

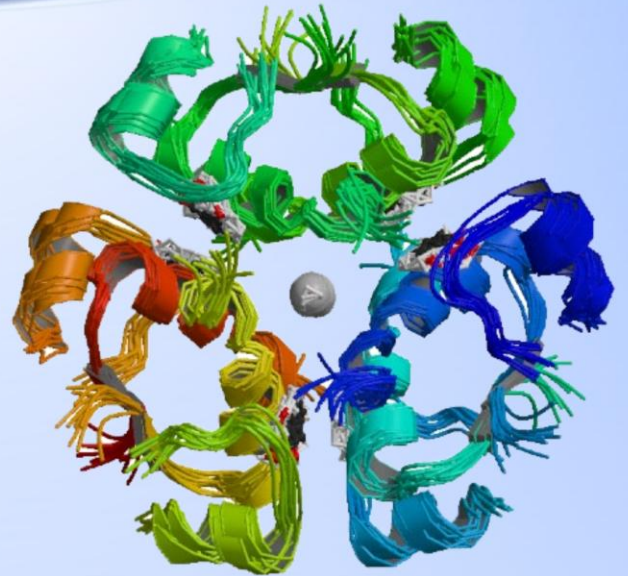


25-27 Şubat 2015

Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Kaya İzmir Thermal & Convention - İZMİR

SEMPOZYUM ÖZET KİTABI



MOTTO
www.motto.tc

BİLİMSEL SEKRETERYA
Doç. Dr. Hüseyin Onay
Doç. Dr. Samim Özen
Doç. Dr. Mehmet Erdoğan
(info@endokringenetik2015.com)

www.endokringenetik2015.com

ORGANİZASYON SEKRETERYASI
MOTTO Organizasyon
e-mail: info@motto.tc

Tel : 0 232 446 06 10 Fax: 0 232 446 07 11

Değerli Meslektaşlarımız,

İzmir'de, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çocuk ve Erişkin Endokrin Bilim Dalları tarafından, Ege Üniversitesinin 60. Kuruluş Yılı Etkinlikleri kapsamında 'I. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu' nun düzenleneceğini sizlere iletmek istiyoruz.

Sempozyumun amacı, endokrin hastalıklarda, hasta yönetiminde genetik bilgilerin ve testlerin kullanımı ve uygulamalar konusunda güncel bilgilerin paylaşımını sağlamaktır. Temel genetik ve cinsiyet gelişim bozukluklarında, genetik teknolojinin kullanımı ile ilgili kurslarda, bu konularda bilgi ve becerimizi arttırmayı, sempozyum boyunca da endokrin hastalıkların bir çoğunda genetik bilginin ve genetik uygulamaların yerini tartışmayı hedefledik.

Bu sempozyumun endokrinoloji ve insan genetiği ile ilgili konularda çalışan, uzman ve araştırmacıları bir araya getirerek, hastaların izleminde yeni yol haritaları çizilmesini, ortak çalışmalar planlanmasını sağlayarak, bu alanda önemli bir eksikliği gidereceğine inanıyoruz.

Sempozyum programımız, uluslararası katılımcılarla birlikte, zengin bir bilimsel içeriğe sahiptir. Tıbbi genetik, erişkin ve çocuk endokrinolojisi alanlarında bir çok değerli uzman, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşacaktır. Bu sempozyumun bilgilerini güncellemek ve yükseltmek isteyen, konu ile ilgili tüm bilim insanları için önemli bir fırsat yaratacağını umuyoruz.

Üniversitemiz adına İzmir'de yapacağımız bu sempozyuma katılımınızdan, sizlerle birlikte olmaktan onur ve mutluluk duyacağız.

Ege'de, İzmir'in güzelliği ve sıcaklığında buluşmak ümidiyle, en iyi dileklerimizi sunarız.

Saygılarımızla...

Sempozyum Başkanı
Prof. Dr. Candegör Yılmaz

Başkan Yardımcıları
Prof. Dr. Ferda Özkınay, Prof. Dr. Şükran Darcan, Prof Dr. Füsün Saygılı

Düzenleme Kurulu

Başkan

Prof. Dr. Candeğer Yılmaz

Başkan Yardımcıları

Prof. Dr. Ferda Özkınay

Prof. Dr. Şükran Darcan

Prof. Dr. Füsün Saygılı

Bilimsel Sekreteryası

Doç. Dr. Hüseyin Onay

Doç. Dr. Samim Özen

Doç. Dr. Mehmet Erdoğan

Düzenleyenler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

- Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

- İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Candeğer Yılmaz

Prof. Dr. Ferda Özkınay

Prof. Dr. Şükran Darcan

Prof. Dr. Füsün Saygılı

Prof. Dr. Gökhan Özgen

Prof. Dr. Özgür Çoğulu

Prof. Dr. Damla Gökşen

Doç. Dr. Hüseyin Onay

Doç. Dr. Haluk Akın

Doç. Dr. Şevki Çetinkalp

Doç. Dr. Samim Özen

Doç. Dr. Mehmet Erdoğan

Yard. Doç. Dr. Emin Karaca

Yard. Doç. Dr. Asude Alpman

Bilimsel Program

26.02.2015	
09:00-09:30	Açılış
09:30-10:15	Konferans I. Oturum Başkanları: Prof.Dr. Candeğer Yılmaz, Prof.Dr. Hüseyin Bağcı Endokrin Hastalıklarda Genetik Teknolojilerin Kullanımı Prof.Dr. Ferda Özkınay
10:15-10:45	Kahve Arası
10:45-12:15	Panel I: Diyabet ve Genetik Oturum Başkanları: Prof.Dr. İlhan Satman, Prof.Dr. Koray Boduroğlu Klinisyen Gözüyle Diyabet Doç.Dr. Şevki Çetinkalp Diyabet ve Genlerimiz Doç.Dr. Hüseyin Onay Monogenik Diyabete Yaklaşım Prof.Dr. Damla Gökşen
12:15-13:15	Öğle Yemeği POSTER Poster Başkanları: Prof.Dr. Ayşehan Akıncı, Prof.Dr. Aynur Acar, Prof.Dr. İlhan Sezgin, Doç.Dr. Ercan Mihçı, Doç.Dr. Hüseyin Onay, Doç.Dr. Samim Özen, Doç.Dr. Şevki Çetinkalp, Doç.Dr. Mehmet Erdoğan
13:15-14:00	Konferans II. Oturum Başkanları: Prof.Dr. Füsün Saygılı, Prof.Dr. Gülseren Bağcı Obesity and Genetics Prof.Dr. Sadaf Farooqi (Wellcome Trust Senior)
14:00-14:45	Konferans III. Oturum Başkanları: Prof.Dr. Füsün Düzcen, Prof.Dr. Oya Ercan Çevresel Endokrin Bozucular ve Epigenetik Prof.Dr. Özgür Çoğulu
14:45-15:15	Kahve Arası
15:15-16:15	Panel II: Gelecek D Oturum Başkanları: Prof.Dr. Tümay Sözen, Prof.Dr. Behzat Özkan Sağlıkta ve Hastalıkta Vitamin D Prof.Dr. Zeliha Hekimsoy Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D Prof.Dr Carsten Carlberg
16:15-17:30	Panel III: Tiroid ve Genetik Oturum Başkanları: Prof.Dr. Gökhan Özgen, Prof.Dr. Derya Erçal Tiroid Kanseri ve Nodüllerine Klinik Yaklaşım Doç.Dr. Mehmet Erdoğan Tiroid Kanseri ve Nodüllerine Genetik Yaklaşım Prof.Dr. Ajlan Tükün
20.00	GALA YEMEĞİ Orkestra Allegra Yer: İzmir 3 No'lu Salon

27.02.2015

09:00-10:30	Panel IV: Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Oturum Başkanları: Prof.Dr. Şükran Darcan, Prof.Dr. Yıldız Atalay Cinsiyet Gelişiminde Etkili Genetik Mekanizmalar ve Yeni Yaklaşımlar Prof. Dr. Hatice Ruhi Ilgın Klinik Yaklaşımda Güçlükler, Genlerin Yaklaşımda Rolü Prof.Dr.Merih Berberoğlu
10:30-11:00	Kahve Arası
11:00-11:45	Panel V: Lipodistrofiler Oturum Başkanları: Prof.Dr. Bilgin Yüksel, Prof.Dr. Seher Başaran Lipodistrofilere Klinik ve Genetik Yaklaşım Doç.Dr. Barış Akıncı
11:45-12:30	2 Olgu ile Erişkin ve Çocukta Lipodistrofi Doç.Dr. Samim Özen, Doç.Dr. Tevfik Demir
12:30-13:30	Öğle Yemeği POSTER Poster Başkanları: Prof.Dr. Engin Güney, Doç.Dr. Haluk Akın, Prof.Dr. Sacide Pehlivan, Prof.Dr. Betül Ersoy, Prof.Dr. Şükran Darcan, Doç.Dr. Özlem Giray Bozkaya, Doç.Dr. Barış Akıncı, Doç.Dr. Emin Karaca
13:30-15:00	Panel VI: Hipofiz Oturum Başkanları: Prof.Dr. Pınar Kadioğlu, Prof.Dr. Hülya Kayserili Familyal Akromegaliler Prof.Dr.Sema Yarman Hipogonadotropik Hipogonadizme Klinik ve Genetik Yaklaşım Prof.Dr. Ali Kemal Topaloğlu Hipofizer Boy Kısıtlılığında Genetik Prof.Dr. Oya Uyguner
15:00-15:30	Kahve Arası
15:30-16:30	Panel VII: Osteoporoz Oturum Başkanları: Prof.Dr. Peyami Cinaz, Prof.Dr. Beyhan Tüysüz Osteoporozu Klinik Yaklaşım Prof.Dr. Refik Tanakol Osteoporozu Genetik Yaklaşım Doç.Dr. Yasemin Alanay
16:30-17:00	Nadir Bir Hastalık Oturum Başkanı: Prof.Dr. Ferda Özkınay, Prof. Dr. Damla Gökşen Hipofosfatazy Doç Dr. Halil Sağlam
17:00-17:30	Akılcı İlaç Sunumu Doç.Dr. Hüseyin Onay

KONUŐMACI ÖZETLERİ

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLUKLARINDA KLİNİK YAKLAŞIMDA GÜÇLÜKLER: GENLERİN YAKLAŞIMDA ROLÜ

Merih BERBEROGLU¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Normal cinsiyet gelişimi intrauterin yaşamda birinci trimestirde tamamlanan karmaşık bir süreçtir. Üç temel yapı bu alanda belirleyicidir. Bunlar; karyotip, undiferansiye yapıların formasyonu(iç genital organ duktal sistemi,genital köprü) ve gonad gelişimidir. Her üçü bir arada fenotipik cinsiyet olarak adlandırılan vücut cinsiyetini oluştururlar. Bu gelişim basamaklarının hepsinde transkripsiyon faktör olarak adlandırılan orkestra şefi genler temel rolü oynar. Bu üç temel alandaki genlerin bozukluklarının her biri cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) ile sonuçlanır. Cinsiyet gelişim bozuklukları karmaşıktır ve yorumlamak her zaman çok kolay olmaz. Birçok genin mutasyonu fenotipik olarak heterojen ve geniş spektrumlu klinik tablolara yol açar(örn SF1 gen mutasyonu). Ayrıca cinsiyet gelişimi sırasında tüm genler aynı anda fonksiyonel değildir. Gen ekspresyon zamanlaması da farklıdır. Gelişim boyunca ekspresyon derecesi de aynı değildir. Ayrıca hormonlar ve büyüme faktörleri de gen ekspresyonunu değiştirebilir. Gonad ve hormon işlevlerini değerlendirmek ise yaşa ve uygun test seçimine bağlıdır. Normali yorumlamak için sınır değerlerde tam bir uzlaşma yoktur. gonadal fonksiyonlar başlangıçta normal olup giderek bozulabilir (örn: kısmi gonadal disdeneziler). Bazı olgularda aynı mutasyon değişik bireylerde farklı fenotiplere de neden olduğundan klinik olarak tanısal problemler ortaya çıkabilmektedir. Bazen de genotip-fenotip farklılığı gözlenebilmektedir. Ağır bir mutasyon, hafif bir mutasyonla birleşik heterozigotlukta kliniğin hafif olması (örn:V281 ile birleşik heterozigotlarda nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH)gelişmesi)bilinen bir durumken, Ağır homozigot mutasyonun hafif klinik vermesi gibi daha nadir durumlar da (örn: intron 2 homozigot NKKAH) oluşabilmekte ve tanı güçlüğü yaratabilmektedir. Bu tip durumlarda laboratuvar teknik sorunları, mutant genin tek allelde duplike olması gibi durumlarda göz önünde bulunarak yorum yapılmalıdır. Sonuç olarak moleküler genetik gelişmeler bu grup hastaların tanılarını kolaylaştırmış ve hızlandırmıştır. Tanı dışında cinsiyet seçiminde de yol göstericidir. Çelişkili klinik tablolarda tedavi yönetimi açısından da yardımcı olabilmektedir. Gen analizlerinin kolay ulaşılabilir ve pahalı olmayan yöntemler durumuna gelebilmesi bu konudaki sorunların çözümünde büyük yarar sağlayacaktır.

MEDELİAN KALITIM: TEK GEN MUTASYONUNA BAĞLI GENETİK HASTALIKLAR

NURSEL ELCİOĞLU¹

¹Çocuk Genetik Bd, Marmara Üniversitesi, İstanbul,

TERMİNOLOJİ: Eş kromozomlar üzerindeki lokuslarda bulunan genlere allel genler denir. Doğal-normal genler, genelde birbirinin aynısı, yani homozigottur. Allel genlerden biri normal biri mutansa bu kişi Heterozigottur. Mutant gen tek dozda klinik bulgu verebiliyorsa Dominant bir genidir. Bu tip hastalık veya özellik dominant hastalık veya karakterdir. Mutant genler ancak homozigot veya çift-bileşik heterozigot kişilerde klinik belirti veriyorlarsa bunlar Resesif genlerdir. Bu hastalıklara resesif hastalıklar denir. Toplumda %1 üzerinde bulunan ve hastalık yapmayan gen değişikliklerine polimorfizm denir. Aynı fenotipe ait 2 farklı dominant karakter aynı anda kalıtılmışsa Co-dominant olarak adlandırılır. AB kan grubu gibi. Otozomal resesif bir hastalığı taşıyan 2 hasta bireyin evliliğinden doğan çocuklarının yarısı hasta yarısı taşıyıcı olur. Bu durum Psödodominans olarak adlandırılır (% 50 kalıtım riski nedeniyle) Mendelian kalıtılan hastalıklar 4 tiptir. Otozomal dominant, Otozomal resesif, X'e bağlı dominant, X'e bağlı resesif **OTOZOMAL DOMİNANT KALITIM** Genelde yapısal proteinleri kodlayan gen mutasyonlarının kalıtımıdır. Vertikal tipte iletilir (pedigride dikey patern). Cinsiyet farkı gözetmez. Hasta bireyin çocuğuna kalıtımı- tekrarlama riski % 50 dir. Sağlıklı çocuktan kalıtım olmaz (genel olarak). Sperm veya ovumdaki de novo mutasyon sonucu ilk defa oluşabilir (sporadik olgu). Örnekler: Marfan Sendromu, NF1, Huntington koresi Akondroplazi (% 85 spontan mutasyon, yaşlı baba) Tek Gen defektli hastalarda tanı güçlükleri (otozomal dominant ağırlıklı) 1. Ekspresivite değişkenliği: Genetik bir defektin klinikte kendisini gösterme derecesidir. Aynı mutant geni taşıyan aile bireylerinde belirtilerin derecesi ve ortaya çıkış süreleri farklı olur. Örnek: Nörofibromatozis- NF1, TSC. 2. Penetrans yokluğu: Kuşak atlama. Genelde otozomal dominant hastalıkların çoğu full penetrans (% 100 penetrasyon) gösterir. Nadiren bazı hastalıklarda genotipte mutasyonu taşıyan bireyler bazen bunu Fenotipte göstermezler ama sonraki nesillere aktarabilirler. Örn: Split hand – foot deformitesinde % 70 penetrans mevcuttur. Genotipte mutasyonu taşıyanların %30 u hastalığı göstermez fakat kalıtabilirler. 3. Mozaisizm: Bir birey veya dokuda aynı zigottan kaynaklanan fakat genetik yapıları farklı en az iki hücre dizisinin bulunmasıdır. Somatik veya gonadal olabilir. Sağlıklı anne veya babanın bazı gonad hücreleri belli bir otozomal dominant mutasyonu mosaik taşıyorsa gonadal mozaisizm söz konusudur ve hastalık sonraki kuşaklara geçebilir (% 7). Örn: OI 4. Heterojenite: Genetik heterojenite: allelik heterojenite ve non allelik heterojenite (lokus heterojenitesi). Allelik heterojenite: Marfan- Fibrillin geni FBN1, Osteogenezis imperfekta'da COL1A genine ait farklı mutasyonlar olabilir. Lokus heterojenitesi: Tuberoskleroz- TCS da farklı genlere (Tuberin, hamartin) ait mutasyonlar, OI farklı genlere ait mutasyonlar (COL1A, LEPRE1, WNT1, FKBP10 gibi). Noonan- Rassopati spektrumu (PTPN11, KRAS, HRAS, SOS1, BRAF, gibi), EDS (11 tip) Klinik heterojenite: Aynı gene ait farklı mutasyonlar farklı fenotiplere-hastalıklara neden olabilir. Örn: FGFR3 genine ait farklı bölge mutasyonları farklı ağırlıklı iskelet bozukluklarına yol açar. Hipokondroplazi, Akondroplazi ve Tanatoforik displazi 5. Late onset: Genetik hastalığın yaşamın geç döneminde ortaya çıkması. Huntington koresi. Antisipasyon: genetik hastalığın sonraki kuşakta daha erken ortaya çıkması. Miyotonik distrofi. Pleiotropi: Bazı OD genlerin birbirinden farklı organ ve dokularda fenotipler oluşturması. Örn Marfan- FBN1 geni- İskelet, Kalp ve Gözde bulgular **OTOZOMAL RESESİF KALITIM** Genelde enzim- metabolizma bozukluklarında görülen kalıtım tipidir. Pedigride horizontal geçiş söz konusudur (Yatay kalıtım paterni). Cinsiyet farkı gözetmez. Otozomal resesif hastalıklara örnekler: Kistik fibrozis, Fenilketonüri, Orak hücreli anemi, Talasemiler, Hemokromatozis, Spinal kas atrofileri- SMA, Glikojen depo hastalıkları, Mukopolisakkaridozlar, Wilson, Tay-Sachs, Adrenogenital sendrom, Oculocutanöz Albinizm. Bu hastalıklar sıklıkla kardeşlerde ve kuzenlerde görülebilir. Hasta çocuğu olan ailede anne baba zorunlu taşıyıcıdır ve

tekrarlama riski % 25 dir. Bu durumda Fenotipik olarak sağlıklı görülen kardeşlerin de % 50'si taşıyıcıdır. Bunların kan yakını akrabaları ile evlenmesi sonucu (1.kuzende, ortak gen 1/8) sonraki kuşakta homozigoti oranının artması nedeniyle tekrarlama riski, toplumdan rastgele evlenmeye kıyasla artar (Bayes teorisi). Sık görülen otozomal resesif hastalıklarda genel toplumda taşıyıcılık oranı da göreceli yüksektir (Orta Avrupada, Kistik fibroz için 1/25 dir). Heterozigot avantajı: Bazı çevrelerde heterigotların yaşam şansı yüksek olduğundan evrim boyunca o bölgelerde yoğunlukları artmıştır. Örn. Sıtmaya karşı B-Talasemi heterozigotları daha dirençlidir. Akdeniz bölgesinde B-Talasemi heterozigotluğu diğer bölgelere göre yüksektir (Türkiye, Yunanistan Sicilya gibi). Otozomal dominant hastalıklar bütün dünyada genelde aynı sıklıkta görülürken- pangenetik. Otozomal resesif hastalıkların sıklığını etkileyen değişik faktörler vardır (Hardy- Weinberg dengesinin bozulması) Akraba evliliği sıklığını artırır. Kurucu etkisi izolatlarda (coğrafi, dinsel, etnik, göçler) görülebilir. Bazı OR hastalıkların farklı ırk veya etnik kökenlerde görülme oranları belirgin farklıdır. İyi bilinenler: Akdeniz bölgesinde B-Talasemi, FMF, Avrupada CF, Yahudilerde Tay-Sachs, Gauche hastalığı, Siyah ırkta orak hücreli anemi, lipoid proteinozis diğer toplumlara kıyasla daha sıktır. Bunlara Genetik danışmalık için özel taşıyıcı taraması ve prenatal tanı programları gerekir. X ' e bağlı KALITIM X resesif kalıtım: X kromozomu üzerindeki gen mutasyonları sonucu oluşur. örn: Hemofili A ve B, Renk körlüğü, Duchenne musküler distrofi. Pedigrinde eğik/ oblik bir patern görülür. Bütün erkekler bu X-resesif genler için hemizigottur (tek X'leri olduklarından) ve hastadırlar. Kadınlar ise taşıyıcı olur ve fenotipde genelde bir bulgu göstermezler. Bu nedenle aynı sülale içindeki hasta erkekler taşıyıcı kadınlar (anneler) yoluyla akrabadırlar. İzole hasta bir erkeğin annesi 2/3 oranında taşıyıcıdır, 1/3 ünde ise X üzerindeki mutasyon spontan- de novo oluşmuştur (Haldane kuralı) Normal-sağlıklı kadınlarla evlenen hasta erkeklerin oğulları hep sağlıklı, tüm kızları ise taşıyıcı olur. Taşıyıcı bir kadının sağlıklı bir erkekle evlenmesi durumunda oğulların yarısı hasta, kızların yarısı taşıyıcı olur. Kadınlarda Lyon hipotezine göre X lerin yarısı fetal hayatın erken dönemlerinde rastgele inaktive olurlar. Bu inaktivasyonda kaymalar sonucu bazı taşıyıcı kadınlar, kısmi hastalık bulguları gösterebilirler. Bu durum manifest heterozigot olarak açıklanır. X dominant kalıtım: Nadir görülürler. Otozomal dominant kalıtımla karışabilir. Ancak belirtilerin erkeklerde ağır olması ve erkekten erkeğe geçiş olmaması ile ayrılır. Erkekler sıklıkla prenatal dönemde öldüğü için kızlarda bu hastalık daha sık görülür. X-dominanta örnekler: OFD tip1, İnkontinentia pigmenti-İP, D vitaminine dirençli raşitizm, Rett sendromu, Melnick- Needless sendromu gibi. CFND ise tam tersine etkilenmiş kızlar ağır klinik gösterirken, erkeklerde bulgular çok hafiftir. Y ' e bağlı kalıtım: Y kromozomu üzerindeki genlerle ilgilidir. Etkilenmiş fenotip erkektir ve bunu sadece oğullarına geçirir. Örn- erkek infertilitesi, azospermi nedeni olan Y kromozomu delesyonları. Y ilişkili HLA genleri. Cinsiyete sınırlı/ etkilenen kalıtım. Otozomal gen kalıtımının cinsiyetle ilişkisi. OR geçişli virilizan AGS tipleri kızlarda daha belirgindir. OR hemosiderozis homozigot erkeklerde daha ağırdır. OD geçişli presenil alopesi erkekte daha belirgindir, androjenler nedeniyle. Genetik letal: Hasta bireyin fertil olamayıp taşıdığı mutasyonu sonraki kuşağa aktarmamasıdır. Duchenne musküler distrofi, HGPS progeria

MONOGENİK DİYABETE YAKLAŞIM

Damla GÖKŞEN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İlk kez 1960 yılında Stefan S Fajans obez olmayan çocuk ve adolesanlardada hafif diyabetes mellitus (DM) bulguları ve sulfanilüreye yanıtı iyi metabolik kontrol tanımlamıştır. Tip 1 DM ile klinik farkı çok aşık olmasına rağmen bu tanımlanan DM' ün tüm klinik bulgularının açıklanması 15 yıl sonra olabilmış ve 'Maturity Onset of Diabetes of the Young' (MODY) olarak tanımlanmıştır. ADA ve WHO tarafından yapılan son sınıflama ile MODY 'beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluk' grubuna girmiştir. Tüm diyabetlerin % 2-5'ini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda prevalansı çocuklarda 45/1000000, erişkinlerde 100/1000000 olarak bulunmuştur. Olguların % 80'ni Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanısı aldığı göstermiştir. Genetik alt grupların tanımlanması ile tedaviye alınan yanıt nedeni ile önemlidir. Monogenic diyabet; tek gende oluşan bir veya birden fazla mutasyon sonucu gelişen diyabettir. Mutasyon de novo olarak gerçekleşebileceği gibi dominant veya resesif olarak kalıtılabilir. 40tan fazla genetik subtipi tanımlanmıştır. Tanı moleküler genetik testler ile % 1-2 oranında konmaktadır. Çocukluk çağında hemen hemen tüm monogenik diyabetler beta hücre fonksiyonunu kontrol eden gen mutasyonları ile çok nadiren ise insülin direncine yol açan mutasyonlar ile oluşmaktadır. En önemli adım Monogenik Diyabetin tanı olarak düşünülmesidir. Otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olması nedeni ile iyi bir anamnez çok önemlidir. Monogenik diyabet; diyabetli olguların tanılarının içinde buldukları klinik durum ile uyumlu olmadığı her durumda düşünülmelidir. 1) Diyabetlinin yaşı kaç olursa olsun 6 aydan önce tanı almış her diyabetli 2) İlelemeyen ılımlı AKŞ yüksekliği 3) Tip 1 diyabetes mellitus ile uyumlu olmayan klinik bulguların olması a) < 6 aydan önce tanı b) Anne veya babadan birinin etkilenmesi ile birlikte aile öyküsü c) 5 yıldır çok düşük insülin ihtiyacı olan veya olmayan olguda endojen insülin salgısının gösterilmesi (c peptid>200 nmol/l) d) Özellikle tanı sırasında bakılan otoantikör negatifliği 4) Tip 2 diyabetle uyumlu olmayan klinik bulgular; a) Açlık C peptid normal iken insülin direnci olmaması b) Tip 2 DM prevalansı düşük etnik yapı c) Akantozis nigrikans olmaması Bildirilen MODY genleri klasik olarak 6 tane olmakla birlikte son yıllarda çok nadir 13' e kadar ulaşan tipi tanımlanmıştır.

KONJENİTAL JENARALİZE LİPODİSTROFİ (BERARDİNELLİ-SEİP SENDROMU) TANILI ÇOCUK OLGU

Samim Özen¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı, İzmir,

Konjenital Jenaralize Lipodistrofi ya da Berardinelli-Seip Konjenital Lipodistrofi (BSCL) otosomal resesif kalıtılan nadir görülen bir hastalıktır. BSCL'li olgular vücudun tamamında yağ dokusu yokluğu ile karakterizedir. Hastalarda yağ dokusu yokluğuna bağlı karbonhidrat ve lipid metabolizmasında ciddi bozukluklar yanında kardiyomiyopati, hızlanmış büyüme, kemik bozuklukları, siroz, hipernandrojenizm ve bazı olgularda ılımlı mental retardasyon bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda 5.5 yaşında ilen BSCL tanısı konulan hastanın genotip, fenotip ve izlem verileri sunulacaktır. Olgu: Birinci derece kuzen anne-baba akrabalığı olan ve zamanında 1500 gr doğan olgu, doğumda yaşlı yüz görünümü ve ilk kez 6 aylık iken AST, ALT yüksekliği saptanmış. Bir yaşından itibaren de dış merkezde lipodistrofi ön tanısı ile izlenen hasta izlemde siroz saptanması üzerine hastanemize yönlendirildi. İlimli mental retardasyonu olan hastanın fizik bakısında ağırlık: 33.7 kg (SDS: +4.5), boy: 133 cm (SDS: +3.4 SDS), jenaralize yağ dokusu yokluğu, akantozis nigrikans, hipertrikoz, hepatosplenomegali saptandı. Prepubertal olan hastanın penis boyu:9 cm (>90 persentil) bulundu. Laboratuvar değerlendirilmelerinde; AST: 85 U/L, ALT: 214 U/L, ALP: 365 U/L GGT: 85 U/L, T.kolesterol: 261 mg/dl, TG: 185 mg/dl, LDL: 177 mg/dl, HDL: 47 mg/dl saptandı. Serum leptin: 0.1 ng/ml(N: 0.5-3.2), çok düşük bulundu. Açlık kan glukozu: 87 mg/dl, açlık insülin 44.8 mIU/ml, HOMA-IR: 9.5 olan hastanın, kemik yaşı: 10 yaş, ekokardiyografisi normal idi. BSCL2 geninde homozigot IVS4+1 G>A mutasyonu saptanan hastanın anne babası aynı mutasyon için heterozigot olarak bulundu. Omega-3, ursodeoksikolik asit, MCT-oil başlanan olgunun izleminde insülin direnci devamı nedeni ile tedaviye Metformin eklendi. Tedaviye rağmen insülin direnci devam eden, siroz açısından stabil olan olguya leptin analogu (Metreleptin) tedavisi planlandı.

KLİNİSYEN GÖZÜYLE DİYABET

Sevki CETİNKALP¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

Diyabeti klinisyen açısından zor kılan özellikleri nelerdir: • Bilinen en eski hastalık olmasına rağmen kesin tedavisinin bulunamamış olması, • tüm dünyada ve yurdumuzda engellenemeyen bir artış göstermesi, • olumsuz çevresel faktörlerin diyabet gelişimine yol açması, • tanısında ve tanı kriterlerinde halen tartışmaların olması, • ömür boyu süren bir hastalık olması, • sürekli tedavi gerektirmesi, • akut ve kronik komplikasyonlarının olması, • hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltması, • kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olması, • topluma maliyeti yüksek bir hastalık olması, • Her yıl değişen tedavi klavuzları mıdır ? • ??? • ?? • ? - Bu genel maddelerin hangisine kim 'hayır bu sorun değildir !' diyebilir. Diyabetin detayına indikçe, yeni patogenezler keşfedildikçe sorular ve sorunlar daha da artmaktadır. Yeni tanımlar, yeni patogenezler yeni tedavileri gündeme getirmekte midir ? - Getirmektedir. - Öyle ise, yeni tedaviler kesin çözümler sağlamakta mıdır ? - Hayır. - Madem normal düzeylerde olmayan kan glukozu özellikle akut veya kronik komplikasyonları yaratmaktadır; kan glukozunun normal sınırlara gelmesi her şeyi düzeltmesi beklenmez mi ? - Çok mantıklı, beklenir. Ancak her mantıklı bilgi, tıbben doğru olmayabilir. Hele konu diyabet ise, tek düşünce tarzı sizi birçok hataya ve hayal kırıklığına sürükleyebilir. Ne yazık ki, bilgilerimiz (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS) glisemik kontrolün her şey olmadığını, ama bir şey olduğunu işaret ediyor. Üstelik metabolik hafıza hipotezi doğru ise, ilk yıllarda kan şeker regülasyonunun çok önemli olduğu vurgulanmaktadır. - Diyabeti bu kadar zor kılan nedir ? - Diyabette hangi detayı alırsanız alın 'MONO' ile başlayan tanımlamalara çok nadir rastlıyorsunuz. Çünkü diyabette geçerli tanımlamalar 'MULTIPL' ile başlar. 'MONO' ile başlayan varsa, sonuç ya hayal kırıklığıdır ya da bilinmeyen başka mekanizmalar henüz ortaya konmamıştır. Diyabeti her konusuyla zor kılan 'MULTIPL' faktöriyel oluşudur. Diyabetten konuşuyor iseniz, birçok tanım, birçok mekanizma, birçok düşünceye hem sahip hem de açık olmanız gerekmektedir. Diyabet tedavisi basit olamaz. Diyabet tedavisi profesyonel bir yaklaşım ve profesyonel tedavi gerektirmektedir. Diyabeti tedavi eden bir doktor yoktur; birçok doktor vardır. Endokrinolog, diyabetolog, iç hastalıkları uzmanı, aile hekimi, oftalmolog, kardiyolog, diyabetik ayak konusunda uzman ortopedist, vasküler cerrah, dermatolog, infeksiyon hastalıkları uzmanı, nefrolog, nörolog, anestezi uzmanı, kadın-doğum uzmanı, genel cerrah, plastik cerrah, ürolog. Bir diyabetiğe tam teşekküllü bir hastanenin her katında, sorununa çare bulmak için doktora başvururken rast gelebiliriz. Bu sebeple uzmanların koordineli çalışması şarttır. Diyabetli sayısı tüm dünyada ve yurdumuzda korkutucu bir hızla artmaktadır. 2013 yılı IDF verilerine göre şu an dünya da diyabet prevalansı % 8.3'tür. Türkiye de ise, 2010 yılı TURDEP 2 çalışmasına göre %13.7, 2014 yılı CREDIT 2 çalışmasına göre %18.3'tür. Diyabet epidemisini durdurmak için, bilgilerimizi arttırmak ve bunları paylaşmak zorundayız. Güçlükler her zaman olacak; çünkü bu diyabetin doğasında var. Önemli olan bu güçlükleri aşmaya çalışmak ve vazgeçmemek. Hiçbir zaman 'YOLUN SONUNDA MIYIZ' bilemeyeceğiz.

OSTEOPOROZ KLİNİĞİ

Refik TANAKOL¹,

¹Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,

Osteoporoz, kemik gücünün azalması sonucunda kırık riskinin artmasına yol açan, iskelet sisteminin bir hastalığıdır. Günümüzde osteoporozu multipl genetik, fiziksel, hormonal ve nutrisyonel faktörlerle ilgili bir hastalık olarak değerlendirmek gerekir. Kemik gücünün iki bileşeni vardır: 1) Kemik yoğunluğu 2) Kemik kalitesi. Osteoporoz, günlük aktiviteler sırasında minimal travmalarla kırık oluşmasına yol açmaktadır. Kemik kitlesindeki kayıp ve kemik kalitesinin bozulması yaşlanmanın kaçınılmaz sonucudur. Kadınlarda menopoza sonrasında daha çok trabeküler kemik kaybı hızlanır. Yaşla birlikte vertebralara oluşturan plaklar incelmekte ve trabeküllerin birbirleriyle bağlantıları azalmaktadır. Yaşlanma ile horizontal trabeküller, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Osteoporozun en önemli sonucu kırıklardır ve bunların da en önemlisi kalça fraktürleridir. Bütün dünyada yaşlı nüfusun artması ile kalça fraktürü insidensi artmaktadır. Yaşla birlikte osteoporoz prevalansı yükselir. Elli yaş üzerinde her 4 kadından biri, her 8 erkekten biri osteoporotik bulunmaktadır. Gene 50 yaşını geçen beyaz ırka mensup her kadının geri kalan hayatı süresince kalça, omurga veya el bileği kırık riski %40'a ulaşmaktadır. Postmenopozal kadınlarda vertebra kırığı prevalansı %20 olarak bildirilmektedir. Sonuç olarak, beyaz ve sarı ırkta 2 kadından birinde ve sekiz erkekten birinde osteoporozla ilgili kırıklar görülür. Osteoporozun ne kadar tehlikeli bir hastalık olduğunu belirtmek için, altı kadından birinin kalça kırığı geçirme riskine karşılık, 9 kadından birinde meme kanserine yakalanma tehlikesi bulunduğunu söyleyebiliriz. Üstelik kalça kırığından ölme oranı da meme kanserine göre daha yüksektir. Kalça kırığı geçirenlerin %50-60'ı artık eski fonksiyonel kapasitesine ulaşamamakta, %20'si çok uzun süreli bakıma ihtiyaç duymaktadır. Osteoporozla ilgili kırıklar yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmalarının yanı sıra ülkelerin ekonomilerine ağır yük getirmektedir. Osteoporoz vakalarının ancak üçte birine doğru tanı konulabilmekte, osteoporozlu hastaların ancak yedide biri tedavi görmektedir. Osteoporoz gelişiminde birçok faktör dikkate alınmalıdır. Bunlar: 1) Doruk kemik kütlesi: 25-30 yaşlarına kadar ulaşılan maksimum kemik kütlesi 2) Kemik yapım-yıkım döngüsünün (turnover) hızı 3) Kemiğin mikro-mimarisi ve kemik kalitesi: Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler 4) Kemiğin makro-mimarisi: Kemiğin iriliği, femur boynunun uzunluğu, periosteal kemik yapımının endosteal kemik yapım ve yıkımına oranı. Doruk kemik kütlesi esas olarak genetik olarak belirlenmiştir. Kemik kazanımının belirleyicileri heredite, cinsiyet, beslenme (kalsiyum, protein alımı), endokrin faktörler (seks steroidleri, kalsitriol, IGF-I), fizik aktivite ve belli bir vücut kitle indeksine sahip olmaktır. Osteoporoz ya yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorpsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar. Menopozda hızlı kemik kaybının asıl nedeni östrojen eksikliğidir. Menopozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu azalması biraz yavaşlamakla birlikte bütün bir yaşam süresince devam eder. Trabeküllerin perforasyonu ve kaybı ile kemik mikro-mimarisinde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Kemik kaybını artıran başka faktörler de önemlidir. Yoğun sigara içicilerde kemik mineral yoğunluğu düşüktür. Tütün kullananlarda kalça kırığı relatif riski 1.2-1.5 olarak bildirilmektedir. Çünkü tütün, dolaşımdaki östrojenin hızla inaktive olmasına neden olmaktadır. Alkol kullanımı kadın ve erkeklerde kırık riski bakımından önemlidir. Alkolizm genel olarak beslenme yetersizliği, zayıflık, karaciğer hastalığı, malabsorpsiyon, vitamin D yetmezliği, hipogonadizm, hemosideroz, paratiroid disfonksiyonuna sebep olarak kemik kaybına yol açmaktadır. Irklara göre kemik kütlesi değişkenlik göstermektedir. Kalça kırıklarının zencilerde az görülmesinin temel nedenlerinden biri kemik kütlelerinin daha yüksek olmasıdır. Bütün ırklarda vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Hem yağlı vücut kütlelerinin, hem de yağsız vücut kütlelerinin kemik kütlesi üzerine olumlu etkileri olabilir. Obezite osteoporozdan koruyucu bir etki yapmaktadır. Burada kemikler üzerine binen yükün ve yağ dokusunda sentezlenen östrojenin

olumlu etkileri söz konusudur. Kalsiyum alımı doruk kemik kütlesine ulaşılmasında ve ileri yaşlarda kemik kütlesinin korunmasında çok önemli bir yere sahiptir. Yaşlılarda osteoporozun en korkulan komplikasyonu kalça, vertebra ve el bileğindeki kırıklardır. Genellikle kırıklar, denge kaybı sonucunda düşme ile meydana gelmektedir. Bununla beraber vertebra fraktürleri günlük istemli aktiviteler sırasında, düşme olmaksızın da görülebilmektedir. Hastanın anamnezinde geçirilmiş frajilite fraktürü olması osteoporozun önemli bir delilidir. Frajilite fraktürü, normal bir kemiğin kırılmasına yol açamayacak şiddette düşük enerjili bir travmanın, kırığa yol açmasıdır. Kemik fraktürleri gerçekte iki faktöre bağlıdır: 1) Travma 2) Kişiye bağlı risk faktörleri. Burada nöromusküler koordinasyon, denge, görme bozuklukları önem kazanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu da kişisel faktörler arasında sayılabilir. Kemik mineral yoğunluğu, kemiğin bir bütün olarak dayanma gücü hakkında bir fikir verebilmektedir. Osteoporotik kırıkların ortaya çıkmasında bilhassa yaş ve cinsiyet önem kazanmaktadır. Yaşlanma ile birlikte trabeküler mikro-mimaride progresif bir bozulma ortaya çıkar. Trabekül sayısında azalma ile birlikte, trabeküllerin birbirinden ayrılması ve plak perforasyonları en göze çarpan bulgudur. Trabeküler kemik mimarisinde cinsiyete bağlı farklılıklar saptanmamıştır. Buna karşılık horizontal trabekül perforasyonuna eğilim, kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Bu özellik kadınlarda neden daha fazla vertebra fraktürü görüldüğünü izah eder. Erkeklerde gonad fonksiyonlarının kadınlara göre daha geç bozulması erkeklerde kemiklerin daha iyi korunması ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak erkeklerin kemiklerinin daha iri oluşu, kortikal kemik yoğunluğunun 55 yaşından sonra erkeklerde daha yüksek oluşu, vertebradaki trabeküler kemiğin daha yavaş kaybedilmesi, erkeklerin kemiklerinin daha dayanıklı olmasını sağlar. Çeşitli çalışmalar daha önce bir kırık geçirmenin müteakip kırık riskini artırdığını göstermiştir. İlk vertebra fraktürünü takiben bir diğer vertebranın kırılma olasılığı 3-5 kat artabilmektedir. Belki de bir kemikte fraktür görülmesi, o kemikte mevcut olan yapısal bozuklukların bir sonucudur. Muhtemelen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ile gösterilemeyen fakat iskelet mikro-mimarisinde mevcut olan hasarlar, kemiği kırılma hale getirmektedir. Genel sağlık durumu ve kullanılan ilaçlar, başka bir hastalığı olmak kırık riskini yaklaşık 2.6 kat artırmaktadır. Benzodiazepin gibi ilaçlar da düşme sayısını artırarak kırık riskini etkilemektedirler. OSTEOPOROZ KLİNİĞİ: Her hastalıkta olduğu gibi hastanın anamnezi alınır, fizik muayenesi ve biyokimyasal tetkikleri yapılır, kesin tanı konularak uygun tedavi şekli belirlenmeye çalışılır. Ne yazık ki osteoporozun majör klinik bulgusu kırıktır. En ciddi fraktür bölgesi kalça olmakla beraber el bileği ve vertebra kırıkları da ciddi derecede ağrı, deformite ve hareket kısıtlanmasına yol açmaktadır. Ciddi bir travma olmaksızın 50 yaşından sonra meydana gelen herhangi bir kırık durumunda akla osteoporoz gelmelidir. Osteoporozun çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet veya bulgu yoktur. Genellikle ilk belirti sırt ağrısıdır. Bazan bu ağrı birden ve ön belirti olmaksızın başlayabilir. Çok şiddetli olabilir. Genellikle ağır birşey kaldırdıktan sonra ortaya çıkar. Keskin veya yanıcı bir karakterdedir; ağırlık kaldırmakla veya hareketle artmaktadır. Genellikle bu durum vertebrada kompresyon fraktürü olduğunda ortaya çıkar. En çok 12.toraksik veya 1.lomber vertebra etkilenmektedir. Kırık iyileştikten sonra ağrı geçer. Paravertebral kas spazmına bağlı künt ağrı daha uzun süre devam edebilir. Üst üste tekrarlayan vertebra fraktürlerine bağlı deformiteler, dorsal kifoz oluşması (dul kadın kamburu) ve boy kısalması tipiktir. Normal bir insanda boy ile kulaç mesafesi birbirine eşitken, osteoporotik fraktürü olan insanlarda boy, kulaca göre kısalır. Çok ağır vakalarda alt kostalar, iliak kemiğe dayanabilir. Ancak ağrı osteoporozla bağlanmadan önce sistemik veya lokal ağrı nedenleri iyice aranmalıdır. Ağır osteoporozla bağlı kırılma artışı sonucunda, normal kişide kırık oluşturmayacak kadar düşük enerjili bir travma, bu kişilerde kırık oluşturabilir. Çeşitli ciddi hastalıkların osteoporozla yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle özellikle erkek osteoporozunda ve premenopozal dönemdeki osteoporozlu kadınlarda, sekonder osteoporoz nedenleri iyice araştırılmalıdır. Kırıkların komplikasyonu olarak ağrı, deformite, aktivite azalması, hayat kalitesinde düşüş, kalıcı sakatlık ve ölüm meydana gelebilmektedir. Ayrıca deformiteye bağlı restriktif akciğer hastalığı gelişmesi riski göz ardı edilmemelidir. Osteoporoz Tanısı: Kırılma riskini belirleyen iskeletle ilgili olan ve olmayan birçok faktör vardır. Fakat bunlar arasında ölçülebilen ve en önemli olanı, kemik kitlesinin durumudur. Kemik kitle ölçümleri (KMY) hem osteoporoz tanısının konulmasında hem de fraktür riskini

belirlemede en önemli parametredir. KMY’de meydana gelen her 1 SD’lik düşüş kırık riskini iki kat artırır. Böylece osteoporozu olan kişilerde kırık riski en az 4 kat artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hastanın kemik mineral yoğunluğu aynı yaş ve cinsiyetteki normal kişilerin KMY’si ile karşılaştırılır. Hastanın ölçülen T skoru, o kişinin normal genç topluma göre kaç standart sapma (SD) yukarıda veya aşağıda olduğunu belirler. T skorun -1 ile -2,5 arasında olması osteopeni; T skorun -2.5 veya daha altında olması ise osteoporoz olarak tanımlanır. Şiddetli osteoporoz ise hem T skorunun -2,5 dan az olması, hem de birlikte fragilite fraktürünün bulunmasıdır. Osteoartritoz olan yaşlı kişilerde vertebra ölçümleri yanlış sonuç verebilir. İskelet sisteminin belirli bir bölgesinin fraktür riskinin önceden bilinmesinde en önemli bilgiyi o bölgenin KMY’sinin ölçülmesi sağlar. Menopoz döneminde el bileği, vertebra, kalça ölçümleri değerli iken; daha yaşlılarda kalça kırıkları klinik önem kazandığından, femur KMY ölçümleri daha değerlidir. Düz grafilerde kemik kaybı %25-40 seviyelerine ulaşmadan osteoporoz teşhis edilemez. Fakat gene de torakal ve lumbosakral vertebraların lateral ve anteroposterior grafileri çekilmelidir. Radyografilerde en önemli bulgu vertebralarda deformitelerdir. Son plaklarda belirginleşme, vertikal trabekülasyonlarda artma görülebilir. “Balık vertebra” şeklindeki görünüm ilerlemiş osteoporoz bulgusudur. Kompresyon fraktürlerinin olup olmadığı incelenmelidir. Konvansiyonel radyolojik tetkikler osteomalasi, primer hiperparatiroidi, metastatik lezyonları da ayırtmaya yarayabilir. Torakal 6. vertebra üzerinde olan veya vertebranın arka bölümünün daha fazla çökmesi şeklinde görülen kompresyon fraktürleri daha çok habis hastalık metastazlarını akla getirir. Kemik sintigrafisinden de ayırıcı tanıda yararlanılabilir. Primer osteoporoz tanısı konulmadan önce sekonder osteoporoz nedenlerinin dışlanması gereklidir. Bunun için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobün, lökosit ve lökosit formülü, sedimentasyon hızı gibi tetkikler habis hastalıkları ekarte etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili, asit-baz değerlendirilmesi, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, intakt parathormon (PTH), açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, γ GT, serum ve / veya idrar elektroforezi, serum 25OHD vitamin düzeyleri, TSH, serbest T4, T3, LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, idrar kortizolü veya bir gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testi, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı gerek görülen vakalarda yapılmalıdır. REFERANSLAR 1) Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(4):440-6. 2) Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. The impact of nonhip nonvertebral fractures in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2):415-23 3) Gong B, Mandair GS, Wehrli FW, Morris MD. Novel assessment tools for osteoporosis diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):357-65. 4) Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):455-66. 5) Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):686-93. 6) Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing, and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42: 606. 7) Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 2007; 40: 251. 8) SOGC Clinical Practice Guideline. Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update. *J Obstet Gynecol Can* 2006; 28 (1): S95-S112. 9) FRAX™ WHO Risk Assessment Tool. Available www.shef.ac.uk/FRAX. Accessed March 31, 2008. 10) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS PROSPECTIVE STUDY. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-38. 11) Cooper MS. Our approach to osteoporosis screening and treatment needs to change. *CMAJ* 2008, 178 (13) 1683-1684.

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZME KLİNİK VE GENETİK YAKLAŞIM

A.KEMAL TOPALOĞLU¹

¹Cukurova University, Faculty Of Medicine Division Of Pediatric Endocrinology Adana Turkey,

İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH) sıklıkla kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşını doldurmuş, kemik yaşı en az 11 olduğu halde sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olmasıyla birlikte, düşük serum seks steroidleri ve gonadotropin düzeyleri ile karakterize bir klinik tablodur. Ergenliği gecikmiş bir bireyde IHH tanısı koymak uzun süre izlenim ve çok sayıda laboratuvar testinin yapılmasını gerektirebilir. Son yıllarda klinik araştırma ve tanıda kullanımı giderek yaygınlaşan tüm eksom dizilemesi, IHH tanısının zamanında konulmasında ve insan üreme biyolojisinin anlaşılmasında devrim niteliğinde önemli katkılar sağlamaktadır.

TİROİT KANSER VE NODULLERİNE KLİNİK YAKLAŞIM

MEHMET ERDOĞAN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tiroit kanser sıklığının son yıllardaki artış hızı; yaş ve cinsiyet benzer olan diğer herhangi bir kanserden daha hızlı artmaktadır. Kanser sıklığında ki bu artıştan subklinik vakaların erken tanısından kaynaklansa bile, veriler 4 cm den büyük tümörleri de içeren her boyutta ki diferansiye kanserlerin arttığını göstermektedir. Türkiye de kadınlarda en sık görülen 2. kanser tiroit kanserleridir. Tiroit folikül epitelinden kaynaklanan kanserleri üç kategoriye ayırılır; papiller kanser, foliküler kanser ve anaplastik kanser. Papiller ve foliküler kanserler diferansiye tiroit kanserleri olarak değerlendirilirler ve çok sayıda biyolojik farklılıklara rağmen bu tümörler benzer şekilde tedavi edilirler. Çoğu anaplastik kanserler diferansiye tiroit kanserlerden ortaya çıkar. Tiroidin diğer malign hastalıkları; meduller kanser, primer tiroit kenfomasi ve metastazlardır (meme, kolon, renal kanser ve melanom). Meduller kanserler tüm tiroit kanserlerinin %4'ünü oluşturur ve %20-25 genetik geçiş gösterir. Genetik geçişli spesifik sendromlara; tüm dokularda anormal aşırı aktif ret proteinin ekspresyonu ile RET gen germline mutasyonları neden olur. Ailesel özellik gösteren nonmeduller tiroit kanserleri de bulunmaktadır. Tüm kanserlerde olduğu gibi erken tanı ve tedavi önemlidir. Genel popülasyonda ultrasonografi ile %20-76 arasında nodul saptanmaktadır. Palpasyon ile saptanan nodul sıklığı %3-7 dir. Malignite potansiyeli riskini attırdığı düşünülen risk faktörleri; baş boyuna radyasyon öyküsü, meduller tiroid karsinom (MTC)-Multiple Endokrin Neoplazi tip 2 (MEN-2) veya papiller tiroid karsinom aile öyküsünün bulunması, 14 yaşından küçük veya 70 yaşından büyük olma, erkek cinsiyet, büyüyen nodul, solid ve sert olma, servikal adenopati, yapışık nodul ve ısrarlı ses kısıklığı, yutma güçlüğü veya nefes darlığı olması. Malignite ile ilişkili ultrasonografik (USG) özellikleri; hipoekoik olma ve/veya düzensiz kenar, boyu eninden büyük olma, mikrokalsifikasyon ve kaotik nodül içi kanlanma olmasıdır. İnsidental olarak PET-BT de saptanan FDG tutulumu olan noduller yüksek malignite riskine neden olduğundan USG ile değerlendirme ve ilave olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmalıdır. Tiroit nodullerinde laboratuvar değerlendirmede serum TSH ölçümü her zaman yapılmaz. TSH yüksek ise FT4 ve TPOAb ölçülmelidir. TSH referans değerlerin altında olan hastalarda TRAb ölçümü yapılmalıdır. Kalsitonin ölçümü; aile öyküsünün olması veya MTC veya MEN-2 şüphesi olması durumunda zorunludur. Tiroit sintigrafisi Noduler guatr veya MNG' da TSH baskılı ise uygulanmalıdır. Tiroit nodullerinin klinik yönetimi; USG ve İİAB ile birlikte olmalıdır. Günümüzde İİAB, tiroit nodullerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesinde en etkili yöntemdir. İİAB sonuçları; çoğu (%60-80) benign olarak raporlanır, geriye kalanlar %10-20 foliküler lezyon/neoplazi, %3.5 ile %10 maligndir, %2.5 ile %10 kuşkuludur ve %10-15 nondiagnostiktir. Eğer Başlangıçta İİAB nondagnostik ise İİAB USG eşliğinde tekrarlanmalıdır. Foliküler lezyonlarda İİAB tekrarı önerilmez ek fayda sağlamaz. Moleküler ve histokimyasal markırların rutin bakılması önerilmez seçilmiş vakalarda kullanılabilir. İndeterminate sitolojilerde BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPARGama veya galactin-3 gibi moleküler markırlar kullanılabilir. Kuşkulu nodüllerde cerrahi önerilir. İİAB'si malign olan nodüller; diferansiye tiroit karsinom ise opere edilir. Anaplastik karsinom, lenfoma ve metatatik lezyonda cerrahi öncesinde ileri inceleme önerilir. Serum troglobulin düzeyi diferansiye tiroit kanser takibinde 6-12 ayda bir ölçülmelidir. Meduller tiroit kanserde operasyon sonrası 2-3. ayda CEA ve kalsitonin ölçümü yapılmalıdır. Risk altındaki aile bireylerini taramak için RET proto-onkogenin germline mutasyonu testi yapılmalıdır. Cerrahi DTC'da esas tedavidir, bunu Radyoaktif iyot ve tiroksin (T4) tedavi izler. MTC' da asıl tedavi geniş ve titiz cerrahidir. Radyoterapinin rolü sınırlıdır. Semptomatik tekrarlayan tiroit kanserlerinde Radyoterapi tek başına veya cerrahi veya Kemoterapi ile birlikte verilebilir.

OSTEOPOROZA GENETİK YAKLAŞIM

YASEMİN ALANAY¹,

¹ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Osteoporoz, dünya genelinde en sık rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. En önemli yansıması düşük enerjili travma sonrası kırıktır. Altmış yaş üzerindeki kadınların yaklaşık yarısında, erkeklerin ise dörtte birinde kalan ömürlerinde ortaya çıkması beklenmektedir. Cerrahi müdahale, kırık sonrası bakım ve rehabilitasyon nedeniyle ABD, İngiltere gibi ülkelerde ekonomiye yılda milyarlarca dolar maliyete neden olmaktadır. Sık rastlanan pek çok hastalık gibi osteoporoz da genetik olarak “kompleks hastalıklar” grubundadır. Yani, küçük etkilere sahip çok sayıda gen fenotipin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Osteoporotik bir kırığın gelişeceğine dair en kuvvetli göstergeler yaş, öncesinde kırık olması ve düşük kemik mineral dansitesidir (KMD). Osteoporoz aynı zamanda ailesel bir hastalıktır. Osteoporotik kırığı olan kişilerin çocuklarının kırık yatkınlığı fazla, KMDleri düşüktür. KMDsi düşük birinin kardeşinde de düşük KMD saptanması cinsiyetten bağımsız bir şekilde toplum riskinin 6 katıdır. KMD %60-90 oranında kalıtsaldır. Benzer bir kalıtsallık kırık riski, kemik turnover ve kemik geometrisi için de geçerlidir. KMD çevresel etkilerden ve yaştan da etkilenmektedir. Bugüne kadar kırıklarla ilgili genom çalışmalarında saptanan yatkınlık lokuslarının tamamı KMD ile ilişkilidir. Kompleks hastalıkların genetik nedenlerini aydınlatmaya yönelik çalışmalarla (GWAS-genom boyu assosiyasyon çalışmaları) bugün genomda 60tan fazla lokusun KMD ile 15 kadar lokusun kırık riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu bilgi osteoporoz tedavisinde yeni ufuklar açmışsa da hastalık ortaya çıkmadan önlemesine yönelik uygulama hala sınırlıdır. Osteoporozla yatkınlık yapan lokusların bilinmesi klinikte hala KMD ölçümünün ve klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesinden daha ileri bir öngörü sağlamasa da; tüm ekzom dizilemenin, hatta tüm genom dizilemenin mümkün ve ulaşılabilir olduğu yakın gelecekte, kişiye özel yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakogenomik uygulamalarla uygulama alanı bulması beklenebilir.

TİROİD KANSER VE NODÜLLERİNE GENETİK YAKLAŞIM

Ajlan TÜKÜN¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Tiroid tümörleri, yıllık endokrin organlara ait kanser ölümlerinin çoğundan sorumludur ve ülkemizde kadınlarda sıklığı tüm kanserler içinde üçüncü sırada yer alır. Bu tümörlerin % 90'ı folliküler hücrelerden köken alırken, geri kalanı kalsitonin üreten C hücreleri veya diğer hücre tiplerinden kaynaklanmaktadır.1 Anaplastik tiroid kanserleri tüm kanserler içinde en kötü seyirliisidir, ancak ender görülür. Tiroidin anaplastik kanserlerine P53 geninin işlev kaybına yol açan mutasyonları eşlik eder. Diferansiye (papiller ve folliküler) tiroid kanserleri yavaş ilerler ve sağ kalımları uzundur. Tüm olguların %75'i papiller (PTC), %20'si ise folliküler (FTC) kanser olgularıdır. Papiller veya folliküler tiroid kanserlerinin erken evresinde prognozu belirleyebilecek klonal mutasyonlar saptanmaktadır. PTC'lerde %45 oranında BRAF mutasyonları görülür. Genellikle erken dönemde gözlenen bu değişim, kötü prognoz belirteçidir. Farklı mutasyonlar gözlenmesine rağmen, mutasyonların %90'ını V600E (T1799A) oluşturur. PTC'in %20'sinde 10q11.2'de yer alan ve MAPK yolağında işlev gören RET geni ile PTC geni füzyonları %5-10'unda ise NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) geninin yeniden düzenlenmeleri gözlenir. RAS ailesi üyelerinin (HRAS, NRAS, KRAS) 12 ve 61. kodon mutasyonları ise PTC olgularında %10-20 oranında saptanır.2 FTC'li olguların yarısında RAS mutasyonları (en sık NRAS geninde) gözlenir.3 Bunun yanında, t(2;3)(q13;p25) sonucu gelişen PAX8-PPAR γ 1 füzyon geni de FTC'lerde %35-45 arasında bulunur. Bu mutasyon, karsinogenezisin erken evresinde görülür ve sürecin ilerlemesi diğer mutasyonların varlığına bağlıdır. Bunların yanında, ARH1 geninin kaybı ya da promotor hipermetilasyonu ile susturulması da FTC patogenezinde adenomdan kansere ilerleme sürecinde etkilidir.2,3 Özellikle metastatik diferansiye tiroid kanserleri için günümüzde genel etkili reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (RTKi) veya selektif BRAF RTKi gibi hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanılmaya başlanması, tedavi seçimindeki rolü nedeni ile de moleküler testlerin önemini arttırmaktadır. Kalıtsal tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur ve genellikle medullar (MTK) tiptedir. Bunlar, Multiple Endokrin Neoplazi olarak adlandırılan MEN sendromlarının bir bileşeni olarak karşımıza çıkar. MEN1 sendromu çok ender görülür ve 11q23'te lokalize olan MEN1 geni mutasyonları ile gelişir. Ailesel multiple endokrin neoplazi tip 2'de (MEN2) ise %95 sıklıkta 10q11.2'de yerleşik olan RET geni mutasyonları bulunur. Aynı mutasyonlar ailesel olmayan MTC'de de saptanır.4 Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2'nin (MEN2) ve medüller tiroid kanseri (MTC) tüm ailesel formları otozomal dominant geçiş gösterir. MTC, MEN2A olgularının hemen hemen tümünde gözlenmekte ve günümüzde MEN2A'nın bir varyantı olarak değerlendirilmektedir. RET onkogeni mutasyonları MEN2A'da %95, MTC'de %88 oranında saptanır.4,5 RET geninin özellikle ekstraselüler domaini kodlayan 10, 11 ve 13. ekzonundaki mutasyonları MEN2A ve ailesel MTC, 14-16. ekzonlarındaki mutasyonları ise MEN2B ile ilişkilidir.4 Kodon 918 mutasyonları reseptörün tirozin kinaz aktivitesini arttırmakta ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Kodon 918, kodon 833 mutasyonu taşıyan veya "compound" heterozigot (804/805, 804/806, 804/904 kodonları) olan MEN2B hastalarında hayatın ilk yılında veya tanı aldığı anda profilaktik total tiroidektomi yapılması önerilmektedir.6 Kalıtsal MTC sendromu tanısını yeteri kadar erken alan özellikle kodon 609, 611, 618, 620, 630 veya 634 mutasyonu bulunanlarda; 5 yaşında ya da mutasyon tanımlandığı anda profilaktik total tiroidektomi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.6 MTC letalitesi daha düşük gözlendiği için, kodon 768, 790, 791, 804 veya 891 mutasyonu taşıyan bireylerde yıllık US ve bazal kalsitonin seviyesi ile izlem önerilmektedir. Sporadik MTC'lerin yaklaşık %6'sında da RET mutasyonları saptanmaktadır. Bu nedenle yeni tanı koyulan tüm sporadik MTC olgularında da RET mutasyonu araştırılması ve aile riski belirlenmesi için genetik danışmanlığa yönlendirme önerilmektedir.7 11, 13 ve 16. ekzonlarındaki somatik mutasyonlar ise sporadik MTC'den sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda tanımlanan paratiroid ve hipofiz tümörleri

ile seyreden Multiple Endokrin Neoplazi Tip 4'ten ise (MEN2) 12p13'de yerleşik olan CDKN1B geni mutasyonları sorumlu tutulmaktadır.5 Burada özetlenen sık görülenlerin yanı sıra değişik genetik belirteçler tanımlanmaya devam etmektedir. Moleküler genetik alanında hızla biriken veriler ve teknolojik ilerleme, günümüzde kanser gelişiminde rol oynayan birçok genin tanımlanmasını sağlamıştır. Hücre siklusunu yöneten ana yollardaki genlerin temel olarak etkili olduğu bu süreçler artık yolak patolojisi olarak değerlendirilmektedir. Son dekad içinde geliştirilmiş olan array ve yeni nesil dizi analizi gibi yüksek hızlı ve yüksek veri çıkışı sistemler sayesinde, çok yakın gelecekte bu yolların tümüyle incelenebileceği tanı araçlarının hızla kullanıma gireceği düşünülmektedir. Bu gelişmelerin; tedavi hedeflerinin hastalığın daha erken dönemlerinde belirlenmesini sağlayarak hedefe yönelik bireyselleştirilmiş tedavinin yaygınlaşmasına olanak tanınması beklenmektedir. Kaynaklar: 1.Handkiewicz-Junak, D. , A. Czarniecka , and B. Jarzab . Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: current status and future directions. Mol Cell Endocrinol 2010;322:8–28. 2.Rodrigues HG, DE Pontes AA, Adan LF.Contribution of the BRAF oncogene in the pre-operative phase of thyroid carcinoma. Oncol Lett. 2013 Jul;6(1):191-196. 3.Sadow PM, Heinrich MC, Corless CL, Fletcher JA, Nosé V.Absence of BRAF, NRAS, KRAS, HRAS mutations, and RET/PTC gene rearrangements distinguishes dominant nodules in Hashimoto thyroiditis from papillary thyroid carcinomas. Endocr Pathol. 2010 Jun;21(2):73-9. 4.Kloos RT, Eng C, Evans DB et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565-612 5.Walls GV. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. Semin Pediatr Surg. 2014 Apr;23(2):96-101. 6.NCCN Practice Guidelines in Oncology v. 2.2014: Thyroid Carcinoma 7.Romei C, Tacito A, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Viola D, Matrone A, Biagini A, Casella F, Ciampi R, Materazzi G, Miccoli P, Torregrossa L, Ugolini C, Basolo F, Vitti P, Elisei R. Twenty years of lesson learning: how does the RET genetic screening test impact the clinical management of medullary thyroid cancer? Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec 2. doi: 10.1111/cen.12686

ENDOKRİN BOZUCULAR VE EPİGENETİK

Özgür ÇOĞULU¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Endokrin Bozucular ve Epigenetik Prof. Dr. Özgür Çoğulu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Kirlenen Dünya Dünyamız, teknolojideki gelişmelere paralel olarak her geçen gün gittikçe kirlenmektedir. 16-17. yüzyıllarda başlayan kimyasal devrimi takiben insan ürünü binlerce kimyasal madde günlük hayatımıza girmiştir. Son 20-30 yılda istatistiksel verilere bakıldığında üreme sorunları, infertilite, doğumsal defektler, kanserler gibi sağlık sorunlarında büyük oranda artış tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra yaban hayatına ilişkin yapılan gözlemler de bazı canlıların nesillerinin tükenme sınırına geldiğini göstermektedir. 1990'lı yılların başında araştırmacılar bazı kimyasal maddelerin endojen hormonları taklit edebilme kapasitesinde olduğunu ve bu maddelerin plasenta ve beyin omurilik bariyerini geçerek insan gelişimi üzerine olumsuz etkilerde bulunabildiğini ortaya koymuşlardır (1). Bu tespitleri takip eden yıllarda farklı başlıklar altında (çevresel hormonlar, hormon aktif ajanlar, çevresel ajanlar, xenoestrogenler) bu kimyasallara toplumların ilgisi çekilmeye çalışılmıştır. Günümüzde insan sağlığı ve yabani hayat için risk oluşturabilecek sayıları 80.000 üzerinde insan yapımı kimyasal madde bulunmaktadır (2). Bunların çok az bir kısmı üzerinde araştırmalar ve taramalar yapılmış ve bazılarının sağlığımız üzerine endokrin sistem yoluyla olumsuz etkileri yani toksik oldukları ortaya konmuştur. 2012 yılında yayınlanan ve Endokrin Bozucu Kimyasallar üzerine yapılan bir bildiriye bu maddeler şu şekilde tanımlanmaktadır; “Endokrin Bozucu Madde, sağlıklı bir organizmada ya da bu organizmanın sonraki nesillerinde ya da alt gruplarında endokrin sistemin fonksiyonlarını bozarak olumsuz etki gösteren dışarıdan alınan madde ya da karışımdır”. Doğada çok sayıda insan ürünü kimyasal madde yabani hayata ve insan sağlığına tehdit oluşturma kapasitesine sahipken literatürde 1000'in üzerinde doğal ya da sentetik olarak oluşturulmuş maddenin zayıf hormon benzeri etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (3). Bununla birlikte bu maddelerin tamamının sağlığımız üzerine sadece endokrin sistem yoluyla olumsuz etki gösterdiği söylenemez, ayrıca üretkenlik, troid fonksiyonu, beyin işlevleri, insülin ve şeker metabolizması ve obezite üzerine de olumsuz etkilerini gösteren gittikçe artan sayıda çalışma bildirilmektedir. Günlük hayatımızda çok sık karşılaşabileceğimiz bu kimyasal maddelerden neden endişe duymamız gerekmektedir? Bu sorunun yanıtı dünya üzerinde yaşayan farklı toplumlardan gittikçe artan sayıda insan ve yaban hayatına ilişkin bildirilen yayınlardır. Gittikçe artan sayıda görülen endokrin kanserler, fertilite sorunları, davranış bozuklukları, otoimmün hastalıklar bu konunun ciddi olarak ele alınmasına yol açmıştır (4). Yine bazı hayvan türlerinin sayısında azalmalar görülmesi ve nesillerinin devamının tehdit altında olması, bu maddelerle yapılan deneysel hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında gözlenen olumsuz etkiler, bu maddelerin insan sağlığına olumsuz etkileri olduğunu destekleyen bilgilerdir. Endokrin bozucular (EB) hayatın her döneminde olumsuz etki gösterebilirken özellikle bazı dönemlerde bu etkileri çok yüksektir. Endokrin Bozucuların en ciddi etkileri fetal gelişim evresi ve ergenlik döneminde karşılaşılarda görülmektedir (5). Bu dönemlerde EB'lerle karşılaşmalar yukarıda da belirtildiği gibi fertilite sorunlarına, obesiteye, diabet, kanser, otoimmün hastalıklara, Parkinson ya da Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara, enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ayrıca doğumsal defektler, davranış bozuklukları ve öğrenme güçlükleri gibi klinik bozuklukların gelişimine neden olmaktadır. EB'lerin etkileri türe, yaşa, cinsiyete, EB'nun maruz kalınan miktarına, süresine ve zamanlamaya bağlı olarak değişir. Birey ne kadar genç yaşta bu kimyasala maruz kalırsa etki o derece şiddetlidir. Dolayısıyla prenatal dönem, yenidoğan dönemi ve ergenlik insan sağlığına olumsuz etkileri bakımından en hassas dönemlerdir (6). Hipospadi, kriptorşidizm, doğumsal defektler EB'lerle ilişkilendirilen anomalilerden en göze çarpanlarıdır. Bununla birlikte özellikle prenatal dönemde fetüse olan etki uterus ve plasenta tarafından bir düzeye

kadar tampon edilmeye çalışılır (7). Bu dönemlerde organların immatür yapıları, kan-beyin bariyeri ve organizmanın detoksifikasyon mekanizmaları, fizyolojik gelişiminin devam ediyor olması gibi faktörler bu durumun ortaya çıkmasında en önemli rol oynayan özelliklerdir. Öte yandan erişkin bireylere göre küçük yaşlarda vücut yapısı ve içeriğinin farklı olması nedeniyle EB'ların organizmadaki konsantrasyonları daha yüksek düzeydedir. Küçük yaşlarda maruziyete bağlı olumsuz etkiler ileri yaşlarda ve birey büyüdükçe karşımıza çıkar. EB maruziyetinde en önemli karşılaşma yolları en yüksek oranda deri yoluyla olmak üzere ağız, inhalasyon ya da oküler yollardır. Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları EB'nin neden olduğu sağlık sorunlarında mekanizma tam açık değildir, ancak yapılan çalışmalarda etkilerini direkt ya da dolaylı olarak gösterdikleri saptanmıştır (8). Direkt yolda endokrin bezlerden hormon üretimi ya da bu bezlerdeki hormon metabolizması değiştirilerek, ya da hedef dokularda bu hormonların etkilerinin azaltılarak hücreler, dokular ya da organlar içinde gerçekleşen fizyolojik olayların etkilenmesi söz konusudur. Dolaylı yolda ise bu maddeler genom ya da epigenomda değişikliklere neden olurlar (9). Bu durumda gen ekspresyonu olumsuz etkilenir. Yapılan çalışmalarda özellikle epigenomik etkilenmenin oldukça önemli düzeyde olduğu saptanmıştır. Epigenom epigenetikten oluşmaktadır (10). Epigenetik ise DNA dizisinde değişiklik olmaksızın meydana gelen gen fonksiyon değişikliklerine verilen tanımlamadır (11,12). Bir başka ifade ile epigenetik etki kromatin düzeyinde yapısal ve organizasyon değişikliğidir (13). DNA metilasyonu, histon değişiklikleri ve kodlama yapmayan RNA molekülleri 3 ana epigenetik mekanizmayı oluşturur. Embriyonik dönemde ve fetal gelişim sırasında epigenetik özelliklerin tamamına yakını silinir ve tekrar programlanır (14). Epigenetik etkiler gen fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli role sahiptirler. Epigenetik etki kısa dönem içinde organizmanın gelişimi ve fonksiyonları üzerinden ya da uzun dönemde etkilerine bağlı değişimlerin birikimine paralel olarak fenotipi değiştirir. İlginç olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda epigenetik bilginin sonraki nesillere de aktarıldığı gösterilmiştir. Bu durum nesillerarası (transgenerational) etki olarak ifade edilir (7). Yani bireyin epigenetik özelliğinin en az 3 nesil sonra da etkene maruz kalınmadığı halde etkisini göstermesidir ki bu bilgi epigenetik hakkında uzun yıllardan beri oluşmuş olan bilgi birikimine aykırı bir bilgidir. Bu durumda fizyolojik bir fenotip ya da hastalık germ hücreleri aracılığıyla çevresel ajan ya da EB ile karşılaşmadığı halde sonraki nesile/lere geçebilmektedir (10). Ancak her epigenetik etkinin transgenerational etkisi olduğu düşünülmemelidir (7). Endokrin Bozucular EB'lar doğal ya da sentetik olabilirler. Doğal olanlara örnek olarak fitoöstrojenler ve fungal östrojenler verilebilir. Sentetik olarak hormonlar, pestisidler, endüstriyel ajanlar, ilaçlar ve organik kirleticiler sayılabilir. Etki mekanizmalarına göre en sık görülen EB'lar östrojenik benzeri etki gösterenler (genistein, fitoöstrojenler), antiöstrojenik, anti-androjenler (flutamide, hydroxyflutamide, vinclozolin, phthalates, dichlorodiphenyl dichloroethylene), progesteronlar, tirotoksik ajanlar, metaller, aril hidrokarbon reseptör agonistleri (dioksinler, polychlorinated biphenyller) ve retinoidler olarak sayılabilir (9,15). Kimyasal yapılarına göre ise poliklorlu bifeniller, organobromin bileşikler, plastikleştiriciler, pestisidler, poliflorlu bileşikler, parabenler, organik solventler, doğal bitki bileşenleri, dietilstilbestrol, metaller, farmakolojik ajanlar ve deterjanlar olarak sıralamak mümkündür. Bu kimyasalların ana kaynakları ise gıdalar, bu gıdaları içeren kaplar, kontamine ev tozları, böcek ilaçları, kozmetikler, endüstriyel ajanlar ve mesleki ajanlardır (16,17,18). Bu kaynakların günlük hayatımızdaki örnekleri olarak içecek ve gıdaları içeren koruyucu kaplarda bulunan polikarbon plastikler, metal kaplar içindeki tutkal reçineler, ısıya dayanıklı kağıtlardaki boyalar, tekstil ürünleri, tıbbi, dental ya da besinlerde yer alan katkı maddeleri ve sentetik östrojenler sayılabilir (17,19). Sonuç olarak tüm bu kimyasal maddeler insan ve yaban hayatına olumsuz etkileri açısından taranmalıdır. EB'larla ilgili yapılan çalışmalar ve taramalar toksigenomik başlığı altında genomik, metabolomik, proteomik, nörotoksik ve nöroinformatik, insiliko çalışmaları kapsamalı ve insan ve çevre sağlığı bakımından bu maddelerin riskleri ortaya konmalıdır (9). Bu yaklaşım ülkelerarası işbirliği başta olmak üzere tarama ve risk değerlendirmesi yöntemlerinin geliştirilmesini ve bu kimyasallarla maruziyetin olabildiğince azaltılmasını gerektirir. Kaynaklar 1. Colborn, Theo and Coralie Clement, Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection, Volume XXI, Advances in Modern Environmental Toxicology, Princeton Scientific Publishing Co., Inc., Princeton,

NJ, 1992 2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 2009, 30:293-342. 3. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicol Lett*. 2013;223:295-305. 4. Bergman A. State of Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012 report. 5. Crews D, Gillette R, Miller-Crews I, Gore AC, Skinner MK. Nature, Nurture and Epigenetics *Mol Cell Endocrinol*. 2014;398:42-52. 6. Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:629-47. 7. Guerrero-Bosagna C, Valladares L. Endocrine-Disrupting Chemicals From Basic Research to Clinical Practice. Ed. Gore AC, Endocrine disrupters, Epigenetically induced changes, and transgenerational transmission of characters and epigenetic states. Humana Press Inc., Totawa, NJ, 2007, pp. 175-192. 8. Greally JM. Endocrine Disruptors And The Epigenome, OECD review: July 2011. 9. Philips KP, Foster WG. Key Developments in Endocrine Disrupter Research and Human Health *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11:322-44. 10. Skinner MK. Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 2):48R-50R. 11. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas*. 2010;66:236-241. 12. Meeker JD, Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:E1-7. 13. Liyanage VR, Jarmasz JS, Murugesan N, Del Bigio MR, Rastegar M, Davie JR. DNA modifications: function and applications in normal and disease States. *Biology (Basel)*. 2014;3:670-723. 14. Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec No 1:R47-58. 15. Guerrero-Bosagna C, Valladares L. Endocrine-Disrupting Chemicals From Basic Research to Clinical Practice. Ed. Gore AC, Endocrine-Disrupting Chemicals and the Brain. Humana Press Inc., Totawa, NJ, 2007, pp. 63-110. 16. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calzà L, Dessì-Fulgheri F, Fernández M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behavior and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol*. 2012;24:144-59. 17. Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and Pesticides. *Toxicology*. 2013;307:35-41. 18. Silins I, Högberg J. Combined Toxic Exposures and Human Health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:629-47. 19. Faniband M, Lindh CH, Jönsson BAG. Human biological monitoring of suspected endocrine-disrupting compounds. *Asian J Androl*. 2014;16:5-16.

CİNSİYET GELİŞİMİNDE ETKİLİ GENETİK MEKANİZMALAR VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Hatice ILGIN RUHİ,

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Seksüel gelişim son derece karmaşık bir süreçtir. Bu süreçteki aksamalar cinsiyet gelişim bozuklukları (DSDs) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklar kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu doğumsal durumlar olarak tanımlanmaktadır ve ılımlı hipospadias, kuşkulu genitalya, gonadal disgenezis ve sex reversal gibi geniş bir fenotipik spektrum içerirler. Erkek ya da kadın gelişimi genetik olarak belirlenmektedir. Gonad gelişimi ile birlikte seksüel farklılaşma devam eder ve hem iç hem de dış genital organlar oluşturulur. Bu süreçler genlerin etkileri altında sürdürülmektedir ve bu genler DSDs hastalarında yapılan çalışılmalarla ortaya konmaktadır. Genetik teknolojilerdeki inanılmaz gelişmelerle cinsiyet gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar açıklığa kavuşturulmaktadır. Buna rağmen, özgün moleküler tanı hastaların sadece %20'sinde yapılabilmektedir. Bugün, bu durum genetik teknolojilerin gelişimiyle değişme eğilimindedir. Array-CGH ve NGS gibi multigenik tanısal taramalar ve genom boyu yaklaşımlar DSDs'li hastaların tanısında kullanılabilir. Böylelikle, DSDs'li daha çok hastanın tanısı moleküler düzeyde konulabilir ve prognostik çıkarımlar ile uzun süreli izlemler daha iyi düzeyde yapılabilir. Bu sunum, cinsiyet gelişiminin genetik mekanizmalarını ve güncel yaklaşımları detaylandıracak bir kapsamda yapılacaktır.

AİLESEL AKROMEGALİ

Sema YARMAN¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD.,

Familial Acromegaly The majority of pituitary adenomas occur sporadically, however, familial adenomas account for 3-5% of all pituitary adenomas. Familial GH-secreting pituitary adenoma (also known as familial somatotropinoma or familial acromegaly) is a rare clinical entity. Familial GH-secreting pituitary adenoma is associated with three separate clinical syndromes: multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1); Carney complex (CNC); and isolated familial somatotropinoma (IFS) which is included in the spectrum of familial isolated pituitary adenoma (FIPA). Mutations in MEN1 and the protein kinase A regulatory subunit 1 (PRKAR1A) genes are found in the majority of MEN1 and CNC patients, respectively. The MEN-1 gene, which codes for the nuclear protein, menin, has been identified and a large number of inactivating mutations have been recognized in MEN-1. Pituitary tumor types in MEN-1 are similar to those occurring sporadically, and only about 10% are growth hormone (GH)-secreting adenomas (somatotropinomas). The gene associated with CNC codes for the protein kinase A regulatory subunit 1, inactivation of which leads to enhanced activity of the GH-releasing hormone-induced signal transduction pathway. This pathway exerts proliferative effects in somatotropes. Therefore, pituitary hyperplasia is common in CNC. In the late 1990s, a clinical condition called familial isolated pituitary adenoma (FIPA) classified with two or more pituitary adenomas of any type in a family that were unrelated to MEN1 or CNC. After that, FIPA is an increasingly recognized autosomal dominant disease with low or variable penetrance, caused by heterozygous germline mutations of the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. FIPA families comprise approximately 2% of pituitary adenomas and represent a clinical entity with homogeneous (such as isolated familial somatotropinoma, IFS) or heterogeneous pituitary adenoma types occurring within the same kindred. IFS accounts for 18% of familial isolated pituitary adenoma cases. The aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene is involved in about 15% of FIPAs, in about 50% of IFS, and in a small proportion of acromegalic patients with sporadic presentation. Familial acromegaly and gigantism only account for a very tiny proportion of all pituitary adenomas, but AIP mutations are very common in gigantism. Goliath is a giant first defined in the Bible, and a literal interpretation of the verses suggests that his brother and three sons were also of giant stature. In addition, the Hugo brothers, also known in France as “the Giants of the Alps”, were two famous giants at the end of the 20th century. Interestingly, Goliath's family tree and Hugo brothers are suggestive of a hereditary autosomal dominant pituitary gene, such as AIP, causing early onset and familial acromegaly or gigantism. Recently, the research team extracted and analyzed the DNA from the skeleton of an 18 th-century acromegaly patient, Charles Bryne (1761-1783), so-called “Irish Giant”, and identified a specific germline mutation in the AIP gene. It is now discovered that the same AIP mutation has been passed on from him to four Northern Irish families who presented with gigantism, acromegaly, or prolactinoma. Evidence suggests that, especially in MEN1 and FIPA, tumors are more aggressive and affect patients at a younger age, therefore justifying the importance of early diagnosis which allows prevention of excessive growth. Ailesel Akromegali Hipofiz adenomlarının çoğu sporadik olmakla birlikte ailesel adenomlar tüm hipofiz adenomlarının %3-5 'ini oluşturur. Ailevi büyüme hormonu (BH)-salgılayan hipofiz adenomu (ailesel somatotropinoma veya ailevi akromegali olarak da bilinir) nadir görülen bir klinik tablodur. Ailesel somatotropinoma üç ayrı klinik sendrom olan multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1), Carney Complex (CNC) ve ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) içinde yer alan izole ailevi somatotropinoma (IFS) ile birlikte dir. MEN1 ve protein kinase A regulatory subunit 1 (PRKAR1A) genlerindeki mutasyonlar sırasıyla MEN 1 ve CNC hastaların çoğunda bulunmaktadır. MEN-1'de nükleer protein olan menin'i kodlayan MEN-1

geninde çok sayıda inaktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır. MEN-1 deki hipofiz tümör tipleri sporadik olanlara benzer ve yaklaşık % 10'u sadece büyüme hormonu (BH) salgılayan adenomdur (somatotropinoma). CNC ile ilişkili "protein kinase A regulatory subunit 1; PRKAR1A" i kodlayan genin inaktivasyonu BH-salgılayan hormonun başlattığı sinyal ileti yolu aktivitesinde artışa yol açar. Bu ileti yolu somatotropların proliferasyonuna yol açar. Bu nedenle CNC' de hipofiz hiperplazisi sıktr. 1990 'ların sonlarında, MEN1 veya CNC ile ilişkisi olmayan, iki veya daha fazla herhangi bir hipofiz adenomu bulunduran ailevi izole hipofiz adenomu (FIPA) denilen bir klinik tablo tanımlanmıştır. Bundan sonra AIP gende germline heterozigot mutasyonun neden olduğu düşük veya değişken penetranslı otosomal dominant bir hastalık olan FIPA daha çok tanınmaya başlanmıştır. FIPA aileleri hipofiz adenomlarının yaklaşık % 2'ni oluşturur ve aynı akrabalar içinde homojen (örneğin IFS gibi) ya da heterojen hipofiz adenomu türlerini kapsayan bir klinik tablodur. FIPA'ların % 18 'ini IFS oluşturur. AIP gen FIPA'ların yaklaşık %15'inde, IFS olgularının yaklaşık % 50'sinde ve sporadik akromegalilerin küçük bir bölümünde işe katılır. Ailesel akromegali ve jigantizm tüm hipofiz adenomlarının sadece çok küçük bir kısmında görülür ancak AIP mutasyonları jigantizmde çok daha sıktr. Goliat İncil'de ilk tanımlanan jigant olup ayetlerin edebi yorumunda erkek kardeşi ve üç oğluda dev yapılıdır. Ayrıca 20. yüzyılın sonunda Hugo kardeşler Fransa'da "Alplerin Devleri" olarak bilinen iki ünlü jigant'tır. İlginç olarak Goliath'ların soyağacı ve Hugo kardeşler erken başlangıçlı ve ailesel akromegali veya gigantizm nedeniyle AIP gen gibi kalıtsal otozomal dominant bir hipofiz geni düşündürmektedir. Son zamanlarda, bir araştırma grubu 18.yy'da bir akromegali olan "İrlanda'lı dev Charles Bryne" nın iskeletinden DNA izole ederek analiz etmişler ve AIP gende özel bir germline mutasyon tanımlamışlardır. Şimdi aynı mutasyonun jigantizm, akromegali ve prolaktinoma görülen dört Kuzey İrlanda'lı aileye ondan geçtiğini saptamışlardır. Özellikle MEN1 ve FIPA' lardaki tümörlerin daha agresif olması ve genç yaştaki hastaları etkilemesi nedeniyle kanıtlar erken tanının aşırı büyümeyi önleyebileceğini göstermektedir. Kaynaklar 1. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarella A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. JCEM 2006;91:3316-3323. 2. Igreja S1, Chahal HS, King P, et. al., International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. Hum Mutat. 2010;31(8):950-60. 3. Wounter W.de Herder. Familial gigantism. Clinics 2012;67(51):29-32. 4. Beckers A1, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Endocr Rev. 2013;34(2):239-277. 5. Donnelly D.E., Morrison P.J. Hereditary Gigantism-the biblical giant Goliath and his brothers.Ulster Med J 2014;83(2):86-88. 6. Scherthaner-Reiter M H, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex:Pathology and Molecular genetics. Neuroendocrinology , Advence Release:January 9, 2015 (doi:10.1159/0003711819)

HİPOFİZER BOY KISALIĞINDA GENETİK

Z. Ova UYGUNER¹,

¹Tıbbi Genetik ABD, , İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi ,

Hipofiz bezinin gelişim evreleri ile ilgili hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar, embriyolojik gelişim, değişim, büyüme ve olgunlaşmadan sorumlu sinyal molekülleri ve bu moleküllerle etkileşen transkripsiyon faktörlerinin işlevsel rollerinin anlaşılmasına çok büyük katkılar sağlamıştır. Doğumsal hipofiz yetmezliği ile ilişkili genler gelişim evrelerindeki zamansal (temporal) ve uzaysal (spatial) ifadelerine göre iki grupta değerlendirilir. Gelişimin erken evresinde rolü olan genlerin (GLI2, HESX1, FGF8, FGF1, PROK2, PROKR2, OTX2, SOX2, SOX3, PITX2, ARNT2, LHX3, LHX4) mutasyonları, hipofizer hormon eksikliklerine ek olarak yapısal hipofiz anomalileri, çeşitli kraniofasiyal ve limb malformasyonları gibi daha kompleks ve heterojen fenotiplere yol açarken, daha geç evrede rolü olan genlerdeki (PROP1 ve POU1F1) mutasyonlar izole Çoğul Hipofiz Hormon Eksikliği (ÇHHE) fenotipi ile ilişkilendirilmektedir. 1990'da cüce farelerde haritalanmış Pit1 geninin insan homoloğu olan POU1F1 geni 1992'de karakterize edilerek, ÇHHE'li olgularda taranmış, mutasyonları gösterilmiş ve böylece fenotip ile ilişkili ilk gen tanımlanmıştır. 1996'da, bir başka cüce fare modelinde haritalanan Prop1 geninin insan homoloğu olan PROP1 geninde mutasyonların gösterilmesiyle hastalığın ikinci geni de saptanmış oldu. Hipofiz bezinin ilk gelişimi dış sinyal uyarıcıları ile başlamaktadır. Bunlar SHH, BMP, FGF, WNT. SHH, çok erken evrede işlev gören bir sinyal proteini olup, Rathke kesesinin oluşumunda direkt bir rolü olmamasına rağmen, orta hat oluşumu, ön beyin gelişimi, beyin lobları ve göz gelişiminde önemlidir. SHH, hipofiz gelişiminin ilk evrelerinde ifade edilen GLI faktörlerinin ifadesinde rol oynamaktadır. 2005 yılında, GLI2 genindeki heterozigot mutasyonların hipofizer hormon eksikliğinin yanı sıra, holoprozensefali, ektopik hipofiz, hipofiz hipoplazisi, hafif kraniofasiyal anomaliler, polidaktili ve korpus kallozum agenezisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Embriyolojik gelişimde ilk ortaya çıkan hipofizer transkripsiyon faktörü (TF) olan Hesx1, Rathke kesesinin gelişimi ile birlikte orta hat oluşumunda ve diğer transkripsiyon faktörlerinin (Lhx1, Lhx3, Six3) ifadelerinde de etkili olmaktadır. Gelişen hipofizde doğru zamanda Prop1 ve daha sonra Pit1 ifadesi için Hesx1 ifadesinin azalması gerekmektedir. İnsanda otozomal dominant ve resesif kalıtım modeli gösteren HESX1 mutasyonlarının en temel klinik bulgusu olguların % 30'unda gözlenen optik sinir hipoplazisidir. Mutasyon taşıyan tüm olgularda büyüme hormonu (BH) ve % 50 sinde de diğer hipofizer hormonlarda eksiklikler görülmektedir. Genel septo-optik displazi olgularının yaklaşık % 1'inde HESX1 geninde mutasyon saptanmaktadır. Ventral diensefalondan ifade edilen Fgf8 ve Fgfr1, Rathke kesesinin gelişimi için gerekli faktörlerdir. Önceki yıllarda Kallman ve normosmik hipogonadizm ile ilişkilendirilen FGF8 ve FGFR1 mutasyonları, 2012 yılında septo-optik displazisi olan ÇHHE ile de ilişkilendirilmiş ve prevalansı % 4 olarak verilmiştir. 2012 yılında yapılan bir araştırmada, portal anjiogenez, nöral gelişim ve migrasyon ile ilişkilendirilen prokinetisin yolağının hipofiz kesisi ile ilişkili olabileceği düşünülerek, 72 hipofiz sap kesisi olgusunda aday gen yaklaşımı ile PROK2 ve PROKR2 genleri ve ayrıca hipopituitarizm ve hipofiz sap kesisi ile ilişkisi bilinen diğer genler (LHX4, HESX1, OTX2 ve SOX3) taranmıştır. Bu çalışmada üç olguda PROKR2 geninde biri yeni, diğer ikisi daha önce izole hipogonadotropik hipogonadizm ilişkili heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Bu çalışmada 2 olguda da HESX1 geninde biri heterozigot diğeri homozigot mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada, hipofiz kesisi ve septo-optik displazide PROKR2 gen frekansı % 3 olarak verilmiştir. Otx2 hipofizden ifade edilmeyen, ancak ön beyin gelişiminde önemli bir TF olup, izole büyüme hormon eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişken hipofizer yetersizlik bulgularına ek olarak normalden hipoplastik ve ektopik hipofiz ve Chiari sendromuna kadar uzanan geniş bir spektrumda görülmektedir. Bu gendeki fonksiyon kaybı mutasyonları ÇHHE ve ek olarak anoftalmi, küçük adenohipofiz ve ektopik nörohipofiz olgularında da gösterilmiştir. Hipofiz gelişiminde önemli diğer bilinen genler, Sox1, Sox2 ve Sox3'dür. İnsanda

SOX2 geni mutasyonları hipofizer yetersizlik ve göz anomalileri ile ilişkilendirilmektedir. SOX3 ifadesi sabit düzeyde devam etmesi gerekli bir gen olup, artış ve azalması hipofiz yetmezliğine ve merkezi sinir sistemi (MSS) malformasyonlarına yol açmaktadır. X kromozomu üzerindeki SOX3, X'e bağlı kalıtım ile BH eksikliği, mental retardasyon, panhipopituitarizm ve beyin anomalileri (korpus kallozum hipoplazisi, hipoplastik hipofiz sapı ve ektopik nörohipofiz) ile ilişkilendirilen bir gen dir. Pitx1 ve Pitx2 genleri hipofiz gelişiminin daha ileri evrelerinde devreye girer. Bu genler, MSS gelişimi için önemli olup hipofizin gelişimdeki diğer TF' i ile özellikle de Pit1 ile koordineli işlev görür. Pitx2, MSS, üst kol, akciğer, karaciğer ve dilde ifade edilen bir TF' dür. Özellikle sağ/sol aksın belirlenmesinde önemlidir. PITX2 mutasyonları, 1996 yılında insanda, arka oküler bölüm anomalileri, kraniofasiyal dismorfizm, diş ve umbilikal anomaliler ile karakterize Axenfeld-Rieger sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromla ilişkili ikinci gen, FOXC1 ise 2009 da tanımlanmıştır. 2013 yılında hipofizer yetersizliğe, göz anomalileri, diabetes insipidus, epilepsi, MSS ve böbrek anomalilerinin eşlik ettiği büyük bir ailede ARNT2 geni tanımlanmıştır. Bu gen de HLH motifi taşıyan bir TF' dür²³. Lhx3, Rathke kesesi, gelişmiş hipofiz, motor nöron, omurilik, arka beyin, retina ve epifizde, embriyonik evreden erişkin evreye kadar hayat boyu ifade edilirken, Lhx4 Rathke kesesinde başlar adenohipofizde sınırlı bir ifade gösterir, doğum öncesi azalarak biter. Lhx3' ün doğru zamanda ifadesi için Lhx4 gereklidir. Hesx1, Notch2, SF1, Tbx19 (kortikotrop gelişimi), GnRH, FSH β ve Pou1f1 ifadesi için ise Lhx3 gereklidir. LHX3 otozomal resesif kalıtmımlı ÇHHE' den sorumlu olup, olguların % 70'inde boyunda rotasyon kısıtlılığı vardır. LHX4 mutasyonları otozomal dominant kalıtmımlı izole BH eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişken ve ek olarak hipofiz hipoplazisi, ektopik nöroektoderm, sella hipoplazisi, korpus kallozum hipoplazisi veya Chiari sendromu gibi geniş bir fenotipik spektrumla ilişkilendirilmektedir⁶. Hipofiz sap kesisi olgularındaki prevalansı % 2.4 olarak verilmiştir. Günümüzde, moleküler genetikteki gelişmeler sayesinde, hipofiz gelişiminde rol alan çok sayıda gen karakterize edilmiş olsa da doğumsal ÇHHE' de etyolojinin halen %80-90'ı aydınlatılamamaktadır⁶. Beyaz ırkta yapılan çalışmalar doğumsal boy kısalığının 1:4000 olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalara göre bu olguların yaklaşık %43-63'ü ÇHHE olduğundan, ÇHHE' nin prevalansı 1:8000 olarak bildirilmektedir. ÇHHE, büyüme hormonuna ek olarak adenohipofizin diğer beş hormonundan en az birinin de (ACTH, TSH, PRL, LH, FSH) eksik olması sonucu ortaya çıkan boy kısalığı olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak olgular, bu hormon eksikliklerine bağlı olarak gelişen uzamış sarılık, hipoglisemi, mikropenis gibi bulgularla endokrin kliniklerine başvurmaktadır. ÇHHE günümüzde ilişkili gene göre; POU1F1 ilişkili tip 1 (MIM: 613038, CPHD#1), PROP1 ilişkili tip 2 (MIM: 262600, CPHD#2), LHX3 ilişkili tip 3 (MIM: 221750, CPHD#3), LHX4 ilişkili tip 4 (MIM: 262700, CPHD#4), HESX1 ilişkili tip 5 (MIM: 182230, CPHD#5) ve OTX2 ilişkili tip 6 (MIM: 613986, CPHD#6) olmak üzere altı grupta sınıflandırılmaktadır. Otozomal resesif ÇHHE ile ilişkisinin gösterildiği 1998 yılından bu yana PROP1 geninde 30 farklı mutasyon bildirilmiştir. Bu gen, hipofiz öncüllerinin oluşmasında ve POU1F1 geninin ifadesi için önemlidir. Mutasyon frekansı etnik gruplara göre değişkenlik gösterse de genelde ailevi olgularda % 30, tek olgulu ailelerde % 1-2 olarak bildirilmektedir. Ancak, Türkiye' den 2012 yılında yapılan bir çalışmada, ÇHHE eksikliği görülen 51 olgulu bir seride, PROP1 geni dizi analizinde, bir olgu ve etkilenmiş kardeşinde homozigot "dur" kodonu mutasyonu saptandığı ve diğer olgularda herhangi bir mutasyon saptanmadığı bildirilmiştir. POU1F1 geni tirotrop, somatotrop ve laktotropların değişimi ve erişkinlerde bu hücrelerin devamlılığı için gereklidir. Gen, hem dominant hem de resesif kalıtım gösterebilmekte, hastalığa neden olan heterozigot mutasyonların dominant negatif etki sonucu gen ürününün fonksiyon kaybına yol açtığı bildirilmektedir. 2007-2009 yılları arasında Türkiye' den dokuz Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniği ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı işbirliğinde "Çoğul Hipofizer Hormon Eksikliklerinde PROP1, PIT1, HESX1 ve LHX3 Mutasyonlarının Analizi" başlıklı bir proje gerçekleştirildi. Bu projenin amacı, Türkiye' de ÇHHE olgularında PROP1, PIT1, HESX1 ve LHX3 genlerinde ülkemize özgün mutasyonların araştırılması, genotip-fenotip ilişkisinin irdelenmesi, erken tanı ve tedaviye katkısının değerlendirilmesi, mutasyon gösterilemeyen olgu ve ailelerinde yeni genlerin araştırılması için gerekli ön çalışmaların tamamlanması idi. 38 sporadik ve 17 ailevi toplam

55 olguda klinik muayene, hormon değerleri ve n6r6radyolojik değerlendirme, aile ağacı analizi tamamlandı. Olgu ve ailelerinden elde edilen DNA 6rnekleri bankalandı. Molek6ler çalışma, bulgularla ilişkili genlerde kademeli olarak 6nce DNA dizi y6ntemi, mutasyon çıkmayan olgularda ise ikinci aşamada ilişkili genlerdeki ekzon/t6m gen delesyonlarının araştırılması amacıyla Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA) y6ntemi gerçekleştirildi. Olguların % 21.8'inde PROP1, % 7.3'6nde POU1F1 ve % 1.8'inde HESX1 geninde olmak 6zere % 30.9'unda mutasyon saptandı. Bu alışmada PROP1 geninde bir, POU1F1 geninde 6 yeni mutasyon tanımlandı. PROP1 geninde saptanan mutasyonların % 66'sı t6m gen delesyonu idi ve bu sonuç molek6ler genetik yaklaşımda MLPA testinin tanıya katkısını g6sterdi. Kaynaklar: • Baş F, et al., Endocrine, 2014 • Brickman JM, et al., Development, 2001 • Calvarho LH, et al., J Clin Invest, 2003 • Castinelli E, et al., J Endocrinol Invest, 2015 • Dateki, S, et al, J Clin Endocr Metab , 2010 • Dauber A, et al, J Clin Endocrinol Metab, 2014 • Diaczok D, et al., J Clin Endocrinol, 2008 • Kandemir N, et al., Turkish J Pediatrics, 2012 • Kelberman E, et al., J Clin Invest, 2006 • Kelberman D, et al., Horm Res, 2008 • Li S, et al., Nature, 1990 • Laumonnier F, et al., Am J Hum Genet, 2002 • Phillips JA, 1991 (Personal Communication, Nashville Tennessee) • Raivio T, et al., J Clin Endocrinol Metab 2012 • Reynaud et al, Growth Hormone and IGF Research, 2004 • Reynaud R, et al.,Eur J Endocrinol, 2011 • Reynaud R, et al, J Clin Endocrinol Metab, 2012 • Roessler E, et al, Hum Mol Genet, 2005 • Semina EV, et al.,Nat Genet, 1996, • Solomon NM, et al., J Med Genet, 2004 • Sornson et al., Nature, 1996 • Tajima T, et al., J Clin Endocrinol Metab, 2009 • Tatsumi K,et al.,Nat Genet 1992 • Thomas PQ, et al., Hum Mol Genet, 2001 • Tumer Z, et al., Eur J Hum Genet, 2009 • Turton JP, et al.,Clin Endocrinol, 2005 • Vankelecom A, Chen J. Mol & Cell Endocrinol, 2013 • Wu et al.,Nat Genet 1998 • Webb EA, et al., Brain, 2013,

EPİGENETİK MEKANİZMALAR: HİSTON ASETİLASYONU, METİLASYONU VE DNA METİLASYONU ^{ID-212}

Asude DURMAZ,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

İnsan vücudunda yaklaşık 75 milyon hücre bulunmakta olup her hücrede yaklaşık 2m uzunluğunda DNA sarmalı bulunmaktadır. Tüm hücrelerde genetik yapı aynı, ancak belirli hücrelerde aktif genler farklı olması epigenetik mekanizmaların gelişimi ile olmaktadır. Epigenetik mekanizmalardan en önemlileri olan histon modifikasyonları ve DNA metilasyonudur. DNA paketlenmesinde görevli histon proteinlerinin kuyrukları asetilasyon, metilasyon gibi modifikasyonlara uğramaktadır. Histon kuyruklarındaki genellikle lizin aminoasitlerinde gerçekleşen bu modifikasyonlar sonucu gen ekspresyonları değişmektedir. Ayrıca DNA'nın metilasyonu ve demetilasyonu ile gen ekspresyonunda değişiklikler gerçekleşmektedir. Kanser gibi pekçok multifaktöryel hastalıkta epigenetiğin rolü ve gen ekspresyonlarında değişiklikler oldukça belirgindir. DNA metilasyonu özellikle pekçok hücreyel olayda kritik öneme sahip bir epigenetik düzenleyicidir. Embriyonik gelişim, transkripsiyon, kromatin yapısı, X kromozom inaktivasyonu, genomik imprintlenme ve kromozom stabilitesinde oldukça büyük öneme sahiptir. Kursumuzun bu bölümünde epigenetik mekanizmalar hakkında bilgi verilecek ve gen ekspresyonu düzenlenmesindeki rolü üzerinde durulacaktır.

ENDOKRİN HASTALIKLARDA GENETİK TEKNOLOJİLERİN KULLANIMI ^{ID-216}

Ferda Özkınay ¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Son yıllarda endokrinolojinin klinik tanı ve araştırmalarda kullandığı standart yöntem olan hormon tayinlerini yerini hızla moleküler genetik teknikler almaktadır. Hücre biyolojisi ve moleküler genetik teknolojilerin başdöndürücü bir hızla gelişmesi ile, hormonların sentezi, sekresyonu, regülasyonu ve hücre düzeyindeki işlevleri çok daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Günümüzde yeni genetik teknolojiler ve genetik testler araştırmaların yanısıra, endokrinolojik hastalıkların tanı, izlem, tedavi ve korunmasında hızla rutine girmektedir. Tıbbın pekçok alanında olduğu gibi endokrinolojide de günlük hekimlik pratiğinde büyük kolaylıklar sağlayan bu teknolojileri yakından tanımak ve hastaların yararına kullanmak zorunlu hale gelmiştir. Bu güçlü teknolojinin endokrinoloji alanında kullanılması birçok sık rastlanılan endokrinolojik hastalığın: - genetik nedeninin ortaya konmasını - moleküler patogenezinin ve patofizyolojisinin anlaşılmasını - taşıyıcılarının tanımlanmasını, genetik danışma verilmesini, prenatal tanı yapılmasını - yeni tedavi yöntemleri geliştirilerek tedavisini olanaklı hale getirmiştir. İnternet ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler, genomun dizilenmesini kolaylaştırmış, elde edilen genetik bilgilerin depolanmasını ve tüm dünyadaki bilim insanları tarafından yaygın ve kolaylıkla kullanılabilmesini sağlamıştır. Genetik bozukluklar,1980 li yıllara kadar ancak karyotip yapılarak kromozomlar düzeyinde tanınabiliyordu. Bu yöntemle genomdaki büyük değişiklikler; kromozomların sayısı anomalileri ya da büyük anomaliler tanınabiliyordu. Daha sonra, 1990 lı yıllarda flöresan in-situ hibridizasyon gibi mikrodelenasyon/ mikroduplikasyonları tanıyabilen teknikler geliştirildi ve Prader willi, Angelman gibi bir kısım hastalıklarda tanı olanaklı hale geldi. Son 10 yılda ise DNA ve RNA dizilemesi yapan teknolojide önemli gelişmeler oldu. Önceleri, ön tanı olarak düşünülen hastalık genleri ayrı ayrı dizilenirken günümüzde yeni nesil dizi analizi teknolojisi sayesinde birçok genin birarada (hedeflenmiş dizi analizi) dizilenmesi ya da genlerin kodonlarının bulunduğu tüm ekzonların veya tüm genomun dizilenmesi mümkün hale gelmiştir. Bu teknoloji ile RNA larda dizilenebilmekte, dolayısıyla fonksiyonel çalışmalar da yapılabilmektedir. Bu yeni yöntemlerin uygulanması giderek ucuzlamaktadır. Mongenik kalıtılan birçok endokrin hastalıkta, sorumlu gen bilinmektedir ve mutasyonların tanınması mümkündür. Bu hastalıklarda moleküler testler, esas tanı aracı olabildiği gibi, bazen de klinik tanıyı doğrulamak veya araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Örneğin MEN2 de ilgili gende mutasyon taşıyanlar önceden tanınarak, hayat kurtarıcı bir önlem olarak tiroidektomi yapılmaktadır ve bu hastalıkta moleküler tanı diğer tüm tanı testlerinden önce gelmektedir. MEN1 de ise böyle bir önlem alınmamakla birlikte, bir kişide mutasyonun bulunmadığının belirlenmesi yapılacak olan birçok malinite tarama testinin gereksiz yere yapılmasını önleyecektir. Konjenital adrenal hiperplazinin en sık nedeni olan 21 hidroksilaz defektinde hasta yönetiminde ve klinik tanıda biyokimyasal testler genetik testten daha önce gelse de, prenatal tanı ve tedavi söz konusu olduğunda moleküler testler önem kazanmaktadır. MODY tanısında, tedaviyi planlamada ve prognozu tayinde moleküler genetik testler önemli rol oynamaktadır. Poligenik multifaktöriyel kalıtılan tip I ve tipII diyabet gibi endokrin hastalıklarda genomdaki polimorfik tek nükleotid değişikliklerinden yararlanılarak yapılan araştırmalar, birçok lokusa birden bakılarak risk oranının belirlenebileceğini göstermektedir. Endokrinolojik hastalıklarda, DNA ve RNA düzeyinde uygulanan moleküler testler çok çeşitlidir. Hastalığın ve hastanın durumuna göre testler seçilmelidir. Bazen bir hastalığın tanısı için birden fazla moleküler test uygulamak gerekebilir. Yeni nesil dizi analizi teknolojileri ile tüm genomu dizileyerek birçok genetik hastalığı bir tek test uygulayarak araştırmak ve tanıya ulaşmak olanaklı hale gelmiştir. Genom hakkındaki bilgi birikimimiz arttıkça, bu teknolojiyi uygulamak daha kolaylaşacak ve yaygınlaşacaktır.

DİYABET VE GENLERİMİZ

Hüseyin ONAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) dünya üzerinde 200 milyondan fazla kişiyi etkileyen, hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık pankreas beta hücre disfonksiyonu ve/veya insülinin kan şekerini düzenlemedeki bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Tüm olguların %90-95' inde Tip 2 DM (T2D) gözlenir. T1D ve T2D her ne kadar benzer klinik bulguları paylaşıyorlar da iki hastalığa neden olan biyolojik mekanizmalar farklıdır. T1D tipik olarak çocuklukta başlayan pankreas beta hücrelerinin otoimmün kaybı ile giden bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık için ana yatkınlık lokusu HLA bölgesidir. T2D ise çoğunlukla 40 yaş üzerinde başlayan ve insülin sekresyonunda azalma ile giden ve ardından insülin direnci ile ağırlaşan bir tablodur. Her ne kadar iki tip arasında klinik örtüşmeler olsa da, genel görüş bu iki hastalığın klinik ve genetik olarak ayrı olduğu yönündedir. Ayrıca üçüncü bir tip olarak erişkinlerde gözlenen LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formu da bulunmaktadır. Diyabetin etiyolojisinde, çevresel faktörlerle genetik faktörlerin bir arada yer almaktadır. Özellikle yapılan ikiz çalışmaları hastalığa yatkınlıktaki genetik yönün önemini ortaya koymaktadır. T2D'de etkili olan genlerin saptanması genetikçiler için büyük bir mücadele olmuştur. Fakat GWAS (Genome-Wide Association Studies) ve NGS (Next Generation Sequencing) gibi hipotezden bağımsız olarak araştırmaya olanak veren genetik teknolojilerinin devreye girmesi ile bu alanda büyük ilerlemeler olmuş ve birçok yeni yatkınlık lokusu tanımlanmıştır. Diyabetin özel bir formu olan MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 25 yaşından önce gözlenen otozomal dominant olarak kalıtılan diyabet formunu tanımlamaktadır ve tüm diyabet olgularının %2-5' lik bölümünü oluşturmaktadır. Bu grupta yer alan olgularda HNF1A ve GCK genleri başta olmak üzere bilinen genlerde mutasyonlar bulunmaktadır. Özetle diyabet farklı formları bulunan, her formun farklı genetik özellikleri olan kompleks bir hastalıktır

SAĞLIKTA VE HASTALIKTA VİTAMİN D

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Vitamin D, yağda çözülen bir sekosteroid hormondur. Fitoplankton tarafından 500 mln yıldan daha fazla bir zamandır üretilen en eski hormondur. Fonksiyonu başlangıçta hayatın ilk formları fotosentez için güneşe maruz kaldıklarında protein, DNA ve RNA gibi ultraviyole (UV) ışınlarına duyarlı makromoleküllerin korunması olduğu düşünülür. Evrimle birlikte vertebralıların gelişmesi, kalsiyumdan zengin okyanustan karada yaşamaya başlamaları ile kalsiyum homeostazını devam ettirmek major bir fizyolojik sorun oluşturmuştur. İskeletin gelişmesi ve devamı için vitamin D gerekli olmuştur (1-3).

Vitamin D'nin önemli bir kısmı UVB ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Az bir kısmı ise gıdalar ile alınır. Vitamin D içeren besin sayısı azdır (morina balığı karaciğeri, salmon, orkinos, tuna balığı gibi yağlı balıklar, UV ışını almış mantarlar) (2).

290-315 nm dalga boyutunda UV ışınlarına maruz kalındığında derideki 7-dehidrokolesterol previtamin D3 dönüşür. Güneş ışını açısı, enlem, mevsimler, günün saati, güneş koruyucuları, giyim tarzı, yaşlanma gibi faktörler bu dönüşümü ve deride sentezlenen vitamin D miktarını etkileyen faktörlerdir. 7-dehidrokolesterol derinin tüm tabakalarında bulunmakla birlikte, yaklaşık % 65'i epidermistedir ve previtamin D3'ün %95'inden daha fazlası epidermiste yapılır. Previtamin D3, termal ve membran bağımlı işlemler ile hızlı bir şekilde vitamin D3'e (cholecalciferol) dönüşür (Şekil 1). Previtamin D3'ün deride üretimi kontrollüdür. Uzun süre güneşe maruz kalındığında previtamin D3 ve vitamin D3 inaktif fotoürünlere (takisterol ve lumisterol) parçalanır ve böylece güneşin indüklediği vitamin D intoksikasyonu önlenir. Tüm vücudun (mayolu halde) yazın güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride oral alınan 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi söz konusudur (1,2). Ellerin, kolların ve yüzün maruz kalması (~0.5 MED) durumunda ise, yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezlenir.

Gıdalarla alınan Vitamin D2 ve D3 şilomikronlara inkorpore olur ve venöz sirkülasyona lenfatik sistemle taşınır. Deride yapılan ve gıdalar ile alınan Vitamin D (D2 ve D3) yağ dokusunda depolanır ve daha sonra yağ hücresinden salgılanır. Dolaşımında vitamin D, vitamin D bağlayan proteine (VDBP) bağlanır ve bu protein aracılığı ile karaciğere taşınır. Karaciğerde vitamin D, bir mikrozomal enzim olan 25-hidroksilaz (CYP2R1) ile 25-hidroksi vitamin D (calcidiol)'ye dönüşür. 25-hidroksi vitamin D, vitamin D'nin major sirküle eden formudur ve vitamin D durumunun en iyi göstergesidir (2,3). Karaciğer tarafından üretilen bu form biyolojik olarak inaktiftir. Dolaşıma geçer ve VDBP ile böbreklere taşınır. Renal tubulde filtre olmuş 25-hidroksi vitamin D – VDBP kompleksi reseptör aracılı endositoz ile hücreye geri alınır. Bu işlemde 'cubilin' ve 'megalin' adında iki protein görev alır. Her ikisi de proksimal tubulde eksprese olur ve multiligandlı reseptörlerdir. Bir tanesinin eksikliği 25-hidroksi vitamin D'nin idrarla atılımını artırır ve 1,25(OH)₂ vitamin D eksikliğine neden olur. 25-hidroksi vitamin D, tubuler hücre içinde VDBP'den ayrılır ve mitokondrial bir enzim olan 1-

alfa hidroksilaz (CYP27B1) ile biyolojik aktif formuna (1,25(OH)₂ vitamin D) dönüşür (4). Renal 1-alfa hidroksilasyon sıkı bir şekilde regüle edilir. Hipofosfatemi, hipokalsemi ve buna bağlı olarak artmış PTH, 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25(OH)₂ vitamin D yapımını artırır. Hiperfosfatemi, osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve 1,25(OH)₂ vitamin D'nin kendisi renal 1-alfa hidroksilaz enzimi baskılar. FGF-23, artmış PTH'nu ve 1-alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak, 1,25(OH)₂ vitamin D yapımını baskılar. Ayrıca, 24-alfa hidroksilaz (CYP24A1) enzim ekspresyonunu artırarak aktif vitamin D'nin bir inaktif metabolit olan 24,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşmesine neden olur. 1,25(OH)₂ vitamin D de, kendi sentezini regüle eder. Bunu paratiroid bezinde PTH sentez ve sekresyonunu azaltarak, 24-hidroksilaz enzim ekspresyonunu artırarak yapar. (2-4).

1-alfa hidroksilaz enzimi kemik, plasenta, prostat, keratinositler, makrofajlar, T-lenfositler, dendritik hücreler, paratiroid bezi ve pek çok kanser hücrelerini de içeren çok sayıda böbrek dışı dokuda da eksprese olur. Bu dokularda yapılan 1,25(OH)₂ vitamin D lokal olarak aktif olup oto- ve parakrin etkileri vardır (2,3).

Aktif vitamin D, etkilerini nukleer vitamin D reseptör (VDR) aracılığı ile genomik ya da membran bağımlı VDR'ü aracılığı ile nongenomik yollarla gösterir. Böbrekte veya böbrek dışı üretilen 1,25(OH)₂ vitamin D, vitamin D reseptörünün (VDR) ligandıdır. VDR, tüm çekirdekli hücrelerde eksprese olur ve hemen hemen her dokuda yaygın olarak bulunur. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂ vitamin D hedef hücrelerde, membranı ve sitoplazmayı geçerek nukleusa ulaşır ve VDR'ye bağlanır. Nukleer VDR aktif vitamin D'yi bağladıktan sonra, retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanarak heterodimerik kompleks oluşturur, DNA'da 'vitamin D response elements' (VDRE) olarak bilinen spesifik nukleotid sekanslarına bağlanır. 1,25(OH)₂ vitamin D nukleer VDR'ye bağlandıktan sonra bir transkripsiyon faktörü görevi görür ve direkt veya indirekt olarak yaklaşık 2000 genin ekspresyonunu regüle eder (1-3). İnsan genomunun yaklaşık %3'ü 1,25(OH)₂ vitamin D kontrolü altındadır (5). Önceden aktif vitamin D'nin hedef organları sadece böbrek, bağırsak ve kemik olduğu ve bu hedef organları etkileyerek mineral metabolizmasını regüle ettiği, kalsiyum ve fosfor homeostazını sağladığı düşünülüyordu. Bu gün ise 1,25(OH) vitamin D'nin kalsiyum/kemik homeostazı dışında, hücre proliferasyonunu baskılama ve terminal farklılaşmayı indükleme, anjiogenezi baskılama, insulin üretimini uyarma, apoptozu indükleme, renin üretimini baskılama, makrofajlardan katelisin yapımını uyarma gibi pek çok önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (1-3).

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre 25-hidroksi vitamin D'dir. Serumda ölçülen 25-hidroksi vitaminin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte çoğu otör D vitamini'nin 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli, 20 ile 29 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir. 25-hidroksi vitamin D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir (1-4,6).

Vitamin D eksikliği nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Bozulmuş/yetersiz vitamin D alımı ve yapımı – güneşe yetersiz maruziyet, gıda ile yetersiz alım, yağ malabsorbsiyonu,
2. Karaciğerde bozulmuş hidroksilasyon,

3. Böbrekte bozulmuş hidrosilasyon,
4. Vitamin D metabolitlerine hedef organ duyarsızlığı (herediter vitamin D reseptör rezistansı, vitamin D bağımlı rikets tip 2).

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini eksikliği bir pandemi halini almıştır. Literatüre bakıldığında vitamin D durumu farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde farklıdır. Amerika ve Avrupa'da toplumda (huzur evinde değil) yaşayan yaşlı erkek ve kadınların %40 ile %100'ünde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir (7). Yapılan çalışmalarda, ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir (8).

Çalışmalarda güneş ışığına maruziyetin yetersiz olması, kadın cinsiyet, huzur evinde yaşamak, ileri yaş, multiparite (>3 doğum), yüksek enlemde yaşamak, artmış vücut kitle indeksi, kentsel bölgede yaşamak, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz vitamin D alımı, kış mevsimi, kapalı giyim şekli ve süresi, düşük vitamin D belirleyicileri olarak saptanmıştır.

Vitamin D eksikliği yönünden, 25-hidroksi vitamin D ölçümü sadece riskli (yaşlılar, koyu tenli, obezite, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı, güneşe yetersiz maruziyet, osteoporoz, malabsorbsiyon..) gruplarda yapılması önerilir. Tüm toplumun taranması önerilmemektedir. Tüm gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir (9).

Vitamin D eksikliğinin nedeni ve ağırlığına göre vitamin D tedavi dozları değişir. 25-hidroksi vitamin D düzeyi <10-20 ng/ml olanlarda 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D tedavisi verilir ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin >30 ng/ml çıkarılması önerilir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaşıldıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumda, vitamin D tedavisine aynı dozda (50.000 IU/hafta) 3-6 hafta daha devam edilebilir. Malabsorbsiyonlu hastalarda daha yüksek dozlar (10.000-50.000 IU/gün) verilmelidir. 25-hidroksi vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml olanlarda 800-1000 IU/gün vitamin D önerilir (9,10).

Institute of Medicine (IOM) ve Amerika Endokrin Derneğinin (ES) vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları Tablo 1'de verilmiştir (2,11,12).

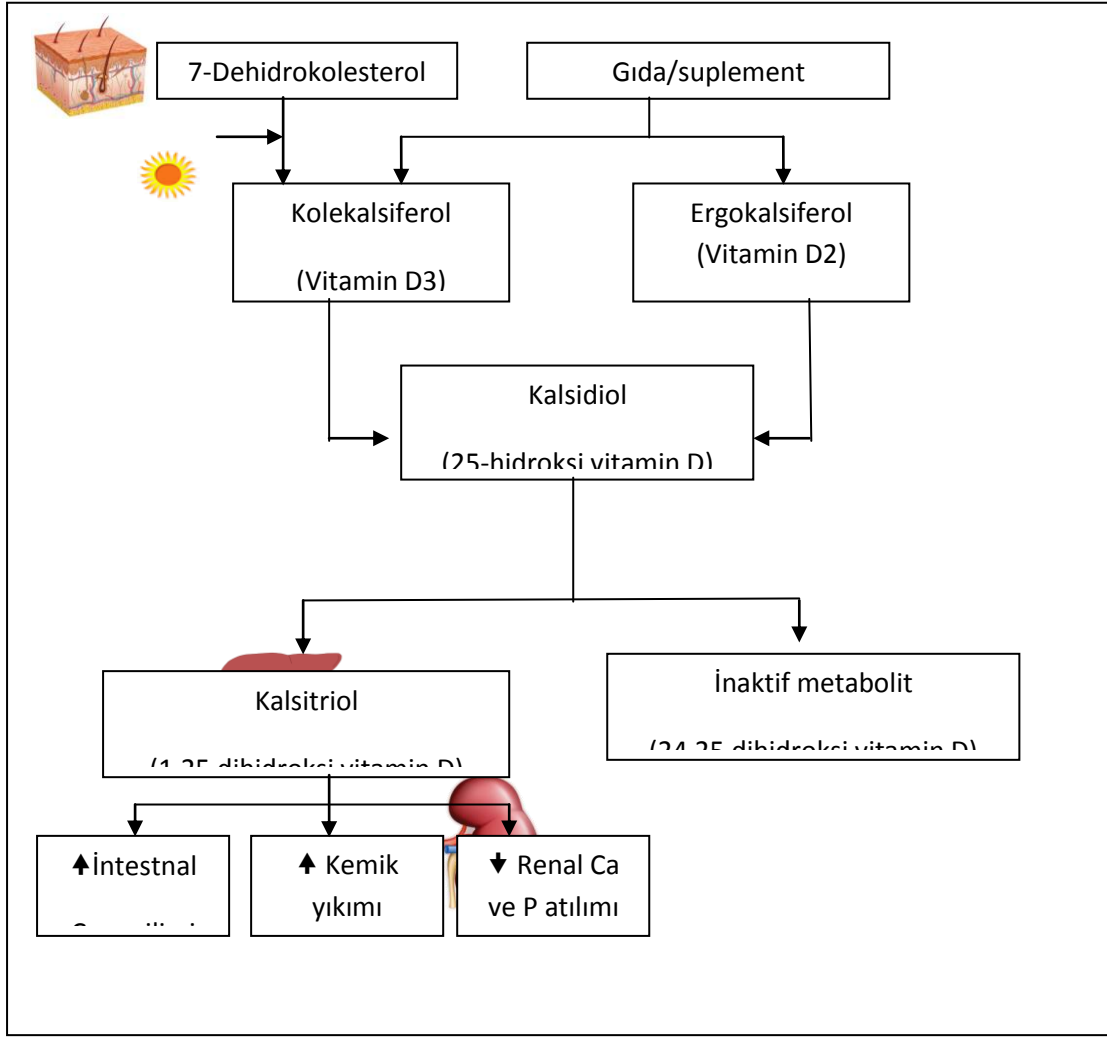
Vitamin D eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. Rikets ve osteomalazinin tedavisinde vitamin D kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği artmış kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, hipertansiyon, depresyon, tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi çok sayıda otoimmün hastalık ve infeksiyon hastalıkları riski ile ilişki olduğu görülmüştür. Bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde vitamin D kullanımını desteklemek için literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.

2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
3. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.
4. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. <http://www.uptodate.com/2015>
5. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. <http://www.uptodate.com/2015>
6. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95 (2):471-478.
7. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-625.
8. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
9. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
10. Sözen T. Vitamin D ve yetmezliği. Sözen T, editör. *Metabolik kemik hastalıkları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği* 2013;s.141-153.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 1911–1930.
12. Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Eds.; The National Academy of Sciences: Washington, DC, USA, 2011.

Şekil 1. Vitamin D sentezi ve metabolizması.



Tablo 1. IOM ve ES kılavuzunun vitamin D eksikliğini önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları (2).

Yaş grupları	IOM Önerileri				ES Önerileri	
	AI (Uygun alım) IU (µg)	EAR (Tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (Önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (Tolerabl üst sınır) IU (µg)	RDA (Önerilen diyetle alım) IU/gün	UL (Tolerabl üst sınır) IU

Yenidoğan						
0-6 ay	400 (10)			1000 (25)	400-1000	2000
6-12 ay	400 (10)			1500 (38)	400-1000	2000
Çocukluk						
1-3 yaş		400 (10)	600 (15)	2500 (63)	600-1000	4000
4-8 yaş		400 (10)	600 (15)	3000 (75)	600-1000	4000
Erkek						
9-13 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
14-18 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
51-70 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
>70 yaş		400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500-2000	10.000
Kadın						
9-13 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
14-18 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
51-70 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
>70 yaş		400 (10)	800 (20)	4000 (100)	1500-2000	10.000
Gebelik						
14-18 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
Laktasyon*						

14-18 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600-1000	4000
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500-2000	10.000

- **Anne gereksinimi-4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)**

AI –Adequate Intake, EAR-Estimated Average Requirement, RDA-Recommended Dietary Allowance, UK-Tolerable Upper Intake Level

POSTER ÖZETLERİ

P1 - GENÇ YAŞTA DİYABETİK BLOOM SENDROMLU OLGU SUNUMU

NİLÜFER ÖZDEMİR KUTBAY¹, BANU ŞARER YÜREKLİ¹, MEHMET ERDOĞAN¹, ŞEVKİ ÇETİNKALP¹, ÖZGÜR ÇOĞULU², GÖKHAN ÖZGEN¹, FÜSUN SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir,

Bloom sendromu nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Karakteristik özelliği yüzde görülen güneşe sensitiv eritematöz cilt lezyonları, telenjiekteziler ve büyüme geriliğidir. Bu sendromda immün yetmezlik, maligniteler ve diyabete yatkınlık görülür. Belirgin genetik kararsızlık gösteren Bloom sendromunda mitotik hücrelerde kromozom kırıkları ve kardeş kromatit değişiminde artma gözlenir. Diyabetik Bloom sendromlu olguyu nadir görülmesi sebebiyle sunuyoruz.

20 yaşında 3 senedir diyabeti olan erkek hasta kontrol amacıyla Endokrin Polikliniğine başvurdu. Hastanın 2 yaşından beri yüzünde yanak, kol gibi güneş gören yerlerde kızarıklık yakınması mevcuttu. Geçmiş medikal öyküsünden büyüme gelişme geriliği nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Güneşle artan kızarıklık, telenjiektazi, büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle Bloom sendromu düşünülerek DEP testi yapılmış. Kromozom analizinde 100 metafazda 40 kırık saptanmış, kontrolde sayılan 100 metafazda 2 kırık tespit edilmiştir. IgA:28.63mg/dl (33-360) , IgM:14.76mg/dl(52-242), IgG:6.07mg/dl (6.08-15.7) olarak İmmünglobülin seviyeleri düşük saptanmış. Fenotipik bulgularla birlikte Bloom sendromu tanısı konulmuştur. Fizik muayenede yüzde kızarıklık, telenjiektaziler mevcuttu (resim 1). Boy:152 cm kilo:49 kg VKİ:21 kg/m² idi. 3 sene önce yapılan OGTT'de açlık plazma glikozu (APG) 125mg/dl, OGTT 2. saatinde plazma glikozu 295 mg/dl, açlık insülin:57.73 IU/ml tespit edilmiştir. OGTT ile diyabet tanısı konmuş. Metformin alan hastanın yaptığımız tetkiklerde APG:91mg/dl HbA1c:6 bazal insülin:29.3 IU/ml olarak ölçüldü. Hastanın kan şekeri takiplerinin metformin ile regüle olduğu görüldü.

Bloom sendromu (BS) telenjiyektaziler, fotosensitivite, büyüme geriliği, immün yetmezlik, maligniteler ve diyabete yatkınlıkla karakterize, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir sendromdur. Genel popülasyonda nadir görülmesine rağmen Ashkenazi Yahudilerinde sıklığı yaklaşık 1/48000'dir. Bu hastaların % 10'nunda diyabet geliştiği gözlenmektedir. Gelişen diyabet çoğunlukla tip 2 diyabettir. Bloom sendromu 15q26.1 bölgesindeki BLM gen mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Mutasyon oluşan proteinin kaybı, genomik instabiliteye neden olmakta ve artan kardeş kromatin değişim sıklığı ile beraber malignite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu hastaların malignite ve diyabet gelişimi açısından yakından izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bloom sendromu, Tip 2 Diyabet, malignite, büyüme geriliği, eritematöz cilt lezyonları

P2 - HİPOTİROİDİ VE HİPOGONADİZMİN EŞLİK ETTİĞİ DİSKERATOZİS KONJENİTA OLGUSU

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Zehra ERDEMİR², Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Emin KARACA³, Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Gülşen KANDİLOĞLU⁴, Gökhan ÖZGEN¹, Ferda ÖZKINAY³, Füsün SAYGILI¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir,

Diskeratozis konjenita, deride atrofi ve pigmentasyon, tırnak distrofisi, müköz membranlarda lökoplaki, kemik iliği yetersizliği ve maligniteye yatkınlık ile karakterize nadir görülen multisistemik bir hastalıktır. Hipogonadizmin eşlik ettiği nadir görülen diskeratozis konjenita olgumuzu sunuyoruz.

30 yaşında erkek hasta mikropenis ve atrofik testis bulgularıyla Endokrinoloji Bölümü'ne yönlendirilmişti. Anne ve babası akraba evliliği yapmıştı, abisinde de benzer yakınmalar vardı. Fizik muayenesinde TA:130/80 mmHg., Boy: 172 cm, Kilo: 83 kg, BMI: 28 kg/m² idi. Tüm vücutta yaygın hipopigmente lekeler vardı. Cilt kuru, tırnaklar distrofik görünümdeydi (resim 1). Aksiller-pubik kıllanma olağan, sakal ve bıyık hafif düzeydeydi. Kaşların 1/3 dış kısmı yoktu (omnibüs) ve burun kökü basıktı (resim 2A, B). Mikropenis ve testisler (sol testis 11x5 mm, sağ testis 10x5 mm boyutlarında) atrofik olarak tespit edildi. Oskültasyonunda yaygın ronküsler-ekspiryum uzun saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde BK: 3140/mm³, nötrofil:1740/mm³, Hb: 12.5 gr/dL, MCV: 82.2, plt: 187000/mm³, S.testesteron: 1.4 pg/ mL, T.Testesteron: 0.70 ng/ mL FSH:77.28 mIU, LH: 15.38 mIU, E2: <20 pg/ml, Prolaktin:6.77 ng/mL, DHEAS:222.1 mcg/dL , sT3:3.35 pg/ml , sT4:0.98 ng/ dl, TSH: 10.88, anti TG: 203 IU/ml, ACTH : 24.1, kortizol:13.34 mcg/dl ölçüldü. Testesteron düşük, FSH ve LH yüksek saptanması nedeniyle hipergonadotropik hipogonadizm düşünüldü. Cilt biyopsisinde keratoderma, hiperkeratoz tespit edildi. Sağ servikalden alınan lenf nodu biopsisinde lenf nodülünün olağan yapısını kısmen ortadan kaldıran yoğun histiosit proliferasyonu, seyrek dev hücre formasyonu ile karakterli, nekroz içermeyen granülom yapıları izlendi. Granülamatöz lenfadenit açısından Göğüs Hastalıkları tarafından takibe alındı.

Diskeratozis konjenita, ciltte pigmentasyon, tırnak distrofisi, oral mukozanın premalign lökoplakisi ve pansitopeni ile karakterize nadir bir sendromdur. Çoğunlukla X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Ayrıca otozomal dominant ve otozomal resesif formları da bildirilmiştir. Hastalığın patogenezi hala bilinmemesine rağmen, Xq28'e lokalize DKC1 geni, X'e bağlı diskaratozis konjenitadan sorumlu görünmektedir. Hastamızın genetik çalışmaları sürmektedir. Bu sendromda, Hipotiroidi ve Hipogonadizmin birlikteliği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diskeratozis konjenita, Hipotiroidi, Hipogonadizmin, tırnak distrofisi, deride atrofi

P3 - STREPTOZOTOCİN İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ADİPONEKTİNİN PLASENTAL GELİŞİMDEKİ ROLÜ

Dijle KİPMEN KORGUN¹, Zeynep AVCİL¹, Ayşegül ERDOĞAN¹, Gözde ÜNEK², Aşlı ÖZMEN², Emin Türkay KORGUN²,

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı,

Amaç: Plasenta, anne ile fetüs arasındaki birçok metabolik aktiviteyi düzenleyen bir organdır. Gebelik esnasında fetal gelişim, plasental gelişim ve anne sağlığı için birçok fizyolojik, immünolojik ve metabolik adaptasyonlar gerekmektedir. Sağlıklı bir gebelik, normal plasenta gelişimine bağlıdır. Yeterli plasental gelişimin olmadığı durumlarda diyabet, intrauterin büyüme geriliği ve preeklampsi gibi klinik komplikasyonlar gelişebilir. Anti-diyabetik etkilere sahip olan adiponektinin plasental gelişime etkisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Bu çalışmada, normal ve streptozotocin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda adiponektin ve plasental gelişim arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Bu amaçla gebeliğin 14, 16, 18, 20. günlerinde kontrol ve diyabet oluşturulan (50 mg/kg streptozotocin ile) sıçan plasentalarında Adiponektin ve reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) protein ve mRNA düzeyleri western blot ve RT-PCR yöntemiyle belirlendi. Ayrıca serum adiponektin düzeyleri de ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Kontrol ve diyabet gruplarının plasenta ve embriyo ağırlıkları karşılaştırıldığında, gebeliğin 18. gününden itibaren diyabet grubuna ait plasentaların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük olduğu gözlemlendi. Embriyo ağırlıklarında ise, 14, 18 ve 20. günde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gözlemlendi. Western blot ve RT-PCR sonuçlarına göre, adiponektin, AdipoR1 ve AdipoR2'nin protein ve mRNA miktarlarının genel olarak diyabet grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Maternal adiponektin serum düzeylerini incelediğimizde de, diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü.

Sonuç: Bulgularımıza göre, gebelik ve diyabet'in adiponektin ile ilişkili olduğu ve diyabette gözlenen plasental gelişim anormalliklerinde adiponektinin rolü olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Adiponektin, AdipoR1, AdipoR2, Plasenta

P4 - WOLFRAM SENDROMU: TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS BİRLİKTELİĞİ İLE İKİ OLGU SUNUMU

Gulsah YENİDUNYA YALIN¹, Şirhan EMİKŞİYEV¹, Seher TANRIKULU², Ayşe KUBAT UZUM¹, Ferihan ARAL¹, Refik TANAKOL¹, İlhan SATMAN¹,

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, ²Stanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları,

Genel Bilgi: Wolfram sendromu, nadir görülen (1/770.000), OR geçişli bir genetik sendromdur. Genellikle 1.-2.dekadlarda başlayan otoantikör (-) Tip 1 DM, optik atrofi, diabetes İnsipidus (Dİ), işitme kaybı, renal ve nörolojik anomaliler ile karakterizedir. WFS1 gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Sendromun ilk olarak 2002 yılında Tip 2 DM ile de ilişkisi bildirilmiştir. Beta hücre yıkımı ile sonuçlanan WFS1 mutasyonunun yüksek dozlarda insülin tedavisi gerektiren Tip 2 DM oluşumuna yatkınlık yaratabildiği daha sonraki yayınlarla da desteklenmiştir. Sendrom komponentleri, DM'de de sık görülen komplikasyonlar olduğundan tanı sıklıkla atlanabilmektedir. Kliniğimize Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı ile başvuran iki farklı Wolfram Sendromu olgusu sunulmaktadır.

Olgu-1: On yaşında kız çocuğu, çok su içme ve idrara çıkma, kilo kaybı, kan şekeri yüksekliği (450 mg/dl) ile değerlendirildi. Altı yaşından beri enürezis nokturna öyküsü mevcuttu. Otoantikör (-) Tip 1 DM ve Dİ saptanarak Wolfram Sendromu düşünüldü. Takiplerinde dört yıl sonra bilateral optik atrofi, yüksek frekanslı seslerde işitme kaybı saptandı. Günlük 0.3 Ü/kg bazal-bolus insülin tedavisiyle kan şekeri regule seyretti. Otuzbir yaşında nörojen mesane, bilateral hidronefroz saptandı. Aile taramasında birinci derece kuzeninde yedi yaşında DM,Dİ,optik atrofi ile Wolfram sendromu tanısı konuldu.

Olgu-2: Onaltı yıldır Tip 2 DM tanılı 46 yaşındaki kadın hasta tiroidektomi operasyonu öncesi kan şekeri regülasyonu amacıyla servisimize yatırıldı. Yedi yıl önce ani görme kaybı ve son bir yıldır işitme kaybı mevcuttu. Göz dibi incelemesinde her iki gözde optik atrofi ve retinitis pigmentosa, KBB muayenesinde sensörinöronal tipte işitme kaybı saptandı. Günlük 2.1 Ü/kg bazal-bolus insülin ve metformin tedavisiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hastada Tip 2 DM, optik atrofi, işitme kaybı birlikteliğiyle Wolfram sendromu tanısı konuldu.

DM seyrinde kan şekeri düzeyleri ile orantısız olarak, erken dönemde ortaya çıkan retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlarda, hem Tip 1 hem de Tip 2 DM ile ilişkili olabilen Wolfram Sendromu ayırıcı tanıda akla getirilmelidir..

Anahtar Kelimeler: Wolfram Sendromu, Diabetes Mellitus, Otozomal resesif

P5 - MELANOKORTİN 4 RESEPTÖR MUTASYONU VE OBEZİTE

ILGIN YILDIRIM ŞİMSİR¹, SAMİM ÖZEN², HÜSEYİN ONAY³, MEHMET ERDOĞAN¹, DAMLA GÖKŞEN², AHMET GÖKHAN ÖZGEN¹, LÜTFİYE FÜSUN SAYGILI¹, ŞÜKRAN DARCAN², CANDEĞER YILMAZ¹, ŞEVKİ ÇETİNKALP¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,

Kilolu veya obez olmanın getirdiği morbidite ve mortalite Hipokrat zamanından beri bilinmesine rağmen orta çağda obezite, sağlık ve zenginlik belirtisi olarak kabul edilmiştir. Ama günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımıyla obezite; sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir. Poligenik yapıdaki obezite, %25-40 oranında genetik faktörlerden etkilenmektedir. Anne ve babasından biri obez olan çocukların obez olma olasılıkları 2-3 kat artmaktadır. Obezitenin çocukluk yaş döneminde de giderek artan sıklıkta gözlenmesi çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerin de daha sık araştırılmasını gerektirmektedir.

Aile öyküsü sorgulandığında tüm birinci derece yakınları morbid obez olan O.H. 90 persentilin üzerindeki kilosu ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD'da obezitesi nedeniyle takibe alınmıştı. Çocukluk çağında başlayan obezitesi nedeniyle tetkik edilen O.H., 10 yaşında MC4R mutasyonu saptanarak ailesi içinde indeks vaka oldu. Tüm aile bireylerinde morbid obezite mevcuttu. İki kişide hipertansiyon (HT), üç kişide de tip 2 diabetes mellitus saptanmıştır. Gelişimlerini tamamlayan olguların hepsinin boyları normal sınırlar içindeydi. Reprodüktif dönemdeki olguların hiçbirinde gonadotropin aksında anormallik saptanmadı.

Babaannesinde homozigot MC4R mutasyonu saptanırken diğer aile üyelerinde heterozigot mutasyon saptandı. Hep kilolu olan babaanne otuzlu yaşlarından sonra daha hızlı ve devam eden şekilde kilo almaya başladığını belirtti. Beden kitle indeksi 54.2 kg/m², hemoglobin A1c %8.4 saptandı. MC4R homozigot mutasyonu saptanmış olmasına rağmen tedavisine tokluk merkezini uyarıcı olmasa da mide boşalmasını yavaşlatıcı etkisinden faydalanmak üzere glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti eksenatide eklendi. Tedavi girişimi başarısız sonuçlandı. Olgunun morbid obezitesinin tedavisinde son seçenek olan bariatrik cerrahi açısından obezite konseyinde tartışılması planlandı.

MC4R mutasyonu, otozomal dominant geçiş gösterir. MC4R mutasyonunun kesin prevalansı henüz bilinmemektedir, morbid obezlerde prevalansının %4 olduğu sanılmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, davranış tedavisi ve medikal tedaviden beklenen yararı göremeyeceği aşikar olan MC4R mutasyonu taşıyan hastalarda cerrahi tedavi öncelikli olmalıdır. Bizim tanımladığımız aile, erişkin endokrinologların obezite aile öyküsü tanımlandığında MC4R mutasyonu taramasının daha sık ve öncelikli yapmaları gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Melanokortin 4 Reseptör Mutasyonu, Obezite, Diyabet, Bariatrik Cerrahi, GLP-1 reseptör agonistleri

P6 - HYPOPARATİROİDİZM, SAĞIRLIK, RENAL DİSPLAZİ (HDR) SENDROMU: İLK TÜRK OLGU

Hakan DÖNERAY¹, Takeshi USUI², Avni KAYA¹, Ayşe SENA DÖNMEZ³,

¹Atatürk Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye, ²National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan, ³Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Erzurum, Türkiye,

HDR sendromu, GATA3 genindeki mutasyon sonucu gelişen, klinikte hipoparatiroidi, sensorionöral işitme kaybı ve renal displazi ile karakterize olan nadir bir genetik hastalıktır. Bu posterde p.R367X mutasyonu saptanan HDR sendromlu ilk Türk olgu sunulmaktadır.

2 aylık erkek hasta hipokalsemik konvulziyon nedeniyle yatırıldı. Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan olgunun aile öyküsünde işitme kaybı veya böbrek yetmezliği yoktu. Hastanın vücut ağırlığı 4470 gr (25 .P.), boyu 59 cm (50 .P.) ve baş çevresi 39 cm (50 .P.) ölçüldü. Vital bulguları stabil olan olgunun fizik muayenesi normaldi. Laboratuvar çalışmalarından; hemogramda Hb: 10.9 gr/dl; beyaz küre sayısı: 9600/mm³ ve trombosit sayısı: 379.000/mm³ idi. Kan biyokimyasında BUN: 17.7 mg/dl; Cr: 1.3 mg/dl; Na: 140 mmol/l; K: 4.6 mmol/l; Ca: 6.4 mg/dl; P: 7.2 mg/dl; ALP: 408 U/l; Mg: 1.8 mg/dl; PTH: 7 pg/ml ve 25-OH-D vitamini: 28.3 ng/ml bulundu. Kan gazları normaldi. Ürogramda dansite: 1007, pH: 6.5, protein (+2), glukoz (-) ve keton (-) idi. İdrar Ca/Cr: 0.01 saptandı. Boyun ultrasonunda (USG) timus dokusu mevcuttu. Üriner USG ve DTPA normaldi. İşitme testi normal olarak değerlendirildi. Hastanın tetanik konvülziyonu intravenöz Ca-glukonat tedavisi ile kontrol altına alındı. Ardından 50 mg/kg/gün elementer kalsiyum ve 0.25 µg/gün kalsitriol tedavileri başlandı. Serum Cr düzeyinin 0.6-1.2 mg/dl, hematüri düzeyinin eser-(+1) ve proteinüri düzeyinin eser-(+) aralıklarında sebat ettiği görüldü. Genetik çalışmada GATA3 geninin 376. kodonunda bir nonsense mutasyon (p. R367X; c.1099C>T) saptandı. Hasta böbrek ve işitme fonksiyonları için takibe alındı.

Sonuç olarak, hipoparatiroidi tanısı konulan olguların böbrek fonksiyonları ve idrar bulguları dikkatle incelenmelidir. HDR sendromunun oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olduğu akılda tutulmalıdır. Olgumuz R367X mutasyonuna sahip dünyadaki diğer dört olgu arasında en genç hastadır. Diğer olgular uzak doğulu olup, olgumuz R367X mutasyonunun uzak doğu ırklarına has bir mutasyon olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HDR sendromu, R367X mutasyonu

P7 - WOLFRAM (DIDMOAD) SENDROMU – 2 KARDEŞ OLGU SUNUMU

Esra ÖZMEN¹, Sibel TULGAR KINIK²,

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D , ANKARA, ²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji B.D , ANKARA ,

İlk olarak 1938 yılında Wolfram tarafından tanımlanan Wolfram sendromu (WS), diabetes insipidus (DI), diabetes mellitus (DM), optik atrofi ve sağırılık (DIDMOAD) birlikte görüldüğü klinik bir durumdur. Tip 1 DM tanısıyla takip edilen olguların, gerek Wolfram sendromu açısından eşlik edebilecek bulgularının tespit edilmesi, gerekse de benzer yakınmaları olan akrabalarının erken teşhis edilmesi için tarama son derece önemlidir. Bu yazıda, tip 1 DM ile izlenirken Wolfram sendromu tanısı alan 2 olgu vurgulanmak istenmiştir.

Olgular klinik prezentasyonlarına göre izlendi ve genetik analiz ile tanı konuldu.

Birinci olgumuz 3,5 yaşında tip 1 DM, 13 yaşında büyüme hormonu eksikliği ve katarakt, 14 yaşında optik atrofi ve sensörinöral (SN) işitme kaybı, 15 yaşında diabetes insipidus tanılarını aldı. Olgunun 7 yaşındaki kız kardeşi; 4,5 yaşındayken tip 1 DM, 5 yaşında optik atrofi tanılarını aldı. Genetik analiz yapılan her iki hastada IVS4+1G>A homozigot mutasyon saptandı.

Sonuç olarak, tip 1 DM ile izlenen olgularda katarakt, boy kısalığı gibi gelişen ek sorunlar Wolfram sendromu açısından uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Wolfram sendromu, tip 1 DM, katarakt, boy kısalığı, işitme kaybı

P8 - GATA6 MUTASYONUNA BAĞLI GELİŞEN NEONATAL DİYABETLİ BİR OLGUDA PANKREAS AGENEZİSİ VE PROTEİNÜRİ BİRLİKTELİĞİ

Hale ÜNVER TUHAN¹, Gönül ÇATLI¹, Ahmet ANIK¹, Ayhan ABACI¹, Derya ÖZMEN², Mehmet TÜRKMEN², Ece BÖBER¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı,

Pankreas agenezisine ikincil gelişen kalıcı neonatal diyabet çok nadir görülmektedir. PDX1, PTF1A, HNF-1 β , EIF2AK3, RFX6 ve GATA6 gen mutasyonlarının pankreas agenezisine yol açtığı bildirilmiştir. Bu olgu raporunda pankreas agenezisine bağlı neonatal diyabet tanısı alan, konjenital kalp hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu (proteinüri) eşlik eden ve GATA6 geninde yeni bir mutasyon saptanan olgu sunulmuştur.

İki aylık erkek olgu kan şekeri yüksekliği nedeni ile kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinden 37. gestasyonel haftasında intrauterin büyüme geriliği ve oligohidroamnios nedeni ile sezeryan ile 1660 gr ağırlığında doğduğu, 10 günlük iken hiperglisemi, anemi, hipoalbuminemi ve proteinüri saptandığı öğrenildi.

Laboratuvar incelemesinde venöz glukozu 256 mg/dL, tam idrar tetkikinde glukoz (+), keton (-) saptandı. Venöz kan gazı normal, HbA1c % 6,6 (N: %4,8-5,9) idi. Neonatal diyabet tanısı konulan hastanın kan şekeri insülin pompa tedavisi ile regüle edildi. Hipoalbuminemisi olan hastanın spot idrarda protein/kreatinin oranı yüksek (2,7) saptandı. Renal anomalisi olmayan hastanın proteinürisi izleminde devam etti. Karın ultrasonografisinde pankreas görüntülenemedi. Kronik diyaresi olan ve fekal elastazı azalmış saptanan hastada ekzokrin pankreas yetersizliği düşünüldü ve pankreatik enzim tedavisi başlandı. Ekokardiyografide atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, valvuler pulmoner darlık ve patent duktus arteriyozus saptandı. Pankreas agenezisine ikincil NDM ve konjenital kalp hastalığı birlikteliği nedeni ile yapılan genetik analiz sonucunda GATA6 geninde yeni bir heterozigot nonsense mutasyon (p.Cys414Ter; c.1242C>A) saptandı.

Pankreas agenezisine bağlı neonatal diyabeti olan olgularda konjenital kalp hastalığının da eşlik etmesi durumunda GATA6 gen mutasyonu araştırılmalıdır. GATA6 mutasyonuna bağlı gelişen neonatal diyabet olgularında daha önce bildirilmemiş olmakla birlikte renal fonksiyon bozukluğunun da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Neonatal diyabet, GATA6, renal disfonksiyon, Pankreas agenezisi, proteinüri

P9 - KLİNEFELTER SENDROMLU TİP 1 DİYABETES MELLİTUS VAKASI

Eren ER¹, Sibel TULGAR KINIK¹,

¹Başkent Üniversitesi,

Bu olgu kronik bir hastalıkla izlenen vakalarda, hastalığı ile ilgisiz kromozomal anomalileri saptamada genel büyüme ve puberte izleminin önemini vurgulamak için sunulmuştur.

Bu bildiri, olgu sunumu olarak düzenlenmiştir.

15 yaşındaki adolesan erkek diyabetik ketoasidoz(DKA) tablosuyla hastanemize kabul edildi. Hastamız 27 yaşındaki annenin ilk çocuğudur. Kız kardeşi, sağlıklıdır ve önemli bir tıbbi geçmişi yoktur. Diyabet ve kromozomal anomali ile ilgili aile hikayesi yoktur. Babası ve amcasında romatoid artrit vardır. Fizik muayenesi; boy 173 cm, kilo 47.2 kg ve vücut kitle indeksi 15.7 kg/m² idi. Testiküler hacimler; sağ 8 ml, sol 10 ml. Penis boyu 9.0 cm ve Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evre 4 saptandı. Glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA) pozitif, adacık hücre antikoru (ICA) ve insülin otoantikoru (IAA) negatif geldi. Metabolik kontrolü günlük çoklu insülin enjeksiyonuyla sağlandı. Olgunun puberte bulgularının yaşına göre geri olması ve ilerlememesi nedeniyle folikül stimüle edici hormon (FSH), total testosteron düzeylerine bakıldı ve sınırda zeka düzeyi olması üzerine ayırıcı tanı açısından kromozom analizi yapılarak Klinefelter Sendromu(KS) teşhisi konuldu.

T1DM; Down Sendromu, Turner Sendromu, Noonan Sendromu ve Klinefelter Sendromu(KS) gibi genetik bozukluklarla ilişkilidir. KS'nin klasik olarak glikoz metabolizma bozukluklarıyla ilişkisi bilinmektedir. Bir çalışmada %19 hasta bozulmuş glukoz toleransı ve %8 hasta T2DM olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 832 KS'li hastaların 15'i(%1.8) T1DM saptanmış. Diğer bir çalışmada T1DM tanısına sahip 260 hastanın 5'inde(%1.9) KS bildirilmiş. Kronik hastalığı olan her çocukta puberte gecikmesi olabilir. Olgumuz DKA tablosuyla başvurup diyabeti kontrol altına alındığı halde izleminde pubertede beklenen gelişme olmaması nedeni ile yapılan tetkikler sonucunda KS tanısı aldı.

Anahtar Kelimeler: Klinefelter Sendromu, Diyabet, tip 1 diyabetes mellitus, gecikmiş puberte, kromozom analizi

P10 - NADİR GÖRÜLEN TİROİD HORMON DİRENCİ OLGUSU:

Ruken YILDIRIM¹, Yusuf Kenan HASPOLAT¹, Handan DENİZ², Fırat CAN³,

¹Dicle Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, ²Bismil Devlet Hastanesi, ³Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları,diyarbakır,

Tiroid hormon direnci genellikle otozomal dominant geçiş gösteren, yüksek T3, T4 düzeyleri ve baskılanmamış TSH ile karakterize bir hastalıktır. Bu vaka ile tiroid hormon direnci olgularda ailesel taramanın önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Onaltı yaş beş aylık erkek hasta. Son bir aydır devam eden baş ağrısı ve çarpıntı nedeniyle başvuran hastanın muayenesinde boy:161cm (<3p), kilo:44kg (<3p), TA:120/80, KTA:84/dk idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu, fizik ve mental muayenesi normal, tiroid bezi ise nonpalpabl idi. Rutin tetkiklerinde bir özellik saptanmayan hastanın çarpıntı için istenilen EKO ve Holter monitorizasyonu da normaldi. Tiroid hormon değerleri ise; TSH:5 uIU/mL (0.270-4.20), T4:55.95 pmol/L (N:12.3-22.8), T3:17.2 pmol/L (N:3.69-9.85), Tiroglobulin:44 IU/mL, anti-TPO:5 IU/ml, Anti-tiroglobulin:11.37 IU/mL. Tiroid ultrasonunda parankim normal, sol lob boyutu hafif küçük olarak değerlendirildi ve nodül saptanmadı. Tiroid sintigrafisinde ise sağ lobta artmış aktivite tutulumu vardı. Ayırıcı tanıda Tiroid hormon direnci ve Hipofiz adenomu düşünülen hastanın kemik yaşı ve hipofiz MR sonucu normaldi, TRH testine ise yeterli TSH cevabı alındı. Aile taraması yapılan hastanın babası ve üç kardeşinde benzer şekilde yüksek T3, T4 seviyeleri ve normal TSH düzeyi tespit edildi. Taşikardisi nedeniyle β bloker başlanması planlanan ancak klinik semptomlarının gerilemesi nedeniyle tedavisiz izlenen hastanın kesin tanı için genetik testi planlandı.

Tiroid hormon direnci nadir görülen bir tablo olması nedeniyle, olgumuz farkındalığı arttırmak ve ailesel taramanın önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: tiroid hormon direnci, ailesel tarama,

P11 - MEN4 SENDROMU

ILGIN YILDIRIM ŞİMSİR¹, YEŞİM ERTAN², MURAT SÖZBİLEN³, ÖZER MAKAY³, MEHMET ERDOĞAN¹, ŞEVKİ ÇETİNKALP¹, LÜTFİYE FÜSUN SAYGILI¹, CANDEĞER YILMAZ¹, AFİĞ BERDELİ⁴, AHMET GÖKHAN ÖZGEN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Genetik BD,

Multipl endokrin neoplazi tip 4 (MEN4), otozomal dominant kalıtılan yeni tanımlanmış bir endokrin tümör sendromudur. MEN1 sendromu ile örtüşen klinik özellikleri nedeniyle tanımlanması gecikmiştir. Hücre siklusu kontrolünde rol alan CDKN1B (cyclin-dependent kinase inhibitör) genindeki inaktive edici bir mutasyon sonucu ortaya çıkar.

40 yaşındaki kadın hastada bilinç bulanıklığı, titreme, soğuk terleme şikayetleri ile acil servise başvurusunda kan şekeri 44 mg/dL ve Ca⁺⁺ 11.5 mg/dl saptanmış. Hasta hipoglisemi ve hiperkalsemi nedeniyle MEN1 ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. İzleminde kan şekeri 14 mg/dl iken insülin 20.5 mIU/ml, C-peptid 11 ng/ml, 24 saatlik idrar Ca⁺⁺ 664 mg/gün ve PTH 140.8 pg/ml saptandı. Sistem sorgulamasında nefrolitiasis ve hipoglisemi semptomları yanı sıra ayak numarasında artış olduğu öğrenildi. Eski fotoğrafları ile karşılaştırıldığında yüz hatlarında kabalaşma olduğu görüldü. IGF-1 407 ng/ml saptanan olguda glukoz GH supresyonu olmadı. Akromegali tanısıyla çekilen hipofiz MR'da adenom görüntülenemedi. Boyun US'de tiroid bezinin inferomedial komşuluğunda paratiroid adenom ile uyumlu lezyonlar saptandı. İnsülinoma tanısıyla çekilen batın MR'da pankreas baş ve kuyruğunda sırasıyla 36x32 ve 26x21 mm, sağ sürrenalde 3x6 cm ve sol sürrenalde 6.5x1.2 cm boyutlarında kitle lezyonları saptandı.

Hastaya hipogliseminin yarattığı hayati tehlike nedeniyle öncelikli olarak pankreatektomi planlandı, ancak adrenal kitle boyutları da cerrahi sınırdaki olduğu için bilateral sürrenalektomi yapılması gerekiyordu. Eş zamanlı pankreatektomi ve bilateral sürrenalektomi operasyonu sonrası hastanın akromegalisi kür oldu ve sekonder diyabet gelişti. Paratiroid cerrahisi Ocak ayında yapılacaktır ve hasta medikal tedaviyle izlem altındadır.

Pankreas ve paratiroid neoplazileri ile MEN1 sendromu ile uyumlu olan hastanın 11. kromozom üzerinde kodlanan MEN1 (MENIN) geninde mutasyonu negatif saptandı. Biyokimyasal ve klinik olarak akromegali tanısı konulan ancak hipofizer görüntülenmesi negatif sonuçlanan hastanın pankreatektomi ve bilateral sürrenalektomi sonrası akromegalisi kür oldu. Pankreas ve adrenallerde histopatolojik olarak GH negatif sonuçlandı ancak GH-RH boyaması ile ilgili görüşmeler devam etmektedir. MEN1 ile uyumlu kliniği olan ancak MENIN negatif saptanan hastaların %1-2'sini oluşturan MEN4 sendromu açısından CDKN1B mutasyonu çalışılması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: MEN4 Sendromu, MEN1, CDKN1B, MENIN, Akromegali, İnsülinoma, Paratiroid Adenom,

P12 - “MİTOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEİN 2 (UCP2)” GENİNİN OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA METABOLİK SENDROM GELİŞİMİ VE TROMBOSİT SAYISI ÜZERİNDEKİ OLASI ROLÜ - ÖN ÇALIŞMA

Nilgün CÖL ARAZ¹, Sibel OĞUZKAN BALCI², Muradiye NACAĞ³, Ayşe BALAT⁴, Sacide PEHLİVAN⁵,

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. , ²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik AD. , ³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD., ⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD,⁵İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik AD. ,

Bu çalışmanın amacı “Uncoupling Protein 2 (UCP2)”gen polimorfizmi ile obez çocuk/adolesanlarda metabolik sendrom (MS) gelişimi ve trombosit sayısı arasındaki olası ilişkinin belirlenmesidir.

Akrabalık ilişkisi bulunmayan 100 obez çocuk ve adolesan (57’sinde metabolik sendrom mevcut) dahil edildi. Metabolik sendrom tanımı "National Cholesterol Education Program” kriterlerine göre yapıldı. UCP2 gen -866G >A ve 45 bp insertion/deletion (I/D) polimorfizmleri “polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism” yöntemi ile gerçekleştirildi. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yüz obez hastanın (55 erkek/45 kız) yaş ortalaması 11.32±3.82 yıl (3-17 yıl) olarak bulundu. UCP2 geni -866 G>A polimorfizmi için G/G, G/A ve A/A genotip dağılımı sırasıyla MS olan hastalarda 22.8%, 49.1%, 28.1%, olmayanlarda ise 9.3%, 60.5%, 30.2% olarak saptandı (p>0.05). G ve A allel sıklığı MS olanlarda 47.4%, 52.6%, olmayanlarda ise 39.5%, 60.5% olarak bulundu (p>0.05). I/D polimorfizmi için D/D, D/I ve I/I genotip dağılımı sırasıyla MS olan hastalarda 52.6%, 24.6%, 22.8%, olmayanlarda ise 37.2%, 39.5%, 23.3% olarak bulundu (p>0.05). D ve I allel sıklığı MS olanlarda 64.9%, 35.1%, olmayanlarda ise 57.0%, 43.0% olarak bulundu (p>0.05). Trombosit sayımı MS olan hastalardan I allel taşıyanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.004).

Bu çalışma obez çocuk/adolesanlarda UCP2 gen polimorfizminin MS gelişimi üzerindeki rolünü doğrulayamadı. Bununla birlikte, UCP2 geni I allelinin MS’u olan obez çocuklarda aterotromboz gelişimi için risk faktörü olarak rol oynayabileceği görüşündeyiz. Ancak, bu bir ön çalışma olduğundan bu genin obez çocuklardaki gerçek rolünü ortaya çıkarabilmek için büyük popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, obezite, metabolik sendrom, aterotromboz, polimorfizm

P13 - DİŞLERDE ERKEN DÖKÜLME ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN ODONTOHİPOFOSFATAZYALI BİR OLGU VE AİLE TARAMASI SONUÇLARI

Esra Deniz PAPTAYA ÇAKIR¹, Mehmet TÜRE², Halil SAĞLAM³, Seyit Ahmet UÇAKTÜRK⁴, Şahin ERDÖL⁵, Erdal EREN⁶, Tahsin YAKUT², Ömer TARIM⁶,

¹Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, ²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik, ³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Metabolizma, ⁴Dışkapı Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Ankara, ⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk , ⁶Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ,

Erken diş kaybı lokal etkilere bağlı olabileceği gibi, sistemik problemlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Burada ALPL (TNSALP) geninde otozomal dominant mutasyona bağlı bir odontohipofosfazya olgusu sunulmuştur.

Üç yaş dokuz aylık erkek hasta, dişlerde çürük , plak ya da dişeti hastalığı olmadan diş kaybı ile başvurdu. Bakılan testlerde Ca:9,7 mg/dl, P:5,9 mg/dl, ALP:70 U/L , PTH: 32,2 pg/ml 25 Hidroksi Vitamin D: 18,9 ng/ml saptandı. Hastada odontohipofosfazya düşünüldü. . Hastaya ALPL gen analizi yapıldı.

Hastaya yapılan ALPL gen analizinde otozomal dominant kalıtım modeli gösteren c.346G>A (p.A116T) mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Aile taramasında babada mutasyon saptanmazken, diğer iki kardeş ve annede de aynı mutasyon heterozigot olarak saptandı.

Erken diş kaybı olan olgularda odontohipofosfazya akla gelmelidir. Serum ALP düzeyleri çok düşük olmadan da karşımıza çıkabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: hipofosfazya, odontohipofosfazya, ALPL

P14 - HEREDİTER 1,25-DİHİDROKSİVİTAMİN D DİRENÇLİ RİKETS TANILI DÖRT HASTA VE VDR GEN ANALİZ SONUÇLARI

Esra Deniz PAPATYA ÇAKIR¹, Özgür ALDEMİR², Seyit Ahmet UÇAKTÜRK³, Erdal EREN⁴, Samim ÖZEN⁵,

¹Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, ²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Hatay, ³Dışkapı Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Ve Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Ankara, ⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji, Bursa, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji, İzmir,

Ciddi iskelet deformiteleri, alopesi ve hipokalsemisi bulunan Herediter1,25-Dihidroksivitamin D Dirençli Rikets (HVDDR) tanısıyla takip edilen ikisi kardeş dört hastada VDR gen analizi yapıldı.

Hastaların genomik DNA'sı periferik kandan izole edildi. Ekzonlar, ekzon intron bağlantı noktaları ve promotor bölgeleri kapsayan tüm gen dizi analizi uygulandı.

Üç hastada, VDR geninde daha önce tanımlanan p.Q152*(c.454G>T) homozigot mutasyonu saptanırken; bir hastada VDR geninde daha önce tanımlanmamış olan p.R50*(c.148C>T) homozigot mutasyonu saptanmıştır.

HVDDR, VDR gen mutasyonları sonucu oluşan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Bir hastamızda VDR geninde daha önce tanımlanmamış bir mutasyon saptanmıştır. Stop kodon oluşturan bu mutasyonun, klinik bulguları olan bu hastada hastalık nedeni olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: herediter 1,25-dihidroksivitamin d dirençli rikets, VDR geni,

P15 - LEPTİN RESEPTÖR GENİNDE MUTASYON SAPTANAN İKİ KARDEŞ OLGU

Bülent HACIHAMDİOĞLU¹, Naseebullah KAKAR², Duygu HACIHAMDİOĞLU¹, Ferhan KARADEMİR¹, Selami SÜLEYMANOĞLU¹, Guntram BORCK²,

¹Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul, ²Institute Of Human Genetics University Of Ulm, Almanya,

Orektik ve anorektik yolaklarda meydana gelen çeşitli mutasyonlar monogenik obezitenin önemli nedenleridir. Burada leptin reseptör mutasyonu saptanan iki kardeş olgu sunulacaktır.

1 yaş 10 aylık erkek hasta obezite nedeni ile değerlendirildi. Başvuru sırasında desimal yaşı 1.9 olan olgunun antropometrik değerlendirmesinde ağırlık 28.2 kg (+6.49 SDS), boy 81.9 cm (-1.01 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 42.04 kg/m² (+8.1 SDS) idi. Özgeçmişinde akrabalık öyküsü yoktu doğum ağırlığı 3700 gramdı. Hastanın doğum sonrasında hızla ağırlık artışı çok miktarda beslenme, besinlere ulaşması kısıtlandığı zaman hırçınlaşma öyküsü vardı. Anne ve babası obez olmayan olgunun benzer yakınmaları olan bir ablası vardı. Fizik incelemesinde belirgin obezite dışında hafif o-bine deformitesi vardı, diğer sistemik muayenesi normaldi ve olgu prepubertaldi. Olgunun ablası desimal yaşı 6.51 iken antropometrik değerlendirmesinde ağırlık 58.7 kg (+5.13 SDS), boy 125 cm (+1.43 SDS), vücut kitle indeksi 35.57 kg/m² (+3.93 SDS) idi. Özgeçmişinde gestasyonel diyabetes mellituslu gebelikten 4050 gram doğan olgunun, doğum sonrasında hızla ağırlık artışı öyküsü vardı. Başvuru sırasında ilkokul birinci sınıfta idi ve okul başarı öyküsü normaldi. Fizik incelemesinde belirgin obezite dışında diğer sistemik muayenesi normaldi ve olgu prepubertaldi. Her iki hastanın da mental ve motor gelişimi yaşlarına uygundu. Biyokimyasal ve hormonal incelemelerinde obeziteye neden olabilecek bir patoloji saptanmadı. Serum leptin düzeyleri belirgin yüksek idi. Monogenik obezite ön tanısı ile yapılan genetik incelemede her iki hastada leptin reseptör geninde homozigot mutasyon saptandı.

Leptin reseptör mutasyonu literatürde az sayıda ailede tanımlamıştır. İnfantil başlangıçlı ciddi obezitesi olan olgularda monogenik obezite düşünülmelidir. Leptin reseptör mutasyonun saptanabilmesi ancak genetik inceleme ile olasıdır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Monojenik obezite, Çocuk, Leptin reseptör mutasyonu, Leptin direnci

P16 - PAPİLLER TİROİD TÜRÖR ÖRNEKLERİNDE BRAF HOTSPOT BÖLGE MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Hilmi TOZKIR¹, Selma ULUSAL¹, Hakan GÜRKAN¹, Sibel GÜLDİKEN², Bora DEMİRKAN¹, Ebru TAŞTEKİN³, Atakan SEZER⁴,

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Papiller tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin en sık görülen türüdür ve BRAF (MIM 164757) gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu çalışmada, papiller tiroid karsinom örneklerinde BRAF geni hotspot bölgelerini pyrosekanslamaya ilişkin üç yıllık deneyimlerimizi bildirmeyi amaçladık.

Papiller tiroid karsinomu ön tanılı 181 kadın 81 erkek hastaya ait formalin fikse parafine gömülü tümör örneklerinden genomik DNA izolasyonu üretici firmanın (QIAamp DNA FFPE Tissue Kit protokolüne uygun olarak yapıldı. BRAF hotspot bölgeleri (kodon 600, kodon 464-469) için pyrosekanslama prosedürü kullanılan kitin protokolüne uygun olarak (therascreen BRAF Pyro Kit, Qiagen) gerçekleştirildi.

Analiz edilen örneklerin %33.3'ünde BRAF mutasyonu saptandı. V600E mutasyonu en sık saptan mutasyondur (%31.98). V600K mutasyonu iki örnekte saptandı (%0.9). G466E mutasyonu ise yalnızca bir örnekte görüldü (%0.45). Mutasyonların oranı kadınlar ve erkekler arasında önemli bir farklılık göstermedi.

BRAF mutasyonu varlığı, papiller tiroid karsinomlarında genellikle, tümör histolojisi, tümör boyutu ve invazyonun ardından prognostik bir özellik olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın sonuçları BRAF mutasyonlarının papiller tiroid karsinomlarında yüksek frekansta olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca, pyrosekanslamanın tümör örneklerinde hedefli mutasyonları çalışmak için pratik bir yöntem olduğunu öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, BRAF, Pyrosekans, V600E, V600K, G466E

P17 - HOMOZİGOT VE HETEROZİGOT MUTASYONLU KONJENİTAL HİPERİNSÜLİNİZİMLİ İKİ KARDEŞ

Nursel MURATOĞLU SAHİN¹, Sibel TULGAR KINIK¹,

¹Başkent Üniversitesi,

3 günlük bebek dirençli konvülzyon nedeniyle hastanemize sevk edildi. Hastanın soygeçmişinde anne-baba amca çocukları, baba ve iki yeğeninin infantken konvülzyon geçirme öyküsü vardı, ailede hipoglisemi öyküsü yoktu. Fizik muayenede genel durumu kötü, entübe, refleksler alınamamaktaydı. Laboratuvar tetkiklerinde Glukoz:25mg/dl, Keton(-), İnsülin:400µU/mL, c-peptid:26,5ng/ml(1,1-5), NH₃:53µmol/l(18-72), Tandem mass normaldi. Konjenital hiperinsülinizm (KHİ) tanısı konulan hastaya diazoksid(20mg/kg/gün) başlandı, yanıt alınamayınca octreotid(15µg/kg/gün) ve nifedipinle(0.5/mg/kg/gün) normoglisemi sağlandı. Hasta 4 aylıkken evde kaybedildi. ABCC8 geninde hastada homozigot, anne-babasinda heterozigot Q392H mutasyonu saptandı. Q392H mutasyonu exon 7'nin 3' ucunda ve splicingi de etkileyebilecek konumda, novel missense mutasyondur. Hastaya otozomal resesif (OR) difüz KHİ tanısı kondu. Annenin 2. gebeliğinde ailenin isteğiyle alınan koryon villus örneğinde heterozigot Q392H mutasyonu saptandı. Taşıyıcı olacağı düşünülen bebeğin doğum sonrası dirençli hipoglisemileri oldu ve laboratuvar bulguları KHİ ile uyumluydu. Diazoksite yanıtız fakat octreotide yanıtılıydı. Bir yaş civarında tedavi ihtiyacı kalmayan hastanın tekrar gönderilen mutasyon analizinde paternal kaynaklı heterozigot mutant olduğu teyid edildi.

Aynı ailede hem homozigot hem de heterozigot hasta bireyin bulunması beklenmedik bir durum olup bu durumun nasıl açıklanabileceği araştırıldı. Birinci ihtimal bu mutasyonun otozomal dominant (OD) geçişli olabileceğidir. Literatürde OD ABCC8 mutasyonlu kişilerde spontan remisyonun olduğu, mutant allelin ekspresyon oranının değişken olabileceği gösterilmiştir. İkinci çocukta kliniğin tamamen düzelmiş olması ve anne-babasının asemptomatik olması OD geçişle uyumluydu, ancak önceki kardeşinde homozigot mutasyon saptanması, çok ağır seyretmesi nedeniyle bu mutasyonun OR geçişli olabileceği düşünülmüş ve fonksiyonel analiz yapılmaya gereği duyulmamıştı. Literatürde nadir de olsa fonksiyonel analizi yapılarak OR olduğu gösterilmiş mutasyonu heterozigot taşıyan difüz KHİ'li vakalar da bildirilmektedir. İkinci ihtimal ise fokal KHİ olma olasılığıdır. Hastamıza PET çekilemedi. Fakat fokal KHİ sporadiktir, paternal OR ABCC8 mutasyonlu fetüste fokal KHİ oluşma ihtimali yaklaşık olarak 1/270 olup, OR mutasyona bağlı difüz KHİ olgularının heterozigot akrabalarında bugüne kadar hiç fokal lezyon bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hiperinsülinizm, difüz, fokal, heterozigot, homozigot

P18 - H-SENDROMU: MONOGENİK DİYABETİN NADİR BİR NEDENİ

Saygın ABALI¹, Zeynep ATAY¹, Serpil BAŞ¹, Sofia BABAY², Vered MOLHOPESSACH³, Abraham ZLOTOGORSKI³, Abdullah BEREKET¹, Serap TURAN¹,

¹Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet BD, ²The Center For Genetic Diseases Of The Skin And Hair, Hadassah - Hebrew University Medical Center, ³Department of Dermatology, and The Center for Genetic Diseases of the Skin and Hair, Hadassah - Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel,

H sendromu otozomal resesif multisistem bir hastalıktır ve adı karakteristik klinik özelliklerinin baş harflerinden gelmektedir (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, hepatosplenomegali, işitme “hearing” kaybı, kalp “heart” anomalileri, hipogonadizm, boy “height” kısalığı, hiperglisemi/diyabetes mellitus ve halluks valgus/fleksiyon kontraktürleri). “Human equilibrative nucleoside transporter3” (hENT3) proteinini kodlayan SLC29A3 genindeki mutasyonlar hastalığa yol açmaktadır. hENT3 endozom ve lizozomlardan sitoplazmaya ve mitokondri iç membranına nükleozid geçişinde rol oynar.

Onsekiz aylıkken tip 1 DM tanısı alan ve çoklu doz insülin tedavisi almakta olan 7 yaşında erkek hasta, bir yıldır olan boyunda multiple servikal lenfadenopati (LAP) şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede boyu 120.4 cm (-0.2 SD), vücut ağırlığı 25 kg (0.5 SD) idi. Kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, hipermetropisi, sağda ezotropisi, bilateral servikal lenfadenopatisi ve vücudunun farklı yerlerinde çok sayıda nevüs mevcuttu. LAP ayırıcı tanısı için yapılan hematolojik ve serolojik tetkiklerde antiSLC70 pozitifliği dışında patolojik bulgu saptanmadı. Eksizyonel lenf nodu biyopsisinde masif sinus dilatasyonu, S100 ve CD68 pozitif histiyosit proliferasyonu, kapsüler ve perikapsüler fibrozis saptandı ve bu bulgularla Rosai-Dorfmann hastalığı tanısı kondu. Rosai-Dorfman hastalığı ve diyabet olması nedeniyle hastada H sendromu düşünüldü. H sendromunun kardiyak ve dermatolojik bulguları yoktu. Hastalığın bilinen ancak; görece nadir olan iki bulgusunun birlikteliği nedeniyle genetik analiz yapıldı. SLC29A3 geninde homozigot p.367 A>T (c.1099G>A) mutasyonu saptandı.

H sendromu farklı klinik tablolarda karşımıza çıkabilen genellikle dermatolojik özellikleri ile bilinen genetik bir hastalıktır. Vakamızda olduğu gibi erken başlangıçlı diyabet hastalığının ilk bulgusu olabilmektedir. Kutanöz belirtileri veya histiyositik lenfadenopatisi olan diyabetlilerde H sendromunun düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: H sendromu, monogenik diyabet, SLC29A3, Rosai-Dorfmann Hastalığı,

P19 - İNSÜLİN BAĞIMLI DİYABETES MELLİTUS İLE BAŞVURAN FRIEDRICH ATAKSİSİ OLGUSU

Serpil BAŞ¹, Saygın ABALI¹, Zeynep ATAY¹, Ziya GURBANOV¹, Sevda ÇAM¹, Dilşad TÜRKDOĞAN², Serap TURAN¹, Abdullah BERKET¹,

¹Marmara Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ve Diyabet BD, ²Marmara Üniversitesi Pediatrik Nöroloji BD,

Friedrich Ataksisi (FA) frataksin (FXN) proteinini kodlayan gen lokusundaki mutasyonlar ile oluşan otozomal resesif nörodejeneratif bir hastalıktır. FXN geninin 1. intronunda, normal bireylerde 5-30 arasında olan GAA üçlü nükleotid tekrarlarının artışı en yaygın moleküler bozukluktur. Ataksi, ekstremiteler kaslarının güçsüzlüğü, alt ekstremiteler reflekslerinin kaybı, ekstensör plantar yanıt, dizartri, denge ve pozisyon duyularında azalma nörolojik bulgularıdır. Görme bozuklukları, skolyoz, pes kavus ile kardiyomyopati eşlik edebilir. Glukoz intoleransı ve %20 oranında da aşikar diyabet geliştirme riski taşımaktadırlar. Diyabetin etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; β hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması: kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direnci veya ikisinin birlikteliği sonucunda gelişebilir.

Onbeş yaşında kız hasta, 1 aydır olan halsizlik, kusma, kilo kaybı ve çok su içme, çok idrara çıkma yakınması ile başvurdu. Anamnezde son 3 yıldır yürüme bozukluğu ve ayak tabanında ağrı yakınması olduğu öğrenildi. Akraba evliliği mevcuttu. Fizik muayenede; kaşektik görünüm, keton kokusu ve dehidratasyonu mevcuttu. Tiroidi yumuşak kıvamlı ve bilateral 4 cm ele geliyordu. Nörolojik bakışında ataksik yürüyüşü, pes kavusu ve intansiyonel tremoru olan hastada patellar refleksler alınamadı, plantar yanıt fleksördü. Tetkiklerinde kan şekeri 390 mg/dl, idrar ketonu pozitif idi; insülini 1.53 IU/ml, c-peptiti 1.08 ng/ml, HbA1c %13.4 saptandı. Asidozu olmayan hastaya subkutan insülin başlandı. Diyabet otoantikörleri (anti glutamik asid dekarboksilaz, anti insülin ve anti-adacık hücre) negatif saptandı. Tiroid fonksiyon testlerinde [TSH: 0.03 μ IU/ml (0.34-5.6), sT4: 1.79ng/dl (0.61-1.12), sT3: 4.57pg/ml (2.5-3.9)] hipertiroidisi olan hastanın tiroid otoantikörleri negatif idi. Hastada ataksinin ve diyabetin birlikteliği Friedrich ataksisi tanısını düşündürdü ve hastada FXN gen analizi yapıldı. FXN geninin 1. intronunda GAA üçlü nükleotid tekrarının homozigot olarak 66'nın üzerinde olduğu görüldü. Ekokardiyografide kardiyomyopati saptanmadı.

Diyabet ve ataksi ile presente olan olgularda çocukluk çağında çok nadir görülmekle birlikte Friedrich ataksisi de akla gelmelidir. Non-otoimmün hipertiroidinin FA ile birlikteliği bu vakada ilk olarak tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Friedrich Ataksisi, Diyabetes mellitus, Hipertiroidi, Frataksin

P20 - TİROİD HEMİAGENEZİSİ: BİR OLGU SUNUMU

Avni KAYA¹, Belma HALİLOĞLU¹, Hasan Balık^{2, 1},

¹Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, ²Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kliniği,

Tiroid hemiagenezisi tiroidin sadece bir lobu gelişmiş, diğeri olmaması ile seyreden tiroidin nadir konjental anomalilerden biridir. Gerçek insidansı bilinmemektedir. Olguların %80'inde sol lob yoktur. Tiroid hemiagenezisinden sorumlu olan defektin aşağı inişte bir duraklamadan ya da lobulasyonda ki bir defektten kaynaklandığı düşünülmektedir. Öncesinde herhangi bir şikayeti olmayan 6 yaş erkek hasta lenfadenopati nedeniyle çekilen boyun ultrasonografisinde tiroid tek lobunun olmaması nedeni ile getirildi. Hastanın genel durum iyi bilinç açık vital bulguları stabil idi. FT3 4,3 pg/ml, FT4 0,9 ng/dL, TSH:2,6 mIU/mL, tiroglobulin 10.6 pg /ml idi. Antimikrozomal ve antitiroglobulin anitkor negatif idi. Olgunun rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreleri normaldi. USG de tiroid sol lob izlenemedi. İstmus kalınlığı 1,5 mm, sağ lob 11x9x19 mm idi. Olgunun sintigrafisinde tiroid sol lob bölgesinde aktivite tutulumu tespit edilmedi (Resim 12). Hastadan Genetik analiz planlandı. Hasta polikliniğimizden tedavisiz düzenli takip edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: çocuk, Tiroid, hemiagenezi, Ultrasonografi, sintigrafi

P21 - GENÇLİKTE ORTAYA ÇIKAN ERİŞKİN TİP DİYABET (MODY) TANISI İLE İZLENEN ÇOCUKLARDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE TANIMLANMIŞ GENLERİN ARAŞTIRILMASI

Ahmet ANIK¹, Gönül ÇATLI¹, Ayhan ABACI¹, Hüseyin Anıl KORKMAZ², Korcan DEMİR³, Ayça ALTINCIK³, Erkan SARI⁴, Ediz YEŞİLKAYA⁴, Hale Ünver TUHAN¹, Behzat ÖZKAN⁵, Sefa KIZILDAĞ⁵, Ece BÖBER⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, ³Denizli Devlet Hastanesi, ⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ⁵Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) otozomal dominant kalıtılan ve belirgin genetik heterojenitesi olan bir diyabet tipidir. Bugüne kadar 13 genin MODY nedeni olduğu gösterilse de hala MODY nedeni olan yeni genler tanımlanmaktadır. Genetik olarak MODY tanısını doğrulamak hasta bazlı tedavi seçimi ve genetik danışma açısından oldukça önemlidir. Güncel genetik testlerde hastanın klinik fenotipine en uygun olan gen önce taranmakta, mutasyon saptanamazsa diğer genler araştırılmaktadır. Bu yöntem hem maliyeti arttırmakta hem de zaman kaybına neden olmaktadır. Bu çalışmada, çok sayıda genin aynı anda analizinin yapılabildiği yeni nesil dizi analizi yöntemi ile klinik olarak MODY tanılı çocukların genotipinin saptanması ve fenotip ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Dört Çocuk Endokrinolojisi merkezinde MODY tanısı ile izlenmekte olan 1-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Hastane kayıtlarından tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Periferik kandan DNA izolasyonu yapılarak yeni nesil dizi analizi yöntemi ile bu çocuklarda GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, IPF1, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS ve BLK genlerinin dizi analizi yapıldı. Daha önce tanımlanmamış mutasyon saptanan hastalarda bilgisayar yazılımları ve segregasyon çalışmaları ile mutasyonun patojenitesine karar verildi.

Çalışmaya MODY tanısı ile izlenen 42 çocuk (ortalama tanı yaşları $10,3 \pm 4,2$ yıl; 22 erkek) alındı ve 12 hastada mutasyon saptandı (% 29). Sekiz hastada GCK, birer hastada ise HNF1A, HNF1B, IPF1 ve BLK mutasyonu tespit edildi. GCK geninde p.Val338Met, p.Cys252Ser, and p.Val86Ala, HNF1A geninde p.Cys241Ter, IPF1 geninde p.Gly55Asp mutasyonu olmak üzere, MODY'e neden olduğu düşünülen beş yeni mutasyon saptandı.

Türk çocuklarında MODY genotipinin araştırıldığı bu çalışmada, (i) hastaların %29'unda genetik nedenin saptanabildiği, (ii) en sık nedenin GCK mutasyonu olduğu ve (iii) bu hastalarda beş yeni mutasyon olduğu gösterilmiştir. Yeni nesil dizi analizi yönteminin sağladığı maliyet ve zaman kazancı düşünüldüğünde, bu yöntem Türk toplumunda yapılacak daha geniş moleküler çalışmalarla genotipin detaylandırılmasını, ülkemize özgü değişikliklerin ortaya konmasını ve yeni mutasyonların bulunmasını sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, diyabet, otozomal dominant, MODY, yeni nesil dizi analizi

P22 - ALPL GENİNDE HOMOZİGOT MUTASYON SAPTANAN BİR İNFANTİL HİPOFOSFATAZYA OLGUSU

Banu Güzel NUR¹, Gamze ÇELMELİ², Erdoğan SOYUÇEN³, İffet BİRCAN⁴, Ercan MIHÇI⁵,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Genetik Bd, Antalya, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Endokrinoloji Bd, Antalya, ³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Metabolizma Bd, Antalya, ⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Endokrinoloji Bd, Antalya, ⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Genetik Bd, Antalya,

Hipofosfatazya otozomal resesif ve daha az sıklıkta otozomal dominant kalıtmı nadir görülen konjenital bir kemik hastalığıdır. Karaciğer, kemik, böbrekteki alkalin fosfataz (ALP) enzim aktivitesinin yetersizliğine bağlı gelişen kemik mineralizasyon defekti sonucu meydana gelir. 1/100000 canlı doğumda bir görülmektedir. Görülme yaşına bağlı olarak perinatal (lethal), infantil, çocukluk ve erişkin dönemlerde görülebilen dört farklı klinik tablosu tanımlanmıştır. İskelet bulgusu olmaksızın diş bulguları ile karakterize olan (Odontohipofosfatazya) ve normal serum ALP düzeyleri ile seyreden (Pseudohipofosfatazya) tipleride mevcuttur. Etyolojide kromozom 1'in kısa kolundaki p36.1-p34 bölgesinde lokalize ALPL geninde mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Klinik bulgular tanı yaşı ve TNSALP aktivitesinin eksikliğinin şiddetiyle orantılı olarak ağır seyretmektedir. Perinatal ve infantil formlarında toraks iyi gelişemediğinden solunum yetmezliği ve pnömöni nedeniyle %50 oranında mortalite görülebilmektedir. Defektif iskelet mineralizasyonu nedeniyle hiperkalsemi ve hiperkalsüri erken başlangıçlı ağır formlarda görülebilir. Radyolojik bulguları riketse benzeyebilmektedir. Riketsden düşük ALP düzeyleri ile ayırd edilir. Uzun kemiklerde metafizyal 'güve yeniği' görünümü vardır. Ulna ve fibulada karakteristik diken çıkıntı, karşılık gelen ciltte de içe göçüklük 'gamze belirtisi' tipiktir. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte kalsitonin infantil formda kullanılmıştır. Yakın zamanda enzim replasman tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Hastamız, nadir görülen bir hastalık olan infantil tip hipofosfatazya tanısı alması ve ALPL geninde homozigot mutasyon tanımlanması nedeniyle sunulmaktadır.

1,5 aylık erkek hasta, ekstremitelerinde kısıklık, epilepsi nedeniyle değerlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan ailenin, sezaryan ile miadında doğan ilk erkek çocuğuydu. Fizik muayenesinde basık yüz görünümü, geniş alın, burun kökü basık, bilateral düşük kulaklar, kısa boyun, dar toraks, sol kolda hipoplazi ve kısıklık, bilateral dizlerde gamze görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde hiperkalsemi, hiperkalsüri, ALP düşüklüğü saptandı. Kemik grafilerinde metafizyel düzensizlik, çanaklaşma, diyafizlerde kısıklama, tübulasyon bozuklukları tesbit edildi.

Hipofosfatazya tanısıyla çalıştırılan ALPL geninde homozigot mutasyon saptandı.

Raşitizm bulguları olan hastalarda, hiperkalsemi ve ALP düşüklüğü tesbit edilirse, nadir görülen bir hastalık olan hipofosfatazyanın akla gelmesi gerekmektedir. Eksik enzimin yerine konulması gelecekteki bir tedavi yöntemi gibi görünmekteyse de, henüz kesin bir tedavisi olmayan hastalıkta erken tanı klinik izlem, genetik danışmanlık ve prenatal tanı açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatazya, infantil tip, hiperkalsemi, alkalin fosfataz, ALPL geni

P23 - NADİR GÖRÜLEN BİR GENETİK BOZUKLUK: 21. KROMOZOMDA PARSİYEL TRİZOMİ

Gül YEŞİLTEPE MUTLU¹, Hatip AYDIN², Heves KIRMIZİBEKMEZ¹, Mahmut DOĞRU³, Arda ÇETİNKAYA², Ali KARAMAN²,

¹S.B.ZEYNEP KAMİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ, ²S.B.ZEYNEP KAMİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ Tıbbi Genetik, ³S.B.ZEYNEP KAMİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI,

7 yaş 7 aylık erkek hasta, polikliniğimize genital bölgede tüylenme şikayetiyle başvurdu. Hastanın 35 gestasyon haftasında 2400 gr ağırlığında doğduğu, nöromotor gelişim basamaklarının normal olduğu ancak başka bir merkezden Down sendromu tanısı aldığı için sınıfında kaynaştırma öğrencisi olarak eğitim aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 136 cm (>97 persantil, 2,7 SDS) vücut ağırlığı 31,6 kg (90-97 persantil) idi. Puberte evresi Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma: evre 2, testis volümü: solda 2 ml iken sağda 1 ml idi. Aksillar kıllanması yoktu. Hastanın tipik Down sendromu yüzü görünümü (yukarı çekik ve dar palpebral fissürler, epikantus, düşük kulaklar, basık burun kökü) mevcuttu. Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı ve elektrolitleri normal sınırlarda, 17OHP:0,64 ng/ml, DHEAS: 191 mcg/dl, sabah 8 kortizol düzeyi 9,8 mg/dl idi. Kemik yaşı 10 yaş ile uyumluydu. Ekokardiyogramı normaldi. Hasta prematür adrenarş tanısıyla izleme alındı. Olgunun Down sendromuna ait tipik yüz bulguları olmasına rağmen boyunun normalden uzun oluşu önceki tanısıyla çeliştiği için yeniden yapılan karyotip analizi 47,XY,+21 (q22.11-qter) de novo olarak sonuçlanırken Array CGH ile 21. kromozom q22.11-q22.3 bandlarında 36103774-46682184 bazlar arasında 10578411 bazlık artış saptandı. Literatürde Down sendromu fenotipine yol açan gen veya gen bölgelerinin ağırlıklı olarak 21. kromozomun uzun kolunun distalinde yer aldığı bildirilmiştir. Olgumuzun da 21. kromozomun uzun kolunun distaline yakın bir bölgesinde duplikasyon saptanmış olması tipik yüz fenotipine neden olan gen yapılarının distal yerleşimli olabileceği teorisini desteklemektedir. 21. kromozomda parsiyel trizomi saptanan bu olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 21. kromozom, parsiyel, trizomi, Down sendromu, fenotip

P24 - WILLIAMS–BEUREN SENDROMU OLAN YEDİ HASTANIN ENDOKRİNOLOJİK ARAŞTIRMASI VE UZUN SÜRELİ İZLEMİ

AYLA GÜVEN¹

¹Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniği,

AMAÇ: Williams–Beuren sendromunda (WBS) hiperkalsemi, hipotiroidi ve erken ergenlik en sık tanımlanan endokrin bozukluklardır. Burada WBS’lu 7 olgunun hormonal incelemeleri ve uzun süreli izlem sonuçları verilmiştir.

YÖNTEM: Hastaların tıbbi bilgileri dosyalarından geriye dönük elde edildi. WBS tanısı FISH yöntemi ile 7 kromozomdaki delesyonun gösterilmesiyle konuldu (7q11.23). Tüm hastalarda sistemik muayene, hiperkalsemi araştırması, serum TSH ve sT4 ölçümleri yanında tiroit ultrasonografisi (USG) ile hacim hesaplandı. Abdominal USG ve ekokardiyografi yapıldı. Hipotiroidi tanısı konulanlara L-tiroksin başlandı.

BULGULAR: Hastaların altısı erkekti. WBS tanı yaşı ortanca 1.04 (3.47) desimal-yıldı. Beşi SGA doğmuştu. Kliniğimize başvuru yaşı ortanca 1(9.92) desimal-yıldı. Pulmoner arter darlığı en sık görülen kardiyak anomaliydi. İki hastada hipertansiyon, birinde ektopik böbrek, birinde böbrek taşı ve birinde inmemiş testis vardı. Tümünde hafif-hiperkalsemi vardı (9.9-11.1 mg/dL). Üçünde aşikar hipotiroidi, üçünde subklinik hipotiroidi saptandı [ortanca (0.66 (5.77) desimal-yıl]. Tanıda TSH 10.58±6.3 µIU/mL ve s-T4 0.9±0.1 ng/dL idi. L-tiroksin 5±3.9 µg/kg dozunda başlandı. Dördünde tiroit hipoplazisi, birinde tiroit agenezisi vardı. Bir hastada 34/12 decimal-yaşında büyüme hormonu eksikliği (BHE) saptandı. BH ile boyu -2.98 SD’den 1.45 SD’ye (6.08 desimal-yıl) yükseldi. Hastalar 5.3±2.2 yıl takip edildi. L-T4 tedavisini takiben büyüme hızları 1.yıl 12.9±7.2 cm, 2.yıl 7.6±2 cm idi. Son kontrollerinde yaşları 8.52±4.9 desimal-yıl, boyları 124±27 cm, ağırlıkları 30.2±24 kg, VKI 17.5±6.1 kg/m² idi. Bir hastanın boyu ve iki hastanın ağırlığı <-2 SD idi. Düzgün tedavi verildiği halde üç hastada TSH üst sınırdıydı. Son kontrollerinde L-tiroksini 2.9±1 µg/kg dozunda alıyorlardı. Üç hasta (biri kız) normal zamanda ergenliğe girdiler. Ergenlik döneminde olan üç hastada hiperglisemi veya diyabet saptanmadı. Hastaların tümünde son kontrollerinde nörogelişimsel gerilik vardı ve özel eğitime devam ediyorlardı.

SONUÇ: Bizim hastalarımızda hipotiroidi en sık görülen (% 85.7) endokrinolojik bozukluktur. WBS’da tiroit disfonksiyonunun etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Tedavisiz hipotiroidi bu hastalarda sıklıkla görülen mental retardasyonun ağırlaşmasına neden olacağından WBS’lu hastalar tiroit morfoloji ve fonksiyonları açısından tetkik edilmelidir

Anahtar Kelimeler: Williams Beuren Sendromu, Hipotiroidizm, Büyüme hormonu eksikliği

P25 - OTOİMMÜN TİROİDİT İLE KABUKİ SENDROMU BİRLİKTELİĞİ

Fatih GÜRBÜZ¹, ÖZGE ÖZALP YÜREĞİR², SERDAR CEYLANER³, ALİ KEMAL TOPALOĞLU⁴, BİLGİN YÜKSEL⁴,

¹Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ³İTERGEN GENETİK TANI MERKEZİ, ⁴ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ,

Kabuki sendromu (KS) multiple konjenital anomaliler, gelişme geriliğine bağlı entellektüel dislabilite, tipik yüz görünümü, iskelet ve visceral organ anomalileri ile karakterizedir. Bu sendrom MLL2 ve KDM6A gen mutasyonlarına bağlı olarak gelişir. Otoimmün anormalliklerin bu sendromla birlikteliği nadir olarak raporlanmıştır. Burada kabuki sendromlu bir olgunun vitiligo ve otoimmün tiroidit ile birlikteliği şeklinde nadir bir durumdan bahsedilecektir.

Yedi yaş, yedi aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Term, komplikasyonsuz 2100 gr ikiz eşi olarak doğan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde, büyük-düşük kulaklar, kalın-kemerli kaşlar, göz kapağında uzun lateral palpebral fissür ve dar-yüksek damak, ensede farklı boyutta çok sayıda vitiligo, brakidaktili, belirgin parmak yastıkçıkları, ve eklem hiperlaksititesi mevcuttu. Labarotuvuar bulguları otoimmün tiroidit ile uyumlu idi. TSH : 242 mIU/L (referans aralığı: 0.55-6.7), serbest T4: 0.42 ng/dL (referans aralığı: 0.91-1.92). Anti-mikrozomal antikor: 450.6 U/mL (referans aralığı: 0-9) ve anti-tiroglobulin antikor: 2766 U/mL (referans aralığı: 0-4). Tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi tiroidit ile uyumlu idi. Hasta Levotrioksin (50 µg/gün) tedavisi ile ötroid hale geldi (TSH: 3.65 mIU/L ve serbest T4: 1.15 ng/dL).

Hastada de novo heterozigot p.R2471* (c.7411C>T) mutasyonu saptandı. Hastanın ebeveynleri ve ikiz kardeşinde ise mutasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: kabuki sendromu, otoimmün tiroidit, vitiligo, MLL', Mutasyon

P26 - WOLCOTT–RALLISON SENDROMU

Fatih GÜRBÜZ¹, BİLGİN YÜKSEL², Ali Kemal TOPALOĞLU³,

¹Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ, ³ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ,

Wolcott–Rallison sendromu, erken infant dönemi başlangıçlı diyabetes mellitus, epifiziyal displazi ve diğer klinik bulgularla kendini gösteren otozomal resesif geçişli bir durumdur. Bu sendromda EIF2AK3 genindeki mutasyonlar sorumlu olmaktadır. Burada dört aylıkken neonatal diyabet gelişen ve takiplerinde ciddi büyüme geriliği ve epifizer displazi saptanan bir kız olgudan bahsedilecektir.

Hastanın klinik olarak konulan Wolcott–Rallison sendromu tanısı daha önce tanımlanmamış EIF2AK3 geninin 5. ekzonunda homozigot novel nonsense p.Q333* mutasyonu ile kanıtlanmıştır.

Hastalığın klinik fenotipi değişkenlik gösterebilmektedir. Erken dönem başlangıçlı diyabet ile birlikte multiple epifiziyal displazinin, karaciğer ve böbrek yetmezliğinin eşlik etmesi tanıyı düşündürmelidir.

Anahtar Kelimeler: Wolcott–Rallison sendromu, diyabetes mellitus, epifiziyal displazi, EIF2AK3, Mutasyon

P27 - İnsülin Reseptör (INSR) gen bileşik heterozigot misens c.836G>A & splicing c.1268+2T>A mutasyonuna bağlı konjenital ağır insülin rezistans sendromu

Emregül IŞIK¹, Hüseyin DEMİRBILEK², Kevin COLCLOUGH³, Sian ELLARD³,

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji, Ankara, Türkiye, ³Department Of Molecular Genetics, Royal Devon And Exeter Nhs Foundation Trust, Exeter, Uk.,

INSR gen bileşik heterozigot c.836G>A & c.1268+2T>A mutasyonuna bağlı konjenital ağır insülin rezistans sendromu tanısı alan bir hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerinin bildirilmesi amaçlandı.

Olgu: Otuzaltı günlük kız hasta hiperglisemi nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde 39 haftalık gebelikten, spontan vajinal yolla 2700 gr doğduğu, anne baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Başvuru sırasındaki fizik incelemesinde kaba yüz görünümü, batin distansiyonu, umbilikal herni ve makroglosi mevcut idi. Laboratuvar incelemelerinde serum glukoz: 393 mg/dl iken ölçülen insülin > 300 µIU/ml, c-peptid > 20 ng/ml idi. Hastaya regüler insülin tedavisi başlandı ve subkutanöz NPH insülin tedavisine geçildi. İnsülin ihtiyacı 2,5 ünite/kg/günden birinci ayda 0,5 ünite/kg/gün'e tedricen azaldı ve 2,5 aylıkken insülin tedavisi kesildi. İzlemede, hastada insülin rezistans sendromlarını düşündüren akantozis nigrikans ve açlık hipoglisemisi gelişti.

Moleküler gen analizi: KCNJ11, ABCC8 and INS gen Sanger dizi analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile tüm kodlama bölgeleri ve ekzon ve intron sınırlarının incelenmesi ile INSR geni 3. ekzonunda bileşik heterozigot missense c.836G>A (p.R279H) ve 5. ekzonda splicing c.1268T>A varyantı saptandı.

Sonuç: INSR gen mutasyonları konjenital ağır insülin rezistans sendromlarının nedenidir. İntrauterin ve postnatal büyüme geriliği, akantozis nigrikans, açlık hipoglisemisi ve postprandial hiperglisemiye yol açabilir. Yenidoğan döneminde hastalar neonatal diyabet klinik bulguları ile başvurabilir ve izlemede insülin rezistansının klinik bulguları (örn. akantozis nigrikans, açlık hipoglisemisi) gelişebilir.

Anahtar Kelimeler: INSR gen

P28 - DİAZOKSİDE YANITSIZ HİPERİNSÜLİNEMİK HİPOGLİSEMİLİ İKİ HASTADA MTOR İNHİBİTÖRÜ SİROLİMUSUN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ

Cengiz KARA¹, Gülay CAN YILMAZ¹, Hüseyin DEMİRBİLEK², Sarah E. FLANAGAN³, Sian ELLARD³, Khalid HUSSAİN⁴, Murat AYDIN¹,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ³University Of Exeter Medical School Institute Of Biomedical And Clinical Science, ⁴University College London Institute Of Child Health Department Of Pediatric Endocrinology,

Rapamisin hedefi (mTOR) inhibitörü olan sirolimus diazoksidede yanıt vermeyen konjenital hiperinsülinizm (KHİ) tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Sirolimus diazoksidede yanıtı ve çoğu kez cerrahi gerektiren KHİ için yeni bir tedavi seçeneği olmasına karşın, immunosupresif ve toksik yan etkileri kullanımını kısıtlayabilir. Burada, diazoksidede yanıtı KHİ olan iki hastada sirolimus tedavisinin etkinliğini ve güvenirliliğini sunuyoruz.

Olgu 1: Erkek bebek hayatın ilk günü hipoglisemik konvülsiyon ile başvurdu ve KHİ tanısı kondu. Moleküler genetik analiz KCJN11 geninde iki homozigot mutasyon [(p.L270M) ve (p.E288K)] saptadı. En üst dozlarda diazoksid, oktreatid ve glukagona karşın, 18 mg/kg/dk glukoz infüzyon ihtiyacı medikal tedaviye yanıtı KHİ tanısını destekledi. Doğum sonrası 15. günde sirolimus 0,5 mg/m²/gün dozunda başlandı ve doz giderek artırılırken glukoz infüzyonu azaltıldı. Doz 2 mg/m²/gün iken 27.9 ng/ml (N:5-15 ng/ml) kan sirolimus düzeyi elde edildi ve intravenöz glukoz, oktreatid ve glukagon ihtiyacı olmaksızın normoglisemi sağlandı. Ancak hasta renal ve hepatik yetmezlik geliştirdi. Sirolimusun kesilmesini takiben toksik etkiler kendiliğinden düzeldi. Kan sirolimus düzeyi terapötik aralığa düştüğünde hipoglisemi atakları tekrarladı. Ayrıca hasta tedavi süresince kan kültürü ile doğrulanan üç (iki bakteriyel ve bir fungal) sepsis atağı yaşadı. Cerrahi için bir başka merkeze sevk edildi. Olgu 2: Beş yaşında erkek çocuk, KHİ tanısıyla 45 günlük iken subtotal (%80) pankreatektomi uygulanması ve sonrasında diazoksid ve oktreatid tedavisi almasına rağmen tekrarlayan hipoglisemiler nedeniyle başvurdu. Genetik inceleme ABCC8 geninde homozigot p.R1494W mutasyonu gösterdi. Hastanın diazoksid tedavisi kesilerek 0.5 mg/m²/gün dozunda sirolimus başlandı. Bu tedaviyle açlık süresi uzadı ve oktreatid dozu 20 µg/kg/gün'den 10 µg/kg/gün'e düştü. Sirolimus 1 mg/m²/gün'e artırıldığında, oktreatid dozu 6.6 µg/kg/gün'e indi ve hipoglisemi olmaksızın 10 saate ulaşan mükemmel bir açlık süresi sağlandı. Karaciğer enzimlerinde hafif artış dışında yan etki gözlenmedi.

Sirolimusun etkinliği ve güvenirliliği üzerine iki farklı deneyim sunuyoruz. Bu bulgular sirolimus tedavisinin yan etkileri açısından dikkatli izlem yanı sıra en uygun doz ve terapötik kan seviyesinin belirlenmesi gerektiğine işaret eder.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hiperinsülinizm, Diazoksid, Sirolimus, İmmünosupresyon, Toksik yan etkiler

P29 - PRADER WILLİ SENDROMUNDA FARKLI GENOTİPLER

Yasemin KENDİR DEMİRKOL¹, Gülsen AKAY TAYFUN², Huriye Nusel ELÇİOĞLU²,

¹Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, ²Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul,

Prader-Willi sendromu(PWS) ilk kez 1956 yılında tanımlanmış yaygın ve pek çok sistem tutulumu ile seyreden bir sendromdur. PWS 15q11.2-q13 geni üzerindeki eksiklikten kaynaklanır. DNA metilasyon analizi PWS'nun %99'unu tanımlamada etkilidir. Ancak hastalığın moleküler ayrımını yapmada etkin değildir. Bu çalışmanın amacı, klinik olarak görülen PWS hastalarında genotipleri inceleyerek tanı algoritmaları oluşturmak.

Bu çalışmada byaşları 7 ay ile 17 yaş arasında değişen (4 kız,3 erkek) klinik olarak PWS düşünülen 7 hasta tartışılmıştır.

2 olguda karyotip ile delesyon gösterilmiştir(FISH ile doğrulanan). 1 olguda FISH analizinde 15q11.2-q13 ile delesyon gösterilmiştir. Karyotip ve FISH analizi normal saptanan 2 olguda PWS tanısı metilasyon analizi ile konmuştur. Kalan 2 olguda ise karyotip ve FISH analizi normal çıkmış ve metilasyon analizi sonuçları beklenmektedir.

Bu olgularda olduğu gibi klinik olarak PWS düşünülen hastalarda karyotip ve moleküler tetkikler normale,tanıya yönelik DNA metilasyon analizine ihtiyaç duyulabilir.

Anahtar Kelimeler: Prader-willi, algoritma, DNA metilasyon, karyotip, paternal

P30 - ABCC8 GENİNDE MİSSENSE MUTASYONA BAĞLI MONOJENİK DİYABETLİ BİR BEBEK VE ANNESİNDE SUBKUTAN İNSULİN TEDAVİSİNDEN ORAL SÜLFONİLÜRE TEDAVİSİNE GEÇİŞ

Mehmet Nuri ÖZBEK¹, Hüseyin DEMİRBİLEK², Sibel TANRIVERDİ¹, Birsen BAYSAL¹, Ved Bsushan ARYA³, Sarah E. FLANAGAN⁴, Sian ELLARD⁴, Khalid HUSSAIN³,

¹Diyarbakır Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, D.Bakır, ²Hacettepe Üniversitesi, Endokrin Kliniği, Ankara, ³Great Ormond Street Hospital For Children Departments Of Paediatric Endocrinology, London, ⁴University Of Exeter Medical School, London,

Neonatal diyabet mellitus (NDM), genellikle yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkan, kalıcı veya geçici olabilen, monojenik diyabetin nadir nedenlerinden biridir. ATP bağımlı potasyum kanal gen (KCJN11 ve ABCC8) mutasyonları NDM en sık nedeni olup, bu gen mutasyonlarına bağlı monojenik diyabetlilerde sulfonilüre grubu oral antidiyabetikler ile başarılı tedavi mümkün olabilmektedir. Burada, 7 aylık iken başvuran ve ABCC8 geninde heterozigot mutasyon saptanan bir bebek ve 8 yıldır diyabet tanısı ile insülin tedavisi almakta olan annesinde insülin tedavisinden oral sülfonilüre tedavisine başarılı geçiş sunulmuştur.

Olgu: Yedi aylık erkek hasta kan şekeri yüksekliği ile başvurdu. Özgeçmişinde term gebeliği takiben C/S ile 2750 gr doğduğu, anne baba arasında akrabalık olmadığı, annesinin 8 yıldır Tip 1 Diyabet Mellitus tanısı ile insülin tedavisi aldığı, iki teyzesinde daha diyabet öyküsü olduğu öğrenildi. Başvurudaki fizik incelemesinde boyu 66 cm (-1,56 SD) ve kilosu 8.4 kg (0.1 SD) idi. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri 304 mg/dl iken bakılan insülin 1.9 µU/mL, C-peptid: 0.38 ng/mL and HbA1c düzeyi % 8.4. İdrar tetkikinde glukoz (++++) and keton (+) idi. Venöz kan gazında asidozu yoktu. Anti-GAD antikoru negatifti. İnsülin tedavisi başlanan hastanın kan şekerleri kontrol altına alındı.

Genetik analizinde hastamız ve annesinde ABCC8 geni 5. exonunda p.E208K (c.622G>A) missense mutasyonu heterozigot saptandı. Babasınd amutasyon saptanmadı. Önce hastamıza sona annesine oral sülfonilüre tedavisi başlandı. Sülfonilüre tedavisi ile kan şekerleri normal sınırlarda seyreden hastanın ve annesinin insülin tedavisi kesildi. Sülfoniüre tedavisi altında hastamızın HbA1c düzeyi %8,4'ten %6.0'ya düştü.

Sonuç: Monojenik diyabet düşünülen bireylerde mutasyon analizi yapılması, hastaların tedavisinde ve hayat kalitesinde köklü değişikliklere, hastaların ailelerine genetik danışma verilmesi ve varsa başka bireylerin tespiti ve doğru tedavisine olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Monojenik Diyabet, Sülfonüre, ABCC8 geni

P31 - “CANNABİNOİD RECEPTOR-1 (CNR1)” GEN POLİMORFİZMİNİN OBEZ ÇOCUKLARDA MORBİD OBEZİTE GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ OLASI ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI-ÖN ÇALIŞMA

Nilgün CÖL ARAZ¹, Muradiye NACAĞ², Sibel OĞUZKAN BALCI³, Sacide PEHLİVAN⁴, Ayşe BALAT¹,

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD. , ²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD., ³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik AD. , ⁴İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik AD. ,

Bu çalışmada “Cannabinoid Receptor-1 (CNR1)” gen polimorfizminin obez çocuklarda morbid obezite gelişimi üzerindeki olası rolünün araştırılması amaçlandı.

Çalışma 48 morbid obez (27 kız/21 erkek) ve 52 obez (28 kız/24 erkek) çocuk üzerinde yürütüldü. