr nefrotik sendroma kadar değişen klinik özellikler gösterirler. Genellikle ciddi bir büyüme geriliği gelişmez. Hastalığın son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek dışı komplikasyonlara ilerleme hızı da daha yavaştır.²

Oküler (non-nefropatik) sistinozis (OMIM219750) korneada sistin birikimine bağlı fotofobiye rağmen sistemik organ hasarına neden olmayan benign bir varyanttır. Oküler form erişkin dönemde korneada sistin birikiminin tesadüfen saptanması ile ortaya çıkar.⁵ Bu hastalardaki *CTNS* gen patojenik varyantları, rezidüel sistin transportuna izin vermektedir.¹⁹

2.5. Klinik Bulgular

2.5.1. Böbrek Tutulumu

Böbrekler sistin birikimine çok duyarlıdır ve böbrek hasarı üç evrede gerçekleşir. İlk olarak geri emilim yetersizliği ile birlikte olan tübüler hasar, ardından azalmış para-aminohippurik asit klirensi ile tübüler yetmezlik ve son olarak glomerüler yetmezlik gelişmektedir. Fankoni sendromu olarak bilinen bozulmuş tübüler geri emilim, proksimal kıvrımlı tübülün “kuğu boynu deformitesi” ile ilişkilidir. Bir sistinozis hastasının böbrek tübüleri, Fankoni sendromu bulguları başlamadan önce bile düzensiz ve gelişmemiş görünümündedir.⁶ Nefropatik sistinoziste, ilk olarak ortaya çıkan ve sistinozisin ana semptomu olan renal Fankoni sendromundaki proksimal tübül fonksiyon bozukluğunun karakteristik histopatolojik bulgusu olan ve proksimal tübüler hücrelerin kaybını tanımlayan kuğu boynu deformitesidir. Elektron mikroskopik incelemede tübüler hücrelerde sistin kristalleri izlenir.^{10,20} Eşzamanlı olarak saptanan bir başka histopatolojik bulgu olan fokal segmental glomeruloskleroz, klinik olarak glomerüler proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulmaya yol açar. Podositlerin tutulumuna bağlı olarakda glomerüler lezyonlar meydana gelir. Elektron mikroskopide, podositler hipertrofik ve çok çekirdekli olarak görünürler. Patognomonik özellik ise ayaksı çıkıntı kaybıdır (Şekil 4).¹⁰



Sekil 4.(A)Elektron mikroskobu. Sistin kristalleri olmadan distal tübüllerde değişiklikler. Distal tübüllerin genişlemesi ve atrofi.(B) Elektron mikroskobu. Glomerüler bazal membran boyunca ayakçı çıkıntı kaybı²⁰

Sistinozisli çocuklar başlangıçta Bartter sendromu, nefrojenik diyabet insipidus veya psödohipoaldosteronizm gibi tanılar alabilirler. Molekül ağırlığı 10 ile 50000 olan proteinlerin normalin elli katı miktarında atıldığı bir tübüler proteinüri gelişebilir. Toplam protein atılımı günde 5 gr'a kadar çıkabilir. Mikroskobik hematüri görülebilir. Sistinozis hastalarında daha nadir olarak böbreklerde kalsiyum oksalat taşları da rapor edilmiş ve nefrokalsinozis artmış kalsiyum atılımı ile ilişkilendirilmiştir.⁶

Sistinozis hastalığında ortalama fraksiyonel aminoasit atımları, arjinin için 0,10'dan, histidin için 0,71'e kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. Sağlıklı bireylerde, her aminoasidin %94-99'u yeniden emilmektedir. Sistinozisdeki aminoasidüri, 21 ölçülebilir aminoasidin ortalama 1 mmol/kg/gün üzerinde atılımı ile seyretmektedir. Bu oran normal aminoasit atılımının on katından fazladır.⁶

Tedavi edilmemiş nefropatik sistinozisli hastalarda, renal tübüler Fankoni sendromu belirtileri (proksimal tübüler disfonksiyon) altı aylıkken kendini göstermeye başlamaktadır. Fankoni sendromu, böbrek tübüllerinin suyu, elektrolitleri, bikarbonatı, fosfatı, kalsiyumu, glukozu, karnitin, aminoasitleri ve tübüler proteinleri yeniden

absorbe etmedeki yetersizliği ile klinik bulgulara neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş sistinozisli hastalarda şiddetli poliüri (2-6 L/gün), polidipsi, dehidratasyon ve hiperkloremik metabolik asidoz görülür. Poliürisi olan bir hastanın özellikle ishal/kusma ile seyreden bir gastrointestinal hastalık geçirmesi yaşamı tehdit eden hipovolemiye sebep olabilir.²¹ Sistinozisli hastalarda dehidratasyon sağlıklı çocuklara oranla daha hızlı gelişmekte ve yaşamı tehdit edebilmektedir.

Sistinozisde normal kan şekeri düzeyine rağmen, glukozüri ve poliüri birlikteliği juvenil başlangıçlı diyabetes mellitus tanısına neden olabilmektedir.

Fosfatüri, tipik metafiz genişlemesi, raşitik oluk, frontal çıkıntı, genu valgum ve yürümede bozulma ile birlikte olan hipofosfatemik raşitizme yol açar. Yüksek serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri aktif raşitizmin işaretidir.⁶ Sistinozisde D vitamini metabolitleri normaldir. Beslenme ile D vitamini ve kalsiyumun yeterli oranda alınamaması raşitizme eşlik eden nöbet ve tetaniye yol açabilir.²¹ Şiddetli hipokalemi kardiyak iletimi tehdit edebilir. Bazen hiponatremi ve hipomagnezemi de görülür.²¹

Serbest yağ asitlerinin mitokondriye taşınması için gerekli olan karnitin, normalde %97 oranında geri emilmektedir. Fankoni sendromu nedeniyle sistinozis hastalarında karnitin sadece %70'igeri emilebilmektedir. Bu durum plazma ve kasta karnitin eksikliğine neden olur. Sonuç olarak kaslarda lipid damlacıkları birikir ve kas zayıflığı gelişir.⁶

Sistinozis hastalarında böbreklerde L-sistin olarak tanımlanan kristaller bol miktarda bulunsa da sistinüride olduğu gibi böbrek taşları oluşmaz.

Raşitizm, tetani, asidoz ve diğer laboratuvar anormalliklerinin düzeltilmesi için böbrek kayıplarının yerine konulması ile düzenli ve süreğen bir şelasyon tedavisi gereklidir. Doğumdan hemen sonra tübüler hasar oluşmadan başlanan tedavi renal tübüler Fankoni sendromu bulgularını hafifletebilir. Bununla birlikte, çoğunlukla tanı yaşı olarak bildirilen 1 yaş civarında başlanan tedavi mevcut hasarı geri döndüremez.²¹ Sistinozisdeki ağır klinik bulgulardan sorumlu olan glomerüler hasarlanma tedavi almayan hastalarda hızlı bir şekilde ilerler. Patolojik olarak sistinotik böbrek, glomerüler epitelinin dev hücreli transformasyonu, jukstaglomerüler aparatın hiperplazisi/hipertrofisi ve sitoplazmik inklüzyonlar ile farklı yıkım aşamalarını sergilemektedir. Tedavi edilmeyen olgularda skar, fibrozis, kronik interstisyel nefrit ve tübüler dejenerasyon ile karakterize son dönem böbrek hastalığı (SDBH)

kaçınılmazdır.⁶ Tedavi edilmemiş nefropatik sistinoziste glomerüler fonksiyon yavaş yavaş bozulur ve yaklaşık on yaş civarında böbrek yetmezliğiyle sonuçlanır. Serum kreatinin konsantrasyonu beş yaşına kadar 1,0 mg/dL'yi geçmemelidir, ancak kreatinin değeri bir kez yükseldiğinde devamında katlanarak artar.²¹ Sistin birikimini önleyen şelasyon tedavisinin (oral sisteamin) erken dönemde başlanması glomerüler hasarın ilerlemesini yavaşlatarak böbrek nakli ihtiyacını geciktirebilir ya da ortadan kaldırabilir.²¹

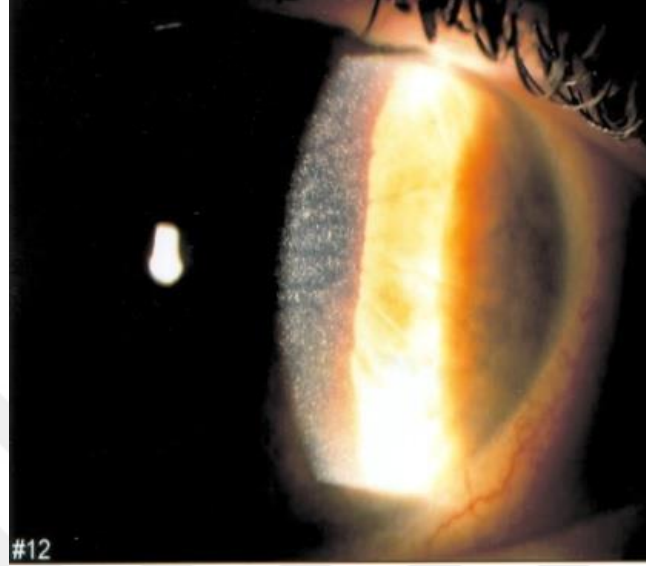
2.5.2. Böbrek Dışı Tutulumlar

Bir lizozomal depo hastalığı olan sistinozisin hemen hemen tüm doku ve organlarda sistin birikimi ile klinik bulgulara neden olmaktadır. Çoğu sistemik semptom hastalığın seyri sırasında görece geç olarak ortaya çıksa da, bu belirtilere neden olan patolojik süreçler daha erken başlamaktadır. Oral sisteamin tedavisi almayan veya tedaviye yeterli uyum göstermeyen hemen hemen tüm nefropatik sistinozisli hastalarda 30 yaşına kadar retinal, endokrinolojik, kemik ve nöromüsküler sistem gibi major böbrek dışı tutulumlar gelişmektedir.²

2.5.2.1. Göz

Başarılı böbrek nakli ve şelasyon tedavisinin başlamasından sonra sistinozis hastalarının yaşam süresi artmıştır. Yaşam süresinin uzaması ile birlikte hastalığın çoklu organ tutulumuna ait geç komplikasyonları daha çok görülmeye başlanmıştır.²² Adölesan ve erişkin hastalarda yüzeysel punktat ve filamenter keratopati sıklıkla görülürken, bant keratopati, periferik kornea neovaskülarizasyonu ve iris kalınlaşmasına bağlı posterior sineşi daha çok yaşlı hastalarda bulunur.² Böbrek nakli sonrası hastalarda en sık bant keratopatisi ve periferik kornea neovaskülarizasyonu rapor edilmiştir. Konjonktiva ve korneadaki sistin kristali birikimi sistinozisin patogonomik göz bulgularına neden olur. Bu birikim ilk olarak 1941'de Bürki tarafından tanımlanmış ve ardından yayınlanan tüm olgularda bildirilmiştir.²² Hastalığın infantil formunda böbrek hasarı hâkim bulgu olsa da, sistinozisin tüm formlarında göz (kornea, konjonktiva, iris, siliyer cisim, koroid, retina ve optik sinir) tutulum bulguları da görülür. En sık tanımlanan göz bulgusu, korneada sistin kristallerinin birikmesidir (Şekil 5).²⁰ Kristal oluşumunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.²³ Bu birikim, özellikle

prognoz iyileşip, yaşam beklentisi arttıkça hastaların hayat kalitesini etkileyen en önemli komplikasyonlardan biri haline gelmiştir. Fotofobi, görme bozukluğu ve nihayetinde körlüğe kadar ilerleyebilmektedir.²³



Şekil 5. Korneada sistin kristalleri (Yarık lamba muayenesi)²⁰

Korneal sistin kristalleri, yarık lamba incelemesiyle kolayca görülebilen, çok sayıda, iğne şeklinde ve refle veren opasiteler olarak görülürler. İnce, üniform iğne şekilli bir yapıya sahip olan kristaller, kornea içerisinde difüz olarak dağılmışlardır.²⁴ Karakteristik görünümleri ve dağılımları nedeniyle birkaç istisna dışında, diğer kristalli keratopatilerden kolaylıkla ayrılırlar. Korneada kristal birikimi bebeklik döneminde başlar ve 16 aylıkta belirgin hale gelir. Birikim ön periferden başlayıp arkaya merkeze doğru ilerler. Yaklaşık yedi yaşında, tüm periferik stroma ve endotelde sistin kristalleri birikmiş haldedir. Yirmi yaşına gelindiğinde ise tüm kornea stromasında kristaller görülebilir. Kristal birikimi periferde daha hızlı ilerler. Sistin kristallerinin yoğunluğunun artması, yaşı ilerlemiş ve tedavi edilmemiş sistinozis hastalarında çıplak gözle de kolayca fark edilebilen puslu bir kornea görünümüne neden olur.²² Kornea kristalleri başlangıçta asemptomatiktir, ancak yaşamın ilk birkaç yılında fotofobi gelişir. Fotofobinin şiddeti ortam ışığına göre değişir. Hemen hemen tüm hastalar yaşamın ilk on yılından sonra parlak ışıktan rahatsızlık duyarlar. Birçok hasta parlak ışıktaki koyu renk camlı gözlüğe ihtiyaç duyar ve bazılarında belirgin bir blefarospazm olur. Çoğunlukla 10 yaşından büyük hastalarda, yabancı cisim hissi ve ağrı ile birlikte

yüzeysel punktat keratopati görülür. Kornea kristalleri genellikle görme keskinliğini etkilemez, bu nedenle azalmış görme keskinliği varlığında başka nedenlerin de araştırılması önerilir.²² Konjonktivaya buzlu cam görünümü veren konjonktival kristaller yarık lamba biyomikroskopisinde görülen, daha beyaz ve kornea kristalleri kadar yüksek refle vermeyen özelliktedir. Bu nedenle daha az fotojeniktirler ve inflamasyona neden olmazlar.²²

Sistinozis hastalarında en sık görülen arka segment tutulumuna ait komplikasyon pigmenter retinopatidir. Bu bulgu korneal kristallerinin ortaya çıkmasından önce gelişmektedir. En erken olarak 5 hafta civarında saptandığı bildirilmiştir. Çoğunlukla yaşamın ikinci on yılından itibaren görme bozukluğuna sebebidir. Sistinozisli iki kardeşte daha 5 ve 10 haftalıkken fundoskopik retinal değişiklikler gözlendiği bildirilmiştir.²⁵ En yaygın olarak tanımlanan patoloji, pigmentli benekli depigmentasyon yamalarıdır. Pigment anormallliği erken evrelerde perifer ile sınırlıdır. Değişiklikler nazal segmentlere göre temporalde daha belirgin, bilateral ve simetrik görünüme sahiptirler. Çocuk büyüdükçe değişiklikler posteriyora doğru ilerler. Maküler anormallikler 6 yaş gibi erken yaşlarda bile tanımlanmıştır. Pigmenter retinopati klinik olarak renkli görme ve gece görmesinde problemlere neden olur.^{22,26}

2.5.2.2. Endokrin Sistem

i. Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği, nefropatik sistinozisin klinik tablosunun önemli bir bileşenidir. İntrauterin dönemde başlamamaktadır.⁶ Büyüme geriliği, sistinozisde diğer kronik böbrek hastalıklarına göre daha belirgindir ve multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir.²⁷ Hastalığın erken evrelerinde renal Fankoni sendromu, elektrolit dengesizliği, raşitizm, metabolik asidoz ve dehidratasyon ciddi büyüme geriliğine neden olurken, ilerleyen evrelerde yetersiz beslenme, hipotiroidi, kemik hastalığı ve erkek hastalarda hipogonadizm büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir.²⁷ Sistinozisli hastalarda beslenme sorunları çok yaygındır. Renal Fankoni sendromu ile ilişkili sıvı kaybı nedeniyle iştahsızlık, kusma ve şiddetli dehidratasyon epizodları görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksenindeki düzensizlikler de büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir.²⁸

Sistinozis hastalarında doğumda boy ve kilo normaldir. Yaşamın ilk yılında lineer büyüme azalmaya başlar. Boy bir yaşına kadar 3. persentile düşer. Şelasyon tedavisi almayan hastalarda, büyüme hızı normalin %50-75'i arasındadır. Hiç tedavi almamış sekiz yaşındaki bir hasta dört yaşındaki sağlıklı çocuk boyuna sahiptir. Glomerüler filtrasyon hızı 20 mL/dak/1,73 m²'nin üzerinde olduğunda bile boy uzama hızı, yaş ortalamasının iki ile üç standart sapma altındadır. Kemik yaşında boy yaşını izleyerek kısa sürede kronolojik yaşın gerisinde kalır. Boy ve kilo eşit oranda geri kaldığı ve baş çevresi korunduğu için hasta çocuklar görece makrosefalik görünürler.⁶ Birçok hastada, yeterli beslenme ve hastalığın metabolik kontrolünün iyi bir şekilde sağlanması, raşitizm veya hipotiroidi olmaması durumunda bile büyüme normalleşmemektedir.²⁷

Sisteaminin büyümeyi artırıcı bir etkisi olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu durum sisteaminin, BH salgılatıcı hormonun (BHRH) antagonisti olan somatostatinin düzeylerini azaltmasına bağlanmıştır.²⁹ Uzun kemiklerin büyüme plakları ve miyofibriller dâhil olmak üzere çeşitli organlardaki sistin depolanması da büyümeyi engeller. Sistinozisli hastalarda standart büyüme hormonu uyarı testi yapılmadan herhangi bir zamanda ölçülen büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.⁶

Böbrek nakli sonrasındaki izlemde sistinozisli hastalarının büyüme hızları ve son boyları konusunda birbirinden farklı sonuçlar rapor edilmiştir. 10-18 yaşları arasında böbrek nakli yapılmış hastalar için ortalama boy, yaşa göre olması gereken 50.p değerinin 20-30 cm altında kalmıştır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'nün (NICHD) bir çalışmasında, 18-34 yaş aralığındaki 36 erkek hasta değerlendirildiğinde, en uzun boyun 170 cm ve en kısa boyun 129 cm (148±10) olduğu ve bunun o toplum için beklenen ortalama yetişkin erkek boyunun yaklaşık 30 cm altında olduğu görülmüştür. Kadınlarda ise boyun 117-149 cm arasında (137±10) değiştiği saptanmıştır. Ergenlikten önce böbrek nakli yapılan çocukların büyüme atağı yaparak normale yakın bir boy uzunluğuna ulaşma şansı varken, 16 yaşından sonra nakil olan hastalar için bu olasılık uzak görünmektedir. Bir çalışmada böbrek nakli sonrası siklosporin A ve düşük doz prednizon alan sistinozis hastalarında normal büyümenin yakalandığı bildirilmiştir.⁶

Sistinoziste rekombinant BH (rhBH) tedavisi güvenli ve etkilidir. Tedavi ABD'de sistinoziste evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetmezliği gelişen olgular için onay almıştır.

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Küçük çocuklar BH'ye en iyi yanıtı renal replasman tedavisine başlamadan önce gösterdiklerinden, BH'u renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği gelişmeden önce verilmelidir. Uzun süreli BH tedavisi final boyu iyileştirmektedir.²⁷

ii. Hipotiroidi

Sistinozis hastalığında en çok bildirilen endokrinopati hipotiroididir.³⁰ Tiroid disfonksiyonu, böbrek disfonksiyonunu takip eder ve 5-10 yaşına kadar tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık %50'sinde gelişir. 1970 yılında, Chan ve arkadaşları, sistinozisde histolojik olarak tiroid bezindeki sistin kristali birikimini ve fibrozisi göstererek, primer hipotiroidiyi ilk tanımlayan kişiler olmuşlardır.³¹ Tiroid disfonksiyonunun patogenezi karmaşık olup, hastalığın erken döneminde artan hücre proliferasyonu ve endoplazmik retikulum stresi nedeniyle artmış apoptozis ve hızlanmış tiroisit sirkülasyonu, ardından da tiroglobulin üretimi ve iyodotiroglobulinin işlenmesindeki bozulmalar sorumlu tutulmuştur.²⁷ Sistinozisli çocuklarda sıklıkla foliküler hücrelerde atrofi ve kristal oluşumu primer hipotiroididen sorumlu olarak kabul edilmektedir.⁶ Otopsi yapılan olgularda, hipofiz bezinde hiperfonksiyone tirotroflarla birlikte tiroid bezlerinin foliküler atrofisi gösterilmiştir. Sistinozisli hastalarda tiroid hormonuna karşı hipofizer direnç olduğu da bildirilmiştir. Serum tiroid uyarıcı hormondaki (TSH) artış sıklıkla yüksek TSH-alfa seviyeleri ile ilişkilidir.¹⁶ Biyokimyasal olarak hipotiroidi genellikle ilk olarak yüksek tiroid uyarıcı hormon ve normal T4 düzeyleri (subklinik hastalık) ile kendini gösterir. Sonraki yıllarda hastalık tiroksin desteği gerektirecek kadar belirgin hipotiroidiye ilerler. Bazı hastalarda görülen tiroid hormon direnci hipo/hipertiroidizmin klinik veya biyokimyasal belirtileri olmadan yüksek TSH seviyeleri ile karakterizedir. Bu hastalarda, yeterli tiroksin desteği ile serum T4 düzeyleri normalin üst sınırına getirilse bile TSH normale dönmemektedir.²⁷

On yaşın üzerindeki 80 Kuzey Amerikalı hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %70'inden fazlasının tiroid hormon desteği ihtiyacı duyduğu ve ortalama tedavi başlama yaşının 10 olduğu bildirilmiştir.⁶ Sisteamin tedavisi sistinozisli hastaların çoğunda hipotiroidiyi önlemektedir.²⁷

iii. Diyabetes Mellitus

Pankreas, uzun süre devam eden sistin birikiminden etkilenebilir. Glukoz toleransındaki bozulma yetersiz insülin salınımından kaynaklanır ve böbrek nakli yapılan hastalarda verilen steroid tedavisi ile şiddetlenir.⁶ Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları hakkında sınırlı veri vardır. Bir çalışmada OGTT’de anormal yanıt oranı %20, bir başka çalışmada ise %80 olarak verilmiştir. Hiperglisemi sistinozisin uzun dönem komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Metabolik durum ile hasta yaşı veya böbrek nakli sonrasındaki süre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.³²

Sistinozisli 13 aylık bir bebekte diyabetes mellitus geliştiği bildirilmiş ve postmortem olarak pankreasta Beta hücre hiperplazisi olduğu görülmüştür.⁶ Sistinozisli hastaların yaklaşık %5’inde ergenlik veya yetişkinlik döneminde diyabetes mellitus gelişmektedir.Şelasyon tedavisi güncel kullanıma girmeden önce, böbrek nakli sonrasında yapılan oral glukoz tolerans testi ile hastaların yaklaşık %100’ünde insülin yanıtının bozulduğu ve böbrek naklinden sonraki 10 yıl içerisinde hastaların yaklaşık %30’unda insülin tedavisi gerektiren aşikâr diyabetes mellitusun görüldüğü bildirilmiştir. Böbrek nakli nedeniyle glukokortikoid kullanımı da glukoz intoleransını şiddetlendirdiği için steroid içermeyen bir immünosupresif tedavi kullanılması önerilmektedir. Ancak, bu şekilde düzenlenmiş tedavilerin de doku reddi riski taşıyan hastalardaki potansiyel yararları ve koruyuculukları tartışmalıdır.²⁷ İnfanitil sistinozisli hastalardaki diyabetes mellitusun etiyopatogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir. Klinik bulguları steroid kaynaklı diyabet veya tip II diyabet ile uyumlu değildir. Tip I diyabetten farklı olarak, infanitil sistinoziste glukoz intoleransı, yavaş ve ilerleyici bir insülin ve C-peptid kaybı ile karakterizedir. On sekiz yaşına kadar glukoz intoleransı gelişme riski %50 olarak bildirilmektedir.³³

iv. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Sistinozisli kadın hastalarda genellikle gonadal fonksiyon korunmuş ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi normal olmasına rağmen, sadece az sayıda başarılı gebelik ve doğum bildirilmiştir.³⁴ Sistinozisli kadınlarda menarş yaşının 15-19 gibi gecikmiş puberte sınırında olduğu ve ilk menarştan sonra en az iki yıl stabil bir menstrasyon döngüsüne ulaşamadığı bildirilmiştir.^{34,35} Budurumu kanıtlar şeklinde, plazma folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve östradiol (E2) düzeyleri ancak

ergenliğin başlangıcından çok sonra yeterli düzeylere gelmektedir. Ancak, erişkin sistinozisli kadınların çoğunda plazma FSH, LH ve östradiol düzeyleri normaldir.³⁴ Sistinozis kadın fertilitasını doğrudan etkilememektedir. Ancak altta yatan kronik böbrek hastalığı evresine bağlı olarak doğurganlık oranı azalmakta, ayrıca bu durum hem anne hem de çocuk için risk yaratmaktadır.^{27,36} Ayrıca KBH'de kullanılan antihipertansif ve immünosupresif tedaviler gibi bazı ilaçlar da doğurganlığı azaltıp, fetal malformasyon ve erken doğum riskini artırmaktadır.²⁷

Erkek hipogonadizmi sisteamin ile tedavisi almayan hastalarda %70'e ulaşan oranlarda bildirilen önemli bir komplikasyondur. İlk kez 1993 yılında Chik ve arkadaşları sistinozisli erkek hastaların çoğunda gecikmiş ve tamamlanmamış puberte, azalmış testis hacmi ve düşük testosteron düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Testislerin histolojik incelemesinde sistin kristal birikimi, fibrozis ve leydig hücre hiperplazisi görülmüştür.^{27,37} Daha yakın zamanlarda Besouw ve arkadaşları, sisteamin ile tedavi edilen hastalarda da tamamlanmamış pubertal gelişim ve azalmış testis hacmi ile hipogonadizm olduğunu göstermişlerdir. Bu hastaların çoğunda seks hormonlarının (testosteron, inhibin B, LH ve FSH) normal sınırlarda olması ve yeterli erektile fonksiyona rağmen azospermi olduğu saptanmıştır. Sisteamin ile tedavi edilmiş bir erkek hastada testis biyopsisinin korunmuş spermatogenezi göstermesi in vitro fertilizasyon şansının gündeme getirmiştir.^{27,38} Günümüze kadar nefropatik sistinozisli erkek hastanın çocuk sahibi olduğuna dair bir yayına rastlanmamıştır. Sistinozisdeki azosperminin mekanizmasını anlamak için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

2.5.2.3. Santral Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi tutulum bulguları, sistinozisli hastaların bir grubunda önemli bir morbidite nedeni olup ilerleyen yaşla görülme sıklığı artmaktadır. Nörolojik tutulum bulguları hipotoni, tremor, konuşma gecikmesi, kaba ve ince motor fonksiyonlarda bozukluk, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış sorunları ve ensefalopatiji içermektedir.² Sıklıkla üçüncü dekatta gelişen iki sistinotik ensefalopati türü vardır. Birincisi serebellar ve piramidal belirtilerle ortaya çıkan ensefalopati, ikincisi ise psödobulbar palsi veya nöbet benzeri epizodlarla ilişkili ensefalopatidir. Bu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan en yaygın görüntüleme bulgusu kortikal atrofidir.^{25,39} Ek olarak, nonabsorbif hidrosefali, iç kapsül

ve brakium pontisin demiyelinizasyonu da bildirilmiştir. Baş ağrısı ve papilödem ile seyreden benign intrakraniyal hipertansiyon görülen olgular da tanımlanmıştır.²⁵

Normal IQ (intelligencequotient) puanlarına rağmen, sistinozisli hastalar görsel uzamsal ve görsel bellek becerilerinde normal bireylere göre önemli ölçüde daha düşük performansla sahipken, ilginç olarak en yüksek puanları işitsel kısa süreli bellek alanında almışlardır.^{2,40} Üç ve yedi yaş arasındaki sistinozis hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), difüzyon tensör görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada, dorsal ve ventral görme yollarının alt ve üst parietal bölgelerinde bilateral azalmış fraksiyonel anizotropi ve artmış difüzyon şeklinde beyaz cevher mikroyapısal değişiklikleri olduğu tespit etmiştir. Bu veriler görsel hafıza becerilerindeki patolojinin fizyopatolojisine açıklık getirebilir.²

i. Miyopati

Miyopati %24-69 arasında değişen oranlarda görülen ve iyi tanımlanmış nörolojik komplikasyonlarından birisidir. Daha çok erişkinlerde görülür. Miyopati tipik olarak üst ekstremitelerin distal kaslarından başlar ve alt ekstremiteler ile proksimal kasları da içine alacak şekilde ilerler. Bu komplikasyonun geliştiği hastalarda refleksler genellikle normal veya canlı, duyu fonksiyonları normal ve CK düzeyleri normal veya yüksektir. Elektromiyografi (EMG) bulguları, motor ünit amplitüdünde azalma ile kısa süreli ve polifazik potansiyelleri içermektedir. Miyopati hastalarında kas biyopsisi sistin kristallerinin birikimini gösterdiğinden ve sistemin kullanımı daha düşük miyopati oranlarıyla ilişkili olduğu için, miyopatinin nedeninin kaslarda biriken sistin kristalleri olduğu düşünülmektedir. Kastaki sistin miktarı aşırı derecede yüksek olabilir, bir olgu raporunda, bir hastanın kaslarında normalin 1000 katı kadar sistin olduğu gösterilmiştir.^{41,42}

Sistinozisdeki miyopati ekstremitelerdeki kasları etkilemenin yanı sıra solunum kaslarını da etkileyerek pulmoner yetmezliğe neden olabilir. Bu komplikasyon şaşırtıcı derecede yaygın olup, hastaların %69'unu etkilemektedir. Sistinozisde görülen pulmoner yetmezlik, normal akciğer grafisi ve BT bulgularına rağmen solunum fonksiyon testinde bozulma ile karakterizedir. Bu komplikasyonun etiyolojisi çok faktörlüdür. Pulmoner hastalığın şiddeti tipik olarak miyopatinin şiddetiyle ilişkilidir ve diyafram dâhil olmak üzere tüm solunum kaslarını tutabilir. Ek olarak sistinozisli

hastalarda hava yolu hacminin azalması neden olan (raşitizm ve büyüme geriliği kaynaklı) anatomik anormallikler de vardır. Bazı hastalara geceleri noninvazif solunum desteği gerekebilir.⁴¹

Miyopatinin yutma bozukluğuna da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda değişen oranlarda yutma anormallikleri bildirilmektedir. Hollanda’da yapılan bir çalışmada prevalansı %20, Brezilya’da yetişkin ve çocuk sistinozisli hastalarla yapılan bir başka çalışmada %2 olarak rapor edilmiştir.^{41,43,44} Ancak çalışmaların çoğunda %40 ile %75 arasında değişen oranlar bildirilmektedir. Yutma bozukluğu, hastalarda öğürme ve kusmaya, yavaş yemeye, boğulma hissine ve ses değişiklikleri gibi çeşitli semptomlara neden olabilmektedir. Sistinozis ilişkili disfaji mortaliteye önemli bir katkıda bulunur. Yutkunmanın herhangi bir aşamasındaki anormallikler baryum yutma testi ile gösterilebilir.⁴¹

2.5.2.4. Gastrointestinal Sistem

Sistinozis hastalarında göz ve endokrin sistem komplikasyonları daha sık görülseler de, gastrointestinal ve iskelet sistemi gibi sistemler de etkilenebilmektedir.⁴⁵ Kusma, barsak alışkanlıklarının değişmesi, karın ağrısı ve yutma disfonksiyonu en sık bildirilen yakınmalardır.⁴⁶ Tedavi edilmeyen sistinozisli hastalarda yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında gastrointestinal semptomlar gelişebilir. Semptomların spektrumu çeşitli ve sıklığı bilinenin aksine fazladır. Her yaştan hastaların yaklaşık %77’sinde reflü, dismotilite, yalancı obstrüksiyon veya yutma disfonksiyonu gibi beslenme anormallikleri bildirilmiştir.¹⁶

Gastrointestinal sistem tutulumunda hepatomegali, genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu olmaksızın görülen bir bulgudur. Sistin kristallerinin birikimi Kupffer hücrelerini aktive eder ve salgılanan vazoaktif maddeler, mikrodolaşımda vazokonstriksiyona neden olarak portal hipertansiyona neden olabilir.⁴⁵ Nodüler rejeneratif hiperplazi ile birlikte iki portal hipertansiyon gelişen olgu tanımlanmış, ancak patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.^{16,47} Hepatosit atrofisi, rejeneratif nodüller ve varisleseyreden gastropati de bildirilmiştir. Bazı hastalarda özafagus varisleri ve gastrointestinal kanama için portokaval şant veya hipersplenizm, trombositopeni, lökopeni ve anemi için splenektomi gerektiği derapor edilmiştir.¹⁶

Sistinoziste ekzokrin pankreas yetmezliği olduğu da gösterilmiştir. Bir hastada yağ emilim bozukluğu geliştiği ve hastanın pankreas enzim desteğine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Treem ve arkadaşları sistinozise bağlı multisistemik tutulumu olan bir hastada inflamatuvar barsak hastalığı rapor etmişlerdir. Barsak biyopsisinde, lamina propriyadaki histiyositlerde sistin kristalleri tespit edilmiştir. Birkaç yetişkin hastanın ölümü, sepsis veya peritonit ile birlikte bağırsak perforasyonuna bağlanmıştır.^{16,48} Kas zayıflığı ve gelişme geriliği ile ilişkili kabızlığın, renal Fankoni sendromunun belirtilerinden önce, hatta sistinozisin ilk klinik semptomu olabileceği de öne sürülmüştür.^{16,49} Beslenmeyle ilişkili mekanik, anatomik, duygusal ve davranışsal sorunları etkin bir şekilde ele alan erken tedavi protokolleri ile hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilmektedir.¹⁶

2.5.2.5. İskelet Sistemi

Nefropatik sistinoziste renal Fankoni sendromu, metabolik asidoza, fosfatüriye bağlı hipofosfatemiye ve kalsitriol olarak da bilinen D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksivitamin D3'ün sentezinin azalmasına yol açar. Ortaya çıkan bu biyokimyasal anormallikler osteoblastlar tarafından yapılan osteoidin yeterli mineralizasyonu sağlamasına izin vermez ve nefropatik sistinozisin tipik bir özelliği olan raşitizm tablosu gelişir.⁵⁰ Son yıllarda sistinosinin osteoblastlar tarafından eksprese edildiği, sistinosindeki patojenik varyantların osteoblast öncü hücrelerinin osteoid sentezleyebilen olgun osteoblastlara dönüşme yeteneğinde azalmaya yol açabildiği gösterilmiştir.⁵⁰

Sistinozisli hastalarda ayrıca renal osteodistrofi dâhil olmak üzere kronik böbrek hastalığı (CKD) ile ilgili mineral ve kemik bozuklukları da meydana gelir. Bu durum sistinozisin metabolik kemik hastalığı (CMBD) olarak adlandırılan karmaşık bir kemik fenotipine neden olur. Fankoni sendromu ve sonrasında gelişen KBH, CMBD'deki kemik değişikliklerin oluşumuna katkıda bulunur. Ek olarak, primer osteoblastik ve osteoklastik defektler, anormal tiroid metabolizması, böbrek naklinden sonra uygulanan glukokortikoid tedavisi ve nadiren sisteamin toksisitesi CMBD'yi daha karmaşık hale getirmektedir. CMBD büyüme geriliği, kemik ağrısı, deformiteler, osteomalazi, osteoporoz, raşitizm ve renal osteodistrofi şeklinde bulgulara neden olabilir. Hastalarda spontan kırıklar görülebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda raşitizm, genu valgum ve

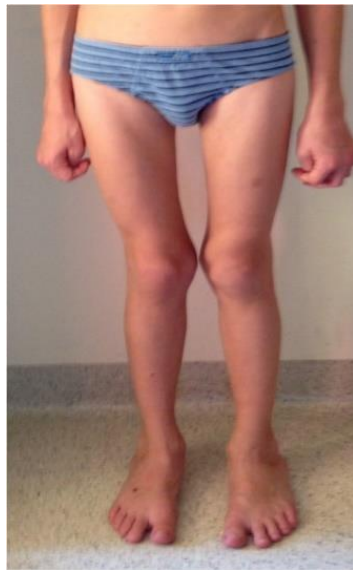
genu varus dâhil olmak üzere farklı kemik deformitelerine neden olur. Raşitizimin tipik klinik belirtileri olan, el ve ayak bileklerinde genişleme, kostokondral bileşkede kalınlaşması, raşitik rosari ve Harrison oluğu da görülür (Şekil 6-8).⁵¹ Radyolojik bulgu olarak diyafizer hatta düzensizlikve uzun kemiklerin büyüme plakalarının kalınlığının artması izlenir (Şekil 9).⁵¹ Tanı ve tedavinin etkinliğini takip için, serum inorganik fosfat, bikarbonat, potasyum ve ALP düzeyleri bakılır. Yüksek ALP ayrıca CKD-MBD'nın da bir özelliği olan artmış kemik döngüsünü gösterir. Serum parathormon, kalsiyum, 25(OH) D-vitamini ölçümleri de takip için gereklidir. Bazen sistinozisli hastalarda kemik sorunlarına rağmen, günlük dalgalanmalara bağlı olarak kan fosfat, kalsiyum, ALP seviyeleri normal olarak ölçülebileceği için idrar kalsiyum ve fosfat atılımları da değerlendirilmelidir.⁵¹



Şekil 6. El bileklerinde genişleme



Şekil 7. Harrison oluğu



Şekil 8. Kas atrofisi ve kemik deformasyonu (genu valgum)⁵¹



Şekil 9. Aktif raşitizm, kemik yoğunluğunda azalma, metafizlerin genişlemesi, diyafizer hattın düzensizliği⁵¹

Radyolojik incelemeyle CMBD'nin bulgularının değerlendirilmesi önemlidir. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesine olanak sağlasa da, CMBD'nin farklı evrelerini ayırt etmekte yetersizdir. Ayrıca sonuçların kemiklerin boyutu ile hasta boyundan etkilendiği unutulmamalıdır. DXA sonuçlarında boya göre düzeltme yapıldığında sistinozisli çocuk KBH hastalarında kemik mineral yoğunluğu genellikle normal bulunmaktadır.⁵¹ CMBD'nin sebepleri ve klinik prezentasyonu Şekil 10'da gösterildi.

1-Renal Fanconi Sendromu -Hipofosfatemî -Metabolikasidoz -1.25-D eksikliği -Hipokalsemi 2- Nutrisyon ve mikronutrisyonda eksiklik -Malnutrisyon -Bakır eksikliği 3- Hormonal Bozukluklar -Hipotiroidi -Hipogonadizm -Hipoparatiroidi -BH ve IGF-1 direnci 4- Miyopati	Sistinozis/Metabolik Kemik Hastalığı -Kısa boy -Osteomalazi -Kemik deformiteleri -Kemik ağrısı -Osteoporoz Çocuklarda Rikets Erişkin -Uzun kemik kırıkları -İnsidentalvertebra kırıkları -Skolyoz -Azalmış kemik dansitesi -Kortikal bozulma	5- İntrinsik ve tedavi ilişkili kemik lezyonları -CTNSpatojenik varyantlarına bağlı gelişen intrinsikosteoblast/osteoklastdefekti -Sistemintoksisitesi 6- KBH'ye bağlı mineral ve kemik bozuklukları(CKD-MBD) -Hiperfosfatemî -Sekonderhiperparatiroidi -1.25-D eksikliği -25OH-D eksikliği -Hipokalsemi 7- Böbrek naklinden sonra CKD-MBD -Glukokortikoid ve CNI tedavisi -Dirençli Fanconi sendromuna bağlı hipofosfatemî -Nakil disfonksiyonuna bağlı mineral ve kemik bozuklukları
--	--	---

Şekil 10.CMBD'nin sebepleri ve klinik prezentasyonu⁵¹

Sistinoziste raşitizmin güncel tedavisi, farmakolojik fosfat tuzları, alkali tedavi ile metabolik asidozun düzeltilmesi ve kalsitriol kullanımını içermektedir.⁵⁰

2.5.2.6. Kardiyovasküler Sistem

Geleneksel olarak nefropatik sistinoziste kardiyovasküler sistemin tutulmadığı düşünülse de bazı çalışmalar kardiyovasküler komplikasyonların da olabileceğini göstermiştir. Sistinozisli hastalarda vasküler kalsifikasyonlar ve koroner arter kalsifikasyonu olduğu görülmüştür.⁴¹ Sistinozisli bir hastada erken çocukluk döneminde üremi ve efektif olmayan diyalize bağlı olarak 10'lu ve 20'li yaşlarda tekrarlayan restriktif kardiyomiopati geliştiği saptanmıştır. Aynı hasta 33 yaşında rüptüre bir psödoanevrizma, restriktif kardiyomiopati ve konjestif kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Otopside kalpte yaygın sistin kristalleri birikimi olduğu görülmüştür.⁵² Sistinozisli hastalarda hiperlipidemi de olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bu durumun, hastanı yaşına bağlı olarak statinler ve diyet ile tedavi edilmesi önerilmektedir.⁵²

2.5.2.7. Hematolojik Sistem

Genel olarak, sistinozisin hematolojik komplikasyonları nadir olup, literatürdeki olgu sunumları ile kısıtlıdır. En yaygın hematolojik komplikasyon portal hipertansiyona veya dalağın kırmızı pulpasında sistin kristallerinin birikmesine bağlı olarak gelişen splenomegalidir. Bir kohort çalışmasında hipersplenizme bağlı splenektomi oranı %2,1 olarak bildirmiş ve 1997'den sonra rapor edilen hiçbir splenektominin olmaması, sisteminin dalakta sistin birikimini dolayısıyla splenomegaliyi önlediğini düşündürmüştür.⁴¹

Çok sayıda olgu raporu sistinin kemik iliğinde birikmesi ile hastalarda anemi, trombositopeni veya pansitopeniye yol açtığını göstermiştir. Nadir görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, anemi nedeniyle başvuran hastalarda hekimlerin aklına sistinozisin de gelmesi açısından önemlidir. Son dönem böbrek yetmezliğine ikincil anemiden farklı olarak sistinoziste görülen aneminin eritropoetin tedavisine yanıt vermemesi de değerli bir ipucudur.⁴¹

2.6. Tanı

Sistinozis için üç temel tanı yöntemi vardır. Altın standart, lökositlerde yüksek sistin seviyelerinin saptanması olup, hastalık tanısı için son derece hassas ve güvenilirdir.² *CTNS* geninin moleküler analizi hastalığa neden olan patojenik varyantların %95'ini ortaya koyan bir tanı yöntemidir.² Bir diğer tanı yöntemi de yaşı uygun olan hastalarda yarıık lamba ile karakteristik korneal sistin kristallerinin saptanmasıdır.^{2,25}

Çocuklarda kalıtsal Fankoni sendromunun en sık nedeni sistinozis olduğu için, büyüme geriliği ve renal Fankoni sendromu belirtileri olan tüm hastalarda akla gelmelidir. Yüksek hücre içi sistin içeriğinin tespiti tanı için temel taşıdır.²⁵ Oshima ve arkadaşları 1974'te lökositte sistin ölçümü için oldukça hassas ve özgün bir yöntem geliştirmişlerdir. Halen birkaç laboratuvarıda kullanılmaya devam etmesine rağmen, bu yöntemin yerini artık yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemleri almıştır. Tandem kütle spektrometrisi (tandem-MS) en duyarlı yöntemdir ve günümüzde sistinozisdelökosit içi sistin düzeyi tayini için yaygın olarak kullanılan metoddur. Yeni tanı almış sistinozis hastaların lökosit sistin düzeyleri 3-20 nmol½sistin/mg.protein aralığındayken, kontrol grubunda ve heterozigotlarda sırasıyla <0,2 ve <1,0 nmol½sistin/mg.protein düzeyindedir.² Lökosit içi sistin düzeyi <0,2 nmol½sistin/mg.proteinden yüksek olan tüm hastalarda sistinozisden şüphelenmek gereklidir.

Monojenik bir hastalık olması nedeni ile moleküler tanı, doğrulayıcı bir araç olarak etkilidir. Sistinozin geninin moleküler analizi hem fenotip tayininde hem de prenatal tanıda değerli bir yöntemdir. *CTNS* geninin 1998 yılında tanımlanmasından bu yana, 90'ın üzerinde patojenik varyant saptanmıştır.²⁵

Prenatal tanıda, moleküller analizler yaygınlaşmadan önce fetal hücrelerde yüksek sistin düzeylerinin saptanması amacıyla, koriyonik villus biyopsi örnekleme (8-9. gebelik haftaları) veya amniyotik hücre kültürü (14-16. gebelik haftaları) olmak üzere iki metot kullanılmaktaydı. Bu hücrelerde sistin, HPLC veya LC-MS/MS ile ölçülmekteydi.^{2,53} Günümüzde, indeks olgu tanı aldıktan sonra, bilinen patojenik varyantın moleküler analizi en sık kullanılan ve güvenilir bir prenatal tanı yöntemi haline gelmiştir.²

Korneal sistin kristallerinin gösterilmesi gelişmekte olan ülkelerde sistinozis için ana tanı yöntemidir. Güvenilir ve nispeten ucuz olmasına rağmen, kristalleri doğru bir şekilde tanımlamak ve derecelendirmek için oldukça deneyimli bir göz doktoruna ihtiyaç vardır. Sistin kristalleri yarık lamba muayenesinde yaşamın ikinci yılına kadar görülemez ve bu da çoğu hastada özgün tedavinin başlamasını geciktirir.²

Sistin kristal yükünün bir başka olası invazif olmayan değerlendirme metodu, yansıma konfokal mikroskopidir (RCM). Chiaverini ve ark. RCM'nin sistinozisli genç hastalarda dermal sistin birikimini saptayabildiğini göstermişlerdir. Sistin birikintileri değişken büyüklükte parlak, yuvarlak veya oval şekilli dermal partiküller olarak gösterilmiştir. Kontrol deneklerde hiçbir partikül görülmediğinden, bu partiküller sistinozise özgün görünmektedir. Test hızlı (5 dakika), ağrısızdır ve küçük ocuklarbile tolere edebilir.²

Yenidoğan tarama programları (NBS), nadir görülen ciddi veya ölümcül bozuklukları olan ve başarıyla tedavi edilebilen presemptomatik yenidoğanları tanımlamayı ve böylece morbidite ve mortalitede önemli bir azalma sağlamayı amaçlamaktadır. NBS programları řu anda dünya çapında 50'den fazla ülkede uygulanmaktadır.^{54,55} Hem kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerlemeyi hem de son organ hasarına ilerlemeyi geciktirmek için sisteamin tedavisine erken başlamanın ve sürekli tedavinin gerekli olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.^{48,55} Sistinozis tanısı beyaz kan hücrelerinde yüksek sistin düzeylerinin varlığına dayanmaktadır, ancak bu yöntem NBS için uygun değildir. 2018'de, Alman NBS programı, sistinozis ve spinal müsküler atrofiyi de içerek şekilde genişletilmiştir. Sistinozis taraması için, ilk aşamada en yaygın  *CTNS* patojenik varyantını tespit etmek için multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmıştır.^{55,56} Erken tanı ve tedaviyi mümkün kılmak için yenidoğan tarama testlerinin kullanılmasının, sistinozisin tarihinde bir dönüm noktası sağlayacağına dair büyük umut vardır. Yüz elliden fazla *CTNS* patojenik varyantının tanımlandığı göz önüne alındığında, ülkeler/kıtalar en yaygın olarak bildirilen patojenik varyantlar için NBS uygulayabilirler.⁵⁵

2.7. Tedavi

Sistinozis hastalığında erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Tedavinin erken başlaması ile gelişecek komplikasyonların önlenilmesi sağlanır. Sistinozis hastalığında

tedavi semptomatik ve özgün tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Özgün tedavinin erken başlaması daha iyi bir büyüme sağlar, SDBY'nin ve böbrek dışı komplikasyonların çoğunun ortaya çıkışını geciktirir. Bu nedenle sistinozisin kontrolünü daha iyi sağlamak için erken tanı hayati öneme sahiptir.²

2.7.1. Semptomatik Tedavi

Sistinozisin destekleyici yani semptomatik tedavisi; sıvı-elektrolit dengesinin idamesini, asit-baz dengesinin korumasını, beslenme desteği sağlanmasını, raşitizm gelişiminin önlenilmesini ve eksik hormonların yerine konulmasını amaçlamaktadır.²

Sistinozisli hastalarda böbrek tübüllerinden glukoz, su, sodyum, potasyum, bikarbonat, fosfor ve karnitin kayıplarıyla birlikte yaşamın erken dönemlerinde renal Fankoni sendromu gelişir. Böbreklerden su ve elektrolit kayıplarına bağlı ciddi elektrolit dengesizlikleri, özellikle yaz aylarında ve gastroenterit atakları sırasında ölümcül dehidrasyona neden olabilir. Sistinozisli çocuklarda böbrek tübüler hasarına bağlı olarak poliüri olabilir, bu nedenle hem gündüz hem de gece suya erişim esastır. Bikarbonat ve elektrolitlerin böbrek yoluyla kayıpları oral yolla karşılanmalıdır. Progresif fosfat kayıpları raşitizme yol açar. Fosfatın gastrointestinal absorpsiyonunu arttırmak için D vitamini desteği ile oral fosfat desteği gereklidir. Bu hastalara verilen D vitamini formu 1,25-dihidroksikolekalsiferoldür. Her hasta için doz bireyselleştirilmelidir.⁶ 1,25-dihidroksikolekalsiferol desteği erken çocukluk döneminden itibaren tedaviye eklenmelidir. Ancak, fazla miktarda fosfat verilmesi, 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve bikarbonat uygulaması nefrokalsinozis gelişimini şiddetlendirebilir veya böbrek taşı oluşumunu uyarabilir.²⁵ Henle kulpunun çıkan kolunda ve toplama kanallarında sodyumun geri emilimini artırmak için indometasinin sistematik kullanımı konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak bu tedavi poliüriyi azaltmak ve elektrolit kayıplarını azaltmak için yararlı olduğunu savunan çalışmalar vardır.²

Sistinozis hastalarında düşük plazma ve kas karnitin seviyeleri nedeniyle oral karnitin desteği gereklidir.

Sistinozis hastalarının çoğu, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte yüksek kalorili bir diyetle ihtiyaç duyulan ilerleyici bir büyüme geriliği ile karşı karşıyadırlar. Nazogastrik sonda ile beslenme, özellikle iştahsızlığı ve sık kusma yakınmaları olan çocuklarda ya

da tıbbi tedavinin uygulanmasını kolaylaştırmak için erken dönemde bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmelidir.²

Sistinozisin neden olduğu çoklu endokrinopatiler nedeniyle, eksik hormonların desteği tedavide önemli bir rol oynamaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde hem tiroid ve hem de pankreas fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Henüz böbrek yetmezliği gelişmeden, normal bir büyüme hormonu eksenine rağmen görülen büyüme geriliğini önlemek için büyüme hormonu tedavisi düşünülebilir. Bununla birlikte, sistinozisli hastalarda büyüme hormonu tedavisinin uzun dönem etkileri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²

Erkek sistinozis hastalarında gözlenen azosperminin patofizyolojisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Testosteron takviyesi, primer testis yetmezliği ve düşük plazma testosteron düzeyleri olan hastalara önerilmektedir.²

Sistinozis hastalarında genellikle yaşamın ilk on yılının sonuna doğru gelişen hipotiroidi standart dozlarda L-tiroksine iyi yanıt verir. Benzer şekilde, insülin eksikliği olan hastalar da insülin tedavisinden yarar görürler. Sisteamin tedavisi sadece büyümeyi hızlandırmak ve böbrek fonksiyonlarını korumakla kalmaz, aynı zamanda hipotiroidiyi de önler.⁶

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler kaynaklı proteinüriyi azaltmak ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlatmak için önemli bir tedavi yöntemidir. Greco ve arkadaşları sistinozisli hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımının böbrek fonksiyonunun daha yavaş bozulması ile ilişkili olduğu gösteren 20 yılı aşkın izlem sonuçlarını bildirmişlerdir.^{2,57} Bununla birlikte, hipotansiyon ve buna bağlı olarak böbrek fonksiyonunda azalma riski nedeniyle, hücre dışı hacim ve sodyum eksikliği olan hastalarda ACE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörlerinin indometasin ile birlikte kullanımından kesinlikle kaçınılmalıdır.²

Sadece semptomatik tedavi verilen infantil nefropatik sistinozisin doğal seyrinde ergenlik öncesi üremi nedeniyle ölüme yol açan ilerleyici glomerüler hasar kaçınılmazdır. Avrupa’da yapılan büyük bir çalışmada, ortalama böbrek ölümü yaşı dokuz olarak bildirilmiştir.⁶ Sistinozisde üremi ortaya çıktığında, diyaliz veya böbrek nakli zorunlu hale gelir. Üremik hastalar için sürekli veya aralıklı, yatarak veya ayakta

olabilen periton diyalizi veya hemodiyaliz programları tercih edilebilir. Diyaliz, böbrek nakli bekleyen hastalar için geçici bir tedavi yöntemidir.⁶

Böbrek yetmezliği durumunda böbrek nakli tercih edilen tedavi yöntemidir. Böbrek nakli SDBY'yi tedavi eder, ancak sistemik komplikasyonlar üzerinde etkisi yoktur. Bu nedenle, şelasyon tedavisi ömür boyu sürmelidir. Renal greftlerde sistin kristalleri gözlemlenmiş olmasına rağmen, bunlar konakçı mononükleer hücrelerinden kaynaklanabilecekleri için patolojik veya klinik önemleri konusunda görüş birliği yoktur.^{2,58} ERA-EDTA (Avrupa Böbrek Derneği-Avrupa Diyaliz ve Organ Nakli Derneği) kayıtlarında gösterilmemiş olmasına rağmen, diğer böbrek hastalıkları ile karşılaştırıldığında, sistinotik hastalarda nakledilen böbrek sağkalımının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Renal replasman tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit kayıpları genellikle azaldığından, nefrektomiye ihtiyaç duyulmaz. Diğer nakil geçirmiş hastalar gibi, tüm sistinozis hastaları, böbrek naklinden sonra immün yetmezlik ve tedavide kullanılan immünosupresif ajanlara bağlı enfeksiyonlar açısından izlenmelidir.²

2.7.2. Özgün Tedavi

Sistini bağlamak için yapılan ilk denemeler 1,4-dithiothreitol (DTT) veya askorbik asit kullanılarak yapılmıştır ve orta derecede başarılı olmuştur.¹⁰ Sisteamin (β -merkaptetoetilamin) ilk olarak 1976'da sistinozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır ve halen bilinen en etkili ajandır.^{59,60} Sistinozisli hastalar için tedavi olarak piyasaya sürülmesinden sonra, sisteamin ilk olarak sisteamin HCl formunda reçete edilmiştir. Hidroklorür tuzunun düşük biyoyararlanımı nedeniyle, 1980'de fosfosisteamin ile değiştirilmiştir. 1994'te sisteamin bitartrat (Cystagon®, Mylan Pharma, Morgantown, WV, ABD) formunda güncel kullanıma girmiş ve en yaygın olarak kullanılan sisteamin müstahzarı olmuştur.^{59,61} Yakın zamanda, enterik kaplı bir sisteamin bitartrat preparasyonu (Procysbi™, Raptor Pharmaceuticals Inc., Novato, CA, ABD), sistinozis tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır.⁵⁹

Sisteamin, lizozoma girmek için bir taşıyıcı kullanır ve ardından sistin içindeki disülfid bağını koparır. Lizozomu sistin taşıyıcı kullanarak terk eden sistein ve PQLC2'yi taşıyıcı olarak kullanarak lizozomdan ayrılan sistein-sisteamin disülfid oluşumuna yol açar. Sistein sitozole girdikten sonra, hücrenin en güçlü redoks

tamponlarından biri olan glutasyonu oluşturmak üzere daha fazla metabolize edilir. İn vitro deneyler, sistinotik hücrelerde gösterilen bozulmuş redoks durumunun sisteamin verilmesiyle düzeltildiğini ve böylece hücre içi glutasyon seviyelerinin arttığını göstermiştir.⁵⁹ Sisteamin tedavisi halen sistinozis tedavisinde altın standarttır. Sisteamin tedavisine yanıt, vücudun diğer dokularının sistin konsantrasyonunu yansıttığı düşünülen lökositlerdeki sistin seviyeleri ölçülerek izlenebilir. Hedef seviyeler genellikle $<1,0 \text{ nmol}\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ dir. Sağlıklı insanlarda sistin seviyeleri $<0,2 \text{ nmol}\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ olduğundan, sistinozis hastaları için optimal aralık $<0,5 \text{ nmol}\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ olarak kabul edilir.¹⁰

Sisteamin alımından bir saat sonra, lökosit sistin seviyeleri minimumdayken ilacın plazma seviyeleri maksimuma ulaşır, bunu plazma sisteamin seviyelerinde kademeli bir düşüş ve lökosit sistin seviyelerinde kademeli bir artış izler. Her ikisi de, alımdan yaklaşık 6 saat sonra orijinal değerlerine ulaşır. Bu, sisteaminin her 6 saatte bir uygulandığı bir doz rejiminin önemini vurgular; tedavi ideal olarak gece de uygulanmalıdır.⁵⁹

Sisteamin, etkili plazma seviyelerini korumak için 6 saatte bir verilmesi gereken hızlı salımlı bir formülasyonla 1997'den beri birticari ilaç olarak kullanımdadır. ABD'de 2013'ten, Avrupa'da 2014'ten beri sadece günde iki kez uygulanması gereken yeni yavaş salımlı bir formülasyon mevcuttur. Her iki formül de sisteamin bitartrat şeklindedir, çünkü bitartrat formülasyonu plazma seviyelerini korumak için sisteamin hidroklorür veya fosfositaminden daha düşük dozlarda etkindir.⁶² Yavaş salımlı formülasyon, etkinliği 12 saate kadar uzatan sert jelatin içinde kapsüllenmiş enterik kaplı, mikro küreciklerden oluşmaktadır. Yavaş salımlı sisteaminin maksimum plazma seviyelerine alımdan yaklaşık 3 saat sonra ulaşılırken, hızlı formülasyon tüketiminden 1 saat sonra maksimum seviyeye gelmektedir. Hem yavaş hem de hızlı salımlı sisteaminin, sistinozis ile ilişkili semptomların ilerlemesini yavaşlatmak için gerekli olduğu düşünülen hedef sistin düzeylerine ulaşmayı sağlamaktadır. Yavaş salımlı formülasyonun 12 saatlik uygulaması, uygulama programını basitleştirerek tedaviye uyumu artırırken, yan etki deneyimleri merkezden merkeze farklılık gösterdiği bildirilmektedir.¹⁰

Sistinozis hastalarının sisteamin tedavisine uyumu bazı istenmeyen etkileri nedeniyle zor olabilmektedir. Sistinozisli hastalarda sisteaminin ilk kullanımda

hipertermi, uyuşukluk ve döküntü gelişebilir. Bu yan etkilerin tümü tedavi kesildikten sonra kaybolmaktadır. İlacın daha düşük dozda, birkaç hafta içinde kademeli bir artışla verilmesi yaygın bir uygulama haline geldiğinden bu yana yukarıda bahsedilen yan etkilerin hiçbiri görülmemektedir.⁵⁹ Sisteamin güçlü bir gastrik asit salgılatıcıdır ve laboratuvar hayvanlarında duodenal ülserasyonu indüklemek için kullanılmıştır. Çocuklarda, başlangıç düzeylerine kıyasla gastrik asit üretiminde dört kat ve serum gastrin düzeyinde %50 oranında artış olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bulantı, dispepsi, kusma ve epigastrik ağrı gibi gastrointestinal yakınmalar sık görülür ve hastaların yaklaşık %14'ünde sisteamin intoleransına neden olabilir.² Düşük başlangıç dozu ve kademeli artış ile bu yakınmalar en aza indirilebilir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımının mide asidi hipersekresyonu yönetiminde etkili olduğu bulunmuştur. Seçilmiş hastalarda Nissen funduplikasyonu yardımcı olabilir. Az miktarda sisteamin ayrıca ağız kokusuna ve kötü ter kokusuna neden olan kükürt içeren bileşiklere (dimetilsülfür, metantiyol) metabolize olur. Bunun için bazı hastalar oral riboflavin ve klorofil tabletleri kullanmaktadırlar.²

Fankoni sendromlu sistinozis hastalarında ekimotik cilt lezyonları, kemik anormallikleri ve kas zayıflığı gibi yeni yan etkilerle ilgili son raporlar, sisteamin tedavisinin artmış idrar bakır atılımı ile ilişkilendirmiştir. Bu durum, sisteaminin D-penisilamine yapısal olarak benzerliği nedeniyle sisteamin toksisitesinin bakır eksikliğine neden olması sonucunda kollajenin çapraz bağlanması için gerekli olan aldehitlerin oluşumunun azaldığı hipotezi ile açıklanmaktadır.¹⁰

Sisteaminin yeni bildirilen yan etkileri farklı doz önerilerine neden olmuştur. Sisteamin dozunu hesaplamak için vücut ağırlığını kullanmak (50 mg/kg/gün, maksimum 90 mg/kg/gün) yerine artık vücut yüzey alanının (1,30 g/m²/gün, maksimum 1,95 g/m²/gün) kullanılması önerilmektedir. Hesaplama yöntemindeki bu farklılık, özellikle vücut ağırlığının vücut yüzey alanından daha hızlı arttığı büyümekte olan çocuklarda önemlidir. Ayrıca, vücut ağırlığı temel alınan tedavinin (90 mg/kg/gün) doz 1,95g/m²/günü aşabileceğinden, toksik etkilere yol açabilme potansiyeli vardır.⁵⁹

Yan etkilerine ve günde dört kez uygulanması zorunlu olan doz rejimine rağmen, sisteamin sistinozis tedavisindeki temel taş olmaya devam etmektedir. Yeterli sisteamin uygulaması son dönem böbrek hastalığına ilerleme hızını önemli ölçüde azaltmakta ve böbrek dışı komplikasyonların oluşumunu ertelemektedir. Hipotiroidi, miyopati,

pulmoner disfonksiyon ve diyabetes mellitus gibi komplikasyonlar sisteamin ile tedavi edilen sistinozis hastalarında daha az görülmektedir.^{48,59} Yeterli dozda ve düzenli sisteamin tedavisi, diğer böbrek hastalıkları olan çocuklara kıyasla sistinoziste büyüme parametrelerini önemli ölçüde iyileştirmektedir.⁵⁹ İnfantil sistinoziste sisteaminin etkisi tedaviye yaşamın ilk yılında başlanıp, yeterli uyum sağlandığında ve lökosit sistin düzeyleri 1 nmol^{1/2}sistin/mg.proteinin altında tutulduğunda prognozu en iyi hale getirmektedir.² Bununla birlikte sistinozisli çocukların çoğu, ideal boy uzunluğuna yaklaşmak için büyüme hormonu ile tedaviye ihtiyaç duyabilirler.⁵⁹

Ne yazık ki, sistinozisin tüm komplikasyonları sisteamin uygulamasıyla geciktirilememektedir. Sisteamin, sistinozisli erkek hastalarda primer hipogonadizm gelişme insidansını etkilememekte ve gecikmiş pubertenin önüne geçememektedir. Ayrıca, azospermiye bağlı erkek infertilitesi de sisteamin tedavisi ile düzelmemektedir.⁵⁹

Sistinozisli hastaların sadece üçte birinin sisteamin tedavi doz programına uyabildiği tahmin edilmektedir.²

Sistemik sisteamin tedavisi, retinopati ve görme kaybına yol açabilen pigment değişiklikleri gibi arka segment komplikasyonlarını azaltmakta, ancak kornea ve konjonktivadaki sistin kristallerinin birikimine engel olamamaktadır. Fotofobinin kristal yoğunluğu, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve kornea içindeki sinir hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle topikal bir tedavi gereklidir. Sisteamin göz damlası, günde 6-12 kez uygulanması gereken sulu bir çözeltidir. Sisteamin oda sıcaklığı ve ışıktan etkilenebileceğinden, göz damlalarının saklanması ve taşınması zordur ve bu durum tedaviye uyumu da azaltmaktadır. Günde sadece dört kez uygulanması gereken, beş kat daha yüksek sisteamin konsantrasyonuna sahip jel benzeri viskoz bir formülasyon geliştirilmiştir. Bu formülasyon, sisteaminin kornea katmanlarına daha derinlemesine nüfuz etmesine izin vererek kornea ile temas süresini arttırmaktadır. Öte yandan, jel benzeri bu damlaların kullanımı, sulu formülasyona kıyasla daha fazla batma, yanma ve görme bulanıklığı gibi yan etkilere neden olmaktadır. Göz damlası ile tedavi edilmeyen hastalarda bazen kornea nakli gerektiren ciddi kornea lezyonları gelişebilmektedir. Kornea naklinden sonra da topikal tedavinin devamı gereklidir.¹⁰

Sistinozis için tedavi arayışları halen güçlü bir şekilde devam etmektedir. Uzun etkili formülasyonun geliştirilmesinden sonra bile olumsuz etkiler ve uyum sorunların devam etmesi tedavinin yeterince işlevsel olmasının önüne geçmiştir. Artık tedavide odak, sadece sistinin şelasyonu değil, aynı zamanda inflamasyon, otofaji ve oksidatif stres gibi sistinozisdeki diğer olası zararlı patojenik mekanizmaların önüne geçebilecek uygulamalardır. Bu farklı hastalık mekanizmalarını hedefleyebilecek yeni tedavi seçenekleri hücre ve hayvan modellerinde değerlendirilmektedir. İnsanlarda hematopoietik kök hücre nakli, sistinozis için yeni umutlar uyandıran bir seçenektir. Fare modelinde oldukça başarılı olan hematopoietik kök hücre naklinin insanda denenmesi planlanmaktadır, ancak insanlarda farelerdeki kadar başarılı ve güvenli olup olmayacağı henüz bilinmemektedir.^{2,63}

2.8. Prognoz

İlk olarak yirminci yüzyılın başlarında bildirilen sistinozisin prognozu özellikle 1980'lerin başında şelasyon ve renal replasman tedavilerinin (diyaliz ve böbrek nakli) güncel hale gelmesiyle dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Ancak, artan yaşam süresiyle birlikte, pediatrik yaş grubunda geç komplikasyonlar daha fazla bildirilmektedir.²

Sistinozisin giderek artan oranda daha erken yaşta tanı alması, hastalığın komplikasyonlarını önemli ölçüde önleyen veya geciktiren şelasyon tedavisinin erken başlatılmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, tedaviye uyum, daha iyi klinik sonuçlar için kritik öneme sahiptir. Sık uygulanan dozlara uyum sağlayamayan hastalarda yavaş salımlı preparat hasta uyumunu iyileştirebilmektedir. Bu da geç sistinozis komplikasyonlarını azaltmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Böbrek nakli sonrası nakledilen böbrekte sistinozisin tekrarlama konusunda farklı görüşler vardır, ancak diğer organ ve dokularda birikim devam edeceği için sistemin tedavisine devam edilmelidir.²

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Özellikleri

Bu çalışmada 2000-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takip edilen 51 sistinozis hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru yaşları, tanı yaşları, anne-baba akrabalık durumları, aile öyküleri, başvuru yakınmaları, sevk edildikleri ön tanıları, ilk başvurudaki ve son başvurudaki antropometrik değerlendirmeleri ile fizik muayene bulguları, ilk başvuruda ve son başvurudaki glomerüler filtrasyon hızları, renal replasman tedavisi ihtiyaçları, böbrek nakli yapılıp yapılmadığı dosyalar taranarak değerlendirildi. Genetik analiz sonuçları kaydedildi. Ayrıca, el bilek grafileri, manyetik rezonans görüntülemeleri, elektromiyografi, ekokardiyografi, kemik dansitometri ve karın ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Hastaların psikometrik değerlendirme verileri toplandı.

3.2.Antropometrik Ölçümler

Hastaların fizik muayenelerinde boy ve ağırlık ölçümleri değerlendirildi. İki yaş altındaki çocukların boy ölçümleri yatırılarak, 2 yaşın üstündeki hastaların boyları 1 milimetreye duyarlı mezurayla ayakta olacak şekilde ölçüldü. Hastaların boyları ölçülürken sırtlarının duvara dönük, ayakkabılarının çıkarılmasına, topuklarının bitişik ve duvara değecek şekilde dik olmalarına dikkat edildi. Hastaların ağırlık ölçümleri yapılırken 1 grama duyarlı bebek terazileri ve daha büyük çocuklar için 100 grama duyarlı dijital yer baskülü kullanıldı. Ağırlık ölçümleri hastalar baskülde ayakta düz ve hiçbir yere tutunmayacak şekilde dururken yapıldı. Üç yaş altındaki hastaların baş çevresi esnek olmayan bir mezura ile oksipital kemiğin en çıkıntılı noktasından itibaren kulak ve kaşların üzerinden geçecek şekilde ölçüldü. Çocukların boy, ağırlık ve baş çevresi ölçüm sonuçları Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin Child Metrics programına girildi. Ağırlık, boy, baş çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) Z-skorları hesaplandı, +2SD ve -2SD (standart deviyasyon) arasındaki değerler normal kabul edildi.

3.3.Göz Muayenesi

Hastalar göz tutulumu açısından alanında uzman göz hekimi tarafınca değerlendirildi. Hastalara biyomikroskopik muayene yapıldı. Korneada sistin kristallerinin görülmesi hastada göz tutulumu varlığı olarak kabul edildi.

3.4.Laboratuvar Değerlendirme

Hastaların böbrek tutulumu ve fonksiyonları açısından kan üre azotu (BUN-mg/dL), kreatinin (cr- mg/dL) değerleri enzimatik-fotometrik (BeckmanCoulter AU5800) yöntemiyle incelendi. Hastaların elektrolitleri (Sodyum-Na-mmol/L, Potasyum-K-mmol/L, Klor-Cl-mmol/L), ürik asit (UA-mg/dL), kan gazı (pH, Be, Hco₃, Pco₂) ve tam idrar tetkiki (pH, dansite, protein, glukoz) sonuçları kaydedildi. Hastaların laboratuvar sonuçları ÇÜTF Balcalı hastanesi merkez laboratuvarında bulunan otoanalizörde çalışılarak elde edildi. Glomerüler filtrasyon hızları (GFR) Schwartzformülü ($k \cdot \text{boy} / \text{creatinin serum}$) kullanılarak hesaplandı. $GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalar KBH olarak değerlendirilirken, $GFR < 15 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalar kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak değerlendirildi.

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için tiroid situmulan hormon (TSH), tiroksin (T₄) düzeyleri ölçüldü. TSH (mIU/L) ve fT₄ (ng/dL) seviyelerini ölçmek için Elecsys reaktif kitleri kullanıldı. Elektrokemilüminesans İmmünoassay “ECLIA” yöntemi ve RocheElecsys E170 cihazı (RocheDiagnosticsGmbH, SandhoferStrasse, Mannheim, Almanya) kullanılarak analiz edildi. Diyabetes mellitus açısından glikozillenmiş hemoglobin (HbA_{1c}-mmol/mol(%)) ve açlık kan glukoz (mg/dL) düzeyleri değerlendirildi. HbA_{1c} düzeyi HPLC yöntemiyle, açlık kan glukoz düzeyleri ise enzimatik yöntem ile ölçüldü.

Gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi için erkek hastalarda foliküler stimule edici hormon (FSH-mIU/mL), luteinize edici hormon (LH-mIU/mL) ve total testosteron (ng/mL) seviyeleri ölçülürken, kadınlarda FSH, LH ve estradiol (E₂-pg/mL) seviyeleri ile değerlendirme yapıldı. Hormon paneli (BeckmanCoulter AU5800) ile çalışıldı.

Hastaların kemik tutulum açısından değerlendirilmeleri, serum kalsiyum (Ca-mg/dL), fosfor (P-mg/dL), alkalenfosfataz (ALP-U/L), parathormon (PTH-pg/mL) ve D vitamini düzeyleri (ng/mL) ölçümleriyle yapıldı. 25-OH-D vitamini düzeyi HPLC (ThermoScientificDionexUltimate 3000RS UHPLC) yöntemiyle çalışıldı. Avrupa

Pediatric Endocrinology Derneği (ESPE) tarafından 2016 yılında yayınlanan konsensus raporuna göre 25(OH)D3 seviyeleri > 20 ng/ml için normal, 12-20 ng/ml için yetersizlik ve < 12 ng/ml için eksiklik olarak tanımlandı. Telopektid C düzeyleri çalışılmadı.

3.5.Total ve Serbest Karnitin

3.5.1.Örnek Hazırlama

Serbest ve total karnitin ölçümü serum örneğinde yapıldı. Kırmızı kapaklı tüp veya jelli tüpe alınan kan örneklerinden ayrılan serum numuneleri kullanıldı.

3.5.2.Serbest Karnitin Çalışma Prosedürü

1. Eppendorf tüplerine kalibratör standartları, kontrol ve serum örnekleri pipetlenir. Daha sonra tüm tüplere internal standart (d3-Karnitin, 10 µmol/L) eklenir, karıştırılır ve ultrasonik banyoda sonike edilir. Ardından 5 dakika santrifüj edilir. Supernatant alınır üzerine d H2O eklenir. Vorteksle karıştırılır ve 10 µL LC-MS/MS (Waters TQ-S micro) sistemine enjekte edilir. Analizde SunFire C18 3,5 µm, 2,1x50 mm kolon kullanılır (Mobil faz asetonitril: dH2O).

3.5.3. Total Karnitin Çalışma Prosedürü

1. Eppendorf tüplerine standartlar, kontrol ve serum örnekleri pipetlenir, üzerine önce serum fizyolojik sonra 1,0 M KOH eklenir, karıştırılır, 60°C’de inkube edilir.Reaksiyon 1M HCl eklenerek sonlandırılır.Vorteksle 30 karıştırılır, 5 dakika santrifüj edilir.

2. Santrifüj sonrası supernatant alınarak yeni Eppendorf tüplerine pipetlenir.

3. İnternal standart (d3-Karnitin, 10 µmol/L) eklenir, karıştırılır ve ultrasonik banyoda sonike edilir. Ardından 5 beş dakika santrifüj edilir. Supernatant alınarak üzerine H2O eklenir ve LC-MS/MS (Waters TQ-S micro) sistemine enjekte edilir. AnalizdeSunFire C18 3,5 µm, 2,1x50 mm kolon kullanılır(Mobil faz asetonitril: dH2O).

Stok standartlar: Çalışmada kullanılan standartlar 5 - 10 - 25 - 50 - 100 µmol/L olacak şekilde 5 farklı konsantrasyonda stok standartlardan hazırlanır. Stok standartlar:

a. C0: L-CarnitineSigma C-0283 L-Karnitin (Sigma C-0283) Stok Standartı 1,0 mg/mL konsantrasyonunda hazırlanır.

b. C2: Acetyl-DL-carnitinehydro-chlorideSigma A1509-250mg Stok Standardı 1,0 mg/mL olarak hazırlanır.

3.6.Lökosit İçi Sistin Düzeyi

3.6.1.Örnek Hazırlanması

Lökosit sistin testi, kan alındıktan sonra ayrılan lökositlerde çalışılmaktadır. Heparinli tüplere alınan örneklerin alındıktan bir saat sonra lökositlerinin ayrılması ve lökosit homejenatının ayrılması gerekmektedir. Hemolizli veya pıhtılı örnekler çalışma için uygun değildir. Ön işleme alınmaz.Hazırlanan homejenatlar çalışma gününe kadar dondurularak saklanır. Bu sırada lökosit homejenatının protein düzeyleri de ölçülmektedir.

3.6.2.Protein Tayini

Lökosit homejenatının protein düzeyi otoanalizör ile (Rochecobas 501)biüret metodu prensibi ile kolorimetrik çalışılarak raporlanmakta ve lökositçi sistin raporlanması sırasında oranlamada kullanılmaktadır.

3.6.3.Lökosit İçi Sistin Çalışma Metodu

Kalibratör standartları, kontrol ve numuneler (çalışma öncesi ön işlem ile hazırlanan lökosit homejenatı) cam tüplere pipetlenir. Lökosit içi Sistin Kalibrasyon Standartları 0,01 - 0,05 - 0,10 - 0,25 0,50 mg/L olacak şekilde 5 farklı konsantrasyonda hazırlanır internal standart (40 mmol/L d6-Sistin) tüm tüplere eklenir. Ardından vorteksle karıştırılır, 5 dakika santrifüj lenir ve azot altında uçurulur. Bütün tüplere HCl- Butanol eklenir, vorteksle karıştırılır ve 15 dakika 650°C’de inkübe edilir.Soğutulduktan sonra azot altında uçurulur. Ardından %0,4’lük formik asit ile çözülür deiyonize su ile dilue edilip, LC-MSMS sistemine (waters TQS MİCRO) enjekte edilir. Analizde XBridge C18 5 1.ım, 2,1X50 kolon kullanılmıştır(Kolon sıcaklığı 400C). Çalışma sırasında kullanılan mobil faz bilgileri:

Mobil Faz A: 0,4 % formik asit H2O içerisinde

Mobil Faz B: 0,4 % formik asit, metanol:H2O

Sistin sonuçları hesaplandıktan sonra nmol ½ sistin/mg protein olarak raporlanır.

3.7. Radyolojik Değerlendirme

3.7.1. Direkt Grafi

Rikets varlığını belirlemek için hastaların ÇÜTF Balcalı hastanesinin ortak kullanılan Mergen sistemindeki sol el bileği grafisi görüntüleri kullanıldı. Hastaların el bilek grafisinde metafizde genişleme ve diyafizer hatta düzensizlik mevcut ise hastada rikets olduğu kabul edildi. Sol el bilek grafisi S. Lowell Kahn ve arkadaşları tarafınca yazılan kemik yaşı atlası incelenerek hastaların kemik yaşı tayini yapıldı.

3.7.2.Ultrasonografi

Gastrointestinal sistem tutulumu açısından hastaların dosyalarından geçmişe yönelik başvuru yakınmalarına ulaşıldı. Hastalarda ishal, kusma, kabızlık yakınmalarının olması gastrointestinal tutulum belirtisi olarak değerlendirildi. Hastalara yapılan karın ultrasonografileri değerlendirildi. Karın ultrasonografisinde hastalara konvansiyonel B-Mode ultrasonografi ve geniş bant konveks prob (1,5-6 MHz; LOGIQ E9, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) kullanıldı. Hem karın ultrasonografisinde hemde fizik muayenede hepatomegali ve/veya splenomegali, hepatosteatoz olması gastrointestinal sistem bulgusu olarak değerlendirildi. Renal USG ile böbrek boyutları ve özellikleri değerlendirildi. Her iki böbrek en ve boy yükseklikleri ölçüldü. $\pi/6 \times (\text{en} \times \text{boy} \times \text{yükseklik})$ elipsoid formülü kullanılarak toplam böbrek hacmi hesaplandı. Sonuçlar LastMeanSquare(LMS) metodu kullanılarak değerlendirildi.

3.7.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hastaların Beyin MR incelemeleri 3.0 T (Philips, Best, Eindhoven, Hollanda) ve 1.5 T (GE MedicalSystems, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ile yapıldı. Teknik parametreler aşağıdaki gibidir: aksiyel T1 ağırlıklı [TR: 550-750 ms; TE: 20-25 ms; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit aralığı: 1 mm; matriks: 256×256], aksiyel T2 ağırlıklı (TR: 4.000-5.000 ms; TE: 90-120 ms; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit aralığı: 1 mm; matriks: 256×256), aksiyel T2 FLAIR (TR: 7.200 ms; TE: 120 ms; FA: 90°; TI: 1.330-2.040 ms; matriks, 256×256), koronal T2 ağırlıklı (TR: 6.550 ms; TE: 99 ms, çevirme açısı: 150°; kesit kalınlığı: 5 mm; matriks: 256×256). Ayrıca bazı hastalar için MR spektroskopik

değerlendirmeler yapıldı. Tüm görüntüler GE yüksek çözünürlüklü iş istasyonu kullanılarak değerlendirildi.

3.8.Böbrek Biyopsisi

Takibimizde sistinozis tanılı 2 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisi Girişimsel Radyoloji Bilim Dalında uzman radyolog tarafınca yapıldı. Hastalara ultrasonografi (USG) eşliğinde böbrek alt pol korteksinden tru-cut biyopsi yapıldı. Elektron mikroskobisinde ve ışık mikroskobisinde incelemek üzere 2 örnek alındı.

3.9. Zekâ ve Gelişim Testleri

Hastalara yaş gruplarına göre, 0-6 yaş için Denver gelişim testi, 7 yaş ve üzeri için Türk çocuklarına göre uyarlanmış Wechsler zekâ testleri (WISC-R) yapıldı. Hastaların psikometrik değerlendirmesi alanında uzman aynı çocuk psikoloğu tarafınca yüz-yüze görüşme ile gerçekleştirildi. Hastaların WISC-R sonuçları, parlak zekâ (110-119), normal zekâ (90-109), düşük normal zekâ (80-89), sınır zekâ (70-79), hafif zekâ geriliği (55-69), orta düzey zekâ geriliği (35-55) olarak sınıflandırıldı. Dil ve/veya sosyal iletişimi zayıf olan WISC-R uygulanamayan hastalara Denver gelişim testi uygulandı.

3.10. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Hastaların kemik mineral yoğunluğu (bone mineral density, BMD) dual enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) yöntemi ile Hologic Explorer S/N 90704 cihazı kullanılarak ölçüldü. DXA verisi en yaygın olarak BMD T-skoru ile ölçülmektedir. BMD T- skoru bir hastanın genç erişkin popülasyonun ortalama tepe kemik kütlesine göre standart sapmasıdır. Tepe kemik kütlesi yaşamın üçüncü dekadına kadar oluşmamaktadır. Bu nedenle, BMD T-skorlarının erişkin hastada kullanılması gerekmektedir, pediatrik yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Pediatrik yaş grubunda yaş ve cinsiyet ile orantılı referans değerlere göre standart sapma skorunu temsil eden BMD Z-skorunun hesaplanması uygundur. Takibimizdeki sistinozis hastalarından 18 yaş altındaki hastalar vertebra kemik mineral yoğunluğu (BMD) Z-skoru ile değerlendirilirken, 18 yaş üstündeki hastalar vertebra BMD T-skoru veya femur BMD T-skoru ile değerlendirildiler. Çocuklarda BMD Z-skoru pediatric Z-Score calculator uygulaması

kullanılarak boya göre yeniden düzenlendi. BMD Z-skoru veya BMD T-skoru -1 ile -2 arasında olan hastalarda osteopeni, -2 altında olan hastalar osteoporoz olarak değerlendirildi.

3.11. İşitme Testi

Hastaların işitme kayıplarını değerlendirmek amacıyla yaşlarına ve uyumlarına göre işitme testleri uygulandı. Hastaların impedans odiyometri değerlendirmesi İmpedance Audiometer AZ226 cihazı ile yapıldı. Bu test dış kulak yoluna gelen seslere, orta kulak yapılarının gösterdiği direncin ölçülmesine ilkesine dayanır. İletişim kurulabilen hastalara Clinical Audiometer AC40 cihazı ile saf ses odiyometrisi uygulandı ve test sonucuna göre işitme kaybının tipi belirlendi. İletişim kurulamayan hastalara öncelikle Echoport ILO288 USB cihazı ile oto akustik emisyon testi yapıldı. Bu test, kohleanın ürettiği seslerin kaydedilmesi esasına dayanır. Hastaların kohlea sonrasında işitme kayıplarının değerlendirilmesi amacı ile ABR (işitsel beyin sapı yanıtları) testi yapıldı. Bu test, uyum sorunu olan hastalarda, objektif işitme eşikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla yapılmaktadır.

3.12. Elektromiyografi (EMG)

Hastalara Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalında EMG yapıldı. Pleksopati öyküsü olan hastaların ilgili ekstremitesi için yüzeyel ileti ile median, ulnar ve radial sinirin duysal iletileri antidromik çalışıldı. Motor sinir iletileri için hastalara median, ulnar, radial, aksillar ve muskulokutanöz sinirler yüzeyel ileti ile motor iletileri çalışıldı. Yine pleksopati düşünülen ekstremitede iğne EMG ile motor ünit potansiyeli çalışıldı. Çalışma için Snergy marka EMG cihazı kullanıldı. Tüm hastalarda aynı cihaz kullanıldı.

3.13. Ekokardiyografi

On sekiz yaşın altındaki hastalara Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında görev yapan bir uzman tarafından erişkin hastalara ise Kardiyoloji Bilim Dalında görev yapan bir uzman tarafından kardiyolojik muayene yapıldı ve elektrokardiyografi (EKO) ile ekokardiyografi (EKG) bulguları değerlendirildi. Ekokardiyografi yapılırken General Electric Vivid™ T8 cihazı kullanıldı. Hastaların sol ventrikül arka duvar kalınlığı,

diyastolik ve sistolik çap ölümleri, interventriküler septum kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) lld. Hastaların verileri Parameter (z) Echo Z-Score Calculators programı ile Zskorları olarak hesaplanarak kaydedildi.

3.14. Genetik Analiz

3.14.1.DNA İzolasyonu

EDTA’lı kan örneklerinden magnetikbead yöntemi ile DNA izole edildi. Bunun için Anatolia marka kit kullanıldı ve firmanın önerdiği protokol ile çalışma yapıldı.

3.14.2.PrimerlerinTasarımı

Primer tasarımı için “PRIMER© - Primer Designer v.2.0 (Scientific&Educational Software)” yazılımı kullanılmıştır. Primerler tasarlanmış, optimize edilmiş ve çalışma rutin çalışmalarda kullanılmıştır.

3.14.3.YeniNesil Dizi Analizi

Bu alışmada MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targetedresequencing) yöntemi uygulanmıştır.

3.14.4.MiSeq İş Akışı

MiSeq iş akışı yazılımın ve üreticinin önerdiği, otomatize yığın (cluster) oluşturulma, dizileme ve analiz ve aşamalarından oluşmaktadır. Analiz tamamlandığında MiSeqReporter analiz yazılımı ile elde edilen diziler, veritabanlarına kayıtlı referans diziler ile karşılaştırılmaktadır. Program referans diziden farklı olan noktaları işaretlemekte, bu dizi farklılıkları raporlandırma sırasında hastalık nedeni olan ve olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmektedir. Bu değişikliklerin hastalık nedeni olup olmadığının değerlendirilmesi için: Human GenomeMutation Database (HGMD), NCBI dbSNPdatabase, Pubmed, hastalığa özgün veri kaynakları (PAHdb World Wide Web site gibi) taranmaktadır.

Mutasyonların patojenisitesinin değerlendirilmesinde ACMG kriterleri kullanılmaktadır.

3.15.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda yer alan değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde; sürekli değişkenlerde ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak özetlendi. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre incelendi. Normal dağılım göstermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testinden yararlanıldı. Bu değişkenlerin gösteriminde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Non-parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi ve Fisherexact testi kullanıldı. Kategorik değişkenler dağılımlarının uygun olmaması durumunda ise Monte- Carlo yöntemi uygulandı. Korelasyon analizleri, Spearman korelasyon analizi yöntemi ile yapıldı. Tüm yöntemlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

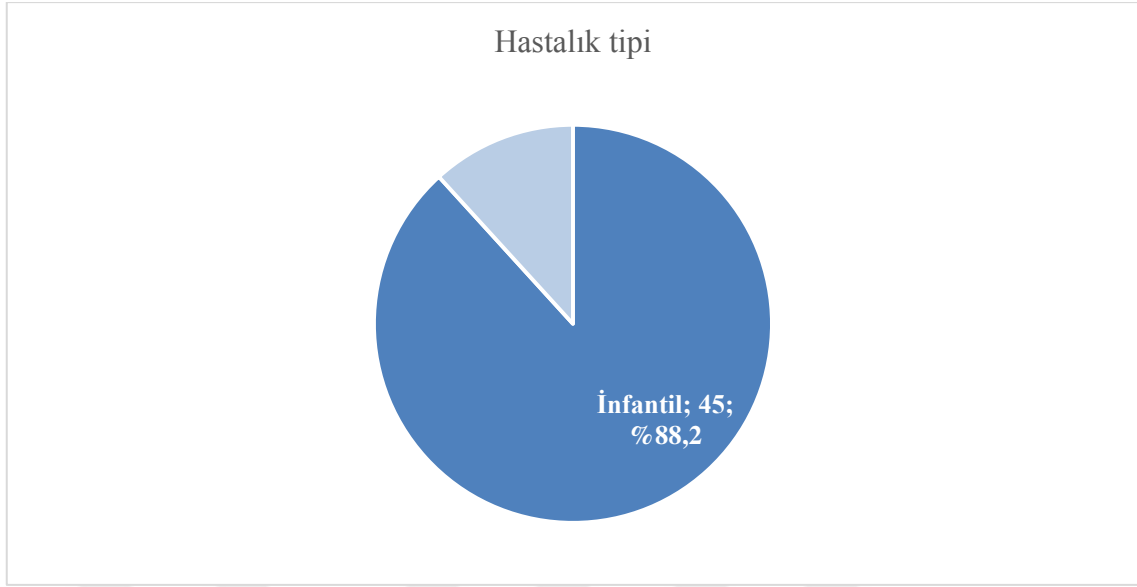
Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 10 Eylül 2021 tarihli, 114 nolu toplantı kararı ile onaylandı. Çalışmaya sistinozis tanısı ile takip edilen toplam 51 hasta dâhil edildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda tanı alan ya da takibe giren sistinozis hastaları; hasta 18 yaş altında ise ebeveynlerinin onamı, yetişkin hastaların ise kendilerinden onam alındıktan sonra çalışmaya alındılar. Takip edilen hastaların %51,0'ı kadın cinsiyette olup, ortalama güncel yaşları $64,8 \pm 112,4$ ay (ortanca 141 ay) olarak tespit edildi. Akraba evliliği %84,3, aile öyküsü %39,2 oranlarında tespit edildi. Hastaların ortalama başvuru yaşı $78,3 \pm 99,3$ ay (ortanca 37 ay), tanı yaşı $59,6 \pm 94,8$ ay (ortanca 17 ay) ve başvuru ile tanı arasında geçen süre $31,2 \pm 68,1$ ay (ortanca 6.5 ay) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Sistinozis hastalarının demografik verileri

Parametreler	Tüm hastalar (n=51)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	26 (51,0)
Erkek	25 (49,0)
Akraba evliliği	
Yok	8 (15,7)
Var	43 (84,3)
Aile öyküsü	
Yok	31 (60,8)
Var	20 (39,2)
Güncel yaş (ay)	
Ortalama $\pm$ SDS	$164,8 \pm 112,4$
Ortanca	141
Minimum-Maksimum	19-557
Başvuru yaşı (ay)	
Ortalama $\pm$ SDS	$78,3 \pm 99,3$
Ortanca	37
Minimum-Maksimum	6-494
Tanı yaşı (ay)	
Ortalama $\pm$ SDS	$59,6 \pm 94,8$
Ortanca	17
Minimum-Maksimum	7-494
İlk başvuru ve tanı arasında geçen süre (ay)	
Ortalama $\pm$ SDS	$31,2 \pm 68,1$
Ortanca	6,5
Minimum-Maksimum	0,1-446

SDS:Standart deviyasyon skoru

Hastaların %88,2'si infantil ve %11,8'i juvenil tipte hastalığa sahipti (Şekil 1).



Şekil 11. Hastaların juvenil ve infantil hastalık tipine göre dağılımları

Hastalar infantil ve juvenil tipte hastalığı olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında elde edilen demografik veriler Tablo 2'de özetlendi. Akraba evliliği infantil tipte daha yüksek oranda gözlenmekteydi ($p=0,004$). Başvuru yaşı ve tanı yaşı, juvenil tipte infantil tipte göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$). İlk başvuru ve tanı arasında geçen süre juvenil tip hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,045$) (Tablo 2).

Tablo 2. İnfantil ve juvenil tip sistinozis hastalarının demografik verileri

Parametreler	İnfantil tip (n=45)	Juvenil tip (n=6)	P
Cinsiyet, n (%)			
Kız	24 (53,3)	2 (33,3)	0,419
Erkek	21 (46,7)	4 (66,7)	
Akraba evliliği			
Yok	4 (8,9)	4 (66,7)	0,004
Var	41 (91,1)	2 (33,3)	
Aile öyküsü			
Yok	28 (62,2)	3 (50)	0,668
Var	17 (37,8)	3 (50)	
Güncel yaş (ay)			
Ortalama $\pm$ SDS	145,7 $\pm$ 98,5	329,4 $\pm$ 93,6	0,001
Ortanca	138	333	
Minimum-Maksimum	19-557	213-438	
Başvuru yaşı (ay)			
Ortalama $\pm$ SDS	60,1 $\pm$ 84,8	215,2 $\pm$ 99,4	0,001
Ortanca	18	186	
Minimum-Maksimum	6-494	139-411	

Tablo 2'nin devamı

Tanı yaşı (ay)			
Ortalama±SDS	39,9±75,1	207,5±102,3	0,001
Ortanca	15	166	
Minimum-Maksimum	7-494	139-411	
İlk başvuru ve tanı arasında geçen süre (ay)			
Ortalama±SDS	27,3±69,3	59,8±54,5	0,045
Ortanca	6	47,5	
Minimum-Maksimum	0,1-446	2-159	

SDS:Standart deviyasyon skoru

İlk başvuruda; hastaların %17,6'sına idiyopatik renal tübüler asidoz, %17,6'sına hipofosfatemik rikets ve %13,7'sine Fanconi-Bickel sendromu tanısı konulduğu öğrenildi. Hastalara ilk başvuruda konulan tüm tanılar Tablo 3'te gösterildi.

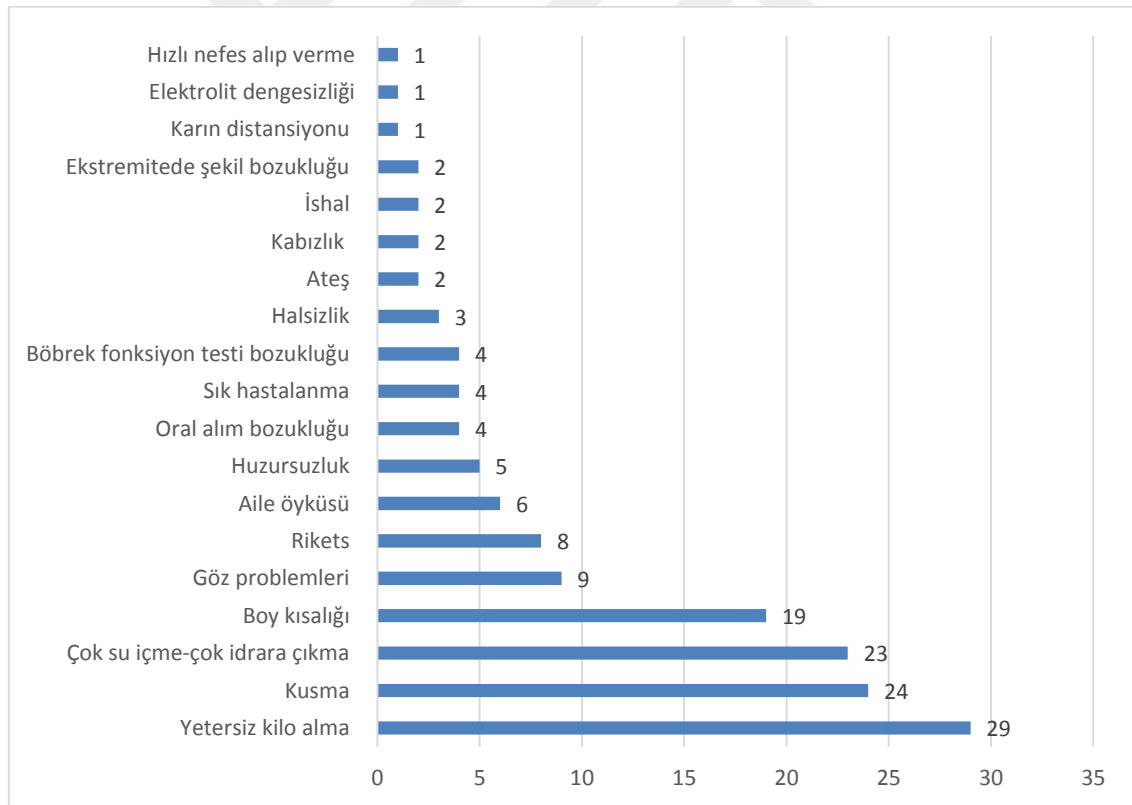
Tablo 3. Hastaların ilk başvuruda aldıkları tanılar

İlk başvuruda alınan tanılar	Tüm hastalar (n=51) n (%)
İdiyopatik renal tübüler asidoz	9 (17,6)
Hipofosfatemik rikets	9 (17,6)
Fanconi-Bickel sendromu	7(13,7)
Kronik böbrek yetmezliği	4 (7,8)
Bartter sendromu	4 (7,8)
Tip 1 diyabetes mellitus	2 (3,9)
Diyabetes insipidus	2 (3,9)
Tübülopati	2 (3,9)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (2)
Reflü nefropatisi	1 (2)
Membranoproliferatif glomerülonefrit	1 (2)
Üreteropelvik darlık	1 (2)
Proteinüri	1 (2)
Kistikfibrozis	1 (2)
Malnütrisyon	1 (2)
Lizinürik protein intoleransı	1 (2)
Gastroözefagial reflü	1 (2)
Büyüme geriliği	1 (2)

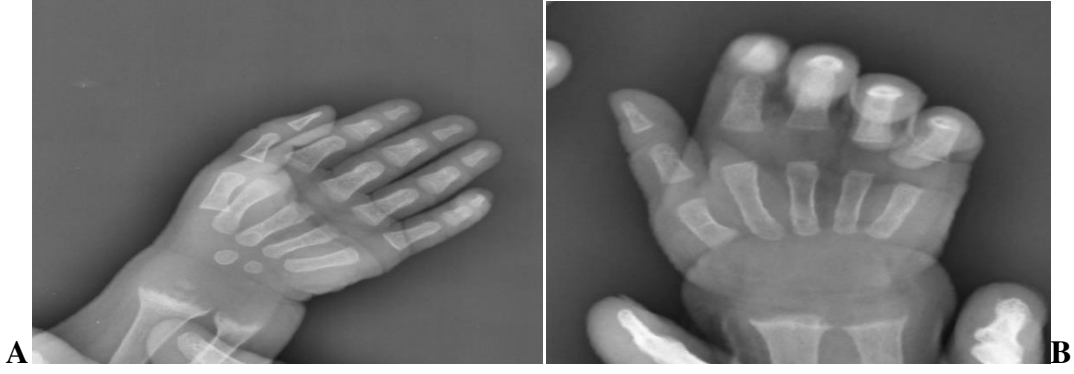
Hastaların başvuru yakınmalarından en sık görülenler sırayla; yetersiz kilo alma (n=29; %56,9), kusma (n=24; %47,1), çok su içme/çok idrara çıkma (n=23; %45,1) ve boy kısalığıydı (n=19; %37,3). Göz problemleri %17,6 ve rikets %15,7 oranında görüldü. Tüm başvuru yakınmaları Tablo 4 ve Şekil 12'de gösterildi. Başvuru esnasında riketsi mevcut olan hasta 20 ve hasta 5'in sol el bilek grafisi Şekil 13'de gösterildi.

Tablo 4. Hastaların başvuru yakınmaları

Başvuru yakınmaları	Tüm hastalar (n=51) n (%)
Yetersiz kilo alma	29 (56,9)
Kusma	24 (47,1)
Çok su içme-çok idrara çıkma	23 (45,1)
Boy kısalığı	19 (37,3)
Göz problemleri	9 (17,6)
Rikets	8 (15,7)
Aile öyküsü	6 (11,8)
Huzursuzluk	5 (9,8)
Oral alım bozukluğu	4 (7,8)
Sık hastalanma	4 (7,8)
Böbrek fonksiyon testi bozukluğu	4 (7,8)
Halsizlik	3 (5,9)
Ateş	2 (3,9)
Kabızlık	2 (3,9)
İshal	2 (3,9)
Ekstremitelerde şekil bozukluğu	2 (3,9)
Karındistansiyonu	1 (2)
Elektrolit dengesizliği	1 (2)
Hızlı nefes alıp verme	1 (2)



Şekil 12. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı



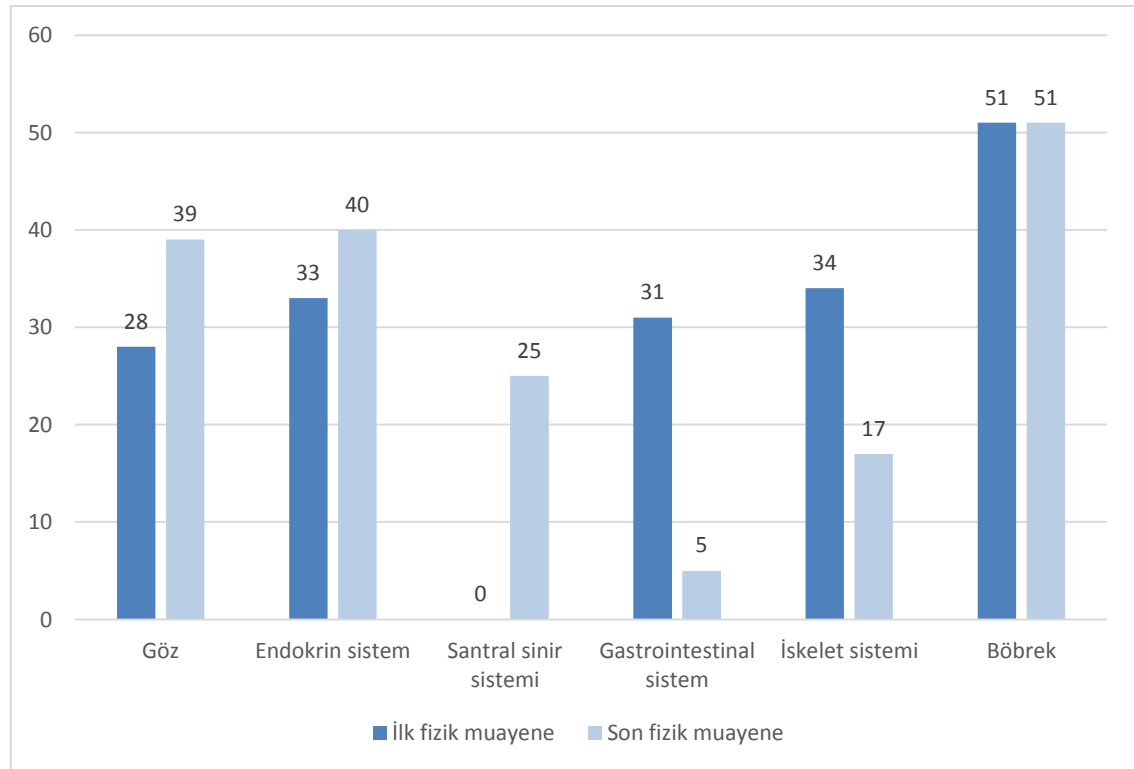
Şekil 13. Sol el bileği grafisi (çanaklaşma, osteopeni)
A.Hasta 20 B.Hasta 5

İlk fizik muayenede; hastaların %100'ünde (n=51) böbrek tutulumu, %66,7'sinde (n=34) iskelet sistemi tutulumu, %64,7'sinde (n=33) endokrin sistem tutulumu, %60,8'inde (n=31) gastrointestinal sistem tutulumu ve %54,9'unda (n=28) göz tutulumu mevcuttu. Son fizik muayenede ise hastaların %100'ünde (n=51) böbrek tutulumu, %78,4'ünde (n=40) endokrin sistem tutulumu, %76,5'inde (n=39) göz tutulumu, %49'unda (n=25) santral sinir sistemi tutulumu, %33,3'ünde (n=17) iskelet sistemi tutulumu ve %9,8'inde (n=5) gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu (Tablo 5 ve Şekil 14). İlk başvuruda %54,9 (n=28) hastada korneal sistin kristalleri mevcut iken, son başvuruda %76,5 (n=39) hastada korneal sistin kristali mevcuttu. İlk başvuruda endokrin sistem değerlendirilmesinde büyüme geriliği, hipotiroidi ve puberte tarda sırasıyla %60,8 (n=31), %19,6 (n=10), 1,9 (n=1) iken, son başvuruda büyüme geriliği, hipotroidi, puberte tarda ve infertilite oranları sırasıyla %68,6 (n=35), %25 (n=25), %6 (n=6) ve %5,9 (n=3) idi. İlk başvuruda nörolojik değerlendirme amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektromiyografi (EMG) ve psikometrik değerlendirme yapılmamıştı. Son başvuruda hastaların bir kısmına manyetik rezonans görüntüleme, psikometrik değerlendirme ve elektromiyografi çalışmaları yapıldı. Hastaların %19,68'inde (n=20) anormal psikometrik değerlendirme sonuçları, %5,9'unda (n=3) anormal MRG bulgusu, %1,9'unda (n=1) miyopati, %5,9'unda (n=3) nöropati, %1,9'unda (n=1) nöbet olduğu öğrenildi. İskelet sistemi tutulumu değerlendirildiğinde ilk başvuruda hastaların %66,7'inde (n=34) rikets mevcutken, son başvuruda %17,6'sında (n=9) rikets, %11,8'inde (n=6) osteopeni ve %7,8'inde (n=4) osteoporoz mevcuttu. Hastaların ilk ve son fizik muayenelerinde saptanan tüm sistemik tutulum bulguları Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'de ve renal tutulum bulguları Şekil 15'te

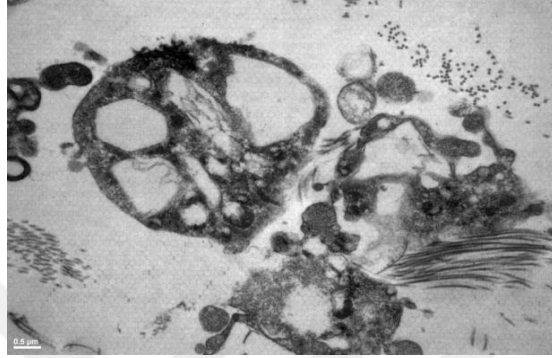
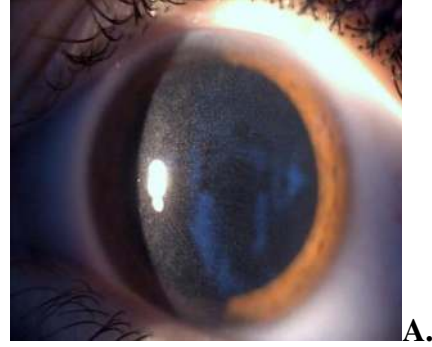
özetlendi. En sık gözlenen diğer renal tutulum bulgusu pelvikaliektazi (%13,7) iken, en az görülen renal bulgular hidroüreteronefroz (%1,9), unilateral renal agenezi (%1,9), nefrotiksendrom (%1,9) ve renalkortikal kist (%1,9) idi. Takibimizdeki hastalardan %5,9’unda (n=3) nefrolitiyazis mevcuttu. Sistinozis tanılı 4 yaş kız hastanın biyomikroskopik muayenede kornea santralini de tutan, diffüz kristal görünümü ve konjonktiva biyopsisinin elektron mikroskopik inceleme görüntüsü Resim 1’de gösterildi.

Tablo 5. Hastaların organ ve sistem tutulum

Parametreler	n (%)
İlk fizik muayenede saptanan organ ve sistem tutulumları	
Böbrek	51 (100)
İskelet sistemi	34 (66,7)
Endokrin sistem	33 (64,7)
Gastrointestinal sistem	31 (60,8)
Göz	28 (54,9)
Son fizik muayenede saptanan organ ve sistem tutulumları	
Böbrek	51 (100)
Endokrin sistem	40 (78,4)
Göz	39 (76,5)
Santral sinir sistemi	25 (49)
İskelet sistemi	17 (33,3)
Gastrointestinal sistem	5 (9,8)



Şekil 14. Hastaların ilk ve son başvuruındaki organ ve sistem tutulum oranları



Resim 1. Sistinozis tanılı 4 yaşında kız çocuğu

A. Biyomikroskopik muayenede kornea santralini de tutan, diffüz kristal görünümü.

B. Aynı hastanın konjonktiva biyopsisinin elektron mikroskopik incelemesinde yüzey epitelinin bazal tabakasındaki hücrelerde ve stromada bulunan fibroblastlarda üçgen, dörtgen, beşgen veya hegzagonal şekilli, içleri genellikle boş olarak izlenen sistin kristalleri

Tablo 6. Hastaların ilk başvurusundaki göz, endokrin, iskelet, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulum bulguları

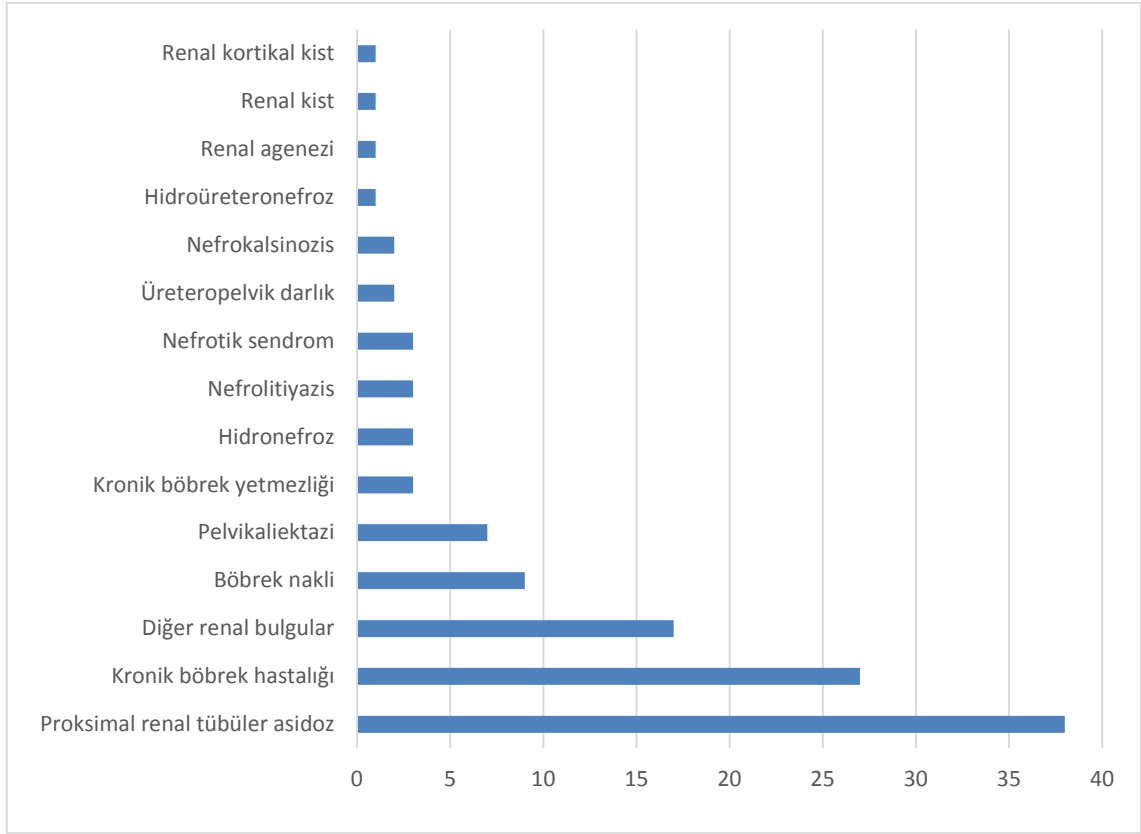
Parametreler	n (%)
Göz	
Korneada sistin kristalleri	28 (54,9)
Endokrin sistem	
Büyüme geriliği	31 (60,8)
Hipotiroidi	10 (19,6)
Puberte tarda	1 (1,9)
Gastrointestinal sistem	
Kusma	22 (43,2)
Hepatomegali	11 (21,6)
Splenomegali	5 (9,8)
Kabızlık	2 (3,9)
Hepatosteatoz	1 (1,9)
İshal	1 (1,9)
İskelet sistemi	
Rikets	34 (66,7)
Böbrek	
Proksimal renal tübüler asidoz	49 (96,1)
Kronik böbrek hastalığı	30 (58,8)
Böbrek nakli	3 (5,9)
Kronik böbrek yetmezliği	2 (3,9)

Tablo 7. Hastaların son başvurusundaki göz, endokrin sistem, iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulum verileri

Parametreler	n (%)
Göz	
Korneada sistin kristalleri	39 (76,5)
Endokrin sistem	
Büyüme geriliği	35 (68,6)
Hipotiroidi	25 (49)
Puberte tarda	6 (11,8)
İnfertilite	3 (5,9)
Santral sinir sistemi	
Anormal psikometrik değerlendirme	20 (19,6)
Anormal MRG bulgusu	3 (5,9)
Nöropati	3 (5,9)
Miyopati	1 (1,9)
Nöbet	1 (1,9)
Gastrointestinal sistem	
Hepatomegali	3 (5,9)
Splenomegali	3 (5,9)
Hepatosteatoz	1 (1,9)
İskelet sistemi	
Rikets	9 (17,6)
Osteopeni	6 (11,8)
Osteoporoz	4 (7,8)
Böbrek	
Proksimal renal tübüler asidoz	38 (74,5)
Kronik böbrek hastalığı	27 (52,9)
Diğer renal bulgular	17 (33,3)
Böbrek nakli	9 (17,6)
Kronik böbrek yetmezliği	3 (5,9)

Tablo 8. Hastalarda saptanan diğer renal bulguların dağılımı

Diğer renal bulgular	n (%)
Pelvikalektazi	7 (13,7)
Hidronefroz	3 (5,9)
Nefrolitiazis	3 (5,9)
Nefrotik sendrom	3 (5,9)
Üreteropelvik darlık	2 (3,9)
Nefrokalsinozis	2 (3,9)
Hidroüreteronefroz	1 (1,9)
Unilateral renal agenezi	1 (1,9)
Renal kist	1 (1,9)
Renal kortikal kist	1 (1,9)



Şekil 15. Hastalarda saptanan renal bulguların dağılımı

Takibimizde sistinozis tanılı 2 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 1 hastada 7 glomerül vardı. Glomerüllerden 4 ünde global skleroz ve ikisinde segmenter skleroz olduğu tespit edildi. Diğer glomerüller normaldi. Renal interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve damar duvarında kalınlaşma mevcuttu. İmmüno Floresan (IF) bulguları negatifti. Bu bulgular fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile uyumluydu. Diğer hastada böbrek biyopsisinde yaklaşık 10 glomerül vardı. Bir glomerulusta global skleroz ve birinde segmental skleroz mevcuttu. Diğer glomerüller normal görünüyordu. Renal interstisyel fokal fibrozis, tübüler atrofi ve mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. IF mikroskopisi ile Igs, C3 ve C1qtüm antikor boyamaları negatifti. Biyopsi materyali FSGS ile uyumluydu.

Hastalar infantil ve juvenil tipte hastalığa sahip olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında ilk fizik muayenede infantil tipteki sistinozis hastalarında en sık görülen tutulumlar sırasıyla böbrek (n=45; %100), iskelet (n=30; %66,7) ve endokrin sistemlerde (n=30; %66,7) iken, juvenil tipte hastalığa sahip olanlarda böbrek (n=6;

%100), göz (n=6; %100) ve iskelet (n=4; %66,7) sistemlerindeydi. Son fizik muayenede infantil tipte hastalarda en sık görülen tutulumlar sırasıyla böbrek (n=45; %100), göz (n=34; %87,2) ve endokrin sistemde (n=34; %85,0) iken, juvenil tipte hastalığa sahip olanlarda böbrek (n=6; %100), göz (n=6; %100) ve endokrin (n=6; %100) sistemdeydi. İlk muayenede hastalara santral sinir sistemi tutulumu açısından çalışma yapılamamıştı. İlk fizik muayenede juvenil tipte göz tutulumu %100 oranda gözlemlendi (p=0,034). Son fizik muayenede ise santral sinir sistemi tutulum oranı infantil tipte daha yüksek olarak saptandı (p=0,047) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalık tipine göre organ ve sistem tutulum bulguları

Parametreler	İnfantil tip (n=45)	Juvenil tip (n=6)	P
İlk fizik muayenede saptanan organ ve sistem tutulumları, n (%)			
Göz	22 (52,4)	6 (100)	0,034
Endokrin sistem	30 (66,7)	3 (50,0)	0,652
Gastrointestinal sistem	29 (65,9)	2 (33,3)	0,184
İskelet sistemi	30 (66,7)	4 (66,7)	1,000
Böbrek	45 (100)	6 (100)	1,000
Son fizik muayenede saptanan organ ve sistem tutulumları, n (%)			
Göz	34 (87,2)	5 (100,0)	1,000
Endokrin sistem	34 (85,0)	6 (100)	0,579
Santral sinir sistemi	24 (70,6)	1 (20,0)	0,047
Gastrointestinal sistem	4 (11,1)	1 (16,7)	0,557
İskelet sistemi	13 (32,5)	4 (66,7)	0,174
Böbrek	45 (100)	6 (100)	1,000

Hastalarda gözlenen kardiyak patolojiler Tablo 10'da ve ek sorunlar ise Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 10. Hastalarda insidental olarak saptanan kardiyak patolojiler

Kardiyak patolojiler
Patent foramen ovale (İ)
Küçük sekundum atriyal septal defekt + 1.derece triküspit yetmezliği (İ)
Eser mitral yetmezlik (İ)
1. Derece aort yetmezliği (İ)
1. Derece triküspit yetmezliği (J)
1. Derece mitral yetmezlik (sol ventrikül sistolik disfonksiyonu) (İ)

İ:İnfantil tip, J:Juvenil tip

Tablo 11. Hastalarda bulunan ek sorunlar

Ek hastalıklar
Hipospadias (İ)
Parsiyel empti sella (İ)
Safra kesesinde polip + temporal bölgede araknoid kist (İ)
Hipofiz adenomu (İ)

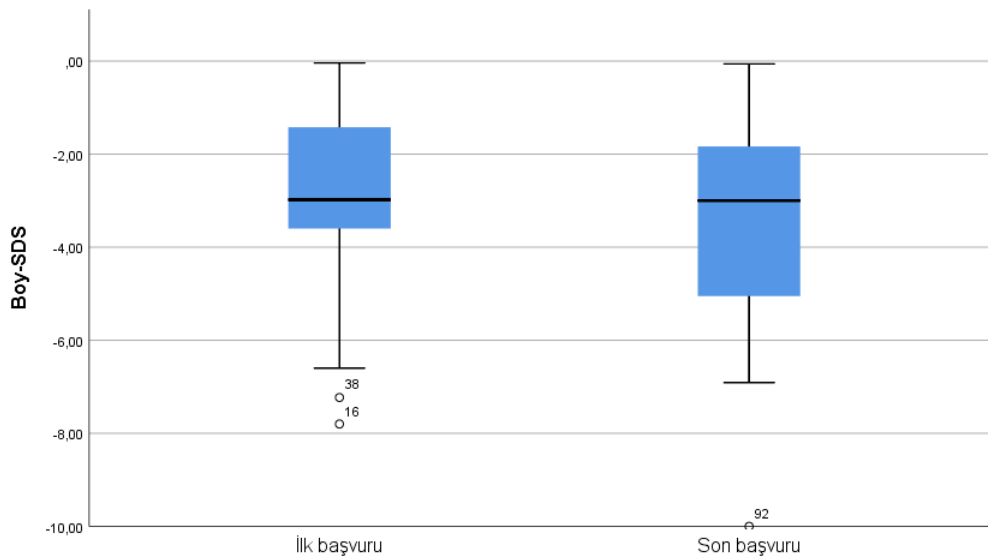
İ:İnfantil tip

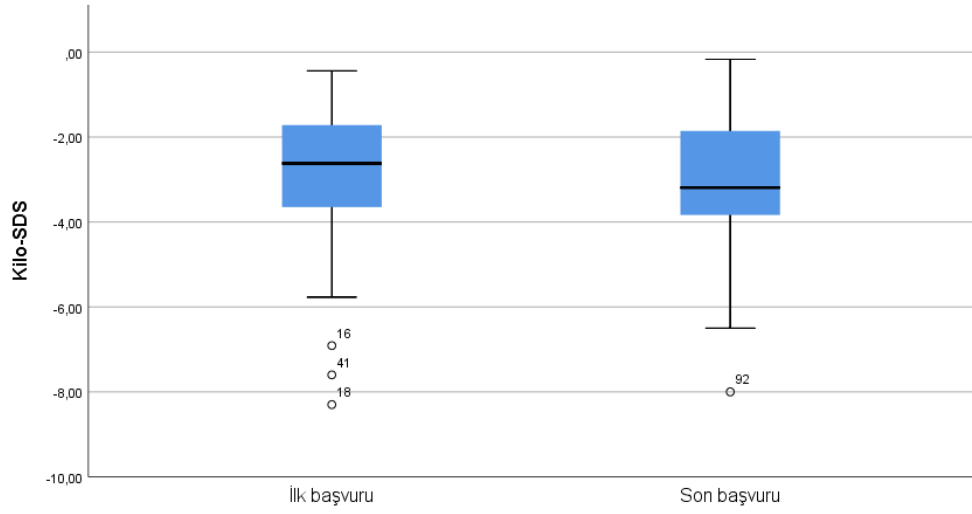
Hastaların boy ve ağırlık standart deviyasyon skorları (SDS) karşılaştırıldığında ağırlık açısından ilk ve son başvuru arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0,242$), boy SDS'sinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir ($p=0,010$) (Tablo 12, Şekil 16 ve Şekil 17). Son başvuruda boy SDS'si -6.9 ve -4.9 olan sistinozis nedeni ile takipli iki kardeş Resim 2. de gösterildi. Kardeşlerden kadın cinsiyetine sahip hasta 20'nin güncel yaşı 92 ay iken, erkek hasta 19'un güncel yaşı 129 aydı. Her iki hastanın fizik muayenede rikets bulgusu olarak el ve ayak bileklerindeki kalınlaşma dikkat çekiciydi.

Tablo 12. On sekiz yaş altındaki hastaların başvuru ve son kontroldeki büyüme ölçütlerinin karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvuru	Son başvuru	P
Boy-SDS			
Ortalama $\pm$ SDS	(-2,8) $\pm$ 2	(-3,4) $\pm$ 2,2	0,010
Ortanca	-3	-3	
Minimum-Maksimum	(-7,8)-(-0)	(-10)-(-0,1)	
Ağırlık-SDS			
Ortalama $\pm$ SDS	(-2,9) $\pm$ 1,7	(-3,1) $\pm$ 1,7	0,242
Ortanca	-2,6	-3,2	
Minimum-Maksimum	(-8,3)-(-0,4)	(-8)-(-0,2)	

SDS: Standart deviyasyon skoru

**Şekil16. İlk ve son başvurudaki boy-SDS değerleri**



Şekil 17. İlk ve son başvurudaki ağırlık-SDS değerleri



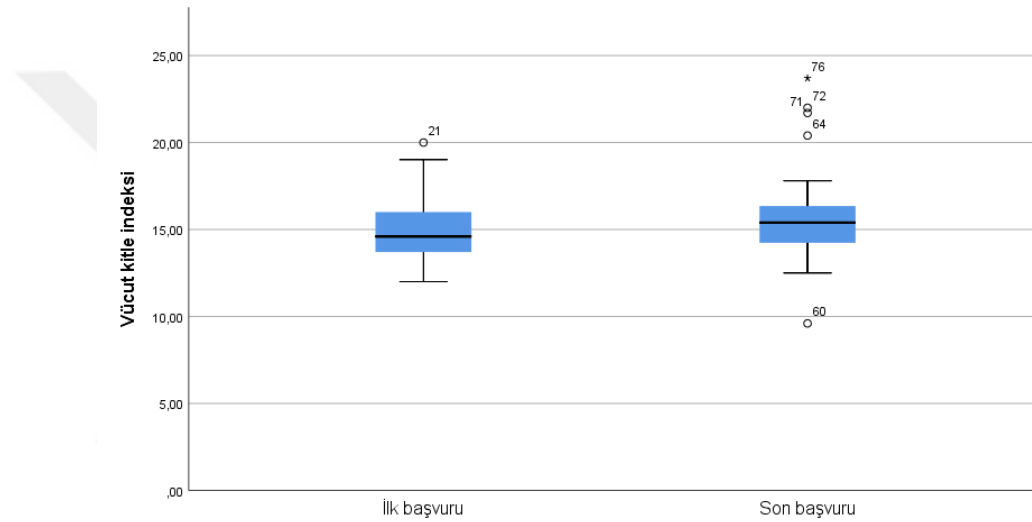
Resim 2. Sistinozis tanılı ileri derecede boy kısalığı ve riketse sahip 2 kardeş.

Hastalar en son kontrollerindeki yaşlarına göre 18 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında elde edilen vücut kitle indeksi değerleri Tablo 13'te özetlendi. 18 yaş altında olan hastaların ilk ve son başvurularında vücut kitle indekslerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede değişmediği gözlemlendi ($p=0,0137$) (Şekil 18).

Tablo 13. Hastaların başvuru ve son kontroldeki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvuruda	Son başvuruda	P
18 yaş üstündeki hastaların vücut kitle indeksleri (kg/m²)		(n=11)	
Ortalama±SDS		20,6±2,5	-
Ortanca	-	21,1	
Minimum-Maksimum		15,2-24	
18 yaş altındaki hastaların vücut kitle indeksleri (kg/m²)	(n=40)	(n=40)	
Ortalama±SDS	14,8±2	15,8±2,7	0,137
Ortanca	14,6	15,4	
Minimum-Maksimum	9,8-20	9,6-23,7	

SDS: Standart deviyasyon skoru



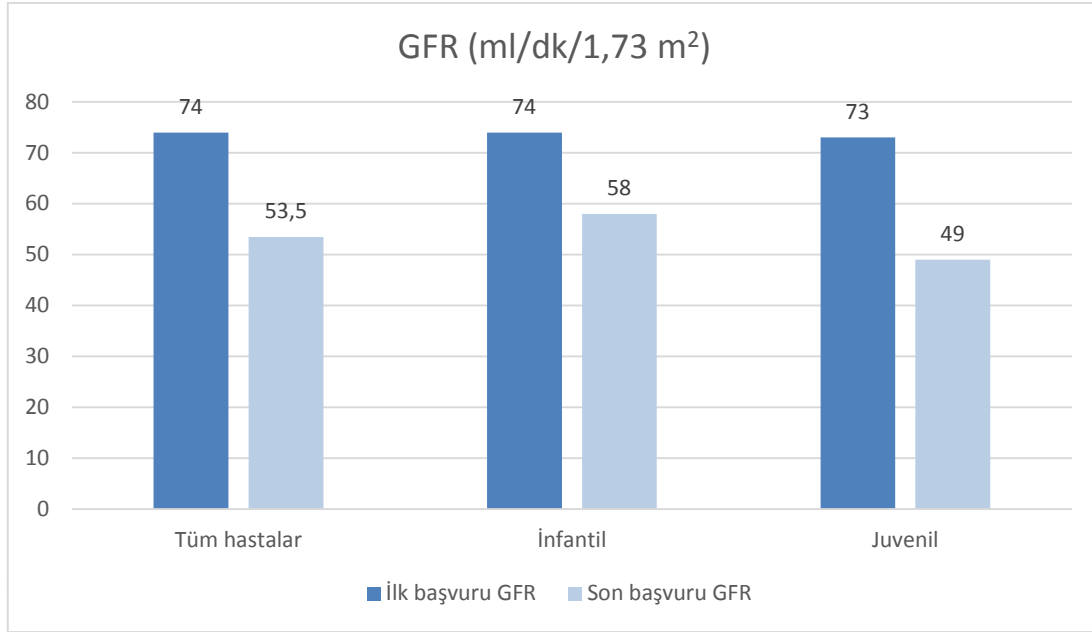
Şekil 18. İlk ve son başvuru vücut kitle indeksi değerleri

Hastaların ilk ve son başvuru GFR değerleri karşılaştırıldığında infantil tipteki hastalarda fark gözlenmezken, juvenil tipteki hastalarda son başvuruda GFR’de anlamlı bir düşüş olduğu saptandı (sırasıyla p=0,104 ve p=0,028) (Tablo 14 ve Şekil 19).

Tablo 14. Hastaların ilk başvuru ve son kontroldeki GFR değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvuru GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Son başvuru GFR (ml/dk/1,73 m ²)	P
Tüm hastalar			
Ortalama±SDS	78,6±42,9	68,6±51,1	
Ortanca	74	53,5	0,074
Minimum-Maksimum	5-170	5,5-209	
İnfantil (n=45)			
Ortalama±SDS	79,7±45,1	71,8±54,1	
Ortanca	74	58	0,104
Minimum-Maksimum	5-170	5,5-209	
Juvenil (n=6)			
Ortalama±SDS	70,3±18,5	47±6,3	
Ortanca	73	49	0,028
Minimum-Maksimum	40-89	35-53	

SDS: Standart deviyasyon skoru



GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 19. Hastaların hastalık tiplerine göre ilk başvuru ve son kontroldeki GFR değerleri

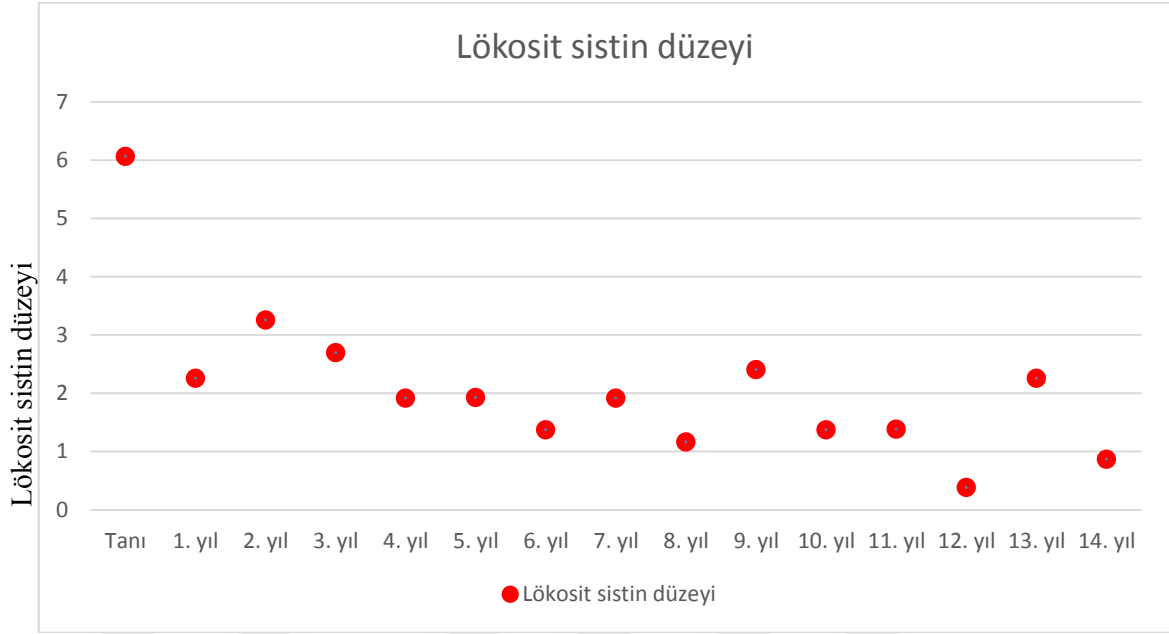
Hastalar KBH gelişme durumuna göre ayrıldığında, KBH gelişen hastaların GFR değerlerinin son başvuruda ilk başvuruya göre anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi. KBH gelişmeyen hastalarda ilk ve son başvurudaki GFR değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,495$) (Tablo 15).

Tablo 15. Renal replasman tedavisi ve böbrek nakli ihtiyacı olmayan hastaların KBH gelişme durumlarına göre ilk ve son başvurularındaki GFR değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler		İlk başvurudaki GFR (ml/dk/1,73 m2)	Son başvurudaki GFR (ml/dk/1,73 m2)	P
KBH var (n=19)	Ortalama±SDS	68,4±29,2	42,4±19,4	0,001
	Ortanca	67	50	
	Minimum-Maksimum	13-129	11,3-77	
KBH yok (n=15)	Ortalama±SDS	112,7±33,6	124,4±38,6	0,495
	Ortanca	123	124	
	Minimum-Maksimum	69-170	71-209	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Hastaların takip yıllarına göre ortalama lökosit sistin düzeyleri Şekil 20’de gösterildi. Ortalama lökosit sistin düzeylerinin yıllar içinde azalma gösterdiği tespit edildi.



Şekil 20. Hastaların takip yıllarına göre saptanan ortalama lökosit sistin düzeyleri

Tanı yaşı ile antropometrik veriler, KBH ve GFR arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca KBH gelişen yaş ve tanı yaşı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0,512$; $p=0,008$). Özellikle juvenil tipte olmak üzere tanı yaşı arttıkça KBH gelişen yaşın da korele şekilde arttığı tespit edildi ($r=0,512$; $p=0,008$). Diğer parametreler ile tanı yaşı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı yaşının, başvuru ve son kontroldeki antropometrik veriler, KBH, GFR, tanı ve son lökosit sistin düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametreler		Tanı yaşı (ay)
KBH gelişen yaş (ay)	r	0,512**
	p	0,008
İlk başvuru GFR (ml/dk/1,73 m ²)	r	-0,254
	p	0,072
Son başvuru GFR (ml/dk/1,73 m ²)	r	-0,277
	p	0,063
İlk başvuru boy-SDS	r	0,026
	p	0,86
Son başvuru boy-SDS	r	0,034
	p	0,847
İlk başvuru vücut ağırlığı-SDS	r	0,082
	p	0,574
Son başvuru vücut ağırlığı-SDS	r	0,198
	p	0,255
Tanı lökosit sistin düzeyi (nmol/2sistin/mg.protein)	r	0,049
	p	0,740
Son lökosit sistin düzeyi (nmol/2sistin/mg.protein)	r	-0,087
	p	0,574

r: Pearsonkorelasyon katsayısı, **: $p<0,01$

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **GFR:**Glomerülerfiltrasyon hızı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Hastalık tipine göre ilk ve son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, infantil tipte lökosit sistin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü ve sistagon dozlarının yükseldiği görüldü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,002$). Juvenil tipteki hastalarda ise ilk ve son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının anlamlı seviyede değişmediği görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalık tipine göre ilk ve son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması

Parametreler		İlk başvuru	Son başvuru	P
İnfantil	Lökosit sistin düzeyi ($\text{nmol}^{1/2}\text{sistin/mg.protein}$)			
	Ortalama $\pm$ SDS	6,1 $\pm$ 6,5	1,9 $\pm$ 1,9	0,001
	Ortanca	3,6	1,25	
	Minimum-Maksimum	0,27-28,6	0,1-7,53	
	Sistagon dozu ($\text{gr/m}^2/\text{gün}$)			
	Ortalama $\pm$ SDS	0,9 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,3	0,002
Juvenil	Ortanca	0,789	1,32	
	Minimum-Maksimum	0,32-1,95	0,43-1,83	
	Lökosit sistin düzeyi ($\text{nmol}^{1/2}\text{sistin/mg.protein}$)			
	Ortalama $\pm$ SDS	5,7 $\pm$ 3,2	1,7 $\pm$ 1,5	0,075
	Ortanca	6,18	1,06	
	Minimum-Maksimum	1,23-9,95	0,33-4,17	
	Sistagon dozu ($\text{gr/m}^2/\text{gün}$)			
	Ortalama $\pm$ SDS	1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,1	0,345
	Ortanca	1,03	1,23	
	Minimum-Maksimum	0,45-1,53	1-1,37	

SDS: Standart deviyasyon skoru

Hastaların organ tutulumlarına göre ilk ve son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri karşılaştırıldığında, ilk başvuruındaki lökosit sistin düzeylerinin ilk başvuruda endokrin sistem tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,040$). İlk ve son başvuruda saptanan diğer sistem tutulumları ile ilk başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. İlk başvuruda ölçülen lökosit sistin düzeyleri ile ilk ve son başvurudaki organ tutulumları arasındaki ilişki

Tutulan sistem		İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)		P
		Organ tutulumu		
		Yok	Var	
İlk başvuru	Göz			
	Ortalama±SDS	6,9±6,8	5,4±6	0,135
	Ortanca	4,98	3,02	
	Minimum-Maksimum	2-28,6	0,27-27,2	
	Gastrointestinal sistem			
	Ortalama±SDS	6±4,3	6,1±7,3	0,238
	Ortanca	6,42	3,1	
	Minimum-Maksimum	0,27-19,2	0,47-28,6	
	Endokrin sistem			
	Ortalama±SDS	4,1±4,6	7,1±6,7	0,040
	Ortanca	2,68	5,53	
	Minimum-Maksimum	0,62-20,1	0,27-28,6	
İskelet sistemi				
Ortalama±SDS	4,9±4,9	6,7±6,7	0,186	
Ortanca	2,68	4,74		
Minimum-Maksimum	0,47-20,1	0,27-28,6		
Son başvuru	Göz			
	Ortalama±SDS	5,5±4,3	6,2±6,7	0,884
	Ortanca	4,24	3,6	
	Minimum-Maksimum	0,62-11,5	0,27-28,6	
	Gastrointestinal sistem			
	Ortalama±SDS	6,5±6,8	2±0,9	0,050
	Ortanca	4,98	1,64	
	Minimum-Maksimum	0,27-28,6	1,23-3,5	
	Endokrinsistem			
	Ortalama±SDS	3,4±2,3	6,4±6,6	0,254
	Ortanca	2,33	4	
	Minimum-Maksimum	1,18-7,3	0,27-28,6	
	İskelet sistemi			
	Ortalama±SDS	5,7±5,8	6,5±7,3	0,820
	Ortanca	3,46	4,4	
	Minimum-Maksimum	0,27-27,2	1,1-28,6	
	Santral sinir sistemi			
	Ortalama±SDS	7,4±7,7	5,4±6,3	0,515
Ortanca	5,17	3,1		
Minimum-Maksimum	0,27-27,2	0,47-28,6		

SDS: Standart deviyasyon skoru

Hastaların ilk ve son başvurudaki organ tutulumları ile son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Son başvuruda ölçülen lökosit sistin düzeyleri ile ilk ve son başvurudaki organ tutulumları arasındaki ilişki

Tutulan sistem		Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ¹ /2sistin/mg.protein)		P
		Organ tutulumu		
		Yok	Var	
İlk başvurudaki	Göz			
	Ortalama±SDS	2,3±2,3	1,5±1,5	0,318
	Ortanca	1,52	0,95	
	Minimum-Maksimum	0,1-7,53	0,2-6,2	
	Gastrointestinal sistem			
	Ortalama±SDS	2±1,9	1,8±1,8	0,549
	Ortanca	1,28	1,3	
	Minimum-Maksimum	0,2-6,68	0,1-7,53	
	Endokrin sistem			
	Ortalama±SDS	1,9±1,8	1,8±1,9	0,904
	Ortanca	1,17	1,28	
	Minimum-Maksimum	0,2-6,2	0,1-7,53	
	İskelet sistemi			
	Ortalama±SDS	1,9±2,1	1,8±1,7	0,665
	Ortanca	1,18	1,39	
	Minimum-Maksimum	0,2-6,68	0,1-7,53	
Son başvurudaki	Göz			
	Ortalama±SDS	1,3±0,6	1,9±1,9	0,956
	Ortanca	1,39	1,23	
	Minimum-Maksimum	0,52-1,95	0,1-7,53	
	Gastrointestinal sistem			
	Ortalama±SDS	1,8±1,8	0,7±0,7	0,176
	Ortanca	1,25	0,36	
	Minimum-Maksimum	0,1-7,53	0,26-1,76	
	Endokrin sistem			
	Ortalama±SDS	2,5±2,1	1,7±1,8	0,205
	Ortanca	1,86	1,19	
	Minimum-Maksimum	0,84-6,68	0,1-7,53	
	İskelet sistemi			
	Ortalama±SDS	2,1±2,1	1,4±1,3	0,449
	Ortanca	1,34	1,06	
	Minimum-Maksimum	0,1-7,53	0,21-4,66	
	Santral sinir sistemi			
	Ortalama±SDS	1±0,7	1,9±2	0,561
	Ortanca	0,66	1,48	
	Minimum-Maksimum	0,33-2,7	0,1-7,53	

SDS: Standart deviyasyon skoru

Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk ve son başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 20 ve Tablo 21).

Tablo 20. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile ilk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasındaki ilişki

	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol½sistin/mg.protein)		P
	Yok	Var	
KBH gelişimi			
Ortalama±SDS	6,2±4,6	6,1±7	0,304
Ortanca	5,38	3,29	
Minimum-Maksimum	0,62-19,2	0,27-28,6	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Tablo 21. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasındaki ilişki

	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol½sistin/mg.protein)		P
	Yok	Var	
KBH gelişimi			
Ortalama±SDS	2±2,1	1,8±1,7	0,561
Ortanca	1,52	1,18	
Minimum-Maksimum	0,1-7,53	0,2-6,68	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk ve son başvuru sistemik sistagon dozları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 22 ve Tablo 23).

Tablo 22. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile ilk başvurudaki sistemik sistagon dozları arasındaki ilişki

	İlk başvurudaki sistemik sistagon dozları (gr/m ² /gün)		P
	Yok	Var	
KBH gelişimi			
Ortalama±SDS	1±0,5	0,9±0,4	0,399
Ortanca	0,958		
Minimum-Maksimum	0,32-1,94	0,378-1,95	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Tablo 23. Hastalarda saptanan kronik böbrek hastalığı ile son başvurudaki sistemik sistagon dozları arasındaki ilişki

	Son başvurudaki sistemik sistagon dozları (gr/m ² /gün)		P
	Yok	Var	
KBH gelişimi			
Ortalama±SDS	1,2±0,4	1,3±0,3	0,311
Ortanca	1,17	1,31	
Minimum-Maksimum	0,43-1,8	0,62-1,83	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Hastaların son başvuruındaki total ve serbest karnitin düzeylerine bakıldı. Total karnitin değeri ortalama $39,7 \pm 10$ umol/L iken serbest karnitin düzeyi ortalama $30,2 \pm 9,6$ umol/L idi. Hastaların total ve serbest karnitin düzeyleri Tablo 24’te gösterildi.

Tablo 24. Hastaların son başvuruındaki total ve serbest karnitin düzeyleri

Total karnitin (umol/L)	
Ortalama $\pm$ SDS	$39,7 \pm 10$
Ortanca	41
Minimum-Maksimum	10,5-55
Serbest karnitin (umol/L)	
Ortalama $\pm$ SDS	$30,2 \pm 9,6$
Ortanca	32,5
Minimum-Maksimum	1,6-45

SDS: Standart deviyasyon skoru

Hastaların ilk ve son başvuruda hesaplanan GFR değerleri ile lökosit sistin düzeyleri, antropometrik veriler ve total-serbest karnitin arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk başvuruda saptanan GFR ile ilk başvuru boy-SDS, ilk başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS ve son başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001/r=0,564$, $p=0,001/r=0,503$ ve $p=0,025/r=0,379$). Son başvuruda elde edilen GFR değerleri ile ilk başvuru boy-SDS, son başvuru boy-SDS ve ilk başvuru vücut ağırlığı-SDS arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,013/r=0,373$, $p=0,012/r=0,422$ ve $p=0,016/r=0,362$) (Tablo 25).

Tablo 25. İlk ve son başvuruındaki glomerüler filtrasyon hızlarının; lökosit sistin düzeyleri, antropometrik veriler ve total-serbest karnitin ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametreler		İlk başvuruındaki GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Son başvuruındaki GFR (ml/dk/1,73 m ²)
İlk başvuruındaki lökosit sistin düzeyi (nmol/½sistin/mg.protein)	r	-0,042	-0,126
	p	0,772	0,405
Son başvuruındaki lökosit sistin düzeyi (nmol/½sistin/mg.protein)	r	0,229	0,092
	p	0,134	0,551
İlk başvuruındaki boy-SDS	r	0,564	0,373
	p	0,001	0,013
Son başvuruındaki boy-SDS	r	0,302	0,422
	p	0,078	0,012
İlk başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS	r	0,503	0,362
	p	0,001	0,016
Son başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS	r	0,379	0,329
	p	0,025	0,053
Total karnitin düzeyi	r	0,157	0,123
	p	328	445
Serbest karnitin düzeyi	r	0,198	0,129
	p	214	422

GFR: Glomerülerfiltrasyon hızı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Hastaların ilk ve son başvuruındaki sistagon dozları ile KBH gelişen yaş, GFR hızları, lökosit sistin düzeyleri ve antropometrik veriler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. İlk ve son başvuruındaki sistagon dozlarının; KBH gelişen yaş, GFR hızları, lökosit sistin düzeyleri ve antropometrik veriler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametreler		İlk başvuruındaki sistagon dozu ($\text{gr/m}^2/\text{gün}$)	Son başvuruındaki sistagon dozu ($\text{gr/m}^2/\text{gün}$)
KBH gelişen yaş (ay)	r	0,386	-0,453
	p	0,076	0,052
İlk başvuruındaki GFR (ml/dk/1,73 m^2)	r	0,023	-0,277
	p	0,886	0,101
Son başvuruındaki GFR (ml/dk/1,73 m^2)	r	0,16	-0,117
	p	0,325	0,497
İlk başvuruındaki boy-SDS	r	0,079	-0,132
	p	0,626	0,45
Son başvuruındaki boy-SDS	r	0,038	-0,201
	p	0,839	0,325
İlk başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS	r	0,112	-0,038
	p	0,487	0,828
Son başvuruındaki vücut ağırlığı-SDS	r	0,242	-0,146
	p	0,19	0,478
İlk başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri ($\text{nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$)	r	-0,103	0,106
	p	0,52	0,537
Son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri ($\text{nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$)	r	-0,174	0,086
	p	0,289	0,617

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Hastaların ilk başvuruları sırasında en sık olarak kullandıkları tedavilerin; kalsitriol ($n=40$; %78,4), antiasidoz ($n=38$; %74,5) ve fosfor desteği ($n=36$; %70,6) olduğu görüldü. Tüm tedaviler Tablo 27’de gösterildi.

Tablo 27. Hastalara ilk başvuruda uygulanan tedaviler

Alınan tedaviler	Tüm hastalar ($n=51$) n (%)
Kalsitriol	40 (78,4)
Antiasidoz	38 (74,5)
Fosfor desteği	36 (70,6)
Potasyum desteği	29 (56,9)
Multivitamin	14 (27,5)
Demir	12 (23,5)
Sodyum desteği	8 (15,7)
Kalsiyum desteği	6 (11,8)
ACE inhibitörü	5 (9,8)
Magnezyum desteği	4 (7,8)
Levotiroksin	4 (7,8)
Epoetin alfa	3 (5,9)
Somatotropin	3 (5,9)
L-Karnitin	2 (3,9)

Hastaların son başvuruda en sık olarak aldığı tedaviler ise sırasıyla kalsitriol (n=32; %72,7), antiasidoz (n=29; %65,9), potasyum desteği (n=36; %70,6) ve fosfor desteği (n=36; %70,6) olduğu görüldü. Son başvuruda uygulanan tüm tedaviler Tablo 28’de gösterildi.

Tablo 28. Hastalarasonbaşvuruda uygulanan tedaviler

Alınan tedaviler	Tüm hastalar (n=51) n (%)
Kalsitriol	32 (72,7)
Antiasidoz	29 (65,9)
Fosfor desteği	25 (56,8)
Potasyum desteği	25 (56,8)
Levotiroksin	18 (40,9)
Multivitamin	8 (18,2)
L-Karnitin	8 (18,2)
Demir	8 (18,2)
ACE inhibitörü	7 (15,9)
Sodyum desteği	6 (13,6)
Epoetin alfa	6 (13,6)
Kalsiyum desteği	4 (9,1)
Somatotropin	2 (4,6)
Magnezyum desteği	1 (2,3)

Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olan 13 hasta vardı. RRT ihtiyacı olan hastalar;son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi nedeniyle hemodiyaliz yapılan hastalar, periton diyalizi yapılan hastalar ve böbrek nakli yapılan hastalar değerlendirildi. On üç hastanın 2 tanesine diyaliz tedavisi öncesi böbrek nakli yapılmıştı. RRT ihtiyacı olan hastaların başvuru yaşı ortalaması $147,8 \pm 150,4$ aydı. Hastaların ilk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ortalama $5,4 \pm 7,6$ nmol $\frac{1}{2}$ sistin/mg.protein iken, son başvurudaki lökosit sistin düzeyi ortalaması $1,7 \pm 1,6$ nmol $\frac{1}{2}$ sistin/mg.protein idi. Hastaların RRT ihtiyacı gelişen yaş ortalaması $145,8 \pm 58,5$ ay idi. Hastalar ilk başvurudaki sistem tutulumları açısından değerlendirildiğinde, 10 hastada endokrin sistem tutulumu, 10 hastada iskelet sistemi tutulumu, 9 hastada göz tutulumu ve 7 hastada gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Hastalar son başvuruda sistem tutulumları açısından incelendiğinde, 13 hastada endokrin sitem tutulumu, 12 hastada göz tutulumu, 7 hastada santral sinir sistemi tutulumu, 5 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 1 hastada gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Hastaların ilk başvuru boy ve ağırlık SDS’leri sırasıyla $-3,7 \pm 2,3$ ve $-3,8 \pm 2,3$ iken, son başvuru boy ve ağırlık SDS’leri sırayla $-4 \pm 1,6$ ve $-3,3 \pm 0,9$ idi. Renal

replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların klinik ve antropometrik verileri Tablo 29’de özetlendi.

Tablo29. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların klinik ve antropometrik verileri

Parametreler	RRT ihtiyacı olan hastalar (n=13)
Başvuru yaşı (ay) Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	147,8±150,4 132 12-494
İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyi (nmol^{1/2}sistin/mg.protein) Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	5,4±7,6 2,9 0,27-28,6
Son başvurudaki lökosit sistin düzeyi (nmol^{1/2}sistin/mg.protein) Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	1,7±1,6 1,21 0,2-4,66
RRT başlama yaşı (ay) Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	145,8±58,5 132 73-288
İlk başvurudaki organ tutulumu, n (%) Göz(n=12) Endokrin sistem(n=13) Gastrointestinal sistem(n=12) İskelet sistemi(n=13)	9 (75) 10 (76,9) 7 (58,3) 10 (76,9)
Son başvurudaki organ tutulumu, n (%) Göz (n=12) Endokrin sistem (n=13) Santral sinir sistemi (n=8) Gastrointestinal sistem (n=10) İskeletsistemi(n=13)	12 (100) 13 (100) 7 (87,5) 1 (10) 5 (38,5)
İlk başvurudaki boy-SDS Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	-3,7±2,3 -3,5 (-7,8)-(-0,04)
İlk başvurudaki ağırlık-SDS Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	-3,8±2,3 -3,27 (-8,3)-(-0,45)
Son başvurudaki boy-SDS Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	-4±1,6 -3,95 (-5,9)-(-1,17)
Son başvurudaki ağırlık-SDS Ortalama±SDS Ortanca Minimum-Maksimum	-3,3±0,9 -3,35 (-4,49)-(-1,78)

RRT:Renal Replasman tedavisi, **SDS:** Standart deviyasyon skoru

Böbrek nakli yapılan 9 hasta vardı. Böbrek nakli yapılan hastaların başvuru yaşı ortalama 184,6±162,6 ay idi. En erken başvuran hasta yaşamının 13. ayında

başvurmuşken, en geç başvuru yaşı 494 ay idi. İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ortalama $4,2 \pm 3,2$ nmol $\frac{1}{2}$ sistin/mg.protein idi. Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ortalama $2,2 \pm 1,7$ nmol $\frac{1}{2}$ sistin/mg.protein idi (Şekil 21). Hastaların böbrek nakli yapılma yaşı ortalama $192,1 \pm 87,4$ ay idi. En genç yaşta nakil yapılan hastaya yaşamının 90. ayında nakil yapılmışken, en geç böbrek nakli yapılan hasta yaşı 336 ay idi. Böbrek nakli yapılan 1 hastanın nakilden sonra tekrar diyaliz ihtiyacı olmuştu. Bu hasta greft reddi meydana geldikten sonra tanı almıştı. Bu nedenle sistin şelasyon tedavisine ulaşması gecikmişti. Hastalar ilk başvuruda sistem tutulumu açısından değerlendirildiğinde 7 hastada endokrin sistem tutulumu, 6 hastada göz tutulumu, 6 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 4 hastada gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Hastalar son başvurudaki sistem tutulumları açısından incelendiğinde, 9 hastada endokrin sitem tutulumu, 8 hastada göz tutulumu, 5 hastada santral sinir sistemi tutulumu, 2 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 1 hastada gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. İlk başvuru boy ve ağırlık SDS'leri sırasıyla $-3,6 \pm 2$ ve $-3,8 \pm 2,2$ iken, son başvuru boy ve ağırlık SDS'leri sırayla $-4,2 \pm 1,3$ ve $-3,1 \pm 1$ idi. Böbrek nakli yapılan hastaların klinik ve antropometrik verileri Tablo 30'da özetlendi.

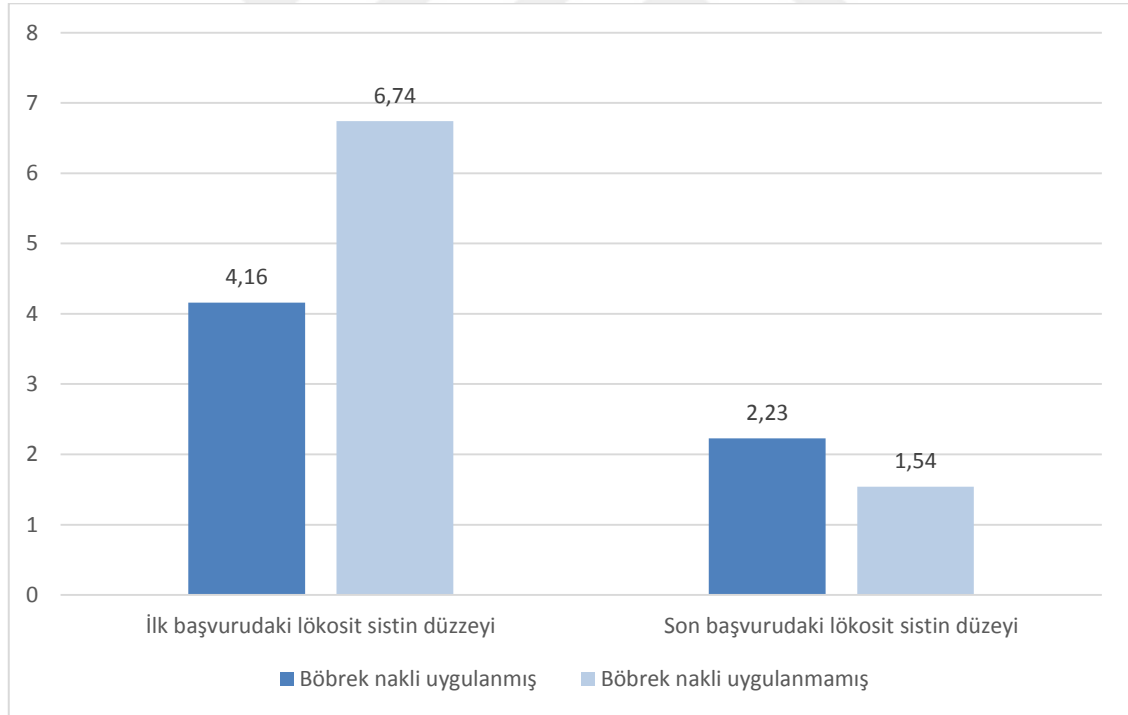
Tablo 30. Böbrek nakli yapılan hastaların klinik ve antropometrik verileri

Parametreler	Böbrek nakli yapılan hastalar (n=9)
Başvuru yaşı (ay) Ortalama $\pm$ SDS Ortanca Minimum-Maksimum	 184,6 $\pm$ 162,6 139 13-494
İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol$\frac{1}{2}$sistin/mg.protein) Ortalama $\pm$ SDS Ortanca Minimum-Maksimum	 4,2 $\pm$ 3,2 3,02 0,47-10,3
Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol$\frac{1}{2}$sistin/mg.protein) Ortalama $\pm$ SDS Ortanca Minimum-Maksimum	 2,2 $\pm$ 1,7 1,46 0,2-4,66
Nakil yaşı (ay) Ortalama $\pm$ SDS Ortanca Minimum-Maksimum	 192,1 $\pm$ 87,4 168 90-336
İlk başvurudaki organ tutulumu, n (%) Göz (n=8) Endokrin sistem (n=9) Gastrointestinal sistem (n=8) İskelet sistemi (n=9)	 6 (75) 7 (77,8) 4 (50) 6 (66,7)

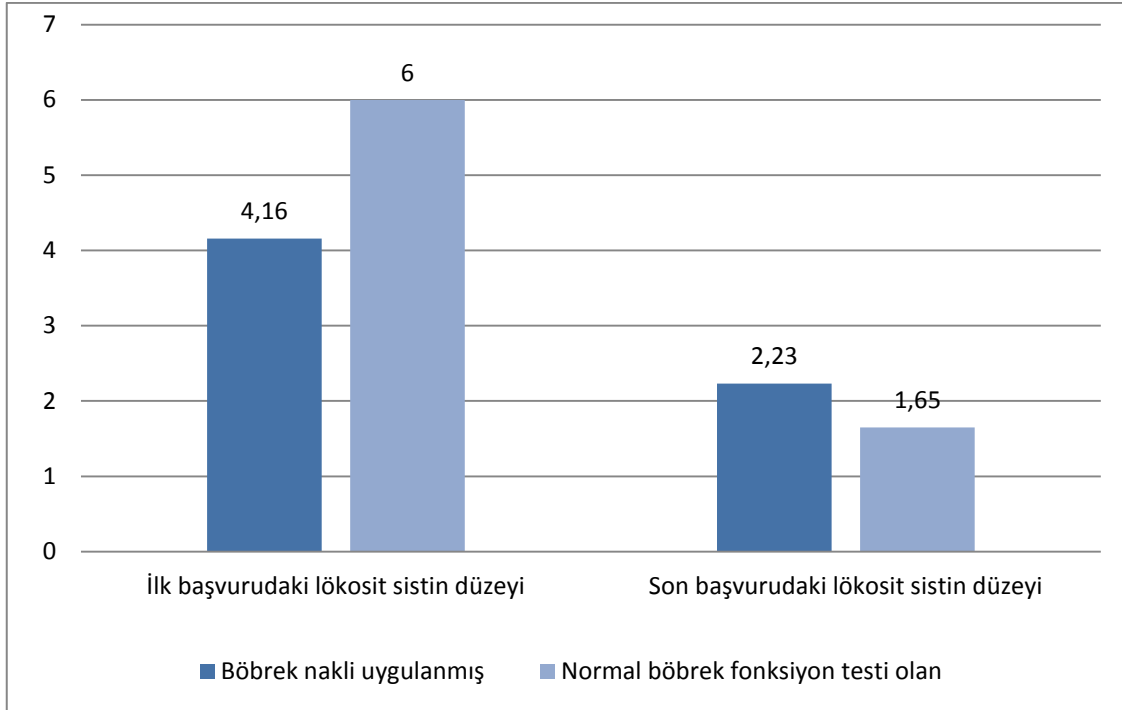
Tablo 30'un devamı

Son başvuru daki organ tutulumu, n (%)	
Göz (n=8)	8 (100)
Endokrin sistem (n=9)	9 (100)
Santral sinir sistemi (n=5)	5 (100)
Gastrointestinal sistem (n=6)	1 (16,7)
İskelet sistemi (n=9)	2 (22,2)
İlk başvuru daki boy-SDS	
Ortalama±SDS	-3,6±2
Ortanca	-3,27
Minimum-Maksimum	(-6,6)-(-1,17)
İlk başvuru daki ağırlık-SDS	
Ortalama±SDS	-3,8±2,2
Ortanca	-3,23
Minimum-Maksimum	(-8,3)-(-1,9)
Son başvuru daki boy-SDS	
Ortalama±SDS	-4,2±1,3
Ortanca	-3,6
Minimum-Maksimum	(-5,9)-(-2,9)
Son başvuru daki ağırlık-SDS	
Ortalama±SDS	-3,1±1
Ortanca	-3,19
Minimum-Maksimum	(-4,49)-(-1,78)

SDS:Standart deviyasyon skoru



Şekil 21.Böbrek nakli yapılan ve yapılmayan KBH/KBY hastalarının lökosit sistin düzeyleri



Şekil 22. Böbrek nakli yapılan ve normal böbrek fonksiyon testi olan hastalarının lökosit sistin düzeyleri

Böbrek nakli yapılan hastaların ilk ve son başvuru antropometrik verileri ve lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). Son başvuruda kullanılan sistagon dozlarının ise ilk başvuruya göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$) (Tablo 31).

Tablo 31. Böbrek nakli olan hastaların ilk ve son başvuru antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvuru	Son başvuru	P
Lökosit sistin düzeyleri (nmol/½sistin/mg.protein)			
Ortalama±SDS	4,2±3,2	2,2±1,7	0,260
Ortanca	3,02	1,46	
Minimum-Maksimum	0,47-10,3	0,2-4,66	
Sistagondozları (gr/m²/gün)			
Ortalama±SDS	1±0,5	1,3±0,3	0,028
Ortanca	1,02	1,42	
Minimum-Maksimum	0,45-1,95	0,62-1,63	
18 yaş altı boy-SDS			
Ortalama±SDS	-3,6±2	-4,2±1,3	0,893
Ortanca	-3,27	-3,6	
Minimum-Maksimum	(-6,6)-(-1,17)	(-5,9)-(-2,9)	

SDS:Standart deviyasyon skoru

Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan ve olmayan KBH hastalarının tanı yaşı ve lökosit sistin düzeylerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$)

(Tablo 32). RRT ihtiyacı olmayan KBH hastalarının tanı yaşı ortalama $62,3 \pm 67,4$ ay iken, RRT ihtiyacı olan hastaların tanı yaşı $109,9 \pm 156,9$ ay idi. RRT ihtiyacı olan ve ihtiyacı olmayan hastalar arasında ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 32. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan ve olmayan KBH hastalarının tanı yaşı ve lökosit sistin düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Renal replasman tedavisi ihtiyacı		P
	Yok	Var	
Tanı yaşı (ay)			
Ortalama $\pm$ SDS	$62,3 \pm 67,4$	$109,9 \pm 156,9$	0,383
Ortanca	17	49	
Minimum-Maksimum	7-208	7-494	
İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol/½sistin/mg.protein)			
Ortalama $\pm$ SDS	$6,5 \pm 6,8$	$5,4 \pm 7,6$	0,275
Ortanca	3,95	2,9	
Minimum-Maksimum	1,18-27,2	0,27-28,6	
Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol/½sistin/mg.protein)			
Ortalama $\pm$ SDS	$1,8 \pm 1,8$	$1,7 \pm 1,6$	1,000
Ortanca	0,92	1,21	
Minimum-Maksimum	0,2-6,68	0,2-4,66	

SDS:Standart deviyasyon skoru

Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ve boy-SDS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Bu hastaların sistagon dozlarının son başvuruda anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($p = 0,017$) (Tablo 33).

Tablo 33. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların ilk ve son başvurudaki antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvurudaki	Son başvurudaki	P
Lökosit sistin düzeyleri (nmol/½Sistin/mg.protein)			
Ortalama $\pm$ SDS	$5,4 \pm 7,6$	$1,7 \pm 1,6$	0,133
Ortanca	2,9	1,21	
Minimum-Maksimum	0,27-28,6	0,2-4,66	
Sistagondozu($\text{gr}/\text{m}^2/\text{gün}$)			
Ortalama $\pm$ SDS	$0,9 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,3$	0,017
Ortanca	0,99	1,42	
Minimum-Maksimum	0,384-1,95	0,62-1,83	
18 yaş altı boy-SDS			
Ortalama $\pm$ SDS	$-3,7 \pm 2,3$	$-4 \pm 1,6$	0,674
Ortanca	-3,5	-3,95	
Minimum-Maksimum	(-7,8)-(-0,04)	(-5,9)-(-1,17)	

SDS:Standart deviyasyon skoru

Böbrek nakli yapılmayan ve diyaliz ihtiyacı olmayan hastaların lökosit sistin düzeylerinin son başvuruda ilk başvuruya göre düşük olduğu, sistagon dozunun ise arttığı gözlemlendi (sırasıyla p=0,001 ve p=0,020). Bu hastalardan 18 yaş altında olanların boy-SDS değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (p=0,012) (Tablo 34).

Tablo 34. Böbrek nakli yapılmayan ve diyaliz ihtiyacı olmayan KBH hastalarının ilk ve son başvurudaki antropometrik verileri, lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının karşılaştırılması

Parametreler	İlk başvurudaki	Son başvurudaki	P
Lökosit sistin düzeyleri (nmol^{1/2}sistin/mg.protein)			
Ortalama±SDS	6,2±5,9	1,9±1,9	0,001
Ortanca	4,98	1,39	
Minimum-Maksimum	0,62-27,2	0,1-7,53	
Sistagondozu(gr/m²/gün)			
Ortalama±SDS	1±0,5	1,3±0,3	0,020
Ortanca	0,811	1,25	
Minimum-Maksimum	0,32-1,94	0,43-1,8	
18 yaş altı boy-SDS			
Ortalama±SDS	-2,5±1,9	-3,3±2,3	0,012
Ortanca	-1,98	-2,52	
Minimum-Maksimum	(-7,23)-(-0,06)	(-10)-(-0,06)	

SDS: Standart deviyasyon skoru

Tüm hastaların genetik analiz ile saptanan patojenik varyantları ve protein mutasyonları tek tek Tablo 35’de gösterildi. Sadece hasta 37’de daha önce tanımlanmayan patojenik varyant tespit edildi.

Tablo 35. Hastalarda saptanan patojenik varyantlar ve protein mutasyonları

Hasta no	PATOJENİK VARYANT	PROTEİN	EXON	MUTASYON TİPİ	HASTALIK TİPİ
1	c.834_842del	p.Val279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
2	CTNS EKZON 6-9 DELESYON	EKZON 6-9 DELESYON		HOMOZİGOT	İNFAANTİL
3	CTNS EKZON 6-9 DELESYON	EKZON 6-9 DELESYON		HOMOZİGOT	İNFAANTİL
4	c.18_21delGACT	p.Thr7PhefsTer7	3	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
5	c.18_21delGACT	p.Thr7PhefsTer7	3	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
6	c.834_842del	p.Val279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
7	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
8	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
9	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
10	c.834_842del	p.Val279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
11	c.323 delA	p.Gln108ArgfsTer10	6	HOMOZİGOT	İNFAANTİL
12	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
13	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFAANTİL

Tablo 35'in devamı

14	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
15	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFANTİL
16	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
17	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
18	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
19	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
20	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
21	c.834_842del	p.V279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFANTİL
22	c.1015G>A	p.Gly339Arg	12	HOMOZİGOT	İNFANTİL
23	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
24	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFANTİL
25	c.834_842 del	p.V279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFANTİL
26	c.834_842 del	p.V279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFANTİL
27	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
28	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFANTİL
29	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFANTİL
30	c.323 delA	p.Gln108ArgfsTer10	6	HOMOZİGOT	İNFANTİL
31	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
32	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
33	c.288_291del	p.Thr98PhefsTer19		HOMOZİGOT	İNFANTİL
34	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
35	c.691C>T	p.Gln231Ter		HOMOZİGOT	İNFANTİL
36	c.451A>G c.1015G	p.Arg151Gly p.Gly339Arg	7 12	BİRLEŞİK HETEREZİGOT	İNFANTİL
37	c.680A>G	p.Glu480Gly		HOMOZİGOT	İNFANTİL
38	CTNS EKZON 4-5 DELESYON	CTNS EKZON 4-5 DELESYON		HOMOZİGOT	İNFANTİL
40	c.834_842del	p.Val279_Tyr281del	10	HOMOZİGOT	İNFANTİL
41	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	JUVENİL
42	c.451A>G	p.Arg151Gly	7	HOMOZİGOT	İNFANTİL
43	c.18_21delGATC	p.Thr7PhefsTer7	3	HOMOZİGOT	İNFANTİL
44	c.1015G>A	p.Gly339Arg	12	HOMOZİGOT	İNFANTİL
45	c.691C>T	p.Gln231Ter		HOMOZİGOT	İNFANTİL
46	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
47	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL
48	c.18_21delGACT	p.Thr7PhefsTer7	3	HOMOZİGOT	İNFANTİL
49	c.681G>A	p.Glu227	9	HOMOZİGOT	İNFANTİL

Allel frekans analizi yapıldığında en sık gözlenen patolojik varyantların sırasıyla “c.451A>G” (n=21; %41,2), “c.681G>A” (n=20; %39,2), ve “c.834_842del” (n=8; %15,7) olduğu tespit edildi (Tablo 36).

Tablo 36. Allel frekans analizi

Patojenik varyant	n (%)
c.451A>G	21 (41,2)
c.681G>A	20 (39,2)
c.834_842del	8 (15,7)
c.18_21delGACT	6 (11,8)
c.1015G>A	5 (9,8)
c.323delA	4 (7,8)
c.691C>T	4 (7,8)
c.288_291del	2 (3,9)
c.680A>G	2 (3,9)
Ekzon 6-9 Delesyonu	2 (3,9)
Ekzon 4-5 delesyonu	2 (3,9)

Hastalarda saptanan patojenik varyant tipine göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşları Tablo 37’de özetlendi. c.451A>G patojenik varyantına sahip olan hastalarda tanı yaşı ortalama $132,3 \pm 101,1$ ay iken KBH gelişme yaşı $180 \pm 58,8$ idi. c.681G>A patojenik varyanta sahip olan hastalarda ise tanı yaşı ortalama $28,3 \pm 25,8$ ay iken KBH gelişme yaşı $49,9 \pm 32,5$ idi. Takibimizde en sık görülen 3. patojenik varyant c.834_842del olup, bu hastalarda ortalama tanı yaşı $16,4 \pm 14,6$ ay iken KBH gelişme yaşı $59,8 \pm 32,8$ ay idi. c.451A>G Patojenik varyantına sahip olan hastaların diğer patojenik varyantlara göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşı daha geçti.

Tablo 37. Patojenik varyant tipi ile KBH gelişme yaşı ve tanı yaşlarının karşılaştırılması

Patojenik varyant tipi	Tanı yaşı (ay)	KBH gelişme yaşı (ay)
c.451A>G (n=13)		
Ortalama $\pm$ SDS	$132,3 \pm 101,1$	$180 \pm 58,8$
Ortanca	108	191
Minimum-Maksimum	18-411	86-252
c.681G>A (n=13)		
Ortalama $\pm$ SDS	$28,3 \pm 25,8$	$49,9 \pm 32,5$
Ortanca	16,5	53
Minimum-Maksimum	7-80	12-92
c.834_842del (n=7)		
Ortalama $\pm$ SDS	$16,4 \pm 14,6$	$59,8 \pm 32,8$
Ortanca	12	70
Minimum-Maksimum	7-49	12-87
c.18_21delGACT (n=4)		
Ortalama $\pm$ SDS	$9,8 \pm 2,5$	$58 \pm 39,6$
Ortanca	9,5	58
Minimum-Maksimum	7-13	30-86
c.323delA (n=2)		
Ortalama $\pm$ SDS	$9,5 \pm 3,5$	-
Ortanca	9,5	-
Minimum-Maksimum	7-12	-

Tablo 37'nin devamı

Ekzon 6-9 delesyonu (n=2)		
Ortalama±SDS	8,5±2,1	42,5±33,2
Ortanca	8,5	42,5
Minimum-Maksimum	7-10	19-66
c.1015G>A (n=2)		
Ortalama±SDS	13,0±7,1	60
Ortanca	13,0	
Minimum-Maksimum	8-18	
c.691C>T (n=2)		
Ortalama±SDS	14,5±0,7	31
Ortanca	14,5	
Minimum-Maksimum	14-15	
Ekzon 4-5 delesyonu (n=1)	91	-
(c.451A>G)(c.1015G) (n=1)	12	-
c.288_291del (n=1)	10	-
c.680A>G (n=1)	494	48

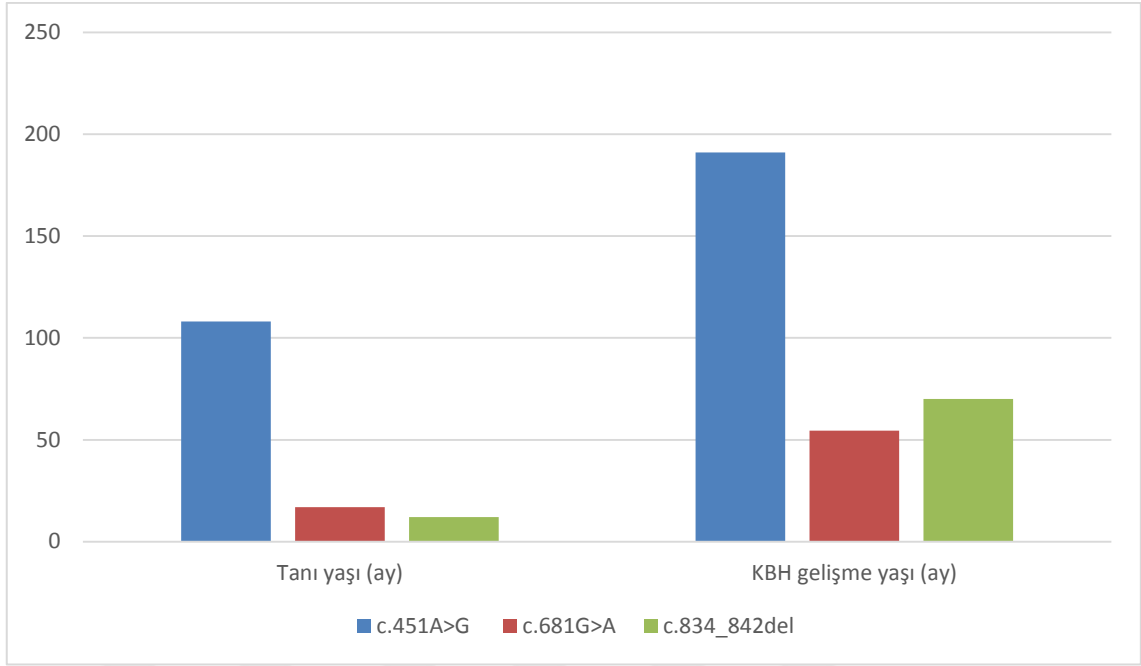
SDS:Standart deviasyon skoru

Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşları karşılaştırıldığında c.451A>G patojenik varyantı saptanan hastaların hem tanı yaşlarının hem de KBH gelişme yaşlarının diğer iki patojenik varyant grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,001) ve p=0,006) (Şekil 23). c.681G>A ve c.834_842del patojenik varyant grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Renal replasman tedavi ihtiyacı açısından patojenik varyant tipleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,165) (Tablo 38).

Tablo 38. Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşları, KBH gelişme yaşları ve renal replasman tedavi ihtiyaçlarının karşılaştırılması

Patojenik varyant tipi	c.451A>G (n=13)	c.681G>A (n=13)	c.834_842del (n=7)	P
Tanı yaşı (ay)				
Ortalama±SDS	132,3±101,1	28,9±24,9	16,4±14,6	0,001
Ortanca	108	17	12	
Minimum-Maksimum	18-411	7-80	7-49	
KBH gelişme yaşı (ay)				
Ortalama±SDS	180±58,8	55,6±34,2	59,8±32,8	0,006
Ortanca	191	54,5	70	
Minimum-Maksimum	86-252	12-96	12-87	
Renalreplasman tedavisi ihtiyacı n (%)				0,165
Yok	11 (84,6)	6 (50,0)	4 (57,1)	
Var	2 (15,4)	6 (50,0)	3 (42,9)	

SDS:Standart deviasyon skoru



Şekil 23. Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşları ve KBH gelişme yaşları

Tüm hastaların ilk başvuru ve son başvuru laboratuvar parametrelerinden serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalenfosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde, ilk başvurudaki kalsiyum düzeyi ortalama $\pm$ SDS $9,3 \pm 0,9$ mg/dL iken, son başvuruda $9,3 \pm 0,7$ mg/dL idi. Fosfor düzeyleri değerlendirildiğinde ilk başvuruda $3,5 \pm 1,3$ mg/dL, son başvuruda ise $3,6 \pm 1,1$ mg/dL idi. Hastaların magnezyum düzeyleri ilk başvuruda $2,2 \pm 0,4$ mg/dL iken son başvurudada aynı düzeydeydi. Hastaların alkalen fosfataz düzeyleri ilk başvuruda $448,8 \pm 290,6$ U/L iken, son başvuruda $248,1 \pm 162,9$ U/L idi. Parathormon düzeyleri ilk başvuruda $149,9 \pm 232,7$ pg/mL iken, son başvuruda $132,6 \pm 230,5$ pg/mL idi. Son olarak hastaların D vitamin düzeyleri $35,7 \pm 23,4$ ng/mL iken son başvuruda $21 \pm 12,3$ ng/mL idi. Hastaların ilk ve son başvuru laboratuvar parametrelerindeki düşüş anlamlıydı (p değeri sırasıyla 0.01 ve 0.01). Hastaların kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, parathormon (PTH) ve D vitamini düzeyleri Tablo 39’da sunuldu.

Tablo 39. Hastaların ilk başvuru ve son başvuru'daki laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametresi	İlk başvuru'daki	Son başvuru'daki	P
Kalsiyum (mg/dL)			
Ortalama±SDS	9,3±0,9	9,3±0,7	0,595
Ortanca	9,5	9,3	
Minimum-Maksimum	5-11,2	7-10,8	
Fosfor (mg/dL)			
Ortalama±SDS	3,5±1,3	3,6±1,1	0,538
Ortanca	3,3	3,7	
Minimum-Maksimum	1,6-6,7	1,8-6,4	
Magnezyum (mg/dL)			
Ortalama±SDS	2,2±0,4	2,2±0,4	0,989
Ortanca	2,2	2,2	
Minimum-Maksimum	0,9-3,3	1,5-3,3	
Alkalenfosfataz (U/L)			
Ortalama±SDS	448,8±290,6	248,1±162,9	0,001
Ortanca	362	253	
Minimum-Maksimum	69-1156	19-731	
Parathormon (pg/mL)			
Ortalama±SDS	149,9±232,7	132,6±230,5	0,206
Ortanca	56,4	68,8	
Minimum-Maksimum	2,8-1298	8,2-1385	
D vitamini (ng/mL)			
Ortalama±SDS	35,7±23,4	21±12,3	0,001
Ortanca	31,6	19,2	
Minimum-Maksimum	4-110	3,8-60,7	

SDS:Standart deviyasyon skoru

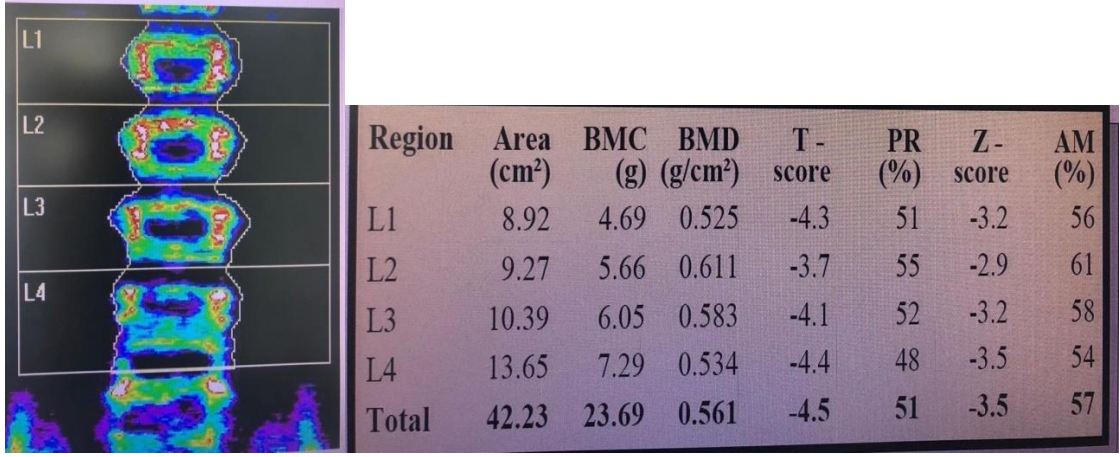
Son başvuruda erkeklerde FSH, LH, Total testosteron ve kadınlarda FSH, LH, E2 düzeyleri değerlendirildi. Puberte başlama yaşı erkeklerde 12-15 yaş sebebiyle erkekler 12-18 yaş arası ve 18 yaş üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kadınlarda puberte başlama yaşı 10-14 yaş olması sebebiyle kadınlar 10-18 yaş arası ve 18 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. On sekiz yaş üstü erkek hastalarda FSH düzeyi ortalama 29,8±55,5 mIU/ml, LH düzeyi ortalama 19,8±31,9 mIU/ml ve total testosteron düzeyi ortalama 4,86±2,05 ng/mL idi. On sekiz yaş üstü kadın hastalarda FSH, LH ve E2 sırasıyla 3,05±1,48 mIU/ml, 9,9±9,34 mIU/ml, 140,4±84,2 pg/ml idi. Takibimizdeki 12 yaş üstü 11 kadın hastanın 1'inde 13 yaşında iken, 3'ünde 14 yaşında iken, 1'inde 15 yaşında iken menarş başlamıştı. Güncel yaşı 13 olan 1 hastada ise henüz menars başlamamıştı. On sekiz yaş üstü erkek 12-18 yaş arası erkek hastaların FSH, LH ve Total Testosteron düzeyleri, 18 yaş üstü kadın ve 10-12 yaş arası kadın hastaların FSH, LH ve E2 düzeyleri Tablo 40'da gösterildi.

Tablo 40. Hastaların FSH, LH, Total Testosteron ve E2 düzeyleri

Parametre	18 Yaş üstü erkek	12-18 Yaş arası erkek	18 Yaş üstü kadın	10-18 Yaş arası kadın
FSH (mIU/mL)				
Ortalama±SDS	29,8±55,5	68,9±113,5	3,05±1,48	4,17±2,58
Ortanca	8,6	3,98	3,05	3,8
Minimum-Maksimum	2,6-143	2,8-200	2,0-4,10	0,49-8,7
LH (mIU/mL)				
Ortalama±SDS	19,8±31,9	61,0±100,4	9,9±9,34	4,3±3,64
Ortanca	7,15	5	9,9	4,2
Minimum-Maksimum	4,8-85,0	1-177	3,39-16,6	0,12-8,9
Total Testosteron (ng/mL)				
Ortalama±SDS	4,86±2,05	1,04±1,10	-	-
Ortanca	3,9	0,65	-	-
Minimum-Maksimum	2,8-8,3	0,19-2,3	-	-
Östradiol (pg/mL)				
Ortalama±SDS	-	-	140,4±84,2	70,5±90,5
Ortanca	-	-	140,4	36
Minimum-Maksimum	-	-	80,8-200	0-293

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon **LH:** Lüteinizan hormon **SDS:** Standart Deviyasyon Skoru

Hastalara iskelet sistemi tutulum bulguları açısından kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi amacıyla kemikdensitometri (DXA) yapıldı, serum magnezyum, kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz, D vitamini, parathormon ve telopeptid-c düzeyleri ile ölçüldü. Yedi yaş üzerindeki 27 hasta DXA ile değerlendirilebildi. Onsekiz yaş altındaki hastalar vertebra kemik mineral yoğunluğu (BMD)Z-skoru ile değerlendirilirken, 18 yaş üstündeki hastalar vertebra BMD T-skoru veya femur BMD T-skoru ile değerlendirildi. Çıkan sonuçlar çocuklarda boy yaşına göre düzeltildi. Yirmiyedi hastanın 6'sında osteopeni mevcutken, 4 hastada osteoporoz mevcuttu. DXA çalışması yapılan 6 hasta 18 yaş üstündeydi. Erişkin hastaların tümünde anormal DXA BMD sonucu mevcuttu. Erişkin hastaların 4'ünde osteopeni mevcut iken, 2 hastada osteoporoz mevcuttu. Takibimizdeki hastaların hiçbirinde patolojik kemik fraktürü görülmedi. DXA BMD sonucunda osteoporoz saptanan hasta 6'nın DXA raporu Şekil 24'de sunuldu.



Şekil 24. Hasta 6'nın DXA sonucu

Erişkin hastaların son boyları değerlendirildiğinde hasta12'nin hedef boyuna ulaşabildiği görüldü. Sadece hasta 17'nin KBY ve osteopeni birlikteliği mevcuttu. KBY' si olan diğer hastaların DXA BMD sonuçları normaldi. Kemik dansitometri ile ölçüm yapılan hastaların teker teker DXA BMD sonuçları, ilk başvuru ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri, KBH ve KBY gelişme yaşları ve son başvurudaki boyları Tablo 41'de sunuldu.

Tablo 41. Hastaların kemik dansitometri sonuçları, lökosit sistin düzeyleri, KBH gelişme yaşları, KBY gelişme yaşları ve son başvurudaki boy SDS ve final boyları

HASTA No	DXA yaşı (ay)	Çocuklarda vertebra BMD Z-skoru	Erişkinlerde vertebra BMD T-skoru	Erişkinlerde femur BMD T-skoru	Durum	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	KBH yaşı (ay)	KBY yaşı (ay)	18 yaş altı hastaların son boy-SDS	Final boyları (cm)
3	117	-1,85			Osteopeni	1,18	1,17	66	-	-1.58	
4	158	2,44			Normal	2,19	1,50	86	-	-10	
6	211	-2,16			Osteoporoz	4,40	1,71	87	-	-5	
7	206	-0,52			Normal	9,95	0,66	180	-	-2.3	
8	276			-1,4	Osteopeni	2,09	0,55	191	-		157
9	252		-2,1		Osteoporoz	6,50	0,68	-	-		152
12	326			-1,3	Osteopeni	1,23	0,33	228	-		168
13	114	-0,75			Normal	3,46	0,62	56	-	-2.6	
15	196	-0,63			Normal	1,55	0,26	119	-	-0.85	
16	254			-1,2	Osteopeni	7,69	0,61	119	-		160
17	392			-1,1	Osteopeni	5,36	2,70	Başvuruda	288		163
18	432		-3,1		Osteoporoz	7,00	1,46	252	-		163
19	129	3,16			Normal	7,00	4,20	92	-	-6.91	
20	92	2,65			Normal	2,91	2,90	88	-	-4.95	
22	69	-0,25			Normal	5,69	0,28	-	-	-5.46	
23	113	0,37			Normal	2,68	0,20	53	-	-2	
24	176	-1,43			Osteopeni	6,42	0,45	86	-	-2.52	
25	134	-3,1			Osteoporoz	20,10	3,50	70	-	-3.7	
26	173	-0,8			Normal	0,27	1,28	Başvuruda	178	-1.17	
27	198	-0,76			Normal	0,47	0,20	Başvuruda	154	-3.35	
28	170	0,19			Normal	19,20	0,63	-	-	-2.5	
29	99	1,83			Normal	0,62	0,52	-	-	-1.94	
31	171	0,03			Normal	2,90	4,00	36	73	-3.6	
32	145	2,64			Normal	28,60	0,24	12	133	-5.5	
36	132	-0,52			Normal	2,40	0,84	-	-	-1.15	
50	206	1			Normal	2,00	1,21	96	132	-2.9	
51	149	0,99			Normal	-	-	Başvuruda	-	-7.23	

BMD: Kemik mineral dansitesi, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **DXA:** Kemik Dansitometri

On dokuz hastaya EMG çalışması yapıldı. EMG yapılan 3 hastada nöropati ve 1 hastada miyopatisaptandı. EMG’ de nöropati ve miyopati olan 4 hastadan 3’ü c.451A>G patojenik varyantına sahipti. Tüm hastalar arasında c.451A>G patojenik varyantına sahip 13 hasta vardı. EMG çalışması yapılan 8 hasta c.451A>G patojenik varyantına sahipti. Miyopatisi olan hasta 9’un güncel yaşı 252 ay olup hastada henüz KBH gelişmemişti. c.451A>G patojenik varyantına sahip diğer 2 hastanın nöropatisi mevcut olup, KBH gelişme yaşları sırasıyla 119 ve 252 aydı. Nöropatisi olan son hasta c.681G>A patojenik varyantına sahip olup, KBH gelişme yaşı 12 ve KBY gelişme yaşı 120 aydı. EMG’si normal olan ve anormal olan hastaların ilk ve son lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. EMG’ de miyopatisi olan hasta 9 normal serebral MRG’ye ve psikometrik değerlendirmede normal zekâyâ sahipti. Hasta 15 normal beyin MRG’ye ve psikometrik değerlendirmede parlak zekâyâ sahipti. Hasta 34’e santral görüntüleme yapılmamıştı. Hastanın orta düzey zekâ geriliği mevcuttu. Takibimizdeki hastaların hiçbirinde solunum zorluğu veya yutma güçlüğü gelişmedi. Elektromiyografi yapılabilen hastaların EMG sonuçları, ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri, patojenik varyant tipleri ve tanı yaşları Tablo 42’de gösterildi.

Tablo 42. Elektromiyografi uygulanan hastaların sonuçları, ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri patojenik varyant tipleri ve tanı yaşları,KBH ve KBY gelişen yaş

HASTA NO	Tanı yaşı (ay)	EMG yapılan yaş (ay)	EMG	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Patojenik Varyant	KBH gelişenyaş (ay)	KBY gelişen yaş (ay)
6	12	211	Normal	4,40	1,71	c.834_842del	87	-
7	169	206	Normal	9,95	0,66	c.451A>G	180	-
8	108	276	Normal	2,09	0,55	c.451A>G	191	-
9	60	252	Miyopati	6,50	0,68	c.451A>G	-	-
12	162	326	Normal	1,23	0,33	c.451A>G	228	-
15	84	196	Nöropati	1,55	0,26	c.451A>G	119	-
18	411	432	Nöropati	7,00	1,46	c.451A>G	252	288
19	17	129	Normal	7,00	4,20	c.681G>A	92	-
20	9	92	Normal	2,91	2,90	c.681G>A	88	-
21	7	250	Normal	1,64	0,39	c.834_842del	12	126
24	30	176	Normal	6,42	0,45	c.451A>G	86	-
25	10	134	Normal	20,10	3,50	c.834_842del	70	-
26	49	173	Normal	0,27	1,28	c.834_842del	Başvuruda KBH	178
27	18	198	Normal	0,47	0,20	c.681G>A	Başvuruda KBH	154
28	18	170	Normal	19,20	0,63	c.451A>G	-	-
31	63	171	Normal	2,90	4,00	c.681G>A	36	73
32	48	145	Normal	28,60	0,24	c.681G>A	12	133
34	55	218	Nöropati	1,10	0,21	c.681G>A	12	120
43	9		Normal	7,33	2,58	c.18_21delGATC	-	-

EMG: Elektromiyografi. **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği

Yirmidört hastaya serebral manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Üç hastanın beyin MRG'ında anormal bulgu mevcuttu. Bir hastada her iki frontal lob beyaz cevherde milimetrik çaplı birkaç adet hiperintens nonspesifik lezyon saptandı. Bir hastada lateral ventriküller hafif geniş, sulkus ve fissurlar belirgin, kortikal atrofik dejenerasyon, her iki pariyetalde subkortikal alanlarda milimetrik hiperintens nonspesifik gliyozis alanları saptandı. Serebral MRG'de patoloji olan son hastada verteks düzeyinde solda posterior frontal bölgede kortikal-subkortikal alanda sinyal artışı saptandı. Hastaların tanı yaşları sırası ile 7 ay, 10 ay ve 67aydı. Hasta 21'de, yaşamının 126. ayında KBY gelişmişti. Hasta 29'da henüz KBH/KBY gelişmemişti. MRG'ı normal ve anormal olan hastalar karşılaştırıldığında ilk ve son lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MRG' da patolojisi olan hastaların EMG sonuçları normaldi. Psikometrik değerlendirmede ise hasta 12 düşük normal zekâya sahipti, diğer 2 hasta sınır zekâya sahipti. Takibimizdeki sistinozis hastalarının hiçbirinde ensefalopati gelişmedi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme uygulanan hastaların MRG sonuçları, ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri patojenik varyant tipleri ve tanı yaşları Tablo 43'de gösterildi.

Takibimizdeki yirmidokuz hastaya işitme testi yapıldı. İşitme testi yapılan hastalardan 2 sinde iletim tipi işitme kaybı saptandı.

Otuziki hastaya psikometrik değerlendirme yapıldı. On hastaya DENVER-II testi yapıldı. DENVER-II yapılan 8 hastada kişisel-sosyal, ince motor, kaba motor ve dil gelişiminde çeşitli sevilere gerilik mevcuttu. İki hastanın gelişimi yaşı ile uyumluydu. Yirmi iki hastaya WISC-R zekâ testi uygulandı. Dört hastada sınır zekâ, iki hastadahafifve4 hastada orta düzeyde zekâ geriliği mevcuttu. İki hastanın ağır zekâ geriliği vardı. İki hasta parlak zekâya sahipti. Hastaların mental etkilenime yol açacak bilinen başka bir hastalıkları yoktu. Mental etkilenim sebebinin, sık hastaneye yatış nedeniyle aksayan eğitim durumu, uyaran eksikliği veya ailenin sosyokültürel durumu olabileceği düşünüldü. Hastalardaki KBH/KBY'nin de gelişen kortikal atrofi ile nörobilişsel fonksiyonu etkileyebileceği düşünüldü. Psikometrik değerlendirme uygulanan hastaların psikometrik değerlendirme sonuçları ve ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri Tablo 44'de sunuldu.

Tablo 43. Beyin MRG uygulanan hastaların sonuçları, ilk ve son başvuruındaki lökosit sistin düzeyleri, patojenik varyant tipleri,tanı,MRG yapılan, KBH ve KBY gelişen yaşları

HASTA NO	Tanı yaşı (ay)	MRG çekilen yaş (ay)	Beyin MRG Sonucu	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ¹ /2sistin/mg.protein)	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ¹ /2sistin/mg.protein)	Patojenik varyant	KBH gelişen yaş (ay)	KBY gelişen yaş(ay)
6	12	211	Normal	4,40	1,09		87	-
7	169	206	Normal	9,95	1,00		180	-
8	108	276	Normal	2,09	1,30		191	-
9	60	252	Normal	6,50	1,02		-	-
10	13	44	Normal	1,98	1,34		-	-
12	162	326	Normal	1,23	1,37		228	-
13	16	114	Normal	3,46	1,25		56	-
14	7	19	Normal	11,50	1,06		-	-
15	84	196	Normal	1,55	1,10		119	-
17	156	392	Normal	5,36	1,20		Tanıda KBH	-
18	411	432	Normal	7,00	1,31		252	288
19	17	129	Normal	7,00	1,64		92	-
20	9	92	Normal	2,91	1,66		88	-
21	7	250	Her iki frontal lob beyaz cevherde milimetrik çaplı birkaç adet hiperintensnonspesifik lezyon	1,64	1,56	c.834-842del	12	126
22	18	69	Normal	5,69	1,80		-	-
23	10	113	Normal	2,68	1,16		53	-
24	30	176	Normal	6,42	1,47		86	-
25	10	134	Lateralventriküller hafif geniş, sulkus ve fissurlar belirgin, kortikalatrofikdejenerasyon, her iki parietaldesubkortikal alanlarda milimetrik hiperintensnonspesifikgliosis alanları	20,10	1,28	c.834_842del	70	-
26	49	173	Normal	0,27	1,36		Tanıda KBH	178
27	18	198	Normal	0,47	1,47		Tanıda KBH	154
28	18	170	Normal	19,20	1,57		-	-
29	67	99	Verteks düzeyinde soda posteriorfrontal bölgede kortikal-subkortikal alanda sinyal artışı	0,62	1,08	c.451A>G	-	-
32	48	145	Normal	28,60	1,82		12	133
50	37	206	Normal	2,00	1,42		96	132

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği

Tablo 44. Psikometrik değerlendirme uygulanan hastaların psikometrik değerlendirme sonuçları ve ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri

HASTA NO	Psikometrik değerlendirme, IQ Skorları	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri(nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri(nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)
1	Kişisel-sosyal-dil gelişimi normal,ince-kaba motor hafif düzeyde gelişim geriliği mevcut	2,26	1,76
2	Kişisel-sosyal-ince motor-dil gelişimi normal, kaba motor hafif düzeyde gelişim geriliği mevcut	7,30	6,68
3	Normal zekâ (90-110)	1,18	1,17
4	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	2,19	1,50
5	Kişisel-sosyal, kaba motor ve dil gelişiminde orta düzey, ince motor alanında hafif düzey gelişim geriliği mevcut	7,80	1,80
6	Sınır zekâ (70-79)	4,40	1,71
7	Normal zekâ (90-100)	9,95	0,66
9	Normal zekâ (120)	6,50	0,68
10	Kişisel-sosyal-ince motor-dil gelişimi normal, kaba motor hafif düzeyde gelişim geriliği mevcut	1,98	2,50
11	Kişisel-sosyal alanda gelişimi yaşıyla uyumlu, ince, kaba motor, dil gelişimi alanında orta düzey gelişim geriliği	3,10	1,52
13	Parlak zekâ (110-119)	3,46	0,62
14	Kişisel-sosyal, ince-kaba motor, dil gelişimi yaşlıları ile uyumlu	11,50	1,39
15	Parlak zekâ(110-119)	1,55	0,26
19	Ağır zekâ geriliği (IQ puanı 38)	7,00	4,20
20	Ağır zekâ geriliği (IQ puanı 35)	2,91	2,90
21	Düşük-normal zekâ(IQ;80-89)	1,64	0,39
22	Kişisel-sosyal-kaba motor-dil gelişimi normal,ince motor orta düzeyde gelişim geriliği mevcut	5,69	0,28
23	Hafif zekâ geriliği (55-69)	2,68	0,20
24	Normal zekâ (90-109)	6,42	0,45
25	Sınır zekâ (70-79)	20,10	3,50
26	Normal zekâ (90-109)	0,27	1,28
27	Normal zekâ(90-100)	0,47	0,20
28	Normal zekâ (90-110)	19,20	0,63
29	Sınır zekâ (70-79)	0,62	0,52
30	Orta düzey gelişim geriliği	5,07	0,10
31	Hafif zekâ geriliği (55-69)	2,90	4,00
32	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	28,60	0,24
33	Kişisel-sosyal-ince motor-dil gelişimi normal,kaba motor hafif düzeyde gelişim geriliği mevcut	7,17	7,53
34	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	1,10	0,21
36	Normal zekâ (110)	2,40	0,84
49	Kişisel-sosyal,ince-kaba motor, dil gelişimi yaşlıları ile uyumlu	4,98	1,95
50	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	2,00	1,21

IQ:İntelligence quotient

Psikometrik değerlendirme yapılan hastalardan 2 tanesi ağır zekâ geriliğine, 4 tanesi orta düzey zekâ geriliğine sahipti. Hasta 4 ve hasta 50 hariç diğer 4 hasta c.681G>A patojenik varyantına sahipti. Ağır zekâ geriliği olan hasta 19 ve hasta 20 kardeşti. Hasta 50'nin genetik çalışması devam etmekteydi. Hastaların ilk başvuru organ tutulumları incelendiğinde tümünde renal, gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları mevcuttu. İlk başvuruda hasta 50 dışındaki tüm hastaların iskelet sistem tutulumu mevcuttu. Hastaların son başvuru organ tutulumları incelendiğinde hastaların tümünde renal, endokrin ve santral sinir sistemi tutulumları olduğu görüldü. Son başvuruda hastaların gastrointestinal sistem tutulum bulgusu yoktu. Psikometrik değerlendirmede orta ve ağır zekâ geriliği olan hastaların tanı yaşları, EMG ve MRG sonuçları ile ilk ve son başvurudaki organ tutulum durumları Tablo 45'de gösterildi.

Tablo 45. Psikometrik değerlendirmede orta ve ağır zekâ geriliği olan hastaların tanı yaşıları, MRG, EMG sonuçları ve diğer organ tutulumları

HASTA NO	Tanı yaşı (ay)	Patojenik Varyant	Psikometrik değerlendirme	EMG	Beyin MRG	İlk başvurudaki organ tutulumları				Son başvurudaki organ tutulumları				
						Renal	Gastrointestinal sistem	Endokrin sistem	İskelet sistemi	Renal	Gastrointestinal sistem	Endokrin sistem	İskelet sistemi	Santral sinir sistemi
4	10	c.18_21delGACT	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
19	17	c.681G>A	Ağır zekâ geriliği (IQ puanı 38)	Normal	Normal	+	+	+	+	+	-	+	-	+
20	9	c.681G>A	Ağır zekâ geriliği (IQ puanı 35)	Normal	Normal	+	+	+	+	+	-	+	-	+
32	48	c.681G>A	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	Normal	Normal	+	+	+	+	+	-	+	+	+
34	55	c.681G>A	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	Nöropati	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
50	37	-	Orta düzey zekâ geriliği (35-55)	-	Normal	+	+	+	-	+	-	+	-	+

EMG: Elektromyografi **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği **IQ:**Intelligence Quotient

Hastalara uygulanan EMG, MRG ve psikometrik değerlendirme sonuçları ile ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi ($p>0,05$) (Tablo 46).

Tablo 46. Hastalara uygulanan elektromiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve psikometrik değerlendirme sonuçlarına göre ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeylerinin karşılaştırılması

Tutulan sistem		Lökosit sistin düzeyi (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)		P
		Anormal	Normal	
İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Elektromiyografi	(n=4)	(n=15)	0,530
	Ortalama±SDS	4±3,1	7,6±8,5	
	Ortanca	4	4,4	
	Minimum-Maksimum	1,1-7	0,3-28,6	
	Manyetik rezonans görüntüleme	(n=3)	(n=21)	0,680
	Ortalama±SDS	7,5±11	6,2±6,8	
	Ortanca	1,6	4,4	
	Minimum-Maksimum	0,6-20,1	0,3-28,6	
	Psikometrik değerlendirme	(n=20)	(n=12)	0,893
	Ortalama±SDS	5,8±6,8	5,7±5,6	
	Ortanca	3	4,2	
	Minimum-Maksimum	0,6-28,6	0,3-19,2	
Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ^{1/2} sistin/mg.protein)	Elektromiyografi	(n=1)	(n=15)	0,357
	Ortalama±SDS	0,7±0,6	1,6±1,5	
	Ortanca	0,5	0,7	
	Minimum-Maksimum	0,2-1,5	0,2-4,2	
	Manyetik rezonans görüntüleme	(n=3)	(n=21)	0,742
	Ortalama±SDS	1,3±0,2	1,4±0,2	
	Ortanca	1,3	1,3	
	Minimum-Maksimum	1,1-1,6	1-1,8	
	Psikometrik değerlendirme	(n=20)	(n=12)	0,146
	Ortalama±SDS	2,1±2,1	0,8±0,5	
	Ortanca	1,6	0,7	
	Minimum-Maksimum	0,1-7,5	0,2-2	

SDS:Standart deviyasyon skoru

Takibimizde sistinozis tanılı 8 kardeş çifti vardı. Kardeş 1a ve 1bnin tanı yaşları benzer iken ilk başvurudaki lökosit düzeyi, son başvurudaki lökosit düzeyi ve KBH gelişen yaşları arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Kardeş 1a'nın ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile 7,3 nmol^{1/2}sistin/mg.protein ve 6,68 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, KBH gelişme yaşı 19 aydı. Kardeş1b'nin ise ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile 1,18 nmol^{1/2}sistin/mg.protein ve 1,17 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, KBH gelişme yaşı 66 aydı. Kardeşler arasında ilk başvuruda gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları açısından farklılıklar mevcutken, son başvuru iskelet sitem tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumları açısından farklılık mevcuttu. Kardeş 2a'nın ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 2,19 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, kardeşi olan 2b'nin ilk başvuru

lökosit sistin düzeyi 7,8 nmol/½sistin/mg.protein idi. Kardeş 2a'da 86 aylıkken KBH gelişmişken, kardeş 2b'de henüz KBH gelişmemişti. Bu durum kardeş 2b'nin güncel yaşının 39 ay olması ile açıklanabilir. Kardeş 2a ve 2b'nin ilk başvuru gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları arasında farklılık mevcuttu. Diğer sistem tutulumları benzerdi. Hasta 4akardeşi 4b'ye göre 54 ay önce tanı almasına rağmen kardeş 4a'da KBH gelişen yaş kardeş 4b'ye göre daha erkendi. İlk başvuruda endokrin ve iskelet sistemi tutulumları arasında farklılıklar mevcutken, son kontrolde gastrointestinal sistem tutulumu açısından farklılık vardı. Hasta 5b'de 216 aylıkken KBY gelişmiş ve RRT ihtiyacı olmuştu. Kardeş 5a'nın ise güncel yaşı 392 ay olmasına karşın KBY gelişmemişti. Kardeş 7a ve 7b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında çok ciddi bir farklılık mevcuttu. Kardeş 7a'nın ilk lökosit sistin düzeyi 20,1 nmol/½sistin/mg.protein iken, kardeş 7b'nin ilk lökosit sistin düzeyi 0,27 nmol/½sistin/mg.protein idi. Ancak kardeş 7a kardeş 7b'ye göre daha erken tanı almıştı. Kardeş 7b'nin merkezimize başvurusunda KBH'sı mevcuttu. Tüm kardeşlerde ilk ve son başvuruda farklı sistem tutulumları mevcuttu. Kardeş olan hastaların tanı yaşları, ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri, KBH ve KBY gelişme yaşları Tablo 47'de gösterildi.

Tablo 47. Kardeş hastaların tanı yaşları,güncel yaşları, ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri, KBH ve KBY gelişme yaşları, ilk ve son başvurudaki organ tutulumları

HASTA NO	Tanı yaşı (ay)	Güncel yaş (ay)	İlk başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ¹ /2sistin/mg.protein)	Son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri (nmol ¹ /2sistin/mg.protein)	KBH gelişen yaş (ay)	KBY gelişen yaş (ay)	İlk başvurudaki organ tutulumları				Son başvurudaki organ tutulumları				
							Renal	Gastrointestinal sistem	Endokrin sistem	İskelet sistemi	Renal	Gastrointestinal sistem	Endokrin sistem	İskelet sistemi	Santral sinir sistemi
1a	10	46	7,30	6,68	19	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+
1b	7	117	1,18	1,17	66	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-
2a	10	158	2,19	1,50	86	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+
2b	7	39	7,80	1,80	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+
3a	12	211	4,40	1,71	87	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
3b	15	Eksitus	2,20	0,95	70	108	+	+	-	+	+	-	+	+	-
4a	108	276	2,09	0,55	191	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
4b	162	326	1,23	0,33	228	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-
5a	156	392	5,36	2,70	Başvuru da KBH	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
5b	139	Eksitus	3,02	4,17	Başvuru da KBH	216	+	+	-	+	+	-	+	-	-
6a	17	129	7,00	4,20	92	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
6b	9	92	2,91	2,90	88	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
7a	10	134	20,10	3,50	70	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+
7b	49	173	0,27	1,28	Başvuru da KBH	178	+	-	+	+	+	-	+	-	-
8a	63	171	2,90	4,00	36	73	+	+	+	+	+	-	+	-	+
8b	9	18	4,98	1,95	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği

Olgular; 1a ve 1b kardeşi, 2a ve 2b kardeşi, 3a ve 3b kardeşi, 4a ve 4bkardeşi, 5a ve 5b kardeşi, 6a ve 6b kardeşi, 7a ve 7b kardeşi, 8a ve 8bkardeşi.

5. TARTIŞMA

Sistinozis, lizozomal membranlarda proton/sistin simporter görevi yapan sistinosin isimli taşıyıcı proteinin fonksiyon kaybından kaynaklanan bir lizozomal depo hastalığıdır. Sistinosin fonksiyon kaybı nedeni ile hücre lizozomları içinde sistin birikimi ve sonuçta sistin kristali oluşumu meydana gelir. Sistinozis, *CTNS* geninin 17p13 kromozom bölgesi üzerindeki bi-allelık patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Şimdiye kadar 140'tan fazla farklı tipte patojenik varyant tanımlanmıştır. Sistinozis hastalığı yaklaşık olarak 100000 canlı doğumdan 1-2'sinde görülür. Sistinozis başta böbrekler olmak üzere tüm dokularda sistin birikimi ile seyreder. Hastalar genellikle 3-6 ay arasında renal Fanconi sendromuna bağlı kusma, poliüri, polidipsi, rikets ve büyüme geriliği bulgularıyla başvururlar. Tedavi edilmeyen hastalarda erken dönemde son dönem böbrek yetmezliği ve buna bağlı ölümler olduğu bilinmektedir.⁶⁴

Sistinozisin üç farklı formu, başlama yaşı ve semptomların şiddeti bakımından farklılık gösterirler; en yaygın ve şiddetli form olan infantil nefropatik sistinozistir. İkinci sıklıkta semptomların daha geç başlaması ve daha yavaş ilerleme ile karakterize juvenil nefropatik sistinozis görülür. En az sıklıkta görülen ve yetişkin form olarak da bilinen oküler formdur. Her formda *CTNS* geninde farklı patojenik varyantlar saptanabilir.¹⁰

Sistinozis hastalarının yaklaşık %95'i infantil tipte sistinozis hastalığına sahiptir.⁶⁵ Yenidoğanlarda, sistin birikimi intrauterin dönemde başlasa da, hastalar doğumda normal doğum ağırlığı ve boy uzunluğuna sahiptirler. Hastalar doğumda klinik olarak asemptomatiktir. İlk semptomlar genellikle yaşamın birinci yılında ortaya çıkmakta olup, çoğunluklar renal Fanconi sendromunu işaret eden, poliüri, polidipsi, dehidratasyon, hiperkloremik metabolik asidoz, idrarla elektrolit kaybı ve büyüme geriliğine yol açan proksimal tübül disfonksiyonu bulgularıdır. İdrarda glukozüri ve jeneralize aminoasidüri görülebilir. Glukozüriye rağmen normal serum glukoz seviyeleri saptandığında, her zaman renal glukozüri veya Fanconi sendromu düşünülmelidir. Proksimal tübüldeki yüksek protein döngüsü, Fanconi sendromunun neden sistinozun ilk semptomu olduğunu açıklayabilir.⁶⁶ Infantil tip sistinozis

hastalığında böbrek yetmezliği ortalama 10 yaşında ortaya çıkar ve çocukluk çağı böbrek yetmezliğinin %5'inden sorumludur.⁶⁶

Juvenil tip nefropatik sistinozisli hastalarda semptomlar daha ileri yaşlarda gelişir ve genellikle nefrotik sendrom veya hafif proksimal tübülopati gibi özgün olmayan tablolarla kendini gösterir. Son dönem böbrek hastalığı oluşabilir. Çoğu hasta, fotofobi başlangıcıyla beraber oküler muayenede korneada sistin kristallerinin bulunmasıyla yaşamın ikinci on yılında teşhis edilir. Bu form, tüm sistinozis olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur.⁶⁶

Oküler tip sistinozisde sistin kristali birikimi kornea ve konjonktiva ile sınırlı olduğundan bu tip sadece oküler semptomlarla kendini gösterir. Oküler form erişkin dönemde korneada sistin birikiminin tesadüfen saptanması ile ortaya çıkar.⁵

Nefropatik sistinozis klasik olarak bir çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülse de, iyileştirilmiş tedavilerle hastaların sağ kalım süreleri artmıştır. Sistinozis hastalığında erken tanı ve tedaviye ulaşılabilirliğin artmasıyla sağ kalım süresinin artması hastalığın komplikasyonlarında daha iyi bilinir hale gelmiştir.

Sistinozis tüm organ ve dokularda hücresel düzeyde sistin kristallerinin birikimi ile ilerler. Böbrekler sistin birikimine çok duyarlıdır. Böbrek fonksiyonlarında öncelikle geri emilim yetersizliği ile birlikte olan tübüler hasar gelişir. Ardından tübüler yetmezlik ve en son olarak glomerüler yetmezlik gelişmektedir. Sistinozisde molekül ağırlığı 10 ila 50000 olan proteinlerin normalin elli katı miktarında atıldığı bir tübüler proteinüri gelişebilir.⁶ Tedavi edilmemiş nefropatik sistinozisli hastalarda, renal tübüler Fankoni sendromu belirtileri 6 aylıkken kendini göstermeye başlamaktadır. Hastalarda şiddetli poliüri, polidipsi, dehidratasyon ve hiperkloremik metabolik asidoz görülür. Sistinozisli hastalarda dehidratasyon sağlıklı çocuklara oranla daha hızlı gelişmekte ve yaşamı tehdit edebilmektedir.²¹

Konjonktiva ve korneada sistin kristali birikimi sistinozisin patognomonik göz bulgularına neden olur.²¹ Sistin kristallerinin birikimi hastaların hayat kalitesini etkileyen en önemli komplikasyonlardan birisidir. Fotofobi, görme bozukluğu ve nihayetinde körlüğe kadar ilerleyebilmektedir.²³

Sistinozis hastalarında doğumda boy ve kilo normaldir. Yaşamın ilk yılında lineer büyüme azalmaya başlar. Şelasyon tedavisi almayan hastalarda, büyüme hızı normalin %50'si ile %75'i arasındadır. Kemik yaşında boy yaşını izleyerek kısa sürede kronolojik

yaşın gerisinde kalır.⁶ Sistinozis hastalığında en çok bildirilen endokrinopati hipotiroididir.³⁰ Tiroid disfonksiyonu, böbrek disfonksiyonunu takip eder ve 5-10 yaşına kadar tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık %50'sinde gelişir.⁶ Sistinozis hastalarında pankreas da, uzun süre devam eden sistin birikiminden etkilenebilir. Sistinozisli hastaların yaklaşık %5'inde ergenlik veya yetişkinlik döneminde tip 1 diyabetes mellitus gelişmektedir.

Sistinozisli kadın hastalarda genellikle gonadal fonksiyon korunmuştur, ancak sekonder seks karakterlerinin normal gelişimine rağmen az sayıda başarılı gebelik ve doğum bildirilmiştir.³⁴ Erkek hipogonadizmi sisteamin ile tedavisi almayan hastalarda %70'e ulaşan oranlarda bildirilen önemli bir komplikasyondur. Testislerin histolojik incelemesinde sistin kristal birikimi, fibrozis ve leydig hücre hiperplazisi görülmüştür.^{27,37} Günümüze kadar nefropatik sistinozisli erkek hastanın çocuk sahibi olduğuna dair bir yayına rastlanmamıştır.

Merkezi sinir sistemi tutulum bulguları, sistinozisli hastaların bir grubunda önemli bir morbidite nedeni olup ilerleyen yaşla görülme sıklığı artmaktadır. Nörolojik tutulum bulguları hipotoni, tremor, konuşma gecikmesi, kaba ve ince motor fonksiyonlarda bozukluk, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış sorunları ve ensefalopatiji içermektedir.²

Sistinozis hastalarında kusma, barsak alışkanlıklarının değişmesi, karın ağrısı ve yutma disfonksiyonu en sık bildirilen gastrointestinal sistem yakınmalarıdır.⁴⁶ Gastrointestinal sistem tutulumunda hepatomegali, genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu olmaksızın görülen bir bulgudur.⁴⁵ Bazı hastalarda özofagus varisleri ve gastrointestinal kanama için portokaval şant veya hipersplenizm, trombositopeni, lökopeni ve anemi için de splenektomi gerektiği rapor edilmiştir.¹⁶

Sistinozis hastalığında tanı, lökosit sistin düzeyinin ölçümü, korneada lökosit sistin kristallerinin gösterilmesi ve *CTNS* gen analiziyle konulur.² Hastalıkta erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Tedavinin erken başlaması ile gelişecek komplikasyonların önlenmesi sağlanır. Sistinozis hastalığında tedavi semptomatik ve özgün tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Özgün tedavinin erken başlaması daha iyi bir büyüme sağlar, son dönem böbrek yetmezliğinin ve böbrek dışı komplikasyonların çoğunun ortaya çıkışını geciktirir. Bu nedenle sistinozisin kontrolünü daha iyi sağlamak için erken tanı hayati öneme sahiptir.²

Çalışmamızda, merkezimizde sistinozis tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, aldıkları tedaviler, genotipik özellikleri, gelişen komplikasyonlar ile sistem tutulumları ve uzun dönem prognozları araştırıldı. Ayrıca bu çalışmada, özellikle yaşam süresinin artması ile beraber böbrek, göz ve endokrin sistemlerin tutulum bulguları dışında daha az bilgi sahibi olunan nörolojik bulgular ile kemik mineral yoğunluğ gibi iskelet sistemi sorunları da değerlendirildi.

Hastalarımızın güncel yaşları 19 ay ile 46 yaş arasında değişen geniş bir spektrumdaydı. Ellibir sistinozis hastasının 26'sı kadın ve 25'i erkekti. Kadın erkek sayısı yakın zamanda Avusturya ve Almanya'da yapılan bir retrospektif çalışmada benzer oranlarda bulunmuştur.⁶⁴ Hastaların %84,3'ün anne ve babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye genelinde akraba evliliği oranının 23,2'dir. Soliman ve arkadaşların Mısır'lı 8 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların beşinin erkek ve üçünün kadın cinsiyetinde olduğu rapor edilmiştir. Bu hastaların %88'inde (7/8) anne ve baba arasında akraba evliliği mevcutmuş.⁶⁷ Ülkemizde akraba evliliğinin en yüksek olduğu bölgelerimiz sırasıyla Güneydoğu Anadolu (%42,6), Orta Doğu Anadolu (%37,8) ve Doğu Karadeniz'dir (%28,7).⁶⁸ 2021 yılında Türkiye genelinde yapılan evliliklerde akraba evliliği oranı %4 olarak bulunmuştur. 2021 yılında yapılan akraba evliliklerinin en yüksek olduğu il %18,4 oranıyla Şanlıurfa'dır.⁶⁹ Toplam doğurganlık hızının en yüksek olduğu il 2021 yılında 3,81 çocuk ile Şanlıurfa olmuştur. Bu ili 3,18 çocuk ile Şırnak, 2,78 çocuk ile Mardin izlemiştir. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme kliniği Doğu Anadolu ve Güney Doğu Anadolu bölgeleri için doğumsal metabolik hastalıklar açısından önemli bir merkezdir. Takibimizdeki sistinozis hastaları çoğunlukla Hatay ve Güney Doğu Anadolu'daki illerden başvurmuşlardı. Akraba evliliklerinin artmasıyla beraber özellikle otozomal resesif olarak kalıtılan doğumsal metabolik hastalıkların görülme sıklığının da arttığı bilinmektedir. Bu nedenle takibimizdeki sistinozis hastalarının anne babaları arasındaki akraba evliliği oranının %84,3 olması şaşırtıcı değildir. Hastalarımız arasında en erken tanı alma yaşı 7 ay iken en geç tanı alma yaşı 41 yaşı. Hastaların tümü ele alındığında ortalama tanı yaşı $59,6 \pm 94,8$ aydı. Özlü ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı $31,8 \pm 35,9$ ay iken, en geç tanı yaşının 12 olduğunu bildirmiştir.⁷⁰ Rezzanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise en büyük hasta 14 yaşında

tanı almıştır.⁴⁵ Takibimizde en geç tanı alan hasta 41 yaşında idi. Hastanın 6 ay ile 2 yaş arasında birçok kez rikets tanısı ile D vitamini tedavisi aldığı, 4 yaşında iken KBH geliştiği ve 26 yaşında böbrek nakli yapıldığı öğrenildi. Nakil sonrası özgün tanı ve tedavisi olmayan hastada rejeksiyon gelişmiş ve tekrar hemodiyaliz programına alınmıştı. Hastanın fotofobi yakınması ile başvurduğu göz hekimi tarafınca korneada sistin kristalleri saptanması üzerine sistinozis ön tanısı ile merkezimize yönlendirilmişti. Bu hastanın ilk lökosit sistin düzeyi 6,97 nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi.

Hastaları infantil ve juvenil tip olarak 2 gruba ayırdığımızda, infantil tip hastalığı olanlarda tanı yaşı 39,9±75,1 ay iken, juvenil tip hastalığı olanlarda 207,5±102,3 aydı. LucianaPache de FariaGuimaraes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanı yaşı ortalaması 19 ay olarak bulunmuştur.⁷¹ Yine, NinaO'Connell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanı yaşı ortalaması 15 ay olarak bildirilmiştir.⁶⁴ Literatüre oranla hasta grubumuzda tanı yaşının her iki tipte de daha geç olduğu görülmüştür. Tanı yaşı gecikmesinin sebebini hastalığın diğer tanılarla karışması ve sistinozis hastalığı hakkında farkındalığın az olması ile açıklayabiliriz.

Gahl ve arkadaşları tüm sistinozis hastaları içinde infantilsitinozis oranını % 95 olduğunu belirtmişlerdir.²¹ Çalışmamızda hastaların %88,2'sinde infantil tip sistinozis hastalığı mevcuttu. Keser'in 2011 de yaptığı bir çalışmada infantil tip sistinozis oranı %96 olarak rapor edilmiştir.⁷² Infantil sistinozis oranı çalışmamızda literatürle benzer olarak bulunmuştur.

Çocuklarda kalıtsal renal Fanconi sendromunun tanımlanmış en sık nedeni sistinozis olsada, renal Fanconi sendromunun ayırıcı tanısında diğer kalıtsal metabolik hastalıklardan tirozinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, Dent hastalığı ve Lowe sendromu da akla gelmelidir.² Bazı sistinozis hastaları başlangıçta atipik klinik bulgular ile gelebilirler. Bu nedenle de Bartter sendromu veya nefrojenik diyabet insipidus gibi tanılar alabilirler. Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda, 5 yaşında erkek çocuk gelişme geriliği, baş ağrısı, aralıklı yüksek ateş, huzursuzluk, poliüri ve polidipsi yakınmaları ile başvurduğunda, metabolik alkaloz, hipokalemi, hipokloremi, yüksek renin ve aldosteron düzeyleri nedeniyle Bartter sendromunu düşünülerek tedavi başlanmıştır. Hasta takibinde kornealsistin kristalleri saptanması üzerine sistinozis tanısı almıştır.⁷³ Çaltık ve arkadaşlarının yaptığı olgu sunumunda başlangıçta Bartter sendromu tanısı konan sistinozisli iki kız hasta önce

hipokalemik, hipokloremik alkaloz ile başvurmuş ve proksimal tübüler fonksiyonları, oftalmolojik ve kemik iliği muayeneleri normal olduğu için Bartter sendromu tanısı ile tedaviye başlanıldığı görülmüştür. İlk hastanın raşitizm bulguları fark edildiğinde ve ikinci hastanın takipten çıkmasının ardından kronik böbrek yetmezliği tablosu ile başvurusunda kornea ve kemik iliği aspiratlarında sistin kristalleri görülerek sistinozis tanısı aldığı bildirilmiştir.⁷⁴ Çalışmamıza dâhil edilen 51 hastanın 45'inde ilk semptomlar özellikle ilk 1 yaşta olmak üzere 6 yaş öncesinde başlamıştı. Juvenil tipteki hastalarda ise ilk semptomlar 6 yaş sonrasında ortaya çıkmıştı. Kliniğimizde takip edilen bazı hastalarımız, literatürle uyumlu olarak önce idiopatik renal tübüler asidoz (%17,6), hipofosfatemi ve rikets bulgularının birlikte olması nedeni ile hipofosfatemik rikets (%17,6), FanconiBickel sendromu (%13,7) ve Bartter (%7,8) sendromu tanıları almışlardır. Ek olarak 2 hastada poliüri, polidipsi nedeni ile diyabetes insipidus, idrarda glukoz mevcudiyeti nedeni ile tip 1 DM (%3,9) ön tanısıyla izlenmişlerdir. Bu ön tanımlarla izlenen hastaların semptomları erken olarak fark edilsede özgün tanı alma süreleri gecikmişti.

Hastalarımızın başvuru yakınmalarının literatürle uyumlu olarak yetersiz kilo alımı 29 (%56,9), kusma epizodları 24 (%47,1), çok su içme-çok idrara çıkma 23 (%45,1) ve boy kısalığı 19 (%37,3) gibi geniş bir yelpazede olduğu görüldü.^{21,75} Doğan ve arkadaşlarının 11 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde, yedi hastada büyüme geriliği, üç hastada poliüri ve polidipsi ve iki hastada kusma olduğu bildirilmiştir.⁷⁶ Özellikle tanı yaşının artması ile birlikte hastaların göz problemleri ön plana çıkmaktadır. Juvenil tip sistinozis hastalığı olanlarda boy kısalığı, kilo alamama gibi özgün olmayan semptomlara ek olarak fotofobi varlığı da dikkat çekicidir.

Sistinozis hastalarında her zaman böbrek tutulumu daha ön plandadır. İlk başvuruda hastalarımızın 49'unda (%96) proksimal renal tübüler asidoz bulguları mevcuttu. Otuz hastada ise KBH gelişmişti. Üç hasta dış merkezde böbrek nakli yapılarak gelmişti ve iki hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Son kontrolde ise 3 hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu, 6 hastaya daha böbrek nakli yapılmıştı ve toplamda 9 hasta için böbrek nakli ihtiyacı belirmişti. Takiplerde böbrek nakli yapılan hastalardan 1 tanesi kaybedildi. Üç hastada KBH gelişti. KBH gelişen hastalardan 1 tanesi transplant sonrası sistinozis tanısı almıştı. Hastaya oral sisteamin tedavisi

başlanması ardından böbrek fonksiyon testlerinde ilerleyici bozulma olmadı. Bir hasta ise yeniden diyalize girmeye başladı. Diyaliz ihtiyacı tekrar eden hasta daha önce sisteamin tedavisi almayan, takibimizde en geç tanı alan 41 yaşındaki hastaydı. Diğer iki hastanın böbrek fonksiyon testleri normal seyretmeye devam etti. Sisteamin tedavisi, sistinozisin prognozunu büyük ölçüde iyileştirir ve son dönem böbrek hastalığının başlangıcını geciktirir, ancak renal replasman tedavisinden kaçınmak için yeterli değildir. CamilleCohen ve arkadaşlarının böbrek nakli uygulanan 30 hastada yaptıkları bir çalışmada nakil sonrası 5. yılda %92 ve 10. yılda %86,5 oranında renal sağkalım olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁷ Böbrek nakli sistinoziste sağkalımı artırır ancak sistemik metabolik sorunu düzeltmez ve tedavisiz hastalarda birçok organda sistin birikmeye devam ettiği için geç sistemik komplikasyonlar görülebilir.⁷⁷ Bu nedenle böbrek nakli yapılsa dahi, oral sisteamin ve destekleyici tedavilerin devamı elzemdir. Hastalar nakil sonrası immunsupresif tedavi almaktadır. Bu durum sekonder enfeksiyonlara yatkınlığa neden olabilmektedir. Tedaviye uyum olmaması, sekonder enfeksiyonlar ve doku reddi gibi sebeplerle böbrek kaybı meydana gelebilmektedir. Greco ve arkadaşlarının 23 hastada yaptığı retrospektif bir değerlendirmede, hastaların son kontrolünde sadece 12 yaşındaki bir hasta normal böbrek fonksiyonuna sahip iken, altısında KBY geliştiği ve 16 hastaya tekrar böbrek nakli yapıldığı bildirilmiştir. Bu hastalardan 5 tanesinde takipte yeniden diyaliz ihtiyacı olmuş ve üç hasta kaybedilmiştir.⁵⁷ Bu durum hastaların sistin şelasyon tedavisine uyumunun yetersiz olması ve hastaların ilaca ulaşamamaları ile açıklanmıştır.

Konjonktiva ve korneada kristal birikimi, sistinozisin patognomonik oftalmik bulgusudur. Korneada kristal birikimi bebeklik döneminde başlar ve 16 aylıkken belirginleşir.²² Hastaların göz tutulumu açısından değerlendirilmesinde, ilk başvuruda 28 (%54,9) hastamızda korneada sistin kristalleri görülürken, son kontrolde ise bu sayı 39 (%76,5)'a yükselmişti. Topikal sisteamin tedavisinin hem genç hem de yaşlı sistinozis hastalarında kornea kristallerini çözmede güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Önerilen rejim %0,55 (50 mM) sisteamin hidroklorür solüsyonudur. Günde 10-12 kez kullanılır. Formülasyon oda sıcaklığında 1 haftaya kadar kullanılabilir.²² Oda sıcaklığında stabil olmaması nedeni ile ilacın açılmasından 1 hafta sonra yeni ilaca başlanması gerekmektedir. Gahl ve arkadaşlarının 113 hastada yaptığı bir çalışmada hastalara en az 1 yıl boyunca günde 6-12 kez sisteamin göz damlası

kullanılmış, ancak hastaların %62'sinde korneal sistin kristallerinde azalma olduğu gözlenmemiştir. Araştırmacılar bu durumu hasta uyumsuzluğuna bağlamışlardır.^{78,79} Hastaların son kontrolde göz tutulumlarının artması yaşı artması ile beraber hastalardaki korneal sistin birikiminin artması, hastaların tedaviye uyumsuz olmaları ve göz damlalarını uygun ortamda saklayamamaları ile gün içinde uygun doz aralıklarını sağlayamamaları ile açıklanabilir.

Oral sistin şelasyon tedavisinin kullanılmasının yaygınlaşması, destek tedavilerin ulaşılabilirliğinin artması ile birlikte hastaların yaşam süresi artmıştır. Hastaların yaşam süresi artmasıyla sistinozis hastalığının böbrek dışı tutulum bulguları da belirgin hale gelmiştir. Endokrin sistem tutulumu bunun önemli örneklerinden biridir. Özellikle sisteamin ile yeterince tedavi edilmeyen hastalarda endokrin organlar sıklıkla etkilenir. Endokrin sistem tutulumuna büyüme geriliği, hipotiroidi, diyabetes mellitus, hipergonadotropik hipogonadizm örnek verilebilir. Takibimizdeki hastalarda ilk başvuruda 33 hastada farklı endokrin sistem tutulumu bulguları mevcut iken, son kontrolde 40 hastada endokrin sistem tutulum bulguları olduğu görüldü. Endokrin sistem tutulumunda büyüme geriliği 31 (%60,8) ön plandaydı. Keser ve arkadaşlarının 21 sistinozis hastasında yaptığı çalışmada hastalar endokrin sistem tutulumu açısından değerlendirildiklerinde, hastaların 18'inde (%85,7) boy kısalığı, puberte çağına ulaşan 9 hastanın 5'inde (%55,5) pubertal gecikme, 5'inde (%23,8) aşikar hipotiroidi ve 5'inde (%23,8) subklinik hipotiroidi ve yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri, 7'sinde (%33,3) glukoz intoleransı ve 2'sinde (%9,5) diyabetes mellitus olduğu saptandı.⁸⁰ Sistinozis hastalığında hastalar doğumda normal boy ve kiloya sahip olmalarına karşın ilk 1 yaş içinde büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir.^{6,28} Hastalarımız, literatür ile uyumlu olarak biri hariç doğumda normal boy ve kiloya sahip olmalarına rağmen, ilk başvuruda hastaların ortalama boy SDS-2,8±2 ve ağırlık SDS-2,9±1,7 idi. İlk başvuruda 18 yaş altındaki 49 hastanın 20'sinin boyu -2 SDS'nin üstündeydi. İlk başvuruda 2 hasta 18 yaş üstündeydi. Onsekiz yaş üstü 2 hasta da erkek cinsiyete sahipti. Hastaların son boyları sırasıyla 163cm ve 135 cm'di. Bu iki erişkin hasta hedef boyda ulaşamamışlardı. İnfantil sistinozis hastalarımızın başvuru yaşı 60,1±84,8 ay ve juvenil sistinozis hastalarının başvuru yaşı 215,2±99,4 ay idi. İnfantil tip sistinozisli hastalarımızı ele aldığımızda, büyüme geriliğinin 5 yaş civarında belirgin hale geldiği söylenebiliriz. Son başvuruda 18 yaş altındaki hastaların antropometrik verileri incelendiğinde boy

SDS'nin $-3,4 \pm 2,2$, ağırlık SDS'nin $-3,1 \pm 1,7$ olduğu görüldü. Son kontrolde 18 yaş üstündeki 11 hastadan sadece 1 tanesi hedef boy a ulaşmıştı. Hastaların boy SDS'lerinde tedaviye rağmen bir azalma olduğu saptandı. On sekiz yaş altı vücut kitle indeksi ilk başvuruda $14,8 \pm 2 \text{ kg/m}^2$, son başvuruda ise $15,8 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ idi. Vücut kitle indeksiaçısından ilk ve son başvuruda arasında anlamlı değişiklik saptanmadı. M.Broyer ve arkadaşlarının 15-26 yaş arasındaki böbrek nakli olan 19 sistinozisli hastada yaptığı çalışmada, final boyun erkeklerde 136,5 cm ve kadınlarda 124 cm olduğu rapor edilmiştir.^{81,82} Sistin şelasyonunu sağlayan ilaçlarla yapılan tedaviye, erken çocukluk döneminden itibaren başlandığında büyüme geriliğini belirli bir dereceye kadar önleyebildiği, ancak tedavinin başlangıcında zaten büyüme geriliği olan çocuklarda büyümeyi yakalamanın başarılamadığı görülmüştür.⁸² Bu nedenle sistinozis hastalığında büyüme hormonu tedavisi gündeme gelmiştir. BH'nin, kronik böbrek yetmezliği olan kısa boylu çocuklarda büyümeyi ve final boy uzunluğunu arttırmada etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁸³⁻⁸⁵ Elke Wühl ve arkadaşlarının 74 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada diyaliz uygulanan hastalarda, ortalama büyüme hızı yılda 2,4 cm'den 4,7 cm'ye artmış, ancak boy SDS'si düzelmemiştir. Buna karşın böbrek nakli sonrası çocuklarda, yıllık büyüme hızı 4,0 cm'den 5,5 cm'ye artmış ve boy SDS'sinde de anlamlı bir düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Büyüme hızındaki düşük cevap genel olarak, böbrek nakli yapılan hastalardaki ileri yaş, ilerlemiş primer hastalık, son dönem böbrek yetmezliğinde büyüme hormonuna direnç ve eş zamanlı kortikosteroid tedavisinin yan etkileri ile açıklanmıştır.⁸² Uzun süreli BH tedavisinin, nefropatik sistinozlu küçük çocuklarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Yeterli beslenme ve sisteamin tedavisi büyüme geriliğini engellemiyorsa BH tedavisine erken dönemde başlanmalıdır. Takibimizdeki 3 hasta BH tedavisi almıştır. Tedavi alan hastalardan 1 tanesi yabancı uyruklu olup, kliniğimize başvurusu öncesinde BH'ü tedavisi başlanmıştı. Bu hastanın başvuru sırasında takvim yaşı 91 ay, boy SDS $-4,2$ ve ağırlık SDS $-5,9$ idi. Hastanın tedavi öncesi antropometrik verilerine ulaşamadı. Tedavi alan diğer 2 hasta kardeşti. Üç yıl düzensiz olarak alınan tedavi ile büyüme hızı ve boy SDS'de anlamlı bir düzelme sağlanamamıştı. Ancak bu hastalar BH dışında diğer tedavilerine de uyumsuz hastalardı. Kardeşlerden büyük olanı 12 aylık iken tanı almıştı. İlk başvuru boy SDS $-4,6$, ağırlık SDS $-2,9$ idi. Son başvuruda hastamızın boy SDS -5 iken, ağırlık SDS $-6,5$ idi. Hastanın son boyu 144 cm olup hedef boy a ulaşamamıştı. Kardeşlerden küçük olanı

ise aile öyküsüne rağmen 15 aylık iken tanı almıştı. Hastanın başvuru boy SDS'si 0,04 iken, ağırlık SDS'si 0,45 idi. Son kontrolde hastanın boy SDS'si -4,3 ağırlık SDS'si ise -3,3 idi. Hastamız 10 yaşında iken tedaviye uyumsuzluk ve KBY komplikasyonları nedeni ile kaybedildi. Büyüme hormonuna yanıtızsızlık hastaların tedaviye uyumsuz olmaları ve lineer büyümenin multifaktöriyel özellik göstermesine bağlanabilir. Çeşitli derecelerde böbrek hasarı, asidoz, metabolik kemik hastalığı, hipofosfatemik rikets, besin kayıpları ve hipotiroidi, sistinozlu çocuklardaki ağır büyüme geriliğine katkıda bulunmaktadır.¹⁶ Şiddetli büyüme geriliği, nefropatik sistinozlu çocuklarda beklenen bir klinik özelliktir. Sisteamin ile tedavi edilmeyen hastalardaki doğal seyri gösteren kohort çalışmalarında, yalnızca çok az hastanın >150 cm gibi bir erişkin boyuna ulaşabildiği bildirilmiştir.⁸¹ Moon BaeAhn ve arkadaşları 12 yaş 8 aylık kısa boy, halsizlik ve fotofobi yakınmaları ile başvuran bir olgu sunmuşlardır. Hastanın tanı anında sırayla boy ve ağırlık için SDS'si -6,3 ve -3,2 bulunmuştur. Hastaya 15 yaşında büyüme hormonu tedavisi (0,1 IU/kg/hafta) ve sürekli ayaktan periton diyalizi tedavileri başlanmış ve büyüme hormonu tedavisine 23 yaşına kadar devam edilmiştir. Hasta kronolojik olarak 26 yaşına ulaştığında, iskelet olgunlaşması tamamlanmış ve 134 cm (-7.4 SDS) ve 28 kg (-9.0 SDS) final boy ve ağırlığa ulaşmış olarak rapor edilmiştir.³⁰ B.Atmış ve arkadaşları, 36 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada iki kardeşin, ileri evre kronik böbrek hastalığı gelişmeden önce (GFR>60 ml/dk/1,73m²) 3 yıl süreyle büyüme hormonu tedavisi gördüklerini, ortalama boy SDS'lerinin tanı anında ve son başvuruda sırasıyla -2,96±1,88 ve -3,35±1,94 olduğunu rapor etmişlerdir (p=0,188). Bu çalışmada büyüme hormonu tedavisinin büyüme parametrelerini olumlu yönde etkilemediği gibi, böbrek fonksiyonları üzerine de olumlu veya olumsuz bir etkiye bulunmadığı görülmüştür.⁸⁶ Beouw ve arkadaşlarının 9 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada sisteamin ve BH'nin birlikte uygulanması büyümeyi iyileştirmiştir. BH tedavisi alan 7 sistinozis hastasının altısında final boyun -2 SDS'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. BH tedavisine rağmen zayıf büyüme gösteren 1 hastanın boy SDS'si -4 olup, bu hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi almıştır. Yüksek doz kortikosteroidlerin hastanın BH'ye sınırlı yanıttan sorumlu olduğu düşünülmüştür.²⁹ Sisteamin, yeterli ve dengeli beslenme ile diğer semptomatik tedaviler büyüme geriliğini önleyemediğinde, böbrek yetmezliği olmasa bile büyüme hormonu (BH) ile

tedavi düşünölmelidir. Sistinozisde BH tedavisi güvenli ve etkili bir seçenektir. Ancak tedaviye erken dönemde başlanılmalıdır.⁸⁷

Sistinozisde en erken ve en yaygın endokrin komplikasyonlardan birisi de hipotiroididir. Sistinozisli hastaların %17-89'unda görölmekte ve 13 yaş civarında başlamaktadır. Mariem El Yaunsi ve arkadaşlarının 12 Tunus'lu sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada, 3 hastada hipotiroidi geliştiğı bildirilmiştir. Hastaların hipotiroidi gelişme yaşları sırası ile 3,5 yaş, 5 yaş ve 9 yaştır.⁸⁸ Takibimizdeki hastaların ilk başvuruda 19'unda hipotiroidi mevcutken, son kontrolde 25 (%49) hastada hipotiroidi gelişmişti. Hastalardaki hipotiroidi oranı literatür ile uyumluydu.^{21,27} Literatürdeki çalışmalar, sisteamin ile tedavi edilen ve tedavi almayan hastalar arasında hipotiroidi oranında fark olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada bu oranlar %56'ya karşı %87 iken,⁸⁹ bir başka çalışmada <%10'a karşı %79 gibi yüksektir.⁹⁰ AlbaneBodin-Sartorius ve arkadaşlarının 86 adölesan yaş grubundaki hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların 62'sinde (%71) hipotiroidi saptanmıştır. Bu çalışmada 5 yaşından önce sisteamin tedavisine başlandığında, tedavi edilmeyenlere oranla hipotiroidi görölme sıklığının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.⁹¹ Takibimizdeki hastaların tanı yaşı ortalama 59,6±94,8' aydı. Dolayısıyla hastaların sisteamin tedavisine başlama yaşı ortalama 5 yaşın üzerindeydi. V.E.Kimonis ve arkadaşlarının sisteaminin hipotiroidiyi önleyip önlemediğini belirlemek için 101 hastada geriye dönük olarak yaptığı bir çalışmada, hastaları grup A (n = 28; iyi tedavi edilmiş), grup B (n = 26; kısmi tedavi edilmiş) ve grup C (n = 47; yetersiz tedavi görmüş) olarak ayırdıklarında, Lifetable analiziyle, grup B'ye (P = 0,09) veya grup C'ye (P = 0,004) karşı grup A'da L-tiroksin tedavisi almama olasılığının önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir.⁹² Hastalarımızın ortalama tanı yaşının 59,6±94,8 ay olması, tedaviye geç başlanması ile hipotroidi görölün hasta sayısının yüksekliğı açıklanabilir.

Sistinozisli hastalarında ergenlik veya erişkinlik döneminde %5 oranında tip 1 diyabetes mellitus geliştiğı belirtilmiştir.^{21,27} Mariem El Yaunsi ve arkadaşlarının 12 sistinozisli hastada yaptığı bir çalışmada 13 yaşındaki bir hastada tip 1 DM geliştiğı gözlenmiştir.⁸⁸ Literatürün aksine takibimizdeki hiçbir hastada diyabetes mellitus gelişmedi.

Hipogonadizm sistinozisli hastalarda sık karşılaşılan bir endokrinopatidir. Daha önce Andrews ve arkadaşları başarılı gebelik ve doğum öyküsü olan bir kadın hasta

bildirmişlerdir.^{27,93} Takibimizdeki 2 kadın hasta 18 yaşını doldurmuştu, ancak evli olan kadın hasta yoktu. Takibimizdeki 18 yaşını dolduran kadın hastalardan 9. hastanın sırasıyla FSH, LH ve E2 düzeyleri 4,1 mIU/mL, 16,6 mIU/mL ve 80,8 pg/mL iken, 16.hastanın sırasıyla FSH, LH ve E2 düzeyleri 2 mIU/mL, 3,39 mIU/mL ve 200 pg/mL idi. Hastalarımızdan 2'si kadın olmak üzere 6'sında sekonder seks karakterleri gecikmişti. Üç erkek hastada infertilite mevcuttu. Bu hastalarda hipergonadotropik hipogonadizm tablosu olduğu saptandı. Hipergonadotropik hipogonadizm ilk olarak 1993 yılında, sistinozisli erkek hastaların çoğunun gecikmiş ve tamamlanmamış ergenlik, azalmış testis hacmi ve düşük testosteron seviyeleri olduğunu bildiren Chik ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.^{27,37} Besouw ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erkek hastaların çoğunda seks hormonları düzeyleri (testosteron, inhibin B, luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon) normal sınırlarda iken, hepsinde azospermi olduğu gösterilmiştir.³⁸ Sisteamin ile tedavi edilen yedi erkek sistinozisli hastayı içeren bir çalışmada, sadece hastaların ikisinde normal seks hormonu profili ve normal GFR mevcut iken düşük GFR'si 15 mL/dk/1,73 m² olan bir hastada orta düzeyde artmış LH ve FSH seviyeleri olduğu (sırasıyla 12,3U/L ve 28,7 U/L)saptanmıştır. Çalışmada en yüksek LH ve FSH seviyeleri olan (sırasıyla 115,4U/L ve 264,0 U/L)hastanın 100 mL/dk/1,73 m²'lik bir GFR'si olduğu bildirilmiştir.³⁸ Bu çalışma, böbrek fonksiyonunun erkek sistinozis hastalarının testis fonksiyonunu bozan baskın bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Winkler ve arkadaşlarının sistinozisli 30 erkek ve kadın hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmalarında, ergenliğin başlamasının geciktiği, ergenlik sırasında gonadotropin düzeylerinin normal yetişkin aralığının üzerine çıktığı ve erkek hastalarda testosteron seviyelerinin düşük-normal aralıkta kaldığı bildirilmiştir.³⁵ J Rohayem ve arkadaşlarının 18 erkek hastada yaptığı başka bir çalışmada ise 20 yaş üstündeki tüm hastaların serum LH seviyeleri normal aralığın üzerinde bulunmuştur. Aynı çalışmada FSH seviyelerinin, dört hasta hariç hepsinde yüksek olduğu bulunmuştur. Hastaların testis ultrasonografilerde %67 oranında tıkanıklık (genişlemiş rete testis ile) belirtileri gözlenmiştir.⁹⁴ Takibimizde 12-18 yaş arası erkek hastaların hormon seviyeleri incelendiğinde, ortalama FSH düzeyleri 68,9±113,5mIU/mL, ortalama LH düzeyleri 61±100,4mIU/mL gibi yüksek ve ortalama total testosteron düzeyleri 1,04±1,10ng/mL gibi düşüktü. Hastalarımızda azospermi

açısından herhangi bir değerlendirme yapılamadı. Takibimizde 18 yaş üstünde evli olan 2 erkek hasta vardı, bu 2 hastanın da çocuğu yoktu.

Sistinozisin nörolojik komplikasyonları nadir ve heterojendir. Bir kohort çalışmasında, merkezi sinir sistemi tutulum prevalansının %3-27 arasında olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Nörolojik bulgular hipotoni, tremor, konuşma gecikmesi, kaba ve ince motor bozukluk, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış bozukluğu ve ensefalopati olarak rapor edilmiştir.² Görüntüleme bulgularında, periventriküler veya bazal gangliyonlarda kalsifikasyon ve atrofi görülebilir. Sistinozisli hastalarda santral sinir sistemi tutulumu yaş ilerlemesi ile birlikte daha belirgin hale gelir. Takibimizdeki sistinozis hastalarını santral sinir sistemi görüntülemesi, elektromiyografi ve psikometrik testlerle değerlendirdik ve nörolojik bulgularını gözden geçirdik. Hastalarımıza ilk başvuruda santral sinir sistemi tutulumu açısından değerlendirme yapılmamış olup, son kontrolde 25 hastada santral sinir sistemi tutulum bulguları mevcuttu.

Son başvuruda yirmi hastamızda yapılan psikometrik değerlendirme sonucu anormal olarak rapor edildi. Dört (%7,8) hastada sınır zekâ, 2 (%3,9)hastada hafif mental retardasyon, 4 (%7,8)hastada orta derece mental retardasyon ve 2 (%3,9)hastada ağır mentalretardasyon olduğu saptandı. Ağır mental retardasyonu olan hastalar kardeşti. Sekiz hastada ise kişisel-sosyal, ince motor, kaba motor, dil gelişimi alanlarında çeşitli seviyelerde gerilik olduğu bulundu. İlginç olarak 2 hastada parlak zekâ mevcuttu. M.T.PBesouw ve arkadaşlarının 14 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların %50'den fazlası görsel-motor entegrasyon, sürekli dikkat, görsel hafıza, planlama veya motor hız konusunda zayıf puan almıştır.⁹⁵ Sunita Bava ve arkadaşlarının 19 hastada yaptığı bir başka çalışmada hastaların tümü normal IQ skorlarına sahip olarak rapor edilmiştir.⁹⁶ AuroreCurie ve arkadaşlarının on yedi sistinozis hastasında yaptıkları çalışmada hastaların ortalama IQ değerleri normal aralıkta olarak bildirilmiştir. Görsel-uzaysal beceri değerlendirmesinde, hastaların %70'inden fazlası 50. persentil altında puan almışlardır.⁹⁷ Literatürden farklı olarak takibimizdeki 12 hastanın IQ değeri normalin altındaydı. Literatürde bu kadar belirgin mental retardasyona sahip hastaların olduğu bir makaleye rastlanmadı. Bu duruma primer hastalığın yaptığı etki dışında, sık hastaneye başvuru ve yatışlar nedeniyle aksayan eğitim, uyaran eksikliği, sosyoekonomik durum ve neden olabileceği

malnütrisyon gibi faktörlerinde katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Hastalardaki KBH/KBY'nin de gelişen kortikal atrofi ile nörobilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiye neden olabileceği kanısındayız.

Takibimizdeki yirmidört hastaya serebral manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Serebral MRG'da 3 (%5,8) hastanın anormal görüntüleme bulgusu mevcuttu. Bir hastada frontal lobda beyaz cevherde milimetrik hiperintens lezyonlar izlendi. Bir hastada lateral ventriküllerde genişleme ve kortikal atrofik dejenerasyon olduğu görüldü. Bir diğer hastada ise frontal bölgede kortikal-subkortikal alanda sinyal artışı saptandı. J.K.Fink ve arkadaşlarının 14 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada 2 hastada nörolojik semptomlar saptanmıştı. Bir hastada ilerleyici bradikinezi, demans ve spastisite ve bilgisayarlı tomografik incelemede iki taraflı iç kapsüllerde ve periventriküler beyaz cevherde serebral atrofi ve multifokal mineralizasyon görülürken, diğer hastada bilgisayarlı tomografide saptanan serebral atrofiye eslik eden davranışsal ve daha az ölçüde bilişsel bozukluk saptanmıştı. Kalan hastaların nörolojik muayene sonuçları normal olmasına rağmen, 11'inde yaygın serebral atrofi olduğu görülmüştü. Bunlardan 2'sinde anormal elektroensefalografi bulguları, 1'inde sınırda yetersiz entelektüel işlev ve 2'sinde bilgisayarlı tomografide çok odaklı intraserebral kalsifikasyon olduğu bildirilmişti.⁹⁸ S.L.Nicholsve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 11 infantil nefropatik sistinozisli hastaya hem bilişsel değerlendirme yapılmış hem de manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi kullanılarak kortikalatrofi açısından incelemiştir. On bir sistinozis hastasının 10'unda kortikal atrofi olduğu görülmüştür.⁴⁰ Hasta grubumuzda serebral MRG'da her iki frontal lob beyaz cevherde milimetrik çaplı birkaç adet hiperintens nonspesifik lezyon saptanan hasta 2'in tanı yaşı 7 ay idi. Hastada 126 aylık iken KBY gelişmiş ve 180 aylıkken böbrek nakli yapılmıştı. Hastanın son kontrolünde güncel yaşı 250 ay ve GFR'si 58 ml/dk/1,73 m² idi. Hasta psikometrik değerlendirmede düşük-normal zekâyâ (IQ;80-89) sahipti. Serebral MRG'da lateral ventriküllerde genişleme ve kortikal atrofik dejenerasyon olan hasta 25'in tanı yaşı 10 aydı. Hastada 70 aylıkken KBH gelişmişti. Güncel yaşı 134 ay olan hastanın son kontroldeki GFR'si 52 ml/dk/1,73 m² idi. Hasta psikometrik değerlendirmede sınır zekâyâ (70-79) sahipti. Serebral MRG'da frontal bölgede kortikal-subkortikal alanda sinyal artışı saptanan hasta 29 ise 67 aylıkken tanı almıştı. Güncel yaşı 99 ay olan hastada henüz KBH/KBY gelişmemişti. Psikometrik incelemede

sınır zekâyâ (70-79) sahip olduğu görüldü. Literatüre oranla kortikal atrofi sıklığının az olmasının serebral görüntüleme yapılabilen erişkin hasta sayısının düşük olması ile açıklayabiliriz. Hasta 21 ve 25'e yapılan EMG sonucu normaldi. Bu sonuçlar bize tanı yaşı ve böbrek fonksiyonları dışında, serebral etkilenmeye hipotiroidi gibi diğer sistemik tutulumların ve her zaman gösterilmese de hiponatremi gibi elektrolit ve hipokalsemi gibi mineral düşüklüklerinin de neden olabileceğini düşündürdü. Ancak konu ile ilgili daha fazla sayıdaki hasta ile yapılacak değerlendirmeler etiyolojiye ışık tutabilecektir.

Uzun süredir devam eden nefropatik sistinozisde santral sinir sistemi dışında periferik sinirlerde de etkilenim olabileceği bilinmektedir. Distal miyopati ilk olarak 1994 yılında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Prevalansı %24 olarak bildirilmiştir.⁹⁹ Takibimizdeki 19 hastaya EMG çalışması yapıldı. EMG ile değerlendirmede 1 (%1,9) hastada miyopati ve 3 (%5,8) hastada nöropati olduğu saptandı. EMG çalışmasında miyopati saptanan hasta 60 aylık iken sistinozis tanısı almıştı ve güncel yaşı 252 aydı. Hastanın takibinde henüz KBH gelişmemişti. Takipte nöropati gelişen hastanın tanı yaşı 84 aydı. Güncel yaşı 196 ay olup, hasta 119 aylık iken KBH gelişmişti. Nöropatisi olan hastanın tanı yaşı 411 ay olup, sisteamin tedavisine başlama yaşı gecikmiş ve bu nedenle yaşamının 288. ayında KBY gelişmişti. Hastanın öyküsünden 10 yıldır el parmaklarında güç kaybı olduğu öğrenildi. Hastanın yapılan EMG'si sensörimotor tipte polinöropati ile uyumluydu. Diğer hastaların belirgin bir semptomları yoktu. İlk 3 hastada genetik çalışma sonucu tespit edilen patojenik varyantı c.451A>G iken, bir hasta c.681G>A patojenik varyantına sahipti. U.Vester ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistinozis hastalığı olan 7 hastayı incelenmiş, sadece iki hastada distal kas güçsüzlüğü yakınması olmasına rağmen, hepsinde elektromiyografide distal kaslarda daha belirgin olan miyopati belirtileri görüldüğünü bildirmişlerdir.⁹⁹ Ulusal Sağlık Enstitüsündeki 54 böbrek nakli yapılan sistinozis hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların 13'ünde distal miyopati geliştiği bildirilmiştir. EMG 13 hastanın 11'inde yapılmış ve ilginç bir şekilde sinir iletim hızlarının, nöropatinin olmadığını gösteren şekilde normal sınırlar içinde olduğu rapor edilmiştir.^{99,100} D.S.Theodoropoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 36 yetişkin hastanın üçte birinde distalmiyopati ve 21'inde yutma güçlüğü olduğu öğrenilmiştir. Otuz altı hastadan sadece on birinin yeterli doz ve sürede sisteamin tedavisi aldığı görülmüştür. Sisteamin ile tedavi edilen 11

hastadan 5'inde miyopati gelişirken, tedavi edilmeyen 25 hastanın 7'sinde miyopati geliştiği saptanmıştır.¹⁰¹ Daha yakın tarihli bir çalışmada ise, 18 yaşından büyük sistinozlu ve sisteamin ile tedavi edilen 11 hastadan 5'inde miyopati olduğu bulunmuştur.⁵⁷ Bu durum nöropati-miyopati gelişiminin sistin şelasyon tedavisi kullanımı dışında diğer faktörlerden de etkilenebileceğini düşündürmüştür. Bunlar arasında KBH/KBY tablosu ve immunsupresif ilaç kullanımı sayılabilir. Literatüre oranla takibimizdeki nöropati-miyopati oranı daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak, EMG yapılan hastaların sadece 6 tanesinin 18 yaş üstünde olması ve bunların %50'sinde anormal bulgu saptanması dikkate değer bir periferik sinir tutulum oranını işaret etmektedir. Ayrıca, bu durum bize sistinozis hastalığında görülen bu nörolojik tutulum bulgusunun erişkin yaşta daha sık olduğunu göstermektedir. Literatürde nöropati ve miyopati ile patojenik varyant arasındaki ilişki açısından yapılan bir değerlendirmeye rastlanmamıştır.

Takibimizdeki 29 sistinozis hastası işitme testi ile değerlendirilmiş ve sadece 2 hastada iletim tipi işitme kaybı olduğu saptanmıştı. İlginç bir şekilde bu 2 hastaya yapılan EMG çalışmasında miyopati-nöropati de olduğu görülmüştür. Literatürde sistinozis hastalığında işitme kaybı açısından yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Sistinozisde işitme kaybı ilk kez bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

Bir hastamız epilepsi nedeni ile antiepileptik tedavi almaktaydı. Literatürde sistinozisin epilepsi ile direkt ilişkisini gösteren çalışmaya rastlanmadı. Ancak hastalarda sodyum gibi elektrolitlerin veya kalsiyum gibi minerallerin eksikliğine bağlı olarak nöbet gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca KBY'de gelişen üremik ensefalopati gibi tabloların da nöbete sebep olabileceği bilinmektedir. Epilepsisi olan hastamızda kronik böbrek yetmezliği yoktu. Ancak hastanın özgün tedaviye uyumsuz olması nedeniyle gelişebilecek elektrolit ve mineral dengesizliklerinin nöbet nedeni olabileceği düşünüldü. Hastaya henüz santral sinir sistemi görüntülemesi yapılamadı.

İskelet sistemi tutulumu sistinozisin en önemli komplikasyonlarından birisidir.¹⁰² Çalışmalar, sistinozisdeki kemik tutulumunun, hastalığın kendisinin ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral metabolizması ve kemik metabolizması bozukluğunun (CKD-MBD) sonuçları olabileceğini göstermektedir.^{50,89} Literatürde nefropatik sistinozisli hastalarda kemik metabolizmasının bozulmasını tanımlayan dört ana hipotez öne sürülmektedir; Bunlar bakır eksikliği, şiddetli proksimal tübülopati nedeniyle

meydana gelen şiddetli hipofosfatemik rikets, sisteamin toksisitesi ve anormal tiroid metabolizmasıdır.¹⁰³ 2016 yılında JustineBacchetta ve arkadaşları kemik biyopsisinde olağandışı rezorbsiyon alanları ile karakterize ciddi bir kemik fenotipi sergileyen infantil nefropatik sistinozisli üç genci bildirmişlerdir.⁷⁶ On Fransız sistinozis hastasında, biyobelirteçler ve distal tibiada yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT) kullanılarak bir gözlemsel çalışma yapılmıştır. Yedi hastada (%70) en az bir kemik semptomu; kemik ağrısı ve/veya deformasyon ve/veya kırık öyküsü saptanmıştır. Bu hastalarda serum ve idrar kalsiyumu ile alkalen fosfataz seviyeleri normal bulunmuştur. Bununla birlikte, düşük paratiroid hormon ve düşük fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) seviyelerine doğru bir eğilim olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁵ Bu sonuçlar, hem bir Alman hem de bir Amerikan çalışmasında da doğrulanmış ve nefropatik sistinozis hastalarında FGF-23 seviyelerinin azaldığını gösterilmiştir.^{106,107} Kuzey Amerikalı bir ekip ayrıca ortalama yaşı 20 olan (5-44 yıl) 30 sistinozis hastasında kemik mineral yoğunluğu için değerlendirme yaptıklarında, kemik mineral yoğunluğunun tüm bölgelerde azaldığını göstermişlerdir. Hastaların büyük bir kısmında kemik semptomları görüldüğü; bir veya daha fazla uzun kemik kırığı (%27), tesadüfi vertebra kırıkları (%32), ekstremitte deformiteleri (%34) ve skolyoz (%50) olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸ Takibimizdeki hastalara iskelet sistemi tutulum bulguları açısından DXA ile BMD-T ve Z skorları ile serum kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz, D vitaminive parathormon düzeyleri ölçümleri yapılmıştı. İlk başvuruda 34(%66,7) hastada iskelet tutulum bulguları saptanmıştı. İlk başvuruda 34 hastanın tamamın da rikets bulguları olduğu görülmüştü. Son başvuruda ise 17 (%33,3) hastada iskelet sistemi tutulum bulguları olup, 9 (%17,6) hastada rikets, 6 (%11,8) hastada osteopeni ve 4 (7,8) osteoporoz mevcuttu. Rikets oranı artan yaşla birlikte %17,6' ya gerilemiş, ancak bu hastalarda osteomalazi geliştiği gözlenmiştir. Takibimizdeki yedi yaş üzerindeki 27 hasta DXA ile değerlendirilebilmiştir. Onsekiz yaş altındaki hastalar BMD Z-skoru, 18 yaş üstündeki hastalar vertebra BMD T- skoru vefemur BMD T- skoru ile değerlendirilmiş, sonuçlar çocuklarda boy yaşına göre düzeltilme yapılarak yorumlanmıştır. Yirmiyedi hastanın 6'sında osteopeni mevcutken, 4 hastada osteoporoz olduğu görülmüştür. Erişkin hastaların tümünde anormal BMD sonucu bulunmuştur. Bunlar, hastaların 4'ünde osteopeni ve 2'sinde osteoporoz şeklindedir. Erişkin hastaların son boyları değerlendirildiğinde, sadece 1 hastanın hedef boyuna ulaşabildiği

görüldü. KBY ve osteopeni birlikteliği sadece 1 hastada mevcuttu. KBY'si olan diğer hastaların BMD sonuçları normaldi. Yaşın ilerlemesiyle birlikte osteopeni-osteoporoz gibi kemik tutulum bulguları ön plana geçmekte ve sistinozisin metabolik kemik hastalığı gündeme gelmektedir. Sistinozis metabolik kemik hastalığı (CMBD) terimi, sistinozis hastalarında karmaşık bir kemik fenotipini tanımlamak için kullanılmaktadır.⁵¹

Nefropatik sistinozisli hastalarda renal Fanconi sendromu, plazma ve kas karnitin düzeylerinin azalmasına neden olur. Takibimizdeki hastaların total ve serbest karnitin düzeyleri incelendiğinde total karnitin düzeyi ortalama $39,7 \pm 10$ umol/L iken, serbest karnitin düzeyi ortalama $30,2 \pm 9,6$ umol/L idi. İlk başvuruda 2 hasta L-karnitin replasman tedavisi alırken son başvuruda 8 hasta L-karnitin replasmanı almaktaydı. Takibimizdeki hastaların karnitin düzeyleri ile ilk ve son başvuru GFR değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde GFR ve karnitin düzeyleri arasındaki kolerasyon açısından bir çalışmaya rastlanmadı. Literatürde 18 aya kadar olan L-Karnitin replasman tedavisinin plazma karnitin düzeyini normalleştirdiği, ancak kas karnitin düzeylerini normalleştirmede gösterilmiştir.¹⁰⁹ Sara Guillén-López ve arkadaşlarının 5'i böbrek nakli geçirmiş 10 sistinozis hastasında yaptıkları bir çalışmada, hastaların %70'inin plazma serbest karnitin seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur.¹¹⁰ WA Gahl ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada yaşları 1-4 yıl arasında değişen altı sistinozis hastasına, 62 ay boyunca her 6 saatte bir ortalama 92 mg/kg/gün dozuyla L-karnitin tedavisi verilmiştir. Bu hastaların %55-%108 arasında değişen fraksiyonel serbest karnitin atılımlarına rağmen, karnitin tedavisi ile plazma total karnitin konsantrasyonları normal veya normalin üzerinde tutulabildiği görülmüştür.¹⁰⁹ Sistinozisli hastalarda idrarla karnitin kayıpları artmaktadır, bunun sonucunda plazmada ve kaslarda karnitin eksikliği meydana gelmektedir. Ayrıca bu hastalarda karnitine gereksiniminin de arttığı bildirilmiştir.¹¹⁰ Karnitin eksikliği hastalarda klinik bulgu vermeyebilir. Bu nedenle sistinozisli hastalarda düzenli aralıklarla karnitin düzey tayininin yapılması ve gerektiğinde destek tedavisinin verilmesi önemlidir.

CMBD, son on yılda, sistinozisli gençlerde ve yetişkinlerde bozulmuş yaşam kalitesine neden olan ve iyi bilinen bir komplikasyon olarak ortaya çıkmıştır. CMBD, büyüme geriliği, kemik ağrısı, deformasyonlar, osteomalazi ve osteoporoz dâhil olmak

üzere rikets ve renal osteodistrofi olarak kendini gösterebilir. Hastalarda kısa boy ve spontan kırıklar olabilir. Bu durum, bebeklerde ve küçük çocuklarda rikets, genuvalgum ve genuvarus olmak üzere kemik deformitelerine neden olur ve hastaları yürümeyi geciktirecek kadar ağırlı hale getirir.⁵¹ Altta yatan anormal mineral regülasyonu, intrinsik kemik defektleri, kas kaybı, sisteamin toksisitesi CMBD'nin en önemli sebepleri arasındadır.¹⁰² Nefropatik sistinozis tanısı alan her hasta büyüme hızı, kemik sağlığı, kemik deformiteleri ve yürüme güçlüğü açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Raşitizm fosfat, bikarbonat/sitrat ve D vitamini replasmanı ile tedavi edilmelidir. Sisteamin ile tedavi, böbrek fonksiyonunun bozulmasını yavaşlatarak KBH ile ilgili olası metabolik kemik hastalığı riskini en aza indirmeye yardımcı olur.⁵¹

Sistinoziste primer hastalığa, Fankoni sendromuna veya gelişen böbrek yetmezliğine bağlı gastrointestinal sistem tutulum bulguları da görülmektedir. ShahrbanooNakhai ve arkadaşlarının 23 hastada yaptıkları retrospektif bir değerlendirmede 16 hastada kusma, 8'inde hepatomegali, 6'sında ishal, 5'inde splenomegali, 4'ünde kabızlık, 3'ünde karın ağrısı, 2'sinde bulantı ve 2'sinde asit şeklinde gastrointestinal semptomlar olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁶ Takibimizdeki sistinozis hastalarında benzer bir şekilde özellikle ilk başvuruda gastrointestinal sistem bulguları belirgindi. İlk başvuruda 22 (%43,2) hastada kusma, 11 (%21,6) hastada hepatomegali, 5 (%9,8) hastada splenomegali, 2 (%3,9) hastada kabızlık, 1 (%1,9) hastada hepatosteatoz ve 1 (%1,9) hastada ishal mevcuttu. Son başvuruda ise gastrointestinal sistem bulguları önemli derecede azalmıştı. Üç (%5,9) hastada hepatomegali, 3 (%5,9) hastada splenomegali ve 1 (%1,9) hastada hepatosteatoz vardı. Gastrointestinal sistem bulgularındaki azalma bize, sistin şelasyon tedavisi ve ek olarak hastaların aldığı destek tedavilerinin gastrointestinal semptomlara olan pozitif etkisini göstermektedir.

Sistinozisin en önemli hedef organlarından biri olan böbrek tutulumunun göstergesi olan glomerüler fonksiyon bozukluğu, özellikle tedavi edilmeyen hastalarda amansız bir şekilde ilerler.⁶ Thomas C ve arkadaşlarının 76 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada hiç sisteamin almayan 27 çocuktan 16'sı böbrek yetmezliği oluşana kadar takip edilmiş kreatinin klirensinin, hastalar ortalama $8,3 \pm 1,9$ yaşında iken $8,0 \pm 4,8$ ml/dk/1,73m² olduğu görülmüştür. Yeterli tedavi gören 17 hastanın kreatinin klirensinin ise, hastalar ortalama $8,3 \pm 3,8$ yaşında iken 57 ± 20 ml/dk/1,73m² olduğu

saptanmıştır. Kısmi tedavi alan çocukların ortalama kreatinin klirensi, beş yaşına kadar yaşla birlikte artmış ve daha sonra yaşla doğrusal oranda azalmıştır. Bu çalışmada yeterli tedavi alan çocuklar için ortalama kreatinin klirensinin 74 yaşında 0 ml/dk/1,73m²'ye ulaşacağı tahmin edilirken, kısmi tedavi alan çocuklar için 20 yaşında kreatinin klirensinin 0 ml/dk/1,73m²'ye olacağı öngörülmüştür. Tedavi edilmeyen hastalarda ise ortalama kreatinin klirensinin 10 yaşında 0 ml/dk/1,73m²'ye düşeceği sonucuna varılmıştır.¹¹¹ Nefropatik sistinoziste sisteamin tedavisinin, normal büyüme hızının sağlanması ve böbrek glomerüler fonksiyonun korunmasında önemli ölçüde etkili olduğu kanıtlanmıştır.^{111,112} KatharinaHohenfellner ve arkadaşlarının yaşamlarının 2. ayından önce tanı alan 6 hastada yaptığı bir çalışmada hastaların 2-16 yaşları arasında normal büyüme gösterdikleri, hafif proteinüri ile aminoasidüri olduğu ve destek tedavisi olmaksızın serum elektrolit ve mineral konsantrasyonları normal seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir.¹¹³ Bu durum sistinozis hastalığının sisteamin ile erken tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Sisteamin tedavisi, hem glomerüller filtrasyon fonksiyonunun daha uzun süreli korunması sağladığı ve hem de tübüller Fanconi sendromundan koruduğu ve elektrolit, mineral kayıpları azalttığı için çok önemlidir. Üç yüz altmış beş sistinozis hastası üzerinde yapılan bir çalışma, 1970'lerde doğan çocukların böbrek fonksiyonlarının renal replasman tedavisi ihtiyacı duymadan 11,8 yıl süresince korunduğunu, buna karşılık 1980'lerde doğanlarda bu sürenin 12,9 yıl ve 1990'larda doğanlarda 16,6 yıl olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada sisteamin tedavisinin başlanıldığı yaş ve ortalama lökosit sistin seviyelerinin 5. evre KBH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada lökosit sistin seviyeleri ile erken sisteamin tedavisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹¹⁴ Hastaları infantil ve juvenil olarak gruplandırdığımızda, infantil sistinozisli hastalarda ilk ve son başvurudaki GFR değerleri açısından anlamlı bir fark görünmezken, juvenil sistinozisli hastalarda GFR hızında anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Juvenil başlangıçlı hastalıkta bulgularının geç başlamasıyla birlikte tedavinin gecikmesi bu hastalarda GFR düzeylerindeki hızlı azalmanın sebebi olabilir. Takibimizdeki infantil sistinozis hastalarının tanı yaşı 39,9±75,1 ay iken, juvenil sistinozis hastalarının tanı yaşı 207,5±102,3 aydı. Juvenil sistinozis tanılı hastaların sisteamin tedavisine başlamaları gecikmişti. Christina Niebl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 aylıktan önce sisteaminin tedavisinin başlatılmasının, GFR'deki 34,2 ml/dak/1,73m²'lik

bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada lökosit sistin düzeyinde $1\text{nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ azalmanın GFR'deki $4,9\text{ ml/dk}/1,73\text{m}^2$ 'lik bir artışla ilişkili olduğu da gösterilmiştir.¹¹⁵ Thomas ve arkadaşlarının 30 ülkedeki 41 merkezden toplam 213 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, 109 hasta gelişmekte olan ve 104 hasta gelişmiş ülkelerdendi. Gelişmekte olan ülkelere hastalarının %7'si ortanca 5 yaşında ölürken, gelişmiş ülkelere hastalarda ölüm gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada, gelişmekte olan ülkelere hastalarının tanı anında daha yaşlı oldukları saptanmıştır.¹¹⁶ Merkezimizde hastalar 3-6 ay aralıklarla kontrole çağrılmaktadır. Hastalar kontrollerde böbrek fonksiyon testleri, lökosit içi sistin düzeyleri ile böbrek dışı sistem ve organ tutulum bulguları açısından düzenli olarak izlenmektedir. Hastaların lökosit içi sistin düzeylerine göre sisteamin dozları düzenlenmektedir.

Sisteamin tedavisine erken çocukluk döneminde başlanırsa büyüme geriliğinin de önlenileceği gösterilmiştir.^{2,28,83,117} Infantil sistinoziste sisteaminin etkisi, tedaviye yaşamın ilk yılında başladığında, uyum sağlanarak sürdürüldüğünde ve lökosit sistin seviyeleri $1\text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ altında tutulabildiğinde en iyi olmaktadır.²1970 ve 2017 yılları arasında 9 ülkenin katılımı ile gerçekleşen 453 hastadan oluşan bir kohortta sisteamin tedavisinin erken dönemde başlanılmasının, büyüme üzerinde orta derecede olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada 1,5 yaşından önce sisteamin tedavisine başlanan çocuklar, sisteamin tedavisine daha sonra başlayan çocuklara kıyasla ortalama 0,57 SDS daha iyi büyüdüğü görülmüştür. Benzer şekilde, ortalama lökosit sistin seviyeleri $<1,5\text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ olan çocuklar, daha yüksek lökosit sistin seviyelere sahip olanlardan ortalama 0,66 SDS'de daha iyi büyüme göstermişlerdir.¹¹⁴ Takibimizdeki infantil sistinozis hastalarının ilk başvuruda ortalama lökosit sistin düzeyleri $6,1\pm 6,5\text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ iken, son başvuruda lökosit sistin düzeyleri ortalama $1,9\pm 1,9\text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ idi. Hastalarımızın antropometrik verileri incelendiğinde, ortalama boy-SDS'leri ilk başvuruda $-2,8\pm 2$ iken, son başvuruda $-3,4\pm 2,2$ olarak bulunmuştur. Infantil tipteki hastaların aksine juvenil başlangıçlı sistinozis hastalarımızda lökosit sistin düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmadı. Bu durum juvenilsistinozis hastalarındaki GFR düşüşünü açıklayabilir. Oral sisteamin tedavisine uyum zorlukları mevcuttur. Artan yaşla beraber juvenil hastalarda bu durum daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca infantil dönemde tedavi başlanan hastaların ilaç tedavisine alışmaları ve uzun dönemdeki uyumları daha iyi

olmaktadır. İlacın farmokokinetiği nedeni ile tedavi 6 saatlik aralıklarla alınmalıdır. Ayrıca ilacın bulantı, ağız kokusu gibi yan etkileri mevcuttur. Hastaların oral sisteamin dozunun kademeli olarak arttırılmasına ve sık takip periyotlarına rağmen ilaç uyumu yetersiz kalabilmektedir. Cochat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, uyumsuzluk oranı %62 olarak bulunmuştur.^{91,118} Oral sisteamin tedavisinin dolaşımdaki lökositlerin ve parankimal hücrelerin sistin içeriğini azalttığı, glomerüler fonksiyonun korunmasına yardımcı olduğu, tiroid fonksiyonunu koruduğu ve distal miyopati, diyabetes mellitus gibi sistinozisin diğer komplikasyonlarını önlediği literatürde kesin olarak belirtilmiştir.¹¹⁹

Hastalarımızın ilk ve son başvurdaki lökosit sistin düzeyleri karşılaştırıldığında, ilk başvuruda endokrin sistem tutulumu olanların ilk başvuru lökosit sistin düzeylerinin endokrin sistem tutulumu olmayanlara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak diğer organ tutulumları ile lökosit sistin düzeyi arasında benzer bir anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Sistinozisteki genetik spektrum, etnik özelliklere bağlı olarak geniş ölçüde değişmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki en yaygın patojenik varyant *CTNS* geninin ilk 10 eksonunu etkileyen büyük bir delesyondur.^{14,48} Diğer önemli patojenik varyantlara belirli popülasyonlarda veya belirli coğrafi bölgelerde daha sık rastlanmaktadır; örneğin Batı Ontario, Kanada'daki Amish popülasyonunda c.1015G>A, Güney Afrika'daki siyah popülasyonda c.971-12G>A ve Orta Doğu'da c.681G>A en sık görülen varyantlardır.¹²⁰⁻¹²² 1970 ve 2017 yılları arasında Birleşik Krallık, Fransa, İtalya, İspanya, Almanya, Avusturya, Türkiye, Belçika ve Hollanda olmak üzere 9 ülkede 453 hastadan oluşan bir kohortta sistinozisin genetik spektrumu incelendiğinde, Kuzey Avrupa'da hastaların %33'ü 57 kbdelesyon için homozigot, %23'ü heterozigot ve %45'i *CTNS* geninin diğer patojenik varyantlarına sahip olarak bildirilmiştir. Klasik 57 kb delesyonuna sahip olan hastaların daha kötü bir prognoza sahip olup olmadığı tartışılmıştır. Böbrek açısından bakıldığında, 57 kb delesyonu bulunan hastalar ile diğer patojenik *CTNS* varyantları olan hastalar arasında böbrek sağ kalımı açısından farklılık olmadığı gözlemlenmiştir.¹¹⁴ Takibimizde olan hastalarda en sık görülen patojenik varyantlar daha önce Topaloğlu ve arkadaşları tarafından tanımlanan c.451A>G ve c.681G>A varyantları idi. Kuzey Avrupa'da en sık rastlanan patojenik varyant *CTNS* geninin 57 kbdelesyonu iken, Topaloğlu ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada tanımlanan en yaygın varyant c.681G>A idi.¹²³ Hastalarımızda en sık karşılaşılan patojenik varyantlar sırasıyla c.451A>G, c.681G>A, c.834_842del idi. Hastalarımızda en sık olarak saptanan 3 patojenik varyant karşılaştırıldığında ise, c.451A>G varyantı saptanan hastaların tanı ve KBH gelişme yaşlarının diğer iki varyanta göre anlamlı olarak geç olduğu tespit edildi. MunganHNÖ ve arkadaşlarının sistinozis tanılı 20 aileden toplam 25 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 9 hastada homozigot c.451A>G, 7 hastada homozigot c.681G>A, 6 hastada homozigot c.834_842del, 2 hastada homozigot c.18_21del ve 1 hastada c.451A>G/c.1015G>A. birleşik heterozigot patojenik varyantları tespit edilmiştir. Dört aileden altı hastada tanımlanan c.834_842del mutasyonuna sahip hastalarda tedaviye rağmen böbrek yetmezliğine ilerlemenin daha erken gerçekleştiği rapor edilmiştir.¹¹ Literatürde en sık olarak bildirilen 57 kb delesyonun çalışmamızdaki hiçbir hastada rastlanmamıştır. Doğan ve arkadaşlarının 11 sistinozis hastasında yaptığı bir çalışmada, 3 hastada c.18-21del ve 8 hastada c.681G>A olmak üzere iki farklı patojenik varyant tespit edilmiştir. c.18-21del patojenik varyantına sahip olan hastaların daha hafif bir fenotipe sahip olduğu bildirilmiştir.⁷⁶

İlginç bir şekilde daha önce literatürde c.451A>G varyantının infantil sistinozis hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilsede, takibimizdeki c.451A>G varyantına sahip 6 hastanın semptomları 6 yaşından sonra başlamıştı. Bu hastalar semptom başlama yaşı nedeni ile juvenil nefropatik sistinozis olarak gruplandırıldı. Takibimizdeki 6 juvenil sistinozis hastasının ortalama başvuru yaşları $215,2 \pm 99,4$ ay ve tanı yaşları $207,5 \pm 102,3$ ay idi. Çalışmamızda saptanan bu durum literatürdeki bildirilen genotip ve sistinozis alt fenotipi ilişkisi konusunda farklı bir durumu ortaya koymaktadır.

Takibimizde sistinozis tanılı 8 kardeş çifti vardı. Kardeş 1a ve 1b'nin tanı yaşları benzer iken ilk başvurudaki lökosit sistindüzeyleri, son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri ve KBH gelişen yaşları arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Kardeş 1a'nın ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile $7,3 \text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ ve $6,68 \text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ iken, KBH gelişme yaşı 19 aydı. Kardeş 1b'nin ise ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile $1,18 \text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ ve $1,17 \text{ nmol}/\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ iken, KBH gelişme yaşı 66 aydı. Kardeşler arasında ilk başvuruda gastrointestinal ve endokrin sistem tutulum bulguları açısından farklılıklar mevcutken, son başvuru iskelet sistemi ve santral sinir sistemi tutulum bulguları

açısından farklılıklar olduğu görüldü. Kardeş 2a'nın ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 2,19 nmol¹/₂sistin/mg.protein iken, kardeşi olan 2b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 7,8 nmol¹/₂sistin/mg.protein idi. Kardeş 2a'da 86 aylıkken KBH gelişmişken, kardeş 2b'de henüz KBH gelişmemişti. Bu durum kardeş 2b'nin güncel yaşının 39 ay olması ile açıklanabilir. Kardeş 2a ve 2b'nin ilk başvuru gastrointestinal ve endokrin sistem tutulum bulguları arasında farklılıklar mevcuttu. Diğer sistem tutulumları ise benzerdi. Hasta 3a kardeşi 3b ile benzer yaşlarda tanı almıştı kardeş 3a'nın ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 4,4 nmol¹/₂sistin/mg.protein iken kardeşi 3b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 2,2 nmol¹/₂sistin/mg.protein idi. Hasta 3a'nın KBH gelişme yaşı 87 ay iken, kardeşi 3b'de yaşamının 70. ayında KBH ve 108. ayında KBY gelişti. Hasta 3b KBY'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Hasta 3a ve 3b'nin yeğeni olan hasta 1 dokuz aylıkken tanı almıştı. Hastanın tanı anındaki lökosit sistin düzeyi 2,26 nmol¹/₂sistin/mg.protein iken son kontrolde 1,76 nmol¹/₂sistin/mg.protein idi. Hasta 1'in güncel yaşı 14 aydı ve henüz KBH gelişmemişti. Hasta 4a kardeşi 4b'ye göre 54 ay önce tanı almasına rağmen kardeş 4a'da KBH gelişen yaş kardeş 4b'ye göre daha erkendi. İlk başvuruda endokrin ve iskelet sistemi tutulum bulguları arasında farklılıklar mevcutken, son kontrolde sadece gastrointestinal sistem tutulum bulguları açısından farklılık vardı. Hasta 5b'de 216 aylıkken KBY gelişmiş ve RRT ihtiyacı olmuştu. Kardeş 5a'nın ise güncel yaşı 392 ay olmasına karşın KBY gelişmemişti. Kardeş 7a ve 7b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında çok ciddi bir farklılık mevcuttu. Kardeş 7a'nın ilk lökosit sistin düzeyi 20,1 nmol¹/₂sistin/mg.protein iken, kardeş 7b'nin ilk lökosit sistin düzeyi 0,27 nmol¹/₂sistin/mg.protein idi. Ancak kardeş 7a kardeş 7b'ye göre daha erken tanı almıştı. Kardeş 7b'nin merkezimize başvurusunda KBH'sı mevcuttu. Kardeşlerin patojenik varyantları aynı olmasına rağmen, semptom başlama yaşları, böbrek fonksiyonlarının bozulma yaşları ve KBH/KBY gelişme yaşları arasında belirgin farklılıklar mevcuttu. Ek olarak hastaların endokrin, iskelet, gastrointestinal sistem gibi böbrek dışı sistem tutulumları da farklıydı. Bu durum hastaların aynı genotipte olmalarına karşın farklı fenotip sergileyebileceğini göstermektedir. Genotipin fenotipe etkisi konusunda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Literatürde aynı aileden gelen hastalarla yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatürdeki en büyük kardeş serisi olan ve bu kardeşler arası klinik farklılıkları detaylı olarak ortaya koyan ilk çalışmadır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2000-2021 yılları arasında tanı alan ve/veya takibe giren 51 sistinozis hastası dâhil edildi.
2. Hastaların %51,0'i (n=26) kadın, %49,0'u (n=25) erkekti.
3. Ortalama güncel yaşları $164,8 \pm 112,4$ aydı.
4. Akraba evliliği %84,3 (n=43), aile öyküsü %39,2 (n=20) oranlarında tespit edildi.
5. Ortalama başvuru yaşı $78,3 \pm 99,3$ ay, tanı yaşı $59,6 \pm 94,8$ ay ve başvuru ve tanı arasında geçen süre $31,2 \pm 68,1$ ay idi.
6. Hastaların %88,2'si (n=45) infantil tipte, %11,8'i (n=6) juvenil tipte hastalığa sahipti.
7. Infantil ve juvenil tip sistinozis hastalarının demografik verileri karşılaştırıldığında akraba evliliği infantil tipte daha yüksek oranda olduğu görüldü (p=0,004). Başvuru ve tanı yaşı juvenil tipte infantil tipe göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001). İlk başvuru ve tanı arasında geçen süre juvenil tip sistinozisli hastalarda daha yüksek bulundu (p=0,045).
8. Dış merkezde hastaların, %17,6'sına idiyopatik renal tübüler asidoz, %17,6'sına hipofosfatemik rikets, %13,7'sine Fanconi-Bickel sendromu, %7,8 kronik böbrek yetmezliği, %7,8'ine Bartter sendromu ve %3,9'una tip 1 diyabetes mellitus tanıları konularak gelmişlerdi.
9. Başvuru yakınmalarından en sık görülenler sırayla; yetersiz kilo alma (n=29; %56,9), kusma (n=24; %47,1), çok su içme/çok idrara çıkma (n=23; %45,1) ve boy kısalığıydı (n=19; %37,3). Göz problemleri %17,6 ve rikets %15,7 oranında görüldü.
10. İlk fizik muayenede; hastaların %100'ünde (n=51) böbrek tutulumu, %66,7'sinde (n=34) iskelet sistemi tutulumu, %64,7'sinde (n=33) endokrin sistem tutulumu, %60,8'inde (n=31) gastrointestinal sistem tutulumu ve %54,9'unda (n=28) göz tutulumu mevcuttu. Son fizik muayenede ise hastaların %100'ünde (n=51) böbrek tutulumu, %78,4'ünde (n=40) endokrin sistem tutulumu, %76,5'inde (n=39) göz tutulumu, %49'unda (n=25) santral

sinir sistemi tutulumu, %33,3'ünde (n=17) iskelet sistemi tutulumu ve %9,8'inde (n=5) gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu.

11. İlk başvuruda %54,9 (n=28) hastada korneal sistin kristalleri mevcut iken son başvuruda %76,5 (n=39) hastada korneal sistin kristalleri mevcuttu.
12. İlk başvuruda endokrin sistem değerlendirilmesinde büyüme geriliği, hipotiroidi ve puberte tarda sırasıyla %60,8 (n=31), %19,6 (n=10), 1,9 (n=1) iken, son başvuruda büyüme geriliği, hipotiroidi, puberte tarda ve infertilite oranları sırasıyla %68,6 (n=35), %25,0 (n=25), %6,0 (n=6) ve %5,9 (n=3) idi.
13. Hastaların son başvurusunda %19,68'inde (n=20) anormal psikometrik değerlendirme, %5,9'unda (n=3) anormal MRG bulgusu, %1,9'unda (n=1) miyopati, %5,9'unda (n=3) nöropati ve %1,9'unda (n=1) nöbet mevcuttu.
14. Hastalar infantil ve juvenil tipte hastalığa sahip olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında; ilk fizik muayenede infantil tipteki sistinozis hastalarında en sık görülen tutulumlar sırasıyla böbrek (n=45; %100), iskeletsistemi (n=30; %66,7) ve endokrin sistemde (n=30; %66,7) iken, juvenil tipte hastalığa sahip olanlarda tutulumlar böbrek (n=6; %100), göz (n=6; %100) ve iskelet (n=4; %66,7) sistemlerindeydi.
15. Hastalar infantil ve juvenil tipte hastalığa sahip olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında son fizik muayenede infantil tipte hastalarda en sık görülen tutulumlar sırasıyla böbrek (n=45; %100), göz (n=34; %87,2) ve endokrin sistemde (n=34; %85,0) iken, juvenil tipte hastalığa sahip olanlarda tutulumlar böbrek (n=6; %100), göz (n=6; %100) ve endokrin (n=6; %100) sistemlerindeydi.
16. İlk fizik muayenede juvenil tipte göz tutulumu %100 oranda gözlemlendi (p=0,034).
17. Son fizik muayenede santral sinir sistemi tutulum oranı infantil tipte daha yüksek olarak saptandı (p=0,047).
18. Hastaların boy ve ağırlık standart deviyasyon skorları (SDS) karşılaştırıldığında ağırlık açısından ilk ve son başvuru arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken (p=0,242), boy SDS'sinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi (p=0,010).

19. 18 yaş altında olan hastaların ilk ve son başvurularında vücut kitle indekslerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede değişmediği gözlemlendi ($p=0,0137$).
20. Hastaların ilk ve son başvuru GFR değerleri karşılaştırıldığında, infantil tipteki hastalarda fark gözlenmezken, juvenil tipteki hastalarda son başvuruda GFR düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,104$ ve $p=0,028$).
21. Hastalar KBH gelişme durumuna göre ayrıldığında, KBH gelişen hastaların GFR değerlerinin son başvuruda ilk başvuruya göre anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi. KBH gelişmeyen hastalarda ilk ve son başvuru GFR değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,495$).
22. Tanı yaşı ile antropometrik veriler, KBH ve GFR arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca KBH gelişen yaş ve tanı yaşı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=0,512$; $p=0,008$).
23. Juvenil tip sistinozisde tanı yaşı arttıkça KBH gelişen yaşın da korele şekilde arttığı tespit edildi ($r=0,512$; $p=0,008$).
24. Hastalık tipine göre ilk ve son başvuru lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, infantil tipte lökosit sistin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü ve sistagon dozlarının yükseldiği görüldü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,002$). Juvenil tipteki hastalarda ise ilk ve son başvuru lökosit sistin düzeyleri ve sistagon dozlarının anlamlı seviyede değişmediği görüldü.
25. Hastaların tedavisi sırasında tedaviye bağlı ciddi bir yan etki gözlenmedi.
26. Organ tutulumlarına göre ilk ve son başvuru lökosit sistin düzeyleri karşılaştırıldığında, ilk başvuru lökosit sistin düzeylerinin endokrin sistem tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı seviyede yüksek olduğu saptandı ($p=0,040$). İlk ve son başvuruda saptanan diğer sistem tutulumları ile ilk başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
27. Hastaların ilk ve son başvuru organ tutulumları ile son başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

28. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk ve son başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$).
29. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk ve son başvuru sistemik sistagon dozları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$).
30. İlk ve son başvuruda hesaplanan GFR değerleri ile lökosit sistin düzeyleri antropometrik veriler ve total serbest karnitin arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk başvuruda saptanan GFR ile ilk başvuru boy-SDS, ilk başvurudaki vücut ağırlığı-SDS ve son başvurudaki vücut ağırlığı-SDS arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001/r=0,564$, $p=0,001/r=0,503$ ve $p=0,025/r=0,379$). Son başvuruda elde edilen GFR değerleri ile ilk başvuru boy-SDS, son başvuru boy-SDS ve ilk başvuru vücut ağırlığı-SDS arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,013/r=0,373$, $p=0,012/r=0,422$ ve $p=0,016/r=0,362$).
31. Hastaların ilk ve son başvurusundaki sistagon dozları ile KBH gelişen yaş, GFR hızları, lökosit sistin düzeyleri ve antropometrik veriler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı ($p>0,05$).
32. Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olan 13 hasta vardı. RRT ihtiyacı olan hastaların başvuru yaşı ortalama $147,8\pm150,4$ aydı. Hastaların ilk başvurusundaki lökosit sistin düzeyleri ortalama $5,4\pm7,6\text{nmol}\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ iken, son başvurusundaki lökosit sistin düzeyi ortalama $1,7\pm1,6\text{nmol}\frac{1}{2}\text{sistin/mg.protein}$ idi. Hastalarda RRT ihtiyacı gelişen ortalama yaş $145,8\pm58,5$ aydı. Bu hastalar ilk başvuruda sistem tutulumları açısından değerlendirildiğinde, 10 hastada endokrin sistem tutulumu, 10 hastada iskelet sistemi tutulumu, 9 hastada göz tutulumu ve 7 hastada gastrointestinal sistem tutulumu olduğu saptandı. Aynı hastalar son başvuruda sistem tutulumları açısından incelendiğinde, 13 hastada endokrin sitem tutulumu, 12 hastada göz tutulumu, 7 hastada santral sinir sistemi tutulumu, 5 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 1 hastada gastrointestinal sistem tutulumu olduğu görüldü.
33. Böbrek nakli yapılan 9 hasta vardı. Böbrek nakli yapılan hastaların başvuru yaş ortalaması $184,6\pm162,6$ ay idi. En erken başvuran hasta yaşamının 13. ayında başvurmuşken, en geç başvuru yaşı 494 aydı. İlk başvurusundaki lökosit

sistin düzeyleri ortalama $4,2 \pm 3,2$ nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Son başvuru'daki lökosit sistin düzeyleri ise ortalama $2,2 \pm 1,7$ nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Hastaların böbrek nakli yapılma yaşı ortalama $192,1 \pm 87,4$ aydı. İlk başvuruda hastalar sistem tutulumları açısından değerlendirildiğinde, 7 hastada endokrin sistem tutulumu, 6 hastada göz tutulumu, 6 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 4 hastada gastrointestinal sistem tutulumu olduğu tespit edildi. Hastalar son başvuru'daki sistem tutulumları açısından incelendiğinde, 9 hastada endokrin sistem tutulumu, 8 hastada göz tutulumu, 5 hastada santral sinir sistemi tutulumu, 2 hastada iskelet sistemi tutulumu ve 1 hastada gastrointestinal sistem tutulumu olduğu saptandı.

34. Böbrek nakli yapılan hastaların ilk ve son başvuru'daki antropometrik verileri ve lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Son başvuruda kullanılan sistagon dozlarının ise ilk başvuruya göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p = 0,028$).
35. RRT ihtiyacı olan ve olmayan KBH hastalarının tanı yaşı ve lökosit sistin düzeylerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu tespit edildi ($p > 0,05$).
36. RRT ihtiyacı olan ve ihtiyacı olmayan hastalar arasında ilk ve son başvuru'daki lökosit sistin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
37. Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların ilk ve son başvuru'daki lökosit sistin düzeyleri ve boy-SDS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p > 0,05$). Bu hastaların sistagon dozlarının son başvuruda anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($p = 0,017$).
38. Böbrek nakli yapılmayan ve diyaliz ihtiyacı olmayan hastaların lökosit sistin düzeylerinin son başvuruda ilk başvuruya göre düşük olduğu, sistagon dozunun ise arttığı gözlemlendi (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,020$). Bu hastalardan 18 yaş altında olanların boy-SDS değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p = 0,012$).
39. Takibimizde sistinozis tanılı 2 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 1 hastada 7 glomerül vardı. Glomerüllerden 4 ünde global skleroz ve ikisinde segmenter skleroz olduğu tespit edildi. Diğer glomerüller normaldi. Renal interstisyel fibrozis,

tübüler atrofi ve damar duvarında kalınlaşma mevcuttu. İmmüno Floresan (IF) bulguları negatifti. Bu bulgular sklerozan fokal segmental glomerüloskleroz ile uyumluydu. Diğer hastada böbrek biyopsisinde yaklaşık 10 glomerül vardı. Bir glomerulusta global skleroz ve birinde segmental skleroz mevcuttu. Diğer glomerüller normal görünüyordu. Renal interstisyel fokal fibrozis, tübüler atrofi ve mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. IF mikroskopisi ile Igs, C3 ve C1q tüm antikor boyamaları negatifti. Biyopsi materyali FSGS ile uyumluydu.

40. Tüm hastalarda saptanan patojenik varyantların allel frekans analizi yapıldığında, en sık gözlenen patolojik varyantların sırasıyla “c.451A>G” (n=21; %41,2), “c.681G>A” (n=20; %39,2), ve “c.834_842del” (n=8; %15,7) olduğu tespit edildi.
41. Hastalarda saptanan patojenik varyant tipine göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşları değerlendirildiğinde, c.451A>G patojenik varyantına sahip olan hastalarda tanı yaşı ortalama $132,3 \pm 101,1$ ay iken, KBH gelişme yaşı $180 \pm 58,8$ idi. c.681G>A patojenik varyanta sahip olan hastalarda ise tanı yaşı ortalama $28,3 \pm 25,8$ ay iken, KBH gelişme yaşı $49,9 \pm 32,5$ idi. Takibimizde en sık görülen 3. patojenik varyant c.834_842del olup, bu hastalarda ortalama tanı yaşı $16,4 \pm 14,6$ ay iken, KBH gelişme yaşı $59,8 \pm 32,8$ ay idi. c.451A>G patojenik varyantına sahip olan hastaların diğer patojenik varyantlara göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşı daha geçti.
42. Hastaların patojenik varyant tiplerine göre tanı yaşı ve KBH gelişme yaşları karşılaştırıldığında c.451A>G patojenik varyantı saptanan hastaların hem tanı yaşlarının hem de KBH gelişme yaşlarının diğer iki patojenik varyant grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,006$). c.681G>A ve c.834_842del patojenik varyant grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Renal replasman tedavi ihtiyacı açısından patojenik varyant tipleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,165$).
43. Literatürde en sık olarak bildirilen 57 kb delesyonun çalışmamızdaki hiçbir hastada rastlanmamıştır.

44. Son başvuruda erkeklerde FSH, LH, Total testosteron ve kadınlarda FSH, LH, E2 düzeyleri değerlendirildi. Onsekiz yaş üstü erkek hastalarda FSH düzeyi ortalama $29,8 \pm 55,5$ mIU/mL, LH düzeyi ortalama $19,8 \pm 31,9$ mIU/mL ve total testosteron düzeyi ortalama $4,86 \pm 2,05$ ng/mL idi. Onsekiz yaş üstü kadın hastalarda FSH, LH ve E2 düzeyleri sırasıyla $3,05 \pm 1,48$ mIU/mL, $9,9 \pm 9,34$ mIU/mL, $140,4 \pm 84,2$ pg/mL idi.
45. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi amacıyla 27 hastada yapılan kemik dansitometri ile 6 hastada osteopeni mevcutken, 4 hastada osteoporoz olduğu görüldü.
46. Takibimizdeki hastaların hiçbirinde patolojik kemik fraktürü meydana gelmedi.
47. Erişkin olan hastaların tümünde anormal DXA BMD sonucu mevcuttu. Erişkin hastaların 4'ünde osteopeni mevcut iken, 2 hastada osteoporoz mevcuttu.
48. On dokuz hastaya EMG yapıldı. EMG yapılan 3 hastada nöropati ve 1 hastada miyopati saptandı. EMG' de nöropati ve miyopati olan 4 hastadan 3'ü c.451A>G patojenik varyantına sahipti.
49. Yirmidört hastaya serebral manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Üç hastanın serebral MRG'ında anormal bulgu mevcuttu. Bir hastada her iki frontal lob beyaz cevherde milimetrik çaplı birkaç adet hiperintens nonspesifik lezyon saptandı. Bir hastada lateral ventriküller hafif geniş, sulkus ve fissurlar belirgin, kortikal atrofik dejenerasyon, her iki parietalde subkortikal alanlarda milimetrik hiperintens nonspesifik gliyozis alanları saptandı. Serebral MRG'de patoloji olan son hastada verteks düzeyinde solda posterior frontal bölgede kortikal-subkortikal alanda sinyal artışı saptandı. Hastaların tanı yaşları sırası ile 7 ay, 10 ay ve 67aydı.
50. Takibimizdeki yirmidokuz hastaya işitme testi yapıldı. İşitme testi yapılan hastalardan 2 sinde iletim tipi işitme kaybı saptandı.
51. Otuziki hastaya psikometrik değerlendirme yapıldı. On hastaya DENVER-II testi yapıldı. DENVER-II yapılan 8 hastada kişisel-sosyal, ince motor, kaba motor ve dil gelişiminde çeşitli sevilere gerilik mevcuttu. İki hastanın gelişimi yaşı ile uyumluydu. Yirmi iki hastaya WISC-R zekâ testi uygulandı.

Dört hastada sınır zekâ, iki hastada hafif ve4 hastada orta düzeyde zekâ geriliği mevcuttu. İki hastanın ağır zekâ geriliği vardı. İki hasta parlak zekâyâ sahipti.

52. Hastalara uygulanan DXA, EMG, MRG ve psikometrik değerlendirme sonuçları ile ilk ve son başvurudaki lökosit sistin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi ($p>0,05$)
53. Takibimizde sistinozis tanılı 8 kardeş çifti vardı.
54. Kardeş 1a ve 1b'nin tanı yaşları benzer iken, ilk başvurudaki lökosit düzeyi, son başvurudaki lökosit düzeyi ve KBH gelişen yaşlar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Kardeş 1a'nın ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile 7,3 nmol^{1/2}sistin/mg.protein ve 6,68 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, KBH gelişme yaşı 19 aydı. Kardeş 1b'nin ise ilk ve son lökosit sistin düzeyi sırası ile 1,18 nmol^{1/2}sistin/mg.protein ve 1,17 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, KBH gelişme yaşı 66 aydı. Kardeşler arasında ilk başvuruda gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları açısından farklılıklar mevcutken, son başvuruda iskelet ve santral sinir sistemi tutulumları açısından farklılık mevcuttu.
55. Hasta 2a'nın ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 2,19 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, kardeşi olan 2b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 7,8nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Kardeş 2a'da 86 aylıkken KBH gelişmiş iken, kardeş 2b'de henüz KBH gelişmemişti. Kardeş 2ave2b'nin ilk başvuru gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları arasında farklılık mevcuttu. Diğer sistem tutulumları benzerdi.
56. Hasta 3a kardeşi 3b ile benzer yaşlarda tanı almıştı kardeş 3a nın ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 4,4 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken kardeşi 3b nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyi 2,2 nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Hasta 3a' nın KBH gelişme yaşı 87 ay iken, kardeşi 3b'de yaşamının 70. ayında KBH ve 108. ayında KBY gelişti. Hasta 3b KBY' ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Hasta 3a ve 3b ' nin yeğeni olan hasta 1 dokuz aylıkken tanı almıştı. Hastanın tanı anındaki lökosit sistin düzeyi 2,26 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken son kontrolde 1,76 nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Hasta 1'in güncel yaşı 14 aydı ve henüz KBH gelişmemişti.

57. Kardeş 4a kardeşi 4b'ye göre 54 ay önce tanı almasına rağmen, kardeş 4a'da KBH gelişen yaş kardeş 4b'ye göre daha erkendi. İlk başvuruda endokrin ve iskelet sistemi tutulumları arasında farklılıklar mevcutken, son kontrolde gastrointestinal sistem tutulumu açısından farklılık vardı.
58. Hasta 5b'de 216 aylıkken KBY gelişmiş ve RRT ihtiyacı olmuştu. Kardeş 5a'nın ise güncel yaşı 392 ay olmasına karşın KBY gelişmemişti.
59. Kardeş 7a ve 7b'nin ilk başvuru lökosit sistin düzeyleri arasında çok ciddi bir farklılık mevcuttu. Kardeş 7a'nın ilk lökosit sistin düzeyi 20,1 nmol^{1/2}sistin/mg.protein iken, kardeş 7b'nin ilk lökosit sistin düzeyi 0,27 nmol^{1/2}sistin/mg.protein idi. Ancak kardeş 7a kardeş 7b'ye göre daha erken tanı almıştı. Kardeş 7b'nin merkezimize başvurusunda KBH'sı mevcuttu.
60. Tüm kardeşlerde ilk ve son başvuruda farklı sistem tutulumları mevcuttu.
61. Yaptığımız tez literatürde ilk defa sistinozis tanılı hastalarda zeka geriliğini ve kardeşler arasındaki klinik farklılığı gösteren çalışmadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levchenko E.** Nephropathic cystinosis: an update.*Current opinion in pediatrics*,**2017**; 29(2):168-178
2. **Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E.** Cystinosis: a review.*Orphanet journal of rare diseases*,**2016**; 11(1):1-17.
3. **Abderhalden E.** Familiäre Cystindiathese, **1903**.
4. **Lignac GOE.** Über Störung des Cystinstoffwechsels.*München. med. Wchnschr*, **1924**; 71:1016.
5. **Nesterova G, Gahl WA.** Cystinosis: the evolution of a treatable disease.*Pediatric nephrology*,**2013**; 28(1):51-59.
6. **Scriver CR.***The metabolic & molecular bases of inherited disease*, (Vol. 4). McGraw-Hill, **2001**.
7. **Kalatzis V, Antignac C.** Cystinosis: from gene to disease.*Nephrology Dialysis Transplantation*,**2002**; 17(11):1883-1886.
8. **Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B.** Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H⁺-driven lysosomal cystine transporter.*The EMBO journal*,**2001**; 20(21):5940-5949.
9. **Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE.** Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis.*Science*,**1967**; 157(3794):1321-1322.
10. **Bäumner S, Weber LT.** Nephropathic Cystinosis: symptoms, treatment, and perspectives of a systemic disease.*Frontiers in pediatrics*,**2018**; 6:58.
11. **Önenli-Mungan N, Kor D, Karabay-Bayazit A, Cengiz N, Yavuz S, Noyan A, et al.** Genotypic and phenotypic features of the cystinosis patients from the South Eastern part of Turkey.*Turkish Journal of Pediatrics*,**2016**; 58(4).
12. **Li XQ, Wu D, Liang XJ, Li WJ, Liu M, Cao BY, Gong CX.** The diagnosis of cystinosis in patients reveals new CTNS gene mutations in the Chinese population.*Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*,**2019**; 32(4):375-382.

13. **Ruivo R, Anne C, Sagné C, Gasnier B.** Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **2009**; 1793(4):636-649.
14. **David D, Berlingerio SP, Elmonem MA, Arcolino FO, Soliman N, van den Heuvel B, et al.** Molecular basis of cystinosis: geographic distribution, functional consequences of mutations in the CTNS gene, and potential for repair. *Nephron*, **2019**; 141(2):133-146.
15. **Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A.** Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **2009**; 20(3):436.
16. **Nesterova G, Gahl W.** Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatric nephrology*, **2008**; 23(6):863-878.
17. **Cherqui S.** Is genetic rescue of cystinosis an achievable treatment goal?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2014**; 29(3):522-528.
18. **Bitsori M, Vergadi E, Galanakis E.** Slow progression of renal failure in a child with infantile cystinosis. *CEN Case Reports*, **2018**; 7(1):153-157.
19. **Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH.** *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media, **2006**.
20. **Servais A, Moriniere V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, et al.** Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2008**; 3(1):27-35.
21. **Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA.** Cystinosis. *New England Journal of Medicine*, **2002**; 347(2):111-121.
22. **Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC.** Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Survey of ophthalmology*, **2007**; 52(1):97-105.
23. **Castro-Balado A, Mondelo-García C, Varela-Rey I, Moreda-Vizcaíno B, Sierra-Sánchez JF, Rodríguez-Ares MT, et al.** Recent research in ocular cystinosis: drug delivery systems, cysteamine detection methods and future perspectives. *Pharmaceutics*, **2020**; 12(12):1177.

24. **Biswas S, Gaviria M, Malheiro L, Marques JP, Giordano V, Liang H.** Latest clinical approaches in the ocular management of cystinosis: a review of current practice and opinion from the Ophthalmology Cystinosis Forum.*Ophthalmology and Therapy*,**2018**; 7(2):307-322.
25. **Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levchenko EN.** Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment.*Pediatric nephrology*,**2011**; 26(2):205-215.
26. **Sanderson PO, Kuwabara T, Stark WJ, Wong VG, Collins EM.** Cystinosis: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study.*Archives of Ophthalmology*,**1974**; 91(4):270-274.
27. **Levtchenko E.** Endocrine complications of cystinosis.*The Journal of Pediatrics*,**2017**; 183:5-8.
28. **Besouw M,Levtchenko E.** Growth retardation in children with cystinosis.*Minerva Pediatr*,**2010**; 62(3):307-13.
29. **Besouw MT, Van Dyck M, Francois I, Van Hoyweghen E, Levchenko EN.** Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients.*Pediatric nephrology*,**2012**; 27(11):2123-2127.
30. **Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK.** Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis.*Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*,**2016**; 21(3):174.
31. **Burke JR, El-Bishti MM, Maisey MN, Chantler C.** Hypothyroidism in children with cystinosis.*Archives of Disease in Childhood*,**1978**; 53(12):947-951.
32. **Robert JJ, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M.** Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation.*Pediatric nephrology*,**1999**; 13(6):524-529.
33. **Filler G, Amendt P, Von Bredow MA, Rohde W, Ehrich JHH.** Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis.*European journal of pediatrics*,**1998**; 157(9):738-742.
34. **Reda A, Veys K, BesouwM.** Fertility in cystinosis.*Cells*,**2021**; 10(12):3539.
35. **Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J.** Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis.*European journal of pediatrics*,**1993**; 152(3):244-249.

36. **Tong A, Jesudason S, Craig JC, Winkelmayr WC.** Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: systematic review of qualitative studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2015**; 30(4):652-661.
37. **Chik CL, Friedman A, Merriam GR, Gahl WA.** Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. *Annals of internal medicine*, **1993**; 119(7):568-575.
38. **Besouw MT, Kremer JA, Janssen MC, Levchenko EN.** Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertility and sterility*, **2010**; 93(6):1880-1883.
39. **Vogel DG, Malekzadeh MH, Cornford ME, Schneider JA, Shields WD, Vinters HV.** Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **1990**; 49(6):591-599.
40. **Nichols SL, Press GA, Schneider JA, Trauner DA.** Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatric neurology*, **1990**; 6(6):379-381.
41. **Kasimer RN, Langman CB.** Adult complications of nephropathic cystinosis: A systematic review. *Pediatric Nephrology*, **2021**; 36(2):223-236.
42. **Cabrera-Serrano M, Junckerstorff RC, Alisheri A, Pestronk A, Laing NG, Wehl CC, Lamont PJ.** Cystinosis distal myopathy, novel clinical, pathological and genetic features. *Neuromuscular Disorders*, **2017**; 27(9):873-878.
43. **Geelen JM, Monnens LA, Levchenko EN.** Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2002**; 17(10):1766-1770.
44. **Vaisbich MH, Koch VH.** Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. *Nephron Clinical Practice*, **2010**; 114(1):12-18.
45. **Topaloglu R, Gültekingil A, Gülhan B, Ozaltin F, Demir H, Çiftci T, Akhan O.** Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC gastroenterology*, **2020**; 20(1):1-8.
46. **Shahrbano N, Nakysa H, Hassan O.** Gastrointestinal manifestations of nephropathic cystinosis in children, **2009**.
47. **Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P.** Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World journal of gastroenterology: WJG*, **2011**; 17(11):1400.

48. **Gahl WA, Balog JZ, Kleta R.** Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Annals of internal medicine*, **2007**; 147(4):242-250.
49. **Assadi FK, Sandler RH, Wong PW, Salem M, Simenauer L.** Infantile cystinosis presenting as chronic constipation. *American Journal of Kidney Diseases*, **2002**; 39(6):24-1.
50. **Langman CB.** Bone complications of cystinosis. *The Journal of Pediatrics*, **2017**; 183:2-4.
51. **Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, Awan A, Bacchetta J, Bergmann C, et al.** Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference, *Journal of inherited metabolic disease*, **2019**; 42(5):1019-1029.
52. **Thoene JG.** Myopathy and less frequent complications of cystinosis. *The Journal of Pediatrics*, **2017**; 183:22-23.
53. **Jackson M, Young E.** Prenatal diagnosis of cystinosis by quantitative measurement of cystine in chorionic villi and cultured cells. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, **2005**; 25(11):1045-1047.
54. **Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, et al.** Current status of newborn screening worldwide: 2015. In *Seminars in perinatology*, **2015**; 39(3):171-187.
55. **Hohenfellner K, Elenberg E, Ariceta G, Nesterova G, Soliman NA, et al.** Newborn Screening: Review of its Impact for Cystinosis. *Cells*, **2022**; 11(7):1109.
56. **Gemeinsamer Bundesausschuss Beschluss Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening Auf 5q-Assoziierte Spinale Muskelatrophie.** [(accessed on 13 February 2022)]. Available online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4617/>
57. **Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F.** Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatric nephrology*, **2010**; 25(12):2459-2467.
58. **Spear GS, Gubler MC, Habib R, Broyer M.** Renal allografts in cystinosis and mesangial demography. *Clinical nephrology*, **1989**; 32(6):256-261.
59. **Besouw MT, Levtchenko EN.** Improving the prognosis of nephropathic cystinosis. *International journal of nephrology and renovascular disease*, **2014**; 7:297.

60. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider J. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *The Journal of clinical investigation*, **1976**; 58(1):180-189.
61. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *Journal of inherited metabolic disease*, **1995**; 18(4), 387-397.
62. Belldina EB, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady- state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *British journal of clinical pharmacology*, **2003**; 56(5):520-525.
63. Cherqui S. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis: From Bench-to-Bedside. *Cells*, **2021**; 10(12):3273.
64. O'Connell N, Oh J, Arbeiter K, Büscher A, Haffner D, Kaufeld J, et al. Patients With Infantile Nephropathic Cystinosis in Germany and Austria: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, **2022**; 9.
65. Pape L, Pape A, Weber LT, Arbeiter K, Haffner D, Tönshoff B, et al. Cystinose. *Der Nephrologe*, **2017**; 12(3):223-229.
66. Middleton R, Bradbury M, Webb N, O'Donoghue D, Van't Hoff W. Cystinosis. A clinicopathological conference. 'From toddlers to twenties and beyond' Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrology Dialysis Tran*, **2003**.
67. Soliman NA, Bazaraa HM, Hamid RHA, Badawi N. Nephropathic cystinosis in a developing country: the Egyptian experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **2013**; 24(1):147.
68. Aşkan F, Çetinkaya Ş. Akraba Evliliği ve Genetik Danışmanlıkta Çocuk Hemşiresinin Rolü. *Academic Studies on Natural and Health Sciences*, **2019**; 505.
69. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2021-45632>.
70. Özlü SG, Yılmaz Çaltık A, Polat E, Bülbül M, Aydoğ Ö, Demircin G, et al. Difficulties in the Diagnosis and Management of Nephropathic Cystinosis. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **2016**; 10(4):244-248.

71. **Pache de FG, Seguro L, Shimizu AC, Lopes Neri MHM, Sumita LA, de Bragança NM, et al.** N-acetyl-cysteine is associated to renal function improvement in patients with nephropathic cystinosis. *Pediatric Nephrology*, 2014; 29(6):1097-1102.
72. **Gültekingil Keser A.** Sistinozis hastalığının uzun dönem takibi ve komplikasyonları. Tıpta uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2021.
73. **Özkan B, Çayır A, Koşan C, Alp H.** Cystinosis presenting with findings of Bartter syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2011; 3(2):101.
74. **Çaltık A, Akyüz SG, Erdogan Ö, Bülbül M, Demircin G.** Rare presentation of cystinosis mimicking Bartter's syndrome: reports of two patients and review of the literature. *Renal failure*, 2010; 32(2):277-280.
75. **Stokes MB, Jernigan S, D'Agati VD.** Infantile nephropathic cystinosis. *Kidney international*, 2008; 73(6):782-786.
76. **Doğan M, Bulan K, Kaba S, Cesur Y, Ceylaner S, Ustyol L.** Cystinosis in Eastern Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2016; 29(8):965-969.
77. **Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, Giral M, Garrigue V, Kessler M, et al.** Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015; 10(1):1-8.
78. **Öksüz H, Tamer C, Tomaç S.** Oküler Tutulumu Olan Sistinozisli İki Erkek Kardeş. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*, 2007; 16:133-135.
79. **Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI.** Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Molecular genetics and metabolism*, 2000; 71(1):100-120.
80. **Keser AG, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N.** Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr*, 2014; 66:123-130.
81. **Broyer M, Tete MJ, Gubler MC.** Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatric Nephrology*, 1987; 1(3):519-524.

82. **Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O.** European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *The Journal of pediatrics*, **2001**; 138(6):880-887.
83. **van't Hoff WG, Gretz N.** The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatric nephrology*, **1995**; 9(6):685-689.
84. **Dieter H, Elke W, Schaefer F, Nissel R, Tönshoff B, Mehls O.** Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, **1998**; 9(10):1899-1907.
85. **Fine RN, Kohaut E, Brown D, Kuntze J, Attie KM.** Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney international*, **1996**; 49(3):781-785.
86. **Atmis BK, Bayazit A, Cevizli D, Kor D, Fidan HB, Bisgin A, et al.** More than tubular dysfunction: cystinosis and kidney outcomes. *Journal of Nephrology*, **2022**; 35(3):831-840.
87. **Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al.** Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2014**; 29(4):87-94.
88. **El Younsi M, Trabelsi M, Ben Youssef S, Ouertani I, Hammi Y, Achour A, et al.** Clinical and genetic characteristics of Tunisian children with infantile nephropathic cystinosis. *Pediatric Nephrology*, **2022**; 1-11.
89. **Langman CB.** Oh cystinosis: let me count the ways!. *Kidney international*, **2019**; 96(2):275-277.
90. **Ramappa AJ, Pyatt JR.** Pregnancy-associated cardiomyopathy occurring in a young patient with nephropathic cystinosis. *Cardiology in the Young*, **2010**; 20(2):220-222.
91. **Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al.** Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney international*, **2012**; 81(2):179-189.
92. **Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, et al.** Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1995**; 80(11):3257-3261.

93. **Andrews PA, Sacks SH, van't Hoff W.** Successful pregnancy in cystinosis.*JAMA*,**1994**; 272(17):1327-1328.
94. **Rohayem J, Haffner D, Cremers JF, Huss S, Wistuba J, Weitzel D, et al.** Testicular function in males with infantile nephropathic cystinosis.*Human Reproduction*,**2021**; 36(5):1191-1204.
95. **Besouw MTP, Hulstijn-Dirkmaat GM, van der Rijken REA, Cornelissen EAM, van Dael CM, Vande Walle J, et al.** Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients.*Journal of inherited metabolic disease*,**2010**; 33(6):787-793.
96. **Ballantyne AO, Scarvie KM, Trauner DA.** Academic achievement in individuals with infantile nephropathic cystinosis.*American journal of medical genetics*,**1997**; 74(2):157-161.
97. **Curie A, Touil N, Gaillard S, Galanaud D, Leboucq N, Deschênes G, et al.** Neuropsychological and neuroanatomical phenotype in 17 patients with cystinosis.*Orphanet journal of rare diseases*,**2020**; 15(1):1-22.
98. **Fink JK, Brouwers P, Barton N, Mohammed HM, Sato S, Hill S, et al.** Neurologic complications in long-standing nephropathic cystinosis.*Archives of neurology*,**1989**; 46(5):543-548.
99. **Vester U, Schubert M, Offner G, Brodehl J.** Distal myopathy in nephropathic cystinosis.*Pediatric nephrology*,**2000**; 14(1):36-38.
100. **Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M, Gilliatt RW, Bernardini I, Ishak K, et al.** Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis.*Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*,**1994**; 35(2):181-188.
101. **Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA.** Classic nephropathic cystinosis as an adult disease.*Jama*,**1993**; 270(18):2200-2204.
102. **Haffner D, Leifheit-Nestler M, Alioli C, Bacchetta J.** Muscle and Bone Impairment in Infantile Nephropathic Cystinosis: New Concepts.*Cells*,**2022**; 11(1):170.
103. **Bacchetta J, Greco M, Bertholet-Thomas A, Nobili F, Zustin J, Cochat P, et al.** Skeletal implications and management of cystinosis: three case reports and literature review.*BoneKEY Reports*,**2016**; 5.
104. **Claramunt-Taberner D, Flammier S, Gaillard S, Cochat P, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I, et al.** Bone disease in nephropathic cystinosis is related to cystinosis-induced osteoclastic dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2018**; 33(9):1525-1532.

105. Bertholet-Thomas A, Claramunt-Taberner D, Gaillard S, Deschênes G, Sornay-Rendu E, Szulc P, et al. Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. *Pediatric Nephrology*, 2018; 33(7):1165-1172.
106. Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Büscher A, Kemper MJ, Oh J, et al. Bone and mineral metabolism in children with nephropathic cystinosis compared with other CKD entities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(8):2738-2752.
107. Florenzano P, Jimenez M, Ferreira CR, Nesterova G, Roberts MS, Tella SH, et al. Nephropathic Cystinosis: A Distinct Form of CKD–Mineral and Bone Disorder that Provides Novel Insights into the Regulation of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020; 31(9):2184-2192.
108. Florenzano P, Ferreira C, Nesterova G, Roberts MS, Tella SH, De Castro LF, et al. Skeletal consequences of nephropathic cystinosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018; 33(10):1870-1880.
109. Gahl WA, Bernardini IM, Dalakas MC, Markello TC, Krasnewich DM, et al. Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. *Pediatric research*, 1993; 34(2):115-119.
110. Guillen-Lopez S, Ibarra-Gonzalez I, Juárez-ruz, MV, Vela-Amieva M. Comparison Of Free Carnitine Levels With Nutritional Status In Infantile Nephropathic Cystinosis Patients. *Nutricion Hospitalaria*, 2015; 32(6):2613-2617.
111. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New England Journal of Medicine*, 1993; 328(16):1157-1162.
112. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine*, 1987; 316(16):971-977.
113. Hohenfellner K, Nießl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022; 136(4):282-288.
114. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney International*, 2021; 100(5):1112-1123.

- 115. Nießl C, Boulesteix AL, Oh J, Palm K, Schlingmann P, Wygoda S, et al.** Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, **2022**; 136(4):268-273.
- 116. Bertholet-Thomas A, Berthiller J, Tasic V, Kassai B, Otukesh H, Greco M, et al.** Worldwide view of nephropathic cystinosis: results from a survey from 30 countries. *BMC nephrology*, **2017**; 18(1):1-8.
- 117. Ehrich JH, Brodehl J, Byrd DI, Hossfeld S, Hoyer PF, Leipert KP, et al.** Renal transplantation in 22 children with nephropathic cystinosis. *Pediatric nephrology*, **1991**; 5(6):708-714.
- 118. Cochat P, Cordier B, Lacôte C, Saïd MH.** Cystinosis: epidemiology in France. *Cystinosis. Paris: Elsevier*, **1999**; 28-35.
- 119. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA.** Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatric nephrology*, **2015**; 30(6):945-951.
- 120. Rupar CA, Matsell D, Surry S, Siu V.** A G339R mutation in the CTNS gene is a common cause of nephropathic cystinosis in the south western Ontario Amish Mennonite population. *Journal of medical genetics*, **2001**; 38(9):615-616.
- 121. Owen EP, Nandhlal J, Leisegang F, Van der Watt G, Nourse P, Gajjar P.** Common mutation causes cystinosis in the majority of black South African patients. *Pediatric Nephrology*, **2015**; 30(4):595-601.
- 122. Soliman NA, Elmonem MA, Heuvel LVD, Abdel Hamid RH, Gamal M, Bongaers I, et al.** Mutational spectrum of the CTNS gene in Egyptian patients with nephropathic cystinosis. In *JIMD Reports*, **2014**; 14:87-97.
- 123. Topaloglu R, Vilboux T, Coskun T, Ozaltin F, Tinloy B, Gunay-Aygun M, et al.** Genetic basis of cystinosis in Turkish patients: a single-center experience. *Pediatric Nephrology*, **2012**; 27(1):115-121.