



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

Lipoid Proteinozis Vakalarının Klinik, Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

BETÜL YAZMACI

PEDODONTİ ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

Lipoid Proteinozis Vakalarının Klinik, Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

BETÜL YAZMACI

**PEDODONTİ ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İZZET YAVUZ**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, akademik gelişimime sağladığı katkılar, bilgi ve deneyimleriyle sunduğu rehberlik, karşılaştığım zorlukları aşmamda gösterdiği destek ve yönlendirmelerinden dolayı, hayatım boyunca saygı ve sevgiyle hatırlayacağım değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İzzet YAVUZ hocama,

Teorik, pratik bilgilerinden faydalandığım aynı zamanda göstermiş olduğu özverili emek ve desteği için Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Sinan DOĞAN'a,

Değerli Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne ve bu süreç boyunca birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Saygılarını eksik etmeyen ve kliniğimize emek veren klinik çalışanlarına,

Tezime katılmayı kabul eden tüm ailelere ve bu aileleri bize yönelen Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanı Sayın Doç. Dr. İsa AN' a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana her konuda destek olan, beni cesaretlendiren canım annem ve canım babama, her anımda duasını yanımda hissettiğim kıymetli babaanneme, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez sürecimde de sevgilerini ve desteklerini eksik etmeyen canım kardeşlerime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Lipoid Proteinozisin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Genetik	5
2.4. Otozomal Resesif Kalıtım.....	5
2.5. Patofizyolojisi	7
2.6. Ekstraselüler Matriks Proteini 1: Tarihsel Arka Plan, Gen Yapısı ve İfadesi	8
2.7. Ekstraselüler Matriks Proteini 1: Cilt Yaşlanmasıyla İlişkisi	10
2.8. Genetik Histopatolojisi	10
2.9. Lipoid Proteinozisin Teşhis ve Tanı Yöntemleri	11
2.10. Lipoid Proteinozis: Deri İmmünohistokimyası ile Hızlı Tanı.....	12
2.11. Lipoid Proteinozis Genel Özellikleri	13
2.12. Lipoid Proteinoziste Etkilenen Yapılar ve Semptomları.....	15
2.12.1. Genel Bulgular.....	15
2.12.1.1. Deri ve Mukoza Bulguları	15
2.12.1.2. Saç ile İlgili Bulgular.....	16
2.12.1.3. Tırnak ile İlgili Bulgular	16
2.12.1.4. Göz ile İlgili Bulgular	16
2.12.1.5. Koklear Tutulumu.....	17
2.12.1.6. Nöropsikiyatrik Bulgular.....	17
2.12.1.7. Vasküler Anomaliler	18
2.12.1.8. İç Organ Tutulumu	19
2.12.1.9. Mukokütanoz lenf sistemi.....	20
2.12.1.10. Laringeal Bulgular	20
2.12.1.11. Büyüme-Gelişim.....	20
2.12.2. Oral Bulgular	20
2.12.2.1. Dil Bulguları	22
2.12.2.2. Tükürük Bulguları.....	23
2.12.2.3. Diş Bulguları.....	23
2.13. Ayırıcı tanı.....	24
2.14. Değerlendirme	25
2.14.1. Direkt Laringoskopi	25
2.14.2. Görüntüleme	25
2.14.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	26
2.15. Seyir ve Prognoz.....	26
2.16. Komplikasyonlar	26
2.17. Lipoid Proteinozisin Klinik Semptomlarına Yönelik Tedaviler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Gereç	29
3.2. Yöntem	29
3.2.1. Aile Ağacı (Pedigri) Yöntemi.....	29
3.2.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	71
7. ÖNERİLER	73

KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	83
EKLER.....	84

ÖZET

DOKTORA TEZİ

Lipoid Proteinozis Vakalarının Klinik, Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

BETÜL YAZMACI

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışman: Prof. Dr. İZZET YAVUZ

Yıl: 2025, Sayfa : 83

Bu çalışmada lipoid proteinozis vakalarından elde edilen klinik bulguların değerlendirilerek vakalarda görülen insidanslarının ortaya çıkarılması, bulguların literatürler ile karşılaştırılması, bu vakalara diş hekimi yaklaşımının belirlenmesi, vakalar ile iş birliği yapılarak yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik dental rehberliğin sağlanması ve diş hekimleri arasında farkındalık oluşturulması amaçlanmıştır. Bu çalışma 2023-2025 yılları arasında Şanlıurfa’da yaşayan 16’sı kadın, 16’sı erkek 32 lipoid proteinozis vakasının klinik bulguları, anamnezleri ve aile geçmişleri değerlendirilerek yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmada incelediğimiz toplam 32 vakanın %100’ünde ciltte kalınlaşma/yara izleri, %93,8’inde ses kısıklığı, %3,1’inde epilepsi, %59,4’ünde göz kapaklarında boncuklu papüller, %37,5’inde tırnak distrofisi, %96,9’unda yara iyileşmesinde gecikme, %84,4’ünde yaralarda kaşıntı görüldü. Ayrıca vakaların %100’ünün anne-baba arasında akrabalık ilişkisi varlığı, %75’inin etkilenmiş kardeşi, %96,9’unun etkilenmiş 3.dereceden akrabası olduğu öğrenildi. Çalışmadaki vakaların intraoral bulgularına bakıldığında %21,9’unda hipodonti, %6,3’ünde mikrodonti, %6,3’ünde mine hipoplazisi, %53,1’inde dil kalınlaşması/sertliği, %65,6’sında lingual frenulum kalınlaşması, %40,6’sında dilde papilla kaybı, %87,5’inde oral mukoza kalınlaşması, %37,5’inde damak/küçük dil kalınlaşması, %81,3’ünde alt dudak kalınlaşması, %59,4’ünde ağız köşesinde yara ve çatlağa rastlandı. Ayrıca %18,8’inde vestibüler sulkus yetersizliği, %37,5’inde dişlerde çapraşıklık/yer darlığı, %81,3’ünde yaygın çürük görüldü. Lipoid proteinozis vakalarında tıp ve diş hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner yaklaşımın gerekliliği düşünüldü. Dental tedavi yaklaşımları, estetik, fonksiyon ve fonasyonun yeniden kazandırılmasının yanı sıra, normal büyüme ve gelişmeyi de desteklemektedir. Diş hekimleri, lipoid proteinozis vakaları ve ebeveynleri; mevcut dişlerin en iyi şekilde korunması gerektiğinin, oral hijyenin ve dental stabilitenin sağlanmasının öneminin farkında olmalıdır. Lipoid proteinozisin diş hekimleri tarafından daha iyi anlaşılması için çalışmaların devam etmesi gerektiği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELE: Çocuk diş hekimliği, ECM1, genodermatoz, lingual frenulum, lipoid proteinozis

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

Evaluation of Clinical and Radiological Findings in Lipoid Proteinosis Cases

BETÜL YAZMACI

**HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF PEDODONTICS**

Thesis Supervisor: Prof. Dr. İZZET YAVUZ

Year: 2025, Page : 83

The aim of this study was to evaluate the clinical findings obtained from lipoid proteinosis cases, to reveal the incidences seen in the cases, to compare the findings with the literature, to determine the dentist's approach to these cases, to provide dental guidance to increase the quality of life by collaborating with the cases, and to raise awareness among dentists. This study was conducted by evaluating the clinical findings, anamnesis, and family history of 32 lipoid proteinosis cases, 16 of whom were female and 16 of whom were male, living in Şanlıurfa between 2023 and 2025. The data obtained were statistically evaluated. In the study, 100% of the 32 cases examined had thickening/scarring on the skin, 93.8% had hoarseness, 3.1% had epilepsy, 59.4% had beaded papules on the eyelids, 37.5% had nail dystrophy, 96.9% had delayed wound healing, and 84.4% had itching in the wounds. It was also learned that 100% of the cases had a consanguineous relationship between the parents, 75% had an affected sibling, and 96.9% had an affected third-degree relative. When the intraoral findings of the cases in the study were examined, hypodontia was found in 21.9%, microdontia in 6.3%, enamel hypoplasia in 6.3%, tongue thickening/hardness in 53.1%, lingual frenulum thickening in 65.6%, papilla loss in 40.6%, oral mucosa thickening in 87.5%, palate/uvula thickening in 37.5%, lower lip thickening in 81.3%, wounds and cracks in the corner of the mouth in 59.4%. In addition, vestibular sulcus insufficiency was found in 18.8%, crowdedness/narrowing of the teeth in 37.5%, and extensive caries in 81.3%. It was considered that a multidisciplinary approach, including medicine and dentists, was necessary in cases of lipoid proteinosis. Dental treatment approaches support normal growth and development as well as the restoration of aesthetics, function and phonation. Dentists, lipoid proteinosis patients and their parents; He/she should be aware of the need to protect existing teeth in the best way possible and the importance of ensuring oral hygiene and dental stability. It was thought that studies should continue for a better understanding of lipoid proteinosis by dentists.

KEYWORDS: Pediatric dentistry, ECM1, genodermatosis, lingual frenulum, lipoid proteinosis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Otozomal Resesif Kalıtıma Sahip Bir Aile Soy Ağacı (Çitli & Ayaz, 2016).....	6
Şekil 2.2.	Damak Tutulumu ve Uvula Tutulumu Gösterimi (Urbach & Wiethe, 1929).....	22
Şekil 2.3.	Dil Frenulum Tutulumu ve Dudak Tutulumu Gösterimi (Urbach & Wiethe, 1929).....	23
Şekil 3.1.	Aile Ağacında Sık Kullanılan Semboller ve Anlamları.....	31
Şekil 4.1.	Vakaların Cinsiyetlere Göre ve Toplam Olarak Yaş Ortalaması.....	33
Şekil 4.2.	Vakaların Sayısının Cinsiyetlere Göre Dağılımı	34
Şekil 4.3.	Vakaların Genel Bulgularının Görülme Sayısı.....	39
Şekil 4.4.	Vakaların İntraoral Bulgularının Görülme Sayısı.....	39
Şekil 4.5.	Bazı LP Vakaların Ön Profil Görüntüsü (Ciltte Görülen Kalınlaşma ve Akne Benzeri Yara İzleri).....	44
Şekil 4.6.	Bazı LP Vakaların Ön Profil Görüntüsü.....	45
Şekil 4.7.	Kalınlaşmış Mumsu Cilt.....	45
Şekil 4.8.	Ciltte Kalınlaşma ve Varioliform İzler	46
Şekil 4.9.	Ensede Görülen Yara İzi	46
Şekil 4.10.	LP Vakalarında Yara İzleri(A), ve Dirseklerde Hiperkeratotik Papüller, Nodüller, Plaklar(B)	46
Şekil 4.11.	LP Vakalarında Alt Ekstremitelerde Görülen Hiperpigmente Alanlar, Verrüköz Papüller(A) ve Yara İzleri(B).....	47
Şekil 4.12.	Bazı LP Vakaların El Görüntüsü (El Sirtında Hipopigmentasyon ve Yara İzi Alanları).....	47
Şekil 4.13.	Bazı LP Vakaların Avuç İçi Görüntüleri	48
Şekil 4.14.	Bazı LP Vakaların Ayak Görüntüleri	48
Şekil 4.15.	LP Vakasında Tırnak Distorsiyonu.....	48
Şekil 4.16.	Bazı LP Vakaların Göz Kapağı Kenarlarında Çok Sayıda Boncuklu Papül Varlığı(Moniliform Blefaroz).....	49
Şekil 4.17.	LP Vakalarında Moniliform Blefaroz.....	49
Şekil 4.18.	Bazı LP Vakalarda Yara İzi Bırakan Alopesi ve Yaygın Sarı Plaklar.....	49
Şekil 4.19.	Bazı LP Vakaların Dudak Tutulumu, Yaygın Sarımsı İnfiltrasyon	50
Şekil 4.20.	LP Vakasında Dilde Yarık.....	50
Şekil 4.21.	LP Vakalarında Dil Kalınlaşması, Sertliği Ve Dilde Papilla Kaybı	50
Şekil 4.22.	Bazı LP Vakalarında Görülen Lingual Frenulum Kalınlaşması	51
Şekil 4.23.	Bazı LP Vakalarında Bukkal Mukoza Tutulumu	51
Şekil 4.24.	Bazı LP Vakalarında Uvula ve Damak Tutulumu	52
Şekil 4.25.	LP Vakasında Damakta Ülserasyonlar	52
Şekil 4.26.	LP Vakasında Ağız Köşesinde Yara ve Çatlak	52
Şekil 4.27.	LP Vakasında Ağız Çevresinde Yara ve Çatlak	53
Şekil 4.28.	LP Vakasında 12 ve 22 Nolu Dişlerin Eksikliği.....	53
Şekil 4.29.	LP Vakasında 22 Nolu Dişte Görülen Mikrodoniti	53
Şekil 4.30.	LP Vakasında Görülen Mine Hipoplazisi ve Hipokalsifikasyonu	54
Şekil 4.31.	LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 35 ve 45 Nolu Dişlerin Eksikliği.....	54
Şekil 4.32.	LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 15 Nolu Dişin Eksikliği.....	54
Şekil 4.33.	LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 15, 12, 22 Ve 25 Nolu Dişlerin Eksikliği	55
Şekil 4.34.	LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 22 Nolu Dişte Görülen Mikrodoniti	55
Şekil 4.35.	Bazı LP Vakalarımızda Yetersiz Vestibular Sulcus	55
Şekil 4.36.	LP Vakasında Yer Darlığı	56
Şekil 4.37.	LP Vakasında Yer Darlığı ve Yaygın Çürük	56
Şekil 4.38.	LP Vakasında Yaygın Çürük.....	56
Şekil 4.39.	Çalışmada Akrabalık İlişkisi Olan Vaka 2, 21, 23 Ve 25 Nolu Hastaların Aile Ağacı	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Kadın ve Erkek Vakaların Yaş Ortalaması ve Toplam Yaş Ortalaması	33
Çizelge 4.2.	Vakaların Genel Bulguları.....	35
Çizelge 4.3.	Vakaların İntraoral Bulguları.....	36
Çizelge 4.4.	Vakaların Genel Bulgularının Dağılımı.....	37
Çizelge 4.5.	Vakaların İntraoral Bulgularının Dağılımı	38
Çizelge 4.6.	Genel Bulguların Cinsiyet ile İstatistiksel Karşılaştırması	40
Çizelge 4.7.	Genel Bulguların Yaş Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırması	41
Çizelge 4.8.	Intraoral Bulguların Cinsiyet ile İstatistiksel Karşılaştırması	42
Çizelge 4.9.	Intraoral Bulguların Yaş Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırması	43

KISALTMALAR

BM :Bazal Membran

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CO₂ : Karbondioksit

ECM1 : Ekstraselüler Matriks Proteini 1

GRE : Gradyan Eko

IF : İmmünofloresan

LP :Lipoid Proteinozis

MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS : Merkezi sinir sistemi

PAS : Periyodik Asit-Schiff

1. GİRİŞ

“Urbach-Wiethe hastalığı” olarak bilinen lipoid proteinozis (LP), ilk olarak 1929 yılında Urbach ve Wiethe tarafından “lipoidosis cutis et mucosae” olarak tanımlanmıştır (Daye vd., 2014).

LP, deri, merkezi sinir sistemi, iç organlar ve muköz membranlar gibi çeşitli vücut bölgelerinde amorf hiyalin benzeri materyalin birikimi ile karakterize edilen, nadir rastlanan otozomal resesif geçişli bir genodermatozudur. Hastalığın etiyolojisinde, kromozom 1q21 bölgesinde yer alan ve ekstraselüler matriks proteini 1 (ECM1)’i kodlayan gendeki mutasyonların rol oynadığı bildirilmiştir. (İ. An vd., 2021).

Epidermin proliferasyonu ve farklılaşmasında, anjiyogenez ve bazal membranın düzenlenmesinde, dermal kollajenlerin bağlanması çok önemli bir rol oynayan ECM1 geninin, bir gen mutasyonu meydana geldiğinde hastalık için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (Özgür & An, 2023). Histopatolojik incelemelerde, etkilenen organlarda periyodik asit-Schiff (PAS) ile pozitif boyanan, amorf yapıda materyalin özellikle dermal ve submukozal bölgelerde, ekstraselüler/perivasküler alanlarda biriktiği tipik olarak görülmüştür. (Karaman vd., 2015).

LP dünya çapında görülür, ancak nadirdir ve tıbbi literatürde yalnızca yaklaşık 400 vaka rapor edilmiştir (LeWitt vd., 2023). Bu hastalığa, akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık rastlandığı bildirilmiştir (Lourenço vd., 2020).

LP’nin klinik bulguları ve şiddeti kişiden kişiye farklı olup genellikle ilk bulgusu ses kısıklığı veya bebeklikte ince ve zayıf sesle ağlamadır (Durusoy vd., 2010). Mukozal semptomlar doğumda veya yaşamın ilk birkaç yılında ortaya çıkar. Kutanöz belirtiler genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. LP’nin nöropsikiyatrik semptomları 10 yaş üstü hastalarda daha sık görülür. Genel olarak ağız mukozası en ciddi etkilenen bölgedir. En sık etkilenen bölgeler labial mukoza, dil, lingual frenulum, bukkal mukoza ve damaktır. Oral mukozada parke taşı görünümü, sarı dudak nodülleri, vejetatif lezyonlar, lateral komissürlerde çatlaklar ve oral ülserler görülebilir. Genellikle submandibular ve parotis bezleri olmak üzere tükürük bezlerinin tutulumu hiposalivasyona neden olabilir. Stenson kanalını tıkayan birikintilerin bir sonucu olarak tekrarlayan parotit ve diş çürükleri oluşabilir. Dil

genellikle odunsu serttir ve sırt papillaları yoktur, frenulum kısalır ve kalınlaşır. Frenulum tutulumu sonucu dilin yetersiz ekstansiyonu tanı koydurucudur. Dişlerde özellikle yan kesici ve küçük azı dişlerinde hipoplazi veya aplazi oluşabilir (İ. An vd., 2021). Bu nedenle, diş hekimi genellikle LP'yi teşhis etmek için en erken konumdadır ve uygun tedavi ile morbiditesi ve dolayısıyla hastalığın prognozunun azaltılabileceği bildirilmiştir (Shah & Shah, 2022).

LP, kronik ve genellikle iyi seyirlidir (Daye vd., 2014). LP için etkili ve spesifik bir tedavi rejimi yoktur (Alfahaad vd., 2023; Mainali vd., 2011). Tedavi genellikle semptomlara yönelik olup, hastanın bulgularına göre çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bunlar arasında kimyasal peeling, dermabrazyon, karbon dioksit lazer, blefaroplasti, dimetilsülfoksit, d-penisilamin ve etretinat gibi seçenekler uygulanan tedaviler arasındadır (Daye vd., 2014).

Bu çalışmanın amacı, LP olgularının klinik açıdan değerlendirilmesiyle elde edilen bulguların analiz edilmesi, bu bulguların literatürle karşılaştırılarak ortaya konulması, hastalarla iş birliği içinde yaşam kalitesini artırmaya yönelik adımlar atılmasıdır. Ayrıca, fonksiyon, fonasyon ve estetik gibi sosyo-psikolojik açıdan önemli unsurların iyileştirilmesi; dental kökenli sorunların en aza indirilmesi için gerekli olan dental tedavi rehberliğin oluşturulması ve diş hekimleri arasında hastalıkla ilgili farkındalığın artırılması da çalışmanın hedefleri arasındadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Lipoid Proteinozisin Tanımı ve Tarihçesi

LP, gerçek insidansı bilinmeyen çok nadir bir otozomal resesif genodermatozdur. İlk olarak 1908'de Siebenmann tarafından tanımlanmış olup ve ilk vaka serisi 1929 yılında bir Viyanalı dermatolog olan Erich Urbach ile bir kulak burun boğaz uzmanı olan Camillo Wiethe tarafından 'lipoidosis cutis and mucosa' olarak sunulmuştur (Gutte vd., 2012; Kabre vd., 2015; McGrath, 2015; Urbach & Wiethe, 1929). 1930'ların sonlarında Urbach, çeşitli dokularda anormal lipid ve protein birikiminin histolojik bulguları nedeniyle ismi 'lipoid proteinozis cutis et mucosae' olarak değiştirmiştir. Cilt biyopsi özelliklerine göre hastalık için 'lipid proteinozis', 'lipoglikoproteinozis' veya etkilenen ciltte dermisin cam benzeri (hiyalin) görünümünden dolayı 'hyalinosis cutis et mucosae' dahil olmak üzere birkaç başka terimin ortaya çıkmasına yol açmıştır (Chan vd., 2007).

LP, dünya literatüründe şu ana kadar bildirilen yaklaşık 400 vaka ile çok nadir bir hastalıktır (Agredano vd., 2020). Bu hastalık erkekleri ve kadınları eşit şekilde etkiler aynı zamanda ırk veya yaş eğilimi göstermez. LP hastalığının dağılımı dünya çapındadır. Ancak bazı bölgelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kazemi vd., 2020; McGrath, 2015). Özellikle, 17. yüzyılın ortalarında göçmenlerin Almanya'dan göç ettiği Namaqualand bölgesi de dahil olmak üzere Güney Afrika'da Kuzey Cape Eyaleti ve Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi dahil olmak üzere akraba evliliklerinin fazla olduğu belirli bölgelerde daha yaygın olduğu rapor edilmiştir (İ. An vd., 2021; Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004; İ. An, 2025).

LP'nin şu anda kesin etiyolojisi bilinmemektedir (Hamada vd., 2002). Ancak yapılan çalışmalarda, kromozom 1q21'deki ECM1 geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonu nedeniyle anormal miktarda hiyalin benzeri materyalin birikmesi, ciltte ve iç organlarda, dermal-epidermal bağlantı, kan damarları, ağız ve üst solunum yolu vb. gibi multipleks organların etrafında yaygın olarak hiyalin benzeri materyal birikimi ve bazal membranın bozulduğu görülmüştür (Jahanmoghadam & Hasheminejad, 2022; Kazemi vd., 2020; Oguz Akarsu vd., 2018; Zhu vd., 2021).

LP'li derinin histolojik incelemesi dermiste ve mukozalarda hiyalin benzeri materyal ve kan damarlarının etrafında periyodik asit-schiff (PAS) pozitif materyal birikimi gösterir (Kowalewski vd., 2005). Histopatolojik incelemede hiperkeratoz, fokal parakeratoz, akantoz, papillomatoz ve üzerinde uzamış rete sırtları bulunan

epidermis görülür. Yüzeysel dermiste, epidermise dik yönde yoğun eozinofilik materyal birikimi ve kan damarlarının etrafında kalın perivasküler mantolar oluşturduğu gösterilmiştir (Kabre vd., 2015).

Hastalık vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ve klinik semptomlar, hastadan hastaya belirgin şekilde farklılık gösterebilir. Üst solunum-sindirim sisteminin deri ve mukoza zarları öncelikli olarak etkilense de, çoklu sistemik tutulum gösterebilir. Başlangıç genellikle erken bebeklik dönemindedir ve laringeal infiltrasyon nedeniyle zayıf bir ağlama ve kısık sesle belirtilir (Di Giandomenico vd., 2006; Kazemi vd., 2020; A. G. Rao & Koppada, 2015). Genellikle 1 ila 2 yaşından sonra ortaya çıkan diğer yaygın klinik özellikler arasında göz kapakları boyunca boncuklu papüller ("moniliform blefaroz") ve kalınlaşmış bir dil bulunur. Çocuk yaşlandıkça, dizlerde, dirseklerde, ellerde ve ayaklarda ilerleyici olarak verrüköz, ksantomatöz plaklar ortaya çıkar (Ko & Barr, 2003). Oluşan yaraların kaşıntılı olabileceği bildirilmiştir (Ringpfeil, 2005). Patognomonik bir bulgu, 10 yaş üstü çocuklarda vakaların %50 ila %75'inde görülen temporal loblarda bilateral fasulye şeklinde kalsifikasyonlardır. Klinik olarak vezikülopüstüller ve hemorajik kabuklar olarak tanımlanan ilk deri lezyonlarının histopatolojisi, bilinmemektedir. Erken lezyonlar suçiçeği benzeri skarlaşma ile iyileşir. Biyopsideki papüller ve plaklar dermal damarların etrafında hiyalin kalınlaşmasından ve dermiste hiyalin benzeri bir materyalin birikmesinden oluştuğu rapor edilmiştir (Ko & Barr, 2003).

2.2. Epidemiyoloji

LP'nin görülme sıklığı ve yaygınlığına ilişkin kesin veriler henüz netlik kazanmamıştır. Literatürde bugüne kadar yaklaşık 400 vaka bildirilmiştir (İ. An vd., 2021; Baykal vd., 2007; Dogramaci vd., 2012).

LP Güney Afrika'da alışılmadık derecede yüksek bir sıklıkta görülür. Bunun, 17. yüzyılın ortalarında bir Alman yerleşimciden ülkeye bir mutasyon getirilmesinden sonra oluşan kurucu etki nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Chan vd., 2007). Akraba evliliklerinin sık olduğu yerlerde daha yüksek bir yaygınlığa sahip, genetik yatkınlığı olan nadir bir kolajen bozukluğudur (Kabre vd., 2015). Literatürdeki LP hastalarının çoğunluğu Türkiye'den bildirilmekte olup gerçek prevalansı bilinmemektedir (İ. An vd., 2021; Yukkaldıran vd., 2019). Bunda Türkiye'nin doğusundaki akraba evliliği oranlarının etkili olabileceği düşünülmektedir (İ. An vd., 2021).

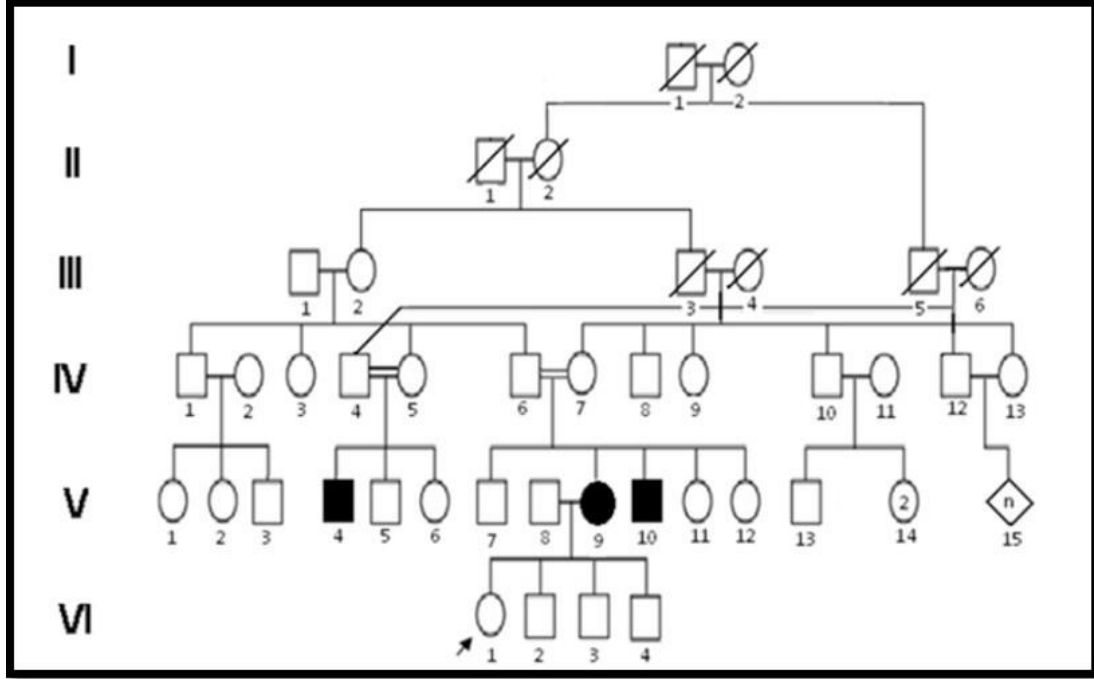
2.3. Genetik

LP vakalarının hepsi otozomal resesiftir. Her iki ebeveynin de ECM1 patojenik varyantı için heterozigot olduğu biliniyorsa, etkilenen bir bireyin her bir kardeşinin gebe kalma anında biallelik patojenik varyantları miras alma ve etkilenme olasılığı %25, asemptomatik taşıyıcı olma olasılığı %50 ve etkilenmemiş olma ve taşıyıcı olmama olasılığı %25'tir (Vahidnezhad vd., 2021). Bildirilen vakaların birçoğu akraba evliliklerinden kaynaklanmıştır ve bu nedenle yayınlanmış literatürde homozigot mutasyonlar bileşik heterozigot mutasyonlardan daha yaygındır. Şimdiye kadar genetik heterojenliğe dair bir kanıt bildirilmemiştir (McGrath, 2015).

2002 yılında gerçekleştirilen genomik bağlantı analizlerinde LP'nin kromozom 1q21'deki bir lokasyonla eşleştiği bildirilmiş ve ECM1 genindeki patojen mutasyonlar tespit edilmiştir (Hamada vd., 2002; Van Houghenhouck-Tulleken vd., 2004). Bugüne kadar, missense mutasyonlar ile birlikte büyük ve küçük delesyonlar ve insersiyon da içeren toplam 52 farklı patojen mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların yaklaşık %50'sinin ECM1 geninin 6. ve 7. ekzonlarında ortaya çıktığı saptanmıştır (Youssefian vd., 2015).

2.4. Otozomal Resesif Kalıtım

Otozomal resesif düzensizlikler yalnızca birey mutant genin iki kopyasına sahipse görülür. Çoğunlukla, her ebeveyn defektli genin bir kopyasına sahiptir ve taşıyıcıdır ve her iki genin çocuklarına geçme şansı %25'tir. Mendel'in kalıtım yasalarına göre, heterozigot bir anne ve babanın çocuklarında yarısı taşıyıcı (heterozigot), dörtte biri hasta ve dörtte biri normal olacaktır. Bu durum, erkek ve kadın için eşit olasılıklarla geçer (Pinkham vd., 2009). Şekil 2.1'de, otozomal resesif kalıtıma sahip bir aile soy ağacı gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Otozomal resesif kalıtıma sahip bir aile soy ağacı (Çitli & Ayaz, 2016).

Otozomal resesif hastalıklarda genetik geçişin özellikleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir (Uskun, 2001).

1. Bu kalıtım türünde cinsiyet (kadın, erkek) farkı yoktur.
2. Sağlıklı anne ve sağlıklı babadan doğan bir çocuk hasta ise hem baba hem de anne taşıyıcıdır (heterozigot).
3. Taşıyıcı olan anne ve babanın çocuklarının yarısının taşıyıcı olması, dörtte birinde hastalık görülmesi, dörtte birinde ise genetik olarak tamamen sağlıklı olması beklenir.
4. Genetik olarak hasta birey ile tamamen sağlıklı bir birey evlendiğinde, çocuklarının tamamı taşıyıcı olacaktır.
5. Taşıyıcı birey ve hasta birey evlenecek olursa çocuklarının yarısı hasta, yarısı taşıyıcı olacaktır.
6. Taşıyıcı bireyler fenotipik olarak sağlıklı olmakla birlikte, hasta genleri bir sonraki nesillere aktarır. Eğer hastalık, bir protein eksikliğinden kaynaklanıyorsa, taşıyıcılar sağlıklı olsalar da bu proteinin seviyeleri genellikle normalin altında izlenir.

7. Hastalıklı bir çocuğa sahip olan bir ailenin, sonraki gebeliklerinde hastalıklı bir çocuk sahibi olma riski %25'tir. Aile, bu riskin her gebelik için aynı olduğunu bilmelidir; yani ilk çocuklarının hasta olması, sonraki gebeliklerde bu riskin azalacağı anlamına gelmez.

2.5. Patofizyolojisi

Bu hastalığın kesin patogenezi bilinmemektedir ancak tip-1 prokollajen için mRNA'daki azalmayla ilişkili olarak tip-1/tip-3 kolajen oranındaki azalmayla kanıtlandığı gibi, çoklu enzim kusurlarını içeren bir lizozomal depolama bozukluğunun veya kolajen sentezindeki bir bozukluğun sonucu olduğu varsayılmıştır. Ayrıca tip-4 prokollajen için mRNA'da bir artış vardır, bu da lifli kolajenlerin yetersiz üretimine ve bazal membran kolajenlerinin aşırı üretimine neden olur ve bunlar ciltte ve çeşitli organlarda birikme eğilimindedir, hastalığın ayırt edici özelliğidir. Son çalışmalar, LP'nin fibroblastlarda kromozom 1'e haritalanan ECM-1 geninin mutasyonu sonucu olduğunu göstermiştir (Shivaswamy vd., 2003).

LP, gırtlak, ağız boşluğu, deri ve iç organlar da dahil olmak üzere çeşitli dokularda hiyalin benzeri materyal birikimi ile karakterize olup, kromozom 1q21 üzerinde bulunan ECM1' i kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. ECM1'i kodlayan ECM1'deki patojenik varyantlardan meydana gelir ve bu da ECM1 proteininin yokluğuna veya fonksiyonsuz protein üretimine yol açabilir (Achar & T Davis, 2023; Chan vd., 2007; Hamada vd., 2003; Izadi vd., 2016).

ECM1 proteini, dermal kollajen ve proteoglikanların anjiyogenezinin, epidermal farklılaşmasının ve işlevlerinin düzenlenmesinde önemli biyolojik ve fizyolojik roller oynar. Ancak asıl işlevinin dermal homeostazı koruyan ve bazal membran ile interstisyel kolajen fibril mikro birleşimini düzenleyen biyolojik bir yapıştırıcı olduğu görülmektedir (Ranjan vd., 2015). ECM1 ayrıca bazı malignitelerde aşırı ekspresyon gösterir ve kronolojik olarak yaşlanmış ve foto yaşlanmış ciltte anormal şekilde eksprese edilir. Yara iyileşmesi, yara izi ve yaşlanmadaki rolü speküle edilmiş ancak henüz tanımlanmamıştır. ECM1 proteinleri ayrıca karaciğer, kalp, akciğerler, ince bağırsak, prostat, pankreas, testisler, yumurtalık, plasenta, böbrekler ve iskelet kasında da gösterilmiştir (I. An vd., 2019; Chan vd., 2007; Zhu vd., 2021). LP'de ECM1'in normal fonksiyonunun kaybı, cilt ve iç organların hiyalin benzeri materyalle infiltrasyonu nedeniyle çok çeşitli klinik anormalliklerle ilişkilidir. Bu hastalarda; eozinofilik hiyalin benzeri materyal etkilenen tüm organlarda birikir, ancak bunun birincil mi yoksa ikincil bir fenomen mi olduğu belirsizdir. Hiyalin

birikintilerinin doğasına ilişkin genotip-fenotip korelasyonunun ayrıntıları şu anda araştırılmaktadır (İ. An vd., 2021). Aynı zamanda, ECM1'in protein-protein etkileşimi yoluyla MMP-9(matriks metalloproteinaz-9) aktivitesini inhibe ettiği ve LP'li bireylerde artan MMP-9 aktivitesinin bu bireylerde dermisteki hiyalin değişimlerini açıklayabileceği gösterilmiştir (Fujimoto vd., 2006). Ayrıca oksidatif stresin, LP'nin patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Yukkaldıran vd., 2021).

2.6. Ekstraselüler Matriks Proteini 1: Tarihsel Arka Plan, Gen Yapısı ve İfadesi

LP, ECM1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik bir hastalıktır (Teive vd., 2004). ECM1, ilk olarak 1994 yılında keşfedilen bir glikoproteindir. Kemik matriksi biyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada Mathieu ve arkadaşları, iki boyutlu poliakrilamid jel elektroforezi, Western blotting ve mikrosekanslama kullanarak fare kemik iliğinden türetilen klonal bir osteogenik stromal hücre hattı tarafından salgılanan proteinleri analiz ettiler. Tanımlanan proteinler arasında, yeni bir glikozile edilmiş 85-kDa protein izole edildi. Bu protein başlangıçta boyutuna bağlı olarak 'p85' olarak adlandırıldı, ancak tip I kolajen, osteonektin, katepsin ve siyalo kemik proteini dahil olmak üzere çeşitli diğer bağ dokusu proteinleriyle ilişkisi nedeniyle ECM1 olarak da adlandırıldı. İnsan homologu daha sonra 1997'de tanımlandı. ECM1 üzerine yapılan erken dönem işlevsel çalışmaların çoğu, deri dışındaki dokulardaki rolüne yoğunlaşmış ve ECM1'in kemik ve kıkırdak gelişimi ve bazı malignitelerdeki rolü gösterilmiştir (Chan vd., 2007).

ECM1 protein yapısı, sisteinsiz N-terminal segment, iki tandem tekrar ve bir C-terminal segment dahil olmak üzere dört fonksiyonel alana sahiptir. Tandem alanlar, protein-protein etkileşimlerinde yer alan ve ECM1 proteininin bir taşıyıcı protein olarak işlev görmesini veya büyüme veya farklılaşma faktörlerinin bağlanmasında yer almasını sağlayan oldukça korunmuş dizi ve çok sayıda sistein kalıntısı içerir (Vahidnezhad vd., 2021).

İnsanda ECM1'in üç transkripti (ECM1a, ECM1b ve ECM1c) keşfedilmiştir. Bu gen, endokondral kemik oluşumu, mineralizasyon, anjiyogenez ve epidermal farklılaşmada rol oynayan 85 kDa çözünür ve yaygın olarak ifade edilen bir glikoproteini kodlar ve hücre-hücre yapışmasında bir rolü olması mümkündür.

ECM1, epidermiste ve ayrıca dermiste salgılanan bir protein olarak bulunur. Çeşitli ekstraselüler ve yapısal proteinlerle etkileşime girerek cilt bütünlüğünün ve homeostazının korunmasına katkıda bulunur. Endotel hücrelerinin çoğalmasında fizyolojik bir role sahiptir ve cilt bütünlüğünü ve homeostazını korur (Hamada vd., 2003; Ko & Barr, 2003; Vahidnezhad vd., 2021).

ECM1a en yaygın olarak ifade edilen ekleme varyantıdır. Cilt, karaciğer, ince bağırsaklar, akciğer, yumurtalık, prostat, testis, iskelet kası, pankreas ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur, ancak gen ifadesi plasenta ve kalpte en yüksektir. Buna karşılık, ECM1b çok daha kısıtlı bir ifade örüntüsüne sahiptir ve yalnızca bademcikler ve keratinositlerde tespit edilebileceği gösterilmiştir (Chan vd., 2007). ECM1c ifadesinin tam örüntüsü henüz belirlenmemiştir, ancak ciltte toplam ECM1 RNA'sının yaklaşık %15'ini oluşturur. ECM1c yalnızca iki kanser hücre hattında tespit edilmiştir. Dördüncü ekleme varyantının doku ifade örüntüsü bilinmemektedir. LP'li hastalarda, moleküler patoloji genellikle işlev kaybı mutasyonlarını (her iki alelde anlamsız veya çerçeve kayması değişiklikleri) içerir. En yaygın yer, ECM1'in 6. ve 7. eksonlarıdır. Ekson 6 mutasyonu olan hastalar daha şiddetli bir fenotipe sahip olur ancak ECM1b izoformunda eklenen ekson 7'deki mutasyonlar, biraz daha az şiddetli cilt ve solunum yolu fenotipine neden olabilir, ancak nörolojik belirtiler için genotip ve fenotip arasında spesifik bir korelasyon bulunamamıştır (Chan vd., 2007; Dogramaci vd., 2012; LeWitt vd., 2023; Teive vd., 2004).

ECM1, endokondral kemik oluşumunun negatif bir düzenleyicisidir, alkaline fosfatase aktivitesini ve mineralizasyonu inhibe eder. Anjiyogenezisi teşvik eder ve belirli malignitelerde aşırı ifade gösterir. Çeşitli hücre dışı ve yapısal proteinlerle etkileşime girerek cilt bütünlüğünün ve homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Çalışmalar, bazal keratinositlerde ECM1a'nın ve suprabazal hücrelerde ECM1b'nin varlığını göstermiştir ve bu da ECM1'in terminal keratinosit farklılaşmasında bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Nasir vd., 2011).

ECM1, dermin yapısal organizasyonunda (perlekan, matris metalloproteinaz-9 ve fibuline bağlanma) rol oynar ve ayrıca bir otoantijen olarak hedeflenir (Kabre vd., 2015). ECM1'in protein-protein etkileşimi yoluyla MMP-9 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Artan MMP9 aktivitesi LP hastalarında dermiste hiyalin değişikliklerine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (İ. An vd., 2021).

2.7. Ekstraselüler Matriks Proteini 1: Cilt Yaşlanmasıyla İlişkisi

LP'li hastalarda gevşek, yara izli, kırışık cilt (özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde) erken yaşlanmış bir görünüme yol açar. Değişikliklerin bazıları normal insan cilt yaşlanmasında (kronolojik yaşlanma ve fotoyaşlanma) görülenlere benzer, ancak LP hastalarındaki klinik belirtiler güneşe maruz kalan bölgelerde daha belirgindir. Bu, ECM1 eksikliğinin fotoyaşlanma belirtilerinin artmasına veya hızlanmasına yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir. Varsayılan bir mekanizma, MMP-9' un biyoaktivitesindeki değişiklikleri içerebilir. ECM1 normalde MMP-9'a bağlanarak biyoaktivitesini kısıtlar. ECM1 işlevi/ekspresi azalırsa, o zaman MMP-9'un aktivasyonu artacak ve bu da interstisyel ve bazal membran kolajeninin parçalanmasının artmasına ve dolayısıyla cilt yaşlanması belirtilerine yol açacaktır. Normal cilt yaşlanmasının (kronolojik, güneş kaynaklı veya her ikisi) azalmış ECM1 proteini veya gen ekspresyonu veya muhtemelen proteindeki translasyon sonrası değişikliklerle ilişkili olması mümkündür. Gerçekten de, immünohistokimyasal yöntemlerle, insan derisinde ECM1 ekspresyonunun artan yaşla birlikte azaldığı ve akut faz tepkisi olarak, başlangıçta ultraviyole maruziyetiyle arttığı gösterilmiştir (Chan vd., 2007).

2.8. Genetik Histopatolojisi

Lipoid proteinozis, otozomal resesif özellik olarak kalıtılan nadir bir multisistem genodermatozudur (Khan vd., 2023). LP hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde, diffüz dermal hiyalin materyal birikimi, dermoepidermal bileşkenin bazal membran kalınlaşması ve epidermal hiperkeratoz görülebilir (I. An vd., 2019).

Lipoid proteinozisin etyopatogenezi henüz tamamen açıklığa kavuşmamış olsa da, kolajen sentezi ve metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili gibi görünmektedir. Bu durum, kanın endotel hücrelerinin tip IV ve tip V kollajen üretiminde artışa neden olmaktadır. Tip I ve tip III kollajen üretiminde bir azalma ve fibroblastlar tarafından glikoprotein maddesinin sentezinde artış saptanır. Histopatolojik çalışmayla ilgili olarak bu hastalık, kılcıl damarlar, ter bezleri, kıl folikülleri, arrector pili kasları çevresinde ve papiller dermiste amorf eozinofilik materyalin yaygın birikimi ile karakterizedir; fokal birikim derin dermiste bulunabilir (Bozdağ vd., 2000; Lima vd., 2003; Nanda vd., 2001). Epidermal hiperkeratoz, düzensiz akantoz, kalınlaşmış dermis ve PAS pozitif ve diastaz dirençli ekstraselüler hiyalin materyalinin büyük birikimlerinin varlığı yer alır. Ultrastrüktürel bulgular arasında kan damarları etrafında çoklu konsantrik bazal membran halkaları ve dermal-

epidermal bağlantı noktasında lamina densanın düzensiz tekrarlanması yer alır (Shah & Shah, 2022). PAS+ hiyalin benzeri materyalin birikmesi sonucunda deri kalınlaşması, anormal yara izi, anormal yara iyileşmesi ve erken yaşlanma görülür (A. G. Rao & Koppada, 2015).

Ultrastrüktürel inceleme, kan damarlarını çevreleyen aşırı bazal membranın eşmerkezli halkalarını ve dermal-epidermal birleşim yerinde lamina densanın düzensiz tekrarlanmasını, kolajen olmayan materyalin dermal birikimlerini, fibroblastlar içindeki vakuelleri ve epidermal-dermal ve endotel hücre bazal membranlarının yeniden çoğalmasını göstermiştir. Hiyalinozis bölgelerinde ultrastrüktürel morfoloji soluk ve belirgin özellikler taşımamakla birlikte, yalnızca ara sıra fibrillerin gözlendiği ve birkaç belirgin yapının ayırt edilebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, kusurlu deri lenfatikleri ve diğer mikrovasküler anomalilerin varlığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, dermal fibroblastlar karakteristik sitoplazmik vakuol oluşumu sergilemektedir. LP patolojisi, bazı çalışmalarda deri ve kültür fibroblastlarının biyokimyasal analizi ile değerlendirilmiş olup, fibroblast kültürlerinde tip I prokollajen için azalmış mRNA varlığı tanımlanırken, tip IV kollajenin alfa polipeptidi için artmış mRNA düzeyleri rapor edilmiştir. Bu nedenle, bazal membran kolajenlerinin aşırı üretimini dengelemek amacıyla lifli kolajenlerin yetersiz üretildiği görülmektedir (Chan vd., 2007; Dyer vd., 2006).

Hastalığa, hiyalin materyalde yoğun lipid bulunması nedeniyle lipoidoz adı verilir. Ancak, birikintiler içindeki lipidlerin yüzdesi çok değişkendir ve hiyalin materyalin PAS, pH 2,5'te alsıyan mavisini, yağ kırmızısı ve sudan siyahı ile boyanması, bunun lipid ve mukosubstanslarla bir karbonhidrat-protein kompleksi olduğunu düşündürmektedir. Birikintilerin lipid içeriğinin ve boyama deseninin değişkenliği nedeniyle, LP'nin gerçek bir lipoidoz olup olmadığı tartışmalıdır (Nanda vd., 2001). LP tanısı klinik bulgulara dayanır ve histopatolojik inceleme ile doğrulanır (Lourenço vd., 2020).

2.9. Lipoid Proteinozisin Teşhis ve Tanı Yöntemleri

LP nadir görülen bir hastalıktır ancak tanıya ulaşmak için hastanın geçmişinin dikkatli bir şekilde araştırılması, ayrıntılı klinik muayene ve ardından bazı incelemeler gereklidir (Kartal vd., 2016). Teşhis ve tanı amaçlı kullanılabilecek böyle bir kan veya serum profili anormalliği mevcut değildir. Sadece tipik klinik, radyografik ve histopatolojik incelemelerin birleşimi tanıyı doğrulayabilir (Shah & Shah, 2022).

Lipoid proteinozis tanısı, karakteristik klinik bulgulara sahip ve moleküler genetik testlerde biallelik ECM1 patojenik varyantları veya deri biyopsisinde karakteristik histolojik ve/veya immün etiketleme bulguları bulunan bir probandda konur (Vahidnezhad vd., 2021). ECM1 geninin doğrudan Sanger dizilimi tanı koymanın en etkili yoludur, ancak bir cilt biyopsisinde ECM1 immün boyama eksikliği de tanı amaçlı kullanılabilir (McGrath, 2015).

Mikroskopik olarak, subepitelyal bağ dokusunda, büyük ölçüde kan damarlarını ve ter bezlerini çevreleyen eozinofilik hiyalin birikintileri vardır (Frenkel vd., 2017). İlgili bölgelerin histopatolojik değerlendirmesi, damarlara ve adnekslere bitişik dermal-epidermal birleşim yerinde bazal membranın PAS pozitif, diastaz dirençli kalınlaşmasını ve dermiste hiyalin materyal birikiminin arttığını ortaya koymaktadır (Sharma vd., 2018). Hematoksilen eozin incelemesi, yaygın hiyalin materyal birikimini ve bazal membranın bozulmasını gösterir. Hiyalin materyal kongo kırmızısıdır ve PAS pozitifdir ancak diastaz dirençlidir (Kartal vd., 2016). Hiyalin materyal, morfolojik, histokimyasal, ultrastrüktürel, immünolojik ve biyokimyasal yöntemler dahil olmak üzere çeşitli tekniklerle incelenmiştir. Materyalin kimyasal yapısı belirsizliğini korumaktadır (Gjersvik vd., 2000).

En yaygın radyolojik özellik, temporal loblarda ve amigdalada fasulye veya virgül şeklinde intrakranial kalsifikasyonların varlığıdır. Bu genellikle uzun süredir lipoid proteinozisi olan hastalarda daha belirgindir. Lipoid proteinozis için tipik olan medial temporal kalsifikasyonlara ek olarak, sağ posterior parietal bölgede ek kalsifikasyon bildirilmiştir (McGrath, 2015).

2.10. Lipoid Proteinozis: Deri İmmünohistokimyası ile Hızlı Tanı

Lipoid proteinozis erken yaşta teşhis edilmesi zor olabilir. Zamanla, genellikle klinik olarak teşhis edilebilir ancak LP'nin erken belirtileri belirsiz olabilir. Bununla birlikte, ECM1'i LP geni olarak tanımladıktan sonra, LP tanısına yönelik tamamlayıcı bir yaklaşım, ECM1 proteinine karşı bir antikor kullanılarak bir immünohistokimyasal cilt etiketleme testi geliştirmektir. LP için böyle bir tanı testi geliştirmek için, insan ECM1 proteininin karboksil terminalini kodlayan oligopeptid SGDTENAKGQGEQGSGTG'ye karşı insan ECM1'e karşı bir tavşan poliklonal antikor oluşturulduğu tanımlanmıştır. Bu antikorla immün etiketlemenin LP cildinde azaldığı gösterildi ve bu, tanısal bir prob olarak yararlılığını doğruladı. Ancak, etiketleme deseni patojenik mutasyonun nerede olabileceğine dair ipuçları da sağlayabildiği bildirilmiştir. Özellikle, zayıflamış ancak yok olmayan etiketleme,

patojenik mutasyonun ekson 7'de bulunduğunu gösterebilirken, boyama yokluğu ECM1'deki başka bir yerdeki mutasyonla daha uyumludur. Böylece LP'in artık deri immünohistokimyası ile hızlı ve güvenilir bir şekilde teşhis edilebileceği bildirilmiştir (Chan vd., 2004, 2007).

2.11. Lipoid Proteinozis Genel Özellikleri

Lipoid proteinozis nadir görülen bir genodermatoz olup etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, 1q21'de bulunan ekstraselüler matris protein 1 geninin (ECM1) mutasyonları sorumlu tutulmuş olan kalıtsal bir depo hastalığıdır (Dertlioğlu vd., 2014).

Bu hastalıkta gözlenen klinik belirtilerin altında PAS pozitif hiyalin materyalinin ciltte, mukozada ve diğer dokularda birikmesi yatar (Kaya vd., 2002; Kurtuluş vd., 2006). Her ne kadar lipoidozis olarak adlandırılrsa da, biriken hiyalin maddenin karbonhidrat-protein kompleksi olduğu ve farklı oranlarda lipid içerdiği düşünülmektedir (Karaman vd., 2015).

Kadın ve erkek eşit oranda etkilenir ve akraba evliliklerinin fazla olduğu belirli bölgelerde yaygındır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kan damarı endotel hücreleri bazal membranında tip 4 ve tip 5 kollajenlerin sentezinde artış, fibroz kollajen tip 1 ve tip 3' ün sentezinde azalma ve kollajenez yapısında olmayan glikoproteinlerin sentezinde de artış olduğu bildirilmiştir (İ. An, 2025; Daye vd., 2014).

Lipoid proteinozis klinik olarak heterojendir (Achar & T Davis, 2023). Birçok farklı sistemik belirti mümkün olmasına rağmen, hastalık ağırlıklı olarak cildi, üst solunum ve sindirim sistemini tutar (Parlak vd., 2005).

LP'nin ilk klinik görünümü genellikle laringeal mukozanın infiltrasyonuna bağlı ses kısıklığı olarak görülür, doğumda veya erken çocukluk döneminde başlar ve yaşamın ilk birkaç yılında belirginleşir. Ses kısıklığı genellikle bebeklik döneminde zayıf bir ağlama olarak fark edilir, genelde ilk semptomdur ve yaşam boyunca devam etme eğilimindedir. Larenks tutulumu genellikle şiddetlidir ve ses telleri veya epiglotis üzerinde nodüler lezyonlar vardır. Dermatolojik lezyonlar tipik olarak yaşamın ilk 2 yılında hemorajik, kabuklu vezikülobüllöz lezyonlar olarak ortaya çıkar ve akneiform veya varioliform skarlar bırakarak iyileşir. Daha sonra cilt kalınlaşır

ve sertleşir, bazı hastalarda sarımsı, mumsu, infiltrate papüller, plaklar ve verrüköz lezyonlar görülür (İ. An, 2025; Parlak vd., 2005).

LP' li bireylerin yaşam beklentisi normal olup; genellikle iyi huylu, stabil ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Ancak yaşam kalitesi, şekil bozucu lezyonlar, kalınlaşmış cilt, kalıcı ses kısıklığı ve nefes darlığı ve varsa epileptik nöbetlerden büyük ölçüde etkilenir. Nadir olmakla birlikte, özellikle çocukluk döneminde yaşamı tehdit eden alevlenmeler ve laringeal hastalık belirgin olduğunda, trakeotomiye yol açan solunum sıkıntısı olabilir (Parlak vd., 2005).

Hastalık ağız mukozasını da yaygın olarak tutar. Farenks, dil, yumuşak tabaka ve dudakların mukoza zarları genellikle sert, sarı-beyaz papüler lezyonlarla infiltratedir. Dil büyümüştür ve palpasyonda sert hissedilir. Larenks ve farenksin yaygın infiltrasyonu disfajiye ve solunum zorluğuna yol açabilir. LP'nin diğer olası kulak burun boğaz belirtileri arasında tekrarlayan parotis veya submandibular bez şişmesi ve frenulumun kalınlaşması yer alır. Hiposmiye yol açan ciddi burun tutulumu da bildirilmiştir. Cilt bulguları yaşamın ilk yılında veya sonrasında görülür. Tipik cilt tutulumu eklemelerin üzerinde, ellerin yanlarında, dizlerde, dirseklerde veya aksillerde sarımsı veya mumsu papülleri içerir. Bazen vezikülo-büllöz döküntüler veya akneiform lezyonlar görülebilir ve bunları nodüller, plaklar veya çukur benzeri yara izler. Yamalı alopesi de gözlemlenmiştir. Göz kapağı boncuklu papülleri (moniliform blefaroz), teşhisi kolay olan klasik oküler işarettir, ancak bazen çok hafiftir ve sayıları azdır. Gözde hiyalin materyal birikimi kornea opasitelerine veya sekonder glokoma neden olabilir. Epilepsi ve nöropsikiyatrik hastalıklar gibi nörolojik belirtiler daha az sıklıkla görülür. Bu hastalıkta iç organların yaygın tutulumu tanımlanmıştır ve bir gerçek olarak vücuttaki tüm organlar etkilenebilir. Trakea, akciğer, mide, yemek borusu, rektum, vajina, testis, pankreas, mesane, böbrek ve bağırsakta hiyalin birikimi tanımlanmıştır. İnce bağırsakta hiyalin materyal birikimleri bağırsak kanamasına neden olduğu bildirilmiştir (Dogru vd., 2008; Parlak vd., 2005; Srinivas vd., 2020).

Lipoid proteinozis için etkili bir tedavi yoktur. Bazı hastalarda dermabrazyon ve kimyasal peeling yapılabilir. Dimetil sülfoksit, D-penisilamin, asitretin, etretinat, oral steroidler ve intralezyonel heparin ile tedavi de denenmiştir ancak umut verici sonuçlar elde edilememiştir. Ses kalitesini iyileştirmek için lazer mikro laringoskopi veya ses tellerinin diseksiyonu ve birikintilerin çıkarılması bildirilmiştir. Çok şiddetli vakalarda, farenks ve larenksin solunum sıkıntısına neden olan yaygın infiltrasyonu olduğunda trakeostomi gerekebileceği rapor edilmiştir (Achar & T Davis, 2023).

2.12. Lipoid Proteinoziste Etkilenen Yapılar ve Semptomları

2.12.1. Genel Bulgular

2.12.1.1. Deri ve Mukoza Bulguları

LP'de deri lezyonları iki örtüşen klinik fazda görülür. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ilk faz, kaşıntılı olan ve çukur benzeri yara iziyle iyileşen veziküller, büller ve hemorajik kabuklarla karakterize olup çok sayıda küçük akneiform veya varioliform skar oluşturur. Bu skarlar sıklıkla yüzde, ağızda, üst ve alt ekstremitelerin ekstansör bölgelerinde travma sonrası veya kendiliğinden ortaya çıkar. Etkilenen yenidoğanların yaklaşık %50'sinde en erken cilt lezyonları olarak veziküller görülebilir. İkinci fazda, deride hiyalin materyalin birikiminin artması nedeniyle yüz, boyun, dirsekler, eller ve parmaklarda yaygın kalınlaşma ve sarımsı, mumsu infiltrate papüller ve nodüller gelişir. Bazı hastalarda parmaklarda, eklemlerde, dizlerde, dirseklerde, koltuk altlarında, perinede ve skrotumda ksantoma benzeri hiperkeratotik veya verrüköz lezyonlar da ortaya çıkabilir. Bu klinik evrelerin kesin patogenetik mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Achar & T Davis, 2023; İ. An, 2025; Hamie vd., 2017).

Cilt hasara karşı oldukça hassastır. Sırtta, üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde sıklıkla görülen atrofik skarlarla iyileşir. Cilt lezyonları genellikle yüz ve dudaklarda nodüller olarak görülür. Diğer yerlerde, lezyonlar erken evrelerde papüllerden, daha sonraki evrelerde hiperkeratotik ve siğil benzeri lezyonlara kadar değişir. Bu lezyonlar parmaklarda, eklemlerde, dizlerde, dirseklerde, perineumda, skrotumda ve aksillada yaygındır. Hiyalin birikimi, derin kırışıklıklarla yüz cildinin belirgin şekilde kalınlaşmasına neden olur. Tüylü bölgelerde, lezyonlar saç dökülmesine yol açabilir. Tırnak distrofisi de tanımlanmıştır (Ranjan vd., 2015).

Cilt lezyonları genellikle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar; ancak bazı bireylerde bu lezyonlar daha ileri yaşlarda da gelişebilir. Klasik ve en kolay tanınan belirti boncuklu göz kapağı papülleridir, ancak papüler infiltrasyon bazen oldukça belirsiz olabilir. Diğer kutanöz değişiklikler arasında yaygın cilt kalınlaşması ile mumsu, sarı papüller ve nodüller bulunabilir. Mekanik sürtünmeye maruz kalan dirsekler, eller, dizler, kalçalar ve aksiller bölgelerde hiperkeratoz gelişebilir. Bazen cilt infiltrasyonu oldukça verrüköz görünebilir. Gerçekten de, LP'de üst üste binen verruca vulgaris belgelenmiştir. Çocukluk döneminde, cilt hafif travma veya sürtünmeye karşı hassas olup kolayca hasar görebilir ve bunun sonucunda

kabarcıklar ile yara izi oluşumu meydana gelebilir (Chan vd., 2007). Cilt lezyonları güneşe maruz kalan bölgelerde, özellikle yüzde daha belirgindir (Gündüz vd., 2012). Cilt lezyonları ses kısıklığını, yüz, gövde, fleksürler ve ekstremitelerde mumsu papüller dahil olmak üzere takip eder. Akneiform veya çukur benzeri yara izleri ağırlıklı olarak yüz ve gövdede görülebilir. Genellikle ileri yaş grubunda, dirseklerde, dizlerde ve kalçalarda ksantomaya benzeyen hiperkeratotik veya verrüköz lezyonlar görülebileceği bildirilmiştir (Shivaswamy vd., 2003).

2.12.1.2. Saç ile İlgili Bulgular

Saçlı deri tutulumu saç kaybına yol açabilir (Chan vd., 2007). Saçlı derinin infiltrasyonu genellikle düzensiz veya yaygın alopesiye neden olur (Achar & T Davis, 2023; Kabre vd., 2015). Ancak alopesi çoğu LP vakasında önemli bir bulgu değildir (Chan vd., 2007).

2.12.1.3. Tırnak ile İlgili Bulgular

Tırnak distrofisi, bileklerde, parmaklarda ve tırnak yatağında hemorajik kabarcıklarla birlikte sık görülen bir bulgudur (Achar & T Davis, 2023; Kabre vd., 2015).

2.12.1.4. Göz ile İlgili Bulgular

Göz, trabekül infiltrasyonu nedeniyle LP ile etkilenebilir (A. G. Rao & Koppada, 2015). Konjonktiva, kornea, trabekulum, retinada hiyalin birikintileri ve trabeküldeki infiltrasyona bağlı sekonder glokom veya daha sonra ortaya çıkan korneal opasiteler de ortaya çıkabilir. Epifora da oküler belirtilerden biridir. LP hastalarının klinik muayenesinde, hem üst hem de alt palpebral konjonktivanın kenarlarında boncuk benzeri papüllerin varlığı moniliform blefaroza olarak bilinen mumsu papüller ortaya çıkar (Achar & T Davis, 2023; Deshpande vd., 2015; Kabre vd., 2015; Lourenço vd., 2020; Shah & Shah, 2022). Boncuklu göz kapağı papülleri veya moniliform blefaroza, oküler belirtileri olan nadir bir otozomal resesif multisistem hastalığı olan LP' nin tanısal bir özelliği olup patognomoniktir. Göz kapağı kenarlarında oluşan boncuk şeklinde papüller (moniliform blefaroza) hastaların yaklaşık %75'inde görülen karakteristik bir bulgudur. Bunlar sarımsı ve mumsu boncuklardan oluşan bir dizi gibi görünür ve güçlü bir tanı ipucudur (Ranjan vd., 2015).

Diğer özellikler arasında retinitis pigmentosa ve kornea opaklıkları bulunur.

Literatürde bildirilen çeşitli oküler bulguların patogeneğinde kitle etkisi ve hyalin birikimine bağlı inflamatuvar yanıt rol oynamaktadır (Ranjan vd., 2015). Psödomembranoz konjonktivit bildirilen vakalar vardır (Nanda vd., 2001). Lakrimal bez hyalin materyalle infiltre olabilir ve kuru gözlere neden olabilir (Mukherjee & Devi, 2015).

Sık görülen bir diğer bulgu ise yaklaşık %30-50 hastada makulanın fokal dejenerasyonu ve Bruch membranında drusen oluşumudur (Kamath vd., 2015). Konjonktival veya kutanoz biyopsi tanıyı doğrular. Mevcut tedavi oldukça sınırlıdır (Sellami vd., 2006).

Lipoid proteinozisin nadir görülen göz belirtileri arasında glokom (trabeküler ağda hyalin inklüzyonların birikmesinden veya glikoproteinlerin birikmesiyle skleral trabekülün hyalinizasyonundan kaynaklanır), lensle ilgili komplikasyonlar (katarakt veya lens çıkığı veya subluksasyonu), retina komplikasyonları (retinitis pigmentosa, bozulmuş renk görüşü ve ışık aşırı duyarlılığının birlikteliği), kornea belirtileri (trikiazis, kornea opasiteleri, keratokonus kaynaklı kornea ülserasyonu ve özellikle Descemet membranında korneada hyalin birikmesi), iris ve pupilla ile ilgili komplikasyonlar, tek taraflı veya çift taraflı üveit ve geçici körlük yer alır (Kamath vd., 2015).

2.12.1.5. Koklear Tutulumu

Oksidatif stres, LP'nin patogeneğinde rol oynar. Ayrıca, oksidatif stres işitme kaybının etiopatogeneğinde de rol oynar. Koklear fonksiyonda bozulmaya bağlı olarak bu hastalarda gelişebilecek sensörinöral işitme kaybında hem düşük frekans hem de yüksek frekansların etkilenebileceği bildirilmiştir. Bu durum LP hastalarında koklear fonksiyonların etkilendiğini göstermesi açısından önemlidir (Yukkaldıran vd., 2021).

2.12.1.6. Nöropsikiyatrikrik Bulgular

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, epilepsi, migren, hafıza kaybı, zihinsel gerilik, duygusal değişiklikler, şizofrenik davranış, depresyon, panik atak, anksiyete bozukluğu ve diğer nöropsikiyatrik anormallikler gibi nörolojik semptomlarla birlikte bireylerin %50 - %75'inde görülür (Achar & T Davis, 2023; Di Giandomenico vd., 2006; Kazemi vd., 2020; Mukherjee & Devi, 2015). LP'de yaygın distoni de bildirilmiştir ve gözlemlenen bulgular arasında korkunun anormal algılanması veya değerlendirilmesi de bulunur. Yüz ifadelerindeki duyguları yorumlamada

bilişsel anormallikler de ortaya çıkabilir.(Chan vd., 2007; Thornton vd., 2008)

MSS tutulumunda, hipokampal kılcal damarlar, duvar kalınlaşması ve ardından perivasküler kalsiyum birikimi ile birlikte yaygın infiltrasyon bölgeleridir (Achar & T Davis, 2023).

Düz radyografilerde ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında en karakteristik radyolojik bulgular, temporal lobların hipokampal bölgesinde bilateral, oldukça yoğun, paraselüler, simetrik, intrakranial fasulye şeklindeki kalsifikasyonlardır (Shah & Shah, 2022). Amigdalada eğrisel veya virgül şeklinde hiperdense simetrik kalsifikasyonlar tasvir edilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında sıklıkla tutulan bölgeler amigdala, hipokampüs, parahipokampal girus ve striatumdur (Kazemi vd., 2020).

İntrakranial kalsifikasyonlar en belirgin bulgulardan biri olup özellikle temporal loblarda olmak üzere herhangi bir lokalizasyonda ortaya çıkabilir. Amigdala tutulumu patognomonik olarak kabul edilir (Appenzeller vd., 2006).

LP hastalarında nörolojik değişiklikler genellikle 10 yaşından sonra görülür. Hastalığın daha uzun sürmesiyle daha belirgindir (Achar & T Davis, 2023; Nanda vd., 2001).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lezyonların sinyal yoğunluğu T1 ve T2' de düşüktür ve T2* gradyan eko (GRE) görüntülerinde iyi ortaya çıkar. Beyin kalsifikasyonlarının yokluğunda, bu hastaların BT veya MRG özellikleri dikkate değer değildir. Hastalığın baş ve boyun görüntüleme bulguları henüz bildirilmemiştir (Kazemi vd., 2020). Otopsi materyali yoğun amorf kalsiyum kitleleri, bitişik gliotik doku ve kalsifiye duvarlı küçük kan damarları gösterir. Bitişik kortekste fibrinle tıkanmış kan damarlarına ve kalsifikasyonların varlığına ek olarak küçük perivasküler enfarktüs ve demiyelinizasyon alanları görülür. Bu bulgu, amigdala kalsifikasyonlarının yokluğunda epilepsi gibi MSS bulgularından sorumlu olabilir (Appenzeller vd., 2006; Teive vd., 2004). Bu anormallikleri belirlemek için LP'li hastalarda MRG/BT taraması yapılarak yapılan tam bir değerlendirme önerilir. Radyografiler ve BT kesin tanı için yeterlidir, MRG ise beynin bütünü değerlendirme için yararlıdır (Kachewar & Kulkarni, 2012).

2.12.1.7. Vasküler Anomaliler

LP histolojisinin temel özellikleri, interstisyel bağ dokusu içindeki hiyalin birikintileri ve yaygın olarak kalınlaşmış damar duvarlarına sahip anormal küçük kan damarlarıdır. Kalınlaşmış damar duvarlarına sahip vasküler anomaliler, lipoid proteinozisin bir özelliğidir ve çoğunlukla epidermis veya mukoza epiteline yakın mikro damarları etkiler. Yaygın ultra yapısal özellikler, dermo-epidermal bağlantı noktasında bazal membran (BM) yapılarının düzensiz çoğalması ve mikro damarlar etrafında soğan kabuğu benzeri BM dizileridir. Buna göre, tip IV kollajen, BM-laminin ve diğer majör BM molekülleri gibi BM bileşenlerinin aşırı birikimi, dolaylı immüno Floresan (IF) ile bulunmuştur. LP dokusundaki dokuya özgü kusurlar, BM moleküllerinin kompozisyonundaki ve hücrel kaynağındaki farklılıklarla ilgili olabilir. Vasküler endotel hücreleri tüm BM tamamlayıcılarını üretirken, bağlantı BM keratinositleri komşu fibroblastlar tarafından sağlanan nidogen hariç tüm majör bileşenleri sentezler. Düzensiz BM birikimleri, cildi, mukoza epitelinin ve özellikle küçük kan damarlarını etkileyen LP'nin özelliklerini temsil eder. Kan akışındaki kısıtlamalar ve azalmış difüzyon (kalınlaşmış damar duvarları yoluyla) nedeniyle, bu muhtemelen epitel BM sapsmalarının neden olduğu üst aero-sindirim sisteminin deri ve mukoza epitelindeki lezyonları kötüleştirir. Bu sentez, işleme, salgılama veya birleştirmede geri bildirim kontrolünün eksikliğinden ve ayrıca azalmış devirden kaynaklanıyor olabilir. Birincil neden, ECM1 sentezini ortadan kaldıran veya kısmi işlev kaybına yol açan ECM1 genindeki mutasyonlardır (Mirancea vd., 2006, 2007).

2.12.1.8. İç Organ Tutulumu

LP vücuttaki her organı etkileyebilir. Ancak, solunum ve sindirim sistemlerinin deri ve mukoza zarları öncelikli olarak etkilenir (Hu vd., 2005; Poyrazoğlu vd., 2008; A. G. Rao & Koppada, 2015). Merkezi sinir sistemi, üst gastrointestinal sistem, kan damarları ve lenf düğümleri de etkilenebilir. Akciğer ve bronşiyal tutulum da bildirilmiştir. Diyabetes mellitus ile bir ilişki bildirilmiştir ve pankreastaki kılcal damarlarda amorf materyal birikiminden kaynaklandığı varsayılmış olup benzer şekilde, bağırsakta hiyalin materyal birikimi bağırsak kanamasına neden olduğu rapor edilmiştir (Achar & T Davis, 2023; A. G. Rao & Koppada, 2015). Otopsi çalışmaları LP'nin hemen hemen her organda mikroskopik hiyalin materyal birikintileri olan genel bir bozukluk olduğunu gösterse de, diğer iç organlarla ilgili semptomlar tanımlanmamıştır (Di Giandomenico vd., 2006).

2.12.1.9. Mukokütanoz lenf sistemi

Mukokutanöz lenf sisteminin bu hastalıkta önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir çünkü lezyonlar genellikle yüksek esneklik gerektiren daha fazla hareketliliğe sahip bölgelerde görülür. Örneğin dizlerin, dirseklerin, antekubital fossanın fleksiyonu ve ekstansiyonu; yemek yeme ve konuşma sonucu oldukça dinamik oral mukozada görülür. Bu nedenle, mukokutanöz lenfanjiyogenezin başarısızlığı LP'nin klinik özelliğinin altında yatıyor olabilir (Mainali vd., 2011).

2.12.1.10. Laringeal Bulgular

LP'nin ilk ve en çarpıcı klinik özelliği, doğumdan hemen sonra genellikle erken bebeklik döneminde veya nadiren çocukluk çağında gelişebilen ve laringeal infiltrasyonu nedeniyle zayıf bir ağlama veya ses kısıklığıdır. Ses kısıklığının nedeni, subepitelyal hiyalin birikimi nedeniyle ses tellerinin dalga oluşumunun bozulmasıdır ve bu da giderek şiddetli tıkanıklığa neden olabilir (Kazemi vd., 2020; Parlak vd., 2005; A. G. Rao & Koppada, 2015). Ses kısıklığı, hastaların yaklaşık üçte ikisinde doğumdan hemen sonra ya da yaşamın ilk yılında gelişir ancak bazen birkaç yıl boyunca belirgin olmayabilir ve yaşam boyunca devam eder (Chan vd., 2007; A. G. Rao & Koppada, 2015). Ses kısıklığına ek olarak, farenks ve larinksin yaygın infiltrasyonu disfaji ve solunum yetmezliğine yol açabilir (Nanda vd., 2001).

2.12.1.11. Büyüme-Gelişim

LP'li hastalarda boy kısalığı bildirilmiştir ancak altta yatan etiyoloji net değildir. Kısa boy, endokrin bezlerinde hiyalin benzeri materyalin birikmesinden kaynaklanan endokrin disfonksiyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir. Fakat LP' de boy kısalığının yapılan araştırmalarda endokrinolojik anormallikler ile açıklanamayacağını göstermektedir. LP hastalarında boy kısalığının, etiyolojisi henüz bilinmeyen nadir görülen sendromdur (Poyrazoğlu vd., 2008).

2.12.2. Oral Bulgular

Ağız mukozası her zaman ilk etkilenen bölgelerden biridir (Gündüz vd., 2012). Lipoid proteinozis ağırlıklı olarak ağız boşluğunu etkiler ve genellikle oral mukoza en ciddi şekilde etkilenen bölgedir. Neredeyse tüm ağız dokuları yayılmış beyaz plaklar ve nohut büyüklüğünde ülserler sergiler. Bu ülserler genellikle ergenlikten önce ortaya çıkar ve giderek büyüdüğü bildirilmiştir (Omidisalar vd., 2023).

En sık etkilenen bölgeler labial mukoza, dil, lingual frenulum, bukkal mukoza ve damaktır. Bu hastalarda oral mukozanın arnavut kaldırımı görünümü, sarı dudak nodülleri, lipeversiyon, vejetatif lezyonlar, lateral komissürlerde fissürler ve oral ülserler görülebilir. Genellikle submandibular ve parotis bezleri olmak üzere tükürük bezlerinin tutulumu hiposalivasyona neden olabilir. Tekrarlayan parotit ve diş çürükleri stenson kanalını tıkayan birikintiler sonucu oluşabilir. Önemli oral belirtiler arasında; dil genellikle odunsu sertliktedir ve dorsal papilla yoktur ve frenulum kısalmış ve kalınlaşmıştır. Frenulum tutulumu sonucu dilin yetersiz uzatılması tanı koydurucudur. Diş kaybı, normal olmayan diş gelişimi özellikle lateral kesici dişlerde ve küçük azı dişlerinde hipoplazi veya aplazi görülebilir (İ. An vd., 2021; Deshpande vd., 2015; Karaman vd., 2015; Neto vd., 2010; Omidsalar vd., 2023).

Kalınlaşmış ve pürüzlü küçük dil ve palatin bademcikler küçük papüller şeklinde sarımsı beyaz infiltratlar şeklinde izlenir. Diğer nadir durumlar arasında düzensiz kalınlaşmış dudaklarla birlikte dişeti hipertrofisi bulunur (Mainali vd., 2011; Neto vd., 2010). Dişeti hipertrofisi bu hastalığın nadir görülen oral belirtileridir (Omidsalar vd., 2023).

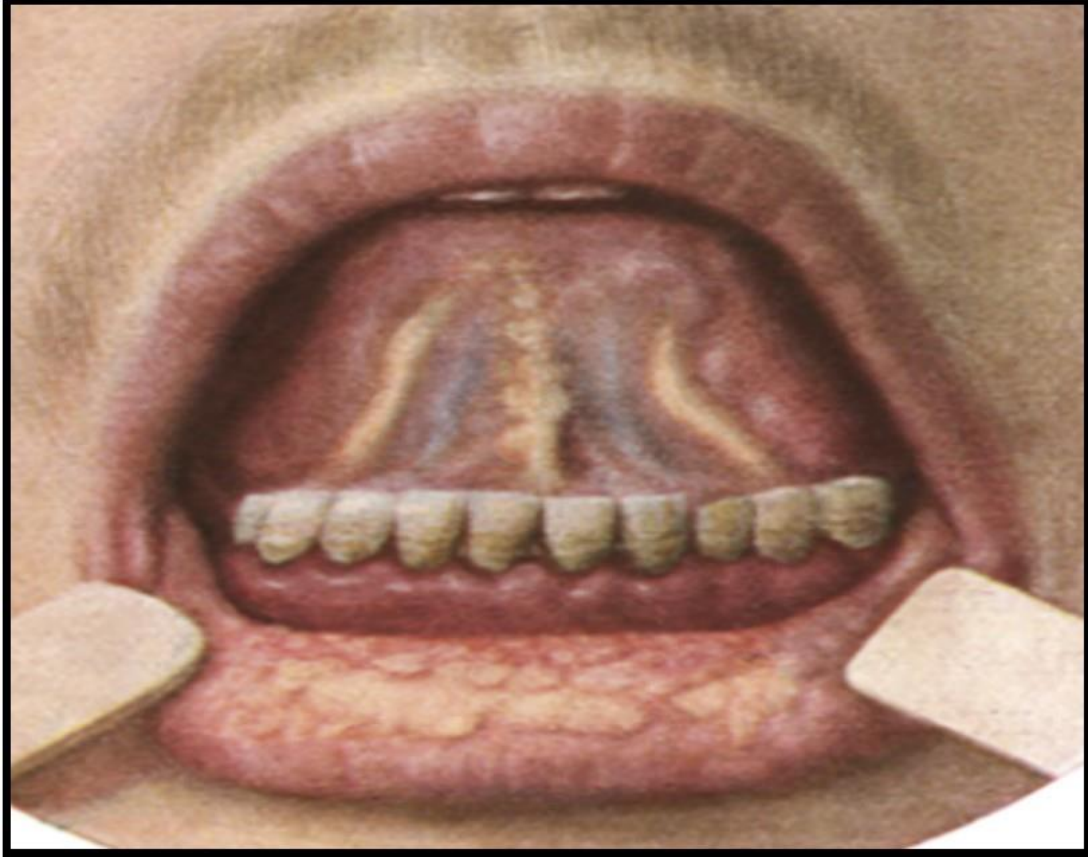
Orofarenks de etkilenir ve oral ülserasyonlar da bildirilmiştir (Achar & T Davis, 2023). LP hastalarında oluşan oral ülserlerin nedeni olarak; kserostomi, oral mukozadaki bezlerin epizodik iltihabı, kötü oral hijyen, frenulumun kalınlaşması, dil kısılığı, oral mukoza bütünlüğünü bozmuş olması gibi nedenlerle ağızda özellikle dilde tekrarlayan ülserlerin ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (Dertlioglu vd., 2012).



Şekil 2.2. Damak tutulumu ve uvula tutulumu gösterimi (Urbach & Wiethe, 1929).

2.12.2.1. Dil Bulguları

En sık tutulan bölge, tipik kalın odunsu görünüme sahip dildir ve tahta gibi sert bir kıvamdadır (Frenkel vd., 2017; Shah & Shah, 2022). Makroglossiye bağlı yutma güçlüğü olguların büyük kısmında görülür (Sürücü vd., 2010). En belirgin oral anormalliklerden biri de kalınlaşmış sublingual frenulumlu kısalmış bir dildir (Chan vd., 2007). Dildeki ve frenulumundaki infiltratlar dil hareketlerini sınırlar ve konuşma zorluklarına neden olabileceği bildirilmiştir (Di Giandomenico vd., 2006; R. S. Rao vd., 2009).



Şekil 2.3. Dil frenulum tutulumu ve dudak tutulumu gösterimi (Urbach & Wiethe, 1929).

2.12.2.2. Tükürük Bulguları

Genellikle submandibular ve parotis bezi olmak üzere tükürük bezlerinin sık sık etkilenmesi hiposalivasyona veya kserostomiye neden olarak kötü ağız hijyenine yol açabilir (Achar & T Davis, 2023; Kabre vd., 2015; Mainali vd., 2011).

LP hastalarında spesifik olmayan tükürük bezi iltihabı gözlemlenmiştir ve bu, siyaladenit ve Sjögren sendromu gibi durumların dışlanması önemlidir (Omidşalar vd., 2023).

2.12.2.3. Diş Bulguları

LP vakalarında kalıcı azı dişlerinin mikrodontisi, lateral kesici dişlerin ve ikinci premolarların doğuştan yokluğu gibi bulgular bildirilmiştir. LP' nin her vakada farklı şekilde ortaya çıkabileceğini, klinik sunumlarda ve oral tutulumda farklılıklar gösterebileceğini kabul etmek çok önemlidir (Omidşalar vd., 2023).

Diş hipoplazisi veya aplazisi gibi diş anomalilerinin ve hastalığın diğer klinik

özelliklerinin bilinmesi, dış hekimlerinin hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmelerine yardımcı olabileceği rapor edilmiştir (Jahanimoghadam & Hasheminejad, 2022).

2.13. Ayırıcı Tanı

Eritropoetik protoporfiri, lepra, amiloidozis, papüler müsinoz ve kütanöz ksantomatozis gibi hastalıklar, deride gözlenen birikimler açısından ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken antiteler arasındadır. Ancak, karakteristik deri değişikliklerine ek olarak sesin kabalaşması LP için patognomonik kabul edilmektedir (Karaman vd., 2015).

Fahr hastalığı, kolloid milium, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm ayırıcı tanıda varsayımsal olarak düşünülebilir. Ancak sistemik bulguların birleşimi çoğu zaman doğru klinik tanıya yol açar (Ranjan vd., 2015; Teive vd., 2004).

Diğer ayırıcı tanıları arasında liken miksödem, diyabetik mikroanjiyopati ve hatta hırpalanmış çocuk bulunur. Kan damarlarının çevresinde görülen bazı ultrastrüktürel değişiklikler, diyabetik mikroanjiyopatide görülen anormalliklere de benzeyebilir (Mainali vd., 2011).

LP, güneşe maruz kalan bölgelerle sınırlı cilt tutulumu ile karakterize ve fotosensitivite ile ilişkili bir durum olan eritropoetik protoporfiriden ayırt edilmelidir. LP' de yüzdeki yara izleri eritropoetik protoporfiriden ayırt etmede zorluk oluşturabilir ve benzer cilt lezyonlarıyla ortaya çıkar. Eritropoetik protoporfiride oral tutulum görülmez ve hastaların çoğu fotosensitivite bildirir. Eritropoetik protoporfiri'deki cilt lezyonları benzer bir görünüme sahip olsa da, birikintiler ter bezlerinin etrafında görülmez. Histopatolojik olarak, eritropoetik protoporfiride PAS pozitif materyal birikimi vardır, ancak kan damarları çevresinde daha az yoğunur ve ter bobinleri çevresinde görülmez (Jahanimoghadam & Hasheminejad, 2022; Kachewar & Kulkarni, 2012; Mukhija vd., 2006; R. S. Rao vd., 2009; Shivaswamy vd., 2003).

LP' ye en çok benzeyen durum olan eritropoetik protoporfiri dışında, histolojik olarak LP amiloidoz ve ksantomlardan ayırt edilmelidir (Jahanimoghadam & Hasheminejad, 2022). Amiloidoz ve ksantomlardaki birikintiler farklı kimyasal bileşimlere sahiptir; ancak dışarıdan bakıldığında cilt, LP' deki gibi benzer görünebilir (Kachewar & Kulkarni, 2012). Histolojik olarak PAS pozitif materyal, Kongo

kırmızısı boyasında amiloid için negatif boyama ile amiloidden ayrılır (Kini vd., 2006; Vedamurthy, 2003).

Son zamanlarda Farber hastalığında görülenlere benzer şekilde, dermal ektrin bezlerinde ve histiyositlerde kavisli tübüler profillere sahip anormal lizozomlar, glikolipidlerin veya sfingolipidlerin bozunma yolundaki bir anormalliği yansıttığı düşünülen LP hastalarında da gösterilmiştir. Bazı araştırmalarda, LP patolojisi deri ve kültür fibroblastlarının biyokimyasal analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Özellikle bir çalışmada; kültür LP fibroblastlarında artmış miktarda hekzuronik asit bildirmiştir. Fibroblast kültürlerinde, tip I prokollajen için azalmış mRNA seviyeleri tanımlanırken, buna karşılık tip IV kollajenin alfa polipeptidi için artmış mRNA düzeyleri gözlenmiştir. Bu nedenle, toplu olarak bazal membran kollajenlerinin aşırı üretimini telafi etmek için lifli kollajenlerin yetersiz üretimi olduğu görülmektedir (Chan vd., 2007; Nanda vd., 2001).

2.14. Değerlendirme

Değerlendirme için histopatoloji, direkt laringoskopi ve görüntüleme çalışmaları yapılabilir (Achar & T Davis, 2023).

2.14.1. Direkt Laringoskopi

Direkt laringoskopi, damak ve ses tellerinde kısıtlı hareketle etli birikintilerin varlığını doğrular (Achar & T Davis, 2023).

2.14.2. Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) dahil görüntüleme çalışmaları, hiperdens birikimlerle bilateral gerçek vokal kord mukozal düzensizliği, bilateral medial temporal amigdala paralel fasulye şeklinde kalsifikasyon (patognomonik bir işaret) ve bilateral striatal (kaudat ve putamen) hipoattenuasyon göstermektedir. Fasulye şeklindeki radyoopasite ayrıca kafatası radyografisinde sella turcica'nın süperiolateralinde de izlenebilir. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG), lezyonların sinyal yoğunluğu T1 ve T2'de düşüktür ve T2* gradyan eko (GRE) görüntülerinde iyi vurgulanmıştır. BT veya MRG özellikleri beyin kalsifikasyonlarının yokluğunda dikkate değer değildir (Achar & T Davis, 2023; Mainali vd., 2011).

2.14.3. Histopatolojik Değerlendirme

ECM1 için mutasyon analizi yapılabilir. Hastanın cildindeki nodülden, örneğin dirsekteki siğilli nodülden ve kontrol olarak kullanılmak üzere normal deriden biyopsi örnekleri alınabilir. Histolojik incelemede bazal membranın bozulması ve/veya çoğalması ile birlikte dermo-epidermal birleşimde, papiller dermiste, çevreleyen kılcıl damarlarda ve özellikle ter kıvrımları olmak üzere adneksal epitelyum çevresinde hiyalin materyal birikimi görülebilir. Hiyalin materyal eozinofiliktir, PAS pozitifdir, kongo kırmızısı pozitifdir ve diastaz dirençlidir ve bu da glikoproteinlerin varlığını gösterir. Anti-kolajen antikorla immünofloresan etiketleme, Tip IV ve V kolajen birikimini ve kan damarları çevresinde tip I ve III kolajenin azaldığını gösterir (Frenkel vd., 2017; Mainali vd., 2011).

2.15. Seyir ve Prognoz

Lipoid proteinozis, yavaş ilerleyen iyi huylu bir seyir gösteren kronik bir kutanöz hastalık olup, şu anda etkili kesin bir tedavisi yoktur. Lezyonlar erken yaşta başlarsa, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu görülür. Şekil bozucu izleri ve sistemik komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini etkileyebilir. Solunum tıkanıklığı nadirdir ve nadiren trakeostomi gerektirir. Bu durum nadiren yaşamı tehdit edici olsa da, solunum tıkanıklığı nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Hastalığın semptomatik tedavisi ve kendi kendini sınırlayan doğası ne olursa olsun, normal yaşam kalitesini bozar. Bu nedenle, hastalıktan etkilenen çocukların ebeveynlerinin, gelecekte benzer durumdaki çocuklara sahip olma riskleri hakkında genetik danışmanlık hizmeti almaları büyük önem taşımaktadır (Achar & T Davis, 2023; Jahanimoghadam & Hasheminejad, 2022; Karaman vd., 2015; Mainali vd., 2011).

2.16. Komplikasyonlar

Nadiren laringeal obstrüksiyon nedeniyle ölüme neden olur. Hava yolu obstrüksiyonu, nöbetler ve kendiliğinden MSS kanaması en ciddi komplikasyonlardır. İnce bağırsakta hiyalin birikimi gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Ayrıca ses telleri veya gırtlakta cerrahi müdahale sonucu kanama, enfeksiyon ve ses teli skarlaşması gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Bazı hastalar hastalıklarını yönetmek için antipsikotik, antiepileptik ve dopamin değiştirici ajanlar gibi çeşitli ilaca özgü yan etkilere sahip olabilen sistemik ilaçlar alıyor olabilir (Achar & T Davis, 2023).

2.17. Lipoid Proteinozisin Klinik Semptomlarına Yönelik Tedaviler

LP için etkili ve kesin bir tedavi rejimi yoktur. Bu hastalık, şekil bozucu yara izleri ve multisistem tutulumu nedeniyle yaşam kalitesini düşürür. Hastalık, şiddetli vakalarda solunum tıkanıklığı dışında yaşamı tehdit edici değildir. Lezyonların erken yaşta ortaya çıkması durumunda, hastalığın kendini sınırlayıcı bir seyir izlediği gözlemlenmiştir. (Kabre vd., 2015). LP çocukluktan beri mevcut olduğundan ve hastanın yaşam kalitesini ve öz saygısını bozabileceğinden multidisipliner bir yaklaşıma sahip olmak önemlidir (Sharma vd., 2018).

Çoğu vakada tedavi semptomatiktir. Oral steroidler, dimetil sülfoksit, etretinat ve aktif metaboliti asitretin, intralezyonel heparin ve D-penisilamin dahil olmak üzere cilt lezyonlarının tedavisi için birkaç ilaç düşünülmüştür. Ancak, bu ilaçların hiçbirisi sürekli olarak iyi sonuçlar göstermemiştir (Jahanimoghdam & Hasheminejad, 2022; Karaman vd., 2015).

Asitretin ve etretinat gibi sistemik retinoidlerin tip IV kollajen sentezinin metabolizmasını düzenlediği ve fibroblastlar ile tip III kollajenin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Retinoidlerin dermisteki hiyalin benzeri birikintilerin miktarını azalttığı ve cilt lezyonlarının tedavisinde potansiyel olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde LP tedavisinde siklosporin kullanımına ilişkin veri sağlanmamıştır. Ancak siklosporin, Matriks metalloproteinaz-9 ve doku metalloproteinaz inhibitörü-1 aktivitesini artırarak ECM'yi etkiler. Bu nedenle, yapılan bir çalışmada LP tanısı konulan hastalardan birinde oral siklosporin kullanılmış olup ancak 3 aylık kullanımdan sonra cilt lezyonlarında herhangi bir klinik iyileşme gözlemlenmediği bildirilmiştir. Tedavinin başarısızlığı siklosporin tedavisinin etkisizliğinden veya muhtemelen tedavi süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabildiği rapor edilmiştir (İ. An, 2025).

Rutin oral ilaçlarla cilt lezyonları iyileşmeyen hastalara estetik açıdan dermabrazyon önerilebilir. Görünümü nedeniyle psikososyal olarak etkilenen hasta için bir nimet olabilir. Skarlı yüz lezyonlarının tedavisinde dermabrazyon dışında kimyasal peeling, blefaroplasti, erbiyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Er:YAG) lazer ve CO2 lazer tedavisinden de yararlanılabilir (Achar & T Davis, 2023; Dogru vd., 2008; Mainali vd., 2011; Shivaswamy vd., 2003).

El sırtındaki verrüköz lezyonları olan hastada kriyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Kontrendikasyonlar nedeniyle isotretinoin

kullanamayan verrukoz lezyonları olan hastalar için kriyoterapinin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği rapor edilmiştir. Sistemik steroidlerin, iltihabı baskılayarak vezikülobüllöz cilt lezyonlarını ve oral ülserleri tedavi edebileceği gösterilmiştir (İ. An, 2025).

Göz bulgularında vakaların çoğunda, yönetim klinik durumda semptomatik iyileşme ile göz bulgularının türüne göre yönlendirilir. Göz kapağı lezyonları; yapay gözyaşı takviyeleri ve antihistaminik göz damlaları ile yönetilebildiği ve CO2 lazer tedavisinin bazı hastalar için faydalı olduğu bildirilmiştir (Kamath vd., 2015).

Medial temporal loblarda doğrulanmış kafa içi kalsifikasyonları olan hastalar, altta yatan herhangi bir nöbet bozukluğu, hafıza bozukluğu, zeka geriliği veya davranışsal anormallikler açısından bir nörolog tarafından değerlendirilmelidir (Lee vd., 2018). Sık nöbet geçiren hastalara antikonvülzanlar reçete edilebilir (Jahanimoghadam & Hasheminejad, 2022; Karaman vd., 2015).

Şiddetli disfoni ve disfaji varsa laringoskopi yapılabilir. Bu, ses tellerinin kalınlaşmasını, şişmiş aritenoidleri, ariepiglotik kıvrımı ve larinks, oral kavite ve orofarenkste hiyalin birikintilerini ekarte etmek için gereklidir (Mainali vd., 2011). Ses kalitesini korumak veya iyileştirmek amacıyla, lazer mikrolaringoskopiye ek olarak mukozal sıyırma, ses tellerinin diseksiyonu ve birikintilerin eksizyonu uygulanabilir. Ayrıca, hasta logopedik bir programa dahil edilebilir (Kabre vd., 2015; Mainali vd., 2011). Ses telleri tedavisinde CO2 lazer tedavisinin de bazı hastalar için faydalı olduğu bildirilmiştir (Dogru vd., 2008).

Çok şiddetli vakalarda, yutak ve gırtlığın diffüz infiltrasyonu solunum yolu sıkıntısına neden olabilir. Hava yolu tıkanıklığı gidermek güvenli bir hava yolu sağlamak için nadiren trakeostomi gerektirebilir (Di Giandomenico vd., 2006; Kabre vd., 2015; Mainali vd., 2011).

Diş tedavisi, sınırlı ağız açıklığı, kısıtlı dil hareketliliği ve mukozal tahriş nedeniyle zordur. Gingivektomi, periodontal cep oluşumunu azaltmak ve diş bakımını kolaylaştırmak için etkilidir. Diş hekimlerinin, oral mukozayı ve dolaylı olarak dişleri de içerdiği için bu durumun farkında olması gerekir. Dikkatli öykü alma ve ayrıntılı klinik muayene, hatalı tanıdan kaçınmaya, hasta semptomlarını hafifletmeye; oral komplikasyonları önlemeye ve yaşam kalitesinin daha da kötüleşmesini önlemeye yardımcı olabilir (Lee vd., 2018; Sharma vd., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmada 2023–2025 yılları arasında Şanlıurfa ve ilçelerinde yaşayan, 16’sı kadın ve 16’sı erkek olmak üzere toplam 32 Lipoid Proteinozis vakası incelendi. Vakaların değerlendirilmesinde klinik muayene verileri, hastalara ait detaylı anamnezler, radyolojik görüntüleme sonuçları ve aile öyküleri kullanıldı.

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümünde genetik analizler sonucu Lipoid Proteinozis teşhisi konulan ve dental şikayetleri bulunan vakalar çalışmamıza dahil edildi.

Bu çalışmanın etik uygunluğu, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya no: HRÜ/24.05.07) (Ek: 1). Çalışmaya katılan ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Vakaların intraoral ve ekstraoral bulguları, radyolojik değerlendirmeleri, aile öyküleri ve anamnezleri özenle toplanarak detaylı biçimde elde edilip incelendi. Klinik bulguların belirlenebilmesi amacıyla vakalar ve aile bireyleri dikkatli bir şekilde muayene edildi. Muayene bulguları, Ek-2’de sunulan muayene formu temel alınarak kaydedildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Ailesinde Lipoid Proteinozis tanısı bulunan bazı hastalar için aile ağacı çizelgesi oluşturuldu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Aile Ağacı (Pedigri) Yöntemi

Aile ağacı (pedigri), bireyin aile kökenlerine dair bilgileri görsel olarak sunan bir diagramdır. Geometrik şekiller, çizgiler ve kelimeler aracılığıyla tasvir edilen bu görsel şema, en az üç kuşağı kapsayarak aile üyeleri arasındaki ilişkileri gösterir (Bozkaya, 2008; Işık, 2008). Bu çalışmada ailesinde lipoid proteinozis bulguları olan vakaların aile ağacı çıkarıldı.

Pedigri şemaları, belirli bir fenotipin veya fenotiplerin aile bireyleri arasında kuşaklar boyunca nasıl aktarıldığını, bireyler arasındaki genetik bağlantıları ve hastalığın tıbbi geçmişini görsel olarak özetleyen diyagramlardır. Aynı zamanda, ailenin sağlık geçmişi ve akrabalık ilişkilerini de ortaya koyarak, genetik ilişki ve

bağlantı analizlerinde aile temelli yaklaşımların önemine dair bilgi sunarlar. Bu şemalarda hastalığın kalıtsal geçişinin nesiller boyunca izlenebilmesi için, yanıt değişkeninin ikili yapıda (0 = hasta değil, 1 = hasta) tanımlanması gereklidir (Karadağ & Aktaş, 2017).

Genetik danışma için başvuran hasta kişi propozitus ya da proband olarak adlandırılır. Propozitus ya da proband çoğunlukla çocuktur, fakat erişkin ya da daha uzak bir akraba da olabilir. Aile hakkında bilgi veren kişi ise Indeks olgu olarak adlandırılır. Fakat hasta ya da hastalığı taşıyan bilgi verici kişi propozitus ya da probanddır. Böylece propozitus ya da probanddan yararlanarak aile öyküsü alınır. Daha sonra pedigri (aile ağacı) çizilir. Pedigri çiziminde standart hale getirilmiş simgeler kullanılır. Erkek sol tarafa yazılır kadın sağ tarafa yazılır ve aynı jenerasyondaki diğer bireyler aynı sırada çizilirler. Her jenerasyon için romen rakamı, her jenerasyondaki birey sayısı da Arap rakamlarıyla belirtilir. Pedigri çizerken probanddan başlanır ve yukarı doğru çıkılır. Düşükler, ölü doğumlar, neonatal ölümler, malformasyonlu bireyler ve akraba evliliği yapan eşler pedigride özel simgelerle belirtilmelidir (Akşit & Başaran, 2019).

Kadınlar çember, erkekler ise kare şeklinde sembollerle gösterilmektedir. İlk kuşaktaki erkek bireyler solda, kadın bireyler ise sağda yer alacak şekilde çizilir. Evli bir çiftin arasında yatay bir çizgi yerleştirilir; eğer akraba evliliği söz konusuysa, yatay çizgi çift yapılıp veya kalın çizgiyle gösterilir. Aile ağacı şemasında sıkça kullanılan semboller ve anlamları Şekil 3.1'de sunulmuştur. Kardeşler, doğum sırasına göre soldan sağa doğru ve cinsiyetleri belirtilerek çizilir. Ailede çok sayıda kardeş varsa, bunlar eşkenar dörtgen içinde gösterilip, toplam kardeş sayısı belirtilir; ya da cinsiyete göre ayrılarak, her bir sembolün içine kardeş sayıları yazılır. Pedigri çizimleri için çeşitli online programlar mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan pedigri programlarından bazıları, Progency, Mapchart, Ciyrillic, PED'tir (Çitli & Ayaz, 2016).

Bu çalışmada aile ağacı şeması manuel olarak oluşturulmuştur. Şekil 4.39'te, aynı aileden LP vakalarına ait aile ağacı gösterilmiştir.

	Erkek	Kadın	Cinsiyeti Bilinmeyen
Birey	 b. 1925	 30y	 4 mo
Etkilenmiş birey			
Birden fazla hastalıkla etkilenmiş birey			
Sayısı bilinen birden fazla birey			
Sayısı bilinmeyen birden fazla birey			
Ölmüş birey	 d. 35	 d. 4 mo	 d. 60's
Genetik danışmanlık için başvuran birey			
Proband	 P	 P	
Ölü doğum	 SB 28 wk	 SB 30 wk	 SB 34 wk
Gebelik	 LMP: 7/1/2007 47,XY,+21	 20 wk 46,XX	

Şekil 3.1. Aile ağacında sık kullanılan semboller ve anlamları

3.2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın mevcut bulguları ve orta etki büyüklüğü değeri kullanılarak post-hoc güç analizi yapıldı ($d=0,55$). İlgili etki büyüklüğü değeri kullanılarak çalışmanın mevcut bulguları dikkate alınarak $\alpha=0,05$, toplamda $n=32$ hasta için %85 düzeyine ulaşılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonuçlarına göre, normal dağılıma uygun olan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ise medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise $n(\%)$ biçiminde ifade edilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk bulunması durumunda Bağımsız çift örneklem t testi ve normal dağılıma uygunluk bulunmaması durumunda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normallik testi sonuçlarına göre grup sayısının ikiden fazla olması ve normal dağılımın gözlenmesi durumunda grupların

karşılaştırılmasında ANOVA testi, normal dağılımın gözlenmemesi durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA testi sonrası genel anlamlılık durumunda alt grup analizleri Bonferroni testi kullanılarak, Kruskal-Wallis testi sonrası genel anlamlılık durumunda ise alt grup analizleri Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler gruplar arasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher'in Kesin Ki-Kare testi ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

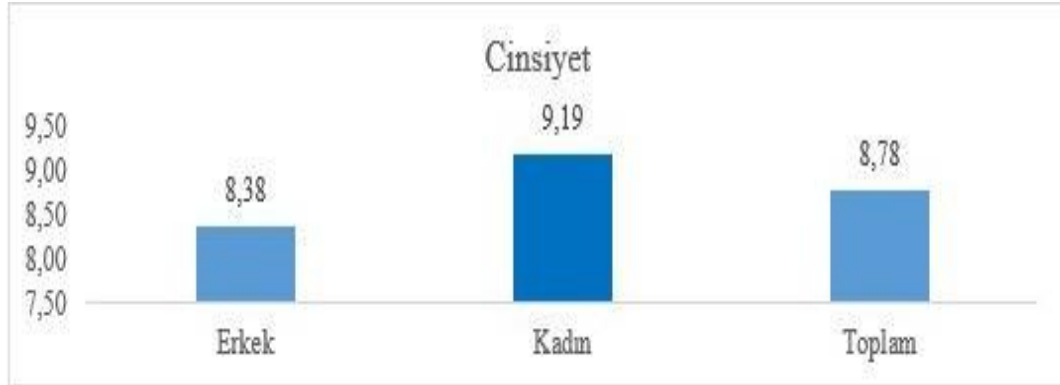
4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 1-17 yaş arasındaki 32 lipoid proteinozis vakasının, 16'sı kadın 16'sı erkektir. Kadın vakaların yaş ortalaması 9,19, erkeklerin yaş ortalaması 8,38' dir. Toplam yaş ortalaması ise 8,78' dir (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

Çizelge 4.1. Kadın ve Erkek Vakaların Yaş Ortalaması ve Toplam Yaş Ortalaması

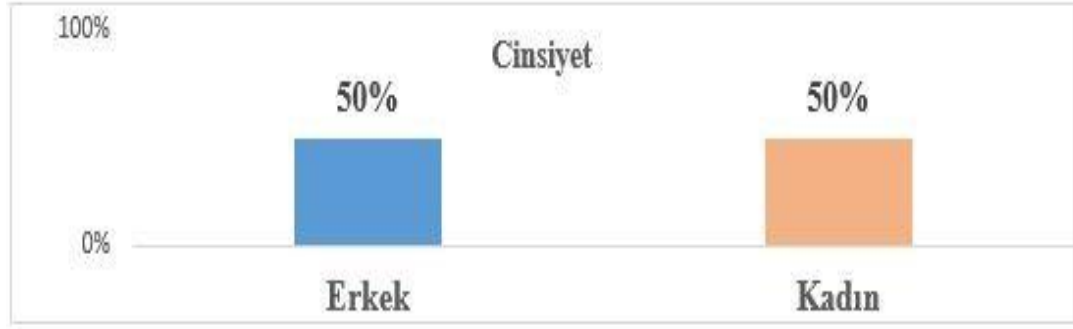
	Ort±St.Sapma
Yaş (yıl)	8,78±5,11
Cinsiyet	
• Erkek	8,38±4,67
• Kadın	9,19±5,64
	n(%)
Yaş grubu	
• 1-6 yaş grubu	12(%37,5)
• 7-12 yaş grubu	12(%37,5)
• 13-18 yaş grubu	8(%25)
Cinsiyet	
• Erkek	16(%50)
• Kadın	16(%50)

Veriler ortalama ± st.sapma ve n% olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Vakaların Cinsiyetlere Göre ve Toplam Olarak Yaş Ortalaması

Çalışmada incelediğimiz LP'li 32 vakanın %50'si kadın, %50'si erkektir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Vakaların Sayısının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Çizelge 4.2. Vakaların Genel Bulguları

Vaka no.	Yaş	Cinsiyet	Anne baba arasında akrabalık var mı?	Toplam kardeş sayısı	Etkilenmiş kardeş sayısı	Etkilenmiş 3. dereceden akraba var mı?	Ciltte kızamığa ve yara izleri var mı?	Ses kısıldığı var mı?	Epilepsi var mı?	Göz kapaklarında boncuklu papüller var mı?	İçitme kaybı var mı?	Tırnak distrofisi var mı?	Yara iyileşmesinde gecikme var mı?	Yaralarda kaşıntı var mı?	Anemi var mı?	Büyüme geriliği var mı?	Gastrointestinal sistem komplikasyonları var mı?	Kalp problemi var mı?	Şehir
1	17	E	E	12	4	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
2	11	E	E	5	3	E	E	H	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
3	16	K	E	8	4	E	E	E	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
4	16	K	E	3	2	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
5	14	K	E	3	2	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
6	16	E	E	6	2	E	E	E	E	E	H	E	E	H	H	H	H	H	Şurfa
7	12	K	E	10	3	E	E	E	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Şurfa
8	10	E	E	7	2	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
9	13	E	E	10	4	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
10	16	K	E	10	4	E	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
11	7	K	E	7	2	E	E	E	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
12	6	E	E	7	2	E	E	E	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
13	7	E	E	7	2	E	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
14	11	E	E	10	4	E	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
15	3	E	E	3	2	E	E	E	H	H	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
16	3	K	E	2	1	E	E	E	H	H	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
17	5	K	E	5	1	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
18	2	E	E	3	1	E	E	E	H	H	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
19	9	E	E	4	1	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
20	1	K	E	5	1	E	E	E	H	H	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
21	5	E	E	5	3	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
22	10	K	E	8	1	H	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
23	7	E	E	5	3	E	E	H	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
24	7	K	E	8	4	E	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
25	2	E	E	2	1	E	E	E	H	H	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
26	4	K	E	8	4	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
27	11	E	E	8	4	E	E	E	H	E	H	E	E	E	H	H	H	H	Şurfa
28	6	K	E	4	3	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
29	4	E	E	4	3	E	E	E	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
30	1	K	E	4	3	E	E	E	H	H	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa
31	17	K	E	9	2	E	E	E	H	E	H	H	E	H	H	H	H	H	Şurfa
32	12	K	E	8	1	E	E	E	H	E	H	H	E	E	H	H	H	H	Şurfa

(E:Evet, H:Hayır, K:Kadın, Şurfa:Sanlıurfa)

Çizelge 4.3. Vakaların İntraoral Bulguları

Vaka no.	Yaş	Cinsiyet	Hipodonti var mı?	Mikroodonti var mı?	Mine hipoplazisi var mı?	Dil kabınlaşması ve sertliği var mı?	Lingual frenulum kabınlaşması var mı?	Dilde papilla kaybı var mı?	Oral mukozal kabınlaşması var mı?	Damak ve küçük dil kabınlaşması var mı?	Alt dudakda kabınlaşma var mı?	Ağız köşesi yara veya çatlak var mı?	Vestibüler sulcus yetersizliği var mı?	Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı var mı?	Yaygın çürük var mı?	Şehir
1	17	E	H	H	H	E	H	H	E	E	E	E	H	H	E	Şurfa
2	11	E	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	E	H	Şurfa
3	16	K	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	H	E	E	Şurfa
4	16	K	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	H	E	E	Şurfa
5	14	K	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	H	E	E	Şurfa
6	16	E	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	H	H	E	Şurfa
7	12	K	H	H	E	E	E	H	E	E	E	E	H	E	E	Şurfa
8	10	E	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	Şurfa
9	13	E	E	H	H	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	Şurfa
10	16	K	E	H	H	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	Şurfa
11	7	K	H	H	H	H	H	H	E	H	E	H	H	H	E	Şurfa
12	6	E	H	H	H	H	E	H	E	H	H	H	H	H	E	Şurfa
13	7	E	E	H	H	H	E	H	E	H	E	H	H	H	E	Şurfa
14	11	E	E	E	H	E	E	H	E	H	E	H	H	E	E	Şurfa
15	3	E	H	H	H	H	H	H	E	H	H	H	H	H	H	Şurfa
16	3	K	H	H	H	H	H	H	E	H	E	E	H	H	H	Şurfa
17	5	K	H	H	H	H	E	H	E	H	E	E	H	H	E	Şurfa
18	2	E	H	H	H	H	H	H	E	H	H	H	H	H	E	Şurfa
19	9	E	E	H	H	E	E	E	E	H	E	E	H	H	E	Şurfa
20	1	K	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Şurfa
21	5	E	H	H	H	H	H	H	E	H	E	H	H	H	E	Şurfa
22	10	K	E	H	E	E	E	E	E	H	E	E	H	E	E	Şurfa
23	7	E	H	H	H	H	H	H	E	H	H	H	E	H	E	Şurfa
24	7	K	H	H	H	E	E	E	E	H	E	E	H	H	E	Şurfa
25	2	E	H	H	H	H	H	H	H	H	E	H	H	H	H	Şurfa
26	4	K	H	H	H	E	E	H	E	H	E	E	H	E	E	Şurfa
27	11	E	H	H	H	E	E	E	E	E	E	E	H	H	E	Şurfa
28	6	K	H	H	H	H	E	H	E	H	E	E	H	H	E	Şurfa
29	4	E	H	H	H	H	E	H	E	H	E	H	H	H	E	Şurfa
30	1	K	H	H	H	H	H	H	H	H	E	H	H	H	H	Şurfa
31	17	K	E	H	H	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	Şurfa
32	12	K	H	E	H	E	E	E	E	E	E	E	E	H	E	Şurfa

(E:Evet, H:Hayır, K:Kadın, Ş:urfa, Sanlıurfa)

Çizelge 4.4. Vakaların Genel Bulgularının Dağılımı

Vakaların genel bulguları	İncelenen vaka sayısı	Etkilenen vaka sayısı	Etkilenen vaka yüzdesi
Anne baba arasında akrabalık ilişkisi	32	32	100,0
Etkilenen kardeş	32	24	75,0
Etkilenmiş 3.derece akraba	32	31	96,9
Ciltte kalınlaşma ve yara izleri	32	32	100,0
Ses kısıklığı	32	30	93,8
Epilepsi	32	1	3,1
Göz kapaklarında boncuklu papüller	32	19	59,4
İşitme kaybı	32	0	0
Tırnak distrofisi	32	12	37,5
Yara iyileşmesinde gecikme	32	31	96,9
Yaralarda kaşıntı	32	27	84,4
Anemi	32	0	0
Büyüme geriliği	32	0	0
Gastrointestinal sistem komplikasyonları	32	0	0
Kalp problemi	32	0	0

Bu çalışmada LP vakalarının klinik genel bulguları ve bulguların görülme sıklığı Çizelge 4.2’de de görüldüğü üzere çalışmada incelediğimiz toplam 32 vakanın 32’ sinde yani %100’ ünde ciltte kalınlaşma ve yara izleri, %93,8’ inde ses kısıklığı izlendi. %3,1’ inde epilepsi görüldü. %59,4’ünde göz kapaklarında boncuklu papüller, %37,5’ inde tırnak distrofisi, %96,9’ unda yara iyileşmesinde gecikme ve %84,4’ ünde yaralarda kaşıntı görüldü. Şekil 4.12-4.14’de lipoid proteinozis vakalarından bazılarının el ve ayak görüntülerine, Şekil 4.5-4.6’de ön profil fotoğraflarına yer verildi. Ayrıca vakalarımızın %100’ ünün anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olduğu, %75’inin etkilenmiş kardeşi olduğu ve %96,9’ unun

etkilenmiş 3. dereceden akrabası olduğu öğrenildi.

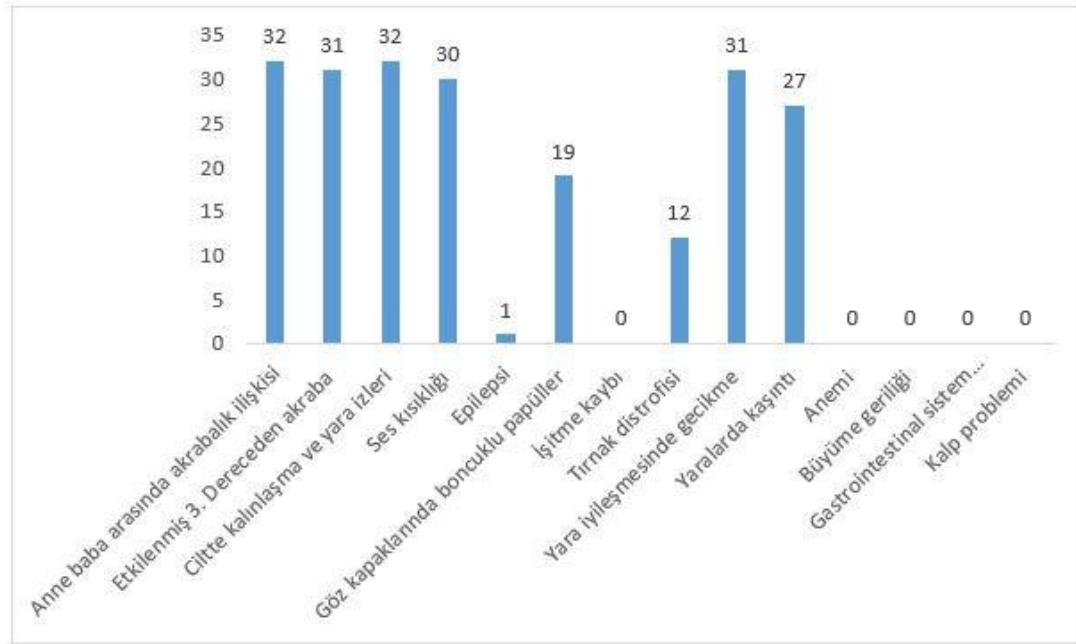
Çizelge 4.5. Vakaların İntraoral Bulgularının Dağılımı

Vakaların intraoral bulguları	İncelenen vaka sayısı	Etkilenen vaka sayısı	Etkilenen vaka yüzdesi
Hipodonti	32	7	21,9
Mikrodonti	32	2	6,3
Mine hipoplazisi	32	2	6,3
Dil kalınlaşması ve sertliği	32	17	53,1
Lingual frenulum kalınlaşması	32	21	65,6
Dilde papilla kaybı	32	13	40,6
Oral mukoza kalınlaşması	32	28	87,5
Damak ve küçük dil kalınlaşması	32	12	37,5
Alt dudakda kalınlaşma	32	26	81,3
Ağız köşesi yara veya çatlak	32	19	59,4
Vestibüler sulkus yetersizliği	32	6	18,8
Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı	32	12	37,5
Yaygın çürük	32	26	81,3

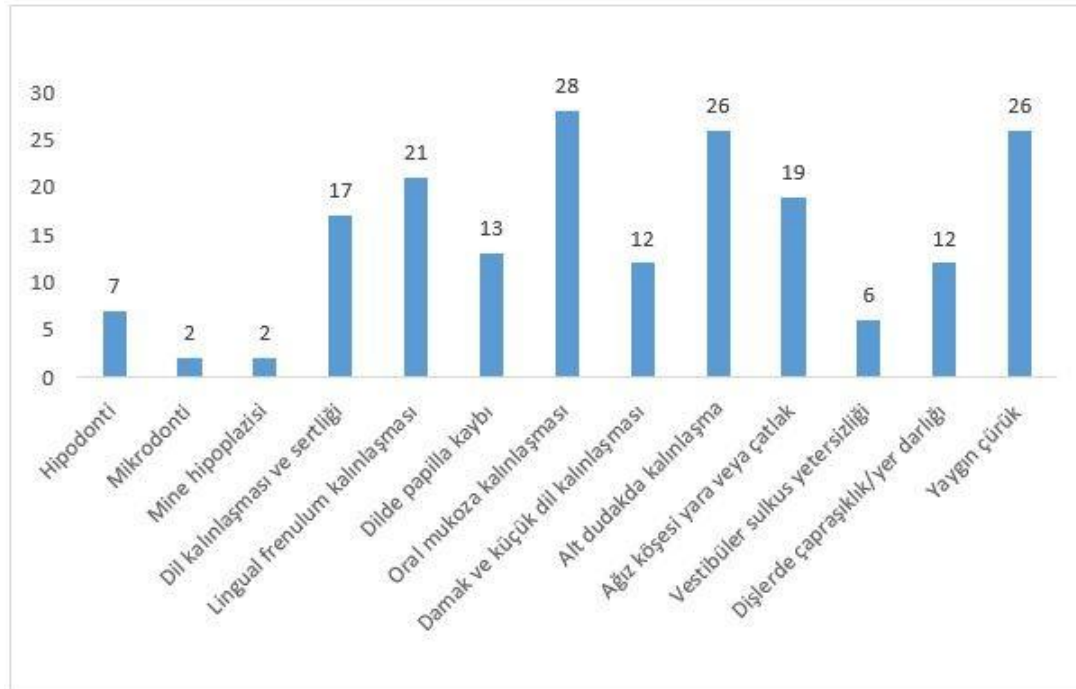
Çalışmadaki vakaların intraoral bulgularına bakıldığında %21,9’ unda hipodonti, %6,3’ ünde mikrodonti, %6,3’ ünde mine hipoplazisi görüldü. Bununla beraber %53,1’ inde dil kalınlaşması ve sertliği, %65,6’ sında lingual frenulum kalınlaşması, %40,6’ sında dilde papilla kaybı, %87,5’ inde oral mukoza kalınlaşması, %37,5’ inde damak ve küçük dil kalınlaşması, %81,3’ ünde alt dudakda kalınlaşma, %59,4’ ünde ağız köşesinde yara veya çatlakla rastlanıldı. Ayrıca %18,8’ inde vestibüler sulkus yetersizliği, %37,5’ inde dişlerde çapraşıklık/yer darlığı,

%81,3'ünde yaygın çürük görüldü.

Vakaların şehirlere göre dağılımına bakıldığında 32 vakanın hepsi Şanlıurfa'da ikamet etmektedir (Çizelge 4.2).



Şekil 4.3. Vakaların Genel Bulgularının Görülme Sayısı



Şekil 4.4. Vakaların İntraoral Bulgularının Görülme Sayısı

Çizelge 4.6. Genel Bulguların Cinsiyet ile İstatistiksel Karşılaştırması

	Cinsiyet		p-değeri
	Erkek (n=16)	Kadın (n=16)	
Toplam kardeş sayısı	6,13±2,825	6,38±2,630	0,797 ^f
Etkilenmiş kardeş sayısı	2,50(1-4)	2(1-4)	0,642 ^g
Etkilenmiş 3. dereceden akraba var mı?			
• Evet	16(%100)	15(%93,8)	<0,99 ^a
• Hayır	0	1(%6,3)	
Ses kısıklığı var mı?			
• Evet	14(%87,5)	16(%100)	0,484 ^a
• Hayır	2(%12,5)	0	
Epilepsi var mı?			
• Evet	1(%6,3)	0	<0,99 ^a
• Hayır	15(%93,8)	16(%100)	
Göz kapaklarında boncuklu papüller var mı?			
• Evet	9(%56,3)	10(%62,5)	0,719 ^b
• Hayır	7(%43,8)	6(%37,5)	
Tırnak distrofisi var mı?			
• Evet	7(%43,8)	5(%31,3)	0,465 ^b
• Hayır	9(%56,3)	11(%68,8)	
Yara iyileşmesinde gecikme var mı?			
• Evet	16(%100)	15(%93,8)	<0,99 ^a
• Hayır	0	1(%6,3)	
Yaralarda kaşıntı var mı?			
• Evet	13(%81,3)	14(87,5)	<0,99 ^a
• Hayır	3(%18,8)	2(12,5)	

Veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama $\pm$ standart sapma ve n% olarak verilmiştir.

a: Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, b: Ki-Kare testi g: Mann-Whitney Testi, f:Bağımsız Çift Örneklem t testi

Çizelge 4.7. Genel Bulguların Yaş Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırması

	Yaş Grubu			
	1-6 yaş grubu (n=12)	7-12 yaş grubu (n=12)	13-18 yaş grubu (n=8)	p-değeri
Toplam kardeş sayısı	4,33±1,83	7,25±1,87	7,63±3,34	0,004 ^d
Etkilenmiş kardeş sayısı	2(1-4)	2,5(1-4)	3(2-4)	0,207 ^e
Etkilenmiş 3. Dereceden akraba var mı?				
• Evet	12(%100)	11(%91,7)	8(%100)	<0,99 ^c
• Hayır	0	1(%8,3)	0	
Ses kısıklığı var mı?				
• Evet	12(%100)	10(%83,3)	8(%100)	0,323 ^c
• Hayır	0	2(%16,7)	0	
Epilepsi var mı?				
• Evet	0	0	1(%12,5)	0,250 ^c
• Hayır	12(%100)	12(%100)	7(%87,5)	
Göz kapaklarında boncuklu papüller var mı?				
• Evet	4(%33,3)	8(%66,7)	7(%87,5)	0,054 ^c
• Hayır	8(%66,7)	4(%33,3)	1(%12,5)	
Tırnak distrofisi var mı?				
• Evet	5(%41,7)	5(%41,7)	2(%25)	0,806 ^c
• Hayır	7(%58,3)	7(%58,3)	6(%75)	
Yara iyileşmesinde gecikme var mı?				
• Evet	12(%100)	11(%91,7)	8(100,0%)	<0,99 ^c
• Hayır	0	1(%8,3)	0	
Yaralarda kaşıntı var mı?				
• Evet	10(%83,3)	11(%91,7)	6(%75)	0,827 ^c
• Hayır	2(%16,7)	1(%8,3)	2(%25)	

Veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama ± st sapma ve n% olarak verilmiştir.

g: Fisher-Freeman-Halton testi, d: ANOVA testi, e: Kruskal Wallis testi

Çizelge 4.8. Intraoral Bulguların Cinsiyet ile İstatistiksel Karşılaştırması

	Cinsiyet		
	Erkek (n=16)	Kadın (n=16)	p-değeri
Hipodonti var mı?			
• Evet	4(%25)	3(%18,8)	<0,99 ^a
• Hayır	12(%75)	13(%81,3)	
Mikrodonti var mı?			
• Evet	1(%6,3)	1(%6,3)	<0,99 ^a
• Hayır	15(%93,8)	15(%93,8)	
Mine hipoplazisi var mı?			
• Evet	0	2(%12,5)	0,484 ^a
• Hayır	16(%100)	14(%87,5)	
Dil kalınlaşması ve sertliği var mı?			
• Evet	7(%43,8)	10(%62,5)	0,288 ^b
• Hayır	9(%56,3)	6(%37,5)	
Lingual frenulum kalınlaşması var mı?			
• Evet	9(%56,3)	12(%75)	0,264 ^b
• Hayır	7(%43,8)	4(%25)	
Dilde papilla kaybı var mı?			
• Evet	5(%31,3)	8(%50)	0,280 ^b
• Hayır	11(%68,8)	8(%50)	
Oral mukoza kalınlaşması var mı?			
• Evet	14(%87,5)	14(%87,5)	<0,99 ^a
• Hayır	2(%12,5)	2(%12,5)	
Damak ve küçük dil kalınlaşması var mı?			
• Evet	5(%31,3)	7(%43,8)	0,465 ^b
• Hayır	11(%68,8)	9(%56,3)	
Alt dudakda kalınlaşma var mı?			
• Evet	11(%68,8)	15(%93,8)	0,172 ^a
• Hayır	5(%31,3)	1(%6,3)	
Ağız köşesi yara veya çatlak var mı?			
• Evet	6(%37,5)	13(%81,3)	0,012^b
• Hayır	10(%62,5)	3(%18,8)	
Vestibüler sulkus yetersizliği var mı?			
• Evet	3(%18,8)	3(%18,8)	<0,99 ^a
• Hayır	13(%81,3)	13(%81,3)	
Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı var mı?			
• Evet	4(%25)	8(%50)	0,144 ^b
• Hayır	12(%75)	8(%50)	
Yaygın çürük var mı?			
• Evet	13(%81,3)	13(%81,3)	<0,99 ^a
• Hayır	3(%18,8)	3(%18,8)	

Veriler n% olarak verilmiştir.

a: Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, b: Ki-Kare testi

Çizelge 4.9. Intraoral Bulguların Yaş Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırması

	Yaş Grubu			
	1-6 yaş grubu (n=12)	7-12 yaş grubu (n=12)	13-18 yaş grubu (n=8)	p-değeri
Hipodonti var mı?				
• Evet	0	4(%33,3)	3(%37,5)	0,055 ^c
• Hayır	12(%100)	8(%66,7)	5(%62,5)	
Mikrodonti var mı?				
• Evet	0	2(%16,7)	0	0,323 ^c
• Hayır	12(%100)	10(%83,3)	8(%100)	
Mine hipoplazisi var mı?				
• Evet	0	2(%16,7)	0	0,323 ^c
• Hayır	12(%100)	10(%83,3)	8(%100)	
Dil kalınlaşması ve sertliği var mı?				
• Evet	1(%8,3)	8(%66,7)	8(%100)	<0,001 ^c
• Hayır	11(%91,7)	4(%33,3)	0	
Lingual frenulum kalınlaşması var mı?				
• Evet	5(%41,7)	9(%75)	7(%87,5)	0,089 ^c
• Hayır	7(%58,3)	3(%25)	1(%12,5)	
Dilde papilla kaybı var mı?				
• Evet	0	6(%50)	7(%87,5)	<0,001 ^c
• Hayır	12(%100)	6(%50)	1(%12,5)	
Oral mukoza kalınlaşması var mı?				
• Evet	9(%75)	11(%91,7)	8(%100)	0,414 ^c
• Hayır	3(%25)	1(%8,3)	0	
Damak ve küçük dil kalınlaşması var mı?				
• Evet	0	4(%33,3)	8(%100)	<0,001 ^c
• Hayır	12(%100)	8(%66,7)	0	
Alt dudakda kalınlaşma var mı?				
• Evet	8(%66,7)	10(%83,3)	8(%100)	0,190 ^c
• Hayır	4(%33,3)	2(%16,7)	0	
Ağız köşesi yara veya çatlak var mı?				
• Evet	4(%33,3)	7(%58,3)	8(%100)	0,012 ^c
• Hayır	8(%66,7)	5(%41,7)	0	
Vestibüler sulkus yetersizliği var mı?				
• Evet	0	3(%25)	3(%37,5)	0,087 ^c
• Hayır	12(%100)	9(%75)	5(%62,5)	
Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı var mı?				
• Evet	1(%8,3)	5(%41,7)	6(%75)	0,009 ^c
• Hayır	11(%91,7)	7(%58,3)	2(%25)	
Yaygın çürük var mı?				
• Evet	7(%58,3)	11(%91,7)	8(%100)	0,049 ^c
• Hayır	5(%41,7)	1(%8,3)	0	

Veriler n% olarak verilmiştir.

c: Fisher-Freeman-Halton testi



Şekil 4.5. Bazı LP Vakaların Ön Profil Görüntüsü (Ciltte Görülen Kalınlaşma ve Akne Benzeri Yara İzleri)



Şekil 4.6. Bazı LP Vakaların Ön Profil Görüntüsü



Şekil 4.7. Kalınlaşmış Mumsu Cilt



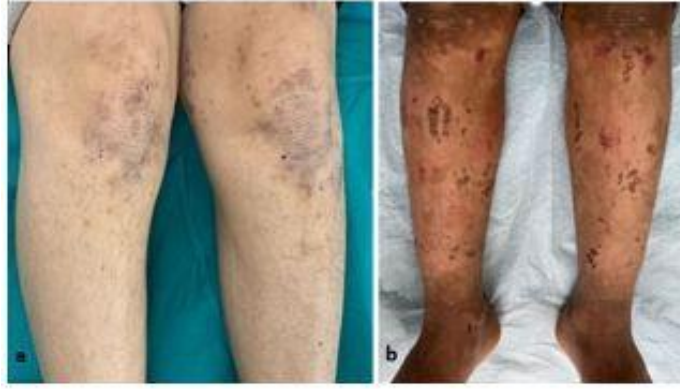
Şekil 4.8. Ciltte Kalınlaşma ve Varioliform İzler



Şekil 4.9. Ensede Görülen Yara İzi



Şekil 4.10. LP Vakalarında Yara İzleri(A) ve Dirseklerde Hiperkeratotik Papüller, Nodüller, Plaklar(B)



Şekil 4.11. LP Vakalarında Alt Ekstremitelerde Görülen Hiperpigmente Alanlar, Verrüköz Papüller (A) ve Yara İzleri (B)



Şekil 4.12. Bazı LP Vakaların El Görüntüsü (El Sirtında Hipopigmentasyon ve Yara İzi Alanları)



Şekil 4.13. Bazı LP Vakaların Avuç İçi Görüntüleri



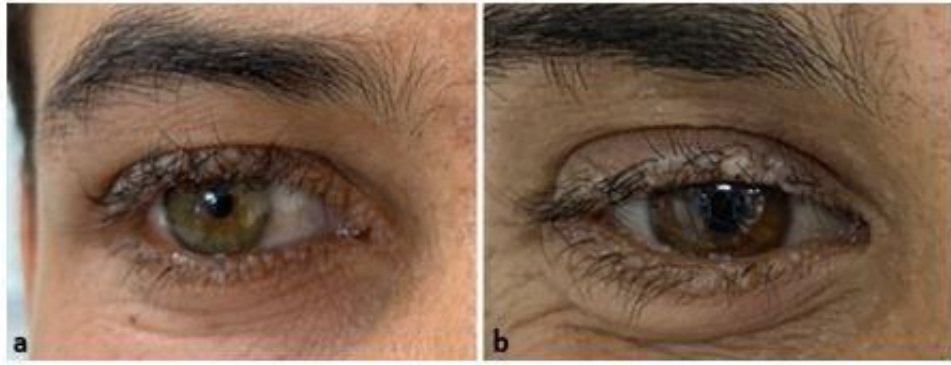
Şekil 4.14. Bazı LP Vakaların Ayak Görüntüleri



Şekil 4.15. LP Vakasında Tırnak Distorsiyonu



Şekil 4.16. Bazı LP Vakaların Göz Kapağı Kenarlarında Çok Sayıda Boncuklu Papül Varlığı (Moniliform Blefaroz)



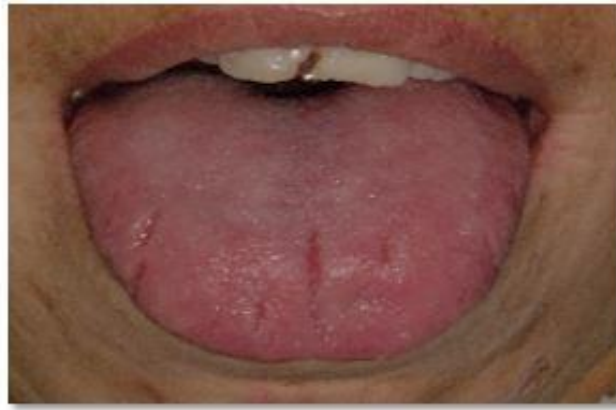
Şekil 4.17. LP Vakalarında Moniliform Blefaroz



Şekil 4.18. Bazı LP Vakalarda Yara İzi Bırakan Alopesi ve Yaygın Sarı Plaklar



Şekil 4.19. Bazı LP Vakaların Dudak Tutulumu, Yaygın Sarımsı İnfiltrasyon



Şekil 4.20. LP Vakasında Dilde Yarık



Şekil 4.21. LP Vakalarında Dil Kalınlaşması, Sertliği ve Dilde Papilla Kaybı



Şekil 4.22. Bazı LP Vakalarında Görülen Lingual Frenulum Kalınlaşması



Şekil 4.23. Bazı LP Vakalarında Bukkal Mukoza Tutulumu



Şekil 4.24. Bazı LP Vakalarında Uvula ve Damak Tutulumu



Şekil 4.25. LP Vakasında Damakta Ülserasyonlar



Şekil 4.26. LP Vakasında Ağız Köşesinde Yara ve Çatlak



Şekil 4.27. LP Vakasında Ağız Çevresinde Yara ve Çatlak



Şekil 4.28. LP Vakasında 12 ve 22 Nolu Dişlerin Eksikliği



Şekil 4.29. LP Vakasında 22 Nolu Dişte Görülen Mikrodonti



Şekil 4.30. LP Vakasında Görülen Mine Hipoplazisi ve Hipokalsifikasyonu



Şekil 4.31. LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 35 ve 45 Nolu Dişlerin Eksikliği



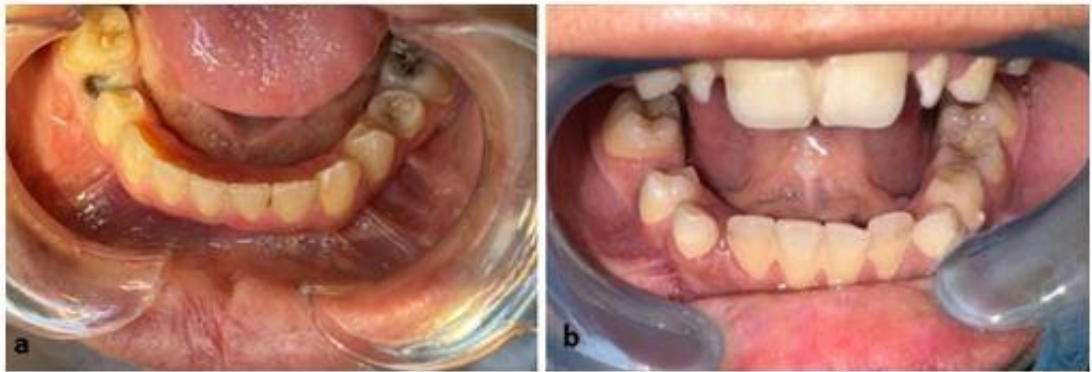
Şekil 4.32. LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 15 Nolu Dişin Eksikliği



Şekil 4.33. LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 15, 12, 22 Ve 25 Nolu Dişlerin Eksikliği



Şekil 4.34. LP Vakasının Panoramik Radyografisi. 22 Nolu Dişte Görülen Mikrodonti



Şekil 4.35. Bazı LP Vakalarında Yetersiz Vestibular Sulcus



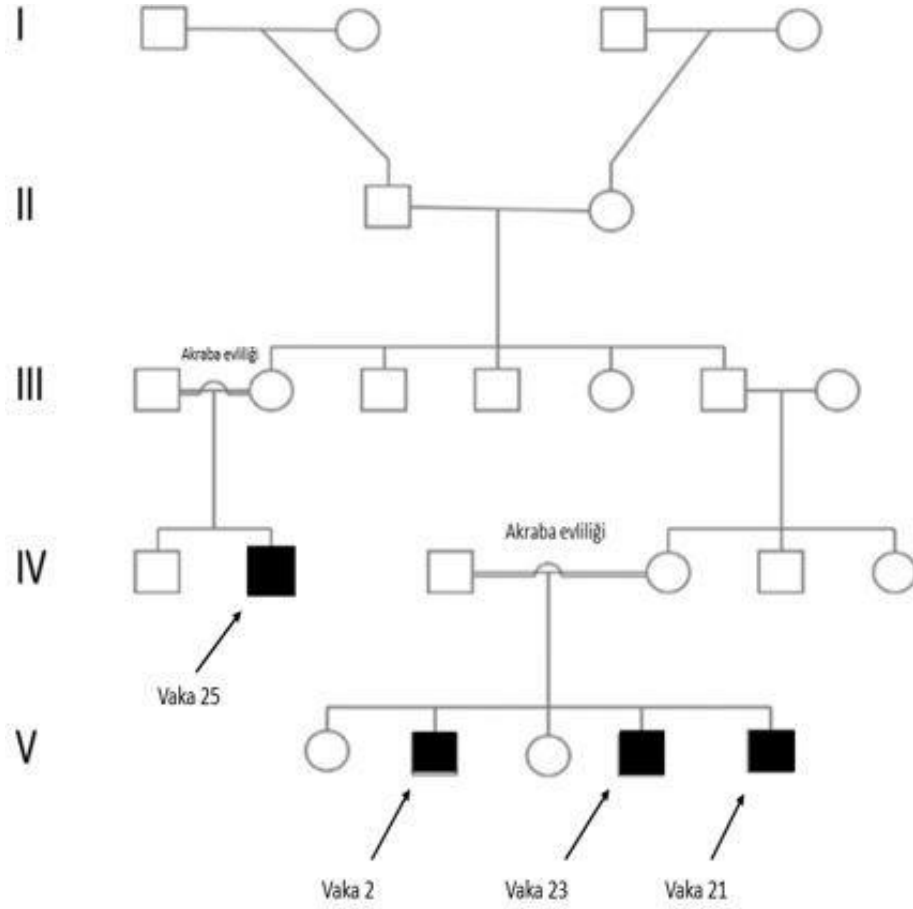
Şekil 4.36. LP Vakasında Yer Darlığı



Şekil 4.37. LP Vakasında Yer Darlığı ve Yaygın Çürük



Şekil 4.38. LP Vakasında Yaygın Çürük



Şekil 4.39. Çalışmada Akrabalık İlişkisi Olan Vaka 2, 21, 23 ve 25 Nolu Hastaların Aile Ağacı

5. TARTIŞMA

Urbach-Weithe hastalığı veya hyalinosi cutis et mucosae olarak da bilinen LP, cilt, mukoza zarları ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli dokularda hyalin materyal birikimi ile karakterize nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (Armeli & Muthurathnam, 2024; Dinçsoy Bir vd., 2024; Ghosh vd., 2025; Patil vd., 2024). İlk olarak 1929'da Urbach ve Wiethe tarafından "Lipoidosis cutis et mucosae" olarak tanımlanmıştır. On yıl sonra Urbach, durumun çeşitli dokularda anormal lipid ve protein birikimi ile ilişkili olduğuna inanarak terimi "Lipoid proteinozis cutis et mucosae" olarak değiştirmiştir. Hyalin materyalin protein analizi, normalde ifade edilen kolajen olmayan proteinin aşırı üretimini göstermiştir. LP, kromozom 1q21'de bulunan ECM1 genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar nedeniyle oluştuğu bildirilmiştir (Shah & Shah, 2022). İnsidansı ve yaygınlığı kesin olarak bilinmeyen bu hastalık, her iki cinsiyeti de eşit şekilde etkilediği rapor edilmiştir (Çelik vd., 2019). Dünyanın çeşitli bölgelerinden araştırmacılar, literatüre katkı sağlamak amacıyla araştırmalar yürütmüş ve vaka sunumları gerçekleştirmiştir.

Bu tez çalışmasında, 32 vakaya ait genel ve intraoral klinik bulgular değerlendirildi. Vaka sayısı ve elde edilen veriler doğrultusunda, çalışmanın literatüre kapsamlı ve geniş çaplı bir katkı sağlayacağı düşünüldü. Ayrıca, LP ile ilgili dış hekimliği alanında bilinen ilk tez çalışması olması nedeniyle, konunun çeşitli yönleriyle ele alınıp incelenmesi açısından büyük bir değer taşıdığı düşünülmektedir.

Bu tez çalışması, 1 ile 17 yaş aralığındaki 32 lipoid proteinozis vakasını içermekte olup, vakaların eşit dağılım gösterdiği belirlenmiştir; 16'sı (%50) kadın ve 16'sı (%50) erkektir. Kadın vakaların yaş ortalaması $9,19 \pm 5,64$, erkek vakaların yaş ortalaması $8,38 \pm 4,67$ 'dir. Toplam yaş ortalaması ise $8,78 \pm 5,11$ 'dir (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

An' ın (İ. An, 2025) çalışmasında LP tanısı almış 41 hastanın %51,2' si erkek, %48,8' i kadın olarak rapor edilmiştir. Yapılan çalışmada yaş ortalaması $10,3 \pm 6,7$ yıl olduğu en genç hasta 2 yaşında, en yaşlı hasta ise 31 yaşında olduğu bildirilmiştir. Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017) çalışmasında 137 hastanın 70'inin (%51,5) erkek, 67'sinin (%48,5) kadın olduğu bildirilmiştir. Cocchi ve ark. çalışmasında (Cocchi vd., 2024) genel olarak, toplam 154 LP vakası dahil edildiği ve bunların 87' si (%56,5) erkek ve 67'sinin (%43,5) kadın olduğu rapor edilmiştir.

Shah ve Shah'ın (Shah & Shah, 2022) çalışmasında 51 LP hastanın 36'sının (%70,6) erkek, 15'inin (%29,4) kadın olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada Hindistan vakalarının gözden geçirilmesiyle, en sık etkilenen yaş grubunun 11-20 yaşları olduğu(%51) ve erkek prevalansı olduğu rapor edilmiştir. Thornton ve ark. (Thornton vd., 2008) çalışmasında; 27 lipoid proteinozis hastanın 12'si (%44,4) erkek ve 15'i (%55,6) kadın olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise; 12 hastanın %58,33'ü kadın, %41.66' sı erkektir. Hastaların yaşları 4 ila 62 arasında değiştiği bildirilmiştir (Youssefian vd., 2015). Yapılan çalışmaların çoğunda benzer cinsiyet dağılımı izlensede farklı cinsiyet dağılımı izlenen çalışmalar da görülmüştür.

Lipoid proteinozis otozomal resesif geçiş gösteren bir depo hastalığıdır (Bozdağ vd., 2000; Sürücü vd., 2010; Vural vd., 2009). Hastalık, Güney Afrika'nın Kuzey Kap eyaleti ve Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi dahil olmak üzere akraba evliliklerinin fazla olduğu belirli bölgelerde daha yüksek bir yaygınlık gösterdiği bildirilmiştir (İ. An, 2025; Kucuk vd., 2012). Genel olarak bilindiği gibi, resesif olarak aktarılan genlerin neden olduğu genetik rahatsızlıkların yeni nesillerde görülme olasılığının, dışa kapalı toplumlarda ve akraba evlilikleri sonucunda arttığı bildirilmiştir. Akraba evliliğinde önemli olan asıl sorun, taşıyıcı olan kişilerin genlerindeki genetik bozuklukların çocuklarına aktarılmasıdır. Bu açıdan önemli olan genetik hastalıklar ise otozomal resesif geçişli ve bazı multifaktöriyel geçişli genetik hastalıklardır (Uskun, 2001).

LP'li bireyin ebeveynleri zorunlu heterozigotlardır. Heterozigotlar genellikle asemptomatiktir ancak değişken bulgulara sahip olabilirler. Soğuk mevsimlerde ses kısıklığı, heterozigot aile üyelerinde frenulumun kalınlaşması ve sert bir dil bildirilmiştir (Vahidnezhad vd., 2021).

LP' li hastanın her iki ebeveynin de ECM1 patojenik varyantı için heterozigot olduğu biliniyorsa, etkilenen bireyin her bir kardeşinin dölleme anında biallelik patojenik varyantları miras alma ve etkilenme olasılığı %25, asemptomatik taşıyıcı olma olasılığı %50 ve etkilenmemiş olma ve taşıyıcı olmama olasılığı %25'tir. Ve aynı ECM1 patojenik varyantlarına sahip kardeşlerde çok çeşitli klinik belirtiler ve hastalık ilerlemesi gözlemlendiği bildirilmiştir. Etkilenen, taşıyıcı olan veya taşıyıcı olma riski taşıyan genç yetişkinlere genetik danışmanlık (çocuklar için olası risklerin ve üreme seçeneklerinin tartışılması dahil) sunulmasının uygun olduğu tanımlanmıştır (Vahidnezhad vd., 2021).

Araştırmamızda LP'li bireylerden alınan anemnez ile vakaların anne ve babası arasında akraba evliliği olup olmadığı öğrenildi. Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017) tarafından toplamda LP olan 137 hasta analiz edildiği bildirilmiştir. 52 hastanın ebeveynlerinin akrabalık durumunun bilindiği ve bunların 14'ünün (%27) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu rapor edilmiştir. Dogramacı ve ark. (Dogramacı vd., 2012) çalışmasında 14 LP hastasının 9'unun (%64,28) anne ve babalarının akraba olduğu bildirilmiştir. Shah ve Shah'ın (Shah & Shah, 2022) yaptığı çalışmada 51 LP hastasının 21'inin (%41,2) akraba evliliği öyküsü pozitif olduğu rapor edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %58,33'ünün anne ve babalarının akraba olduğu bildirilmiştir (Youssefian vd., 2015). Çalışmamızda 32 vakanın 32'sinde (%100) anne ve babası arasında akrabalık olduğu öğrenildi. Bu sonuçlara göre çalışmamızda LP'li vakaların anne ve babası arasında akraba evliliğinin görülme sıklığı benzer çalışmalardan daha fazla bulunduğu ve bunun sebebinin bölgemizde akraba evliliklerinin sık olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Genetik olarak aktarılan düzensizliklerin kalıtım kalıplarını ortaya çıkarabilmek için moleküler düzeyde gen analizi ile ve aile ağacı (pedigri) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Çitli & Ayaz, 2016). Çalışmamızda LP'li bireylerin ebeveynlerinden aile geçmişi öğrenildiğinde vakaların çoğunun önceki kuşaklarında lipoid proteinozis belirtilerini taşıyan bireyler olduğu öğrenilmiştir. Çalışmamızda 24 (%75) vakanın etkilenmiş kardeşi olduğu ve vakaların 31 (%96,9)'inin etkilenmiş 3.derece akrabası olduğu öğrenildi. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında LP'li ailelerin farklı jenerasyonlarındaki diğer bireylerinde de LP görülme sıklığının çalışmalarda rapor edilmiş oranlardan daha fazla olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda çalışmamızda etkilenen bireylerden farklı soyisimde hastaların olmasına rağmen aynı köydendi. Bu da ortak bir ataya sahip olma olasılığını düşünmemize yol açtı. Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017) yaptığı çalışmada; LP tanısı konulan 55 LP vaka için: 17 (%31) vaka etkilenen tek aile üyesiyken, geri kalan vakaların LP'ye sahip olduğu bilinen birinci (35, %63,5), ikinci (2, %3,5) veya üçüncü (1, %2) dereceden akrabaları olduğu bildirilmiştir.

Lipoid proteinozisin klinik belirtileri değişkendir ve etkilenen bireyler arasında önemli ölçüde değişebildiği bildirilmiştir (Hamada vd., 2003). LP'nin baskın klinik belirtilerinden biri, doğumda veya bebeklik döneminde ses tellerinin infiltrasyonu nedeniyle fark edilebilen tuhaf bir ses kalitesidir. Etkilenen bebekler, karakteristik hiyalin birikintileri nedeniyle ses tellerinin infiltrasyonu sonucu seslerinin giderek boğuk bir fısıltıya dönüştüğü bildirilmiştir (Frenkel vd., 2017). Ses kısıklığının

nedeni, subepitelyal hiyalin materyal birikimleri nedeniyle bozulmuş dalga oluşumu ve fonasyon sırasında hava kaçağı ile ses tellerinin tam kapanmaması olarak tanımlanmıştır (Öz vd., 2002). Ses kısıklığının genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan ilk semptom olduğu bildirilmiştir. Larenks değişiklikleri nadiren solunum yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden semptomların nedeni olabildiği rapor edilmiştir (Dogramaci vd., 2012).

Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017) çalışmasında çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 99 hastanın (%99) bebeklikten beri ses değişiklikleri yaşadığı bildirilmiştir. Cocchi ve ark. (Cocchi vd., 2024) çalışmasında toplam 154 LP vaka dahil edildi. Ses kısıklığı tüm LP vakalarında tanımlanmıştır. Shah ve Shah'ın (Shah & Shah, 2022) çalışmasında 51 LP vakada iki vaka hariç 49 vakada (%96,1) larengeal tutulum görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, 24 LP vakada tümünde ses kısıklığı olduğu bildirilmiştir (Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004). Bizim çalışmamızda 32 vakanın 30'unda (%93,8) larengeal tutulum (ses kısıklığı) olduğu öğrenildi. Bu sonuca göre çalışmamızda LP'li vakalarda larengeal tutulum (ses kısıklığı) görülme sıklığı yapılan çalışmalara benzer olarak bulundu. Larengeal tutulum varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Cilt lezyonlarının yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkabildiği ve iki aşamada gerçekleşebildiği bildirilmiştir. İlk aşama cilt, ağız ve boğazda püstüller, büller ve hemorajik kabuklardan oluştuğu tanımlanmıştır. Cilt lezyonları genellikle yüz ve distal ekstremitelerde çukur benzeri veya akneiform skarlaşma ile iyileştiği bildirilmiştir. İkinci aşamada dermiste birikintilerin arttığı ve cildin kalınlaştığı, sarardığı ve mumsu hale geldiği rapor edilmiştir. Papüller, plaklar ve nodüller öncelikle yüzde ancak ayrıca aksillalarda ve skrotumda da görüldüğü bildirilmiştir. Verrüköz lezyonlar genellikle sürtünme travmasından sonra ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, özellikle dirsek ve ellerde oluşabildiği rapor edilmiştir (Dogramaci vd., 2012). Tüm dermatolojik bulgular, dermal-epidermal birleşim noktasına hiyalin materyal birikmesinden kaynaklandığı tanımlanmıştır (Shah & Shah, 2022). Oluşan yaraların kaşıntılı olabileceği bildirilmiştir (Ringpfeil, 2005).

Yapılan bir çalışmada; 24 hastadan 17'sinde (%70,83), çoğunlukla doğumda, yaşamın ilk 6 yılında cilt belirtileri olduğu bildirilmiş ve hastalarının 9'unda (%37,5) önemli kronik cilt kaşıntısı olduğu rapor edilmiştir (Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004). An'ın (İ. An, 2025) çalışmasında histopatolojik inceleme yapılan LP tanısı konulan 41 hastanın tümünde dermiste hiyalin materyal birikimi gözleendiği

bildirilmiştir. Tüm hastalarda ön kol, boyun, ense gibi güneşe maruz kalan ve travmaya maruz kalan bölgelerde varioliform skarlar gözlenmiştir. Koltuk altı, diz, dirsek ve skrotumda mumsu papüller ve plaklar mevcutken, yüz ve saçlı deride yaygın sarı plaklar gözlenmiştir. Tüm hastalarda el sırtında verrüköz lezyonlar ve üst ekstremitelerde, kalçalarda ve sırtta kabuklu kabarcıklar rapor edilmiştir. Cocchi ve ark. (Cocchi vd., 2024) çalışmasında toplam 154 LP vakasının 146' sında (%94,8) deri lezyonları mevcut olarak tanımlanmıştır. Dertlioğlu ve ark. (Dertlioğlu vd., 2014) çalışmasında beş farklı aileden 10 LP hastasının, fiziksel ve dermatolojik muayenelerin hepsinde tipik cilt bulguları olduğu bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada LP tanısı konulan 51 hastanın 51'inde de (%100) dermatolojik bulguların görüldüğü rapor edilmiştir (Shah & Shah, 2022). Bizim çalışmamızda 32 vakanın 32'sinde (%100) cilt lezyonları (papüller, plaklar, nodül, verrüköz lezyonlar..) olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre çalışmamıza dahil edilen LP' li vakalarda cilt tutulum görülme sıklığı yapılan çalışmalara benzer olarak bulundu. Cilt lezyonları varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Aynı zamanda çalışmamızda 32 LP vakasının 27'sinde (% 84,4) cilt yaralarının kaşıntılı olduğu öğrenilmiştir. Yaralarda kaşıntı varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

LP hastalarının klinik muayenesinde, göz kapaklarının infiltrasyonu sonucu kirpik çizgisi boyunca boncuklar halinde gruplanmış, moniliform blefaroze olarak bilinen mumsu papüller ve ciltte papüller ortaya çıktığı bildirilmiştir (Lourenço vd., 2020). "Moniliform blefaroze" un bu hastalık için patognomonik olduğu bildirilmiştir (Deshpande vd., 2015). Bu bulgu hastaların %50-75'inde görülebilir. Kaşıntı ve batmaya neden olabilir ancak genellikle görmeyi bozmadığı rapor edilmiştir (İ. An, 2025). Ayrıca konjonktiva, kornea, trabekül ve retinada hiyalin birikintileri ve trabeküldeki infiltrasyona bağlı sekonder glokom veya daha sonra ortaya çıkan korneal opasiteler bildirilmiştir (Achar & T Davis, 2023).

Yapılan bir çalışmada; 24 hastanın 24'ünde (%100) göz kapağı kenarlarında küçük papüller tespit edilmiş ancak bunların çoğunda oldukça belirsiz olduğu rapor edilmiştir (Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004). An'ın (İ. An, 2025) çalışmasında moniliform blefaroze görülme oranı 41 hastadan 25'inde (%60,9) olup hastaların her iki göz kapağını da içerdiği bildirilmiştir. Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017)

çalışmasında 137 LP vakasının 92'sinde (%67,5) göz kapaklarında boncuklu papüller izlenmiştir. Cocchi ve ark. (Cocchi vd., 2024) çalışmasında boncuklu göz kapağı papülleri (moniliform blefaroz) vakaların %85,1' inde tanımlanmıştır. Çalışmamızda 32 vakanın 19' unda (%59,4) göz kapağı kenarlarında küçük papüller(moniliform blefaroz) yapı tespit edildi. Bu sonuca göre çalışmamızda LP' li vakaların göz kapağı kenarlarında küçük papüller (moniliform blefaroz) yapının görülme sıklığı yapılan çalışmalara oranla daha az bulundu. Bunun nedeninin hastalarımızın yaşlarının küçük olması ve göz kapağı kenarlarında küçük papüller yapının yaş ilerledikçe artmasından kaynaklandığı düşünüldü. Göz komplikasyonları varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

LP hastalarında mekanik sürtünme bölgelerinde, küçük travmalardan bile kabarcıklar ve yara izleri oluşabildiği rapor edilmiştir (Larkin vd., 2018). Bu hastalarda anormal yara izi ile beraber anormal yara iyileşmesi de bildirilmiştir (A. G. Rao & Koppada, 2015). Çalışmamızda 32 vakanın 31'inde (%96,9) yara iyileşmesinde gecikme olduğu görülmüştür Yara iyileşmesinde gecikme varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Yukkaldıran ve ark. (Yukkaldıran vd., 2021) çalışmasında hasta grubunda klinik işitme kaybı olmamasına rağmen hastaların saf ses odyometrisinde hava iletim eşikleri tüm frekanslarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu rapor edilmiştir. LP hastalarında, koklear fonksiyondaki bozulmaya bağlı gelişebilecek sensörinöral işitme kaybında hem düşük frekans hem de yüksek frekansların etkilenebileceği bildirilmiştir. LP hastalarının koklear fonksiyonlarının işitme eşiklerindeki artış ve sinyal-gürültü yanıtlarındaki azalma nedeniyle etkilendiği rapor edilmiştir. LP hastalarının ileriki yaşamlarında işitme kaybı adayı olduğu düşünülmekte ve hastaların işitme fonksiyonlarının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Yukkaldıran vd., 2021). Çalışmamızda 32 LP vakasının anemnezlerinden edindiğimiz bilgilere göre 32'sinde de (%100) işitme kaybı olmadığı görülmüştür.

LP'li hastalarda boy kısalığı bildirilmiştir ancak altta yatan etiyoloji net değildir. Kısa boy, endokrin bezlerinde hiyalin benzeri materyal birikiminin neden olduğu endokrin disfonksiyonundan kaynaklanabildiği bildirilmiştir. Poyrazoğlu ve ark. (Poyrazoğlu vd., 2008) çalışmasında şiddetli boy kısalığı olan LP' li 13 yaşında bir hasta bildirmiştir. Ancak osteoblastik aktivite belirteçleri, kemik dönüşüm

belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu normal olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda vakaların hiçbirinde büyüme geriliği görülmemiştir.

LP hastalarında; bileklerde, parmaklarda ve tırnak yatağında hemorajik kabarcıklarla birlikte tırnak distrofisinin yaygın bir bulgu olduğu bildirilmiştir (Mainali vd., 2011). Tırnak yatağı tutulumu LP'de tırnak distrofisine yol açabildiği bildirilmiştir (İ. An, 2025). Bizim çalışmamızda 32 vakanın 12' sinde (%37,5) çeşitli tırnak deformiteleri (çizgiler, çukurcuklar, kırılğan, çatlak, distrofik, hiperkonveks) mevcuttur. Tırnak deformitesi varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumunun lipoid proteinoziste değişken sıklıkta görüldüğü tanımlanmıştır (Appenzeller vd., 2006). LP' nin beyindeki temporal loblarda veya hipokampuslarda kalsifikasyona sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda epilepsi, hafıza kaybı, şizofrenik davranış, zihinsel gerilik, duygusal değişiklikler ve diğer nöropsikiyatrik anormallikler görülebildiği rapor edilmiştir (Shah & Shah, 2022).

Cocchi ve ark. (Cocchi vd., 2024) çalışmasında 154 LP vaka ile yaptığı çalışmada; epilepsi ve diğer nöropsikiyatrik semptomlar vakaların %13,6' sında mevcut olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, temporal loblarda ve hipokampüste patognomonik kalsifikasyonlar vakaların %14,3' ünde tarif edilirken, %31,2' sinde olmadığı rapor edilmiştir. Vakaların %54,5' inde beynin BT' si ile enstrümantal bir değerlendirme yapılmadığı bildirilmiştir (Cocchi vd., 2024). Dogramaci ve ark. (Dogramaci vd., 2012) çalışmasında incelenen 14 LP hastadan iki kadın hastada kraniyal BT' de tipik simetrik temporal lob kalsifikasyonları gözlemlendiği bildirilmiş olup tüm hastaların nörolojik muayeneleri dikkate değer olmadığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada; 24 LP hastasından 5'inin epilepsi öyküsü olduğu bildirilmiştir (Van Houghenhouck-Tulleken vd., 2004). LP üzerine yapılan nörolojik çalışmalarda genellikle yaklaşık %30 oranında epilepsi prevalansı bildirilmiştir (Meletti vd., 2014). Bu çalışmamızda 32 vakanın sadece 1' inde (%3,1) epilepsi öyküsü olduğu görülmüştür. Cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda adres bilgilerini aldığımız 32 vakanın yaşadığı şehirlere göre dağılımına bakıldığında 32' sinin de Şanlıurfa ve ilçelerinde yaşadığı öğrenilmiştir. Vakaların tamamının bulunduğu il Şanlıurfa ve ilçelerinden olması bu vakaların

şehir dışına seyahat etmedeki zorluklarından kaynaklandığı, diğer şehirlerden LP vakalarının gelememesinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Lipoid proteinozis ağırlıklı olarak ağız boşluğunu etkiler , neredeyse tüm ağız dokuları sızmış beyaz plaklar ve nohut büyüklüğünde ülserler sergilediği bildirilmiştir. Bu ülserlerin genellikle ergenlikten önce ortaya çıktığı ve giderek büyüdüğü rapor edilmiştir. Dil dokusunun sert, odunsu kıvamı ve dili dışarı çıkarmada zorluk ile karakterize olan makroglossi, LP' nin ortak bir özelliği olduğu bildirilmiştir (Omidşalar vd., 2023). Cocchi ve ark. (Cocchi vd., 2024) 154 LP vaka ile yaptığı çalışmada; Dil mukozası vakaların %76' sında infiltrate olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda 32 vakanın 17' sinde (%53,1) dil kalınlaşması ve sertliği mevcuttur. Dil kalınlaşması ve sertliği göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak LP'li vakalar dil kalınlaşması ve sertliği varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Çalışmamızda LP' li vakalarda yaş arttıkça dil kalınlaşması ve sertliğinin arttığı görüldü.

Dilin dorsal yüzeyinin depapilasyonu da literatürde bildirilmiştir (Lee vd., 2018). Yapılan bir vaka çalışmasında lipoid proteinozisi olan 12 yaşında bir kız çocuğunun dilinin tamamen papillasız ve parlak bir görünüme sahip olduğu rapor edilmiştir (Mainali vd., 2011). Çalışmamızda 32 vakanın 13' ünde (%40,6) dilde papilla kaybı mevcuttur. Dilde papilla kaybı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak LP' li vakalar dilde papilla kaybı varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). LP'li vakalarda yaş arttıkça dilde papilla kaybının arttığı görüldü.

Lingual frenulumun tutulumu LP vakalarında mevcut olduğu bildirilmiştir (Lee vd., 2018). Dil bağı şiddeti arttıkça (kısa, kalın frenulumlar) dilin yükselmesini engelleyerek, maksiller daralma, anterior açık kapanış, alt anterior dişler arasında boşluk ve sınıf III maloklüzyona yatkınlığı arttırdığı ve atipik yutmaya yol açabileceği bildirilmiştir (Öztürk & Ballıkaya, 2020). Lingual frenulum kalınlaşarak yutma ve konuşma sırasında dil hareketlerini kısıtlayabildiği bildirilmiştir (Kabre vd., 2015).

Shah ve ark. (Shah & Shah, 2022) çalışmasında 42 LP hastasının ağız

bulguları incelenmiş olup, 12'sinde (%28,6) makroglossi, 19'unda (%45,2) kısıtlı dil hareketleri, 20'sinde (%47,6) kalın odunsu dil, 11'inde (%26,2) dil frenulumu tutulumu bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada; 24 LP hastasından 24'ünün hepsinde kalınlaşmış bir frenulum ve azalmış dil hareketi olduğu bildirilmiştir. Dilin 5 hastada kalınlaşmış görünüş ve 6 hastada siğil gibi bir yüzey görünümü olduğu rapor edilmiştir (Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004). Çalışmamızda 32 vakanın 21'inde (%65,6) lingual frenulum kalınlaşması mevcuttur. Lingual frenulum kalınlaşması LP hastalarında dilin serbest hareketleri vasıtasıyla diş yüzeylerindeki besin artıklarının uzaklaştırılmasında yetersizlik gibi sorunlara yol açabileceğinden ve oral hijyeni olumsuz etkileyeceğinden hasta ve ebeveynin oral hijyen konusunda eğitilmesi gerektiği düşünüldü. Aynı zamanda dental restoratif işlemler sonrası oluşabilecek kompozit vb. gibi artıkların, dil hareketlerinin kısıtlı olmasından dolayı hasta tarafından uzaklaştırılmasının zor olabileceği, bu yüzden diş hekiminin tedavi işlemleri sonrası ağız içinde artık kalıp kalmadığına çok dikkat etmesi gerektiği düşünüldü. Lingual frenulum kalınlaşması göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

LP hastalığında çeşitli diş anomalileri de rapor edilmiştir (Nanda vd., 2001). Literatürlerde lipoid proteinozisli bireylerin dişlerinde mine hipoplazisi olabileceğinden bahsedilmektedir (Al-Ekrish & Al-Sadhan, 2012; Omidşalar vd., 2023). Çalışmamızda 32 vakanın 2'inde (%6,3) mine hipoplazisi mevcuttur. Mine hipoplazisi varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Bazı vakalarda kalıcı küçük azı dişlerinde mikrodonti ve kalıcı üst lateral kesici dişler ile 2. küçük azı dişlerinin doğuştan yokluğu literatürde tanımlanmıştır (Shah & Shah, 2022). Çalışmamızda ki vakaların 7'inde hipodonti mevcut olup genelde üst lateraller, alt premolar ve üst premolarda diş eksikliği izlendi (Şekil 4.33). Çalışmamızda 32 vakanın %21,9'unda hipodonti mevcuttur. Hipodonti varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Lee ve ark. (Lee vd., 2018) çalışmasında 10 yaşında bir kız çocuğunda lipoid proteinozisin oral bulguları arasında mikrodontik maksiller küçük azı dişlerini ve doğuştan eksik olan sağ maksiller köpek dişi ve lateral kesici diş, sol maksiller lateral kesici diş ve sağ mandibular ikinci küçük azı dişi rapor edilmiştir.

Çalışmamızda 32 vakanın 2' sinde (%6,3) mikrodonti mevcuttur. Mikrodonti varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Yapılan bir çalışmada; 24 LP hastasından 3 LP hastasının dudaklarının kronik olarak şiş olduğu bildirilmiştir (Van Hougenhouck-Tulleken vd., 2004). Dertlioğlu ve ark. (Dertlioğlu vd., 2014) çalışmasında beş farklı aileden 10 LP hastasının 10' unda (%100) alt dudaklarında sarı renkli infiltrasyon bildirilmiştir. Shah ve ark. (Shah & Shah, 2022) çalışmasında 42 LP hastasının ağız bulguları incelenmiş olup, 13'ünde (%31) alt dudak tutulumu rapor edilmiştir. Çalışmamızda 32 vakanın 26' sında (%81,3) alt dudakda kalınlaşma mevcuttur. Alt dudakda kalınlaşma varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sharma ve ark. (Sharma vd., 2018) yaptığı bir vaka çalışmasında; lipoid proteinozis tanısı almış bir vakanın ağız içi bulgularında bilateral bukkal mukozalarda düzensiz ve nodüler fibroz olduğu, sert damakta yaklaşık 0,5 mm çapında birkaç ülserli alan olduğu ve hastada yaygın çürük diş izlendiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda 32 vakanın 28' inde (%87,5) oral mukoza kalınlaşması mevcuttur. Oral mukoza kalınlaşması varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Oral mukoza infiltrasyonu varlığının çalışma alanımız olan ağız içinde yüksek oranda bulunması (Şekil 4.23), diş hekimleri olarak LP' li bireylere mümkün olduğunca atravmatik dental yaklaşım sergilememizi gerektirir bu da, geç yara iyileşmesini önlemek ve enfeksiyonların meydana gelmemesi açısından önemlidir.

LP hastalarında belirgin belirtilerden bazıları da kalınlaşmış, pürüzlü küçük dil, palatin bademcikler ve küçük papüller şeklinde sarımsı beyaz infiltratlardır (Neto vd., 2010). Yapılan bir vaka çalışmasında; vakanın sert ve yumuşak damak mukozası ve uvulanın kalınlaşmış ve sertleşmiş olduğu, mumsu sarımsı beyaz nodüller ve plaklarla infiltre olduğu bildirilmiştir (Xanthinaki vd., 2008). Çalışmamızda 32 vakanın 12' sinde (%37,5) damak ve küçük dil kalınlaşması mevcuttur. Damak ve küçük dil kalınlaşması göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak LP'li vakalar damak ve küçük dil kalınlaşması varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü

($p<0,05$). LP'li vakalarda yaş arttıkça damak ve küçük dil kalınlaşması arttığı görüldü.

Xanthinaki ve ark. (Xanthinaki vd., 2008) yaptığı vaka çalışmasında; vakanın ağız köşelerinde yara ve çatlaklar mevcut olup bukkal mukozanın kalın ve sert olduğu, mumsu plaklarla infiltre olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 32 vakanın 19' unda (%59,4) ağız köşesi yara veya çatlak mevcuttur. LP hastalarında dental işlemler öncesinde hastanın ağız köşesine ve dudaklara nemlendirici sürülmesinin ve dental işlemler sırasında atravmatik yaklaşımının önemli olduğu düşünüldü. Ağız köşesi yara veya çatlak varlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). LP' li vakalarda yaş arttıkça ağız köşesi yara veya çatlak varlığının arttığı görüldü. Aynı zamanda çalışmamızda kadın vakaların ağız köşesi yara veya çatlak varlığının erkeklere oranla daha fazla olduğu görüldü.

Vestibül sulkus yetersizliği (vestibül sığılığı); genellikle çocukluk döneminde çene ve diş bölgesine alınan travmalar, labial frenilumun kısa olması, bölgedeki lezyonların skar dokusu oluşturarak iyileşmesi ya da konjenital hastalıklar gibi nedenlerle bukkal sulkusun derinliğinin azalmasıyla ortaya çıkabilir. Dudağın normal işlevlerini yerine getirememesi sonucunda, fonksiyonel, fonasyonla ilgili ve estetik sorunlar yaşanmasının yanı sıra, ağız boşluğundaki gıda artıklarının uzaklaştırılmasında da zorluk oluşur ve buna bağlı olarak oral hijyenin sağlanması daha da güçleşir (Gülşen & Yavuz, 2021). Çalışmamızda 32 vakanın 6' sında (%18,8) vestibüler sulkus yetersizliği mevcuttur. Vestibüler sulkus yetersizliği göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). LP'li vakalarda vestibül sulkus sığılığı bulunması oral hijyenin sağlanmasını zorlaştırdığı, beslenme sonrası ağızda kalan gıda artıklarının uzaklaştırılmasını zorlaştırdığı unutulmamalı bu nedenle beslenme sonrası oral hijyeni sağlamak için yapılan diş fırçalama ve gargara yapma işlemlerine maksimum dikkat sarf edilmelidir.

Frenkel ve ark. (Frenkel vd., 2017) çalışmasında; 137 LP' li hastaların oral bulgularını incelediği, LP lezyonlarının en yaygın intraoral bölgesinin dil (%68) olduğu, ancak çoğu hastada birden fazla bölge tutulumu olduğu bildirilmiş olup çalışmalarında oral tutulumun birincil bölgeleri: Dil (%68), ağız tabanı (%55,8), dudaklar (%43), yanak mukozası (%40), damak (%25) ve diş eti (%5,8) olarak rapor edilmiştir.

Çalışmamızda 32 vakanın 12' sinde (%37,5) dişlerde çapraşıklık/yer darlığı mevcuttur. Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı göz önüne alındığında LP'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak LP' li vakalar dişlerde çapraşıklık/yer darlığı varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). LP'li vakalarda yaş arttıkça dişlerde çapraşıklık/yer darlığının artması; lingual frenulum kalınlaşması nedeni ile dilin hareketinin azalması ve dilin yükselmesini engelleyerek maksiller daralma, anterior açık kapanış gibi maloklüzyona yatkınlığı artıracağı düşünüldü. Ayrıca dişlerde çapraşıklık varlığı nedeniyle gıda artıklarının dişler arasında birikmesi sonucu oral hijyenin sağlanmasında zorluklar ile karşılaşabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kolaylıkla çürük oluşabileceğinin farkındalığının önemi, LP'li bireylere ve ailelerine erken yaşlarda bildirilmesi, oral hijyen eğitiminin diş hekimleri tarafından verilmesi gerektiği düşünüldü.

LP hastalarında submandibular ve parotis bezi olmak üzere tükürük bezlerinin sık sık etkilenmesi hiposalivasyona veya kserostomiye neden olarak kötü ağız hijyenine ve diş çürüklerine yol açabildiği bildirilmiştir (Achar & T Davis, 2023; Kabre vd., 2015). Çalışmamızda vakalarımızın çoğunda (%81,3) yaygın çürüğe rastlanılmıştır. Çürük dişin; ağız ve dişeti hastalıkları, aritmi, septisemi gibi başta kalp ve böbrekler olmak üzere bir çok organda hastalıklara yol açabildiği bildirilmiştir (Ayrancı, 2005). Tüm bu komplikasyonlardan dolayı LP' li hastalarda oral hijyenin önemi bir kez daha artmaktadır. Yaygın çürük göz önüne alındığında LP' li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak LP'li vakalar yaygın çürük varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Çalışmamızda yaptığımız klinik muayenelerde; LP vakalarında yedi yaş öncesi dönemlerde ebeveynlerin oral hijyen için çocuklara yardımcı olduğu bu nedenle az çürük görüldüğü ancak ileri yaşlarda çocukların oral hijyen gereklerini yerine getirmedikleri bu nedenle çürük görülme sıklıklarında artışlar olduğu düşünüldü (Şekil 4.37-4.38). LP' li bireyler ve ailelerine oral hijyen eğitiminin verilmesi, bunun gerekliliği, travmatik şekilde nasıl yapılacağı eğitiminin verilmesi ve vakaların buna teşvik edilmesi, ayrıca diş hekimine daha sık kontrole gitmeleri yönünde telkinde bulunulması gerektiği düşünüldü.

LP' nin her vakada farklı şekilde ortaya çıkabileceğini, klinik sunumlarda ve oral tutulumda farklılıklar gösterebileceğini kabul etmek çok önemlidir. Bu nedenle, tıp ve diş hekimleri tarafından kapsamlı bir muayene, durumu doğru bir şekilde

teşhis etmede ve yönetmede önemli bir rol oynar (Omidşalar vd., 2023).

LP tanısı henüz konulmamış vakalarda; genişlemiş, fibrotik dilin klinik bulguları amiloidoz veya ksantomları taklit edebildiği bildirilmiştir. Eritropoietik protoporfiri de ayırıcı tanıya dahil edilebilir; ancak bu durumun genellikle güneşe maruz kalan ciltle sınırlı olduğu ve oral lezyonlara neden olmadığı bildirilmiştir (Deshpande vd., 2015; Lee vd., 2018).

LP için etkili ve net bir tedavi rejimi yoktur ve genellikle tedavi semptomatik bakımı içerir. Bu hastaların tedavisindeki temel yaklaşımlardan biri, yanma semptomlarını hafifletmeye yardımcı olmaktır. Ayrıca kısıtlı ağız açıklığı, kısıtlı dil hareketliliği ve mukozal tahriş nedeniyle diş tedavisi zordur. Gingivektomi, periodontal cep oluşumunu azaltmak ve diş bakımını kolaylaştırmak için etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın oral bulguları genellikle kutanöz ve nörolojik bulgulardan önce geldiğinden, genel diş hekimi ve diş hekimi uzmanı genellikle LP' yi en erken aşamada teşhis etme, uygun sevk ve tedaviyi başlatma pozisyonundadır, böylece hastanın yaşam konforunun artırılmasına katkıda bulunur (Lee vd., 2018; Sharma vd., 2018).

LP, ağız mukozasını ve dolaylı olarak dişleri de kapsadığından, diş hekiminin bu konuda bilgi sahibi olması önemlidir. Ayrıca, ağız mukozası, diğer birkaç sistemik hastalığın ağız belirtilerine benzeyen klinik özellikler gösterir. Bu nedenle, bu tür durumları belirlemek için ayrıntılı klinik muayene ve ardından gerekli incelemelerle birlikte öykünün dikkatlice incelenmesi şarttır. Dahası, hastaya erken önleyici tedbirler uygulanmalı, böylece sistemik durumun ağız komplikasyonları ile yaşam kalitesini daha da kötüleştirmemelidir (Mainali vd., 2011).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda incelediğimiz toplam 32 vakanın %59,4'ünde göz kapaklarında boncuklu papüller yapı, %37,5' inde tırnaklarda deformite, %100' ünde ciltte kalınlaşma ve yara izleri, %93,8' inde ses kısıklığı, %3,1'inde epilepsi, %96,9'unda yara iyileşmesinde gecikme, %84,4'ünde yaralarda kaşıntı, %100' ünde anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olduğu ve %96,9'unda etkilenmiş 3.dereceden akrabası olduğu öğrenildi. Çalışmamızdaki vakaların intraoral bulgularına bakıldığında %21,9'unda hipodonti, %6,3'ünde mikrodonti, %6,3'ünde mine hipoplazisi, %53,1'inde dil kalınlaşması ve sertliği, %65,6' sında lingual frenulum kalınlaşması, %40,6' sında dilde papilla kaybı, %87,5'inde oral mukoza kalınlaşması, %37,5'inde damak ve küçük dil kalınlaşması, %81,3'ünde alt dudaklarda kalınlaşma, %59,4'ünde ağız köşesi yara veya çatlak, %18,8'inde vestibüler sulkus yetersizliği, %37,5'inde dişlerde çapraşıklık/yer darlığı görüldü. Ayrıca vakaların %81,3'ünde yaygın çürük olduğu belirlendi. Vakaların şehirlere göre dağılımına bakıldığında 32 vakanın hepsi Şanlıurfa ve ilçelerinde ikamet ettiği öğrenildi.

LP' li vakaların klinikte gözlenen bulgularının önemli sağlık ve psiko-sosyal sorunlara neden olduğu izlendi. Bu hastalık, optimum hasta bakımı için meslekler arası iş birliği gerektiren nadir bir genetik hastalıktır. LP şüphesi bulunan hastalarda; dermatolog, nörolog, psikiyatrist, göz hastalıkları uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı ve diş hekiminin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımla tedavi ihtiyaçlarının karşılanmasının gerekli olduğu düşünüldü. Hastalık yükünü, yaşam kalitesini ve olası yaşamı tehdit eden belirtileri belirlemek önemlidir. Hastalara durumlarını ve kalıtım biçimini daha iyi anlamak için genetik danışmanlık sunulmalıdır. Ayrıca LP' ye neden olan genlerin ve mutasyonların tanımlanması; düzensizliğin oluşum mekanizmalarının aydınlatılması, tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, özgün genetik danışmanlığın geliştirilmesinin klinik tanının desteklenmesinde önemli olduğu unutulmamalıdır.

Asıl amaç, bu genetik bozukluğun yaşam kalitesini etkileyen klinik semptomların etkilerini azaltarak yaşam standartlarını yükseltmektir. Uygun yaklaşım; erken teşhis ve zamanında tedavi ile sonuçlanabilir, bu da daha sonra yaşamı tehdit eden laringeal obstrüksiyon, hastanın sosyal hayatını önemli ölçüde etkileyebilecek yaygın cilt lezyonları ve kısıtlı ağız açıklığı nedeniyle yönetilmesi zor olan dental tedavileri gibi komplikasyonları azaltabilir. Dental tedaviler; olası diş problemleri nedenlerine bağlı fonksiyon, fonasyon, estetik, ağrı ve enfeksiyonu elimine etmek

aynı zamanda muhtemel beslenme problemlerine bağlı zorluk sonucu oluşan maln trisyondun önüne geçmektir.

Nadir görülmesi sebebiyle, birçok diş hekimimiz LP hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. LP' li hastaların ağız sağlığı ve bakımı ile ilgili diş hekimliğinde bilimsel literatürlerin nispeten az olduğu görüldü. Diş hekimlerinin bu tür hastalara teşhis koymak, uygun danışmanlık ve tedavi sağlamak için derin bilgiye sahip olması gereklidir. Vakalar ve hekimlere rehber olması, konu hakkında bilgi sahibi olmaları için oral hijyen ve dental tedavi yöntemleri ile ilgili bilgi ve öneri içeren tanıtım broşürleri oluşturuldu.

LP etiyolojisi, patogenezi, tanısı ve tedavi sürecine dair daha fazla bilgi edinmek amacıyla, detaylı ve sistematik vaka kayıtlarının oluşturulması ile bilimsel toplantılarda düzenli olarak vaka sunumlarının yapılmasının önemli olduğu, bu doğrultuda, çalışmamızda elde edilen sonuçların araştırmacı ve klinisyenler arasında farkındalık oluşturacağı düşünüldü.

7. ÖNERİLER

LP, oral mukozayı ve dolaylı olarak dişleri de kapsadığından, diş hekiminin bu konuda bilgi sahibi olması önemlidir. Oral mukoza bulguları diğer birçok sistemik hastalığın oral belirtilerine benzeyen klinik özellikler gösterir. Bu nedenle, tanıyı koymak için dikkatli öykü alma ve gerekli incelemelerle takip edilen ayrıntılı klinik muayene şarttır ve bu tür vakalarla karşılaşıldığında, sistemik durumun oral komplikasyonlarının yaşam kalitesini daha da kötüleştirmemesi için hastanın semptomlarını hafifletmeye yönelik tüm önlemler alınmalıdır. LP vakalarında akraba evliliği ve kardeş öyküsü de görüldüğünden, LP' ye sahip ebeveynlerin LP' nin sonraki nesillerde oluşumunu önlenmesi açısından eğitilmelidir. Etkilenen ebeveynlerin, yeni çocuklara sahip olmaları durumunda riskler konusunda genetik danışmanlık almaları yönünde uyarılmalıdır.

Diş hekimleri ve ebeveynler, LP vakalarında mevcut dişlerin en iyi şekilde korunması, çürük veya periodontal hastalık nedeniyle erken diş kaybını önlemek için erken yaşta yapılması gereken tedavilerin yapılmasının bilincinde olmalıdırlar. LP hastaları, mevcut dişlerini koruyabilmek için ağız hijyenine dikkat etmeli ve düzenli olarak diş hekimi kontrollerine gitmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Koruyucu dental tedavi yaklaşımlarının LP' li vakalar için güncel öncelikli yaklaşımlar olduğu düşünüldü. Çocuk diş hekimi her hastayı anlık tedaviler ile değil bir bütünsel yaklaşım ile bireysel risk analizi yaparak uzun vadede LP' li hastalara ideal bir oral hijyen sağlamak için gerekli girişimlerde bulunmalı.

Bu hastalarda dudaklarda ve ağız mukozasında amorf dokununun birikmesi nedeniyle hekimin rahat çalışabilmesi ve hastanın daha az ağrı duyması için hastaya tedavi öncesi ağız egzersizleri önerilmelidir. Ağız çevresinde yara ve çatlakları bulunan LP hastalarının tedavisinde, diş hekimlerinin tedavi öncesinde nemlendirici kremlerle bu bölgeyi nemlendirmeleri ve tedavi sırasında ağız içi kullanılan aletlerin neden olabileceği travmalardan kaçınarak, ağırlı ağız içi lezyonların gelişimini önlemek amacıyla mümkün olduğunca atravmatik bir yaklaşım benimsemeleri gerektiği konusunda bilinçli olmaları önemlidir.

Bu tez çalışmasında, 32 LP vakasının klinik semptomlarının dağılımı, cinsiyet ve yaş grupları ile ilişkisi literatürler eşliğinde incelenerek tartışıldı, elde edilen bulgu ve sonuçların literatüre katkı sağlayacağı, literatüre kaynak olacağı ve hekimler arasında farkındalığı artıracığı düşünüldü.

KAYNAKLAR

- Achar, A., & T Davis, C. (2023). Understanding Lipoid Proteinosis: A Brief Overview. *Journal of Clinical Medicine: Current Research*, 3(3), 1-5.
- Agredano, P. M., del Barrio, C. M., Martinez, M. C., & Cabrera, C. A. (2020). Intracranial calcifications associated with epilepsy: A case report of lipoid proteinosis. *Seizure*, 83, 172-174.
- Akşit, M. A., & Başaran, N. (2019). Genetik Danışmanlık. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 4(1), 94-171.
- Al-Ekrish, A., & Al-Sadhan, R. (2012). Lipoid proteinosis: A case report with recurrent parotitis and intracranial calcifications. *King Saud University Journal of Dental Sciences*, 3(1), 13-19.
- Alfahaad, H., Alshehri, H., Aljerayan, E., Alwabel, A., & Alfarwan, A. M. (2023). Successful Treatment of Lipoid Proteinosis in a Young Adult with Isotretinoin. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 35(10), 29-33.
- An, İ. (2025). Cutaneous findings and treatment responses of lipoid proteinosis patients. *International Journal of Dermatology*, 64(1), 119-129.
- An, İ., Aksoy, M., Öztürk, M., & Ayhan, E. (2021). Lipoid proteinosis. *Mucosa*, 4 (2), 30-40.
- An, I., Güldür, M. E., Aksoy, M., Yeşilova, Y., & Ozturk, M. (2019). Histopathological Findings in Patients with Lipoid Proteinosis. *Turkish Journal of Dermatology*, 13(3), 99. https://doi.org/10.4103/TJD.TJD_8_19
- Appenzeller, S., Chaloult, E., Velho, P., Macedo de Souza, E., Zanardi Araújo, V., Cendes, F., & Li, L. M. (2006). Amygdalae Calcifications Associated with Disease Duration in Lipoid Proteinosis. *Journal of Neuroimaging*, 16(2), 154-156.
- Armél, S. C., & Muthurathinam, T. V. (2024). An Unusual Overlap of Lipoid Proteinosis and Cutaneous Amyloidosis – A Case Report. *Indian Journal of Postgraduate Dermatology*, 2(2), 129-131.
- Ayrancı, Ü. (2005). Bir grup ilkökul öğrencisinde diş çürüğü saptama araştırması. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 14(3), 50-54.
- Baykal, C., Topkarcı, Z., Yazganoglu, K. D., Azizlerli, G., & Baykan, B. (2007). Lipoid proteinosis: A case series from Istanbul. *International Journal of Dermatology*, 46(10), 1011-1016.
- Bozdağ, K. E., Gül, Y., & Karaman, A. (2000). Lipoid proteinosis. *International Journal of Dermatology*, 39(3), 203-204.
- Bozkaya, Ö. G. (2008). Pediatrik genetik. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(3), 171-179.
- Chan, I., Liu, L., Hamada, T., Sethuraman, G., & McGrath, J. A. (2007). The

- molecular basis of lipoid proteinosis: Mutations in extracellular matrix protein 1. *Experimental Dermatology*, 16(11), 881-890.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00608.x>
- Chan, I., Oyama, N., South, A. P., Hamada, T., Bhogal, B. S., Black, M. M., & McGrath, J. A. (2004). Rapid diagnosis of lipoid proteinosis using an anti-extracellular matrix protein 1 (ECM1) antibody. *Journal of Dermatological Science*, 35(2), 151-153.
- Cocchi, C., Milanese, A., Abdul-Messie, L., Vestri, A. R., & Longo, L. (2024). Laryngeal features in Lipoid proteinosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 281(9), 4555-4564.
- Çelik, H., Aksoy, M., An, İ., & Koyuncu, İ. (2019). The investigation of oxidative stress parameters in patients with lipoid proteinosis. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 16(1), 1-7.
- Çitli, Ş., & Ayaz, A. (2016). PEDİGRİ ÇİZİMİ VE PEDİGRİ ANALİZİNDE TEMEL PRENSİPLER. *TIBBİ GENETİK DERNEĞİ*, 1-8.
- Daye, M., Doğan, S., Mevlitoğlu, İ., Esener, S., & Toy, H. (2014). Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease): A case report. *TURKDERM*, 48(2), 114-116.
- Dertlioğlu, S. B., Cicek, D., & Ozardalı, İ. (2012). Two cases of recurrent oral ulcers with lipoid proteinosis. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 9(2), 71-72.
- Dertlioğlu, S. B., Çalık, M., & Çiçek, D. (2014). Demographic, clinical, and radiologic signs and treatment responses of lipoid proteinosis patients: A 10-case series from Şanlıurfa. *International Journal of Dermatology*, 53(4), 516-523.
- Deshpande, P., Guledgud, M. V., Patil, K., Hegde, U., Sahni, A., & Huchanahalli Sheshanna, S. (2015). Lipoid Proteinosis: A Rare Encounter in Dental Office. *Case Reports in Dentistry*, 2015(1), 670369.
- Di Giandomenico, S., Masi, R., Cassandrini, D., El-Hachem, M., De Vito, R., Bruno, C., & Santorelli, F. M. (2006). Lipoid proteinosis: Case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 26(3), 162-167.
- Dinçsoy Bir, F., Uyguner, Z. O., Karaman, B., Baykal, C., Büyükbabani, N., Tüysüz, B., Gedikbaşı, A., Uyanık, B., Toksoy, G., Kara, B., & Kayserili, H. (2024). Genotype-Phenotype Correlation in Lipoid Proteinosis: 15 Cases from Türkiye. *Molecular Syndromology*.
- Dogramaci, A. C., Celik, M. M., Celik, E., & Bayarogullari, H. (2012). Lipoid proteinosis in the eastern Mediterranean region of Turkey. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78(3), 318-322.
- Dogru, S., Gungor, A., Küçükodaci, Z., Aydın, A., Senol, M. G., Karabudak, O.,

- Cincik, H., Gunes, M., & Salihoglu, M. (2008). Lipoid proteinosis-report of three cases and brief review of the literature. *American Journal of Case Reports*, 9, 346-350.
- Durusoy, Ç., Akkaya, H., Kal, A., & Lakadamyali, H. (2010). Lipoid Proteinozis. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 19(2), 132-135.
- Dyer, J. A., Yu, Q.-C., & Paller, A. S. (2006). “Free-Floating” Desmosomes in Lipoid Proteinosis: An Inherent Defect in Keratinocyte Adhesion? *Pediatric Dermatology*, 23(1), 1-6.
- Frenkel, B., Vered, M., Taicher, S., & Yarom, N. (2017). Lipoid proteinosis unveiled by oral mucosal lesions: A comprehensive analysis of 137 cases. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2245-2251.
- Fujimoto, N., Terlizzi, J., Aho, S., Brittingham, R., Fertala, A., Oyama, N., McGrath, J. A., & Uitto, J. (2006). Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Experimental Dermatology*, 15(4), 300-307.
- Ghosh, A., Kumar, M., Satija, B., & Nangia, A. (2025). Lipoid Proteinosis—An Unusual Cause of Hoarseness of Voice in a Child: Case Report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 77(2), 1011-1013.
- Gjersvik, P. J., Thorsrud, A. K., & Jellum, E. (2000). Lipoid proteinosis: High-resolution two-dimensional protein electrophoresis of affected and non-affected skin. *Acta dermato-venereologica*, 80(3), 230-231.
- Gutte, R., Sanghvi, S., Tamhankar, P., & Khopkar, U. (2012). Lipoid proteinosis: Histopathological characterization of early papulovesicular lesions. *Indian Dermatology Online Journal*, 3(2), 148-149.
- Gülşen, E., & Yavuz, İ. (2021). Epidermolizis Büllöza. *HRU International Journal of Dentistry and Oral Research*, 1(1), 19-30.
- Gündüz, Ö., Şahiner, N., Atasoy, P., & Şenyücel, Ç. (2012). Acitretin Treatment for Lipoid Proteinosis. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 2012(1), 324506.
- Hamada, T., McLean, W. I., Ramsay, M., Ashton, G. H., Nanda, A., Jenkins, T., Edelstein, I., South, A. P., Bleck, O., & Wessagowit, V. (2002). Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Human molecular genetics*, 11(7), 833-840.
- Hamada, T., Wessagowit, V., South, A. P., Ashton, G. H., Chan, I., Oyama, N., Siri wattana, A., Jewhasuchin, P., Charuwichitratana, S., & Thappa, D. M. (2003). Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *Journal of investigative dermatology*, 120(3), 345-350.
- Hamie, L., Knio, Z., Abbas, O., Akel, R., Bardawil, T., Kibbi, A. G., & Kurban, M. (2017). Clinical clues early in the lives of individuals with lipoid proteinosis can determine the course of the disease. *Clinical and Experimental*

Dermatology, 42(4), 428-430.

- Hu, S., Kuo, T., & Hong, H.-S. (2005). Lipoid proteinosis: Report of a possible localized form on both hands and wrists. *International Journal of Dermatology*, 44(5), 408-410.
- Işık, E. (2008). Soy ağacı tekniğinin aile ve kariyer psikolojik danışmanlığında kullanımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, 23, 87-97.
- Izadi, F., Mahjoubi, F., Farhadi, M., Kalayinia, S., Bidmeshkipour, A., Tavakoli, M. M., & Samanian, S. (2016). Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in nine Iranian families with lipoid proteinosis. *Indian Journal of Medical Research*, 143(3), 303-307.
- Jahanimoghadam, F., & Hasheminejad, J. (2022). Oral Manifestations and Dental Management Considerations of Lipoid Proteinosis: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Dentistry*, 23(3), 321-326.
- Kabre, V., Rani, S., Pai, K. M., & Kamra, S. (2015). Lipoid proteinosis: A review with two case reports. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(2), 233-236.
- Kachewar, S. G., & Kulkarni, D. S. (2012). A Novel Association of the Additional Intracranial Calcification in Lipoid Proteinosis: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 6(9), 1579-1581.
- Kamath, S. J., Marthala, H., & Manapragada, B. (2015). Ocular manifestations in lipoid proteinosis: A rare clinical entity. *Indian Journal of Ophthalmology*, 63(10), 793-795.
- Karadağ, Ö., & Aktaş, S. (2017). Genetik çalışmalarında ailesel yakınlıkların ölçümü için sınıf-içi ve sınıflar-arası korelasyon katsayıları. *İstatistikçiler Dergisi: İstatistik ve Aktüerya*, 10(2), 96-103.
- Karaman, H., Soyuer, I., Külahcı, İ., & Tatlışen, N. (2015). Lipoid proteinozis Urbach-Wiethe Hastalığı. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 25(6), Article 6.
- Kartal, D., Çınar, S. L., Kartal, L., Saka, Ö. Ş., & Borlu, M. (2016). Lipoid proteinosis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 25(1), 19-21.
- Kaya, T. I., Kokturk, A., Tursen, U., Ikizoglu, G., & Polat, A. (2002). D- Penicillamine Treatment for Lipoid Proteinosis. *Pediatric Dermatology*, 19 (4), 359-362.
- Kazemi, M. A., Mazhin, Z. A., Sharifian, H., Hemmati, S., & Moradi, B. (2020). A Case Report of Lipoid Proteinosis with Brain and Laryngeal Presentation. *Iranian Journal of Radiology*, 17(3), e100906.
- Khan, M. A. H., Reza, M. A., Sharaf, I. M., Alam, M. J., Rahman, M. M., Chandra, P., Anwar, K. S., & Salam, M. A. (2023). Lipoid Proteinosis: Identification of a Novel Nonsense Mutation c.1246C>T:p.R416X in ECM1 gene from Bangladesh. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 39(4), 1212-1215.
- Kini, S., Jain, A., Shet, T. M., Bansode, S., Vora, I. M., & Ghorpade, K. (2006).

- Lipoid proteinosis in a 12-year-old child: A report from west India. *Dermatology Online Journal*, 12(1), 10.
- Ko, C., & Barr, R. J. (2003). Vesicular lesions in a patient with lipoid proteinosis: A probable acantholytic dermatosis. *The American journal of dermatopathology*, 25(4), 335-337.
- Kowalewski, C., Kozłowska, A., Chan, I., Górska, M., Woźniak, K., Jabłońska, S., & McGrath, J. A. (2005). Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. *Journal of Dermatological Science*, 38(3), 215-224.
- Kucuk, U., Erdogan, I. G., Bayol, U., Hacıoglu, N., Cukurova, I., & Bicakci, C. (2012). Urbach-Wiethe disease (lipoid proteinosis). *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 55(3), 375-376.
- Kurtuluş, B., Dogan Onur, Ö., Olgaç, V., Balik, A., & Batur, B. (2006). OC12 Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Oral Diseases*, 12(s1), 12-12.
- Larkin, S., Blixt, E. K., Kumar, N., Watson Jr, R. E., Comfere, N. I., & Hand, J. L. (2018). Lipoid proteinosis: Unfamiliar skin findings delay diagnosis. *JAAD Case Reports*, 4(6), 609-611.
- Lee, K. C., Peters, S. M., Ko, Y. C. K., Kunkle, T. C., Perrino, M. A., Yoon, A. J., & Philipone, E. M. (2018). Oral manifestations of lipoid proteinosis in a 10-year-old female: A case report and literature update. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 126(4), e228-e232.
- LeWitt, T. M., Paller, A. S., Bell, A., & Zhou, X. A. (2023). Lipoid Proteinosis. İçinde *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Lima, L. R. de, Mulinari-Brenner, F. A., Manfrinato, L. C., Dal Pizol, A. S., Zuñeda Serafini, S., & Fillus Neto, J. (2003). Lipoidoproteinose: Relato de dois casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 78(6), 723-727.
- Lourenço, A. G., Araújo, V. C., Passador-Santos, F., Sperandio, M., Neville, B. W., & Dorta, R. G. (2020). Lipoid Proteinosis: A Rare Disease In Pediatric Dentistry. *Brazilian Dental Journal*, 31(2), 186-189.
- Mainali, S., Nayak, R., & Gaur, S. (2011). Oral findings in a child with lipoid proteinosis: A case report and review. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(1), 62-67.
- McGrath, J. A. (2015). Lipoid proteinosis. *Handbook of clinical neurology*, 132, 317-322.
- Meletti, S., Cantalupo, G., Santoro, F., Benuzzi, F., Marliani, A. F., Tassinari, C. A., & Rubboli, G. (2014). Temporal lobe epilepsy and emotion recognition without amygdala: A case study of Urbach-Wiethe disease and review of the literature. *Epileptic Disorders*, 16(4), 518-527.
- Mirancea, N., Hausser, I., Beck, R., Metze, D., Fusenig, N. E., & Breitkreutz, D. (2006). Vascular anomalies in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae):

- Basement membrane components and ultrastructure. *Journal of Dermatological Science*, 42(3), 231-239.
- Mirancea, N., Hausser, I., Metze, D., Stark, H.-J., Boukamp, P., & Breitkreutz, D. (2007). Junctional basement membrane anomalies of skin and mucosa in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae). *Journal of Dermatological Science*, 45(3), 175-185.
- Mukherjee, B., & Devi, P. N. (2015). Lipoid proteinosis: A rare entity. *Indian Journal of Ophthalmology*, 63(8), 680-681.
- Mukhija, P., Singh, S., Singh, S. K., & Mukhija, R. D. (2006). LIPOID PROTEINOSIS. *Indian Journal of Dermatology*, 51(1), 51-52.
- Nanda, A., Alsaleh, Q. A., Al-Sabah, H., Ali, A. M. A., & Anim, J. T. (2001). Lipoid Proteinosis: Report of Four Siblings and Brief Review of the Literature. *Pediatric Dermatology*, 18(1), 21-26.
- Nasir, M., Latif, A., Ajmal, M., Qamar, R., Naeem, M., & Hameed, A. (2011). Molecular analysis of lipoid proteinosis: Identification of a novel nonsense mutation in the ECM1 gene in a Pakistani family. *Diagnostic Pathology*, 6, 69.
- Neto, S. S., Batista, J. D., & Durighetto Jr, A. F. (2010). A case of oral recurrent ulcerative lesions in a patient with lipoid proteinosis (Urbach–Wiethe disease). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(8), 654-655.
- Oguz Akarsu, E., Dinçsoy Bir, F., Baykal, C., Taşdemir, V., Kara, B., Bebek, N., Gürses, C., Uyguner, O., & Baykan, B. (2018). The Characteristics and Long-Term Course of Epilepsy in Lipoid Proteinosis: A Spectrum From Mild to Severe Seizures in Relation to ECM1 Mutations. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(3), 192-196.
- Omidasalar, P., Koopaie, M., & Akhbari, P. (2023). Lipoid Proteinosis, Its Symptoms, and Oral Manifestations: A Case Report and Review of Literature. *Annals of Military and Health Sciences Research*, 21(4).
- Öz, F., Kalekolu, N., Karakullukçu, B., Öztürk, Ö., & Öz, B. (2002). Lipoid proteinosis of the larynx. *The Journal of Laryngology & Otology*, 116(9), 736-739.
- Özgür, A., & An, İ. (2023). Evaluation of choroidal thickness and ocular manifestations in lipoid proteinosis. *International Ophthalmology*, 43(1), 239-247.
- Öztürk, Ş., & Ballıkaya, E. (2020). Çocuklarda Oral Fonksiyon Bozuklukları ve Malokluzyon. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(2), Article 2.
- Parlak, A. H., Koybasi, S., Boran, C., & Ibrahimbas, Y. (2005). Lipoid Proteinosis: An Unusual Presentation with Verruca Vulgaris. *The Journal of Dermatology*, 32(9), 751-755.

- Patil, C., Kadam, B., Dawale, S. D., Shelke, S. P., & Ramitha, L. (2024). A Rare Case of Lipoid Proteinosis in a Patient Presenting With Seizures: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 16(11), e73904.
- Pinkham, J. R., Casamassimo, P. S., Fields, H. W., McTigue, D. J., & Nowak, A. J. (2009). *Bebeklikten Ergenliğe*. (4. Basım). Atlas Kitapçılık.
- Poyrazoğlu, Ş., Günöz, H., & Darendeliler, F. (2008). Severe Short Stature: An unusual finding in lipoid proteinosis. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 1(2), 97-101.
- Ranjan, P., Mishra, D., Plesec, T., Pratap, V. B., & Singh, A. D. (2015). Familial Moniliform Blepharosis: Clinical, Histopathological and Genetic Correlation. *Ophthalmic Genetics*, 36(2), 160-164.
- Rao, A. G., & Koppada, D. (2015). Lipoid proteinosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 81(5), 549.
- Rao, R. S., Betkerur, S. S., Babu, C., & Sudha, V. M. (2009). Lipoid proteinosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 13(2), 81-84.
- Ringpfeil, F. (2005). Selected disorders of connective tissue: Pseudoxanthoma elasticum, cutis laxa, and lipoid proteinosis. *Clinics in Dermatology*, 23(1), 41-46.
- Sellami, D., Masmoudi, A., Turki, H., Mseddi, M., Kammoun, B., Elleuch, N., Chaabouni, F., Feki, J., & Zahaf, A. (2006). Ophthalmic manifestations of lipoid proteinosis. *Presse Medicale*, 35(5 Pt 1), 796-798.
- Shah, J. S., & Shah, H. A. (2022). Lipoid proteinosis: Review of Indian cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 26(2), 236-241.
- Sharma, S. R., Karjodkar, F. R., Sansare, K. P., & Saalim, M. (2018). Oral manifestations of lipoid proteinosis – A rare clinical entity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 30(6), 562-565. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2018.07.005>
- Shivaswamy, K. N., Thappa, D. M., Laxmisha, C., & Jayanthi, S. (2003). Lipoid proteinosis in two siblings: A report from south India. *Dermatology Online Journal*, 9(5), 12.
- Srinivas, S. M., Maganthi, M., Chandrasekaran, P. J., Gowdra, A., & Palany, R. (2020). Clinical and Molecular Characterization of Lipoid Proteinosis in Three Indian Families. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 21(3), 167-173.
- Sürücü, H. A., Yıldız, S., Aksoy, N., Güldür, M. E., Çeçe, H., & Bilinç, H. (2010). İki kız kardeşte lipoid proteinozis. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 7(1), 33-35.
- Teive, H. A. G., Pereira, E. R., Zavala, J. A. A., Lange, M. C., de Paola, L., Raskin, S., Werneck, L. C., Hamada, T., & McGrath, J. A. (2004). Generalized dystonia and striatal calcifications with lipoid proteinosis. *Neurology*, 63(11),

2168-2169.

- Thornton, H. B., Nel, D., Thornton, D., van Honk, J., Baker, G. A., & Stein, D. J. (2008). The Neuropsychiatry and Neuropsychology Of Lipoid Proteinosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(1), 86-92.
- Urbach, E., & Wiethe, C. (1929). Lipoidosis cutis et mucosae. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 273, 285-319.
- Uskun, E. (2001). Akraba evlilikleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 10(2), 54-56.
- Vahidnezhad, H., Youssefian, L., & Uitto, J. (2021). *Lipoid proteinosis*.
- Van Hougenhouck-Tulleken, W., Chan, I., Hamada, T., Thornton, H., Jenkins, T., McLean, W. H. I., McGrath, J. A., & Ramsay, M. (2004). Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in Namaqualand, South Africa. *British Journal of Dermatology*, 151(2), 413-423.
- Vedamurthy, M. (2003). Lipoid proteinosis in siblings. *Dermatology Online Journal*, 9(5), 13.
- Vural, C., Gonul, I. I., & Dursun, A. (2009). Laryngeal lipoid proteinosis (urbach-wiethe's disease): A case report. *Turkish Journal of Pathology*, 25(1), 45-48.
- Xanthinaki, A. A., Donta, C., Gatou, V., & Tsihlakis, C. (2008). Hyalinosis cutis et mucosae: Diagnosis based on oral manifestations--report of a case. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 33(2), 171-174.
- Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Daneshpazhooh, M., Abdollahzadeh, S., Talari, H., Khoshnevisan, A., Chams-Davatchi, C., Mobasher, R., Li, Q., Uitto, J., Akhondzadeh, S., & Tabrizi, M. (2015). Lipoid proteinosis: Phenotypic heterogeneity in Iranian families with c.507delT mutation in 1. *Experimental Dermatology*, 24(3), 220-222.
- Yukkaldıran, A., An, İ., & Erdoğan, O. (2021). Evaluation of cochlear involvement and hearing function in lipoid proteinosis patients. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(7), 2259-2263.
- Yukkaldıran, A., Aksoy, M., Yesilova, Y., Demir, M., İynen, I., An, I., & Tanrikulu, O. (2019). The frequency of laryngeal involvement in lipoid proteinosis patients. *Annals of Medical Research*.
- Zhu, T., Bai, X., Ma, D., & Yang, T. (2021). Identification of a novel three- nucleotide duplication in ECM1 in Chinese siblings affected with lipoid proteinosis. *Clinica Chimica Acta*, 512, 122-126.

ÖZGEÇMİŞ

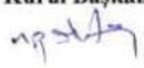
KİŞİSEL BİLGİLER

İsim Soyisim : BETÜL YAZMACI
Doğum Tarihi : 1996
Doğum Yeri : VİRANŞEHİR
Telefon : 0500 000 00 00
E-Posta : betulyazmaci@harran.edu.tr

EKLER

EK 1

HARRAN ÜNİVERSİTESİ	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
TARİH	: 29.04.2024
OTURUM	: 05
SAAT	: 13. ³⁰

HRÜ/24.05.07	Karar: Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti (Çocuk Diş Hekimliği) Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Sinan DOĞAN'ın yürütücüsü olduğu "Lipoid Proteinozis Vakalarının Klinik, Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmasına Etik Kurul Onayı verilmesine Oy birliğiyle karar verilmiştir. ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Nuray ALTAY Kurul Başkanı 
--------------	---

Etik Kurul Kararı

EK 2

LİPOİD PROTEİNOZİS ANAMNEZ FORMU

Adı Soyadı:	Doğum Tarihi:		
Cinsiyeti:	Yaşı:	Tıf:	Şehir:
Anne baba arasında akrabalık var mı?			
Toplam kardeş sayısı:			
Etkilenmiş kardeş sayısı:			
Etkilenmiş 3. dereceden akraba var mı?			
Ciltte kalınlaşma ve yara izleri var mı?			
Ses kısıklığı var mı?			
Epilepsi var mı?			
Göz kapaklarında boncuklu papüller var mı?			
İştine kaybı var mı?			
Tırnak distrofisi var mı?			
Yara iyileşmesinde gecikme var mı?			
Yaralarda kaşıntı var mı?			
Anemi var mı?			
Büyüme geriliği var mı?			
Gastrointestinal sistem komplikasyonları var mı?			
Kalp problemi var mı?			
Hipodonti var mı?			
Mikrodonti var mı?			
Mine hipoplazisi var mı?			
Dil kalınlaşması ve sertliği var mı?			
Lingual frenulum kalınlaşması var mı?			
Dilde papilla kaybı var mı?			
Oral mukoza kalınlaşması var mı?			
Damak ve küçük dil kalınlaşması var mı?			
Alt dudakda kalınlaşma var mı?			
Ağız köşesi yara veya çatlak var mı?			
Vestibüler sulkus yetersizliği var mı?			
Dişlerde çapraşıklık/yer darlığı var mı?			
Yaygın çürük var mı?		Diğer bulgular:	

Anamnez Formu