

Herediter Ataksiler

Doç.Dr. Filiz KOÇ
Arş.Gör.Dr. Pınar Bengi BOZ

1. GİRİŞ

Ataksi, serebellum ve bağlantılarından, omurilik tutulumundan veya periferik duyuusal kayıplardan kaynaklanan denge ve koordinasyon kaybı olarak tanımlanır. Ataksiler konjenital, hereditör, non-hereditör ve semptomatik olarak sınıflanabilir¹.

Hereditör ataksiler, mendelian kalıtıma göre otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı olarak kalıtılabilir. Hastalığın kesin tanısı moleküler çalışmalara dayanır. Elektrofizyolojik çalışmalar ve diğer laboratuvar veriler tanıya yardımcı yöntemlerdir.

Bu derlemede hereditör ataksilerin klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri gözden geçirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Serebellar ataksi, serebellum ve ilgili yollardaki değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan denge ve koordinasyon kaybı olarak tanımlanabilir. Heredodejeneratif zeminde gelişen bu tablolarda, ataksi hastalığının majör özelliği olabilir veya çeşitli klinik semptomlardan biri olarak karşımıza çıkabilir.

2.1. Ataksilerin sınıflanması

19. yüzyılın sonundan modern genetik devrimine kadar nörologlar kalıtsal ataksileri hastalığın başlangıç yaşı, progresyonu, kalıtım şekli ve klinik bulgularını gözönüne alarak anlamaya ve sınıflandırmaya çalışmıştır.⁴ İlk kez 1982 yılında Anita Harding kalıtım şekli ve klinik özellikleri temel olarak ataksilerle ilgili o gün koşullarında oldukça dikkat çeken sınıflamasını yapmıştır. Fakat son yıllarda tıp alanındaki hızlı gelişmeler ve genetik çağının yaptığı katkılar doğrultusunda bu sınıflama güncelliğini kaybetmiş yerini

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

sürekli gözden geçirilip güncellenen sınıflamalara bırakmıştır³.

Ataksiler konjenital, herediter, sporadik ve non herediter (enfeksiyonlar, toksinler ve ilaçlar, sistemik nedenler gibi) olarak sınıflanabilir (Tablo I)¹.

Tablo I. Ataksilerin Sınıflaması⁵

| | | | |
|---|---|--|---|
| <p>A. Herediter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otozomal Dominant - Otozomal Recessif - X'e bağlı <p>B. Konjenital</p> <ul style="list-style-type: none"> - DNA tamir defekti - Metabolik bozukluk - Mitokondriyal - Multisistem bozukluk <p>C. İmmün</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut serebellar ataksi - Miller-Fisher send. - Multipl skleroz - Opsoklonus-myoklonus - Paraneoplastik <p>D. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akut ataksi: Viral - Creutzfeldt-Jakob - Menenjit | <p>E. Kitle Lezyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abseler - Neoplazm - Sarkoidoz <p>F. Paroksizmal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsi - Herediter - Migren <p>G. Polinöropati</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-MAG Sendromu - GALOP Sendromu - Duysal nöronopati <p>H. Supratentoriyal Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yürüme bozuklukları - Ekstrapiramidal send. - Hidrosefali | <p>I. Sistemik nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiloid - Otoimmünite <p>Endokrine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoparatiroidizm - Tiroid bozuklukları <p>GIS bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Çölyak hastalığı; - Sprue - Vitamin E Malabs. - Whipple hastalığı <p>İ. Travma</p> <p>J. Vasküler</p> <p>K. Vestibüler</p> | <p>L. Toksinler ve İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etanol <p>- İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiepileptik ajanlar - Fenitoin <p>- Lityum</p> <p>- Antineoplastikler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiodaron - Siklosporin <p>- Metronidazol</p> <p>- Toksinler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Siyanid (duysal) <p>- Ağır metaller</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurşun - Civa |
|---|---|--|---|

2.1.1. Kalıtsal ataksiler

Kalıtsal ataksiler, mendelian kurallarına göre OD, OR ve X'e bağlı olarak kalıtılabilir (Tablo II,III,IV,V,VI).

2.1.1.1. Otozomal resesif ataksiler

OR kalıtılan ataksilerde klinik bulgular çocukluk ve erken erişkin döneminde başlamakla birlikte nadiren ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Bu ataksi tipinde birçok ailede yalnızca aile fertlerinden biri hasta olup tipik olarak ebeveynler heterozigot oldukları için semptom göstermezler.⁶ Her bir çocukta

hastalık gelişme oranı % 25'dir¹. Tablo-II'de OR kalıtılan ataksiler sınıflandırılmış olup günlük pratiğimizde görece sık karşılaştığımız hastalıklar aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca hastalıkların özellikleri karşılaştırılmalı olarak Tablo V'de sunulmuştur.

Tablo II. Otomozol resesif kalıtılan herediter ataksiler.

| | |
|---|---|
| ARCA1 (SCAR8): SYNE1; 6q25 | İşitme kaybı ve optik atrofi (SCAR3): 6p21 |
| ARCA2 (SCAR9): CABC1; 1q42 | Hipogonadizm |
| Ataksi-oküomotor apraksi 1 (AOA1): Aprataksin; 9p13 | İnfanıl Başlangıçlı Spinocerebellar Ataksi: Twinkle; 0q24 |
| Ataksi-oküomotor apraksi 2 (SCAR1): Senataksin; 9q3 | Karak: PLA2G6; 22q13 |
| Ataksi telenjektazi: ATM; 11q22 | Laringeal paralizisi & Motor nöropati |
| Ataksi telenjektazi benzeri (ATLD): MRE11; 11q21 | Beyaz cevherin yok olduğu lökoensefalopatiler |
| Ataksi + nöropati (SCAN1): TDP1; 14q31 | Maküler distrofi |
| Ataksi ve yukarı bakış felci | Marinesco-Sjögren: SIL1; 5q31 |
| Dilate kardiyomiopati + Ataksi: DNAJC19; 3q26 | MIRAS: POLG1; 15q25 |
| Cayman ataksi: ATCAY; 19p13 | Miyoklonus |
| Serebelloparenkimal bozukluklar (CPD): II, III, IV, V | Baltic (Unverricht-Lundborg): Cystatin B; 21q22 |
| Charlevoix-Saguenay - Spastik Ataksi: Saksin; 13q12 | Epilepsi-Ataksi: PRICKLE1; 12p11 |
| Çocukluk çağı başlangıçlı (SCAR7): 11p15 | Portneuf spastik ataksi: 2q33 |
| Cockayne Sendromu A ERCC8; 5q12 | Posterior kordon + Retinitis pigmentosa: 1q31 |
| Cockayne Sendromu B ERCC6; 10q11 | Sakkadik intruzyonlar (SCAR4): 1p36 |
| Koenzim Q10 eksikliği: Aprataksin; 9p13 | Salla sendromu (Siyalik asit depolanması): SLC17A5; 14 |
| Sitokrom c Oksidaz I: Mitokondriyal | SANDO: POLG1; 15q25 |
| Erken başlangıçlı reflekslerin korunduğu tip (EOCA): 3q12 | SeSAME: KCNJ10; 1q23 |
| Epilepsi + Göz bozuklukları: COL18A1; 21q22 | Yavaş göz hareketleri |
| Epilepsi & Mental retardasyon: 16q21 | Talamik lezyonlar & Adult başlangıçlı ataksi |
| Friedreich ataksisi: Frataksin (FA); 9q13 | Vitamin E eksikliği: α-tokoferol transfer protein; 8q13 |
| Friedreich ataksisi2 (FA 2): 9p23 | Kseroderma pigmentozum |

2.1.1.1.1. SCAR 8: Pür serebellar ataksi (ARCA1)

SCAR8, 6. kromozom üzerine lokalize sinaptik nükleer membran protein 1 (SYNE1) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar.⁷ Daha çok Fransız-Kanadalı ailelerde bildirilmiştir. Nitekim, Gros-Louis ve ark. 53 aile bireyine sahip 26 Fransız kökenli Kanadalı ailede SYNE1 mutasyonu saptamışlardır⁷.

Klinik bulgular 17-46 yaşlar arasında değişmekle birlikte ortalama 30 yaşlarında başlar. Hastalar aynı fenotipe sahiptir. Hastaların hepsinde dizartri,

ekstremitate ataksisi ve ataksik yürüme paterni gibi serebellar bulgular mevcuttur. Bu bulgulara nistagmus, sakkadlarda yavaşlama eşlik edebilir. Derin tendon refleksleri (DTR) canlı olup progresyon yavaştır. Serebral magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de serebellar atrofi görülür^{7,8}.

2.1.1.1.2. SCAR 9: Serebellar ataksi, nöbetler ve ubikuinon eksikliği (ARCA2)

Hastalık 1q42.2 üzerinde lokalize CABC1 genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar^{9,10}. İlk kez Lagier-Tourenne ve ark. 7 hastada tanımlamışlardır⁹. Cezayir, Fransız ve Amerikalı ailelerde sık olarak bildirilmiştir.

Klinik bulgular 1.5-11 yaşları arasında ataksik yürüme ve egsersiz intoleransı ile prezente olur. Mental retardasyon (MR) ve nöbetler (bazı olgularda epilepsi parsiyalis kontinyu) görülebilir. DTR'ler hipoaktif olabileceği gibi canlı da olabilir. Serum laktik asit düzeyi normal veya artmıştır. Serebral MRG'de serebellar atrofi yanı sıra T2 ağırlıklı kesitlerde inme benzeri hiperintens lezyonlar görülebilir. Elektronörografik (ENG) çalışma genellikle normaldir^{9,10}.

2.1.1.1.3. Ataksi + okülomotor apraksi-1 (AOA1)

AOA1, 9p13 kromozomu üzerine lokalize aprataksin proteinindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Portekiz ve Japon ailelerde sık olup Japonyada OR kalıtılan ataksilerin en sık nedenidir.

Klinik bulgular 1-16 yaşları arasında başlamakla birlikte ortalama 4-5 yaşlarında serebellar bulgular ile prezente olur. Serebellar bulgulara distoni ve maske yüz gibi ekstrapiramidal bulgular eşlik edebilir. Hastaların tamamında oküler apraksi ve polinöropati görülür. Optik atrofi ise hastaların küçük bir bölümünde (% 14) görülebilir. Ayrıca MR klinik tabloya eşlik edebilir. ENG aksonal nöropati ile uyumludur. Serebral MRG'de serebellar ve beyin sapında atrofi görülür^{11,12}. Histopatolojik olarak kaslarda koenzim Q düzeyi azalmış olarak saptanabilir.

2.1.1.1.4. Ataksi + okülomotor apraksi-2

Hastalık kromozom 9q34 üzerinde lokalize Senataksin (SETX) genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar¹³. Fransız kökenli Kanadalılarda sık olarak görülür.

Klinik bulgular 2-20 yaşları arasında (ortalama 15 yaş) serebellar bulgular ile başlar. Bu bulgulara koreoateteoz, distonik postür ve yürüme paterni, maske yüz gibi ekstrapiramidal bulgular eşlik edebilir. Okülomotor apraksi, yavaş izlem (smooth pursuit) ve hızlı izlem (sakkadik) göz hareketlerinde bozulma gözlenebilir. Kognitif fonksiyonlar normaldir. DTR'ler alt ekstremitelerde yitiktir. Kortikospinal traktus etkilenmesine bağlı patolojik refleksler ortaya çıkabilir. Vibrasyon, pozisyon ve hafif dokunma duyusu etkilenmiştir. Üçüncü dekatta bu bulgulara distal kas gruplarında güçsüzlük ve atrofi eşlik edebilir.

ENG'de duysal aksiyon potansiyellerinin amplitüdüleri küçülmüştür veya alınamaz. Birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) hafif derecede etkilenmiştir. Elektromiyografide (EMG) distal kaslarda denervasyon potansiyelleri görülebilir. Serebral MRG'de ılımlı serebellar atrofi saptanır. Serumda α -fetoprotein düzeyi ve bazı hastalarda kreatin kinaz (CK) düzeyleri artmıştır¹⁴.

2.1.1.1.5. Ataksi telenjektazi (AT)

AT, 11q22-q23 üzerinde lokalize AT Mutant (ATM) protein eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Ağır olgularda bu protein yoktur.¹⁵ İnsidansı her bir canlı doğum için 1/40.000-300.000'dir. Fenotipik özellikler başlangıçta ataksi, immun yetmezlik ve kanserin olup olmamasına göre değişkenlik gösterir.

Klinik bulgular 1-2 yaşlarında başlar. Ataksi, nistagmus, duysal nöropati, motor güçsüzlük, amiyotrofi, derin tendon reflekslerinde azalma görülür. Okülomotor apraksi, Babinski (+)'liği, tremor, miyoklonus, distoni ve kore gibi ekstrapiramidal bulgular hastalığın ayırt ettirici özellikleridir. Okülökutanöz telenjektaziler (dilate küçük kan damarları) diyabet, immün yetmezlik ise diğer özellikleridir. Serebral MRG'de serebellar atrofi, ENG'de aksonal duysal

nöropati görülür.

Lösemi, lenfoma gibi hematolojik malignite riski normal populasyondan daha fazla olup özellikle heterozigotlarda meme kanseri riski normal popülasyondan dört kat daha fazladır. Serum α -fetoprotein düzeyi 10 ng/ml'den yüksektir. Serumda IgA, IgE, IgG2 düzeyleri azalmış veya yoktur. IgG düzeyi ise artmıştır. Olguların % 10'unda oligo-monoklonal gammopati görülür. Ayrıca T hücre eksikliği ve timus patolojileri olaya eşlik edebilir. Çoğu hasta, immün yetmezliğe bağlı pulmoner enfeksiyonlar ya da maligniteler nedeniyle kaybedilir.¹⁶

Tedavide kontraktürleri önlemek ve tekerlekli sandalyeye oturma sürecini geciktirmek amacıyla fizik tedavi uygulanmalıdır. Periyodik aralıklarla olası kanser gelişimi açısından hasta değerlendirilmeli ve radyasyondan kaçınılmalıdır. Ayrıca tedavide antioksidanlar verilebilir.

2.1.1.1.6. Ataksi + vitamin E eksikliği

İlk olarak Harding 1985 yılında vitamin E eksikliğine bağlı gelişen serebellar ataksili bir kadın hasta rapor etmiştir.¹⁷ Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın 8q13.1-q13.3 kromozomu üzerine lokalize α -tocopherol transfer protein (ATTP) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Hastalık fenotipik olarak FA'ne benzerlik göstermektedir.¹⁸

Klinik bulgular çocukluk çağında ataksi ile başlar, buna baş titübasyonu, distoni, sağırılık ve mesane disfonksiyonu eşlik edebilir. DTR'ler yitiktir. Kalın çaplı sinir liflerindeki etkilenmeye bağlı duyu kaybı görülebilir. Tendon ksantomaları, ksantelasma gibi cilt bulguları ve bazı olgularda retinitis pigmentosa saptanabilir. Serum vitamin E düzeyi çok düşük, buna karşın kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir. ENG'de duysal sinir aksiyon potansiyelleri normaldir. Tedavide vitamin E replasmanı yanı sıra yağdan zengin diyet önerilir.^{17,18,19}

2.1.1.1.7. Cayman ataksisi

Hastalık, kromozom 19p13.3 üzerine lokalize ATCAY (Caytaxin) proteinindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Büyük Cayman adasında sık

olarak görülür ve ilk olgu bu bölgeden rapor edildiği için bu bölgenin ismi ile adlandırılmıştır.

Klinik bulgular erken çocukluk döneminde hipotoni ile prezente olur. Serebellar bulgular, nistagmus, psikomotor retardasyon hastalığının diğer özellikleridir. Nörogörüntülemelerde serebellar hipoplazi saptanır.²⁰

2.1.1.1.8. Charlevoix-Saguenay - spastik ataksi

Charlevoix-Saguenay - Spastik Ataksisi 13q12 kromozomu üzerindeki saksin gen stop kodonunda delesyon veya nokta mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Fransız kökenli, Kanadalı ve Tunuslu ailelerde bildirilmiştir.²¹ Klinik bulgular 1-20 yaşları (ortalama 4 yaş) arasında serebellar bulgular ile başlar. Nistagmus, bakış parezileri ve pursuit göz hareketlerinde yavaşlama saptanır. Fundoskopik muayenede miyelinize sinir lifleri görülür. Progresif seyirli güçsüzlük (alt ekstremitelerde üst ekstremiteden daha belirgindir), DTR canlılığı ve patolojik refleksler klinik tabloya eşlik eder. Derin duyu etkilenmiştir. Mitral valv prolapsusu, pes kavus, çekiç parmak gibi iskelet deformiteleri görülebilir. Progresyon yavaş olup aile bireyleri arasında dahi değişkenlik gösterir.

