

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**TRANSTİRETİN İLİŞKİLİ AİLEVİ AMİLOİD
POLİNÖROPATİ (TTR-FAP) TANISI ALMIŞ
OLGULARDA TTR GENİNDEKİ MUTASYONLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Merve Sultan EMBEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**TRANSTİRETİN İLİŞKİLİ AİLEVİ AMİLOİD
POLİNÖROPATİ (TTR-FAP) TANISI ALMIŞ
OLGULARDA TTR GENİNDEKİ MUTASYONLARIN
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Merve Sultan EMBEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sezin YAKUT UZUNER

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2023-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../.. /.....

İmza

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Sezin YAKUT UZUNER

.....

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Sibel BERKER KARAÜZÜM

.....

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR

.....

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/..... /..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Melike CENGİZ

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Merve Sultan EMBEL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sezin YAKUT UZUNER

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilimsel tecrübesi, güler yüzü ve pozitif enerjisiyle her daim yol gösterip sabır, ilgi ve şefkat ile bana her zaman destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr. SEZİN YAKUT UZUNER'e;

Tez çalışmam süresince güler yüzlü destekleriyle bana hep yardımcı olan, elinden gelen tüm desteği sağlayan değerli hocam Prof. Dr. SİBEL BERKER KARAÜZÜM'e;

Yüksek lisans eğitimim boyunca sahip oldukları bilgileri ve deneyimlerini aktaran ve bana yol gösteren sayın Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarım ve sevgili asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan sayın hocam Prof. Dr. HİLMİ UYSAL ve Uzm. Dr. NACİYE ÇİLEM ÇARKI BAL'a;

Lisansüstü eğitimim boyunca her anımda yanımda olan, yardımlarını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli dostum PINAR BAHŞİ'ye;

Hayatımın her alanında maddi ve manevi desteğini hissettiğim, aldığım karar ne olursa olsun beni her zaman destekleyen, ayaklarımın üzerinde güçlü durabilen bir Türk kadını olmayı öğreten, sevgilerini her koşulda dile getiren annem AYŞEGÜL EMBEL, babam ZAFER EMBEL ve kardeşlerim KERİM EMBEL ve IŞILAY EMBEL'e tüm sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak "Hayatta en hakiki mürşit ilimdir." sözüyle bilime verdiği önemi her zaman vurgulamış olan Mustafa Kemal ATATÜRK'e benim yol gösterenim olduğu için teşekkür ediyor ve hayatımın sonuna kadar onun ilkelerinin yolundan gideceğime söz veriyorum.

ÖZET

Amaç: Transtiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi (TTR-FAP), toplumda nadir görülen bir hastalık olup, otozomal dominant kalıtılan ve toksik fonksiyon kazanımına bağlı sistemik bir hastalıktır. TTR-FAP, mutant TTR proteininin başta periferik sinir hücreleri olmak üzere çeşitli doku ve organlarda amiloid fibrillerinin birikmesiyle gelişir. TTR proteini, 18. Kromozom (18q12.1) tarafından kodlanır ve 127 aminoasit içermektedir. Şu ana kadar *TTR* geninde 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu çalışmada, TTR-FAP tanılı olguların DNA dizi analizi yöntemi ile *TTR* genindeki varyantlarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu olgularda incelenen mutasyonların sıklığı ile hastalığın başlangıç yaşı, klinik bulguları ve klinik seyri ile ilişkilendirilecektir.

Yöntem: Bu proje, retrospektif incelemeye dayalı bir çalışmadır. 2017- Temmuz 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'ndan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'ne TTR-FAP ön tanısı ile gönderilen ve Tanı Merkezi'nde *TTR* geni için DNA dizi analizi yapılan hastaların genetik test sonuçları taranmıştır ve mutasyon tespit edilen hastaların klinik bulguları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 423 olgunun 50 tanesinde mutasyon tespit edilmiştir. 21 olgu *TTR* geni için ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C (p.E109Q) varyantına sahiptir. 25 olguda *TTR* geninde ekzon 2'de c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantı tespit edilmiştir. Bu 25 olgunun 1 tanesi hem ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C hem de ekzon 2'de c.76G>A genotipine sahiptir. İlave olarak 1 olguda ekzon 2'nin 9 nükleotid önünde intronik bölgede c.70-9 T>C değişimi saptanmıştır. 3 olgu ise *TTR* geni için ekzon 4'te saptanan c.417G>A (p.Thr139=) varyanta sahiptir.

Sonuç: *TTR* geninde ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C varyantına sahip 21 olgunun tek bir sülaleden gelen ve 7 aileden oluşan bireyler olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: TTR-FAP, *TTR* geni, Retrospektif Çalışma

ABSTRACT

Objective: Transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a rare disease in the general population and is an autosomal dominant, systemic disease caused by the acquisition of toxic function. TTR-FAP develops as a result of the accumulation of amyloid fibrils in various tissues and organs, including peripheral nerve cells, due to mutant TTR protein. The TTR protein is coded by chromosome 18 (18q12.1) and contains 127 amino acids. To date, more than 150 mutations have been identified in the TTR gene. The aim of this study is to investigate the variants in the TTR gene in patients diagnosed with TTR-FAP using DNA sequence analysis. The frequency of the mutations studied will be correlated with the age of onset of the disease, clinical findings, and clinical course.

Method: This project is a retrospective study. The genetic test results of patients referred to the Genetic Diseases Diagnostic Center of the Faculty of Medicine at the Mediterranean University with a preliminary diagnosis of TTR-FAP between 2017 and July 2021 and who had DNA sequence analysis for the TTR gene at the Diagnostic Center were scanned and evaluated by comparing the clinical findings of patients with identified mutations.

Results: Mutations were identified in 50 out of 423 cases. 21 cases had the c.325 G>C (p.E109Q) variant in exon 3 of the TTR gene. The c.76G>A (p.Gly26Ser) variant in exon 2 of the TTR gene was identified in 25 cases. One of these 25 cases had both the heterozygous c.325 G>C in exon 3 and the c.76G>A genotype in exon 2. In addition, a c.70-9 T>C change in the intronic region 9 nucleotides upstream of exon 2 was detected in 1 case. 3 cases had the c.417G>A (p.Thr139=) variant detected in exon 4 of the TTR gene.

Conclusion: It has been determined that the 21 cases with the c.325 G>C variant in exon 3 of the TTR gene are individuals from a single family and 7 families.

Key words: TTR-FAP, TTR gene, Retrospective Study

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Transtiretin İlişkili Ailesel Amiloid Polinöropatisi (TTR-FAP) 'ın Tarihçesi	3
2.2. TTR-FAP Epidemiyolojisi	3
2.3. Tanı Kriterleri	4
2.4. TTR-FAP'ın Klinik Bulguları	6
2.4.1. Nörolojik Bulgular	8
2.4.2. Periferik Sinir Disfonksiyonu	9
2.4.3. Kardiyomiyopati TTR Amiloidozu	10
2.4.4. Leptomeningeal TTR Amiloidozu	11
2.4.5. Diğer Sistem Katılımları	11
2.5. TTR-FAP'ın Genetiği ve Oluşum Mekanizmaları	13
2.5.1. ApoAI-FAP	13
2.5.2. Gel-FAP	14
2.5.3. B2M-FAP	14

2.5.4. TTR-FAP	14
2.5.5. TTR-FAP ve Genotip Fenotip Korelasyonları	19
2.6. Tanı Testleri	20
2.6.1. Patolojik Tanı	22
2.6.2. Genetik tanı	23
2.6.3. Kütle Spektrometrik Tanı	24
2.7. Dışlayıcı Teşhisler	25
2.7.1. Hafif Zincir (AL) Amiloidozu	25
2.7.2. Benzer Nöropatiler	25
2.7.3. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)	25
2.7.4. Diğer İstisnalar	26
2.8. TTR-FAP'ın Tedavi Seçenekleri	26
2.8.1. Karaciğer Transplantasyonu	26
2.8.2. Farmakoterapi	28
2.8.3. Semptomatik Tedavi	31
2.8.4. Tedavi Planlaması	32
2.9. Genetik Danışma	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Hastaların Belirlenmesi	38
3.2. gDNA İzolasyonu	38

3.3. DNA Kalitesinin ve Miktarının Belirlenmesi	39
3.4. DNA Dizi Analizi	39
3.5. DNA Dizi Analizinin Sonuçları	43
3.6. Dosyaların Taranması	44
3.7. Varyant Tespit Edilen Hastaların Klinik Tablolarının Değerlendirilmesi	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Değerlendirilmesi	45
4.2. Normal Tespit Edilen Olgular	47
4.3. Mutasyon Tespit Edilen Olgular	48
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. TTR-FAP'ta önem skorlama sistemleri	5
Tablo 2.2. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı TTR-FAP arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması	7
Tablo 2.3. En sık görülen 3 TTR mutasyonu ve özellikleri	17
Tablo 2.4. TTR varyantları ve Etkilenen Fenotipler	18
Tablo 2.5. Transtiretin (TTR) amiloidozu için tanı testleri	22
Tablo 2.6. TTR-FAP'ın semptomatik tedavi yaklaşımı	32
Tablo 2.7. TTR-FAP'ın tedavi algoritmaları	33
Tablo 4.1. Olguların yönlendirildiği birimlere göre dağılımı	46
Tablo 4.2. Mutasyona sahip olguların klinik bulguları	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. TTR-FAP'ın klinik özellikleri	8
Şekil 2.2. Kardiyak ve nöropatik fenotiplerin öne çıktığı transtiretin mutasyonları	15
Şekil 3.1. Çalışmada izlenen iş akış şeması	37
Şekil 4.1. Olguların cinsiyet dağılım grafiği	45
Şekil 4.2. Olguların yaş aralığı dağılımı	45
Şekil 4.3. Olguların genetik test sonuçlarına göre dağılım grafiği	47
Şekil 4.4. Normal tespit edilen olguların cinsiyete göre yaş ortalaması grafiği	47
Şekil 4.5. p.Gly26Ser varyantına sahip olguların klinik bulgularının dağılımı	50
Şekil 4.6. p.E109Q patojenik varyanta sahip ailenin super pedigri	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

AL	: Hafif Zincir Amiloidozu
AN	: Otonom Nöropati
AV	: Atriyoventriküler Blok
BLAST	: Basic Local Alignment Search Tool
BNP	: Beyin Natriüretik Peptidi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CIDP	: Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Polinöropati
EKG	: Elektrokardiyogram
EMA	: Avrupa Tıp Ajansı
FAC	: Ailesel Amiloid Kardiyomiyopati
FAP	: Ailesel Amiloid Polinöropati
FEH	: Ailesel Ötiroid Hipertiroksinemi
FFPE	: Formalinle Sabitlenmiş Parafine Gömülmüş Dokular
gDNA	: Genomik DNA
HGMD	: İnsan Gen Mutasyon Veri Bankası
HRV	: Kalp Atış Hızı Değişkenliği
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
LM	: Leptomeningeal
LMD	: Lazer Mikrodiseksiyon
LT	: Karaciğer Nakli

MHLW	: Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı
MIBG	: Metaiodobenzilguanidin
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCBI	: National Center for Biotechnology Information
NIS-LL	: Alt Ekstremitelerdeki Nöropati Bozulma Skoru
NRC	: Ulusal Referans Merkezleri
PN	: Periferik Nöropati
PND	: Polinöropati Güçsüzlük Skoru
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QST	: Kantitatif Duyu Testi
SA	: Sinoatriyal Blok
SSR	: Sempatik Cilt Yanıtı
T4	: Tiroksin Hormonu
Tc-PYP	: Tc-Pirofosfat Sintigrafisi
TTR	: Transtiretin Geni
TTR-FAP	: Transtiretin İlişkili Ailesel Amiloid Polinöropati

1. GİRİŞ

Transtiretin ilişkili ailesel amiloid polinöropatisi (TTR-FAP), Transtiretin (*TTR*) gen mutasyonunun neden olduğu ve periferik sinirler, kalp ve diğer organlarda transtiretin türevi amiloid fibrillerinin birikmesi ile karakterize olan otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (Du ve ark., 2022). Bu hastalık, genellikle erken başlangıçlı (<50 yaş) ve geç başlangıçlı (≥50yaş) olarak sınıflandırılır (Sekijima ve ark., 2018). TTR-FAP, tedavi edilmediği takdirde ortalama 10 yıl içerisinde ilerleyen organ disfonksiyonuyla ve ölümle sonuçlanır (Ando ve ark., 2013). Hastalığın prevalansı, endemik ve endemik olmayan ülkeler arasında oldukça değişkendir. TTR-FAP'ın yaygın olduğu Portekiz'in bazı bölgelerinde prevalans, 1/1000 ile 1/10.000'dir. Japonya'nın bazı endemik bölgelerinde ise prevalans tahmini 0.99/1.000.000'dir (Çakar ve ark., 2019). Ancak endemik olmayan bölgelerden gelen TTR-FAP vakaları genetik ve klinik olarak heterojendir. Bugüne kadar, Türkiye'den sınırlı sayıda TTR-FAP vakası bildirilmiştir (Durmus-Tekce ve ark., 2016) ve bu popülasyonda TTR-FAP'ın genotipik ve fenotipik özellikleri belirsizliğini korumaktadır. TTR-FAP'ın en tipik sunumu, ayaklarda termal ve ağrı duyusu kaybıyla başlayan ve yavaşça uzuvlara tırmanan, ilerleyici uzunluğa bağlı duyusal-motor polinöropatidir. Başka bir klinik bulgu, lokal amiloid birikintilerinden kaynaklanan fokal defisitlerle başlar (Planté-Bordeneuve ve Said, 2011). Erken başlangıçlı olan bazı hastalar, otonomik disfonksiyon ve duyusal-motor eksikliğin ilerlemesi nedeniyle hızla kötüleşir. Geç başlangıçlı olan hastalarda ise polinöropati yavaş ilerlemektedir ve sıklıkla kardiyak tutulumla birlikte ve daha az otonomik disfonksiyonla birlikte görülmektedir. Otonomik ve kardiyak tutulumlar ile karakterize TTR-FAP, farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilen çok çeşitli klinik bulgularla ilişkili heterojen bir hastalıktır. Tanı; aile öyküsüne, yaygın bir aksonal polinöropatinin nörografik kanıtlarına, dokularda amiloid birikiminin tanımlanmasına ve TTR mutasyonunun saptanmasına dayanır. Sporadik vakalarda ve klinik bulgular tipik olmadığında doğru tanı genellikle yıllarca gecikir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2014). Dolayısıyla doğru tanı koymak, mevcut tedavi seçenekleri erken hastalık evrelerinde daha etkili olduğundan, hastalığın gelişimi ve tedavi sürecini kontrol edebilmek için önemlidir (Conceição ve ark., 2016). TTR-FAP, 1939'da Portekiz'de tanımlanmış ve ilk

olarak 1952'de Corino Andrade tarafından yayınlanmıştır (Marta ve ark., 2022). 1968'de Japonya'da ve 1976'da İsveç'te yeni vakalar tespit edilmiştir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2013). TTR, esas olarak karaciğerde sentezlenen, tiroksin (T4) ve retinolü taşımak için kan dolaşımında dolaşan bir tetramerik protein oluşturmak üzere bir araya gelen 127 aminoasitli bir polipeptittir ve 18. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Dünya çapında tanımlanmış 150'den fazla *TTR* gen mutasyonu vardır (Sekijima ve ark., 2018). Dünya çapında en sık gözlenen mutasyon 30. pozisyonda Valin aminosidinin Metionin aminoasidine (Val30Met) dönüşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon hastalığın ilk kez tanımlandığı Portekiz de dahil olmak üzere endemik bölgeler olan İsveç ve Japon popülasyonlarında sıklıkla gözlenmektedir (Namiranian ve ark., 2020). TTR-FAP'ın tedavisi, genellikle ortostatik hipotansiyon, kalp yetmezliği, yetersiz beslenme, gastrointestinal bozukluklar ve nöropatik ağrı için multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. 1990'lı yıllarda ölümcül hastalık olarak görülen TTR-FAP'ın tedavisindeki asıl önemli gelişme ortotopik karaciğer transplantasyonudur (Herlenius ve ark., 2004). TTR proteinin asıl kaynağı olan karaciğerin transplantasyonu sonucu serumda tespit edilen TTR seviyesinin %90'a kadar azaldığı gösterilmiştir (Yamamoto ve ark., 2007). Nakilden sonra beş yıllık hayattakalım oranı Val30Met mutasyonlu hastalarda %90 düzeyindedir. Buna karşın diğer mutasyon türlerinde ise sağkalım oranı yaklaşık %60'a kadar düşmektedir (Çakar ve ark., 2017). Mutasyon türleri dışında nakilden sonra prognozu etkileyen faktörler içerisinde hastalığın evresi, hastanın yaşı, otonom fonksiyon bozukluğu, kardiyomiyopati varlığı ve malnütrisyon gösterilebilmektedir. TTR-FAP, nadir gözlenmesine rağmen hayati tehlike içeren bir hastalıktır. Günümüz teknolojisi ile artan tedavi seçenekleri ümit vaat edici olup, mevcut tedavi seçenekleri, erken tanı ve tedaviye başlayabilmek adına önem taşımaktadır (Çakar ve ark., 2017).

Bu proje, retrospektif incelemeye dayalı bir çalışmadır. 2017- Temmuz 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'ndan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'ne TTR-FAP ön tanısı ile gönderilen ve Tanı Merkezi'nde *TTR* geni için DNA dizi analizi yapılan hastaların genetik test sonuçlarının taranması ve mutasyon tespit edilen hastaların klinik bulguları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Transtiretin ilişkili ailesel amiloid polinöropatisi (TTR-FAP)'ın Tarihçesi

İlk kez 1952 yılında, Andrade tarafından 37 yaşındaki kuzey Portekizli bir kadında TTR-FAP vakası tanımlanmıştır ve bu nöropati “mal dos pesinhos” (ayak hastalığı) olarak adlandırılmıştır (Andrade, 1952). İsveç'te ilk vaka 1965'te bildirilmiştir (Andersson, 1976). Sonraki yirmi yılda ise Japonya, Fransa ve İspanya'da başka vakalar keşfedilmiştir. Avrupa, bir kıta olarak TTR-FAP için genetik taramanın tanıtılması ve 2011 yılında hastalık için ilk ağız yoluyla tedavinin onaylanması ile bu alanda öncü olarak kabul edilmektedir (Parman ve ark., 2016). İlave olarak, ilk Ulusal Referans Merkezleri (National Reference Centers; NRC) TTR-FAP için 2005 yılında Fransa'da kurulmuştur (Adams ve ark., 2012). O zamanlardan günümüze kadar patofizyolojik, genetik, tanı ve tedavi bakımından önemli gelişmeler kaydedilen TTR-FAP, mutant TTR'nin birincil olarak periferik sinir hücreleri olmak üzere çeşitli doku ve organlarda amiloid fibrilleri olarak birikmesi sonucu gelişen bir hastalıktır (Çakar ve ark., 2019).

Başlangıçta, TTR-FAP'ın endemik oluşumlarla sınırlı olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, biyokimyasal ve moleküler genetik analizlerdeki ilerlemelerle birlikte, TTR-FAP artık dünya çapında teşhis edilebilmektedir. Çoğu vakalar; küçük akrabaları veya aile öyküsü olmayan hastaları içermektedir. Otozomal dominant olarak kalıtılan bu hastalığın dağılımı, coğrafi bölgeye göre değişmektedir. TTR-FAP'ın klinik tablosu ise mutasyon çeşitlerine göre farklılık gösterir. Toplumlarda çok sık gözlenen mutasyon olan Val30Met, aynı zamanda geniş hasta popülasyonlarında tespit edilen tek mutasyondur.

2.2. TTR-FAP'ın Epidemiyolojisi

Avrupa'da TTR-FAP insidansı oldukça değişkendir. TTR-FAP'ın endemik olduğu Portekiz ve İsveç'in belirli bölgelerinde, hastalık prevalansı 1/1000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Elde edilen verilere göre, Val30Met mutasyonu için Portekiz'in en yüksek sayıda teşhis edilmiş semptomatik vakaya (yaklaşık 2000 birey) ve 500'den fazla teşhis edilmiş asemptomatik hastalık taşıyıcısına sahip olduğunu gözlemlenmiştir (Parman ve ark., 2016).

İsveç'in kuzey kesimlerinde Val30Met mutasyonunun görülme sıklığı %4'tür ve gen taşıyıcı frekansının yaklaşık %2 olduğu tahmin edilmektedir (Olsson ve ark., 2014). Bununla birlikte, İsveç'te penetrasyon (50 yılda %11) nispeten düşükken Portekiz'de penetrasyon (50 yılda %80) yüksektir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2014).

Japonya'nın endemik bölgelerinde ise Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı'ndan (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; MHLW) elde edilen verilere göre prevalans 0.87-1.1/1.000.000'dir (Sekijima ve ark., 2018). Kıbrıs ve İspanya'da ise daha küçük endemik bölgeler tespit edilmiştir (Buades ve ark., 2014). Bu endemik bölgelerin ötesinde, TTR-FAP insidansı çok daha düşüktür ve Avrupa genelinde prevalans oranları için yayınlanmış bir tahmin bulunmamaktadır. Endemik olmayan bölgelerden Fransa, İtalya ve Almanya en fazla teyit edilmiş TTR-FAP vakasına sahiptir. Sicilya'da 8,8/1.000.000'lik bir prevalans bildirilmiştir (Mazzeo ve ark., 2015). Ayrıca son zamanlarda Almanya, Bulgaristan ve Türkiye'de artan sayıda TTR-FAP vakaları rapor edilmiştir (Parman ve ark., 2016).

2.3. Tanı Kriterleri

TTR-FAP'ın klinik sunumu; hastanın genotipi ve coğrafi kökeni, bölgesel varyasyon, gen mutasyonunun penetrasyonu ve semptomların başlangıç yaşı gibi bir dizi faktör tarafından etkilenmektedir. Sonuç olarak, TTR-FAP ile ilişkili geniş bir fenotip yelpazesi vardır (Adams ve ark., 2012; Koike ve ark., 2012). Otonom tutulumu olan uzunluğa bağlı duysal-motor nöropati, hastalığın ayırt edici özelliğidir. Klasik erken başlangıçlı (<50 yaş) TTR-FAP vakalarının 1. evresinde, ağrı ve sıcaklık hissi ile ilişkili distal küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri hasar görür ve bu durum parestezi, dizestezi, allodini, hiperaljezi gibi nöropatik ağrı veya ayaklarda spontan ağrı olarak kendini gösterir. Evre 2'de proksimale kadar uzanan duyu kaybı ile nörolojik belirtilerin semptomları kötüleşmeye devam eder ve genellikle ilk semptomlardan 4-5 yıl sonra üst ekstremitelere ulaşır. Birkaç yıl içinde, daha büyük miyelinli duyu ve motor sinir lifleri etkilenir. Motor defisitler uzunluğa bağlı bir ilerlemeyi takip ederek artan yürüme güçlüğüne ve beden güçsüzlüğüne sebep olur. Sonuç olarak, hastalar yürümek için yürüteç veya baston gibi yardımcı araçlar kullanmaya başlamaktadır. Duyusal defisit önce üst ekstremitelerin distal kısımlarına, daha sonra proksimal kısımlarına ve ön

gövdeye doğru kademeli olarak uzanmaktadır. Evre 3'te hastalar tekerlekli sandalyeye bağlı veya yatalaktır (Conceição ve ark., 2016). Nadiren hastalık, motor nöron hastalığını taklit edebilen üst ekstremité semptomlarıyla başlayabilmektedir (Sahin ve ark., 2018). Geç başlangıçlı vakalar da ise miyelinsiz sinir liflerinin göreceli olarak korunması ve belirgin aksonal filizlenme varlığı ile karakterize edilir. Bu özellikler, bozulmuş yüzeysel ve derin duyulardan, şiddetli nöropatik ağrılardan, erken distal motor tutulumdan ve nispeten hafif otonomik semptomlardan sorumludur (Conceição ve De Carvalho, 2007; Koike et al., 2012).

Polinöropati güçsüzlük skoru (Polyneuropathy disability Score; PND), hastanın yürüme kapasitesine bağlı olarak oluşturulan bir skorlama sistemidir. Dört farklı aşamadan oluşmaktadır. Bunlar; 1. evre yürüme bozukluğuna sebep olmayan duyusal bozukluklar, 2. evre baston gerekmeden yürüme bozukluğu, 3. evre bir taraflı (3A) veya iki taraflı (3B) destek yardımıyla yürüme ve 4. evre tekerlekli sandalyeye bağlı veya yatalak olarak gruplandırılmaktadır (Adams, 2013). TTR-FAP'ta önem skorlama sistemleri tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Suanprasert ve ark., 2014).

Tablo 2.1.: TTR-FAP'ta önem skorlama sistemleri

FAP Evreleri		PND Skoru	
Evre	Semptom	Skor	Semptom
0	Asemptomatik	1	Duyusal nöropati
1	Duyusal nöropati	2	Motor semptomlar ancak yardımsız yürüme
2	Yürümek için yardıma ihtiyaç duyar	3A	Yürümek için tek taraflı destek gerekir
3	Yatalak veya tekerlekli sandalyeye bağlı	3B	Yürümek için iki taraflı destek gerekir
		4	Yatalak veya tekerlekli sandalyeye bağlı

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) sıklıkla karıştırılabilen tanılar arasındadır. Sporadik ve tipik olmayan TTR-FAP vakalarında esas olarak CIDP tanısı almış olgu sayısının %50 seviyesinde olabildiği belirtilmiştir (Koike ve ark., 2012). Bunun asıl önemli nedenleri, hastalığın belirtisi gibi rastlanan aksonal hasara ikincil

olarak gelişen demiyelinizasyonun, elektrofizyolojik tanıda CIDP'ye benzetilmesi ve TTR-FAP olgularının beyin omurilik sıvısında protein artışının izlenmesidir (Conceição ve ark. 2016). Bu hastalarda, immünolojik tedaviye yanıt alınamayan koşullarda mutlaka TTR-FAP düşünülmelidir. İlave olarak bu hastalık, AL amiloidoz ile karıştırılabilir. Bunun da asıl nedeni, yaşça büyük olgularda çoğunlukla gözlenen monoklonal gammopatinin, amiloidojenik özelliğe sahip olduğu düşüncesiyle yanlış değerlendirilmesidir (Çakar ve ark., 2017).

2.4. TTR-FAP'ın Klinik Bulguları

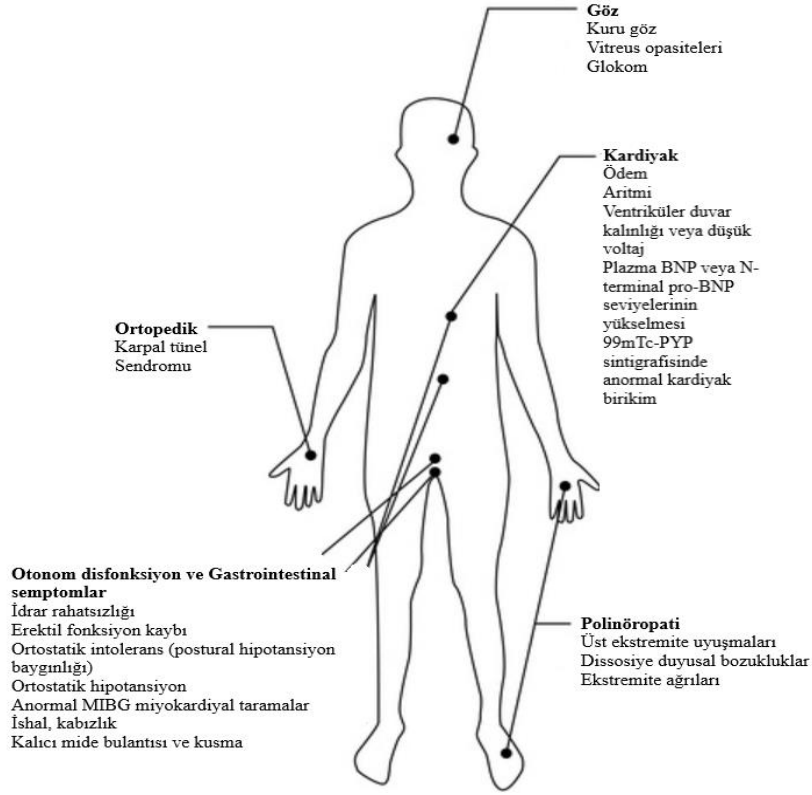
TTR-FAP, değişken penetrasyonlu otozomal dominant kalıtmıli heterojenik bir hastalıktır. Hastalıkla ilgili semptomların başlangıç yaşı, farklı popölasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte, yaşamın ikinci ve dokuzuncu on yılı arasında değişmektedir (Sekijima ve ark., 2018). Beklenen başlangıç yaşı, amiloidoz testinin ne zaman talep edilmesi gerektiğini belirleyebilmek için kritik öneme sahiptir. TTR-FAP'lı hastalar Portekiz ve Japonya'da erken başlangıçlı (ortalama 33 yaş) olarak tanımlanırken, TTR-FAP'lı İsveçli hastalar daha geç bir başlangıç yaşı (ortalama 56 yaş) ile karakterize edilmektedir (Ikeda ve ark., 2002). Yabani tip veya mutant TTR'ye sahip kardiyomiyopati hastaların, 60'lı yaşlar civarında semptomlar geliştirdiği gözlemlenmiştir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı TTR-FAP vakaları arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 2.2.'de gösterilmiştir (Sekijima ve ark., 2018).

Hastalık başlangıcından ölüme kadar geçen ortalama süre yaklaşık 10 yıldır ancak endemik bölgeye, genotipe, semptomlara ve diğer faktörlere bağıli olarak değişebilmektedir. Örneğin, Türk kohortunda, Val30Met mutasyonu olan hastalar için ortalama başlangıç yaşı 54 ± 10 yıldır (Durmus-Tekce ve ark., 2016). Geç başlangıçlı olgular, erken başlangıçlı olgulara göre daha şiddetli bir hastalık seyrine ve daha az otonomik tutuluma sahiptir. Son yıllarda TTR amiloidozunun klinik özellikleri hakkındaki bilgilerimiz önemli ölçüde artmıştır. Yeni mutasyon tiplerinin tanımlanmasıyla güncel ortaya çıkan semptomun, başlangıç yaşı, nöropatinin tipi ve ek sistemik tutulumu oldukça değişkendir. TTR-FAP, periferik nöropati (duyusal ve motor), otonom nöropati, gastrointestinal bozukluk, kardiyomiyopati, nefropati veya oküler birikim ile ortaya çıkabilen çok semptomlu bir hastalıktır.

Tablo 2.2.: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı TTR-FAP arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı
Semptomların Başlama Yaşı	20'li yaşların sonundan 40'lı yaşların başına kadar	50 yaş ve sonrası
Penetransı	Yüksek penetrasyon oranı	Düşük penetrasyon oranı
Nöropatik Semptomların Paterni	Nosisepsiyon ve termal duyu dahil olmak üzere yüzeysel duyu kaybı	Duyusal ayrışmadan ziyade tüm duyusal modalitelerin kaybı. Bozulmuş yüzeysel ve derin duyu, nöropatik ağrı, erken distal motor tutulum
TTR-FAP'ın Aile Öyküsü	Aile öyküsü var	Çoğunlukla aile öyküsü yok
Otonom Disfonksiyon	Şiddetli, yaşamı tehdit eden otonomik işlev bozukluğu	Nispeten hafif otonomik semptomlar
Diğer Özellikler	Kalp pili takılmasını gerektiren atriyoventriküler iletim bloğu Kilo ve kas kaybı	Erkek baskınlığı Sık kardiyomegali varlığı

Farklı TTR-FAP genotiplerine sahip hastalarda farklı semptomlar görülebilmektedir. Fenotipler her zaman tek tip değildir ve aynı aile içinde bile aynı mutasyonun farklı fenotipleri gözlenebilmektedir. Ancak genellikle çoğu TTR-FAP vakası nöropatik olarak sınıflandırılır. TTR-FAP'ın klinik özellikleri şekil 2.1.'de gösterilmiştir (Sekijima ve ark., 2018).



Şekil 2.1.: TTR-FAP'ın klinik özellikleri (BNP; beyin natriüretik peptidi, Tc-PYP; Tc-pirofosfat sintigrafisi, MIBG; metaiodobenzilguanidin)

2.4.1. Nörolojik Bulgular

TTR-FAP'ın erken aşamalarında klasik şikayetler, alt ekstremitate distallerinde meydana gelen duyu kaybı ile nöropatik ağrılardır. İlave olarak hastalığın ilerlemesi durumunda ise motor ve otonom tutulum da klinik tabloya ilave edilmektedir. TTR-FAP'ın klinik tablosu, endemik odaklardan kaynaklanan hastalar ile endemik olmayan hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Endemik odaklı hastalarda, hastalığın başlangıcı genellikle 50 yaşından önce, ilerleyici bir duyu-motor ve otonomik nöropati ile ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık, tedavi edilmediği sürece 10-20 yıl içerisinde kaşeksiye ve dolayısıyla ölüme sebep olmaktadır. Duyusal ve motor belirtiler genellikle kliniğe başvuru semptomları olmasına rağmen, ilk klinik prezentasyon otonom nöropati olabilir. Bununla birlikte, hastalık duyu nöropati ile başlasa bile sıklıkla otonom nöropatiler ile devam etmektedir (Ando ve ark., 2013). Val30Met mutasyonuna sahip TTR-FAP'lı ve endemik olmayan hastalar tipik olarak 60 yaşından sonra, erkek

baskınlığı ve görünüşte sporadik bir hastalık sunumu ile başlamaktadır. Hem üst hem de alt ekstremitelerin duysal ve motor nöropati semptomları kısa bir süre içinde veya hatta aynı anda ortaya çıkabilirken, otonom nöropatiler nispeten hafif olabilmektedir (Koike ve ark., 2012).

2.4.2. Periferik Sinir Disfonksiyonu

TTR amiloidozu, uzunluğa bağlı bir periferik nöropatiye neden olur. Başlangıçta alt ekstremiteler etkilenir ve semptomlar genellikle uyuşma ve spontan ağrı gibi ayak parmağı rahatsızlığını içermektedir. Bu aşamada, amiloid tipik olarak ilk önce ağrı ve sıcaklık duysunu değiştiren küçük sinir liflerini etkilediğinden, klinik muayenede ayaklarda azalmış iğne batması hissiyle birlikte bozulmuş termal hassasiyet saptanabilmektedir. Buna karşılık, hafif dokunuş nispeten korunabilmektedir. Kas gücü ve tendon refleksleri normal seviyededir. Bu nöropatik belirti, tipik olarak miyelinsiz ve küçük miyelinli liflerin tutulumunu yansıtmaktadır. Birkaç ay sonra duyu kaybı her iki tarafta ayak bileğinin üzerine kadar uzanır. Nörolojik defisit daha sonra proksimal alt ekstremitelere doğru duyu kaybının yayılmasıyla birlikte ilerlemektedir. Motor defisit, distal alt ekstremitelerde görülür, hafif dokunuş ve derin duyumların bozulması gibi, daha büyük duysal ve motor sinir liflerinin tutulumunu göstermektedir. Denge kaybı ve adım adım yürüme giderek zorlaşır. Nöropatik ağrı genellikle yakıcı şekilde acı veren, geceleri daha da kötüleşen bir tiptedir ve allodini ile ilişkilidir. Aylar ve yıllar geçtikçe, duyu kaybı uyluklara, ardından ön gövde dahil olarak üst ekstremitelere, ön kollara ve parmaklara uzanır. Motor açıkları da uzunluğa bağlı bir ilerleme izler ve yardımsız yürümek giderek zorlaşır. Hayatı tehdit eden otonomik disfonksiyon genellikle bu aşamada kilo kaybı ve kas kaybı ile birlikte gözlemlenmektedir (Koike ve ark., 2012). Transvers karpal ligamentlerdeki fokal amiloid birikintileri, karpal tünel sendromu riskini artırmaktadır. Glu89Gln gibi bazı spesifik mutasyonlar, karpal tünel sendromu riski ile ilişkilidir (Durmus-Tekce ve ark., 2016; Mazzeo ve ark., 2015; Coelho ve ark., 2013).

Karpal tünel sendromunun eşlik ettiği, nedeni bilinmeyen polinöropatisi olan erkek hastalarda TTR-FAP olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. TTR-FAP'lı birçok hastaya yanlışlıkla karpal tünel sendromu tanısı konmaktadır ki karpal tünel gevşetme ameliyatından sonra ilerleyici semptomlar görülmesi veya iyileşme olmaması genellikle

doğru tanıya ulaşılmasını sağlamaktadır (Ando ve ark., 2013). Amiloid birikintileri ayrıca sinir pleksuslarında, sinir gövdelerinde veya kraniyal sinirlerde birikebilir ve çeşitli fokal nörolojik tablolara neden olabilmektedir (Planté-Bordeneuve, 2014). Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, meninkslerde ve perivasküler bölgelerde amiloidojenik TTR birikiminden kaynaklanmaktadır. “Amiloid atakları” olarak da adlandırılan inme benzeri fokal nörolojik defisitler, MSS tutulumunda en sık görülen özelliklerdir. Diğer nadir sunumlar demans, hidrocefali ve miyelopatiji içerir (Maia ve ark., 2015). Gly53Glu, Leu12Pro, Asp18Gly gibi çeşitli mutasyonlar, MSS amiloidozu ile ilişkilidir (Durmus-Tekce ve ark., 2016).

2.4.3. Kardiyomiyopatili TTR Amiloidozu

TTR amiloidozu esas olarak nörolojik bir hastalık olarak kabul edilse de, klinik spektrum özel nörolojik tutulumdan kesin bir kardiyolojik prezentasyona kadar geniş ölçüde değişmektedir (Falk ve Dubrey, 2010). Kardiyak tutulum en sık görülen ekstra nörolojik bulgudur ve hastaların %80’inde gözlenmektedir. TTR ile ilişkili kardiyak amiloidozun, özellikle nörolojik tutulum hafif olduğunda veya hiç olmadığında, büyük ölçüde yetersiz teşhis edildiği düşünülmektedir (Rapezzi ve ark., 2010). Kardiyak amiloidozdaki yaygın klinik özellikler arasında aritmiler, iletim sorunlarına bağlı senkop atakları ve kısıtlayıcı kardiyomiyopatinin neden olduğu kalp yetmezliği yer almaktadır (Falk ve Dubrey, 2010). Val122Ile, Ile68Leu ve Thr60Ala, ağırlıklı olarak kardiyomiyopatiji indükleyen iyi bilinen mutasyonlardır (Gagliardi ve ark., 2018; Maurer ve ark., 2016). Yabancıl tip TTR birikimi, senil sistemik amiloidoza neden olabilmektedir. Elektrokardiyogramda (EKG) düşük voltaj, miyokardın granüler paterni ve ekokardiyogramda artmış ventriküler duvar kalınlığı, kardiyak TTR amiloidoz şüphesi için kırmızı bayraklardır (Nativi-Nicolau ve Maurer, 2018). TTR amiloidozunda, amiloid hafif zincir (AL) amiloidozunda olduğu gibi amiloid; iletim sistemi, atriyal ve ventriküler miyokard, kapak dokusu ve koroner ve büyük arterler dahil olmak üzere kardiyovasküler yapıların herhangi birine veya tümüne sızabilmektedir (Falk ve Dubrey, 2010; Shah ve ark., 2006). İletim sistemi yaygın olarak etkilenir ve dal bloğuna ve bazen de atriyoventriküler (AV) ve sinoatriyal (SA) bloklarına sebep olmaktadır.

Miyokard infiltrasyonu, sol ve sağ ventrikül duvarlarının ve interventriküler septumun kalınlığını giderek artırır. Kardiyak amiloidoz genellikle hipertrofik fenotipli ve restriktif patofizyolojili bir kardiyomiyopati olarak kabul edilir ancak gerçek bir restriktif dolum paterni sadece ileri evrelerde görülmektedir (Elliott ve ark., 2008). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normaldir veya sadece hafifçe azalmıştır. Bununla birlikte, doku Doppler görüntülemeye her iki ventrikülün uzun eksen işlevindeki anormallikler sıkır ve çevresel ventrikül işlevindeki bozulmasından önce gelir (Koyama ve ark., 2002). Kalp kapakçıklarının tutulumu, değişken derecelerde (genellikle hafif) kapak yetersizliği ile birlikte nodül oluşumuna veya yaprakçıkların yaygın kalınlaşmasına yol açar. Kardiyovasküler tutulumun klinik spektrumu, asemptomatik atriyoventriküler ve dal bloğundan, kısıtlayıcı patofizyolojiye bağlı şiddetli, hızlı ilerleyen kalp yetmezliğine kadar geniş bir yelpazededir (Ando ve ark., 2013).

2.4.4. Leptomeningeal TTR Amiloidozu

Genel olarak leptomeningeal amiloidozda varyant TTR'nin kaynağının karaciğer değil koroid pleksus olduğuna inanılmaktadır (Mitsunashi ve ark., 2005). Serebral amiloid anjiyopati ve oküler amiloidoz, bu tip TTR amiloidozunun ortak klinik özellikleridir. Serebral amiloid anjiyopati, orta ve küçük arterlerin, arteriyollerin ve bazen korteks ve leptomeninks damarlarında amiloid birikimi ile karakterizedir. Tipik klinik merkezi sinir sistemi belirtileri arasında serebral enfarktüs ve kanama, hidrocefali, ataksi, spastik felç, konvülsiyon ve demans bulunur. Bu semptomlar genellikle çeşitli TTR amiloidoz tiplerinde bulunur ve amiloid birikiminin vitreus cisimlerinde ve gözün diğer dokularında da bulunduğu leptomeningeal amiloidozun sınıflandırılmasına yol açmaktadır.

2.4.5. Diğer Sistem Katılımları

Otonom sinir tutulumu tüm hastalık döneminde ciddi sorunlara neden olmaktadır. Hastalar kabızlık, ishal, bulantı, kusma, cinsel güçsüzlük veya ortostatik hipotansiyondan şikâyet etmektedir. Duyusal semptomlardan önce gelebilen erektil disfonksiyon hakkında sorgulamaya önem verilmesi gerekmektedir. Geç evrelerde otonomik semptomlar daha belirgin hale gelir ve yaşamı tehdit edebilmektedir. TTR-

FAP'lı hastaların yaklaşık %50'sinde kalp hastalığı meydana gelmektedir ve çoğu TTR mutasyonu amiloid kardiyomiyopatiye neden olur (Benson, 2009).

TTR amiloidozunun oküler belirtileri arasında vitreus birikintileri, anormal konjonktival damarlar, keratokonjonktivit sicca, glaukom ve pupiller anormallikler bulunur (Tripathy ve ark., 2018). Hastalığın ilerleyen evrelerinde üriner sistem tutulumu gözlenir. Bununla birlikte, nefropati gelişmeden mikroalbuminüri'nin varlığı böbrek tutulumunun ilk belirtisi olabilmektedir. Eğer hastada böbrek yetmezliği tespit edilmişse hastalığın prognozu önemli derecede kötüleşebilmektedir (Lobato ve Rocha, 2012). Diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği TTR-FAP'ta nadirdir (Lobato ve ark., 2003). Otonomik nöropatinin bir belirtisi olarak gastrointestinal semptomlar, TTR-FAP'ın erken bir aşamasından itibaren tanınır ve bulantı, iştahsızlık, tekrarlayan kusma, diyare veya şiddetli kabızlığı içerir. Sonuç olarak, hastalık seyrinde kilo kaybı görülebilir. Böbrek komplikasyonları seyrek olmakla birlikte, albuminüri veya hafif azotemileri içermektedir. Kuru göz, TTR-FAP'ın erken otonomik bir semptomudur ve vitreus opasitesi veya glaukoma'nın neden olduğu görme keskinliğinde azalma, TTR-FAP ilerledikçe fark edilmektedir. TTR-FAP'ın ek semptomları arasında ses kısıklığı, üşüme, vücut sıcaklığında azalma, dizestezi, kas zayıflığı ve atrofi, kilo kaybı, aritmi, ödem ve yanma gibi yapısal durumlar yer almaktadır (Ando ve ark., 2013).

TTR-FAP'ın multisistem tutulumu tanı için bir ipucudur. Aşağıdakilerden biri veya özellikle birkaçı mevcut olduğunda TTR-FAP tanısını düşünmek önemlidir:

- Ailede özellikle kalp yetmezliği ile ilişkili nöropatik hastalık öyküsü
- Nöropatik ağrı veya etiyolojisi bilinmeyen ilerleyici duyuşsal bozukluklar
- Belirgin bir nedeni olmayan karpal tünel sendromu, özellikle çift taraflıysa ve cerrahi gevşetme gerektiriyorsa
- Etiyolojisi bilinmeyen gastrointestinal motilite bozuklukları veya otonom sinir disfonksiyonu (örneğin erektil disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, nörojenik mesane)
- Hipertansiyon yokluğunda kalınlaşmış ventriküler duvarlarla karakterize kalp hastalığı

- Özellikle kalınlaşmış bir kalp eşlik ettiğinde, nedeni bilinmeyen ileri atriyoventriküler blok.

2.5. TTR-FAP'ın Genetiği ve Oluşum Mekanizmaları

Ailesel amiloid polinöropatiler (FAP), periferik sinir sisteminin somatik ve otonomik bileşenlerini etkileyen, yaşamı tehdit eden kalıtsal polinöropatiler grubudur. FAP'lar, β kıvrımlı bir tabaka yapısında, dallanmamış fibrillerde toplanan, yanlış katlanma sonucu mutasyona uğramış proteinlerden oluşan ve amiloidin endonöral birikiminden kaynaklanmaktadır. Amiloid fibrillerinin hücre dışı birikimi genellikle kalp, böbrekler ve gözler de dahil olmak üzere birçok organda meydana gelmektedir. Bu sebeple, FAP'lar çoklu sistem hastalıkları kategorisine girmektedir (Planté-Bordeneuve ve Said, 2011).

Amiloidogenezde yer alan öncü proteinlere göre FAP'lar şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Lunn ve ark., 2016):

- Apolipoprotein AI (ApoAI)-FAP,
- Gelsolin (Gel)-FAP,
- Beta-2-mikroglobulin (B2M)-FAP ve
- TTR-FAP.

2.5.1. ApoAI-FAP

ApoAI-FAP ilk olarak Iowa-Amerika'da tanınmıştır. ApoAI, plazma yüksek yoğunluklu lipoproteininin ana protein bileşenidir. ApoAI, karaciğerde ve ince bağırsakta yaklaşık olarak aynı oranlarda sentezlenmektedir. ApoAI-FAP genellikle yaşamın dördüncü on yılında başlamaktadır ve karaciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler de dahil olmak üzere ana organlarda ciddi mide ülseri hastalığına ve böbrek yetmezliğine yol açan amiloid birikimi ile karakterizedir. ApoAI ile ilişkili amiloidozda yavaş ilerleyen uzunluğa bağlı bir polinöropati oluşabilse de bu hastalığın önemli bir özelliği değildir. APOAI genindeki dört mutasyon (Gly26Arg, Leu174Ser, His155Metfs*46, Ala154Glyfs*48), ApoAI ile ilişkili amiloidozun nöropatik paterni ile ilişkilidir (Rowczenio ve ark., 2014; Magrinelli ve ark., 2020).

2.5.2. Gel-FAP

Gel-FAP ilk olarak Finlandiya'da tanımlanmıştır ancak sporadik vakalar dünya çapında gözlenmektedir. Gel, kalsiyuma bağımlı aktin bağlayıcı bir proteindir. *GEL* genindeki iki nokta mutasyonunun (Asp187Asn, Asp187Tyr), Gel ile ilişkili amiloidozun nöropatik formlarına neden olduğu bilinmektedir (Planté-Bordeneuve ve Said, 2011; Rowczenio ve ark., 2014). Gel-amiloidozun ilk belirtileri 25 ile 30 yaşlarında ortaya çıkmaktadır ve kornea kafes distrofisi, kraniyal nöropatiler (tipik olarak tek taraflı veya iki taraflı yüz felci), periferik duyuşal nöropati ve anormal cilt sarkmalarını içermektedir. Kardiyak, renal ve faringeal anormallikler daha az yaygındır. Gel-FAP'ın klinik seyri, yaşamı tehdit eden kardiyak ve renal komplikasyonlar nadir olduğundan yavaş ve oldukça iyi huyludur.

2.5.3. B2M-FAP

B2M geninde gastrointestinal tutulumu neden olan ve kilo kaybı ile kronik diyare, otonomik ve sensorimotor nöropati ve kalıcı sicca sendromu gibi belirtiler gözlenen Asp76Asn mutasyonu olan tek bir Fransız aile bildirilmiştir (Valleix ve ark., 2012). ApoAI-FAP ve Gel-FAP çok nadirdir ve B2M-FAP vakaları bölgeseldir. Dolayısıyla bu durumların dünya çapındaki yaygınlığı bilinmemektedir.

Genel olarak *TTR* gen mutasyonları, FAP vakalarının çoğundan sorumludur (Rowczenio ve ark., 2014) ve klinik araştırmalar bugüne kadar TTR-FAP'a odaklanmıştır.

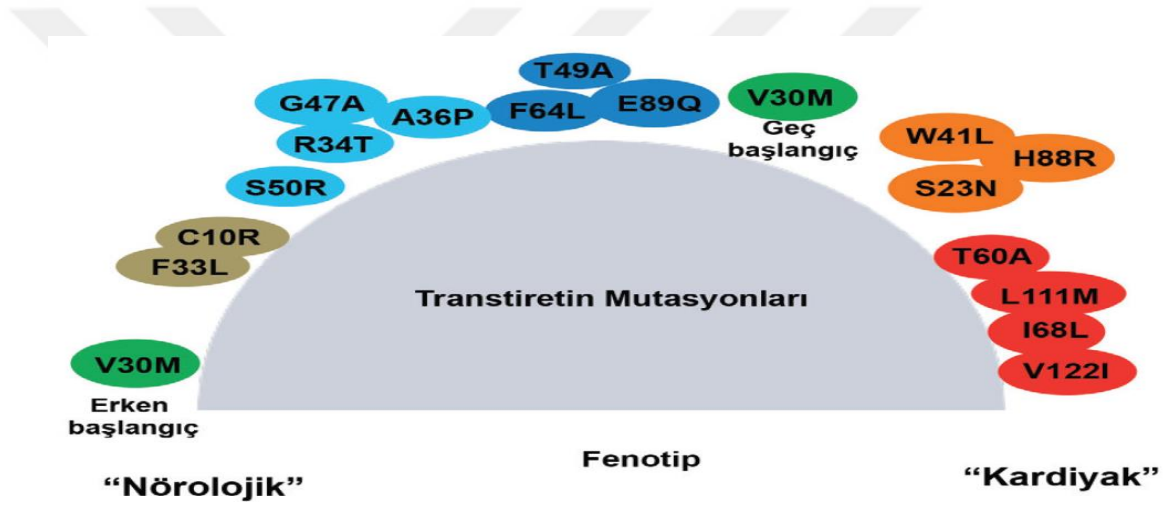
2.5.4. TTR-FAP

Önceden prealbümin olarak adlandırılan TTR proteini, esas olarak karaciğerden, ince bağırsaktan, koroid pleksustan ve retinal pigment epitellerinden sentezlenmektedir. Plazma ve beyin omurilik sıvısında tiroit hormonlarını taşıyan TTR proteini, homotetramer yapıda olan 127 amino asitli bir polipeptittir. Ayrıca retinol bağlayıcı protein ile ilişkilendirilerek plazmadaki retinolün (A vitaminin) taşınmasında da rol oynayan bu protein, 18. kromozom (18q12.1) tarafından kodlanmaktadır (Bayrak ve ark., 2020). Dört adet monomer birleşip TTR proteininin tetramer yapısını oluşturmaktadır.

Bu protein ayrıca proteoliz, sinir rejenerasyonu, otofaji ve glukoz homeostazı dahil olmak üzere diğer hücre içi süreçlerde de rol oynayabilmektedir. Yaşlanma veya *TTR*

gen varyantlarına bağılı olarak TTR proteininin tetramer yapısı monomerlere ayrılır ve yeniden yanlış katlanmalarla oligomer veya fibril yapılarını oluşturur. Bunun sonucunda dokularda amiloid fibril birikimi gözlenir ve organ disfonksiyonu meydana gelir (Park ve ark., 2019).

TTR genindeki patojenik varyantlar sonucu oluşan amiloidozlar, ailesel amiloid polinöropati (FAP) veya ailesel amiloid kardiyomiyopati (FAC) veya her ikisine birden neden olabilmektedir (Kocabaş ve ark., 2018). Kardiyak ve nöropatik fenotiplerin öne çıktığı transtiretin mutasyonları şekil 2.2.'de gösterilmiştir (Çavuşoğlu ve ark., 2019).



Şekil 2.2.: Kardiyak ve nöropatik fenotiplerin öne çıktığı transtiretin mutasyonları (Çavuşoğlu ve ark., 2019; Rapezzi ve ark., 2013).

İnsan gen mutasyon veri bankası (The Human Gene Mutation Database; HGMD)’a göre, *TTR* geninde güncel olarak 206 adet varyant listelenmektedir ve bunların 197 tanesi aminoasit değişimine neden olan tek nükleotid varyantlarıdır. Bu mutasyonlar arasında, amiloid fibrilleri oluşturmayıp ancak in vivo fonksiyonel anormalliklere sebep olabilen (Saraiva, 2001) ve non-amiloidojenik olarak gruplandırılan varyantlar da mevcuttur (Park ve ark., 2019; Bayrak ve ark., 2020). Bu varyantların, farklı popülasyonlarda allel frekansları değişkenlik göstermektedir ve özellikle amiloidojenik varyantlarla birlikte birleşik heterozigotluğa sahip olup klinik tabloya ve dolayısıyla semptomların şiddetine etki etmektedir.

127 amino asitlik polipeptit dizisinin 109. pozisyonundaki Alanin, amiloidojenik varyant olarak Serin'e (A109S) dönüşerek geç başlangıçlı, sensör-motor polinöropatisine neden olurken (Date ve ark., 1997), non-amiloidojenik varyantlar olarak Treonin (A109T) veya Valin'e (A109V) dönüştüğünde ise dominant kalıtmımlı ötiroid hipertiroksinemiye neden olmaktadır (Refetoff ve ark., 1996). Yine 90. pozisyonundaki Histidin, Aspartat'a dönüştüğünde (H90D) amiloidojenik varyant olarak geç başlangıçlı FAP'a sebep olurken Asparajin'e dönüştüğünde ise (H90N) non-amiloidojenik varyant olarak tanımlanmaktadır (Jimenez-Zepeda ve ark., 2015; Bayrak ve ark., 2020). Dünya çapında en çok görülen mutasyon, 30. Pozisyonda yer alan Valin aminoasidinin Metionin aminoasidiyle (V30M) yer değişimi sonucu meydana gelmektedir ve hastalığın ilk kez tanımlandığı Portekiz dahil olmak üzere endemik bölgeler olan İsveç ve Japon popülasyonlarında da en sık V30M mutasyonu gözlenmektedir (Namiranian ve ark., 2020). Endemik bölgelerde bu mutasyon 'Endemik V30M TTR-FAP Fenotipi 'ne yol açmaktadır. Endemik V30M TTR-FAP, tipik olarak yaşamın dördüncü on yılında (Portekiz ve Japon vakalarında) veya daha sonra (İsveç vakalarında) başlamaktadır ve genellikle otonomik tutulum ile ilişkili yavaş ilerleyen, uzunluğa bağlı sensorimotor polinöropati olarak kendini göstermektedir. Endemik coğrafi bölgelerin dışında bildirilen V30M TTR ile ilişkili amiloidoz vakalarına 'Endemik Olmayan V30M TTR-FAP Fenotipleri' denmektedir. Genellikle daha geç başlangıç yaşı (yaşamın altıncı veya yedinci on yılında), erkek baskınlığı, daha geniş fenotipik heterojenite ve yaşa bağlı olarak düşük penetrasyon göstermektedir. Bu nedenle pozitif aile öyküsü daha az sıklıkta görülmektedir ve tanı genellikle gecikmektedir. Kardiyak tutulum, tanı sırasında çok belirgin olabilir ve otonom disfonksiyon tipik olarak daha hafiftir. TTR-FAP'ın başlangıç yaşı, özellikle endemik veya endemik olmayan coğrafi bölgelerde V30M ile ilgili form için oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple erken başlangıçlı (<50 yaş) ve geç başlangıçlı (>50 yaş) fenotipler tanımlanmıştır (Magrinelli ve ark., 2020).

Farklı mutasyon türlerinde hastalığın kliniği net bir şekilde farklılık göstermektedir. Örnek vermek gerekirse; Tyr78Phe mutasyonunda gözlenen baskın motor tutulum, Leu58His mutasyonunda gözlenen üst ekstremitte başlangıçlı klinik ve Glu89Gln mutasyonunda gözlenen Karpal Tünel sendromu ile kendini gösterebilmektedir (Riboldi ve ark., 2011). İlaveten nörolojik tutulumun fazla arka planda olduğu, izole kardiyak

tutulum ile izlenen Val122Ile mutasyonu ve başlıca leptomeningeal amiloidozuna neden olan Asp18Gly, Ala25Thr, Gly53Glu mutasyonları tanımlanmıştır (Parman ve ark., 2016). Bu farklılıklar yalnızca farklı mutasyon türleri arasında değil, aynı mutasyona sahip aile bireylerinde de fenotipik farklılıklar gösterebilmektedir (Ando ve ark., 2013; Çakar ve ark., 2017). En sık rastlanan 3 TTR mutasyonu ve özellikleri tablo 2.3.'te gösterilmiştir (Çavuşoğlu ve ark., 2019).

Tablo 2.3.: En sık görülen 3 TTR mutasyonu ve özellikleri

Mutasyon Türü	Klinik Bulgular	Coğrafi Konum
p.Val30Met	Periferik nöropati >kardiyak tutulum	Portekiz, İsveç, Japonya
p.Thr60Ala	Periferik nöropati =kardiyak tutulum	İngiltere, Kuzey İrlanda
p.Val122Ile	Periferik nöropati <kardiyak tutulum	Afrika, Afro - Amerikan Afro Karayipler

Bu gen mutasyonunun taşıyıcıları, fetal yaşamdan gelen bir varyant proteine sahiptir ancak yetişkinliğe kadar amiloid birikimi veya semptomatik hastalık yoktur. Hastalık gelişimi muhtemelen yaşlanmanın biyokimyası ile ilişkili faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Etkilenen kadınların, etkilenen erkeklere göre çocuklarına daha yüksek hastalık penetrasyonu aktardığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Bonaiti ve ark., 2010). TTR-FAP'a neden olan mutasyonları detaylı bir şekilde incelemek adına TTR varyantları tablo 2.4.'te özetlenmiştir (Sekijima, 1993-2022).

Tablo 2.4.: TTR varyantları ve Etkilenen Fenotipler

DNA Nükleotid Değişimi	Öngörülen Protein Değişimi	Etkilenen Fenotip
c.76G>A	p.Gly26Ser	Benign
c.95T>C	p.Leu32Pro	LM, karaciğer
c.113A>G	p.Asp38Gly	LM
c.112G>A	p.Asp38Asn	Kalp
c.118G>A	p.Val40Ile	Kalp
c.130C>T	p.Pro44Ser	Kalp, KTS, PN
c.133G>A	p.Ala45Thr	LM, PN
c.148G>A	p.Val50Met	PN, AN, göz, LM
c.149T>G	p.Val50Gly	LM, göz
c.166G>C	p.Ala56Pro	Göz, KTS
c.173A>C	p.Asp58Ala	PN, kalp, akciğer
c.182G>T	p.Trp61Leu	Göz, PN
c.185A>G	p.Glu62Gly	PN, AN, kalp
c.193G>A	p.Ala65Thr	Kalp
c.193G>T	p.Ala65Ser	Kalp
c.218G>A	p.Gly73Glu	LM, kalp
c.218G>C	p.Gly73Ala	LM, PN, böbrek, göz, kalp
c.224T>C	p.Leu75Pro	Kalp, AN, göz
c.227A>G	p.His76Arg	Kalp
c.229G>A	p.Gly77Arg	Kalp
c.233T>G	p.Leu78His	KTS, kalp
c.250T>C	p.Phe84Leu	PN, KTS, kalp
c.251T>C	p.Phe84Ser	LM, PN, göz
c.262A>T	p.Ile88Leu	Kalp, PN
c.265T>C	p.Tyr89His	Göz, LM
c.270A>C	p.Lys90Asn	Göz, KTS, PN
c.290C>A	p.Ser97Tyr	Kalp, böbrek, PN
c.301G>A	p.Ala101Thr	Kalp
c.302C>T	p.Ala101Val	Kalp
c.311T>G	p.Ile104Ser	Kalp, KTS, göz
c.323A>G	p.His108Arg	Kalp
c.334G>A	p.Glu112Lys	Kalp

DNA Nükleotid Değişimi	Öngörülen Protein Değişimi	Etkilenen Fenotip
c.367C>A	p.Arg123Ser	Kalp
c.379A>G	p.Ile127Val	KTS, kalp, PN
c.385G>A	p.Ala129Thr	Benign
c.386C>T	p.Ala129Val	Benign
c.386C>T	p.Ala129Ser	PN, AN
c.391C>A	p.Leu131Met	Kalp
c.401A>G	p.Tyr134Cys	PN, AN, göz, LM
c.400T>C	p.Tyr134His	KTS, cilt
c.416C>T	p.Thr139Met	Amiloid olmayan, FEH
c.424G>A	p.Val142Ile	Kalp

(AN; otonom nöropati, KTS; karpal tünel sendromu, FEH; ailesel ötiroid hipertiroksinemi, LM; leptomeningeal, PN; periferik nöropati)

2.5.5. TTR-Fap ve Genotip Fenotip Korelasyonları

Heterozigotluk; yoğun araştırmalara rağmen fazla genotip/fenotip korelasyonu tespit edilememiştir. Benign varyant olan p.Thr139Met varyantı, p.Val50Met varyantına sahip bireylerde amiloidogenez üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Hammarström ve ark., 2001; Sebastiao ve ark., 2001).

Çoğu TTR patojenik varyantı, periferik ve otonomik nöropati ile sonuçlanır ancak bazı patojenik varyantlar, periferik veya otonomik nöropatinin klinik olarak bulunmadığı veya daha az belirgin olduğu fenotiplerle ilişkilendirilmiştir:

- Kardiyak amiloidoz ile ilişkili olan varyantlar; p.Asp38Asn, p.Val40Ile, p.Pro44Ser, p.Ala65Thr, Ala65Ser, p.His76Arg, p.Gly77Arg, p.Ile88Leu, p.Ala101Thr, p.Ala101Val, p.His108Arg, p.Glu112Lys, p.Arg123Ser, p.Leu131Met ve p.Val142Ile varyantlarıdır.

Bu varyantlara sahip kişilerde periferik ve otonomik nöropati yoktur veya daha az belirgindir.

- Leptomeningeal amiloidoz ile ilişkili olan varyantlar; p.Leu32Pro, p.Asp38Gly, p.Ala45Thr, p.Val50Gly, p.Ala56Pro, p.Gly73Glu, p.Gly73Ala, p.Phe84Ser, p.Tyr89His ve p.Tyr134Cys varyantlarıdır.

Son derece destabilize edilmiş *TTR* varyantlarının leptomeningeal amiloidozu indüklediği gösterilmiştir.

Homozigotluk; p.Val50Met, p.Val142Ile, p.Leu78His, p.Phe84Leu ve p.Ile88Leu varyantları kalabalık aile gruplarında rapor edilmiştir (Tojo ve ark., 2008). Homozigotlar, aynı aile içindeki heterozigotlardan daha yüksek insidans oranı ve daha erken başlangıç yaşı gibi biraz daha şiddetli bir klinik seyir ile ortaya çıkmaktadır (Tojo ve ark., 2008). Amiloid birikimi homozigotlarda heterozigotlardan daha yaygındır (Yoshinaga ve ark., 2004). Çoğu homozigot, kalıtsal *TTR* amiloidozunun eksik penetrasyonu ile karakterize edilen ailelerin üyeleridir (Sekijima, 1993-2022).

2.6. Tanı Testleri

TTR-FAP tanısı iki ayrı grupta incelenmektedir. İlk grup bilinen bir aile öyküsü olan hastaları, ikinci grup ise sporadik hastaları içermektedir. Birinci grupta, hasta *TTR* amiloidozunun tipik semptomlarına sahipse tanı daha kolaydır. Diğer yandan, ikinci grupta birçok tanı ile karışabilmesi ve değişken başlangıç semptomları nedeniyle tanı genellikle gecikmektedir.

Detaylı bir muayeneden sonra hastalar elektrodiagnostik değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. En erken aşamada, küçük lif nöropatisi tek ve baskın semptom olduğunda, sinir iletim çalışmaları normal olabilir. Ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte uzunluğa bağlı aksonal polinöropati öne çıkan özellik olmaktadır. Bununla birlikte, demiyelinizan özellikler sıklıkla gözlemlenmektedir ve bu da tanısız zorluklara neden olmaktadır. Hastalar, *TTR*-FAP'ta en yaygın tanı hatalarından biri olan kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)'in tanı kriterlerini taşıyabilmektedir (Mariani ve ark., 2015). CIDP'yi taklit edebilecek başka bir özellik, beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek protein seviyesinin varlığıdır. Lomber spinal stenoz, AL amiloidoz, toksik periferik nöropati, motor nöron hastalığı ve vaskülitik periferik nöropati en sık görülen diğer yanlış tanılardır (Sekijima ve ark., 2018). Küçük lif

nöropatisinin teşhisi, erken hastalık belirtilerini bulmak için çok önemlidir. Sempatik cilt tepkileri ve kalp hızı değişkenliği (HRV), otonom nöropatiyi değerlendirmek için non-invaziv ve kolay testlerdir. Küçük lif nöropatisini saptamak için ortaya çıkan diğer tanı teknikleri arasında korneadaki sinir lifi uzunluğunu ölçen konfokal kornea mikroskopisi, kantitatif duyu testi (QST) ve lazer Doppler akış ölçümü yer almaktadır (Rousseau ve ark., 2016; Zouari ve ark., 2019). Ancak yine de cilt biyopsisi, küçük liflerin yoğunluğunu değerlendirmek için altın standart olmaya devam etmektedir (Adams, 2017).

TTR-FAP tanısı, genellikle anti TTR antikorlarına bağlanan amiloid birikintilerini gösteren patolojik biyopsiyle ve moleküler genetik test ile TTR geninde bir heterozigot patojenik varyantın tespit edilmesiyle belirlenmektedir. Kliniğe başvuran ve TTR-FAP'tan şüphelenilen olgular, bazı muayenelerden geçmektedir. Nörolojik muayene; ayaklarda sıcaklık ve ağrı tespitini etkileyen uzunluğa bağlı sensorimotor aksonal nöropatinin varlığını veya yokluğunu göstermelidir. Kapsamlı olarak hasta sempatik cilt yanıtı (SSR) ile elektromiyografik testler, kantitatif duysal testler, kalp hızı derin nefes alma ve fiziksel belirtilerle belirlenen diğer otonomik testleri içerebilen tam bir nörolojik muayeneden geçmelidir. Kardiyak değerlendirme; EKG, ekokardiyografi, beyin natriüretik peptidi (BNP) ile troponin ölçümü ve seçilmiş vakalarda kardiyak manyetik rezonans, kemik izleyicileri ile sintigrafi ve holter izlemeyi içermelidir. Amiloid fibrillerinin düzensiz dağılımı negatif sonuçlara yol açabilse de bu incelemenin ardından hasta bir DNA dizi analizi ve patolojik doku biyopsisinden geçmelidir.

Endemik bölgelerdeki deneyimli nörologlar, bildirilen aile öyküsünün yanı sıra tek başına ilgili semptomların varlığı ile TTR-FAP'ı teşhis edebilirken, aile öyküsü olmayan geç başlangıçlı hastalarda amiloid birikintilerini gösteren bir doku biyopsisi gerekmektedir. TTR-FAP'ın klinik belirtilerinin zamanında tespiti ve tanının net bir şekilde belirlenmesi, uygun tedavi ve optimal sonuçlar için kritik öneme sahiptir. Presemptomatik heterozigot bireyler, semptom ve bulguların erken tanınması için düzenli olarak izlenmelidir. Transtiretin (TTR) amiloidozu için tanı testleri tablo 2.5.'te özetlenmiştir (Ando ve ark., 2013).

Tablo 2.5.: Transtiretin (TTR) amiloidozu için tanı testleri

Yöntem	Materyal	Analizin Amacı
<i>Patolojik</i>		
Kongo kırmızısı	Dokular	Amiloid birikintilerinin tespiti
BSB, FSB boyaları	Dokular	Amiloid birikintilerinin tespiti
Elektron mikroskobu	Dokular	Amiloid fibrillerinin doğrulanması
Anti-TTR antikorları ile immünohistokimya	Dokular	TTR mevdutlarını algılama
<i>Genetik</i>		
PCR-RFLP	DNA	<i>TTR</i> geninde öngörülen mutasyonların saptanması
Gerçek zamanlı PCR	DNA	<i>TTR</i> geninde öngörülen mutasyonların saptanması
PCR-SSCP	DNA	<i>TTR</i> genindeki mutasyonların taranması
DNA Dizi Analizi	DNA	<i>TTR</i> genindeki bilinmeyen mutasyonların tespiti
<i>Kütle Spektrometrisi</i>		
MALDI-TOF MS, ESI-MS	Serum Proteini	TTR varyantı algılanıyor
FT-ICR MS	Serum Proteini	TTR varyantı algılanıyor
SELDI-TOF MS	Serum Proteini	TTR varyantı algılanıyor
LC-MS/MS	Dokular	Varyant TTR dahil olmak üzere amiloid fibrillerinin öncü proteinlerinin belirlenmesi

(BSB;1-Bromo-2,5-bis (3-karboksi-4-hidroksistiril) benzen, FSB; 1-Floro-2,5-bis (3-karboksi-4-hidroksistiril) benzen, RFLP; kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi, SSCP; tek zincirli konformasyon polimorfizmi, MALDI-TOF; matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi, ESI; elektrosprey iyonizasyon, FT ICR; Fourier dönüşümü iyon siklotron rezonansı, SELDI-TOF; yüzey geliştirilmiş lazer desorpsiyon/ iyonizasyonTOF ve LC-MS/MS; sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi)

2.6.1. Patolojik Tanı

FAP tanısı fenotipik ve genotipik heterojenite nedeniyle, özellikle aile öyküsünün yokluğunda ve klinik görünümün atipik olduğu durumlarda genellikle zordur.

Amiloidozu doğrulamak için doku biyopsisi yoluyla amiloid birikintilerinin gösterilmesi gerekmektedir. Dokuda amiloid birikimi, biyopsi örneklerinin Kongo kırmızısı boyamasıyla gösterilmektedir (Vital ve ark., 2004). Kongo kırmızısı ile boyanan doku biyopsi örneklerinde, polarize ışık altında amiloidozun karakteristik elma yeşili olarak gösterilmesiyle teşhis edilmektedir. Biyopsi için uygun dokuları özetleyecek olursak; böbrek, deri, karın, mide veya rektal mukozanın deri altı yağ dokusu, sural sinir dokusu, karpal tünel cerrahisinde elde edilen retinakulum ve peritendinöz yağ ve tükürük bezi dokularıdır (Ando ve ark., 2013).

Son yıllarda, TTR-FAP tanısı için bir dizi araştırılma yapılmıştır. Bunlar;

- Manyetik rezonans nörografi (Kollmer ve ark., 2017),
- İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesi için cilt biyopsisi (Masuda ve ark., 2017) ve
- Elektrokimyasal cilt iletkenliğinin ölçümü için Sudoscan teknolojisi (Castro ve ark., 2016)'dir.

Amiloid birikintilerinin TTR immüno-etiketlenmesi, hastalığı TTR amiloidozu olarak tanımlayabilir fakat mutasyon türünü net olarak ayırt edemez. Bir amiloidojenik gen mutasyonunu tanımlamak için patolojik tanıya ek olarak moleküler genetik testi, FAP tanısını doğrulamak için gereklidir (Planté-Bordeneuve ve Said, 2011).

2.6.2. Genetik Tanı

Eğer klinik olarak TTR-FAP'tan şüpheleniliyorsa, DNA dizi analizi ile varyant tespiti, genetik araştırmayı başlatmanın en etkili yoludur. Moleküler genetik test yaklaşımları, tek gen DNA dizi analizini veya bir multigen panelini içermektedir.

- **Tek gen testi;** TTR-FAP'ın DNA dizi analizi, küçük intragenik delesyon ve insersiyonları, missense, nonsense ve splice site varyantlarını saptamaktadır. Tipik olarak, ekzon veya tam gen delesyonları/duplikasyonları saptanmaz.
- **TTR ve diğer ilgili genleri içeren bir multigen paneli;** Bu panel altta yatan fenotipi açıklamayan genlerdeki belirsiz öneme sahip varyantların ve patojenik varyantların tanımlanmasını sınırlarken, durumun genetik nedenini belirleme olasılığı yüksektir. TTR-FAP'ın multigen panelleri, fenotip ile ilişkilendirilen

genleri araştırmayı amaçlamaktadır ve bu genlerdeki olası patojenik varyantları saptamaktadır. Bazı özel dizayn edilen panel seçenekleri, klinisyen tarafından belirtilen genleri içeren özel fenotip odaklı ekzom analizini içerebilmektedir.

TTR-FAP için tercih edilen moleküler genetik testleri özetleyecek olursak;

- Spesifik patojenik varyantları tespit etmek için genotipleme
- Patojenik varyantları saptamak için bir genin dizilenmesi
- Bir veya daha fazla gen içeren kopya sayısı varyantlarını saptamak için qPCR, dizi CGH, MLPA gibi amplifikasyon veya hibridizasyon yöntemleri
- Gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik değişiklikler için metilasyona özgü teknikler ve
- Ekzom ve genom dizilimidir.

Pozitif bir genetik testin varlığında bile, dokuda amiloid birikintilerinin gösterilmesi semptomatik hastaları taşıyıcılardan ayırt etmek için önemlidir. TTR-FAP'a sebep olan mutasyonlar, prognoz ile ilişkilidir ve hem doğru tanı hem de prognozu aydınlatabilmek adına mutlaka genetik test önerilmektedir.

2.6.3. Kütle Spektrometrik Tanı

Kütle spektrometrisi, az miktarda doku ile direkt olarak protein teşhisine imkan sağlayan tanısal bir yöntemdir. Nispeten hızlı ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş (FFPE) dokuları, dondurulmuş doku ve taze adipoz dokudan alınan örnekler için geliştirilmiştir. Yöntemin olumlu yanı, arşivsel FFPE doku örneklerinde de kullanılabilmesidir. Lazer mikrodiseksiyon (LMD) olarak isimlendirilen özel bir örnekleme tekniği, diğer sağlam doku bileşenlerini kaldırarak spesifikliğini artırmaktadır. LMD'nin sıvı kromatografi/kütle spektrometresi ile duyarlılığı ve özgüllüğü, nadir kalıtsal varyantlarda bile, neredeyse %100'e ulaşmaktadır. TTR proteini normalde serum veya plazmada tetramerik yapıya sahip çözünür bir protein olarak dolaşır. Normal plazma TTR konsantrasyonu 0.20 ile 0.40 mg mL⁻¹ arasındadır. Anti-TTR antikoru ile immünopresipitasyondan sonra, serum varyantı TTR proteini kütle spektrometrisi ile tespit edilebilmektedir. Bilhassa arada kalınan vakalarda

en doğru tanı, LMD tekniğini takiben kütle spektrometresi ile amiloid birikintilerinin gösterilmesidir (Vrana ve ark., 2009; Çavuşoğlu ve ark., 2019; Ando ve ark., 2013).

2.7. Dışlayıcı Teşhisler

2.7.1. Hafif Zincir (AL) Amiloidozu

AL amiloidozun tanısı, genellikle yaşlılarda yüksek monoklonal gammopatilerin yüksek insidansı nedeniyle düşünülmektedir. AL ve TTR amiloid polinöropatisinin farklılaşması, amiloid doku birikintilerini içeren alt birim proteinin analizini gerektirmektedir. Amiloid immünohistokimyasal boyama standart yaklaşım olmuştur. Bununla birlikte antikor boyaması, yetersiz antikor reaktifleri veya aşırı arka plan boyaması nedeniyle yanıltıcı olabilmektedir. Buna karşılık, immünoelektron mikroskopisi, amiloid fibrillerinin net bir karakterizasyonunu sağlayabilir ancak bu teknik yaygın olarak mevcut değildir. Kütle spektrometrisine dayalı proteomik analiz veya immüno-altın elektron mikroskopu bu ortamda faydalı olabilir fakat tüm şüpheli FAP vakalarında *TTR* gen pozitifliği DNA analizi ile belirlenmelidir (Ando ve ark., 2013).

2.7.2. Benzer Nöropatiler

Şeker hastalığı olan bazı yetişkin hastalarda, erken ve baskın küçük lif tutulumu ve otonomik disfonksiyon ile karakterize TTR-FAP'a benzer bir polinöropati gelişebilmektedir. Kronik alkolizm ayrıca TTR-FAP hastalığından ayırt edilemeyen bir periferik nöropatiye neden olabilmektedir (Ando ve ark., 2013).

2.7.3. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)

Bir olguda TTR-FAP aile öyküsü bilinmediği zaman, genellikle ilk önce CIDP tanısı düşünülmektedir. CIDP'de, yavaş iletim hızı, yüksek BOS protein içeriği ve neredeyse hiç otonomik işlev bozukluğu semptomu olmayan büyük miyelinli lif işlev bozukluğu ve aksonal lezyonlar baskındır. Ek olarak, TTR-FAP'lı hastalarda sinir iletim hızı genellikle kademeli olarak azalmaktadır ve BOS protein içeriği yükselmektedir, bu da tanı aşamasında CIDP ile kafa karışıklığını artırabilmektedir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2007). Bu gibi durumlarda, bir sinir biyopsisi, kongofilik birikintileri ortaya çıkararak amiloidi CIDP'den ayırt edebilmektedir (Ando ve ark., 2013).

2.7.4. Diğer İstisnalar

Dışlanması gereken diğer tanılar; gelsolin tipi ve apolipoprotein A1 tipi gibi ailesel amiloid polinöropatiler, diğer kalıtsal duyuşal polinöropati türleri, Fabry hastalığı, Leprolojik nöropati, anksiyete, hassas bağırsak sendromu, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyak bozuklukları, maküler dejenerasyon gibi oküler bozukluklar, alkolizm ve son olarak B12 vitamini eksikliğidir (Ando ve ark., 2013).

2.8. TTR-FAP'ın Tedavi Seçenekleri

TTR-FAP'ın tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşım;

- Amiloidogenezin ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için hastalık modifiye edici anti-amiloid tedavileri,
- Polinöropati ve diğer hastalıkla ilgili semptomların semptomatik tedavisi ve
- Amiloidozun ciddi organ tutulumuna bağıli komplikasyonların tedavilerini kapsar.

2.8.1. Karaciğer Transplantasyonu

TTR-FAP'ın tedavisi için önemli bir gelişme olarak ortotopik karaciğer transplantasyonunun hastalığın prognozunda etkili olduğunu gösterilmiştir (Herlenius ve ark., 2004). Karaciğer nakli veya transplantasyonu (Liver Transplantation; LT), TTR esas olarak karaciğerde sentezlendiğinden, mutant TTR'nin ana kaynağını baskılamaktadır. Gelişen tedavi yaklaşımlarıyla birlikte TTR-FAP'ta karaciğer nakli standart bir tedavi olma konumunu yitirmektedir. Yine de Japonya gibi bazı ülkelerde hala birinci basamak tedavi seçeneğidir (Sekijima ve ark., 2018). LT'nin birincil amacı, amiloidojenik TTR'nin ana kaynağını ortadan kaldırmaktır. Yıllar içerisinde çok fazla sayıda hastaya nakil yapılmıştır ve TTR'nin asıl kaynağı olan karaciğer nakli ile serumda saptanan TTR'nin %90 oranında azaldığı gözlenmiştir (Yamamoto ve ark., 2007). Erken başlangıçlı Val30Met mutasyonuna sahip olan hastalarda LT'nin olumlu etkileri belirgin şekilde görülmektedir. Nakil sonrası beş yıllık hayattakalım oranı Val30Met mutasyonu olan olgularda %90 düzeyindedir fakat diğer mutasyon türlerinde bu düzey yaklaşık %60'lara düşmektedir (Carvalho ve ark., 2015). Mutasyon türleri harici nakil sonrası prognozu etkileyen faktörler arasında hastalık evresi, yaş, otonom disfonksiyon veya kardiyomiyopati varlığı ve malnütrisyon sayılabilmektedir. LT, etkili

bir tedavi olsa bile donör sayısındaki yetersizlikten dolayı uzun dönem immünsüpresif tedavinin gerekliliği ve cerrahi komplikasyonlar bu prosedürün uygulanabilirliğine ciddi anlamda sınırlandırmaktadır (Wilczek ve ark., 2011). Bir yıllık mortalite %7-25 arasında değişmekte olup bunun asıl önemli sebepleri enfeksiyonlar ve hepatik arter trombozudur (Adams, 2013). Bununla birlikte, yabancı tip TTR kalp dokusunda birikmeye devam ettiğinden, LT kardiyak amiloidozun ilerlemesini durduramamaktadır (Liepnieks ve Benson, 2007). Benzer şekilde, oküler ve leptomeningeal amiloidoz, koroid pleksus ve retina epitelinde lokal amiloidojenik TTR üretimi nedeniyle transplantasyondan sonra kötüleşebilmektedir (Hara ve ark., 2010; Ando ve ark., 2004). Karaciğerin kalple ve karaciğerin böbrekle kombine nakli, sırasıyla şiddetli kardiyomiyopati ve şiddetli nefropatisi olan hastalar için önerilen tedavi seçenekleridir (Adams ve ark., 2016). Bu kombine nakil işlemi riskli gibi görünse de mortalite seviyeleri izole LT ile aynıdır (Nelson ve ark., 2013). Ek olarak sadece kardiyomiyopati ilişkili Val122Ile mutasyonuna sahip hastalarda izole kalp nakli sonucu 5 yıllık mortalite seviyeleri başka bir hastalık sebebi ile kalp nakli olan hastalar ile benzerdir.

LT'nin TTR-FAP endikasyonunda kullanımı ile çoğalması sonucu, 1995'li yıllarda TTR-FAP olgularından alınan karaciğerlerin, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda donör olarak kullanılması üzerinde durulmuştur. Domino karaciğer nakli denilen işlemde, hastalığın geç başlangıçlı olması göz önüne alınınca, alıcıların 20 ile 30 yıl arasında hastalığı geliştirmesinin olası bir ihtimal olduğu varsayılmıştır (Schmidt ve ark., 1999). Fakat uzun dönem rutin takipler sonucu bu sürecin tahmin edilenden daha kısa olduğu ve bazı hastaların 10 yıl içinde edinilmiş TTR amiloidozu geliştirdiği gözlenmiştir. Bu hasta grubu için tekrar uygulanan transplantasyonun daha riskli olduğu bilinmektedir. Buna rağmen, yaşanan donör sıkıntısı göz önüne alındığında, seçilmiş bazı hastalarda domino karaciğer transplantasyonunu haklı çıkarmaktadır (Ando ve ark., 2013).

