



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2025, 12 (1): 29-36

## Tuberoskleroz Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

### Tuberoskleroz Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri

Çisil Çerçi Kubur, Sibğatullah Ali Orak, Aslı KübraAtasever, Halil Ural Aksoy, Muzaffer Polat

Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

email: cisilcerci@gmail.com, maviihsan@gmail.com, a\_kubraatasever@gmail.com, uralaksoy@hotmail.com, polatmuzaffer@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1822-3777

ORCID: 0000-0002-1955-5431

ORCID: 0000-0003-2608-0443

ORCID: 0000-0003-3131-1808

ORCID: 0000-0002-1291-6417

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Çisil Çerçi Kubur

Gönderim Tarihi / Received: 01.052024

Kabul Tarihi / Accepted: 22/01/2025

DOI: 10.34087/cbusbed.1475609

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Nörokutanöz sendromlar sinir sistemini, cildi tutan hastalık grubudur. Bunların arasında en sık görülenlerden biri de tuberoskleroz'dur [TS]. Bu çalışmanın amacı Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde izlenen TS tanılı hastaların klinik özelliklerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2005-Ocak 2023 tarihleri arasında TS tanılı toplam 23 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi.

**Bulgular:** Hastaların 9'u [%39] erkek, 14'ü [%61] kızdı. 1 hastada [%0,05] aile öyküsü mevcuttu. Hastaların hepsinde [%100] TS geninde mutasyon saptanmıştı. Hastaların tamamında hipomelanotik makül lekeleri mevcutken, shagren patch 4 hastada [%17], anjiofibroma 5 hastada [%21] rastlandı. 11 hastada [%47] kognitif bozukluklar, 11 hastada [%47] epilepsi vardı.

**Sonuç:** TS sinir sistemi, cilt gibi bir çok sistem tutulumu yapan geniş yelpazeli bir hastalıktır. Hastalar çok farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi nonspesifik yakınmalarla çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran hastalar dikkatli bir göz ve deri muayenesi ile TS tanısı alabilir. Hastalığın klinik özelliklerinin sıklığının bilinmesi tanı konulmasında yardımcı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Tuberosklerozis, hipomelanotik makül, klinik özellikler, shagren patch, anjiofibrom, subependimal nodül

#### Abstract

**Aim:** Neurocutaneous syndromes are a group of diseases affecting the nervous system and skin. One of the most common among these is tuberous sclerosis [TS]. This study aims to evaluate the clinical characteristics of patients diagnosed with TS followed at Celal Bayar University Child Neurology Polyclinic.

**Method:** The medical records of 23 patients diagnosed with TS between January 2005 and January 2023 were retrospectively reviewed.

**Results:** Out of the 23 patients studied, 9 [39%] were male, and 14 [61%] were female. Only one patient [0.05%] had a family history of the disease. All patients [100%] had a mutation in the TS gene. Although all patients had hypomelanotic macule spots, only four patients [17%] had shagren's patch, and five patients [21%] had angiofibroma. Almost half of the patients [47%] had cognitive disorders and epilepsy, with 11 patients affected in each case.

**Conclusion:** TS is a disease that affects various systems in the body, including the nervous system and skin. Due to the wide range of clinical findings, it is crucial to examine the patient's eyes and skin thoroughly. Children who visit a pediatric neurology outpatient clinic with vague symptoms such as epilepsy and learning disabilities may be diagnosed with TS. Knowledge of the frequency of clinical features associated with the disease can assist in making a diagnosis.

**Keywords:** Tuberous sclerosis, hypomelanotic macule, clinical features, shagren's patch, angiofibroma, subependymal nodule

## 1. Giriş

Nörokutanöz sendromlar sinir sistemini, cildi tutan hastalık grubudur. Bunların arasında en sık görülenlerden biri de tuberokleroz'dur [TS]. Tuberokleroz kompleksi [TSC] en sık görülen tek gen hastalığı olup, otozomal dominant kalıtılmakta ve 1/6000-1/10000 canlı doğumda bir görülmektedir [1]. TSC, kromozom 9q34.13 yerleşimli TSC1 veya kromozom 16p13.3 yerleşimli TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Bu genlerinde mutasyonlar neticesinde hamartin [TSC1] ve tuberin [TSC2] kompleksinin fonksiyonu bozulmakta ve rapamisin'inin memeli hedefi [mTOR] sinyal yolundaki inhibitör etkisi bozulduğu için klinik

## 2. Yöntem

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde Ocak 2005-Ocak 2023 tarihleri TSC tanısı ile takip edilen 23 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastaların aile öyküleri, yaş, cins, tanı yaşı, demografik ve klinik özellikleri [konvülsiyon başlama yaşı, nörolojik ve sistemik muayeneleri, göz muayene bulguları], elektroensefalogramları [EEG], manyetik rezonans görüntüleme [MRG], karın ultrasonogramları [USG], elektrokardiogramları [EKG] ve ekokardiografi [EKO] sonuçları geriye dönük olarak hasta dosyalarından toplandı. TSC tanısı 2012 yılında Uluslararası Tuberokleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen kriterlere göre konuldu [Tablo 1].

**Tablo 1. Tuberokleroz kompleksi tanı ölçütleri**

### A. Genetik Tanı Ölçütleri

Tuberoklerozis kompleksi [TSC] kesin tanısı için, normal bir dokudan patojenik TSC mutasyonu göstermek yeterlidir. Patolojik mutasyon TSC1 ve TSC2 proteinlerinin işlevlerinde inaktivasyon olmasıdır [örneğin; protein sentezini önleyen çerçeve dışı insersiyon, delesyon ya da sessiz mutasyon yada büyük delesyonlar ya da işlevsel kayıplara neden olan "missense mutasyon"lar gibi]. Proteinlerin işlevleri üzerine etkileri bilinmeyen TSC1 ya da TSC2 mutasyonları ise TSC'nin kesin tanısını koymakta yeterli değildir. Yaklaşık olarak TSC'li bireylerin %10-25'i konvansiyonel genetik testlerde tanımlanmış bir mutasyona sahip değildir. Mutasyon gösterilmemiş olması TSC tanısını

bulgular ortaya çıkmaktadır [2]. Hastalığın tanı kriterleri 2012 yılında Uluslararası Tuberokleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenmiştir [3].

Bu çalışma, tuberokleroz kompleksi tanısı konulan olgularımızın klinik, laboratuvar bulgularını, demografik verilerini ve tedavilerini geriye dönük olarak incelemek ve 2012 yılında Uluslararası Tuberokleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen tanı ölçütlerine göre hastaları yeniden gruplayarak literatür ile karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

dışlatmaz ve klinik tanısal ölçütlerin kullanımını üzerine etkisi yoktur.

### B. Klinik Tanı Kriterleri

#### Majör bulgular

1. Hipomelanotik maküller  $\geq 3$ ; en az 5 mm çap]
2. Anjiofibromatöz  $\geq 3$ ] ya da fibröz sefalik plaklar
3. Ungual fibrom  $\geq 2$ ]
4. Shagreen yaması
5. Çok sayıda retinal hamartomlar
6. Kortikal displaziler
7. Subependimal nodüller
8. Subependimal Dev hücreli astositomlar
9. Kalpte rabdomiyom
10. Lenfanjiyoleiomyomatozis [LAM]
11. Anjiyomiyolipom  $\geq 2$ ]

#### Minör bulgular

1. Konfeti deri lezyonları
2. Diş minesinde çok sayıda çukurlar
3. İntraoral fibrom
4. Retinada hipopigmente yama
5. Çok sayıda böbrek kisti
6. Böbrek dışı hamartom

Kesin Tanı: 2 majör faktör yada 1 majör +  $\geq 2$  minör faktör

Olası Tanı: 1 majör ya da  $\geq 2$  minör faktör

\*Sadece lenfanjiyoleiomyomatozis ve anjiyomiyolipom varlığı kesin tanı için yeterli

### İstatistiksel analiz

Analizlerde paket programı olarak SPSS 24.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden

### 3. Bulgular

Hastaların 9'u [%39] erkek, 14'ü [%61] kızdı. Hastaların % 65'inde başvuru yakınması nöbet, %25'inde kardiyak kitleydi. 1 hastada [%0,05] aile öyküsü mevcuttu. Hastaların hepsinde [%100] TS geninde mutasyon saptanmıştı. Hastaların tamamında hipomelanotik makül lekeleri mevcutken, shagren patch 4 hastada [%17], anjiyofibroma 5 hastada [%21] rastlandı. Hastaların %100'ünde cilt lezyonları mevcuttu. Olguların %65'inde göz bulguları normaldi, %35 olguda retinal hamartom saptandı. 11 hastada [%47] epilepsi vardı. Başvuru sırasında çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme [MRG] kortikal tüber 18 hastada [%78] izlenirken, 7 hastada [%30] subependimal nodül saptandı. Olguların %90'ına ekokardiyografi yapılmış ve %35'inde rabdomiyom bulunmuştu. Başlangıçtaki böbrek ultrasonografisi [USG] %60 olguda normal bulundu, olguların %1'inde renal kistler ve %39'unda ise renal anjiyomiyolipom saptandı. Kontrol USG'da bulgular benzer oranlarda saptandı [Tablo 2]. Nöbet nedeniyle başvuran olguların

faýdalanılmıştır. Veriler n [%] veya ortalama ± standart sapma olarak özetlenmiştir.

%50'si infantil spasm ile başvurdu. 12 hastanın [%50] ilk elektro ensefalografisinde [EEG] hipsaritmi saptandı. İnfantil spasmli hastaların tümüne ilk önce vigabatrin başlandığı, kasılmaları kontrol altına alınamayan iki hastaya adrenokortikotropik hormon [ACTH] tedavisi verildiği saptandı. Halen epileptik nöbetleri devam eden 12 hastanın politerapiyle [valproik asit,levatirasetam,karbamazepin,fenobarbital,topiram] izlendiği saptandı. Hastalarda 5 hastaya [%21] takipte farklı nedenlerle mTOR inhibitörü başlandı, hastaların tümünde epilepsi nedeniyle dirençli nöbetlerin olduğu saptandı. İzlemede mTOR inhibitörü sonrası hastaların 4'ünde [%17] nöbet sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu, 1'inde [%1>] yan etki nedeni ile ilacın kesildiği görüldü [Tablo 3]. Altı yaş üstü toplam 23 hastaya WISC-R zeka testi uygulandı, 11 hastada [%47] kognitif bozukluklar [entelektüel yetersizlik] saptandı. Hiçbir hastada otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, duygudurum bozukluğu saptanmadı. 2012 tanı kriterlerine göre hastalar gruplandığında 20 hastaya kesin, üç hastaya olası tüberoskleroz kompleksi tanısı kondu.

**Tablo 2. Hastaların demografik verileri ve fizik muayene bulguları**

| Has ta No | Günc el Yaş (Ay) | Cinsiy et | Başvuru Yaşı(Ay) | İzlem Süresi(Ay) | Başvuru Şikayeti | Göz Bulguları    | Kardiyak Bulgular   | Böbrek USG            | Beyin MRG          |
|-----------|------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| 1         | 120              | E         | 20               | 90               | Nöbet            | Retinal hamartom | -                   | Renal Kist            | Kortikal Tüber     |
| 2         | 132              | E         | 2                | 128              | Nöbet            | -                | -                   | -                     | Subependimal Nodül |
| 3         | 39               | E         | 12               | 18               | İnsidental       | Retinal hamartom | -                   | Renal Kist            | Subependimal Nodül |
| 4         | 126              | K         | 60               | 24               | İnsidental       | -                | -                   | -                     | Subependimal Nodül |
| 5         | 138              | K         | 72               | 48               | Nöbet            | Retinal hamartom | -                   | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber     |
| 6         | 87               | E         | 13               | 30               | Nöbet            | Retinal hamartom | -                   | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber     |
| 7         | 268              | E         | 168              | 7                | Nöbet            | Retinal hamartom | -                   | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber     |
| 8         | 229              | E         | 84               | 144              | Kardiyak Kitle   | Retinal hamartom | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber     |

|    |     |   |     |              |                |                  |                     |                       |                                    |
|----|-----|---|-----|--------------|----------------|------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 9  | 280 | K | 120 | 168          | Kardiyak Kitle | Retinal hamartom | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Subependimal Nodül                 |
| 10 | 180 | K | 108 | 72           | Kardiyak Kitle | -                | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Subependimal Nodül                 |
| 11 | 120 | E | 18  | 102          | Kardiyak Kitle | -                | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber                     |
| 12 | 252 | E | 36  | 216          | Kardiyak Kitle | -                | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber                     |
| 13 | 81  | E | 1   | 80           | Kardiyak Kitle | -                | Kardiyak Rabdomiyom | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 14 | 70  | K | 6   | 64           | Nöbet          | -                | Kardiyak Rabdomiyom | Renal Anjiyomiyolipom | Kortikal Tüber, Subependimal Nodül |
| 15 | 224 | K | 12  | 212          | Nöbet          | -                | Kardiyak Rabdomiyom | -                     | Kortikal Tüber, Subependimal Nodül |
| 16 | 30  | K | 24  | 6            | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 17 | 140 | K | 136 | 4            | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 18 | 88  | K | 80  | 2            | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 19 | 24  | K | 12  | 12           | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 20 | 188 | K | 168 | 20           | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 21 | 243 | K | 72  | 144          | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 22 | 143 | K | 120 | 1            | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |
| 23 | 120 | K | 20  | İzlem Süresi | Nöbet          | -                | -                   | -                     | Kortikal Tüber                     |

**Tablo 3. Nöbet tipi, EEG bulguları, ilk kullanılan anti epileptik ilaç ve sirolimus kullanımı ile nöbet ilişkisi**

| Hasta no | Nöbet tipi     | İlk EEG                | antiepileptik ilaç | Sirolimus tedavisi | Sirolimus ile nöbet sıklığı |
|----------|----------------|------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| 1        | Parsiyel nöbet | Fokal epileptik deşarz | Karbamazepin       | -                  | -                           |
| 2        | İnfantil spazm | Hipsaritmi             | Vigabatrin         | +                  | %50 azaldı                  |
| 3        | İnfantil spazm | Hipsaritmi             | Vigabatrin         | +                  | %50 azaldı                  |
| 4        | İnfantil spazm | Hipsaritmi             | Vigabatrin         | +                  | %50 azaldı                  |
| 5        | İnfantil spazm | Hipsaritmi             | Vigabatrin         | +                  | %50 azaldı                  |
| 6        | İnfantil spazm | Hipsaritmi             | Vigabatrin         | +                  | Yan etki nedeni ile kesildi |

|    |                |                             |                           |   |   |
|----|----------------|-----------------------------|---------------------------|---|---|
| 7  | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 8  | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 9  | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 10 | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 11 | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 12 | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 13 | İnfantil spazm | Hipsaritmi                  | Vigabatrin                | - | - |
| 14 | Parsiyel nöbet | Fokal epileptik deşarz      | Levetirasetam             | - | - |
| 15 | Parsiyel nöbet | Fokal epileptik deşarz      | Levetirasetam             | - | - |
| 16 | Parsiyel nöbet | Fokal epileptik deşarz      | Levetirasetam             | - | - |
| 17 | Parsiyel nöbet | Fokal epileptik deşarz      | Levetirasetam             | - | - |
| 18 | Çoklu nöbet    | Multifokal Epileptik Deşarz | Fenobarbital,karbamazepin | - | - |
| 19 | Çoklu nöbet    | Multifokal Epileptik Deşarz | Valproat,karbamazepin     | - | - |
| 20 | -              | Normal                      | -                         | - | - |
| 21 | -              | Normal                      | -                         | - | - |
| 22 | -              | Normal                      | -                         | - | - |
| 23 | -              | Normal                      | -                         | - | - |

#### 4. Tartışma ve Sonuç

TS sinir sistemi, cilt gibi bir çok sistem tutulumu yapan geniş yelpazeli bir hastalıktır. Hastalar çok farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Aynı ailede de farklı klinikler ile karşımıza çıkmaktadır [4,9]. Epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi nonspesifik yakınmalarla çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran hastalar dikkatli bir göz ve deri muayenesi ile TS tanısı alabilir. Hastalığın klinik özelliklerinin sıklığının bilinmesi tanı konulmasında yardımcı olacaktır.

Yates ve arkadaşları TS tanılı hastalarda %95 oranında cilt lezyonları bildirmektedir [10]. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde bu oran %100 oranındadır. Webb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipomelanotik maküller ve yüz anjiofibromları diğer sistemik lezyonlara göre daha erken oluşmaktadır [11]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipomelanotik maküller olguların tümünde başvuru sırasında saptanmıştır.

Rowley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oftalmolojik bulguların sıklığına bakıldığında

sırasıyla retinal hamartomlar, retinal yamalar, göz kapağı anjiofibromu, strabismus, kolobom şeklindedir [12]. Bizim çalışmamızda da en sık rastladığımız göz bulgusu retinal hamartomlar olup hastaların % 35'ini oluşturmaktadır. Hastalarımızda diğer göz bulgularının saptanmamasının nedenini yaş grubunun 18 yaş altı? olmasıyla ilişkilendirmekteyiz. Rowley ve arkadaşlarının yaş aralığı 2-76 arasında değişmektedir [12].

Northrup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS için karakteristik kardiyak bulgu çoğunlukla iyi huylu olan rbdomyomların tipik olarak intrauterin dönemde geliştiği ve prenatal USG ile tanı konduğu saptanmıştır [13]. Bizim çalışmamızda da olguların %35'inde kardiyak rbdomyomlar saptanmış olup bu hastaların tümünde başvuru yakınmasının prenatal USG ile saptanan kardiyak kitle olması literatür ile benzer özellik taşımaktadır. Webb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak rbdomyomların tümünün izlemde gerilediği belirtilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda olguların ortalama 5 yıllık izlem sonrasında yalnızca 1 olguda

rabdomiyomlar sabit kalmış olup diğer olguların tümünde literatür ile benzer şekilde gerileme eğiliminde olmuştur. Yates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rabdomiyomlar Wolf-Parkinson-White sendromu açısından riskli bulunmuştur [10]. Bizim olgularımızın tümünde EKG normal saptanmıştır.

Nelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS'de görülen böbrek lezyonlarının sıklığı sırasıyla anjiyomiyolipomlar, böbrek kistleri, lenfanjiom, böbrek hücreli karsinom şeklindedir. Yıllar içinde lezyonların sayısı ve türünde artış olmaktadır [14]. Bizim çalışmamızda başlangıçtaki böbrek ultrasonografisi [USG] %60 olguda normal bulundu, olguların %1'inde renal kistler ve %39'unda ise renal anjiomiyolipom saptandı. Kontrol USG'da bulgular benzer oranlarda saptandı. Çalışmamız böbrek lezyonlarının sıklığı açısından literatür ile örtüşmektedir. Hastalarımızın halen takipleri devam etmekte olup böbrek lezyonlarının ilerleyen yıllarda artacağını düşünüyoruz.

Goh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS'de SSS lezyonlarının sıklığı sırasıyla kortikal tüberler, demiyelinizan beyaz cevher lezyonları, subependimal nodüller ve SEGA'dır. Kortikal tüberlerin malign transformasyonu yoktur [15]. Bizim çalışmamızda başvuru sırasında çekilen beyin MRG'da kortikal tüber 18 hastada [%78] izlenirken, 7 hastada [%30] subependimal nodül saptandı. SSS lezyonlarının sıklığı yine literatürle uyumlu olup çekilen kontrol kranial MRG'da kortikal tüber sayısında sayıca artış izlenmemiştir. Benzer şekilde Altman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kortikal tüberlerin takipte sayıca artmadığı ve malign özellik göstermediği saptanmıştır [16]. Kingsley ve arkadaşları kortikal tüberleri epilepsi ve dehb ile ilişkilendirmiştir (17). Bizim çalışmamızda kortikal tüberler 18 hastada [%78] saptanmış olup 17'si [%73] dirençli epilepsi nedeni ile izlenmektedir. Bunların 14'ünde [%60] özel eğitim ihtiyacı mevcuttur. Çalışmamız bu açıdan da literatür ile uyumaktadır. Bizim takipli hastalarımızda demiyelinizan beyaz cevher lezyonları ve subependimal dev hücreli tümör izlenmemiştir.

Joinson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS hastalarında yaklaşık %90'a varan oranda epilepsi eşlik etmektedir [18]. Chu-Shore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %99'a ulaşmaktadır [19]. Bizim çalışmamızda 23 hastadan 19'unda [%80] nöbet görülmüştür.

Riikonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöbetle gelen olgularda yaklaşık %50-75 oranında ilk nöbet tipi infantil spasm görülmekte olup [20] bizim çalışmamız için bu oran %50'dir. Çalışmamız bu oranlarla literatür ile benzeşmektedir.

Westmoreland ve arkadaşları ise infantil spasm ile gelen hastalarda yaptıkları bir çalışmada %25 oranında TS tanısı koymuşlardır. TS ve infantil spasm birlikteliği bu açıdan dikkat çekicidir [21]. Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS eşlik

eden diğer nöbet türleri parsiyel nöbet ve çoklu nöbetler olmakta olup [22] benzer şekilde bizim olgularımızda da 2. en sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir [%20]. Westmoreland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EEG bozukluğu %75 oranında olup %48 oranında multifokal deşarjlar en sık görülmektedir [21]. Çalışmamızda ise en sık görülen epileptik deşarj hirsaritmi olup nöbetle gelen hastaların %50'sinde saptanmıştır. Pellock ve arkadaşları TS-infantil spasm birlikteliği olan hastalara ilk seçenek vigabatrin önermektedir [23]. Bizim çalışmamızda infantil spasmlı 12 hastanın tümüne ilk önce vigabatrin başlandığı, kasılmaları kontrol altına alınamayan iki hastaya adrenokortikotropik hormon [ACTH] tedavisi verildiği saptandı. Halen epileptik nöbetleri devam eden 12 hastanın politerapiyle [valproik asit,levatirasetam,karbamazepin,fenobarbital,topiram] izlendiği saptandı.

Volkmar ve arkadaşları entellektüel geriliği TS'lu hastalarda yaklaşık %65'e varan oranlarda saptamışlardır [24]. Çalışmamızda altı yaş üstü toplam 23 hastaya WISC-R zeka testi uygulandı, 11 hastada [%47] kognitif bozukluklar [entellektüel yetersizlik] saptandı. Hiçbir hastamızda otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, duygudurum bozukluğu saptanmadı. Kopp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otizm spektrum bozukluğu TS olan hastalarda %40-90 aralığındadır [25].

TSC, kromozom 9q34.13 yerleşimli TSC1 veya kromozom 16p13.3 yerleşimli TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Bu genlerinde mutasyonlar neticesinde hamartin [TSC1] ve tuberin [TSC2] kompleksinin fonksiyonu bozulmakta ve rapamisin'in memeli hedefi [mTOR] sinyal yolundaki inhibitör etkisi bozulduğu için klinik bulgular ortaya çıkmaktadır [2]. Kohrman ve arkadaşları mTOR inhibitörlerinin kardiyak rabdomiyom ve anjiyomiyolipomlarda endikasyonlarını araştırmışlardır [26]. Wiegand ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada mTOR inhibitörlerinin epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda 5 hastaya [%21] takipte farklı nedenlerle mTOR inhibitörü başlandı, hastaların tümünde epilepsi nedeniyle dirençli nöbetlerin olduğu saptandı. İzlemede mTOR inhibitörü sonrası hastaların 4'ünde [%17] nöbet sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu, 1'inde [%1>] yan etki nedeni ile ilacın kesildiği görüldü. Araştırmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulgular saptamıştır.

Sonuç olarak hastalarımızın geriye dönük taranması ile elde ettiğimiz verilerimizin literatür ile uyumlu olduğunu gördük. TS sinir sistemi, cilt gibi bir çok sistem tutulumu yapan geniş yelpazeli bir hastalıktır. Hastalar çok farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi nonspesifik yakınmalarla çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran hastalar dikkatli bir göz ve

deri muayenesi ile TS tanısı alabilir. Hastalığın klinik özelliklerinin sıklığının bilinmesi tanı konulmasında yardımcı olacaktır.

## 5. Teşekkürler

**Etik Komite Onayı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Ç.Ç.K.; Tasarım – Ç.Ç.K.; Denetleme – Ç.Ç.K.;

Kaynaklar – Ç.Ç.K., S.A.O.; Malzemeler – Ç.Ç.K., S.A.O.; Veri toplanması ve/veya işlemesi – Ç.Ç.K.,S.A.O.; Analiz ve/veya yorum – Ç.Ç.K.; Literatür taraması – Ç.Ç.K.,S.A.O.,A.K.A., Yazıyı yazan – Ç.Ç.K.; Eleştirel İnceleme – M.P.,H.U.A

**Teşekkür:** Bu çalışmanın yapılması konusundaki değerli katkıları nedeniyle Sayın Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a teşekkür ederim.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## 6. Referanslar

1. Hallett L, Foster T, Liu Z, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1571-83.
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189-202.
3. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54.
4. Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13: 624-8.
5. Saltık S, Karatoprak YE, Taşel B. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri. *Türk Arch Ped* 2013; 123-30.
6. Jóźwiak S, Domańska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ, Kotulska K. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation. *J Child Neurol* 2005; 20: 988-9.
7. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001; 23: 508-15.
8. Anlar B, Bayoğlu BU, Yalaz K. DENVER II gelişimsel tarama testi "Türk Çocuklarına

Uyarlanması ve Standardizasyonu". Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği, Ankara,

- 2009: 5-6.
9. Smalley SL, Burger F, Smith M. Phenotypic variation of tuberous sclerosis in a single extended kindred. *J Med Genet* 1994; 31: 761-5.
10. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1020-5.
11. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1-5.
12. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 420-3.
13. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, Lewis RA. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1993; 30: 41-3.
14. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168: 1315-25.
15. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63: 1457-61.
16. Altman NR, Purser RK, Post MJ. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. *Radiology* 1988; 167:527-32.
17. Kingsley DP, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986;28: 38-46.
18. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33: 335-44.
19. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51: 1236-41.
20. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 203-9.
21. Westmoreland BF. The electroencephalogram in tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH, (eds). Tuberous sclerosis complex: developmental perspectives in psychiatry. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p.63
22. Erol İ, Savaş T, Şekerci S, Yazıcı N, Erbay A., Demir Ş., ... & Alkan Ö. (2015). Tüberoskleroz kompleksi; Tek merkez deneyimi. *Türk Ped Arş*, 50, 51-60.
23. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-89.
24. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: Autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 193-212.
25. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, et al. Behavior problems in children with Tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 505-10.
26. Kohrman MH. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 267-75.
27. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option? *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 631-8.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>  
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu  
Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0  
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