ENG'de duyuusal sinir aksiyon potansiyelleri elde edilemez. BKAP amplitüdüleri düşmüştür. İleti hızları hafif yavaşlamıştır. EMG'de distal kas gruplarında denervasyon gözlenir. Duyusal ve görsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında anormal cevaplar elde edilir. Sinir biyopsisinde kalın miyelinli aksonlarda kayıp, rejenerasyon, hatta bazen onion bulb formasyonları görülebilir. Nörogörüntülemelerde superior vermis, anterior loblarda atrofi görülür. Hastalığın varyantları mevcut olup bu formlarında spastisite olmaksızın ataksi görülebilir^{21,22}.

2.1.1.1.9. İnfantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IBSCA)

İBSCA, kromozom 10q24 üzerine lokalize mitokondrial bir protein olan Twinkle proteinindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Finli ailelerde bildirilmiştir. Hastaların çoğu homozigot olup bu olgularda Tyr508Cys missense mutasyonları saptanmıştır.

Klinik bulgular 1-2 yaşlarında ataksi ve atetoz ile başlar. DTR'ler hipoaktiftir. Bu bulgulara daha sonraki yıllarda oftalmopleji, işitme kaybı, nöbetler, mental retardasyon eşlik edebilir. Kalın çaplı sinir liflerinde kayıp görülebilir. Motor güç muayenesinde distal güçsüzlük ve atrofi saptanabilir.

ENG'de duyuusal sinir aksiyon potansiyelleri ufalmıştır. Sinir biyopsisinde kalın çaplı miyelinli aksonlarda kayıp gözlenir. Hipogonadotropik hipogonadizm klinik tabloya eşlik edebilir. Hastalar 10'lu yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler ve nöbete bağılı problemler nedeniyle de kaybedilirler²³.

2.1.1.1.10. Mitokondrial resesif ataksi sendromu (MİRAS)

Polimeraz DNA Gamma 1 (POLG1) mutasyonuna bağılı olarak ortaya çıkar. Finlilerde sık olup taşıyıcılık frekansı 1/125'dir.

Klinik bulgular 5-38 yaşlarında denge bozukluğu, epileptik nöbetler ile başlar. DTR'ler yitiktir veya hipoaktif olarak elde edilir. Vibrasyon duyusu azalmıştır. Polinöropati, kognitif etkilenme (mental retardasyon), psikiyatrik yakınmalar, atetoz, tremor gibi hareket bozuklukları ve obezite görülebilir. Serebral MRG'de serebellar atrofi ve beyaz cevher değişiklikleri gözlenebilir²⁴.

2.1.1.1.11. Cockayne sendrom A

Cockayne Sendrom A, 5q12 kromozomu üzerinde kodlanan ERCC8 protein eksikliğine bağılı olarak ortaya çıkar²⁵. Klinik, mental tabloda progresif bozulma, yürüme bozukluğu, optik atrofi, şaşılık, göz çevresinde lipoatrofiye bağılı "Çukur" gözler, mikrosefali, kısa boy, ışık hassasiyeti ve pigmentasyon artışı ile prezente olur. DTR'ler hipoaktiftir^{26,27,28}. Hipertansiyon, erken ateroskleroz, retinal dejenerasyon ve işitme kaybı, renal hastalık görülme olasılığı artmıştır²⁵. Ayrıca iskelet deformiteleri, cücelik, uzun bacaklar, geniş eller ve kulaklar, kontraktürler de görülebilir.

ENG'de demiyelinizasyon ve aksonal nöropati saptanır²⁶. Sinir biyopsisinde; ince miyelinli liflerde demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon (onion bulb formasyonu), aksonal kayıp gözlenir. Serebral nörogörüntüleme de hidrocefali, lökodistrofi, intrakraniyal kalsifikasyonlar saptanabilir.

2.1.1.1.12. Cockayne sendrom B

Cockayne Sendrom B, 10q11 kromozomu (ERCC6; CSB) üzerinde lokalize gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar²⁵. Hastalık transkripsiyon-çift DNA onarım kaybı ve nükleotid eksizyon onarım (NER) yolunda etkilenme gibi onarım defektlerine bağlıdır²⁸.

Bu olguların fizik muayenesinde yağ dokusu kaybı, eklem kontraktürleri, küçük, derinleşmiş gözler, çıkık burun kemiği, yaşlı görünümü, kifoz, cücelik, mikrosefali saptanabilir. Klinik tablo ağır olgularda gelişme geriliği, MR, konuşamama, periferik nöropati, pigmenter retinopati, konjenital katarakt bulguları ile karakterizedir. Sensörinöral işitme kaybı görülebilir. Hastalar yardımsız oturamaz ve yürüyemezler, genellikle 5- 10 yaşlarında kaybedilirler^{25,28}. Hafif olgularda yaşam süresi (geç başlangıçlı Cockayne sendromu) ikinci dekattan sonraya da uzayabilir. Beynin histopatolojik incelemesinde lökodistrofi, korteks ve serebellumda atrofi ve kalsifikasyon görülür²⁸.

2.1.1.1.13. Marinesco-Sjögren sendromu

Kromozom 5q31 üzerindeki SIL1 gen defektine bağlıdır^{29,30,31}. Semptomlar ve bulgular bebeklik döneminde başlar. Klinik tablo ataksi, serebellar dizartri, mental retardasyon ile prezente olur. Viral enfeksiyonları takiben serum CK düzeyi artabilir ve rabdomiyoliz gözlenebilir. Arefleksi, hipogonadizm, kısa boy, konjenital katarakt, kifoskolyoz, kontraktür, kısa metatars ve metakarpal kemikler yanı sıra demiyelinizan polinöropati bulguları klinik tabloya eşlik edebilir^{32,33}.

Kas biyopsisinde, miyopatik değişiklikler, dejenere ve rejenere lifler, endomiyal bağ dokusu artışı, çerçevesel vakuoller ve apoptoz saptanır³¹. Serebral MR'da T2 ağırlıklı kesitlerde serebellar kortekste hiperintensite ve dördüncü ventrikülde genişleme görülebilir. Progresyon yavaştır³⁴.

2.1.1.1.14. Friedreich ataksisi (FA)

FA, OR ataksilerin en sık görülen formu olup 25 yaşından önce başlayan ataksilerin % 75'ini oluşturur³⁵⁻³⁸. FA'da nöropatoloji, dorsal kök

ganglionlarındaki nörinopatiye eşlik eden periferik duysal sinir liflerinde kayıp ve arka kordon dejenerasyonu ile karakterizedir³⁹. Bu bulgulara spinoserebellar ve piramidal yolak tutulumu eşlik edebilir¹. FA'daki ilk patolojik değişikliklerin geniş duysal kayıpla birlikte dorsal kök gangliyonunda meydana geldiği düşünülmektedir.

Hastalık genellikle 9q13-q21.1 kromozomunun birinci intronundaki GAA ekspansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. GAA tekrar artışı, frataksin proteininin sentezinde bozukluğa yol açmakta bu da mitokondriyal solunum aktivitesini düşürerek hücre içinde serbest radikal birikmesine yol açmaktadır^{1,6}. Azalmış frataksin nörodejenerasyona ve kardiyomiyopatiye neden olmaktadır.

GAA tekrarları ile hastalığın başlangıç yaşı ters orantılıdır. Birinci introndaki ekspansiyon ne kadar geniş ise klinik bulgular o kadar ağırdır. Normal alellerdeki tekrar sayısı 6-34'dür. Tekrar sayısı normal alellerin % 83'ünde 6-12, % 17'sinde ise 14-34 olarak belirlenmiştir. FA'da ise aralık 67-1700 arasında değişmekle birlikte sıklıkla 800-1000 kopyayı içermektedir⁴⁰. Hastaların % 96'sında GAA artışı homozigottur, % 4'ünde ise birleşik heterozigotluk (allelin birinde GAA trinükleotid tekrar sayısı artışı diğesinde ise nokta mutasyonu bulunması) görülür. FA genetik olarak heterojenite gösterir. Yapılan çalışmalar şu ana kadar bildirilen kromozom 9q13-q21 lokusu dışında ikinci bir lokus daha tanımlanmışlardır. İkinci FA lokusu (FA2) kromozom 9p23-9p11 üzerine lokalizedir³⁵.

FA prevalansı 1/30.000-50.000'dir.¹ Taşıyıcı frekansı 1:60-110'dur. Hastalık genellikle 20 yaşından önce puberte civarında başlar. Başlangıç yaşı (2 - > 70 yaş) kardeşler arasında bile değişkenlik gösterir^{35,36,37,38}.

İlk yakınmalar sık düşme, dengesizlik, yürüme güçlüğü olarak sıralanabilir. Ekstremiteler ve gövde ataksisi gibi serebellar bulgular hastaların hepsinde mevcuttur. Oküler bulgular, özellikle kareiform jerki göz hareketleri sık olup olguların %20'sinde niştagmus görülür. Klinik bulgulara birkaç yıl sonra konuşma bozukluğu (dizartri) eşlik eder. Yutma güçlüğü (disfaji) hastalığın geç dönemlerinde özellikle sıvı gıdalar sırasında ortaya çıkan

yakınmalardandır. Vibrasyon ve pozisyon duyusu etkilenmesi olguların yaklaşık % 80'inde saptanan bulgulardan biridir. DTR'ler olguların % 75'inde azalır veya alınmaz. Kortikospinal traktus etkilenmesine bağlı olarak patolojik refleksler ve spastisite ortaya çıkar. Hastaların % 67-88'inde güçsüzlük gelişir. Güçsüzlük özellikle alt ekstremitelerde belirgindir, el ve ayakların intrinsik kasları, tenar, hipotenar kaslar gibi küçük kaslarında atrofi gelişebilir. Kas tonusu ise normal veya azalmış olabilir. Hastaların fundoskopik muayenesinde (% 30) optik atrofi saptanmakla birlikte vizyon kaybı olmayabilir. İşitme kaybı (% 20) ve diyabetes mellitus (% 10) görülebilir. Hastalığın geç döneminde otonomik etkilenmeye bağlı ayak ve bacaklar soğuk ve siyanotik olabilir. Kognitif fonksiyonlar genellikle korunmuştur^{22,24,35,36,37,38}. Ayrıca kubbe damak, skolyoz, pes kavus gibi iskelet deformiteleri yanı sıra hipertrofik kardiyomyopatiye ait klinik bulgular görülebilir^{40,41,42}.

ENG'de duyuşal iletim hızları yavaşlamıştır veya alınmaz. Motor ileti hızları normal veya hafif azalmıştır. Duyuşal uyarılmış potansiyel (SEP) çalışmalarında yanıt elde edilemez. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeli (BAEP) ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmaları olguların yaklaşık 1/3'ünde anormaldir¹. Nörogörüntüleme serebrum ve beyinsapı normal olup serebellar atrofi gözlenir. Omurilikte özellikle servikal bölgede atrofi saptanabilir.

Moleküler analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte geç başlangıçlı (>25 yaş) ve tendon reflekslerinin korunduğu veya arttığı atipik FA varyantları tanımlanmıştır^{40,43}.

FA'da görülen varyant sendromlar;

- Geç başlangıçlı Ataksi Sendromu
- Spastik Ataksi
- Derin tendon reflekslerinin korunduğu FA
- Erken başlangıçlı hızlı progresyon gösteren form
- Acadian Tipi (Louisiana formu)

- FA2 olarak sıralanabilir.

Geç Başlangıçlı Ataksi Sendromu: Klinik bulgular 50-70 yaşları arasında başlar. Hastaların bazılarında DTR'ler korunmuştur. İskelet deformiteleri enderdir ve progresyon yavaştır.

Spastik Ataksi: GAA tekrar sayısında orta derecede (120-156) artış mevcuttur. Semptomlar 38-45 yaşları arasında başlar. Allellerin birinde FRDA geninde ki missens mutasyonuna bağlı olarak frataksin proteininin amino-terminal bölümündeki aminoasit değişimiyle ortaya çıkmaktadır.

Erken başlangıçlı hızlı progresyon gösteren: Frataksin'in karboksi bölümünde aminoasit değişimiyle etkisini gösteren missense mutasyonlu bir allel (Exon 5a;R165p) söz konusudur. İkinci allel tipik GAA ekspansiyonuna sahiptir.

Klinik bulgular birinci dekatta ataksik yürüme ile başlar. Dismetri özellikle üst ekstremitede belirgindir. Dizatri yoktur veya hafiftir. Alt ekstremitelerde güçsüzlük ve patolojik refleksler görülebilir. Üst ekstremitede DTR'ler normoaktif olup bazen patella refleksi de korunmuş olabilir.

ENG'de duyuusal aksiyon potansiyelleri korunmuştur. Klinik tabloya diyabet yanı sıra pes kavus gibi iskelet deformiteleri eşlik edebilir. Hastalık hızlı progresyon gösterir ve olgular genellikle 2. dekatta tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir.

Acadian Tipi (Louisiana Form): Kuzey Amerikada yaşayan Fransız kökenli ailelerde bildirilmiştir. Orta derecede trinükleotid tekrar artışı mevcuttur. Klinik tablo ılımlı bir progresyon gösterir. Bu olgularda kardiyomiyopati görülme sıklığı tipik FA'ya göre azdır.

FA2 : İlk defa Kostrzewa ve ark. ikinci bir FA lokusunu telkin ettirecek bulgular elde etmişler ve 9q üzerinde ikinci bir hastalık lokusu saptamışlardır⁴⁴. FA2 frataksin geniyle ilişkili olmayıp 9p23-p11 ile ilişkilidir. En geniş aile Türkiyeden bildirilmiştir³⁵. Klinik bulgular frataksin gen mutasyonlu FA ile benzerlik gösterir. Klinik bulgular, 5-14 yaşları arasında progresif ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusundaki etkilenmenin ön planda olduğu duyu

kaybı ile prezente olur. DTR'ler yitiktir veya hipoaktif olarak elde edilir⁴⁵.

FA, ataksi telenjektazi, abetalipoproteinemi, izole vitamin E eksikliğine bağlı ataksi ve Refsum hastalığı gibi erken başlangıçlı diğer OR ataksiler ile karıştırılabilir. Ekartasyon için serum alfafetoprotein, fitanik asit ve vitamin E düzeyleri ölçülebilir, lipid elektroforezi yapılabilir. Kardiyak değerlendirme için elektrokardiyografi ve ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Ortalama yaşam süresi başlangıçtan itibaren yaklaşık 35 yıldır⁴⁶.

FA'de frataksin seviyesinde azalma olduğunun keşfedilmesinden sonra frataksin seviyesini artırmayı hedefleyen ilaç çalışmaları hız kazanmıştır. Bu konuda en son çalışmalar mitokondriyal fonksiyonu geliştirmeyi ve serbest radikal üretimini azaltmayı hedefleyen idebenon ve mitokondrideki demir birikimini azaltmayı hedefleyen deferiprone ile devam etmektedir⁴⁷. Erken evredeki FA'lı olgulara 5mg/kg/gün idebenon tedavisinin uygulandığı bir çalışmada uluslararası ataksi derecelendirme skalası ile yapılan ölçümlerde 3 ay sonrası ile başlangıç bulguları karşılaştırılmış ve klinik bulgularda belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak ekokardiyografik ölçümler başlangıç değerleriyle kıyaslandığında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir⁴⁸. Yine artan doz oranlarında idebenon (5-15-45 mg/kg/gün) ile yapılan bir başka çalışmada ise tekerlekli sandalyeye bağımlı olmayan FA'lı olgularda klinik tablonun doza bağımlı olarak düzeldiği saptanmıştır⁴⁹.

2.1.1.2. X'e Bağlı herediter ataksiler

Tablo IV. X'e Bağlı Kalıtılan Herediter Ataksiler⁵.

| | |
|----|--|
| 1. | Arts Sendromu; Xq22.3 |
| 2. | Mental Retardasyon, Mikrocefali, Epilepsi ve Ataksi (Angelman-benzeri sendrom); Xq24-q27.3 |
| 3. | Ataksi-Demans (SCAX4) |
| 4. | Sideroblastik anemi ve Spinocerebellar ataksi (XLSA/A); Xq13 |
| 5. | Tremorun eşlik ettiği ataksi ve kognitif etkilenme (FXTAS); Xq27.3 |

2.1.1.2.1. Arts sendromu

Arts sendromu, kromozom Xq22.3 üzerine lokalize fosforibozil pirofosfat sentetaz 1 (PRPS1) protein eksikliğine (Gln 133Pro, Leu 152 pro) bağlı pürin biosentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar.

Klinik bulgular erken çocukluk çağlarında başlar. Erken dönemde hipotoni, geç dönemde flask tetrapleji ve arefleksi gibi motor bulgular görülürken, ataksi, enfeksiyonlara yatkınlık (özellikle üriner) ve işitme kaybı görülebilir. Kadın taşıyıcılarda erken erişkin döneminde işitme kaybı ortaya çıkabilir.

Laboratuvar olarak idrarda hipoksantin yokluğu saptanır. Omuriliğin histopatolojik incelemesinde arka kordonda myelinli aksonlarda kayıp gözlenir.

2.1.1.2.2. Mental retardasyon, mikrocefali, epilepsi ve ataksi

(Angelman benzeri sendrom)

Hastalık Xq24-q27.3 kromozomu üzerinde bulunan gendeki delesyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bu gen üzerinde dokulardaki sodyum hidrojen değişiminde rol oynayan SLC9A6 proteini yer almaktadır. Hastalık bu protein eksikliği ile ilişkilidir.

Klinik bulgular yenidoğan dönemde normaldir. Semptomlar 9-26 yaşlar arası ortaya çıkan değişik tiplerde epileptik nöbetler, mikrocefali, uygunsuz gülmenin eşlik ettiği ağır mental ve motor retardasyon, piramidal bulgular (DTR'ler canlı, patolojik refleks mevcut), ataksik yürüme, konuşma yokluğu ile

karakterizedir⁵¹. Ayrıca hiperkinetik hareketler, salya artışı, yutma güçlüğü, gastroözefagal reflü gibi gastrointestinal belirtiler görülebilir. Hastalar ince yapıdadırlar. EEG'de hızlı zemin ritmi ve epileptiform aktivite, serebral MRG'de progresif serebellar atrofi görülür⁵¹.

2.1.1.2.3. Ataksi- demans (SCAX4)

Ataksi-Demans formunda klinik bulgular 2-3 yaşları arasında yürümede gecikme ile başlar. Buna tremor, progresif ataksi, piramidal bulgular eşlik eder. Hastalığın erişkin başlangıçlı formunda bellek bozuklukları görülür. Demans gelişen bu olgular 6. dekada kaybedilir.

2.1.1.2.4. Sideroblastik anemi ve spinoserebellar ataksi (XLSA/A)

Hastalıkta, Xq13 kromozomu üzerindeki ATP- binding cassette 7 (ABCB; ABC7) transporter geninde mutasyon ile ilişkilidir⁵².

Klinik bulgular bir yaş civarında ilerleyici olmayan ataksi, piramidal traktus bulguları ile prezente olur⁵³. Ayrıca hafif transfüzyon gerektirmeyen anemi, serbest eritrosit protoporfirin seviyelerinde artış ve kemik iliğinde "ring" sideroblastlar görülür^{52,53}. Heterozigot kadınlarda hafif anemi olabilir fakat ataksi yoktur⁵³.

2.1.1.2.5. Tremor ve kognitif etkilenmenin eşlik ettiği ataksi (FXTAS)

Xq27.3'te Frajil X mental retardasyon geninde (FMR 1) mutasyon söz konusudur⁵⁴.

Klinik bulgular erkeklerde 50 yaşından sonra (ortalama 60), sıklıkla tremor ve ataksi ile başlar⁵⁴. Bu bulgulara dizartri, dismetri, nistagmus, yakın bellek kaybıyla giden kognitif etkilenme, duygu durum bozuklukları, anksiyete, bradikinezi, rijidite eşlik eder. Ayrıca 6.-7. dekada polinöropati (% 60), vibrasyon duyusu kaybı, empotans (% 80), üriner inkontinans, senkop yanı sıra DTR etkilenmesi (DTR'ler hipoaktifdir) görülebilir^{54,55,56,57}. Alt ekstremitte proksimal kas gruplarında güçsüzlük ve kalp yetmezliği görülebilen diğer bulgulardandır. Taşıyıcı kadınların yaklaşık % 20'sinde prematür ovaryen yetmezlik görülebilir⁵⁸.

ENG'de duysal ve motor sinir aksiyon potansiyel amplitüplerinde küçülme,

sinir iletim hızlarında yavaşlama saptanır. Hastalık progresif seyirlidir ve genel anestezi uygulandıktan sonra klinik tabloda hızla kötüleşme görülebilir. Hastalar başlangıç yaşı ile ilişkili olmak üzere genellikle konjestif kalp yetmezliğine bağlı kaybedilir.

Serebral MR'da T2 ağırlıklı kesitlerde orta serebellar pedinkülde serebellar beyaz cevherde simetrik sinyal intensitesinde artış saptanır. Ayırıcı tanıda multisistem atrofi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo V. X'e Bağlı Kalıtılan Hereditör Ataksilerin Klinik Özellikleri

| | Arts Sendromu | MR, Mikrosefali, Epilepsi, Ataksi | Ataksi-Demans (SCAX4) | Sideroblastik Anemi ve SCA | Tremor-ataksi ve Kognitif etkilenme |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Yaş | Erken çocukluk | 9-26 | 2-3 | 1 | > 50 |
| Erişkin başlangıçlı varyant | - | - | - | - | + |
| Ataksi | + | + | + | + | + |
| Nistagmus | - | - | - | - | + |
| Duysal nöropati | + | - | - | - | + |
| Güçsüzlük | + | - | - | - | + |
| Babinski | - | + | + | + | - |
| DTR | - | + | + | + | + |
| Tremor | - | - | - | - | + |
| Parkinsonizm | - | - | - | - | + |
| Mental Retardasyon | + | + | - | - | - |
| Kognitif Etkilenme | - | - | + | + | + |
| Psikiyatrik Yakınma | - | + | - | - | + |
| Genetik lokus | PRPS 1 | SLCSA 6 | SCAX4 | ABCB; ABC7 | FMR 1 |

2.1.1.3. Otozomal dominant spino-serebellar ataksiler (SCA)

OD kalıtılan SCA'ler klinik ve genetik olarak heterojenite gösteren hastalıklar grubudur. Günümüzde 31 kadar farklı tipte OD kalıtmı SCA formu tanımlanmıştır. SCA alt tiplerinin görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterir⁵⁹. OD kalıtılan ataksiler ise tablo VII'de özetlenmiştir.⁵⁹

Tablo VI. Otozomal dominant kalıtılan ataksiler⁵

| <u>OD SCA tipleri</u> | <u>Diğer dominant ataksi sendromları</u> | <u>Diğer ataksi sendromları</u> |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| 1: Ataksin-1;CAG tekrar; 6p23 | - Adult başlangıçlı lökodistrofi:5q31 Brankiyal myoklonus ve apastik paraparezi | - Resesif |
| 2: Ataksin-2; CAG tekrar; 12q24 | - CAPOS sendromu | - X'e bağlı |
| 3: Ataksin-3; CAG tekrar; 14q32 | - Konjenital ataksi | - Konjenital |
| 4: PLEKHG4; 16q22 | - Spazmodik öksürük | - DNA tamir defekti |
| 5: β-III Spektrin; 11q13 | - Sağırılık ve narkolepsi - DRPLA:ATN1;CAG tekrar;12p13 | - Metabolik bozukluklar |
| 6: CACNA1A;CAG tekrar; 19p13 | - Ailesel demans: TM2B; 13q14 | - Mitokondriyal |
| 7: Ataksin-7;CAG tekrar;3p21 | - Gillespie: PAX6; 11p13 | - Multisistem bozuklukları |
| 8: 13q21 | - Glukoz transport 1 eksikliği:1p35 | - Spastik |
| 9: ? | - Holmes ataksisi | - Akkiz |
| 10: ATTCT tekrar; 22q13 | - Huntington 2: Junctophilin-3;CAG/atg tekrar; 16q23 | |
| 11: TTBK2; 15q14 | - Mental retardasyon : 19q13 | |
| 12: PPP2R2B; 5q31 | - Multipl hamartom sendromu: PTEN; 10q23 | |
| 13: KCNC3; 19q13 | - Myoserebellar nöronal intranükleer inklüzyon hastalığı | |
| 14: PRKCG; 19q13.4-qter | - Nistagmus | |
| 15 ve 16: ITPR1; 3p26 | - Parenkimal dejenerasyon | |
| 29: 3p26 | - Prion hastalığı: Prion protein; 20p12 | |
| 17: TBP; CAG tekrar; 6q27 | - Rijidite ve periferik nöropati - Duysal ataksik nöropati; 16q22 | |
| 18: 7q31 | - Duysal motor nöropati + ataksi: IFRD1; 7q22 | |
| 19: 1p21-q21 | - SPAR | |
| 20: 11p13 | - Spastik ataksi sendromu | |
| 21: 7p21 | - Termoanaljezi ve fungiform papil kaybı | |
| 22: 1p21-1q23 | - Esansiyel tremor: 3q13 | |
| 23: 20p13-p12.2 | - Beyaz madde kaybı - Vermal aplazi | |
| 25: 2p15-p21 | - Von Hippel-Lindau sendromu: VHL protein; 3p26 | |
| 26: 19p13 | | |
| 27: FGF14; 13q34 | | |
| 28: AFG3L2; 18p11 | | |
| 30: 4q34 | | |
| 31: TGGAA tekrar; 16q22 SCA: Unlinked | | |

Yukarıdaki tabloda toplu olarak sunulmuş olan OD ataksilerden aşağıda yalnızca OD kalıtılan SCA formları gözden geçirilmiştir.

2.1.1.3.1. SCA 1

Hastalık, ATXN1 geni tarafından kodlanan eskspansiyona uğramış bir CAG trinükleotid tekrarı içeren ataksin-1 protein mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar^{87,88,89}. SCA1'li aileler üzerinde yapılan detaylı bağlantı analizleri ilişkili proteinin 6. kromozom üzerindeki lokusda yer aldığını göstermiş ve in situ hibridizasyon yöntemi ile ATXN geni 6p23 ile eşleştirilmiştir⁶⁰.

Farklı toplumlarda görülme sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte OD ataksilerin % 6-27'sini oluşturur. Güney Afrika'da SCA'ların % 41'ini oluşturduğu bildirilmekte, bunu sıklık sırasına göre Hindistan, İtalya, Japonya, Avustralya, Portekiz, Brezilya gibi ülkeler takip etmektedir. Genetik olarak, CAG trinükleotid tekrarı 6-39 arası normal, 40 tekrar ara form, 41-83 arası tekrar ise hasta olarak kabul edilmektedir. CAG tekrar sayısı arttıkça hastalık bulguları ağırlaşmakta, başlangıç yaşı küçülmekte (antisipasyon fenomeni) fakat hastalığın progresyon hızında değişme olmamaktadır⁵⁹. SCA1'li hastalarda Ataksin 1 proteini Purkinje hücrelerinin nükleusunda birikmektedir. Mutant genin ürettiği Ataksin proteinindeki glutamin sayısı normalden fazladır. Fenotipi de oldukça değişkendir.

Klinik bulgular 4-74 yaş gibi değişik dekadlarda (genellikle 4. dekad) ortaya çıkar. Yürüme ataksisi ile birlikte pür serebellar sendrom bulguları, okülomotor apraksi, sakkadlarda yavaşlama, vestibülooküler refleks azalması ve optokinetik nistagmusta azalma görülür. Hastalığın ileri aşamalarında pons tutulumu ile birlikte oftalmoparezi görülebilir. Piramidal bulgular (spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleks) siktir, amiyotrofi ve duyu kaybı da görülebilir. Disfaji, distoni ve koreiform hiperkinezi gibi ekstrapiramidal bulgular, stridor ve vokal kord paralizi hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan diğer bulgulardır⁶¹. Hastaların yaklaşık yarısında hafif kognitif etkilenme saptanabilir. Proprioseptif duyu kaybı ve olguların % 42'sinde polinöropati mevcuttur. Sriranjini ve ark., SCA 1,2, ve 3'lü olgularda semptom olmaksızın pulmoner disfonksiyon olduğunu saptamışlardır⁶². Ayrıca Dang D ve ark. gün içi artmış somnolansı olan SCA1'li bir olgu rapor etmişlerdir⁶³.

ENG duyusal veya duyusal-motor aksonal nöropati ile karakterizedir. Bazı

olgularda nörinopati görülebilir. Motor uyarılmış potansiyellerde (MEP), periferik ve santral motor iletim hızında yavaşlama, serebral MRG'de pontin ve serebellar atrofi saptanır.

Hayvan modellerinden yapılan histopatolojik incelemede purkinje hücrelerinde ve serebellar kortekse olan projeksiyonlarında, dentatorubral yollarda, dorsal kolon ve bazı kranial sinir nükleuslarında atrofi görülmüştür. Hastalar hastalığın başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra engelli, 10 yıl sonra yatağa bağımlı hale gelirler. Hastalık, başlangıçtan 10-20 yıl sonra ölüme sonuçlanır.

2.1.1.3.2. SCA 2

Hastalık 12. kromozom üzerinde lokalize ATXN2 geni mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan CAG ekspansiyonuna bağlıdır^{63,64}. CAG tekrar sayısı 14-30 arası normal, 33-77 arası hasta olarak kabul edilmektedir.

OD kalıtılan SCA'ların % 13-18'ini oluşturur^{64,65}. Amerika, İspanya, Hindistan, Meksika, Güney Afrika, İtalya ve Küba'da sık görülmektedir. Daha az sıklıkta görülen bölgeler Brezilya, Finlandiya ve Japonyadır. Ataksin 2 proteini endim ve koroid pleksus, serebellar purkinje hücreleri, substansiya nigranın genişi nöronları ve troklear nukleusta fazla miktarda bulunur.

Klinik bulguların başlangıcı 6-67 yaş arasında değişir ve semptomlar hastaların % 40'ında 25 yaşından önce ortaya çıkar. Klinik ve genetik arasında korelasyon mevcut olup uzun CAG tekrar sekansı olan olgularda klinik bulgular çocukluk çağında başlar ve hızlı progresif seyirlidir. Ataksi, titübasyon, hem postural hem de eylem sırasında tremor, miyoklonus, distoni ve miyokimi görülür. Sakkadik göz hareketleri yavaşlamış olup olguların % 50'sinde bakış parezileri ve oftalmoparezi, sfinkter bozukluğu görülür, DTR'ler hipoaktifdir. Polinöropati yaşla artan sıklıkta yaklaşık olarak olguların % 80'inde görülür. Fasikülasyon ve amiyotrofi, disfaji, alt ekstremitelerde proksimal kas gruplarında güçsüzlük ve ender olarak kognitif etkilenme olaya eşlik edebilir⁶⁴⁻⁶⁸. CAG tekrar sayısının az olduğu SCA 2'li olgularda klinik bulgular serebellar bulgular olmaksızın saf familial parkinsonizm şeklinde de prezente

olabilir⁶⁹. Bu olgularda;

- L-dopa yanıtı parkinsonizmin hakim olduğu form
- Ataksi ve parkinsonizm birlikteliğinin görüldüğü form
- İlerleyici supranükleer bakış felci ile giden form

- Parkinsonizme eşlik eden huzursuz bacak sendromu, distoni veya postural tremor gibi farklı hareket bozukluklarının eşlik ettiği form gibi alt gruplar rapor edilmiştir⁷⁰. Parkinsonyen bulguların eşlik ettiği SCA 2 olguları sıklık sırasına göre Çin asıllı Amerikalılar, Almanya, İspanya ve Norveç asıllı ailelerde bildirilmiştir^{67,69}. Türkiyeden Özbek ve ark. L-dopaya yanıtı parkinsonizm bulguları ile giden SCA 2'li bir olgu bildirmişler⁷⁰. Ayrıca Ağan ve ark. piramidal ve ekstrapiramidal bulgular olmaksızın yürüyüş ataksisi ile başlayan dizartri ve oftalmoplejinin eşlik ettiği SCA 2 tanılı bir Türk ailesi rapor etmişlerdir⁷¹.

Bu hastalıkta sinir ileti çalışmaları duysal ganglionopatiyi telkin eder. Sinir biyopsisinde aksonal kayıp görülür. Serebral MRG'de pons ve serebellumda atrofi saptanır.

2.1.1.3.3. SCA 3 (Machado-Joseph) ADCA1

Machado-Joseph hastalığı olarak da bilinen SCA3, kromozom 13q24.3-q31 üzerinde yer alan MJD geni yani ATXN3 (Ataksin 3 proteini) proteini ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda bir çok popülasyonda (örn: Brezilya'da SCA'ların % 85'ini oluşturmakta) en sık görülen SCA tipi olduğu belirlenmiştir.

Klinik bulgular 4. dekatta serebellar ataksi, spastisite, duysal ağırlıklı mikst tip polinöropati bulguları ile prezente olur. Bu bulgulara ekstrapiramidal bulgular, nistagmus, yavaş sakkadik göz hareketleri, derin duyu kaybı, amiyotrofi, fasikülasyonlar eşlik edebilir. Uyku bozuklukları sık olup hastaların % 45'inde huzursuz bacak sendromu görülür.⁷² Serebral MR'da 4. ventrikülde genişleme saptanır. Hastalığın 5 tipi mevcuttur. Bunlar;

Tip 1: Erken başlangıçlı (5-30 yaş) olup uzun CAG tekrarlarından oluşmuştur, Klinik bulgular distoni, spastisite, yüz ve dilde fasikülasyonlar ve ekzoftalmik gözler ile karakterizedir.

Tip 2: Klinik bulgular ortalama 36 yaş civarında başlar. Polinöropati sık rastlanan klinik bulgulardandır.

Tip 3: Geç başlangıçlıdır (40 yaş gibi) ve serebellar bulgular, periferik nöropati ve oftalmopleji sık görülür.

Tip 4: Oldukça geç başlangıçlıdır (38-47 yaş) ve CAG tekrar sayısı azdır. Kliniğe parkinsonizm, duyu kaybının eşlik ettiği nöropati ve fasikülasyonlar hakimdir ve parkinsonyen bulgular L - dopaya yanıt verir.

Tip 5: Spastik paraparezi ile giden form olup Japon ailelerde sık olarak görülmektedir.

2.1.1.3.4. SCA 4 (ADCA 1 veya III)

SCA4, 16. kromozom üzerinde lokalize PLEKHG4 protein eksikliğine bağlı ortaya çıkar.

Klinik bulgular 4-5. dekadlarda (ortalama 39 yaş) yürüme güçlüğü ve dizartri yakınmaları ile başlar. Ataksi progresif seyirlidir ve vibrasyon-pozisyon duyusu kaybı eşlik eder. Pinprick duyu kaybı da görülebilir. Patella ve aşil refleksi abolik olup hastaların % 25'inde arefleksi görülebilir^{73,74,75}.

2.1.1.3.5. SCA 5 (ADCA III)

Kromozom 11q13 üzerine lokalize β -III Spectrin; SPTBN2 protein eksikliğiyle ilişkilidir. Amerika'da Abraham Lincoln'ün büyük babasının soyundan gelen bir ailede, Avrupa'da ise Almanlar ve Fransız ailelerde tanımlanmıştır. Genetik olarak çerçeve delesyonu ve missens mutasyonu (Leu253Pro) saptanır.

Semptomlar 15-50 yaşlar arasında (ortalama 33 yaş) başlar. Klinik olarak fiksasyonla baskılanamayan aşağı vuran nistagmus, bozulmuş izleme hareketleri, horizontal bakış felci, ataksi, dizartrik konuşma görülür. Bazı ailelerde ise fasyal miyokimi, vibrasyon duyusunda azalma saptanır. Serebral MRG'de serebellar vermis ve hemisferlerde atrofi görülür. Serebral hemisferler, beyinsapı ve ENG çalışmaları normaldir⁷⁶.

2.1.1.3.6. SCA 6 (ADCA III)

Hastalık 19p13 kromozomu üzerindeki voltaj bağımlı kalsiyum kanal P/Q tipi, Alfa 1a subüniti (CACNA1A;CaV2.1) ile ilişkilidir. CAG trinükleotid tekrarı 4 ile 18-20 arası normal, 20-31 arası SCA-6 olarak tanımlanır. Genel olarak SCA'ların % 13-15'ini oluşturduğu belirlenmiştir. Almanya, Tayvan, Avustralya, Amerika ve Japonya'da siktir.

Klinik bulgular, 5-6. dekadlar arasında başlar. Serebellar dizartri, ataksi, hiperventilasyon sonrası artmış hipermetri mevcuttur. Aşağı vuran nistagmus yanı sıra bütün yönlere göz hareketleri kısıtlıdır. Vestibulooküler refleks bozulmuştur. Bu bulgulara baş hareketleri ile ortaya çıkan denge bozukluğu, disfaji, bradikinezi, parkinsonizm, distoni gibi ekstrapiramidal bulgular eşlik eder. Bazen frontal tip demans görülebilir.

Serebral MRG'de serebellar hemisfer ve vermisde atrofi yanı sıra beyinsapında pons (orta serebellar pedinkül) ve red nukleusta atrofi mevcuttur. Ağır dizabilite hastalığın başlangıcından 20-30 yıl sonra ortaya çıkar, klinik gidiş yavaş progresif seyirlidir. Semptomların geç başlaması, ebeveynlerin hastalık başlamadan önce kaybedilmesi veya hastalık bulgularının yaşlılığa bağlanması nedeniyle SCA 6 yanlılıkla sporadik serebellar ataksi olarak tanınabilmektedir^{77,78,79}.

2.1.1.3.7. SCA 7

SCA 7, 3p21.1-p12 kromozomu üzerine lokalize Ataxin-7 (ATXN7) protein mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. SCA'ların % 3-5'ini oluşturur. Güney Afrika, İsveç, Finlandiya ve Meksika gibi ülkelerde siktir. CAG tekrar sayısı 4-27 arası normal, 37-200 ve üstü hasta olarak kabul edilir. Tekrar sayısı 28-36 arası semptom vermez. CAG tekrar sayısı 38-43 arasında olanlar asemptomatik genç taşıyıcılarıdır, bunlar yaş ilerledikçe semptomatik hale gelebilirler. CAG tekrar sayısı 54-55 ise hastalar semptomatik hale gelir. Böyle bir tekrar artışına sahip olan hastada klinik bulgular adölesan döneminde başlar ve hastalığın hemen bütün semptomları görülür. CAG tekrar sayısı 200'ün üstünde ise hastalık çocukluk çağıında başlar (18-36 ay), yaklaşık 2 yıl

içinde ölümlerle sonuçlanır. Başlangıç yaşı düştükçe hastalık daha ağır seyreder, infantil başlangıçlı formu paternal kalıtılır ve tekrar sayısı çok fazladır^{80,81}.

Genel olarak klinik bulgular 1 ay- 76 yaşlar arasında (ortalama 20 yaş) başlar. Nörolojik muayenede ataksi, dizartri, retinal dejenerasyon, vizüel kayıp, optik atrofi, erken dönemde sarı mavi renk körlüğü, pigmenter retinopati, sakkadlarda yavaşlama, oftalmopleji, piramidal-ekstrapiramidal bulgular saptanır^{80,81}.

2.1.1.3.8. SCA 8

Hastalık 13. kromozom ile ilişkilendirilmiş olup sorumlu protein ataksin 8'dir. SCA'ların % 3'ünü oluşturur. Finli ailelerde sık olmakla birlikte Hindistan, Meksika ve Japon ailelerde de bildirilmiştir. SCA8'li olgularda 80-800 (genellikle 100-155) CTG tekrarı görülür^{82,83,84}.

Klinik bulgular 40-50 yaşları arasında serebellar bulgular, duyuşsal nöropati, piramidal bulgular ile prezente olur. Progresyon yavaş olup 4.-5. dekada hastalar tekerlekli sandalyeye bağı hale gelebilir. Konjenital başlangıçlı SCA8 olgularında ise ilk yıllarda ağır serebellar bulgular mevcuttur ve hastalar 5 yaşında yardımla yürüyebilir hale gelir. Bu bulgulara miyoklonik epilepsi ve mental retardasyon eşlik edebilir. Serebral MRG'de serebellar vermiş ve hemisferlerde atrofi gözlenir^{82,83,84}.

2.1.1.3.9. SCA 9

Kromozomu bilinmemektedir. Amerikan-İngiliz ailelerde sıktır. Bulgular erişkin yaşlarda başlar ve dengesiz yürüme, ataksi ve oftalmopleji bütün olgularda görülen klinik bulgulardandır. Bunlara optik atrofi, dizartri, piramidal traktus bulguları, güçsüzlük, ekstrapiramidal (bardikinezi, rijidite, bradikinezi, bradilali, istirahat tremoru gibi) ve arka kordon tutulumu eşlik eder. Serebral MRG'de serebellar atrofi mevcuttur⁸⁵.

2.1.1.3.10. SCA 10 (ADCA III)

Hastalık kromozom 22q13-qter üzerine lokalize ataxin-10 (ATXN10) proteininin 9. intronundaki pentanükleotid artışına (800-4.500) bağlı olarak ortaya çıkar⁸⁶. Meksikalı ve Brezilyalı ailelerde siktir^{86,87}.

Klinik bulgular 10-40 yaşları arasında yürüme boukluğu yakınması ile başlar. Serebellar bulgulara, başlangıçta veya geç dönemde görülebilen nöbetler (parsiyel), kişilik değişiklikleri eşlik eder. Bazı hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir. Ayrıca nöbetler mortaliteyi artırmaktadır. MRG'de serebellar atrofi saptanırken EMNG çalışmaları normaldir^{86,87}.

2.1.1.3.11. SCA 11

Sorumlu protein hipokampüs, orta beyin ve substansiya nigradaki purkinje hücrelerinde fazla miktarda bulunan ve 15. kromozom üzerinde lokalize olan tau tubulin kinaz 2' (TTBK2) dir.

Semptomlar 17-33 yaşları arasında başlar ve pür serebellar bulgular ile karakterizedir. DTR artışı bu bulgulara eşlik eder. Hastalık yavaş ilerler, yaşam beklentisi normal sağlıklı bireylerden farklı değildir.

ENG normal olup serebral MRG'de izole serebellar atrofi görülür. Serebellumun histopatolojik incelemesinde atrofi, purkinje ve granül hücrelerde kayıp, nörofibriler yumaklar, tau pozitif nöritler gözlenir⁸⁸.

2.1.1.3.12. SCA 12

Hastalıktan 5. kromozom üzerindeki protein fosfataz 2'nin beyin-spesifik regülatör subünitindeki (PPP2R2B) protein sorumludur ve hastalık CAG ekspansiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Tüm SCA'ların % 7'sini oluşturur. Alman ve Hintli ailelerde sık olarak bildirilmiştir.

Hastalığın klinik fenotipi değişken olup bulgular 8 -55 yaş arasında (ortalama 4. dekadda) başlar, el ve baş tremoru, ataksi, dizartri, sakkadlarda yavaşlama, nistagmus bulgularından bir veya birkaçı mutlaka vardır. Aksiyal distoni gibi ekstrapiramidal bulgular, ileri dönemlerde demans, fasyal miyokimi görülebilen diğer bulgulardandır. DTR'ler hastaların % 80'inde canlıdır. Genellikle subklinik polinöropati bulguları mevcuttur. ENG'de duyuusal veya

duyusal motor aksonal nöropati bulguları saptanabilir. Serebral MRG veya BBT'de kortikal ve serebellar atrofi mevcuttur⁸⁹.

2.1.1.3.13. SCA 13

Sorumlu gen 19q13.3-q13.4 kromozom üzerindeki voltaj kapılı potasyum kanal 3 (KCNC3) proteindir. Fransız ve Filipinli ailelerde bildirilmiş olup ve kadınlarda daha sık görülür. Hastalık, erken çocukluk döneminde mental-motor retardasyon bulguları ile başlar. Ancak klinik bulguların 5. dekada başladığı bir olgu da rapor edilmiştir. Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde belirgin ataksi, dizartri, horizontal nistagmus, DTR artışı saptanabilir. Bazı ailelerde mental retardasyon (IQ 62-76) bildirilmiştir. Progresyonu yavaş olup serebral MRG'de pontin ve serebellar atrofi görülür^{90,91}.

2.1.1.3.14. SCA 14

Hastalık 19q13.2-q13.4 üzerine lokalize gen ile ilişkilendirilmiştir ve protein kinaz C (PKC) ailesinin bir üyesi olan PRKCG proteini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. İlk kez Brkanac ve ark. tarafından tanımlanmıştır⁹².PKC proteinleri, serin/treonin kinaz beyin, serebellar korteks ve omurilikte mevcuttur. Hastalık genellikle Japon, İngiliz-Hollanda ve Fransız ailelerde bildirilmiştir. Sporadik olgular yanı sıra mutasyonlu fakat asemptomatik olgular da rapor edilmiştir.

Başlangıç yaşı 10-59 yaş (ortalama 31-40 yaş) olup semptomlar aileler arasında bile değişkenlik gösterir. Başlangıç yaşıyla hastalık şiddeti arasında ilişki yoktur. Klinik bulgular ataksi (alt ekstremitelerde hakim), dizartri, miyoklonus, distoni, tremor gibi hareket bozuklukları ile karakterizedir. Aşıl refleksi canlıdır. Kognitif fonksiyonlar çocuklukla normal, bazı hastalarda ise etkilenmiştir. Periferik nöropati ve derin duyu bozukluğu görülebilir. Progresyon yavaştır. Serebral MRG'de vermis ve hemisferleri içine alan serebellar atrofi saptanır^{92,93}.

2.1.1.3.15. SCA 15

SCA 15 kromozom 3p26.1-p25.3 üzerine lokalize gen mutasyonu ile ilişkilidir ve inositol 1,4,5-trifosfat reseptör tip 1 (ITPR1) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar.

Semptomlar 10-50 yaşları (ortalama: 26 yaş) arasında pür serebellar belirtiler ile prezente olur. Genellikle Avustralya ve Japon ailelerinde bildirilmiştir. Progresyon yavaştır ve hastalar genellikle ambulator kalır. Hastalığın varyantları mevcut olup bunlar SCA 16, SCA 29 ve konjenital non-progresif ataksi (KLA4) olarak sıralanır⁹⁴.

2.1.1.3.16. SCA 16

SCA 16 ITPRI geninin 1-48. eksonundaki delesyona bağlı olarak ortaya çıkar. Sıklıkla Japon ailelerde bildirilmiştir.

Bulgular 20-66 yaşlar (ort. 40 yaş) arasında başlar. Klinik serebellar bulgular (ataksik yürüme, dizartri ve baş tremoru) ile karakterizedir. ENG normaldir ve serebral MRG'de serebellar atrofi mevcuttur. Progresyon değişken olmakla birlikte yavaş seyirlidir^{95,96}.

2.1.1.3.17. SCA 17

Entellektüel etkilenmenin eşlik ettiği ataksi olarak da adlandırılan SCA Tip 17, 6q27 kromozomu üzerindeki TATA-box binding protein (TBP) eksikliğine sekonder ortaya çıkar. Bu hastalarda CAG tekrarı 45-66 (normal tekrar sayısı: 25-42) arasında değişir. Fransız, Japon, İtalyan ve Alman ailelerinde sık görülür.

Klinik bulgular 1-7.dekadar (ort. 3. dekad) arasında serebellar bulgularla (ataksik yürüme) başlar. Buna demans, hipometrik sakkadik göz hareketleri, epilepsi, üst motor nöron bulguları (DTR artışı, patolojik refleks vb.), ekstrapiramidal (akinezi, distoni, kore, parkinsonizm) bulgular ve endokrinopati (hipogonadotropik gonadizm) eşlik eder^{97,98}.

Diğer SCA'lardan farklı olarak Huntington koresine klinik fenotip ve genetik olarak benzerlik gösteren tek SCA tipidir. Minnerop ve ark. genetik olarak SCA 17 olarak tanınan 2 hastada pozitron emisyon tomografi (PET) ve single

foton emisyon tomografi (SPECT) incelemeleri yapmışlardır⁹⁹. Her 2 hastada putamende glukoz metabolizması yanı sıra yine putamende belirgin olmak üzere bazal ganglionlarda dopamin transport aktivitesinin anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. Ayrıca hastalardan birinde serebellum ve kaudat nukleusda glukoz metabolizmasının azaldığını belirlemişlerdir⁹⁹.

Serebral MRG'de serebellar atrofi, hafif serebral atrofi görülür. EMG genellikle normal olmakla birlikte alt ekstremitte distal kas gruplarında denervasyon potansiyelleri saptanabilir. Serebellumun histopatolojik incelemesinde; serebellumda purkinje hücre yokluğu, iç granül tabakasının seyrekleşmesi, nöronal intranükleer kalıntılar saptanabilir^{97,98}.

2.1.1.3.18. SCA 18

Brkanac ve ark. İrlanda kökenli Amerikalı bir ailenin 26 bireyden oluşan 5 jenerasyonunda motor duysal yakınmalarla karakterize OD kalıtmı bu hastalığı tanımlamışlardır¹⁰⁰. Sorumlu gen 7q22-23 kromozomu üzerinde yer almaktadır.

Klinik bulgular 2-3. dekadlar arasında başlar. Yürüme güçlüğü en sık görülen yakındır. Buna dismetri, kas güçsüzlüğü ve atrofi, piramidal bulgular, vibrasyon ve proprioseptif duylarda azalma eşlik eder. DTR'ler hipoaktifdir. İşitme kaybı (%20) görülebilir. Birkaç olguda pes kavus saptanmıştır.

ENG'de duysal-motor aksonal nöropati ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular elde edilebilir. EMG'de denervasyon potansiyelleri görülebilir. Serebral MRG'de hafif serebellar atrofi mevcuttur. Klinik gidiş yavaş progresif seyirli olup hastalar ilerleyen yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler^{100,101}.

2.1.1.3.19. SCA 19

Schelhaas ve ark. Hollandalı bir ailenin 4 jenerasyonunda diğer SCA formlarından farklı olarak SCA tip 19'u tanımlamışlardır¹⁰². Daha sonraki yıllarda ise SCA 19'un 1q21-q22 kromozomu üzerindeki gen mutasyonuna bağılı olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda kognitif etkilenmenin eşlik ettiği ılımlı

ataksi, Winconsin kart eşleştirme testinde düşük performans, miyoklonus ve düşük frekanslı irregüler postural tremor tespit etmişlerdir. DTR'ler genellikle hipoaktif, ender olarak da canlı olabilir. Derin duyu bozukluğu görülebilir.

ENG normaldir ve serebral MRG'de serebellar hemisferlerde belirgin atrofi yanı sıra hafif vermian ve serebral atrofi görülür^{102,103}.

2.1.1.3.20. SCA 20

Disfoni ve dentat kalsifikasyonlu ataksi olarak da adlandırılan SCA 20'den 11q13-q11 kromozomun perisentromerik bölgesi sorumlu olup bu bölge SCA5'e yakın lokustadır. Fakat SPTBN2 mutasyonuna rastlanmamıştır. Knight ve ark. Güneydoğu Avustralya'da yaşayan bir Anglo-Keltik ailede OD kalıtlı bu formunu tanımlamışlardır.¹⁰⁴ Bu ailenin 40 üyesini muayene etmişler ve en sık görülen semptomun laryngeal kas felci olmaksızın spazmodik disfoniye bağlı gelişen dizatri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulguları yürüme ve üst ekstremitate ataksisi, piramidal bulgular (hafif), palatal miyoklonus ve tremor, hipermetrik sakkadik hareketler ve nistagmusun takip ettiğini rapor etmişleridir. Klinik progresyon yavaştır ve hastaların yalnızca biri 40 yaşından sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmiştir. Bu hastalarda CAG ve ATTCT tekrar ekspansiyonu negatif olarak değerlendirilmiştir. Coutinho ve ark. ise 6 Portekizli aileyi SCA 20 olarak tanımlamışlardır. Bu hastalarda spasmodik öksürük epizodlarına ataksinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir¹⁰⁵. Bu epizodların sıklık ve ciddiyetinin yaşla ve serebellar ataksi başladıktan sonra azaldığını rapor etmişlerdir. Takip periyodunda bazı hastalarda aşağı vuran nistagmus geliştiğini gözlemişler ve ayrıca serebral BT'de dentat nukleusta kalsifikasyon, MRG'de diffüz serebellar atrofi ve dentat nukleusta sinyal kaybı saptamışlardır. Bu hastalarda ENG normaldir¹⁰⁵.

2.1.1.3.21. SCA 21

İlk kez Devos ve ark. tarafından hastalık başlangıç yaşı 6-30 arasında değişen Fransız bir ailenin dört jenerasyonunda tanımlanmıştır.¹⁰⁶ Bu ailenin 11 üyesinde serebellar ataksi, akinezi, rijidite, postural tremor, rijidite, istirahat

tremoru, disfaji, azalmış DTR, kognitif etkilenme tespit etmişlerdir. Ekstrapiramidal bulgular L-dopaya yanıtıdır. Göz hareketleri genellikle normal olmakla birlikte bir hastada kareiform göz hareketleri ve sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama gözlenmiştir¹⁰⁶. Vuillaume ve ark. hastalığın 7q21.3-p15.1 kromozomu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir¹⁰⁷. Progresyon yavaştır. Serebral MRG'de beyinsapı ve bazal ganglionların normal olduğu, serebellar atrofi saptanmıştır.

2.1.1.3.22. SCA 22

SCA Tip 22'den 1p21-q21 sorumlu tutulmuş ve ilk kez Schelhaas ve ark. tarafından Hollandalı bir ailenin dört jenerasyonunda rapor edilmiştir¹⁰⁸. Bu hastalarda kognitif etkilenme ile giden ılımlı ataksi, Winconsin kart eşleme testinde düşük performans, miyoklonus, ve düşük frekanslı irregüler postural tremor tespit etmişlerdir¹⁰⁸. Hasta bireylerde linkage çalışmaları ve mutasyon analizleri ile SCA'ların diğer formları dışlanmıştır. Chung ve ark. ise benzer yakınmalara sahip Çin Han ailesi bildirmiştir¹⁰⁹.

SCA-22'de semptomlar 10-46 yaşları arasında pür serebellar bulgular ile başlar. Buna dizartri, disfaji gibi bulber bulgular, horizontal nistagmus eşlik eder. DTR'ler genellikle hipoaktif olarak elde edilir. Progresyon yavaş olup mental fonksiyonlar normaldir.

Serebral MRG'de serebellar atrofi saptanır, beyinsapı normaldir. EMG normal olup, SEP ve BAEP çalışmalarında anormal bulgular saptanır.

2.1.1.3.23. SCA 23

Verbeek ve ark. tarafından Hollandalı bir ailede tanımlanmıştır. Hastalığın 20p13-p12.3 kromozomu üzerine lokalize olduğu tespit edilmiştir¹¹⁰.

Semptomlar 43-56 yaşları arasında (ortalama 50 yaş) yürüme ataksisi, konuşma bozukluğu, ekstremitte ataksisi ve sakkadlarda yavaşlama, oküler dismetri gibi serebellar bulgular ile başlar. Bu bulgulara vibrasyon duyusunda azalma, piramidal bulgular eşlik eder. Yavaş progresif seyirli bu hastalık MRG'de serebellar atrofi mevcuttur. Beynin histopatolojik incelmesinde serebellum, beyinsapı ve omurilikte atrofi, purkinje, dentat ve inferior olive

nükleusta hücre kaybı gözlenmiştir¹¹⁰.

2.1.1.3.24. SCA 25

Stevanın ve ark. tarafından Güney Fransa'dan geniş bir ailede tanımlanmış ve hastalığın 2q21-p13 kromozomu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Klinik bulgular 17 ay-39 yaşları arasında serebellar bulgular ile başlar. Buna periferik duyuşal nöropati ve etkilenmiş bireyler arasında değışkenlik göstermekle birlikte nistagmus, görme azlığı, fasyal tikler, Babinski delili, sık idrar yapma isteği ve bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomlar eşlik eder. Aşil refleksi aboliktir, diğer DTR'ler hipoaktifdir.

ENG'de duyuşal nöropati bulguları saptanır. Sural sinir biyopisinde miyelinize liflerde kayıp gözlenir. Serebral MRG'de serebellar atrofi görülür. Beyinsapı normaldir¹¹¹.

2.1.1.3.25. SCA 26

Yu ve ark. tarafından tanımlanmış SCA'nın bu formundan 19p13.3 kromozomu sorumlu tutulmuş ve ilk olarak Norveçli ailelerde tanımlanmıştır. Klinik bulgular 26-60 yaşları (ortalama; 42 yaş) arasında gövde ve ekstremitelerde ataksisi, dizartri, ve irregüler pursuit göz hareketleri ile karakterize pür serebellar bulgular ile başlar. Entellektüel fonksiyonlar normaldir. Hastalık yavaş seyirli olup serebral MRG'de serebellar atrofi saptanır¹¹².

2.1.1.3.26. SCA 27

Van Swieten ve ark. tarafından Hollandalı bir ailenin üç jenerasyonunda tanımlanmış ve 13q34 kromozomu üzerine lokalize fibroblast büyüme faktörü 14(FGF14) proteinindeki mutasyona bağlı olarak geliştiği belirlenmiştir.¹¹³ Klinik bulgular çocukluk çağlarında emosyonel stres ve eksersizle agreve olan tremorla başlar. Bunu onlu yaşlarda üst ekstremitelerde belirgin ekstremitelerde ataksisi takip eder. Yürüme ataksisi daha sonraki dekadlarda 27- 40 yaşları arasında ortaya çıkar. Dizartri, nistagmus, orofasyal diskinezi, bazı hastalarda alt ekstremitelerde vibrasyon duyuşunda azalma, agresyon, depresyon gibi

psikiyatrik bulgular ve kognitif etkilenme eşlik eden diğer bulgulardır. Dalski ve ark. rapor ettikleri SCA 27'li bir ailede bu bulgulara ek olarak hafif mental retardasyon (IQ: 70), içe şaşılık, kırmızı-yeşil renk körlüğü ve pes kavus saptadıklarını bildirmişlerdir. Progresyon yavaştır, yürümeyi başlatma ve idame ettirme 7-8. dekadlarda bozulur.

Serebral MRG'de serebellum normaldir. ENG'de hafif aksonal periferik nöropati ile uyumlu bulgular saptanır¹¹⁴.

2.1.1.3.27. SCA 28

Cagnoli ve ark. tarafından İtalyan bir ailenin dört jenerasyonuna ait 14 bireyde tanımlanmıştır¹¹⁵. Hastalık 18p11.22-q11.2 kromozomu üzerine lokalize gen mutasyonu ile ilişkili olup hastalıktan AFG3L2 proteini sorumludur. Hastalık oftalmoparezi ve hiperrefleksinin eşlik ettiği SCA olarak da isimlendirilmektedir.

Klinik bulgular juvenil yaşlarda başlamakla birlikte genellikle 12-36 yaşları arasında (ort. 19 yaş) serebellar bulgular (yürüme ve ekstremitate ataksisi, dizartri) ile başlar. Hastalığın geç dönemlerinde hafiften ağıra kadar değişen oranda oftalmoparezi (% 80) ve pitoz, sakkadlarda yavaşlama görülebilir. Bu bulgulara alt ekstremitelerde DTR hiperaktifliği (% 80) ve Babinski delili (% 50) eşlik edebilir. Kognitif etkilenme görülmez. Progresyon yavaş olup hastalar 8. dekada destekle yürür hale gelebileceği gibi tekerlekli sandalyeye de bağımlı hale gelebilirler.

Serebral MRG'de serebellar atrofi görülür. ENG normaldir¹¹⁵.

2.1.1.3.28. SCA 30

Storey ve ark. tarafından bir Anglo-Keltik ailede tanımlanmış ve 4q34.3-q35.1 kromozomu üzerine lokalize (Aday gen-ODZ3) gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Klinik bulgular orta-ileri yaşlarda dizartri, yürüme ataksisi ile başlar. Nörolojik muayenede hipermetrik sakkadlar, nistagmus, DTR artışı saptanır. Progresyon yavaştır.

Serebral MRG'de süperior ve dorsal serebellar vermiste belirgin atrofi görülürken serebellar hemisferlerdeki atrofi hafif düzeydedir¹¹⁶.

2.1.1.3.29. SCA 31

16q22 üzerine lokalize penta-nükleotid (TGGAA) tekrar ekspansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Geç başlangıçlı pür serebellar ataksi ile karakterize olan SCA'nın bu formu SCA 3 ve SCA 6'dan sonra Japonya'da en sık görülen üçüncü SCA tipidir.

Klinik bulgular 45-72 yaşları (ortalama; 56-71 yaş) arasında yürüme ataksisi ile başlar. Buna ekstremitate ataksisi, dizartri, hipotoni, hafif işitme kaybı eşlik edebilir.

Serebral MRG'de serebellar atrofi mevcuttur¹¹⁶.

2.1.1.3.30. SCA (lokusu belirlenemeyen)

İngiliz ailelerde tanımlanmıştır. İlişkili gen lokusu bilinmemektedir.

Klinik bulgular 38 yaşında pür serebellar bulgular (yürüme ve ekstremitate ataksisi, dizartri vb.) ile başlar, progresyon yavaş olup onlarca yıla kadar uzanır. Yaşam beklentisi normaldir. MRG'de serebellar atrofi mevcuttur.

2.1.1.3.31. Dentato-rubro-pallido-lusyan atrofi (DRPLA)

Dentato-rubro-pallido-lusyan atrofi (DRPLA), 12p13.31 kromozomu üzerine lokalize gen mutasyonu (DRPLA gen; ATN1) sonucu oluşur ve hastalık CAG (49-88) ekspansiyonu ile ilişkilidir¹¹⁷. Japon ve Portekizli ailelerde tanımlanmıştır. Klinik bulgular 1-67 yaşları arasında başlar. Başlangıç yaşı tekrar sayısı ile ilişkilidir ve bu ailelerde antisipasyon bildirilmiştir.

Klinik bulgular erken yaşlarda miyoklonik epilepsi ile prezente olur. Geç yaşlarda ataksi, demans, kore ve psikiyatrik yakınmalarla başlar. Tekrar sayısı arada (40 veya 41) olan homozigot DRPLA'lı hastalarda ataksi, kore, demans ve miyelopati görülebilir¹¹⁷⁻¹²⁰.

Hastalığın varyantları mevcuttur. Bunlar "*Haw River Sendromu*" ve "*Spastik sendrom*"dur.

Haw River Sendromu; Kuzey Carolina'dan bir ailede tanımlanmıştır. Sorumlu gen DRPLA ile alleliktir.

Klinik bulgular 15-30 yaşları arasında miyokloninin eşlik etmediği nöbetler,

kore ve demans ile karakterizedir. Beynin histopatolojik incelmesinde subkortikal demiyelinizasyon ve nöroaksonal distrofi görülmüştür.^{119,120}

Spastik Sendrom: OR kalıtılan bu form CAG tekrarının ara değerde olduğu homozigot DRPLA gen mutasyonlu hastalarda görülür. Klinik bulgular 3-4. dekatta spastik parapleji, alt ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı ve gövde ataksisi ile karakterizedir¹¹⁷⁻¹²⁰.

2.2. Herediter ataksilerde tanı

Herediter ataksilerin tanısı anamnez, klinik, fizik muayene bulguları, nörogörüntüleme ve moleküler çalışmalara dayanılarak konulur. Laboratuvar verileri, elektrofizyolojik çalışmalar tanıya yardımcı inceleme metodlarıdır. Moleküler çalışmalar hem tanıyı doğrulama hem de hastalığın prognozu, ileride eklenmesi muhtemel nörolojik ve/veya sistemik/metabolik, psikiyatrik yakınmaların yönetiminde önemlidir. Fakat fazla miktarda alt tipleri olan SCA'larda aşağı yukarı hastanın hangi alt gruba girdiğini öngörmek hem zaman kaybı hem de maliyet yükünü azaltacaktır. Bu bağlamda muayene bulgularına dayanılarak öncelikli olarak düşünülmesi gereken SCA tipleri Tablo VIII'de özetlenmiştir.

Tablo VII. OD SCA'ların klinik ve genetik özellikleri

| Ataksi tipi | Başlama yaşı | Gen lokus | Mutasyon | Klinik Özellikler |
|------------------------------------|---------------|--------------|-------------------------|--|
| SCA Tip 1 | 4. dekad | 6. kromozom | CAG tekrarı 39-91 | Ataksi dizartri, okülotomotor bozukluk piramidal bulgular ve periferik nöropati |
| SCA Tip 2 | 3-4. dekadlar | 12. kromozom | CAG tekrarı ≥32->500 | Periferik nöropati, demans, sakkadik hareketlerde azalma, tremor ve titubasyon |
| SCA Tip 3 Machado-Joseph Hastalığı | 4. dekad | 14. kromozom | CAG tekrarı 53-86 | Ataksi, piramidal bulgular, eksternal oftalmopleji, EPS bulguları, derin duyu kaybı, amiotrofi, fasikülasyonlar, uyku bozuklukları |
| SCA Tip 4 | 4-5. dekadlar | 16. kromozom | SPTBN2 | Duysal aksonal nöropati, ataksi, dismetri, derin duyu kaybı, dizartri |
| SCA Tip 5 | 3-4. dekadlar | 11. kromozom | | Progresif ataksi ve trunkal instabilite |
| SCA Tip 6 | 5-6. dekadlar | 19. kromozom | CAG tekrarı ≥19-33 | Serebellar ataksi, periferik nöropati, bradikinezi, distoni, DTR artışı ve spastik yürüyüş |
| SCA Tip 7 | 3-4. dekadlar | 21. kromozom | CAG tekrarı ≥36->450 | Ataksi, dizartri, piramidal bulgular, sakkadik hareketlerde yavaşlama, pigmenter retinopati ve görme kaybı |
| SCA Tip 8 | 4. dekad | 13. kromozom | CTG tekrarı 71->800 | Ataksi, dizartri, nistagmus ve tremor |
| SCA Tip 10 | 4. dekad | 22. kromozom | ATTCT tekrarı 280->4500 | Ataksi, dizartri, nistagmus ve epilepsi |
| SCA Tip 11 | 4. dekad | 15. kromozom | TTBK2 | Pür ataksi, dizartri, nistagmus |
| SCA Tip 12 | 4. dekad | 5. kromozom | CAG tekrarı 55-78 | Ataksi, nistagmus, tremor, bradikinezi, DTR artışı, yaşlı hastalarda demans |
| SCA Tip 13 | 1-2. dekadlar | 19. kromozom | KCNC3 | Ataksi, dizartri, nistagmus, DTR artışı, mental ve motor retardasyon |
| SCA Tip 14 | 2-3. dekadlar | 19. kromozom | PRKCG | Ataksi, titubasyon, aksiyal miyoklonus |
| SCA Tip 15 | 2-3. dekadlar | 3. kromozom | ITPR1 | Pür serebellar ataksi, dizartri, nistagmus |
| SCA Tip 16 | 3-4. dekadlar | 8. kromozom | ITPRI/ SUMF1 | Pür ataksi, dizartri, nistagmus, titubasyon |
| SCA Tip 17 | 3-4. dekadlar | 6. kromozom | CAG tekrarı 45-63 | Ataksi, dizartri, nistagmus, demans, sakkadik hareketlerde azalma, DTR artışı, epilepsi, akinezi, distoni, kore, psikoz ve mutizm |
| SCA Tip 18 | 2-3. dekadlar | 7. kromozom | IFRD1 | Ataksi, nistagmus, dizartri, nöropati, duyu kaybı ve kas atrofi, Babinski + |
| SCA Tip 19 | 3-4. dekadlar | 1. kromozom | | Ataksi, dizartri, nistagmus, kognitif bozukluk, miyoklonus, tremor |
| SCA Tip 21 | 1-2. dekadlar | 7. kromozom | | Ataksi, dizartri, disfaji, akinezi, rijidite, tremor, kognitif bozukluk, hiporefleksi |
| SCA Tip 22 | 2-3. dekadlar | 1. kromozom | | Ataksi, dizartri, nistagmus, hiporefleksi |
| SCA Tip 25 | 1-4 dekadlar | 2. kromozom | | Ataksi, dizartri, nistagmus, duysal nöropati |
| SCA 26 | 3-6. dekadlar | 19. kromozom | | Pür serebellar sendrom |
| SCA 27 | 1-3. dekadlar | 13. kromozom | FGF14 | Tremor, diskinezi, psikiyatrik epizod |
| SCA28 | 2-4. dekadlar | 18. kromozom | AFG3L2 | Oftalmopleji |
| SCA 30 | 4. dekad | 4 kromozom | ODZ3 | Pür serebellar sendrom |
| SCA 31 | 1-7. dekadlar | 16. kromozom | TGGAA | Pür serebellar sendrom |
| DRLPA | 1. dekad | 12. kromozom | CAG tekrarı | Ataksi, kore, epilepsi, miyoklonus, epilepsi, demans, psikoz |

Tablo VIII. Nörolojik muayene bulgularına göre tanı

| Nörolojik Bulgular | Öncelikli olarak test edilmesi gereken SCA tipleri | İkinci planda taranması gereken SCA tipleri |
|--------------------------------|--|---|
| Pür serebellar ataksi | SCA6, SCA5 | SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA22 |
| Spastisite | SCA3 | SCA1, SCA7 |
| Periferik nöropati | SCA3, SCA4, SCA18, SCA25 | SCA1 |
| Demans | SCA17, DRPLA | SAC2, SCA13 SCA19, SCA21 |
| Psikoz | DRPLA, SCA17 | SCA3, SCA27 (Epizodik) |
| Epilepsi | SCA10, DRPLA | SCA17 |
| Hareket Bozuklukları | | |
| Kore | DRPLA, SCA17 | SCA1 (Geç dönem) |
| Myoklonus | DRPLA | SCA2, SCA19 |
| Tremor | SCA2, SCA8, SCA12 | SCA15, SCA21, SCA27 |
| Parkinsonizm | SCA3, SCA9, SCA12 | SCA2, SCA21 |
| Distonia | SCA3 | SCA17 |
| Kore | DRPLA, SCA17 | SCA1 (geç dönem) |
| Oküler bulgular | | |
| Optalmopleji | SCA3, SCA2, SCA1, SCA9 | |
| Yavaş sakkadik göz hareketleri | SCA2 | SCA1, SCA3, SCA7, SCA17 |
| Pigmenter retinopati | SCA7 | |

2.2.1. Moleküler tanı

Herediter ataksilerin kesin tanısı moleküler çalışmalara dayanır. FA ve SCA'nın genetik tanısı değişik kromozomlar üzerinde yer alan trinükleotid tekrar sayılarının (ekspansiyonunun) belirlenmesi ile konulur.

Genetik tanı için; periferik kan lenfositleri kullanılır. Hastalardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonları yapılır. Daha sonra sırasıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), PCR ürünlerini görüntülemek üzere SCA'lar için kapiller jel elektroforezi, FA içinse agaroz jel elektroforezi kullanılmaktadır^{133,135}.

2.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu

Rekombinant DNA teknolojisi 1970'lerin başında geliştirilmiştir. Takip eden yıllarda genetikçilerin ve moleküler biyologların araştırmalarında devrim yaratarak, biyoteknolojide patlamaya neden olmuştur. 1986 yılında ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) adı verilen diğer bir teknik geliştirilmiş ve

biyolojik araştırmalarda hızla yerini almıştır^{121,122}.

PCR ilk kez Kaliforniya'da Berkeley yakınlarında, Cetus Firmasında çalışan Kary Mullis tarafından 1985 yılında icat edilmiřtir¹²³. İlk PCR'da *E.Coli* DNA polimeraz l'in Klenow fragmanı kullanıldı¹²⁴. Bu enzim, DNA dupleksinin denature olduğu ısıya erişmeden denature olup aktivitesini kaybediyordu. Bu nedenle her döngüde reaksiyon ortamına ilave ediliyordu. Ayrıca, reaksiyon ortamı, işlemler için gerekli olan farklı ısılarda su banyoları arasında dolaştırılıyordu. Bu şekilde yapılan PCR reaksiyonu oldukça zahmetliydi. Daha sonra iki önemli aşama yapıldı: 1. Isıya dayanıklı bir DNA polimeraz Yellowstone Ulusal Parkındaki bir sıcak su kaynağından izole edilen *Thermus aquaticus*¹²⁴. bakterisinden elde edildi. Bu bakteri 85 °C'nin üstündeki bir sıcaklıkta kendi DNA'sını replike etmekteydi. 2. gelişme ise ısı kontrollü, ısıyı çok süratle azaltıp, arttırabilen cihazların yapılmasıydı (Thermocyclers)¹²⁵.

PCR, hücreden arındırılmış bir yöntemdir. DNA klonlamasını kolaylaştırır bu sayede rekombinant DNA araştırmalarının güçlü bir tekniği olmuştur. Pek çok araştırmada, konakçı hücrelerin kullanıldığı klonlamanın yerini almıştır. PCR analizi, moleküler biyoloji, insan genetiği, evrim, gelişme ve adli vakalar (suç olaylarında delillerin toplanması) gibi pek çok disiplinde uygulama olanağı bulmuřtur¹²¹.

PCR, DNA molekülünde özgün hedef dizilerin (3.000 baz çiftinden kısa) çoğaltılmasına dayanır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için yok denecek kadar az miktarda DNA yeterlidir¹²⁴. PCR'de bir bölgeyi çoğaltabilmek için, hedef DNA'nın nükleotid dizisi hakkında bazı bilgiler gerekir. Bu bilgi, tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya bağlanacak olan iki oligonükleotid primerin sentezi için kullanılır. Bu primerler, çoğaltılacak tek zincirli DNA molekülündeki tamamlayıcı dizilerle hibridize olur. Isıya dayanıklı DNA polimeraz olan Taq polimeraz, DNA'daki hedef bölgenin sentezini sağlar.

PCR reaksiyonunda denatürasyon, primerlerin bağlanması (Annealing) ve primerlerin uzatılması (Extention): gibi üç temel aşama vardır. Çoğaltılmış DNA dizisinin miktarı, teorik olarak, bu üç aşamanın tekrarlanma sayısına bağlıdır, (şekil 1).

1. *Denatürasyon*: Çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir. Çift zincirli DNA, tek zincirli hale gelene kadar ısıtılır (90-95 °C'de yaklaşık 5 dk.) bu süreçte enzimler çalışmaz.
2. *Primer bağlanması (Annealing)*: Cihazın sıcaklığı 50-70 °C'ye düşürülür ve primerlerin tek zincirli DNA'ya bağlanması sağlanır. Bu süreçte, tek zincirli primerle tek zincirli kalıp DNA arasında hidrojen bağları oluşur. Biraz kararlı bağlar oluştuğunda polimeraz, nükleotidleri eklemek üzere bağlanır. Bu primerler 15-30 nükleotid uzunluğundaki yapay oligonükleotidler olup çoğaltılacak olan DNA dizisinin uçlarındaki tamamlayıcı baz dizisine özgün olarak bağlanır. Bu primerler kalıp DNA'nın sentezi için, başlangıç noktası olarak görev yaparlar.
3. *Primerlerin uzatılması (Extention)*: Isıya dayanıklı bir DNA polimeraz olan Taq polimeraz reaksiyon ortamına ilave edilir. DNA sentezi 70-75 °C'de gerçekleşir. Polimeraz enzimi, nükleotidleri 5'den 3'ne doğru ekleyerek primerlerin uzamasını sağlar ve hedef DNA'nın iki zincirli bir kopyasını oluşturur. Doğru pozisyon almamış primerler ve kalıp DNA arasındaki bağlar bu ısıda ayrılırlar.

Bu üç basamaktan oluşan reaksiyon dizisi; çift zincirli ürünün tek zincirli hale gelmesi (Denaturation), primerlerin bağlanması (annealing) ve polimeraz enzimi ile zincirin uzaması (extention), bir döngü olarak ifade edilir. PCR bir zincir reaksiyonudur, çünkü, yeni DNA zincirlerinin sayısı her döngüde iki katına çıkar ve yeni zincirler bir sonraki döngüde kalıp görevi görürler. Bir döngü 4-5 dk. sürer ve istenildiği kadar tekrar edilir. 25-30 döngü sonunda, DNA miktarında yaklaşık 1000 000 kez artış olur. İşlem thermocycler (ısı döngücüsü) denilen cihazlarda, önceden döngü sayısı ve sıcaklıkları belirtilen programlarda, otomatik olarak gerçekleştirilir. Bu yöntem ile klonlama, dizi analizi, klinik tanı ve genetik taramalar gibi diğer işlemlerde kullanılmak üzere, bol miktarda hedef DNA fragmentleri elde edilir^{121,122,126,127,128}.

PCR ile yapılan klonlama işlemi konakçı hücre ile klonlama yapmaktan daha avantajlıdır. PCR reaksiyonu hızlıdır. Konakçı hücrelerle yapılan klonlama haftalar alırken, PCR ile klonlama birkaç saat içinde tamamlanır.

PCR primerleri bilgisayar destekli cihazlarda yapılabildiği gibi, ticari olarak sentezletirilmesi daha ekonomiktir.

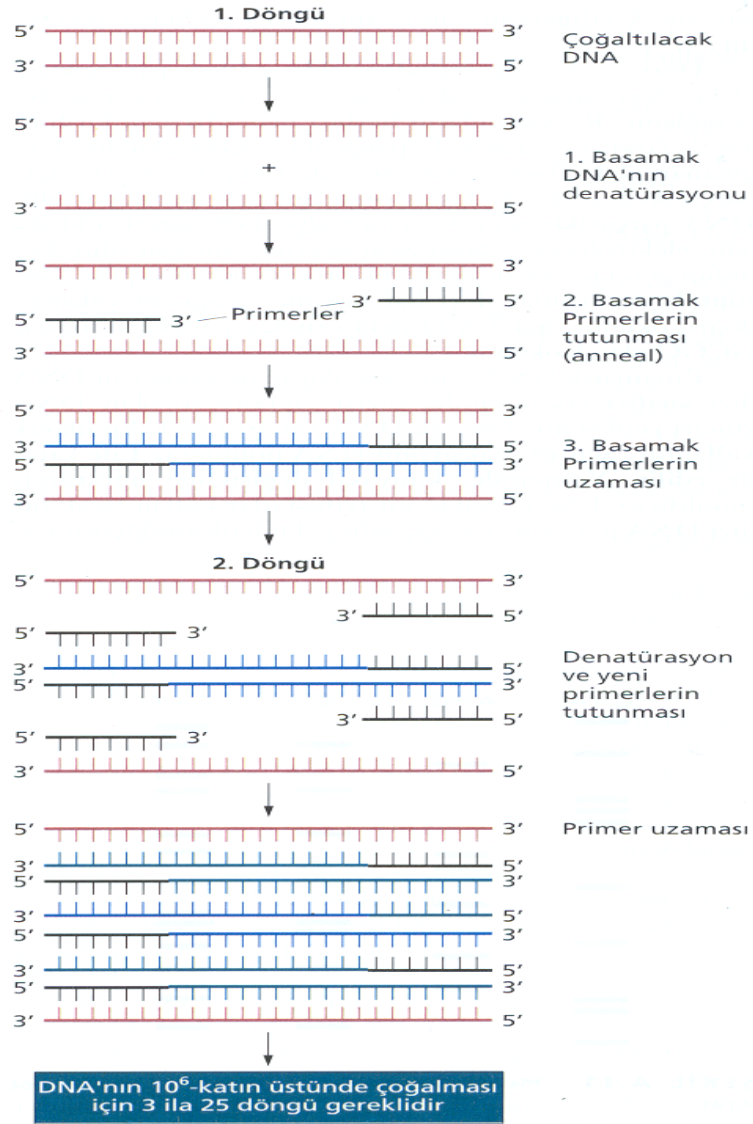
PCR reaksiyonu çok hassastır. Çok küçük miktarlarda DNA örneği, örneğin tek bir hücre içindeki DNA çoğaltmak üzere kullanılabilir. PCR'ın bu özelliği onun genetik testler, adli vakalar ve moleküler paleontoloji gibi pek çok alanda kullanılmasının önemini arttırmaktadır. Ayrıca, PCR, kısmen parçalanmış, başka maddelere bulaşmış ya da klasik metodlarla elde edilerek, klonlanması zor hatta imkansız olan DNA örnekleri için de kullanılır.

PCR çok gelişmiş bir yöntem olmasına rağmen, bazı sınırları vardır. Hedef DNA'nın dizisi hakkında bilgi olması ve nispeten kısa bir ürün elde edilmesi bunlardan bazılarıdır. Diğer DNA kaynaklarından çok küçük miktarda bir bulaşma sorunlara neden olabilir.

PCR'da kullanılacak primerler şu özellikleri taşımalıdır; Primerde bazlar dengeli dağılmalıdır, Primerin dimer oluşturmasını engellemek için, 3' ucunda G ve C bazları bulunmamalıdır, Primer dizisinde kendi içinde bağlanmaya neden olacak dizi bulunmamalıdır, Primerlerin, ergime ısısı 70-75 °C civarında olmalıdır, Primer, kalıp DNA içindeki dizileri yanlışlıkla tanıyacak baz dizisine sahip olmamalıdır^{121,129}.

2.2.2.1. Multiplex PCR

İki veya daha fazla farklı PCR amplifikasyonunun aynı reaksiyonda gerçekleştirilmesine dayanır. Klasik PCR ile aynı basamaklarda gerçekleşir fakat her bir reaksiyonda çoklu primer setleri kullanılır. Multiplex PCR ile daha az zamanda daha çok hedef bölge amplifikasyonu gerçekleştirildiğinden kullanışlı bir inceleme yöntemidir. Fakat önemli derecede optimizasyon gerektirir. Değişik hedeflerin aynı reaksiyon şartlarında amplifikasyonunu sağlamak için kullanılacak primerlerin dikkatli seçilmesi, annealing ısılarının birbirine uygun olması, birbirleriyle dimerizasyona girmemeleri gibi bazı önemli şartların gerçekleştirilmesi gereklidir. Farklı primer çiftlerinin en iyi konsantrasyonlarının seçimi ve non spesifik amplifikasyonların önlenmesi birçok deneme gerektirir¹³⁰.

Şekil 1. PCR Aşamaları¹²¹.

2.3. Elektroforez

Elektroforez bir solüsyondaki elektrik yüklü moleküllerin (örn. nükleik asit veya proteinler) elektriksel bir alanda hareket etmeleridir. Eksi yüklü moleküller (anyonlar), artı yüklü elektroda (anoda) artı yüklü moleküller (katyonlar) eksi yüklü elektroda (katoda) hareket ederler^{121,131}. Moleküllerin alan boyunca hareket hızları veya kısaca hareketliliği başlıca beş faktöre bağlıdır.¹²¹

1. Elektroforez alanının elektriki gücü (alanın net elektrik yüküne)
2. Moleküllerin büyüklük ve şekli
3. Moleküllerin yürüdüğü ortamın iyonik gücü
4. Moleküllerin yürüdüğü ortamın viskozitesi
5. Moleküllerin yürüdüğü ortamın sıcaklığı

Analitik bir araç olarak elektroforez basit, hızlı ve son derece güvenilir bir tekniktir. Elektrik yükü gösteren moleküllerin özelliklerini çalışmaya elverişli bir teknik olduğu kadar ayırıcı bir teknik olarak da kullanılır.

Günümüzde, yaygın olarak kullanılan, iki tür elektroforez destek ortamı vardır. Bunlar; Selüloz asetat elektroforezi (kağıt elektroforezi) ve jel elektroforezidir. Jel elektroforezinde genellikle destek materyal olarak agaroz veya poliakrilamid kullanılır^{129,131}.

Nişasta jel elektroforezinden başlayarak poliakrilamid jel (PAGE) ve agaroz jel elektroforezine kadar olan tüm klasik elektroforez sistemlerinde, daha iyi bir ayırım sağlamak üzere elektroforez yapılan ortamdaki bazı iyileştirmelere rağmen, bazı nedenlerle sürekli olarak sorunlarla karşılaşmıştır. Bu sistemlerdeki en önemli sorun; jelin elektroforez sırasında bir direnç oluşturarak ısınmasıdır (Joule ısı). Bu, uygulanan alan şiddetini (V/cm) ve dolayısıyla elektroforezdeki ayırım gücünü kısıtlayan başlıca faktördür. Isınmayı önlemek için geliştirilen soğutma sistemleri (soğuk su dolaştırma gibi vb.) ise, elektroforez jelini yeterli düzeyde ve homojen olarak soğutmadan halen uzaktır. Jele uygulanan örneğin; hem elektroforetik göç yönünde, hem de yana ve jelin kalınlığı yönünde difüzyona (lateral difüzyon),

keskin bandların elde edilmesini önleyen ve sistemin ayırım gücünü etkileyen başka bir sorundur. İşte bu ve benzeri darboğazlardan çıkmamızı sağlayan sistem, kapiller elektroforez olmuştur.

2.3.1. Kapiller elektroforez (CE)

Kapiller elektroforez (CE), elektroforetik hareket kabiliyeti, faz ayırımı ve moleküler boyuttaki farklılıklara ya da bunların bir kaçına bağlı olarak elektrokinetik ayırım yapan bir tekniktir. Bu elektrokinetik ayırım iki ucu açık, dış yüzeyi silika ile kaplanmış, yaklaşık 25-75 µm iç çaplı ve 15-100 cm uzunluğunda, silindirik kapillerlerde yapılır. Kapiller, elektrotları ve tamponu içeren iki cam hazne arasına yerleştirilmiş olup, kapillerler jel ile dolduktan sonra çok az miktardaki örnek, kapillerin bir ucuna elektrokinetik ve hidrodinamik teknikle yüklenir. Ayırım yüksek voltaj (yaklaşık 5-30 kV, 1-150 uA) uygulayarak yaklaşık 200-500 V/cm doğru akım altında sağlanır^{132,133}.

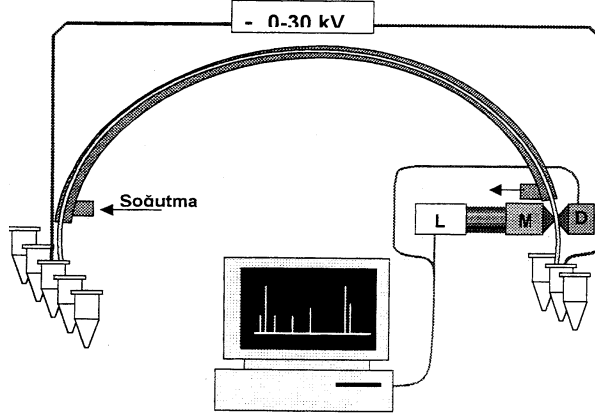
CE'nin LIF (laser-induced fluorescence) ile desteklenmesi sonucunda bu teknik DNA fragmanlarının ayırımında en hızlı gelişen yöntem olmuştur. Geleneksel jel metodlarında DNA, zincire bağlanan kimyasallar yardımıyla görünür hale getirilirken CE tekniğinde DNA'nın algılayıcı sistem tarafından tanınması floresan boyalı primerler sayesinde olmaktadır. Bu amaçla primerler dört ve daha fazla, farklı renkte floresan boya ile boyanmaktadır. Bu da benzer büyüklükte fragmanların farklı boyalarla boyanarak aynı zamanda analizini sağlamaktadır. Ticari olarak hazırlanan kitlerle 9,10 ve 16 polimorfik DNA bölgesini bir PCR reaksiyonu ile çoğaltılıp yine bir yürütmeyle analiz etme şansı doğmuştur. Geleneksel jel yönteminde ise bir arada çoğaltılabilen ve analiz edilebilen bölge sayısı sınırlıdır. Böylece CE ile zaman tasarrufu yanında emekten de tasarruf sağlanmaktadır¹³³.

DNA çalışmalarında herhangi bir protein kodlamayan ve bu sebeple kişiden kişiye farklılık gösterebilen aynı baz gruplarının belirli sayılarda tekrarlanmasıyla oluşmuş kısa tekrar dizileri kullanılmaktadır. Bunlar değişen büyüklüklerde ve sistem bu büyüklüklerin analizlerinin yapılacağı optimum şartların (ısı, voltaj, süre) düzenlendiği programlarca yönetilir. Bir örneğin

analizi bittiğinde işleme diğeriyle devam edilmektedir.

Negatif yüklü DNA molekülü uygun bir destek sistem (jel, polimer) içerisinde ve elektrik akımı altında pozitif kutup olan anoda doğru hareket eder. Hareket, destek sistemin yapısı, DNA molekülünün şekli ve büyüklüğü ile elektriksel kuvvetin büyüklüğünden etkilenir. Bu amaçla kullanılan gen analiz cihazlarında kapiller elektroforez işleminin her basamağı otomatize olmuştur. Bu cihazlar anot ve katot kutuplar arasında uzanan bir kapiller, sıcaklığı sabit tutacak bir ısıtıcı bölge ve anot uca yakın bir bölgede lazer ışık kaynağı ile CCD kameradan oluşur. Kapillerin içine polimer dolduran bir şırınga ve her iki kupta elektrik geçirgenliği sağlayacak tampon hazneleri bulunmaktadır. Her bir örnek için yeniden polimerle doldurulan kapiller, örnek tüpüne girdiğinde PCR ile çoğaltılmış ve denatüre edilmiş DNA fragmanlarını elektrokinetik yöntemle kapiller içerisine alır ve bu aşamadan sonra sabit voltaj ve sabit sıcaklıkta anot kutba doğru hareket eden DNA fragmanları kapillerin silika ile kaplanmamış bölgesinden geçerken lazer ışığını bağımlı olan primerin rengine göre değişik dalga boylarında yansıtarak CCD kamera tarafından algılanırlar (Şekil 2).

Uygun bilgisayar yazılımı tarafından değerlendirilen bu veriler ekranda büyüklük ve yoğunluğu ifade eden pikler şeklinde belirir. Bu pikler bahsedilen yazılım tarafından daha önce bu yazılıma tanıtılan floresan boyalı ve fragman büyüklüğü bilinen standartlarla karşılaştırılarak değerlendirilmektedir^{132,133}.



Şekil 2 . Lazer destekli kapiller elektroforezin şematik görünümü¹³³.

2.3.1.1. Agaroz jeller

Agaroz, bir deniz yosunu olan *Agar*, *Gelidium* ve *Gracillaria* gibi türlerden elde edilen, lineer bir polisakkaritin oluşturduğu bir polimerden elde edilmektedir. Alglerden elde edilen agar maddesi saf olmadığından çeşitli saflaştırma işlemlerinden geçirildikten sonra piyasaya sunulmaktadır. Agaroz sıcak suda çözünür ve soğutulduğu zaman polimerde karşılıklı hidrojen bağlarının oluşumu ile jel yapısı oluşur^{124,134,135}. Jel ısı tekrar 100 °C'ye çıkartılıncaya kadar jel halini korur. Erime ve jelleşme ısıları açısından farklı özellikleri bulunan bazı özel agarozlar vardır.

Jel içindeki agaroz miktarı ayarlanarak delik çapı önceden tayin edilebilir. Agaroz miktarı (%w/v) ile delik çapı ters orantılıdır. Çalışılan düzeyler genellikle % 0,3-2.0 aralığındadır (Tablo 9). Böylece 10 nükleotidden birkaç bin nükleotide kadar olan farklı büyüklükteki DNA parçacıkları görünür hale gelmektedir. Eğer incelenecek DNA molekülleri büyük ise agarın yüzdelik oranını düşürmek gerekir. Buna karşılık molekülün büyüklüğü küçüldükçe agar oranının artırılması gerekir. Değişik miktarlarda agaroz içeren jellerde ayrılma aralıkları tablo IX'da gösterilmektedir^{124,135}.

Tablo IX. Değişik miktarlarda agaroz içeren jellerde ayrılma aralıkları¹²⁴

| Jeldeki agaroz miktarı (%w/v) | Doğrusal DNA moleküllerinin etkili ayrılma aralığı (kb) |
|-------------------------------|---|
| 0,3 | 5-60 |
| 0,6 | 1-20 |
| 0,7 | 0,8-10 |
| 0,9 | 0,5-7 |
| 1,2 | 0,4-6 |
| 1,5 | 0,2-3 |
| 2,0 | 0,1-2 |

Agaroz jellerin ayırma gücü poliakrilamid jellere oranla daha düşük olmakla birlikte, değişik konsantrasyonlarda ayırabildikleri DNA parçalarının uzunlukları, 200 bp ile 50 kb gibi oldukça geniş bir aralıkta olabilmektedir. Agaroz jeldeki örnekler genellikle yatay pozisyonda, sabit güç ve yöndeki elektriksel alanda yürütülmektedir.

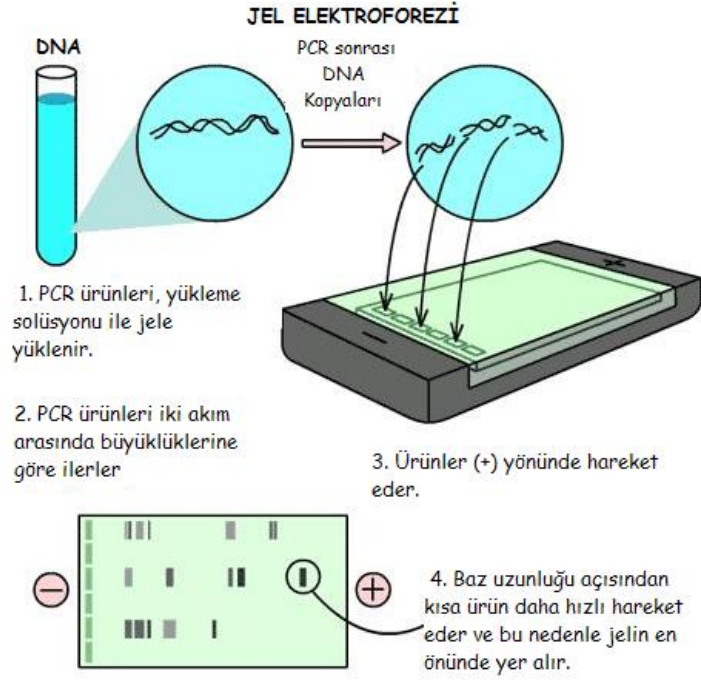
Güç kaynağından elektroforez cihazına uygun miktarda akım verilerek, DNA moleküllerinin hareketi sağlanır. DNA ve RNA molekülleri içerdikleri fosfat grubundan dolayı pH'ları 5-7 arasında olup negatif yüklüdürler. Negatif yüklü bu moleküller pozitif kutba doğru hareket ederler.

Jeldeki yürütme işlemi, bromfenol mavisini uygun uzaklığa ilerleyene kadar sürdürülür. Jelde oluşan DNA bantlarının görülebilmesi için, Etidyum bromür kullanılır.

Etidyum bromür maddesinin kullanılmasındaki amaç bu maddenin DNA'nın iki iplikçisi arasındaki hidrojen (H⁺) bağlarıyla kompleks oluşturması ve ultraviyole ışınları ile DNA'ya floresans özelliği kazandırmasıdır. Bu etki DNA konsantrasyonuna bağlı olarak kuvvetli veya zayıf olabilir. Böylece agaroz jel içerisindeki DNA bantları görünür hale gelir.

Jeldeki DNA bantlarının fotoğrafını çekmek için, jeli alttan aydınlatan bir ultraviyole ışık kaynağı (translüminatör) kullanılmalıdır¹³⁴.

DNA'nın jelde hareketini; DNA molekülünün büyüklüğü, agaroz konsantrasyonu, DNA'nın konformasyonu, uygulanan voltaj, baz bileşimi ve sıcaklık, elektroforez tamponunun bileşimi, interkalasyon yapan ajanların varlığı gibi çeşitli faktörler etkilemektedir.^{124,129,135}



Şekil 3. Agaroz jel elektroforezi¹³⁶

3. SONUÇLAR

1. Herediter ataksilerin kesin tanısı moleküler çalışmalar ile konulur. Nörolojik muayene bulguları, elektrofizyolojik ve nörogörüntülemeyi içeren laboratuvar verileri tanıya yardımcıdır.
2. Hekimin hastadan detaylı öykü alarak hastanın fenotipik özelliklerini dökümanete etmesi, pedigrî çizerek kalıtım şeklini belirlemesi ve mümkün olduğu kadar doğru tanı koyarak örneği laboratuara göndermesi önemlidir. Zira klinisyen tanıyı ne kadar net ortaya koyar ise bu hem biyoloğa zaman kazandıracak hem de bu iş gerekli maliyeti azaltacaktır.
3. Herediter zeminde gelişen serebellar ataksilerin % 50'sini OR kalıtılan FA oluşturmaktadır.
4. Bu bağlamda herediter zeminde geliştiğini düşündüğümüz serebellar ataksili bir hasta ile karşı karşıya kaldığımızda olgu öncelikli olarak FA yönünden değerlendirilmeli ve bu sırada hastalığın değişik varyantları da göz önünde bulundurulmalıdır.
5. FA'lı hastalarda ilk olarak 9q13-q21.1 kromozomunun birinci intronundaki GAA ekspansiyonuna bakılmalı, eğer negatif ise aile öyküsü ve nörolojik muayene bulguları OD SCA'yı da telkin etmiyor ise FA2 yönünden hasta değerlendirilmelidir. Zira dünyada FA2 ile ilgili en geniş aile Türkiye'den bildirilmiştir.
6. Görece erken başlangıç yaşı, nistagmus, derin duyu etkilenmesi, duyuusal ağırlıklı polinöropati, kardiyak bulgular ve iskelet deformiteleri FA'yı diğer gruplardan ayıran özellikler gibi görülmektedir.
7. Laboratuara SCA tanısı ile gelen bir hastada moleküler çalışmalar sonucu tiplendirme yapılamıyor ise GAA triplet artışına bakılmalı ve FA dışlanmalıdır.
8. Genellikle triplet artışı ile klinik bulguların başlangıç yaşı arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.
9. OD SCA'ların prevelansı tam olarak bilinmemektedir. OD SCA'ların çok heterojen bir hastalık olması ve 30'dan fazla genetik alt tipinin bulunması, genetik analiz yapılma olanağının olmaması ve moleküler olarak SCA

tanısı konulamamış hasta sayısının fazla olması çalışmalarda en önemli zorluğu oluşturmaktadır. Ayrıca serebellar bulguların ön planda olmadığı ekstrapiramidal sistem gibi başka nöroanatomik yapı etkilenmelerinin ön planda olduğu hastaların yanlış tanı almaları da buna katkı sağlamaktadır.

10. Dünyada OD SCA tiplerini ayırt ederek bu tipleri klinik ve fenotipik özelliklerine göre sınıflandırmaya çalışan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ülkeler ve etnik kökenlere göre değişmekle birlikte genellikle SCA 3 başta olmak üzere SCA 1,2,3 ve 6 en sık rastlanan SCA alt tipleri olarak belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. Klockgether T. Ataxias. In Goetz C, *Textbook of Clinical Neurology*. 3rd ed, New York: Saunders, 2007; Chapter 35,765-780.
2. Saner N, Başak AN. Heterojen Bir Hastalık Grubu: Spinoserebellar ataksiler, Genetik Yapıları ve Moleküler Tanıları. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006; 12: 185-194.
3. Bird TD. Hereditary Ataxia overview. Erişim. <http://www.geneclinics.org>
4. Gomez CM, Subramony SH. Dominantly Inherited Ataxias. *Seminars in Pediatric Neurology* 2003; 10: 210-222.
5. <http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia> 22 Ocak 2010
6. Bradley WG, Daraff RB, Fenichel GM, Jankoviz J. (Eds). *Neurology in Clinical Practice* . Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2008; 76: 2123-2145.
7. Gros-Louis F, Dupré N, Dion P, Fox MA, et al. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nat Genet* 2007; 39: 80-85.
8. Dupre N, Gros-Louis F, Chrestian N, et al. A. Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol* 2007;62:93-98.
9. Lagier-Tourenne C, Tazir M, Lopez LC, et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q(10) deficiency. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 661-672.
10. Mollet J, Delahodde A, Serre V, et al. CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 623-630.
11. Gueven N, Becherel OJ, Kijas A, et al. Aprataxin, a novel protein that protects against genotoxic stress. *Hum Molec Genet* 2004; 13: 1081-1093.

12. Amouri R, Moreira MC, Zouari M, El Euch G, et al. Aprataxin gene mutations in Tunisian families *Neurology* 2004; 63: 928-929.
13. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nature Genet* 2004; 36: 225-227.
14. Asaka T, Yokoji H, Ito J, et al. Autosomal recessive ataxia with peripheral neuropathy and elevated AFP: novel mutations in SETX. *Neurology* 2006; 66: 1580-1581.
15. Sanal O, Wei S, Foroud T, et al. Further mapping of an ataxia-telangiectasia locus to the chromosome 11q23 region. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 860-866.
16. Renwick A, Thompson D, Seal S, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006; 38(8): 873-5.
17. Harding AE, Matthews S, Jones S, et al. Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. *New Eng J Med* 1985; 313: 32-35.
18. Arita M, Sato Y, Miyata A. et al. Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995; 306: 437-443.
19. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, et al. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nature Genet* 1993; 5: 195-200.
20. Nystuen A, Benke P J, Merren J, et al. A cerebellar ataxia locus identified by DNA pooling to search for linkage disequilibrium in an isolated population from the Cayman Islands. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 525-531.
21. Mrisca N, Belal S, Hamida CB, et al. Linkage to chromosome 13q11-12 of an autosomal recessive cerebellar ataxia in a Tunisian family. *Neurology* 2000; 54: 1408-1414.
22. El Euch-Fayache G, Lalani I, Amouri R, et al. Phenotypic features and genetic findings in saccin-related autosomal recessive ataxia in Tunisia. *Arch Neurol* 2003; 60: 982-988.
23. Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2981-90.
24. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430-41.
25. Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, et al. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical aSCAys. *Arch Dis Child* 2006; 91, 178-182.
26. Funaki S, Takahashi S, Murakami H, et al. Cockayne syndrome with recurrent acute tubulointerstitial nephritis. *Pathol Int* 2006; 56: 678-682.
27. Reiss U, Hofweber K, Herterich R, et al. Nephrotic syndrome, hypertension, and adrenal failure in atypical Cockayne Syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 602-605.
28. Weidenheim KM, Dickson DW, Rapin I. Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development* 2009;130: 619-636.

29. Anna-Kaisa Anttonen, Eija Siintola, Lisbeth Tranebjaerg, et al. Novel SIL1 mutations and exclusion of functional candidate genes in Marinesco–Sjögren syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16: 961–969.
30. JM Van Raamsdonk . Loss of function mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjögren syndrome. *Clin Genet* 2006; 69: 399–403.
31. Ibrahim Mahjneh, Anna-Kaisa Anttonen, Mirja Somer, et al. Myopathy is a prominent feature in Marinesco-Sjögren syndrome, A muscle computed tomography study. *J Neurol* 2006; 253 : 301–306
32. Anne Slavotinek, Jill Goldman, Kara Weisiger, et al. Marinesco–Sjögren Syndrome in a Male With Mild Dysmorphism. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 133A: 197-201.
33. Reinker K, Hsia YE, Rimoin DL, et al. Orthopaedic Manifestations of Marinesco-Sjögren Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2002;22:399–403.
34. Harting I, Blaschek A, Wolf NI, et al. T2-hyperintense cerebellar cortex in Marinesco–Sjögren syndrome. *Neurology* 2004; 63: 2448-2449.
35. Christodoulou K, Deymeer F Serdaroglu P, et al. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics* 2001; 3: 127-132
36. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37: 1-8.
37. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2009; 256(1): 3-8.
38. Gucev Z, Tasic V, Jancevska A et al. Friedreich's ataxia (FA) associated with diabetes mellitus type 1 and hypertrophic cardiomyopathy: analysis of a FA family. *Med Arh* 2009; 63: 110-111.
39. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009; 1: 3-8.
40. Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169-1175.
41. Harding AE. Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104: 589-620
42. Geoffrey G, Barbeau A, Breton G, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3: 279-286.
43. Klockgether T, Chamberlain S, Wüllner U, et al. Late-onset Friedreich's ataxia: magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50:803-806.
44. Kostrzewa M, Klockgether T, Damian MS, et al. Locus heterogeneity in Friedreich ataxia. *Neurogenetics* 1997; 1: 43-47.
45. Harding A E. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1981; 44: 503-508.

46. Klocgether T, Iudtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: A retrospective study in 446 patients. *Brain* 1998; 121: 589-600.
47. Tsou AY, Friedman LS, Wilson RB, Lynch DR. Pharmacotherapy for Friedreich ataxia. *CNS Drugs* 2009; 23: 213-23.
48. Artuch R, Aracil A, Mas A, et al. Friedreich's ataxia: Idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* 2002; 33: 190-193.
49. Di Prospero N, Baker A, Jeffries N, et al. Neurological effects of high dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomized placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 878-886.
50. Brent L Fogel, Susan Perlman. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-257.
51. Gilfillan GD, Selmer KK, Roxrud I, et al. SLC9A6 mutations cause X-linked mental retardation, microcephaly, epilepsy, and ataxia, a phenotype mimicking Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1003-1010.
52. Pondarre C, Campagna DR, Antiochos B, et al. The gene responsible for X-linked sideroblastic anemia with ataxia, is essential for hematopoiesis. *Blood* 2007; 109: 3567-3569.
53. Pagon RA, Bird TD, Detter JC. Hereditary sideroblastic anaemia and ataxia: an X linked recessive disorder. *J Med Genet* 1985; 22: 267-273.
54. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord* 2007; 22: 203-206.
55. Jacquemont S, Farzin F, Hall D, et al. Aging in individuals with the FMR 1 mutation. *Am J Ment Retard* 2004; 109: 154-164.
56. Hagerman Rj, Coffey SM, et al. Neuropathy as a presenting feature in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143: 2256-60
57. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, et al. Psychiatric phenotype of the Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males; newly described Fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 87-94
58. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, et al. Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am J Med Genet* 1991; 38: 269-274.
59. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.
60. Banfi S, Servadio A, Chung M, et al. Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia. *Nature Genet* 1994; 7: 513-520.
61. Sasaki H, Fukazawa T, Yanagihara T, et al. Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 64-71.
62. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. *Acta Neurol Scand* DOI: 10.1111/j.1600-404.2009.01306.x. (c) 2009.

63. Dang D, Cunnington D. Excessive daytime somnolence in spinocerebellar ataxia type, *J Neurol Sci* 2010; 290: 146-147.
64. Pulst, SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nature Genet* 1996; 14: 269-276.
65. Ramos EM, Martins S, Alonso I, et al. Common origin of pure and interrupted repeat expansions in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Gene* 2009; [Epub ahead of print]
66. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 1998; 121: 459-67.
67. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord* 2004; 19: 622-9.
68. Modoni A, Contarino MF, Bentivoglio AR, et al. Prevalence of spinocerebellar ataxia type 2 mutation among Italian Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2007; 22: 324-7.
69. Shan DE, Soong BW, Sum CM, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2001; 50: 812-15.
70. Özbek S, Güneş A, Zarifoğlu M, et al. Parkinsonizm Bulgularıyla Giden Spinocerebellar Ataksi Tip 2 Olgusu. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2009; 12: 76-79.
71. Ağan K, Kutlu D, Başak N, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in a Turkish family. *Marmara Medical Journal* 2006; 19: 135-8.
72. Schöls L, Haan J, Riess O et al. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias. is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51: 1603-07.
73. Flanigan K, Gardner K, Alderson K et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 392-399.
74. Gardner K, Alderson K, Galster B, Kaplan C et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia: clinical description of a distinct hereditary ataxia and genetic localization to chromosome 16 (SCA4) in a Utah kindred. *Neurology* 1994; 44: A361.
75. Hellenbroich Y, Bube S, Pawlack H et al. Refinement of the spinocerebellar ataxia type 4 locus in a large German family and exclusion of CAG repeat expansions in this region. *J Neurol* 2003; 250: 668-671.
76. A. Stankewich, M. C. Tse, W. T. Peters, L. et al. A widely expressed beta-III spectrin associated with Golgi and cytoplasmic vesicles. *Proc Nat Acad Sci* 1998; 19: 14158-14163.
77. Schöls L, Szymanski S, Peter S, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107: 132-37.
78. Diriong S, Lory P, Williams ME, et al. Chromosomal localization of the human genes for alpha-1A, alpha-1B, and alpha-1E voltage-dependent Ca(2+) channel subunits. *Genomics* 1995; 30: 605-609.

79. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca(2+) channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
80. David G., Abbas N., Stevanin G. et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genet* 1997; 17: 65-70.
81. Michalik A., Del-Favero J., Mauger C. et al. Genomic organisation of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) gene responsible for autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration. *Hum Genet* 1999; 105: 410-417.
82. Ikeda Y., Shizuka M., Watanabe M. et al. Molecular and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in Japan. *Neurology* 2000; 54: 950-955.
83. Ito H., Kawakami H., Wate R. et al. Clinicopathologic investigation of a family with expanded SCA8 CTA/CTG repeats. *Neurology* 2006; 67: 1479-1481.
84. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nature Genet* 1999; 21: 379-384.
85. Higgins JJ, Pho LT, Ide SE, et al. Polymeropoulos, M. H. Evidence for a new spinocerebellar ataxia locus. *Mov Disord* 1997; 12: 412-417.
86. Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nature Genet* 2000; 26: 191-194.
87. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001; 50: 234-239.
88. Houlden H, Johnson J, Gardner-Thorpe C, et al. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nature Genet* 2007; 39: 1434-1436.
89. Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG, et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5-prime region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nature Genet* 1999; 23: 391-392.
90. Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 229-235.
91. Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, et al. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental nervous system phenotypes. *Nature Genet* 2006; 38: 447-451.
92. Brkanac Z, Bylenok L, Fernandez M, et al. A new dominant spinocerebellar ataxia linked to chromosome 19q13.4-qter. *Arch Neurol* 2002; 59: 1291-1295.
93. Chen DH, Brkanac Z, Verlinda C, et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC-gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 839-849.
94. Storey E, Gardner RJM, Knight MA, et al. A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 57: 1913-1915.

95. Iwaki A, Kawano Y, Miura S, et al. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16. *J Med Genet* 2008; 45: 32-35.
96. Miura S, Shibata H, Furuya H, et al. The contactin 4 gene locus at 3p26 is a candidate gene of SCA16. *Neurology* 2006; 67: 1236-1241.
97. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease?. *Hum. Molec Genet* 1999; 8: 2047-2053.
98. Gao R, Matsuura T, Coolbaugh M, et al. Instability of expanded CAG/CAA repeats in spinocerebellar ataxia type 17. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 215-22.
99. Minnerop M, Joe A, Lutz M, et al. Putamen dopamine transporter and glucose metabolism are reduced in SCA17. *Ann Neurol* 2005; 58: 490-491.
100. Brkanac Z, Fernandez M, Matsushita M, et al. Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with ataxia (SMNA): linkage to chromosome 7q22-q32. *Am J Med Genet* 2002; 114: 450-457.
101. Brkanac Z, Spencer D, Shendure J, et al. IFRD1 is a candidate gene for SMNA on chromosome 7q22-q23. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 692-697.
102. Schelhaas HJ, Ippel PF, Hageman G, et al. Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Neurol* 2001; 248: 113-120.
103. Verbeek DS, Schelhaas JH, Ippel EF, et al. Identification of a novel SCA locus (SCA19) in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family on chromosome region 1p21-q21. *Hum Genet* 2002; 111: 388-393.
104. Knight MA, Gardner RJM, Bahlo M, et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004; 127: 1172-1181.
105. Coutinho P, Cruz VT, Tuna A, et al. Cerebellar ataxia with spasmodic cough: a new form of dominant ataxia. *Arch Neurol* 2006; 63: 553-555.
106. Devos D, Schraen-Maschke S, Vuillaume I, et al. Clinical features and genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 56: 234-238.
107. Vuillaume I, Devos D, Schraen-Maschke S, et al. A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Ann Neurol* 2002; 52: 666-670.
108. Schelhaas HJ, Ippel PF, Hageman G, et al. Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Neurol* 2001; 248:113-120.
109. Chung M, Lu YC, Cheng NC, et al. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA22) linked to chromosome 1p21-q23. *Brain* 2003; 126: 1293-1299.
110. Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, et al. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain* 2004; 127: 2551-2557.

111. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol* 2004; 55: 97-104.
112. Yu GY, Howell MJ, Roller MJ, et al. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6. *Ann Neurol* 2005; 57: 349-354.
113. Van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebral (sic) ataxia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 191-199.
114. Dalski A, Atici J, Kreuz FR, et al. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias. *Europ J Hum Genet*, 2005; 13: 118-120.
115. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain* 2006; 129: 235-242.
116. Storey E, Bahlo M, Fahey M, et al. A new dominantly inherited pure cerebellar ataxia, SCA 30. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 408-411.
117. Onodera O, Oyake M, Takano H, et al. Molecular cloning of a full-length cDNA for dentatorubral-pallidoluysian atrophy and regional expressions of the expanded alleles in the CNS. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1050-1060.
118. Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology* 1982; 32: 798-807.
119. Farmer TW, Wingfield MS, Lynch SA, et al. Ataxia, chorea, seizures, and dementia: pathologic features of a newly defined familial disorder. *Arch Neurol* 1989; 46:774-779.
120. Wardle M, Morris HR, Robertson NP. Clinical and genetic characteristics of non-Asian dentatorubral-pallidoluysian atrophy: A systematic review. *Mov Disord* 2009; 24: 1636-640.
121. Öner C. Genetik kavramlar. 6. baskı. Ankara: *Palme Yayıncılık*, 2002; 744-746.
122. İşcan M. Moleküler genetikte modern teknikler. *Biyoinformatik-2003 (Teori ve Uygulama) Lisansüstü Yaz Okulu Erzurum-Türkiye*, 22-28 Haziran 2003; 71-77
123. Kalaycıoğlu A, Öner C, Birben E, Bozkurt A. PCR tekniği ve DNA parmakizi analizi. *Uygulamalı Moleküler Biyoloji Teknikleri Lisansüstü Yaz Okulu Ankara-Türkiye*, 7-13 Eylül 1997; 29-34.
124. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning, A laboratory manual*. 2nd Ed., Cold spring harbor laboratory pres 1989.
125. Cooper GM. *The cell a molecular approach*. ASM Press Washington DC, 1997; 113.
126. Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. Recombinant DNA. 2nd Ed., *Scientific American books* US 1992; 79-82.
127. Bozkurt G, Algüneş Ç. *Tıpta moleküler genetik uygulamaları genel prensipleri*. Edirne: Trakya Üniversitesi Matbaa Tesisleri 2000; 42-46, 66-69.
128. Solak M, Bağcı H, Şengil AZ, Öztaş S. Moleküler genetik ve rekombinant DNA teknolojisi. *Afyon: Uyun Ajans* 2000; 130-133, 135.

129. Kocatürk Sel S. Spinal müsküler atrofi hastalarında SMN geni ekzon 7 ve 8'in moleküler analizi. *Yüksek Lisans Tezi* 2005.
130. <http://www.genetiklab.com> Kapiller elektroforez sistemlerinde relatif flouresan kantitasyon 13.02.2010.
131. Özer N, Öğüş H. Elektroforez ve izoelektrik odaklama. Biyokimyada temel ve modern teknikler *Biyokimya Lisansüstü Yaz Okulu* Kuşadası-Türkiye, 27 Ağustos-3 Eylül 2000; 251-260.
132. Özer N, Öğüş H. Kapiller Elektroforez. In: Telefoncu A, Zihnioğlu F, Kılınç A, Salnikow J. *Biyokimyada Temel ve Modern Teknikler* Bornova: Ege Üniversitesi, 2000; 279-294.
133. Aşıcıoğlu F, Koluçak S, Çetinkaya Ü, Akyüz F, Kapiller Elektroforez Teknolojisinin Klinik ve Adli Amaçlı DNA Analizlerinde Kullanımı: Geleneksel jel elektroforez yöntemi ile karşılaştırma. *Adli Tıp Derg* 2002; 16: 88-93.
134. Dilsiz N. *Moleküler biyoloji*. Palme Yayıncılık, Ankara. 2004.
135. İzbırak A, Güler G, Tan S. DNA'nın agaroz jel elektroforezi ve spektrofotometrik miktar tayini. *Uygulamalı Moleküler Biyoloji Teknikleri Lisansüstü Yaz Okulu* Ankara-Türkiye, 7-13 Eylül 1997; 17-25.
136. <http://www.drzeydanli.com.tr/images/image/Elektroforez%20.JPG>.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Filiz KOÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Balcalı/Adana

Tel: 0322 3386060-3206
E mail: koc.filiz@gmail.com