LT, etkili bir tedavi gibi görülse de ileri evre hastalara uygulanamaması, Val30Met haricindeki mutasyonlarda olumlu etkisinin fazla olmaması ve perioperatif ve postoperatif dönemde ciddi riskler taşıması nedeniyle güncel tedavi seçenekleri gündem olmuştur. Son yıllarda, hastalığın seyrini etkileyen ilaçların gelişmesiyle tedavi

seçenekleri farklı bir ekil almıştır. İlave olarak devam etmekte olan ilaç çalışmaları mevcuttur. Son zamanlardaki seçenekler, TTR'nin tetramer yapısının korunmasını, buna bağlı olarak amiloidojenik hale gelmesini engellenmesini ve TTR'nin karaciğerde üretiminin engellenmesini hedeflemektedir (akar ve ark., 2017).

2.8.2. Farmakoterapi

TTR-FAP'ın tedavisi, son yıllarda yeni farmakolojik yaklaşımlarla önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Hastalık modifiye edici ilaçlar, etkilerini ya TTR tetramerini stabilize ederek ya da toplam TTR üretimini azaltarak göstermektedir.

TTR-FAP için farmakolojik hastalık modifiye edici stratejiler birkaç ilaç sınıfını içerebilmektedir. Bunlar;

- Yanlış katlanmış mutant *TTR*'yi bağlayan tafamidis ve diflunisal gibi amiloid fibrillerinin toplanmasını önleyen amiloid kinetik stabilizatörleri,
- Biriken amiloid fibrillerini parçalamak üzere hareket eden doksisiklin ve taurodeoksikolik asit gibi amiloid matris solventleri ve
- Hem mutant hem de yabanıl tip *TTR*'nin ekspresyonunu engelleyen antisens oligonükleotidler ve küçük RNA interferans ile gen tedavisi gibi amiloid öncü protein sentezini azaltan inhibitörlerdir (Magrinelli ve ark., 2020).

Tafamidis

Tafamidis (Vyndaqel®; Pfizer Inc, New York, NY, ABD), TTR proteinin tetramer yapısını stabilize eden bir ilaçtır ve proteinin tiroksin hormonuna bağlandığı yere tutunarak etki etmektedir. Doğal TTR tetramerinin, fibril oluşumunda önemli bir adım olan monomerlere ayrışmasını sınırlamaktadır ve TTR amiloid fibril oluşumunu engellemektedir. Tafamidis, ilk olarak 2011 yılında Avrupa Tıp Ajansı (European Medical Agency; EMA) tarafından evre 1 TTR-FAP hastaları için onaylanmıştır. Sonraki yıllarda Japonya, Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinde kullanımı onaylanan tafamidisin *in vitro* etkisinin gözlenmesi üzerine, faz 2 ve faz 3 çalışmaları yapılmıştır. İlk alışmada, Val30Met mutasyonuna sahip olan evre 1 hastalar 18 ay boyunca takip edilmiş ve günde bir kez 20 miligram tafamidis kullanımında plaseboya kıyasla nörolojik bozulmada azalma, sinir lifi fonksiyonunun korunması, yaşam kalitesinin korunması ve TTR stabilizasyonu gösterilmiştir (Coelho ve ark., 2012). Olumlu sonuçlar

ortaya çıksa da primer sonlanım noktası olan “intention-to-treat” değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Devam eden takip çalışmaları ise, tafamidis'in nörolojik ve kardiyak kötüleşmeyi yavaşlatamadığı İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışma dışında, genel olarak temel çalışmayla uyumlu sonuçlar göstermiştir (Coelho ve ark., 2012; Cortese ve ark., 2016).

Yapılan başka bir çalışma ise geç başlangıçlı vakalarda ve Val30Met dışı mutasyonlarda sonuçların daha çok çelişkili olduğunu göstermiştir. Başlangıçtaki ileri yaş ve düşük vücut kitle indeksi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2017). İlave olarak, tafamidisin Val122İle mutasyonu saptanan ve kardiyak tutulumu sahip hastalardaki etkisini araştırmak için günde 20 mg ile 80 mg dozlarının karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda güvenli bir ilaç olduğu gözlenen tafamidisin yan etkileri olarak diyare ve üriner sistem enfeksiyonları meydana gelmektedir. Evre 1 grubu hastalarında etkili bir tedavi gibi görülse de Val30Met mutasyonu saptanan geç başlangıçlı hastaların çoğunlukta olduğu bir araştırmada, olguların %93'ünde nöropati bozulma skoru ile gösterilen bir progresyon izlenmiştir (Lozeron ve ark., 2013).

Diflunisal

Diflunisal (Dolobid®; Merck and Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, ABD), yaklaşık 45 yıldır ilaç piyasasında var olan ve çoğunlukla romatolojik hastalıklarda kullanılabilen bir ilaçtır. *In vitro* araştırmalarda tafamidise yakın bir şekilde TTR'nin tiroksine bağlanma bölgesinde etkili olduğu gözlenmiştir. Diflunisal, TTR tetramerlerini *in vitro* stabilize eden, ayrışmayı, monomer salınımını ve yanlış katlanmış TTR monomerleri tarafından amiloid fibril oluşumunu önleyen nonsteroidal bir anti-inflamatuar ajandır. Bir çalışmada, evre 1 aşamasında olan hasta grubunda düşük dozlarda diflunisalin, TTR tetramerlerini toksisite olmadan stabilize ettiğini göstermiştir. İlave olarak ilacın kardiyak etkileri de araştırılmıştır. Diflunisalin sol ventrikül duvar kalınlığında plaseboya oranla herhangi bir azalma göstermediği gözlemlenmiştir fakat beyin natriüretik peptid değerleri yüksek olan alt grupta diflunisalin plaseboya oranla sol ventrikül kalınlığındaki artışı yavaşlattığı tespit edilmiştir. Bu araştırmalarda, hastaların ilacı bırakmasının asıl sebebi etkisinin yetersiz olduğunu düşünmeleri olsa da sonraki

araştırmalarda kimi olgularda trombositopeni, gastrointestinal kanama ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi klinik bulgular gözlenmiştir. Devam çalışmalarında, ilacın plasebo grubuna oranla pozitif etkilerinin 2 yıl sonrasında da devamlılığı gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlara rağmen olguların yavaş yavaş kötüleşmesi ve yan etkileri sebebiyle diflunisalin erken dönem hastaların tedavisindeki yerini belirlemek amacıyla güncel çalışmaların gerekli olduğunu düşünmüşlerdir (Sekijima ve ark., 2015). Fakat ileri evre olgularda alternatif tedavi seçeneklerinin faydalarıyla ilgili net veri olmadığı için diflunisal tedavisinin uygun olduğunu düşünmektedirler (akar ve ark., 2017).

Patisiran (ALN-TTR02)

ALN-TTR01 ve ALN-TTR02 (Alnylam Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA, ABD), TTR proteininin ekspresyonunu bastırmak ve amiloid oluşumunu önlemek için tasarlanmış sistemik olarak uygulanan RNA interferans teraptikleridir. Lipid kapsüllü küçük düzenleyici RNA molekülü olan patisiran, karaciğerde TTR'nin mRNA'sına bağlanarak, proteinin yapımını durdurmayı hedefler. Esas olarak karaciğer nakliyle benzer bir mekanizmayla etkisini gösterebilen bu ilacın, transplantasyona göre farkı hem mutant hem de mutant olmayan, yabancı tip TTR sentezini inhibe etmesidir. Böylece nakil sonrası gözlenen kardiyak rahatsızlıkların asıl önemli sebebi olarak düşünülen yabancı tip TTR birikimi de engellenmiş olmaktadır. Preklinik çalışmalarda patisiran uygulanmasından sonra hem doku hem de serum TTR seviyelerinde belirgin bir şekilde azalma tespit edilmiştir (Butler ve ark., 2016). Faz 1 araştırmalarında serumdaki TTR seviyesindeki azalma, karaciğer nakli olan hastalarla hemen hemen eşdeğer bir oranda %94 olarak saptanmıştır (Coelho ve ark., 2013). İlave olarak infüzyon yeri reaksiyonları harici keskin yan etkiler gözlenmemiştir. Bu alışma üzerine, evre 1 ve evre 2 olgularının dahil edildiği 29 kişilik bir hasta grubu ile faz 2 araştırması yapılmıştır ve 0,3 mg/kg dozunda 3 haftada bir intravenöz yolla uygulanan patisiran alan olgulara serum TTR seviyesinde ortalama %87 oranında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (akar ve ark., 2017).

ISIS-TransiretinRx

Bir antisens oligonükleotid olan ISIS-TTRRx (Isis Pharmaceuticals, Inc, Carlsbad, CA, ABD), etkisini mRNA'ya translasyona uğramayan 3' bölgesinden bağlanıp, RNAaz aracılığıyla dağılımını tetikleyecek şekilde gerçekleştirmektedir (Benson ve ark., 2006). İle84Ser mutasyonuna sahip transgenik farelerde yapılan araştırmalarda ISIS-TTRRx'in serum TTR düzeyini %80 oranında azalttığı gösterilmiştir (Ackermann ve ark., 2012). Buna ilave olarak gerçekleştirilen faz 1 çalışmasında, subkütan olarak uygulanmıştır ve enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve somnolans gibi hafif yan etki harici güvenli olduğu tespit edilmiştir. İlacın intraventriküler uygulama sonuçlarına göre, transgenik farelerin koroid pleksus dokusunda TTR'nin azaldığının saptanması ve henüz herhangi bir ilacın etki gösteremediği leptomeningeal amiloidozda da bu ilacın kullanılabilecek olması ile bu alanda araştırmaların başlaması yönünden ümit vermiştir (Benson ve ark., 2010).

Doksisiklin + Tauroursodeoksikolik Asit (TUDCA)

Tetrasiklin grubundan bir antibiyotik olan doksisiklin ve bir safra asidi olan TUDCA'nın birleşiminden meydana gelen molekülün kullanımı sonucunda *in vitro* ortamda ilgili dokularda amiloid birikiminin azaldığı gözlenmiştir (Cardoso ve ark., 2010). Faz 2 çalışmasında ise günde 2 kez 100 mg dozunda uygulanan doksisiklin ve 3 kez 250 mg dozunda uygulanan TUDCA'nın genellikle güvenli olduğu tespit edilmiş ve en çok rastlanan yan etkileri olarak yüz bölgesinde kızarıklık ve doksisikline bağlı dispeptik yakınmalar olduğu gözlenmiştir. Biri domino nakil alıcısı olan 20 hastadan oluşan çalışmanın ilk sonuçlarına bakılarak, olguların bir yıllık yaşam süresinde nörolojik ve kardiyak açıdan stabil bir seyir olduğu gözlenmiştir (Obici ve ark., 2012; Çakar ve ark., 2017).

2.8.3. Semptomatik Tedavi

Karaciğer nakli ile başlayan ve hastalığın gidişatını değiştiren ilaçlara ek olarak semptomatik tedavi seçeneğinin de hastaların hayat kalitesine etkisi kritik önem taşımaktadır. Tablo 2.6.'da semptomatik tedavi seçeneklerinde kullanılabilen ilaçlar ve yaklaşımları özetlenmiştir (Çakar ve ark., 2017).

Tablo 2.6.: TTR-FAP'ın semptomatik tedavi yaklaşımı

Şikâyet	Tedavi
Nöropatik ağrı	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptiptilin, Duloksetin
Ortostatik hipotansiyon	Fludrokortizon, Midodrin, Droksidopa, varis çorapları
Dişare	Metaklopramid, Loperamid
Karpal Tünel sendromu	Lokal kortikosteroid enjeksiyonu, cerrahi
Aritmiler	Antiaritmik ilaçlar, kalp pili implantasyonu
Kalp yetmezliği	Diüretikler Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Renal yetmezlik	Hemodiyaliz
Vitröz opasiteler, glokom	Vitrektomi, Trabekülotomi
Üriner inkontinans	Betanekol, Distigmin
Seksüel disfonksiyon	Sildenafil, Tadalafil

2.8.4. Tedavi Planlaması

Son zamanlarda hızlıca gelişen TTR-FAP'ın tedavi seçeneklerin çoğalması nedeniyle, bir tedavi algoritmasının gerektiği düşünülmüştür. Buna bağlı olarak 2015 yılının sonuna doğru Avrupa'daki merkezlerde ortak bir görüşe ulaşılmıştır. Bu görüşe göre;

- Presemptomatik mutasyona sahip bireylerde, mutasyon türü ve hastanın yaş aralığına göre takip süresinin belirlenmesi,
- 1. Evre olgularda, verilebilirse tafamidis, verilemezse diflunisalin tercih edilmesi, ilave olarak progresyonun devamında ve kontrendikasyon yokluğunda karaciğer nakli yapılması, nakil mümkün değilse olgunun ilaç çalışmalarına dahil edilmesi,
- 2. Evre olgularda, ilaç çalışmalarından bir tanesi veya diflunisalin tercih edilmesi ve son olarak
- 3. Evre olgularda ise herhangi bir kanıtlanmış tedavi olmasa bile ilaç seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (Çakar ve ark., 2017).

Bu vakalar harici, ileri nefropatiye sahip olgularda kombine böbrek ve karaciğer transplantasyonu, ileri kalp tutulumuna sahip olgularda ise kombine karaciğer ve kalp nakli önerilmiştir (Adams ve ark., 2016; Çakar ve ark., 2017). TTR-FAP'ın tedavi algoritmaları tablo 2.7.'de özetlenmiştir (Çakar ve ark., 2017).

Tablo 2.7.: TTR-FAP'ın tedavi algoritmaları

Evre 0	→ Mutasyon türü ve olgunun durumuna göre klinik rutin takip
Evre 1	→ Tafamidis → Progresyonun devamında karaciğer nakli veya faz 3 çalışmalarından biri
Evre 2	→ Diflunisal → Faz 3 çalışmalarından biri
Evre 3	→ Kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yok → Destek tedavisi veya faz 3 ilaç çalışmalarından biri

2.9. Genetik Danışma

TTR-FAP'lı olguların genetik etiyolojisinin bilinmesi; etkilenmiş aile öyküsü olan bireylere genetik danışma verirken oldukça önemlidir. TTR amiloidozu, otozomal dominant bir şekilde kalıtılmaktadır. Heterojen olarak TTR patojenik varyantına sahip olan bir bireyin, bu patojenik TTR varyantını çocuklarına kalıtım yoluyla aktarma olasılığı %50'dir.

TTR patojenik varyantları için homozigot olarak etkilenen bireyler için ise:

- İlk olasılık; her kardeş, bir TTR patojenik varyantını kalıtsal olarak %50 oranında ve iki TTR patojenik varyantını kalıtsal olarak %25 oranında sahip olma olasılıkları ile risk altındadır.
- İkinci olasılık; tüm çocuklar patojenik bir varyantı kalıtım yoluyla alacaktır.

Ailede TTR-FAP patojenik varyant teşhis edilmişse, yüksek risk altındaki gebelikler için doğum öncesi moleküler genetik testler mümkündür. DNA dizi analizi yöntemi ile olası varyantın tespiti, hem anne hem de bebeği için sağlıklı bir gebelik ve doğum sürecinin gerçekleşmesini sağlayabilir. Eğer ailede patojenik varyant teşhis edilmemiş ise, bazı

tedavileri olan erişkin başlangıçlı durumlar için doğum öncesi test talepleri yaygın değildir.

Genetik danışmanlık, bireylere ve ailelere, bilinçli olarak tıbbi ve kişisel kararlar vermelerine yardımcı olmak için, kalıtımın doğası ve genetik hastalıkların etkileri hakkında bilgi sağlama sürecidir. Bununla birlikte, ailesinde TTR-FAP öyküsü olan hastalarda genetik testler şiddetli anksiyeteye yol açabileceğinden, hastalar ve aile üyeleri için genetik danışmanlık eşliğinde psikolojik destek gereklidir.

Genetik Risk Değerlendirmesi

TTR-FAP'lı olgularda genetik risk değerlendirmesi, diğer aile üyelerinin genetik durumunu netleştirmek ve genetik testler ile aile öyküsü verilerini oluşturmak ile ilgilidir.

Bir TTR olgusunun ebeveynleri için risk;

- Kalıtsal TTR amiloidozu teşhisi alan bazı bireylerin etkilenmiş bir ebeveyni vardır. Olgunun biallelik TTR patojenik varyantları varsa, her iki ebeveyn de etkilenebilir veya sadece ebeveynlerinden biri etkilenebilir.
- Kalıtsal TTR amiloidozu olan bir olgu, *de novo* patojenik bir varyant sonucu olarak bu hastalığa sahip olabilir. *De novo* patojenik bir varyantın neden olduğu vakaların oranı tam olarak bilinmemektedir.
- *TTR* geninde tespit edilen, belirgin bir *de novo* patojenik varyantı olan bir olgunun ebeveynlerinin değerlendirilmesi için moleküler genetik testler önerilmektedir.
- Olguda bulunan patojenik varyant, ebeveynin gDNA'sında tespit edilemez ise, olguda bir *de novo* patojenik varyantı veya bir ebeveynde germ hattı mozaizmi söz konusu olabilir. Teorik olarak mümkün olsa da hiçbir germ hattı mozaizmi örneği bildirilmemiştir.
- Kalıtsal TTR amiloidozu teşhisi konan bazı bireylerin; aile üyelerindeki hastalığın teşhis edilememesi, ebeveynlerin semptomlar başlamadan önce erken ölümü veya etkilenen ebeveynlerde hastalığın geç başlaması gibi nedenlerle aile öyküsü verileri oluşturulamayabilir. Bu sebeple, aile öyküsü için olgunun

ebeveynleri üzerinde uygun klinik değerlendirme veya moleküler genetik testler yapılmalıdır.

Bir TTR olgusunun kardeşleri için risk, ebeveynlerin genetik durumuna bağlıdır;

- Olgunun bir ebeveyninde TTR patojenik varyantı olduğu biliniyorsa, kardeşler için risk %50'dir.
- Olgunun her iki ebeveyninde de bir TTR patojenik varyantı olduğu biliniyorsa, olgunun kardeşlerinin bir TTR patojenik varyantına sahip olma oranı %50 ve iki TTR patojenik varyantını kalıtımla alma oranı %25'tir.
- Olgu, ebeveynlerden birinin gDNA'sında tespit edilemeyen fakat bilinen bir TTR patojenik varyantına sahipse, ebeveyn germ hattı mozaizminin teorik olasılığı nedeniyle kardeşler için tekrarlama riskinin %1 olduğu tahmin edilmektedir (Rahbari ve ark., 2016).
- Klinik olarak etkilenmemiş ebeveynleri olan bir olgunun kardeşlerinin, bir ebeveynde penetrasyonun azalması olasılığı veya ebeveyn germ hattı mozaizminin teorik olasılığı nedeniyle kalıtsal TTR amiloidoz riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir.

Bir TTR olgusunun çocuğu için risk;

- Bir TTR patojenik varyantı için heterozigot olan bir olgunun, her çocuğunun TTR patojenik varyantını kalıtım yoluyla alma oranı %50'dir.
- Bir TTR patojenik varyantı için homozigot olan bir olgunun tüm çocuklarının, varyantı kalıtım yoluyla alma oranı %100'dür.
- Bir TTR patojenik varyantı için homozigot veya heterozigot olan bir olgunun, çocuklarına kalıtım yoluyla aktardığı varyantın, beklenen etkiyi meydana getirmediği durumda eksik penetrans ortaya çıkmaktadır.

Diğer aile üyeleri için risk;

Diğer aile üyelerine yönelik risk, olgunun ebeveynlerinin genetik durumuna bağlıdır: bir ebeveyn etkilenirse veya patojenik bir varyantı varsa, tüm aile üyeleri risk altındadır (Sekijima, 1993-2022).

Belirgin bir *de novo* patojenik varyantı olan ailelerde, otozomal dominant duruma sahip bir olgunun ebeveynleri, tanımlanan bu patojenik varyanta sahip değilse, bu varyant muhtemelen *de novo*'dur. Bununla birlikte, alternatif babalık veya annelik ve açıklanmayan evlat edinme gibi tıbbi olmayan açıklamalar da araştırılabilir. Etkilenen bir aile üyesinde TTR patojenik varyantı tanımlandıktan sonra, yüksek risk grubundaki bir hamilelik için doğum öncesi testler ve kalıtsal TTR amiloidozu için implantasyon öncesi genetik testler mümkündür. Genetik riskin belirlenmesi ve prenatal, preimplantasyon gibi genetik testlerin varlığının tartışılması için en uygun zaman aralığı gebelik öncesidir. Etkilenen veya risk altındaki genç yetişkinlere, bebeklerine ve üreme seçeneklerine yönelik potansiyel risklerin tartışılması gibi kapsamlı genetik danışmanlık verilmelidir.

Bu çalışmada, nadir gözlenen ancak hayati tehlikesi yüksek bir hastalık olan TTR-FAP'ta, mutasyon analizi yaparak genotip-fenotip arasında bir korelasyon sağlanması; böylece belirlenen mutasyonların sıklığının incelenerek hastalığın başlangıç yaşı, klinik bulguları ve klinik seyri ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Böylelikle hastalara doğru tanı, doğru genetik danışmanlık ve uygun tedavi sağlanabilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'ndan TTR-FAP kriterlerine uyan ve Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'ne *TTR* genindeki olası varyantların araştırılması için yönlendirilen hastaların retrospektif olarak varyant sıklıkları ve bulunan varyantların klinik ile uyumu değerlendirildi. Projemiz 24.09.2021 tarih 519 karar no ile Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu proje, geriye dönük incelemeye dayalı retrospektif bir çalışmadır. Projemizde 2017 - Temmuz 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'nde TTR-FAP ön tanısı almış 423 hastanın geriye dönük arşivleri tarandı ve hastaların genetik test sonuçlarının karşılaştırılması sonucu istatistiki analizleri yapıldı. Bu çalışma retrospektif bir proje olduğu için olgulardan periferik kan alımı, genomik DNA izolasyonu ve DNA dizileme yöntemi sonucu varyant tespitleri Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi tarafından sağlandı. Çalışmada izlenen iş akışı Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1.: Çalışmada izlenen iş akış şeması.

3.1. Hastaların Belirlenmesi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'ndan Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'ne yönlendirilen ve genetik analizler sonucu TTR-FAP ön tanısı almış olgular projeye dahil edildi. Fenotipik tanı kriterlerinde ise şunlara dikkat edildi:

- İlerleyici polinöropati ve buna eşlik eden kalp rahatsızlıkları
- Kardiyomiyopati, nefropati veya oküler birikim
- El ve ayaklarda şiddetli uyuşmalar
- Nedeni bilinmeyen tansiyon düşmeleri
- Cinsel fonksiyon bozukluğu
- Gastrointestinal bozukluklar

3.2. gDNA İzolasyonu

Hastaların gDNA'larını elde etmek amacıyla periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. Bu işlem için QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, ABD, 51106) üretici firmanın protokolüne uygun olarak kullanıldı.

1. 20 µl QIAGEN Proteaz 1.5 ml santrifüj tüpüne eklendi. Üzerine 200 µl kan örneği eklendi.
2. 200 µl Lizis Tamponu (Buffer AL) eklenerek vortekslendi.
3. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
4. 200 µl etanol (%96-100) eklendi ve 15 sn vortekslendi.
5. Örnekler spin-kolona aktarıldı ve 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi. Toplama tüplerine geçen lizat atıldı ve kolonlar yeni toplama tüplerine aktarıldı.
6. Üzerine 500 µl Yıkama Tamponu 1 (Wash Buffer 1) tamponu eklendi. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi. Kolonlar yeni toplama tüplerine aktarıldı ve çöken kısım atıldı.
7. Örneklerin üzerine 500 µl Yıkama Tamponu 2 (Wash Buffer 2) tamponu eklendi ve 12.000 rpm'de 3 dakika santrifüjlendi. Toplama tüplerinde biriken kısım döküldü ve 12.000 rpm'de tekrar santrifüjlendi.

8. Kolonlar yeni tüplere aktarılıp üzerine 200 µl Elüsyon Tamponu (AE Buffer) tamponu eklendi. 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 1 dakika 8.000 rpm’de santrifüjlendi. Tüpe biriken kısım izole DNA’yı içermektedir. Uygun şekilde etiketlenerek yeni tüplere aktarıldı ve -20°C’ye kaldırıldı.

3.3. DNA Kalitesinin ve Miktarının Belirlenmesi

İzolasyondan sonra elde edilen gDNA’lar, Nanodrop (V.3.7) cihazında 2 µl örnek kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu DNA örnekleri, DNA dizi analizi yöntemi için 10 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı.

3.4. DNA Dizi Analizi

DNA dizi analizi için GML Firmasının sentezlediği *TTR* geninin 4 ekzonuna ait primerler kullanıldı ve üretici firmanın protokolü uygulandı.

TTR geni için sentezlenen primer dizileri sırasıyla;

Ekzon 1 – ileri primer: CGCAGTCACACAGGGAGAA

Ekzon 1 – geri primer: GCAAAGCTGGAAGGAGTCAC

Ekzon 2 – ileri primer: CTTGTTTCGCTCCAGATTTC

Ekzon 2 – geri primer: TCTGCCCCTAAATGATGCTC

Ekzon 3 – ileri primer: TGTTTCCTCCATGCGTAACT

Ekzon 3 – geri primer: AGGAAAGGGAACCTTTGGTC

Ekzon 4 – ileri primer: GGACTTCCGGTGGTCAGT

Ekzon 4 – geri primer: TGCCTGGACTTCTAACATAGC

İlk PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) Aşaması

1. PZR solüsyonları ve gDNA’lar deney öncesi çözünmek üzere -20°C’den çıkarıldı.

2. PZR karışımı, aşağıdaki tabloya göre hazırlandı.

PZR Karışımı	X1
10x Tampon	2.5 µl
MgCl ₂ iyonu (25 mM)	2 µl
dNTP'ler (DNA nükleotid bazları)	0.5 µl
İleri (Forward) Primer (10 µM)	0.5 µl
Geri (Reverse) Primer (10 µM)	0.5 µl
Taq Polimeraz Enzimi	1 µl
dH ₂ O (Distile Su)	17 µl
gDNA (10 ng/ µl)	1 µl
Toplam	25 µl

3. Hazırlanan PZR karışımı 0,2 ml'lik PZR tüplerine her bir örnek için 24 µl olacak şekilde eklendi. Tüplere 1 µl gDNA'lar ilave edildi.

4. PZR tüpleri vortekslenip kısa bir santrifüj yapıldı.

5. Ürünler, PZR cihazına (SimpliAmp™ Thermal Cycler, Applied Biosystems, ABD) yerleştirildi ve reaksiyon başlatıldı.

İlk PZR Protokol		35 Döngü
94°C	5 dk.	
94°C	45 sn.	
60°C	45 sn.	
72°C	1 dk.	
72°C	7 dk.	
4°C	∞	

6. PZR sonrası, ürünlerin varlığı %2'lik agaroz jel ile kontrol edildi.

Kimyasal Pürifikasyon Aşaması

PZR'dan çıkan her ürüne ayrı pipet uçları kullanılarak 2 µl ExoSAP-IT (Applied Biosystems™) solüsyonu eklendi. Tekrar PZR cihazına yerleştirildi. Enzimsel pürifikasyon için reaksiyon başlatıldı.

ExoSAP-IT Protokol	
37°C	30 dk.
80°C	15 dk.
4°C	∞

Sekans Reaksiyon Aşaması

1. Her örnek için ileri ve geri olmak üzere iki ayrı yeni PZR tüpü hazırlandı.
2. Aşağıdaki tabloya göre hazırlanan sekans PZR karışımı, yeni PZR tüplerine 8 µl olacak şekilde dağıtıldı.

Sekans Karışımı	X1
Big Dye Enzim	1 µl
Sekans Tampon	2 µl
İleri Primer	2 µl
dH ₂ O	3 µl
Toplam	8 µl

Sekans Karışımı	X1
Big Dye Enzim	1 µl
Sekans Tampon	2 µl
Geri Primer	2 µl
dH ₂ O	3 µl
Toplam	8 µl

3. ExoSAP-IT reaksiyonundan çıkan PZR ürünlerinden, sekans için yeni hazırlanan ve içerisinde 8 µl sekans karışımı olan tüplere 2'şer µl eklendi.
4. Toplam 10 µl içeren PZR tüpleri vortekslendi.
5. Ürünlere vorteks sonrası kısaca santrifüj yapıldı.
6. Sekans aşaması için hazır olan ürünler cihaza yerleştirildi.
7. Sekans PZR başlatıldı. Reaksiyon Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) ile gerçekleştirildi.

Sekans Protokol		25 Döngü
96°C	1 dk.	
96°C	10 sn.	
50°C	5 sn.	
60°C	4 dk.	
4°C	∞	

Fiziksel Pürifikasyon Aşaması

1. Sekans PZR bittikten sonra ürünler cihazdan alındı.
2. PZR ürünlerini temizlemek için, 1 gram toz yapıda olan Sephadex (Thermo Scientific™) ürünün üzerine 14 mL distile su eklendi ve 2 ml'lik bir tüpe karışım hazırlandı.
3. Sephadex karışımı, en az 30 dakika vortekslenip santrifüjlendi ve homojen kıvama getirildi.
4. Hazırlanan spin-kolonlara her ürün için 700 µL Sephadex eklendi.
5. Spin-kolonlar 4500 rpm'de 3 dakika santrifüjlendi.

6. Santrifüj sonrası geçici toplama tüpü çöpe atıldı ve yeni bir toplama tüpüne spin-kolon aktarıldı.
7. Sekans PZR ürünleri, her biri için ayrı ayrı hazırlanan spin-kolonlarının tam ortasına eklendi.
8. Spin-kolonlar tekrar 4500 rpm'de 3 dakika santrifüjlendi.
9. Temizlenen PZR ürünleri, MicroAmp 96 kuyucuklu optik plakların (Applied Biosystems) daha önceden belirlenen kuyucuklarına aktarıldı.
10. Optik plak, 10 saniye düşük devirde döndürüldükten sonra 16 kapillerli ABI 3130xL Genetic Analyzer cihazına tanıtıldı ve dizileme sonucu için kapiller elektroforez işlemi başlatıldı.

Cihaza Yükleme Aşaması

PZR ürünlerinin, aşağıdaki tabloya göre sekans cihazına yüklemesi yapıldı. İlave olarak bu ürünler 1 hafta +4°C'de, daha uzun süre için -20°C'de karanlık olacak şekilde saklanabilir.

Cihazın Modeli	Kullanılan Polimer	Yürütme Tamponu	Kapiller	Yürütme Programı
ABI 3130xL Genetic Analyzer	Pop7™	EDTA	36 cm	RapidSeq36 Sekans Analizi

3.5. DNA Dizi Analizinin Sonuçları

Dizileme işlemi sonuçlarına ait veriler, Chromas Lite 2.5 adlı yazılım programında değerlendirildi ve normal insan genomuna karşı NCBI (National Center for Biotechnology Information) veri tabanı baz alınarak karşılaştırıldı ve olası varyantlar tespit edildi.

3.6. Dosyaların Taranması

2017 - Temmuz 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nde *TTR* geni için DNA dizi analizi yapılan TTR-FAP ön tanılı hastaların dosya arşivleri kronolojik olarak tarandı.

3.7. Varyant Bulunan Hastaların Klinik Tablolarının Değerlendirilmesi

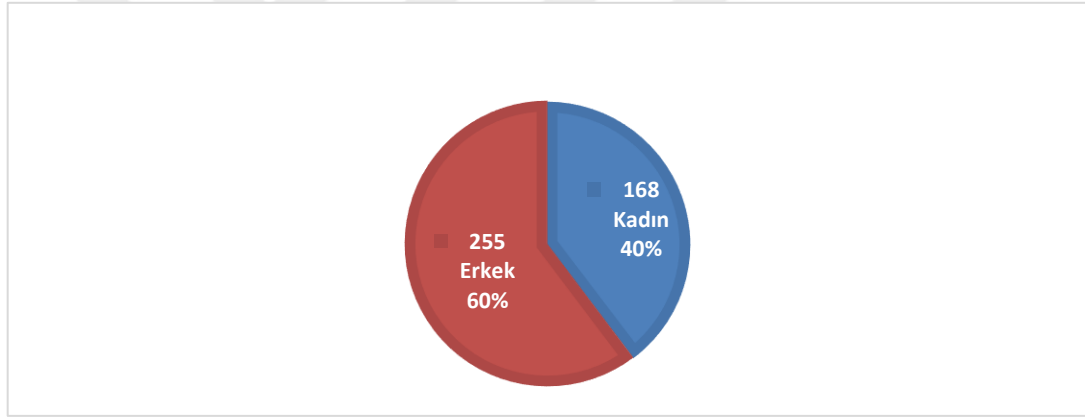
Dosyaları taranan hastalar; yaş, cinsiyet ve *TTR* geninde varyant olup olmadığı yönünden listelendi. Varyant tespit edilen hastalar yönlendirildikleri Anabilim Dalı hekimleri ve Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'nde görevlendirilmesi bulunan, testi yapan öğretim üyesi ile birlikte literatür bilgileri doğrultusunda klinik açıdan genotip-fenotip değerlendirilmesi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Değerlendirilmesi

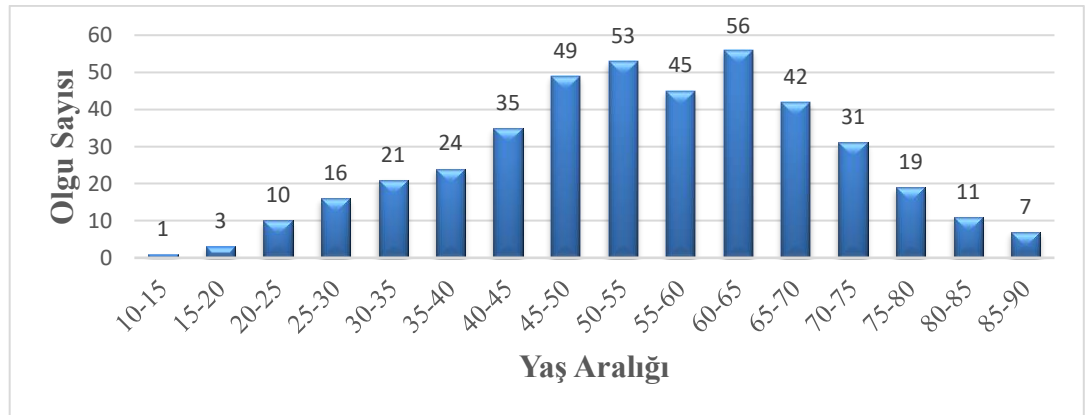
Bu proje, geriye dönük incelemeye dayalı retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, 2017- Temmuz 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'nde TTR-FAP ön tanısı almış ve hasta kabul kriterlerine uyan 423 hasta dahil edilmiştir.

İlk olarak olguların cinsiyet dağılımı araştırılmıştır. 423 kişilik hasta grubunda, 255 olgunun (%60 oranında) erkek ve 168 olgunun (%40 oranında) kadın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1.: Olguların cinsiyet dağılım grafiği

İkinci olarak olguların yaş ortalaması ve yaş dağılımları araştırılmıştır. Olguların yaş ortalaması 54'tür. Olguların yaş aralığı dağılımları ise şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



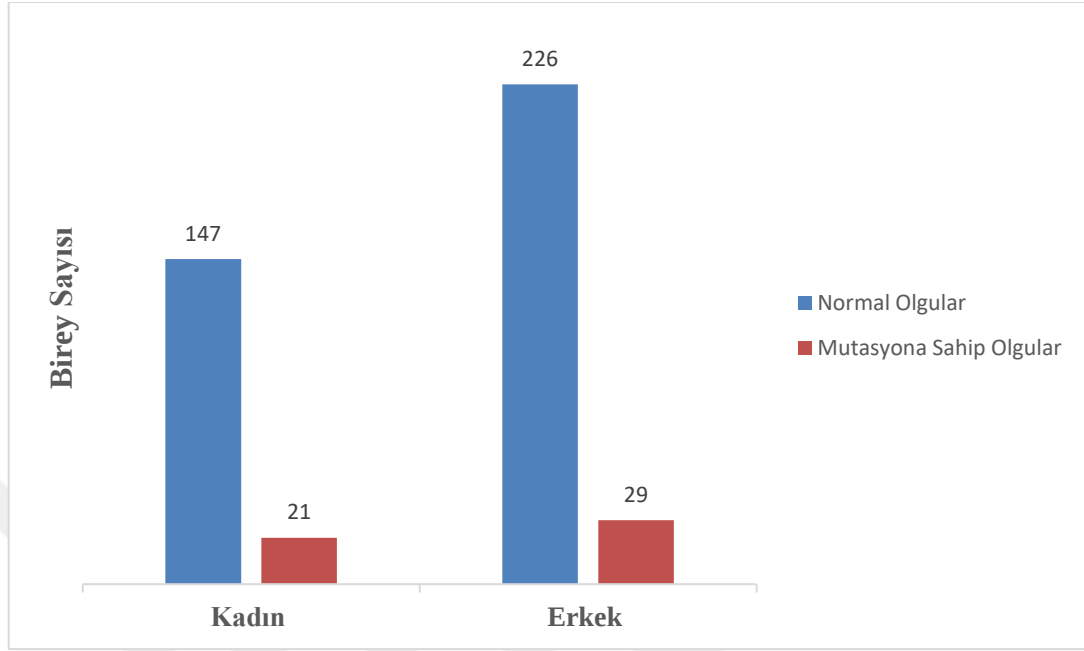
Şekil 4.2.: Olguların yaş aralığı dağılımı

Daha sonra olguların hangi birimlerden yönlendirildiği araştırılmıştır (Tablo 4.1.). Olguların çoğunlukla Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'ndan yönlendirildiği görülmüştür.

Tablo 4.1.: Olguların yönlendirildiği birimlere göre dağılımı

Olguyu Yönlendiren Birim	Erkek Hasta Sayısı	Kadın Hasta Sayısı
Çocuk Genetik	2	
Çocuk Nefroloji	2	
Çocuk Romatoloji		1
Dahiliye	5	1
Dermatoloji	1	
Endokrin ve Metabolizma		1
Fizik Tedavi Rehabilitasyon	2	
Genel Cerrahi		1
Hematoloji	2	1
Kardiyoloji	48	40
Nefroloji	1	1
Nöroloji	184	118
Ortopedi	1	
Ortopedi ve Nöroşirurji Servisi		1
Pediyatri Endokrinoloji	1	1
Pediyatri Servis	2	
Tıbbi Genetik	3	1
Transplantasyon	1	
Yoğun Bakım		1
Toplam Olgu Sayısı	255	168

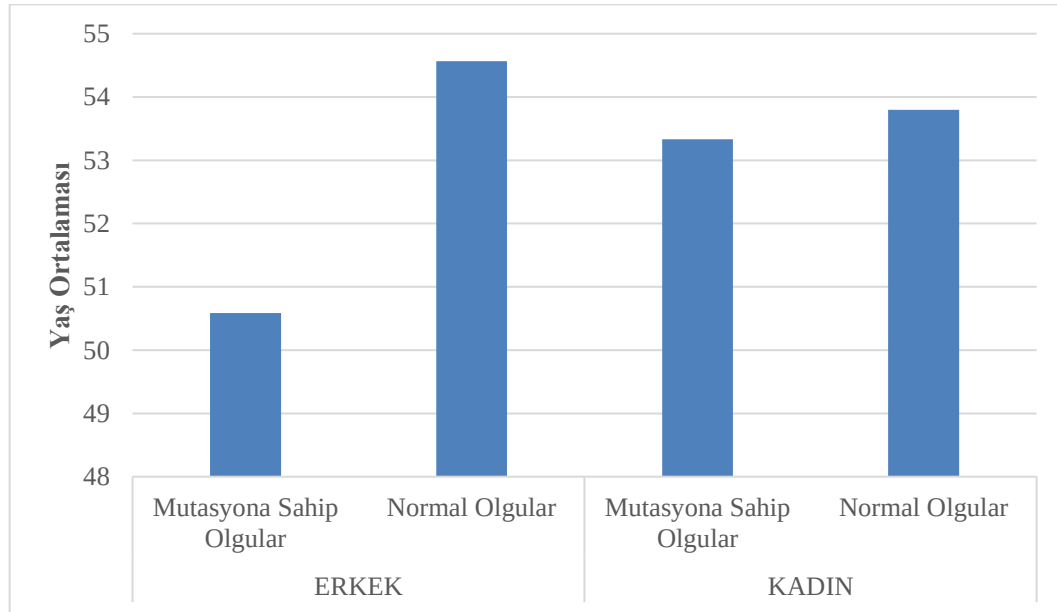
Son olarak mutasyon taşıyan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı araştırılmıştır. *TTR* geni açısından 255 erkek olgunun 29'u mutasyona sahipken 226 birey normal gözlemlenmiştir. 168 kadın olgunun ise 21'i mutasyona sahipken 147 birey normal gözlemlenmiştir. Olguların genetik test sonuçlarına göre dağılımı şekil 4.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3.: Olguların genetik test sonuçlarına göre dağılım grafiği

4.2. Normal Tespit Edilen Olgular

BLAST programı kullanılarak yapılan analizler sonucunda; 147'si kadın ve 226'sı erkek olmak üzere toplamda 373 olgu *TTR* geni açısından normal gözlemlenmiştir (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4.: Normal tespit edilen olguların cinsiyete göre yaş ortalaması grafiği

4.3. Mutasyon Tespit Edilen Olgular

BLAST programı kullanılarak yapılan analizler sonucunda; 21'i kadın ve 29'u erkek olmak üzere toplam 50 hastada *TTR* geninin ekzon 2 (benign), ekzon 3 (patojenik) ve ekzon 4 (benign) bölgelerinde varyantlar tespit edilmiştir. Bu hastaların kliniklerine ait bulgular tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.: Mutasyona sahip olguların klinik bulguları

Klinik Bulgular
Periferik sensorimotor ve otonomik nöropati
Otonom yetmezlik
Polinöropati
Kalp tutulumu ve karpal tünel sendrom başlangıç belirtileri
Renal tutulum
Bulantı ve kusma
Gastrointestinal sistem bozuklukları ve kaşeksi
Cinsel güçsüzlük problemleri

Ekzon 3'te tespit edilen varyant

TTR geninde varyant tespit edilen 50 olgunun 21'i, *TTR* geni için ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C (p.E109Q) varyantına sahiptir. Bu genotip, literatürde *TTR*-FAP [OMIM: 105210] hastalığı ile ilişkili patojenik bir varyant olarak bildirilmektedir. 21 olgunun 10'u kadın hastalardan ve 11'i erkek hastalardan oluşmaktadır.

p.E109Q genotipine sahip olgular, *TTR*-FAP şüphesiyle Nöroloji Anabilim Dalı'na bazı klinik bulgularla başvurmuşlardır. Bunlar;

- El ve ayaklarda uyuşukluk,
- El ve ayaklarda karıncalanma ve
- Nadiren kas güçsüzlüğüdür.

Multidisipliner sorgulama sonucu bu bulgulara ek olarak;

- İshal atakları,

- Görme kaybı,
- Aritmi,
- Sık idrar yolu enfeksiyonu eklenmiştir.

Bu olgular ile ilgili ilginç bir veri elde edilmiştir. Bu patojenik varyant, tek 1 aileye ait bireylerde saptanmıştır. İlk olarak 58 yaşındaki erkek olgunun Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurması sonucu hastanın anamnezi sırasında ailenin diğer bireylerinde de benzer klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Detaylı aile taramasından sonra p.E109Q patojenik varyantına sahip 21 olgunun tamamı, aynı sülaleden gelen ve 7 ayrı aileyi oluşturan bireylerden oluşmaktadır (Şekil 4.6.). Aile taraması sırasında bu 7 aileden oluşan sülalenin toplam birey sayısı ise 258 olarak tespit edilmiştir. Hastalara ulaşıldıkça bu ailenin genetik taraması devam etmektedir.

TTR geni için Ekzon 3'te saptanan bu patojenik varyanta sahip olgular; Nöroloji, Kardiyoloji ve Çocuk Genetik Anabilim Dalları'ndan yönlendirilmiştir.

Ekzon 2'de tespit edilen varyant

TTR geninde varyant tespit edilen 50 olgunun 25'inde, *TTR* geninde ekzon 2'de c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantı tespit edilmiştir. Tek nükleotid değişimi olan bu varyant, literatürde *TTR* geninin benign varyantı olarak bildirilmiştir.

Bu 25 olgunun 1 tanesinde 2 farklı varyant birden saptanmıştır. 26 yaşındaki bu erkek olgu, hem *TTR* geninde ekzon 2'de bulunan c.76G>A varyantına hem de *TTR* geninde ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C genotipine sahiptir. Ekzon 3'te belirlenen bu varyant, literatürde *TTR*-FAP (OMIM: 105210) hastalığı ile ilişkili patojenik bir varyant olarak bildirilmektedir.

İlave olarak 40 yaşındaki erkek 1 olguda, *TTR* geninin ekzon 1,2,3 ve 4 bölgelerinde klinik tanısı ile uyumlu olarak bir değişim saptanmamıştır. Ancak ekzon 2'nin 9 nükleotid önünde intronik bölgede c.70-9 T>C değişimi saptanmıştır. Bu değişim ClinVar veri tabanında muhtemelen benign (likely benign) olarak tanımlanmış ve bugüne kadar olan dönemde literatürde klinik ile ilişkilendirilmemiştir. Toplamda bu 26 olgunun 18'i erkek hastalar iken 8'i kadın hastalardan oluşmaktadır.

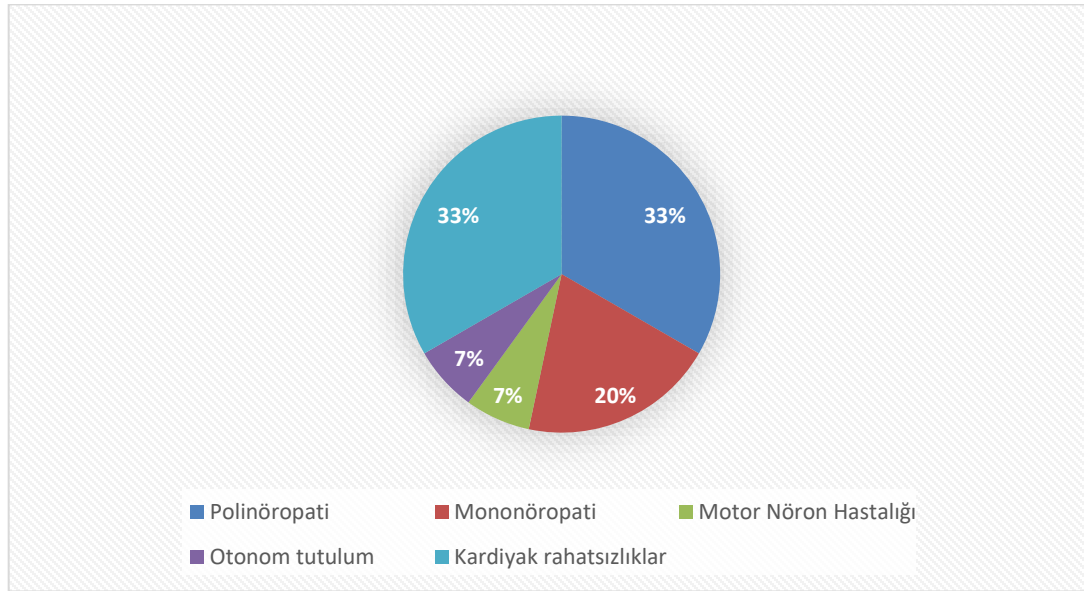
p.Gly26Ser varyantına sahip olgular, TTR-FAP şüphesiyle Nöroloji Anabilim Dalı'na bazı klinik bulgularla başvurmuşlardır. Bunlar;

- Parestezi,
- Hipoestezi,
- Otonom Semptomlar ve
- Egzersiz intoleransıdır.

Bir olgu ise ailesinde genetik mutasyon tespit edilmesi sebebiyle genetik taramaya alınmıştır fakat hastalık semptomu ile klinik bulgulara sahip değildir.

Bu p.Gly26Ser varyantını taşıyan olguların 5'inde polinöropati, 3'ünde mononöropati, 1'inde motor nöron hastalığı ve 1'inde otonom tutulum tespit edilmiştir. Polinöropati tanısı almış 5 olgudan 1'inde tipik olmayan kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi de mevcuttur.

5 olguya kardiyolojik araştırmalar sonucunda kalp yetmezliği ve disritmi gibi kardiyolojik tanılar konulmuştur (Şekil 4.5.). 6 olguya yapılan dudak ve mide biyopsi sonucu amiloid birikimi tespit edilmemiştir. Diğer p.Gly26Ser mutasyonu taşıyan 4 olgu ayrı tanı açısından takip edilmektedir.

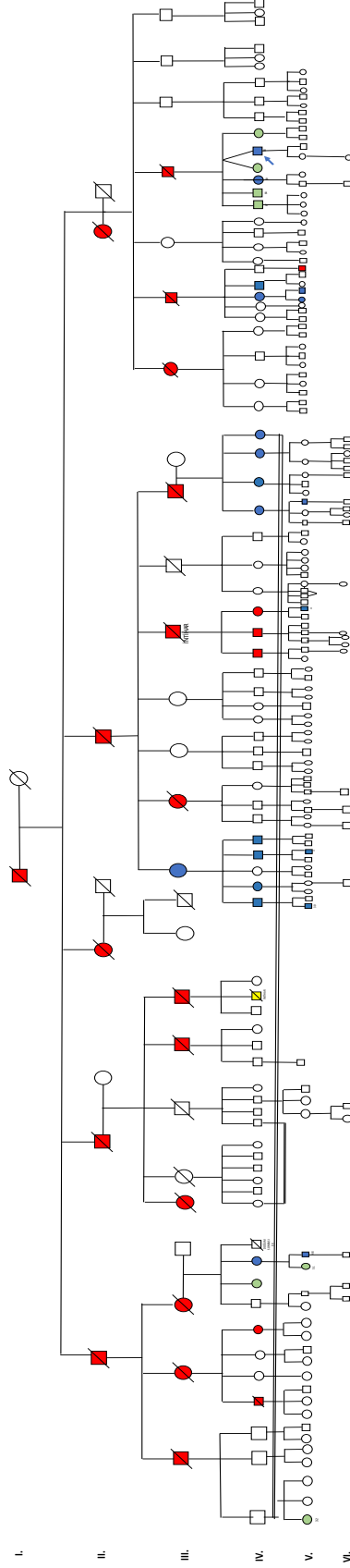


Şekil 4.5.: p.Gly26Ser varyantına sahip olguların klinik bulgularının dağılımı

TTR geni için Ekzon 2’de saptanan bu benign varyanta sahip olgular; Nöroloji, Kardiyoloji ve Dahiliye Anabilim Dalları’ndan yönlendirilmiştir.

Ekzon 4’te tespit edilen varyant

3 olgu, *TTR* geni için ekzon 4’te saptanan c.417G>A (p.Thr139=) genotipine sahiptir. Yapılan güncel literatür taramasında bu 3 olguda gözlenen bu tek nükleotid polimorfizminin aminoasit değişimine yol açmadığı, dolayısıyla bu genotipin klinik olarak bir önem teşkil etmediği belirtilmekte ve c.417G>A değişimi *TTR* geninin benign allelik varyantı olarak tahmin edilmektedir. Bu varyanta sahip 3 olgunun da cinsiyeti kadındır ve yaşları sırasıyla 53, 45 ve 35’tir.



MUTASYON ANALİZİ TIBBİ GENETİK LABINDA YAPILAN VE EKZON 3, c.325G> C, p.E109Q

MUTASYON ANALİZİ TIBBİ GENETİK LABINDA YAPILAN VE NORMAL ÇIKAN OLGULAR

TTR-FAP HASTASI OLDUĞU SÖYLENEN ANCAK TIBBİ GENETİK TANI MERKEZİNDE MUTASYON ANALİZİ ÇALIŞILMAMIŞ OLGULAR

TTR-FAP HASTASI OLMAYAN FAKAT BAŞKA BİR HASTALIĞI OLAN OLGULAR

TTR-FAP İLE İLGİLİ HERHANGİ BİR GENETİK ÇALIŞMA YAPILMAMIŞ OLGULAR

- TTR-FAP HASTASI GENETİK TANI MERKEZİ'NDE ÇALIŞILMIŞ VE PATOJENİK VARYANTI OLDUĞU TESPİT EDİLMİŞ OLGU SAYISI = 21
- 2017-2021 (TEMMUZ) ARASI TTR ÇALIŞILAN HASTA SAYISI TOPLAM = 423
- GENETİK TANI MERKEZİNDE ÇALIŞILMIŞ VE c.76G>A, p.Gly26Ser BENİNG VARYANTI TAŞIDIĞI TESPİT EDİLMİŞ OLGU SAYISI = 26
- GENETİK TANI MERKEZİNDE ÇALIŞILMIŞ VE c.417G>A, p.Thr139= BENİNG VARYANTI TAŞIDIĞI TESPİT EDİLMİŞ OLGU SAYISI = 3
- BU 7 AİLEDEN OLUŞAN SÜLALENİN TTR-FAP SOYAĞACINDA MEVCUT OLAN TOPLAM BİREY SAYISI: 258

Şekil 4.6.: p.E109Q patojenik varyanta sahip ailenin superpedigrisi

5. TARTIŞMA

TTR-FAP, ilerleyici sensorimotor ve otonomik polinöropati olarak ortaya çıkan, nadir görülen ve otozomal dominant kalıtılan sistemik bir hastalıktır (Adams ve ark., 2012). TTR-FAP, protein agregasyonuna ve amiloid fibrillerinin oluşumuna ve dolayısıyla amiloidoza yol açan TTR proteininin yanlış katlanmasından kaynaklanır (Benson ve Kincaid, 2007). Genellikle semptomların başlamasından itibaren 7-12 yıl içinde, çoğunlukla kardiyak işlev bozukluğu, enfeksiyon veya kaşeksiye bağlı olarak ölümle sonuçlanır (Adams ve ark., 2014). *TTR* geni, 18. kromozom tarafından kodlanan ve karaciğerde sentezlenen, tiroksini ve retinolü taşımak için kanda dolaşan bir tetramerik protein oluşturmak üzere bir araya gelen 127 aminoasitli bir polipeptittir. Günümüze kadar tanımlanmış 150'den fazla *TTR* gen mutasyonu vardır (Sekijima ve ark., 2018). Tüm dünyada en sık rastlanan Val30Met mutasyonu, hastalığın ilk kez tanımlandığı Portekiz dahil olmak üzere endemik bölgeler olan İsveç ve Japon popülasyonlarında da sık gözlenmektedir (Namiranian ve ark., 2020). Hastalığın prevalansı, endemik ve endemik olmayan ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. TTR-FAP'ın oldukça yaygın olduğu Portekiz'in bazı bölgelerinde prevalans, 1/1000 ile 1/10.000'dir. Japonya'nın bazı endemik bölgelerinde ise prevalans tahmini 0.99/1.000.000'dir (Çakar ve ark., 2019). Ancak endemik olmayan bölgelerden gelen TTR-FAP vakaları genetik ve klinik olarak daha çeşitlidir ve daha az belirgin fenotipik bulgulara sahiptir (Parman ve ark., 2016). Türkiye, TTR-FAP için endemik olmayan bir bölgedir. Bugüne kadar, Türkiye'den sınırlı sayıda TTR-FAP vakası bildirilmiştir (Durmus-Tekce ve ark., 2016) ve bu popülasyonda TTR-FAP'ın genotipik ve fenotipik özellikleri belirsizliğini korumaktadır. TTR-FAP, duysal ve motor nöropati, otonom nöropati, gastrointestinal bozukluk, kardiyomiyopati, nefropati veya oküler birikim ile ortaya çıkabilen çok semptomlu bir hastalıktır. Farklı TTR-FAP genotiplerine sahip hastalarda farklı semptomlar görülebilmektedir. Fenotipler her zaman tek tip değildir ve aynı aile içinde bile aynı mutasyonun farklı fenotipleri gözlenebilmektedir. Hastalıkla ilgili semptomların başlangıç yaşı, farklı popülasyonlar arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte, yaşamın ikinci ve dokuzuncu on yılı arasında değişmektedir (Sekijima ve ark., 2018).

TTR-FAP'ın tanısı; aile öyküsüne, yaygın bir aksonal polinöropatinin nörografik kanıtlarına, dokularda amiloid birikiminin tanımlanmasına ve *TTR* geni mutasyonunun saptanmasına dayanmaktadır. Sporadik vakalar veya tipik olmayan vakalarda, patolojik çalışmalar ile genetik tarama gibi teşhis araçlarına erişim sınırından dolayı hastalığın doğru tanısı yıllarca gecikmektedir (Planté-Bordeneuve ve ark., 2014). Dolayısıyla zamanında doğru tanıyı koymak, hastalığın gelişimi ve tedavi sürecini kontrol edebilmek için önemlidir (Conceição ve ark., 2016). TTR-FAP tanısı, genellikle anti TTR antikorlarına bağlanan amiloid birikintilerini gösteren patolojik biyopsiyle ve moleküler genetik test ile *TTR* geninde bir heterozigot patojenik varyantın tespit edilmesiyle belirlenmektedir. Kliniğe başvuran ve TTR-FAP'tan şüphelenilen olgular, bazı muayenelerden geçmektedir. Nörolojik muayene; ayaklarda sıcaklık ve ağrı tespitini etkileyen uzunluğa bağlı sensorimotor aksonal nöropatinin varlığını veya yokluğunu göstermelidir. Kapsamlı olarak hasta SSR ile elektromiyografik testler, kantitatif duysal testler, kalp hızı derin nefes alma ve fiziksel belirtilerle belirlenen diğer otonomik testleri içerebilen tam bir nörolojik muayeneden geçmelidir. Kardiyak değerlendirme; EKG, ekokardiyografi, BNP ile troponin ölçümü ve seçilmiş vakalarda kardiyak manyetik rezonans, kemik izleyicileri ile sintigrafi ve holter izlemeyi içermelidir. Amiloid fibrillerinin düzensiz dağılımı negatif sonuçlara yol açabilse de, bu incelemenin ardından hastaya *TTR* geni için DNA dizi analizi ve patolojik doku biyopsisi yapılmalıdır.

Türkiye'de yapılan bir çalışmadaki hastaların çoğu, Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra diğer Balkan ülkeleriyle karşılıklı yapılan insan değişimleri sonucu ülkeye giren göçmenlerin soyundan gelen Türklerin yerleştiği bir Trakya bölgesi olan ülkenin Batı veya Kuzeybatı kesiminden gelmektedir. Bu çalışmada beş farklı genetik mutasyon (Val30Met, Glu89Gln, Gly53Glu, Glu54Gly ve Gly47Glu) taşıyan ve akraba olmayan dokuz aileden 17 olgu tanımlamışlardır. En sık karşılaştıkları mutasyonlar ise Val30Met ve Glu89Gln idir. 48 ve 60 yaşlarındaki semptomatik bireyler olan iki olguda homozigot Val30Met mutasyonu tespit edilmiştir. Her ikisinde de uzunluğa bağımlı duysal-motor aksonal polinöropati ve otonomik nöropati ve 1 olguda vitreus opasitesi saptanmıştır. Buna bağlı olarak, mutant genin homozigotluğunun, vitreus opaklığının yüksek oluşumu dışında, hastalığın klinik fenotipini etkilemediği sonucuna varmışlardır (Sandgren ve

ark., 1990). Yine bu çalışmada TTR-FAP semptomlarının başlangıç yaşı, olgular arasında farklılık göstermiştir. Semptom başlangıcındaki ortalama yaş 40.4 yıl (dağılım 21-66 yıl) olarak hesaplanmıştır. Val30Met mutasyonu olan hastalar için ortalama başlangıç yaşı 54.5 yıl (dağılım 44-66 yıl) olarak tespit edilmiştir. Gly47Glu, Glu54Gly ve Gly53Glu mutasyonları olan hastalar için hastalık başlangıç yaşı erken başlangıç eğilimi göstermiştir ve ortalama 22-39 yıl arasında değişmektedir. Literatürle orantılı olarak, Glu54Gly ve Gly47Glu mutasyonları erken başlangıçlı ve hızlı progresyonlu agresif bir TTR-FAP formu ile ilişkilendirilmiştir (Kim ve ark., 2005; Haagsma ve ark., 2004). Bu çalışmada endemik olmayan diğer bölgelerle tutarlı bir şekilde erkek baskınlığı gözlenmiştir (Ando ve ark., 2013; Durmuş-Tekçe ve ark., 2016).

Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada ise ortalama 18 yıldır izlenen biventriküler konsantrik hipertrofiye sahip erkek olguda, *TTR* geninde gözlenen His90Asn varyantıyla birlikte diğer amiloidojenik olmayan varyantlar araştırılmıştır. Literatürde His90Asn varyantının klinik önemi belirsizliğini korumaktadır ve non-amiloidojenik varyant olarak tanımlanmaktadır (Jimenez-Zepeda ve ark., 2015). His90Asn gibi non-amiloidojenik sınıflandırılan, patojenite riski bulunan ve nadir rastlanan varyant taşıyıcılarının kardiyolojik rutin takipleri kritik önem taşıyabilmektedir. Bu çalışmanın neticesinde His90Asn varyantının kardiyak amiloidozdaki patojenik etkisiyle ilgili literatürde eksik verilerin olduğu tespit edilmiştir. Yine bu yapılan çalışmada, esas olarak nadir gözlenen ve *in siliko* analizlerle patojenik olduğu düşünülen non-amiloidojenik varyantların amiloidoz patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Fakat bu hipotezi destekleyebilmek adına deneysel ve rutin takipli klinik araştırmaların devamının gelmesi gerekmektedir (Bayrak ve ark., 2020).

2016 yılında yapılan bir araştırmada, Türkiye’de teşhis edilen semptomatik TTR-FAP vakalarının sayısı 20-30 iken, *TTR* gen mutasyonunun asemptomatik taşıyıcılarının sayısı ise 16 olarak bulunmuştur. Hasta kohortunun yaş aralığı ise 21-66 yıl olarak teşhis edilmiştir (Parman ve ark., 2016).

Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada, TTR-FAP ön tanısı almış 423 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 50 tanesinde patojenik ve benign mutasyonlar tespit edilmiştir. Mutasyona sahip 50 olgunun 21 tanesinde, *TTR* geni için ekzon 3’te

heterozigot c.325 G>C (p.E109Q) varyantı tespit edilmiştir. Bu genotip, literatürde TTR-FAP hastalığı ile ilişkili patojenik bir varyant olarak bildirilmektedir. Bu patojenik varyanta sahip olguların hepsi tek bir ailenin üyeleridir. Bu aileden detaylı soy ağacı çıkarılmış ve ulaşılabilen aile üyelerine moleküler test yapılmıştır. Ailenin üyelerine hala ulaşılmaya devam etmektedir.

50 olgunun 25 tanesinde, *TTR* geninde ekzon 2'de saptanan c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantı tespit edilmiştir. Tek nükleotid değişimi olan bu genotip, literatürde *TTR* geninin benign varyantı olarak bildirilmiştir. Bu 25 olgunun 1 tanesi hem *TTR* geninde ekzon 3'te heterozigot c.325 G> C varyantına hem de *TTR* geninde ekzon 2'de c.76G>A varyantına sahiptir. İlave olarak 1 olguda, ekzon 2'nin 9 nükleotid önünde intronik bölgede c.70-9 T>C değişimi saptanmıştır. Bu değişim literatürde muhtemelen benign (likely benign) olarak tanımlanmış ve bugüne kadar olan dönemde literatürde klinik ile ilişkilendirilmemiştir.

TTR geninde ekzon 2'de saptanan c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantını detaylı inceleyecek olursak, literatürde benign olarak düşünülen, ilave olarak koruyucu bir faktör olabileceği tartışılan p.Gly26Ser mutasyonunun hastalıkla ilişkili olabileceği, ve buna bağlı olarak hastaların polinöropati, nöropati veya kardiyak semptomlarıyla bağlantısı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu düşünceye, literatürde benign olarak tanımlanmış bu varyanta sahip olgularımızın polinöropati ilişkili klinik bulgulara sahip olmasından dolayı ulaşılmıştır. Bu çelişkili iki sonucu araştırabilmek için sonraki çalışmamızda, sağlıklı popülasyonda p.Gly26Ser varyantının sıklığının araştırılmasını hedefledik.

Ayrıca 2019 yılında yapılan bir çalışmaya göre, *TTR* geninde p.Gly26Ser varyantının amiloid oluşumu açısından önemini belirlemenin gerekliliği vurgulanmıştır. Otonomik semptomları olan küçük lif nöropatisi vakalarında, p.Gly26Ser sıklığının sağlıklı kontrollere göre %40'a kadar anlamlı derecede daha yüksek olabileceğine dair bazı kanıtlar tespit edilmiştir (Levine ve Bland, 2018). Bu p.Gly26Ser varyantı ile nöropati gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, *TTR* yabanıl tip kardiyomiyopati hastalarından oluşan bir kohortta, deneklerin %7'sinde ve sağlıklı kontrollerin %12'sinde p.Gly26Ser polimorfizmi tespit

edilmiştir (Sikora ve ark., 2015) ve buna bağlı olarak bu çalışmanın yazarları, p.Gly26Ser varyantının bir koruyucu faktör olabileceğini tartışmışlardır (Thimm ve ark., 2019).

50 olgunun 3 tanesi ise *TTR* geni için ekzon 4'te saptanan c.417G>A (p.Thr139=) genotipine sahiptir. Yapılan güncel literatür taramasında gözlenen bu tek nükleotid polimorfizminin *TTR* geninin benign allelik varyantı olarak tahmin edilmektedir.

TTR-FAP, tedavi edilmediği takdirde ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. İdiyopatik polinöropati, sıklıkla bilateral karpal tünel sendromu, otonom semptomların varlığı, motor nöron olarak izlenen ama klinik takiplerinde polinöropati veya otonom yakınması olan, aile öyküsü olan ve son olarak standart immün tedaviye yanıt vermeyen CIDP tanısı alan vakalarda TTR-FAP düşünülmelidir ve olgulara erken tanı konulabilmesi için *TTR* geni için DNA dizi analizi yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmaya dahil edilen 423 olgunun 50 tanesinde patojenik ve benign mutasyonlar tespit edilmiştir. Mutasyona sahip 50 olgunun 21 tanesinde, *TTR* geni için ekzon 3'te heterozigot c.325 G>C (p.E109Q) varyantı tespit edilmiştir. Bu genotip, literatürde *TTR*-FAP hastalığı ile ilişkili patojenik bir varyant olarak bildirilmektedir. Bu patojenik varyanta sahip 21 olgunun tamamı, aynı sülaleden gelen 7 aileyi oluşturan bireylerden oluşmaktadır.

50 olgunun 25 tanesinde, *TTR* geninde ekzon 2'de saptanan c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantı tespit edilmiştir. Tek nükleotid değişimi olan bu genotip, literatürde *TTR* geninin benign varyantı olarak bildirilmiştir. Bu 25 olgunun 1 tanesi hem *TTR* geninde ekzon 3'te heterozigot c.325 G> C varyantına hem de *TTR* geninde ekzon 2'de c.76G>A varyantına sahiptir. İlave olarak 1 olguda, *TTR* geninin ekzon 1,2,3 ve 4 bölgelerinde klinik tanısı ile uyumlu olarak bir değişim saptanmamıştır fakat ekzon 2'nin 9 nükleotid önünde intronik bölgede c.70-9 T>C değişimi saptanmıştır. Bu değişim literatürde muhtemelen benign (likely benign) olarak tanımlanmış ve bugüne kadar olan dönemde literatürde klinik ile ilişkilendirilmemiştir.

TTR geninde ekzon 2'de saptanan c.76G>A (p.Gly26Ser) varyantı, benign olarak bilinmesine rağmen yapılan bazı çalışmalarda bu varyantın aslında polinöropati geliştirdiği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla ekzon 2'de belirlenen bu varyantın belki de benign olamayabileceği ile ilgili soru işaretleri vardır.

50 olgunun 3 tanesi ise *TTR* geni için ekzon 4'te saptanan c.417G>A (p.Thr139=) genotipine sahiptir. Yapılan güncel literatür taramasında gözlenen bu tek nükleotid polimorfizminin aminoasit değişimine yol açmadığı dolayısıyla bu genotipin klinik olarak bir önem teşkil etmediği belirtilmekte ve c.417G>A değişimi *TTR* geninin benign allelik varyantı olarak tahmin edilmektedir.

TTR-FAP'ın Türkiye'deki prevalansı bilinmediği için bu yaptığımız çalışma, gelecekteki klinik araştırmalara ışık tutarak prevalansın belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Ackermann EJ, Guo S, Booten S, Alvarado L, Benson M, Hughes S, Monia BP. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):43-44.

Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30:481–9.

Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25:564–572.

Adams D, Lozeron P, Theaudin M. Regional difference, and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19 (Suppl 1):61–64.

Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1): S14–S26.

Adams D, Theaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14:435.

Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013; 6:129–139.

Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl* 1976; 590:1–64.

Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31.

Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y. A different amyloid formation

mechanism:de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. Transplantation. 2004; 77:345–349.

Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical, generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952; 75:408-427.

Bayrak A E, Çelebi G, Eroğlu E, Kahveci G, Bayrak F. Bioinformatic Analysis of Non-Amyloidogenic Transthyretin Gene Variants and Clinical Importance of His90Asn Variant. Journal of Advanced Research in Health Sciences. 2020;3(3):102-113.

Benson M. Genetics: Clinical Implications of TTR Amyloidosis. Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure and Biological Functions. Edited by: Richardson SJ, Cody V. Berlin: Springer; 2009;173-189.

Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve 2007; 36:411–423.

Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, Sloop KW. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. Muscle Nerve 2006; 33:609- 618.

Benson MD, Smith RA, Hung G, Kluge-Beckerman B, Showalter AD, Sloop KW, Monia BP. Suppression of choroid plexus transthyretin levels by antisense oligonucleotide treatment. Amyloid 2010; 17:43-49.

Bonaiti B, Olsson M, Hellman U, Suhr O, Bonaiti-Pellie C, Planté-Bordeneuve V. TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance? Eur J Hum Genet. 2010; 18: 948-952.

Brett M, Persey MR, Reilly MM, Revesz T, Booth DR, Booth SE, Hawkins PN, Pepys MB, Morgan-Hughes JA. Transthyretin Leu12Pro is associated with systemic, neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. Brain. 1999;122(Pt 2):183–190.

Buades Reines J, Ripoll Vera T, Uson Martin M, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llätzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:29.

Butler JS, Chan A, Costelha S, Fishman S, Willoughby JL, Borland TD, Milstein S, Foster DJ, Goncalves P, Chen Q, Qin J, Bettencourt BR, Sah DW, Alvarez R, Rajeev KG, Manoharan M, Fitzgerald K, Meyers RE, Nochur SV, Saraiva MJ, Zimmermann TS. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23:109-118.

Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Deymeer F, Oflazer-Serdaroglu P, Parman YG. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy: In the Light of New Developments. *Turkish J Neurol* 2017; 23:105-111.

Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman YG. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;56(2):150-156.

Cappellari M, Cavallaro T, Ferrarini M, Cabrini I, Taioli F, Ferrari S, Merlini G, Obici L, Biani C, Fabrizi GM. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. 2011;16(2):119–129.

Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med* 2010; 8:74.

Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015; 21:282-292.

Castro J, Miranda B, Castro I, Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clinical Neurophysiology* 2016;127(5):2222-7.

Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler. Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(Suppl 2):1-34.

Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceição I, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Grogan DR. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260:2802–2814.

Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79:785–792.

Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007; 35: 116-118.

Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):5-9.

Cortese A, Russo M, Obici L, Cavallaro T, Fabrizi GM, Manganelli F, Santoro L, Luigetti M, Sabatelli M, Schenone A, Grandis M, Mauro A, Pradotto LG, Mazzeo A, Gentile L, Piscosquito G, Calabrese D, Vita G, Merlini G, Pareyson D. An observational study on tafamidis for transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy in Italy 2015;20(S1).

Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, Manganelli F, Santoro L, Cavallaro T, Fabrizi GM, Schenone A, Grandis M, Gemelli C, Mauro A, Pradotto LG, Gentile L, Stancanelli C, Lozza A, Perlini S, Piscosquito G, Calabrese D, Mazzeo A, Obici L, Pareyson D. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol*. 2016; 263:916–924.

Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shirieda K, Fujimoto T, Matsukura S. Detection of three transthyretin gene mutations in familial amyloidotic polyneuropathy by analysis of

DNA extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *J Neurol Sci* 1997;150(2): 143-8.

Dorus, S., Vallender, E. J., Evans, P. D., Anderson, J. R., Gilbert, S. L., Mahowald, M., Wyckoff, G. J., Malcom, C. M., Lahn, B. T. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* 119: 1027-1040, 2004.

Du K, Xu K, Chu X, et al. Vagus nerve ultrasound in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A pilot study. *J Neuroimaging*. 2022;32(2):285-291.

Durmuş-Tekçe H, Matur Z, Atmaca M, Poda M, Cakar A, Hidir U, Oflazer-Serdaroglu P, Deymeer F, Parman YG. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey. *Neuromuscul Disord*. 2016; 26:441–446.

Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Grateau G, Delpech M, Valleix S. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu) *Neurology*. 2001; 57:135–137.

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, et al: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008, 29: 270-276.

Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, Furtado E, Barroso E, Daniel J, Samuel D, Adam R, Karam V, Poterucha J, Lewis D, Ferraz-Neto BH, Cruz MW, Munar-Ques M, Fabregat J, Ikeda S, Ando Y, Heaton N, Otto G, Suhr. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? 2015; 99:1847–1854.

Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:347–361.

Gagliardi C, Perfetto F, Lorenzini M, Ferlini A, Salvi F, Milandri A, Quarta CC, Taborchi G, Bartolini S, Frusconi S, Martone R, Cinelli MM, Foffi S, Reggiani MLB, Fabbri G, Cataldo P, Cappelli F, Rapezzi C. Phenotypic profile of Il68Leu transthyretin

amyloidosis: an underdiagnosed cause of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20:1417–1425.

Haagsma EB, Hawkins PN, Benson MD, Lachmann HJ, Bybee A, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy with severe renal involvement in association with transthyretin Gly47Glu in Dutch, British and American-Finnish families. *Amyloid* 2004; 11:44–9.

Hammarström P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science.* 2001; 293:2459–62.

Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128:206–210.

Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG; Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77:64–71.

Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, Andersen O, Karlberg I, Norden G, Nakazato M, Hawkins P, Richardson S, Pepys M. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30) *Clin Genet.* 1991; 40:242–246.

Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology.* 2002; 58: 1001-1007.

Jimenez-Zepeda VH, Bahlis NJ, Gilbertson J, Rendell N, Porcari R, Lachmann HJ, et al. A novel transthyretin variant p.H110D (H90D) as a cause of familial amyloid polyneuropathy in large Irish kindred. *Amyloid* 2015;22(1):26-30.

Jimenez-Zepeda VH, Bahlis NJ, Gilbertson J, Rendell N, Porcari R, Lachmann HJ, et al. A novel transthyretin variant p.H110D (H90D) as a cause of familial amyloid polyneuropathy in a large Irish kindred. *Amyloid* 2015;22(1):26-30.

Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, Tominaga T, Itoyama Y, Ikeda S. Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:1463–1466.

Kim HS, Kim SM, Kang SW, et al. An aggressive form of familial amyloid polyneuropathy caused by a Glu54Gly mutation in the transthyretin gene. *Eur J Neurol* 2005; 12:657–9.

Kocabaş GÜ, Kocabaş U, Gültekin N. Kardiyak Amiloidoz; Patofizyoloji, Teşhis ve Tedavi. Gültekin N, editör. İnfiltratif Kardiyomiyopatiler, Lizozomal Depo Hastalıkları, Mitokondriyal ve Genetik Mutasyonlara Bağlı Kardiyomiyopatiler. Ankara: Türkiye Klinikleri 2018; p.11-22.

Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Mukai E, Ando Y, Ikeda S, et al. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2004; 63:129–138.

Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Kawanami T, Kato T, Yamamoto M, Sobue G. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:152–158.

Kollmer J, Sahm F, Hegenbart U, Purucker JC, Kimmich C, Schönland SO, et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology* 2017;89(5):475-84.

Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 1067-1071.

Levine T, Bland R. Incidence of nonamyloidogenic mutations in the transthyretin gene in patients with autonomic and small fiber neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2018;57(1):140–142.

Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*. 2007; 14:277–282.

Lobato L, Beirao I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimaraes S, Sousa A, Noel LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:532–538.

Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1337-1346.

Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1539–1545.

Lunn M, Hanna M, Howard R, Parton M, Rahman S, Reilly M, et al. Nerve and muscle disease. In: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S editor(s). *Neurology: A Queen Square Textbook*. 2nd Edition. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2016:391-473.

Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD012395.

Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, Dias D, Pessegueiro H, Correia M, Coelho T. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86:159–167.

Mariani LL, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, Algalarrondo V, Denier C, Adam C, Nicolas G, Samuel D, Slama MS, Lacroix C, Misrahi M, Adams D French Familial Amyloid Polyneuropathies Network Study Group. Genotype-phenotype

correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. 2015; 78:901–916.

Marta A, Vieira R, Figueiredo A, et al. Ahmed valve for secondary glaucoma in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Eye (Lond)*. 2022;36(1):111-118.

Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, et al. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology* 2017;88(23):2192-2197.

Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Judge DP, Lenihan DJ, Gottlieb SS, Shah SJ, Steidley DE, Ventura H, Murali S, Silver MA, Jacoby D, Fedson S, Hummel SL, Kristen AV, Damy T, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Mundayat R, Suhr OB, Waddington Cruz M, Rapezzi C T HAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:161–172.

Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, Minutoli F, Stancanelli C, Gentile L, Baldari S, Carerj S, Toscano A, Vita G. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(Suppl 2): S39–S48.

Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, Packman J, Tripp T, Grogan DR. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc* 2013; 6(6):1011–1020.

Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Sekijima Y, Washimi Y, Shimizu Y, Ando Y, Benson MD, Ikeda S. Biochemical characteristics of variant transthyretins causing hereditary leptomeningeal amyloidosis. *Amyloid*. 2005; 12: 216-225.

Namiranian D, Chalk C, Massie R. Poor Yield of Routine Transthyretin Screening in Patients with Idiopathic Neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(6):816-819.

Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33:571–579.

Nelson LM, Penninga L, Sander K, Hansen PB, Villadsen GE, Rasmussen A, Gustafsson F. Long-term outcome in patients treated with combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic cardiomyopathy. *Clin Transplant* 2013; 27:203-209.

Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, Perlini S, Saraiva MJ, Merlini G. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):34- 36.

Obici L, Merlini G. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(9):1239–1251.

Olsson M, Jonasson J, Cederquist K, Suhr OB. Frequency of the transthyretin Val30Met mutation in the northern Swedish population. *Amyloid* 2014; 21:18–20.

Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):2982.

Parman YG, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltscheva V, Suhr OB, Coelho T. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1): S3–S13.

Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, Said G. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) *Neurology*. 2007;69(7):693–698.

Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, Azoulay D, Feray C, Damy T, Lefaucœur JP. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol*. 2017; 264:268–276.

Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10 (12):1086–1097.

Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2014; 261:1227–1233.

Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Turki SA, Dominiczak A, Morris A, Porteous D, Smith B, Stratton MR, Hurles ME, et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet.* 2016; 48:126–33.

Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013; 34:520–8.

Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A. Transthyretin-related amyloidosis, and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 398-408.

Refetoff S, Marinov VS, Tunca H, Byrne MM, Sunthornthepvarakul T, Weiss RE. A new family with hyperthyroxinemia caused by transthyretin Val109 misdiagnosed as thyrotoxicosis and resistance to thyroid hormone--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9):3335-40.

Riboldi G, Del Bo R, Ranieri M, Magri F, Sciacco M, Moggio M, Bresolin N, Corti S, Comi GP. Tyr78Phe Transthyretin Mutation with Predominant Motor Neuropathy as the Initial Presentation. *Case Rep Neurol* 2011; 3:62-68.

Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, Labbe A, Baudouin C, Barreau E, Theaudin M, Lacroix C, Guiochon-Mantel A, Benmalek A, Labetoulle M, Adams D. Potential Role of In Vivo Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134:983–989.

Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Human Mutation* 2014;35(9): E2403-12.

Şahin E, Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman YG. A Val30Met sporadic familial amyloid polyneuropathy case with atypical presentation: upper limb onset of symptoms. *Acta Neurol Belg*. 2019 Dec;119(4):627-628.

Sandgren O, Holmgren G, Lundgren E. Vitreous amyloidosis associated with homozygosity for the transthyretin methionine-30 gene. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1584-6.

Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001;17(6):493-503

Schmidt HH, Nashan B, Pröpsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, Böker K, Pichlmayr R, Manns MP. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 30:293-298.

Sebastião MP, Lamzin V, Saraiva MJ, Damas AM. Transthyretin stability as a key factor in amyloidogenesis: X-ray analysis at atomic resolution. *J Mol Biol*. 2001; 306:733-44.

Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety, and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22:79-83.

Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis, and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6.

Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2021 Jun 17]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:1036-1043.

Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1805-1813.

Sikora J, Logue M, Chan G, Spencer B, Prokaeva T, Baldwin C, et al. Genetic variation of the transthyretin gene in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) *Human Genetics.* 2015;134(1):111–121.

Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, Bettencourt BR, Karsten V, Dyck PJ. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci.* 2014; 344:121–128.

Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition, and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994; 235: 479-485.

Thimm A, Bolz S, Fleischer M, et al. Prevalence of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy in idiopathic progressive neuropathy in conurban areas. *Neurol Res Pract.* 2019; 1:30.

Tojo K, Sekijima Y, Machida K, Tsuchiya A, Yazaki M, Ikeda S. Amyloidogenic transthyretin Val30Met homozygote showing unusually early-onset familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2008; 37:796–803.

Tripathy K, Chawla R, Selvan H, Venkatesh P. Ocular Manifestations of Familial Transthyretin Amyloidosis. *Am J Ophthalmol.* 2018; 186:169–170.

Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione PP, Dogan A, Nedelec B, et al. Hereditary Systemic Amyloidosis Due to Asp76Asn Variant β 2-Microglobulin. *New England Journal of Medicine* 2012;366(24):2276-83.

Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A: Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst.* 2004, 9: 232-241.

Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114:4957–9.

Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG; FAPWTR. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):193-195.

Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a singlecenter experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007; 7:2597-2604.

Yoshinaga T, Takei Y, Katayanagi K, Ikeda S. Postmortem findings in a familial amyloid polyneuropathy patient with homozygosity of the mutant Val30Met transthyretin gene. *Amyloid*. 2004; 11:56–60.

Zouari HG, Ng Wing Tin S, Wahab A, Damy T, Lefaucheur JP. Assessment of autonomic innervation of the foot in familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):94–e10.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MERVE SULTAN	Uyruğu	
Soyadı	EMBEL	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans		
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: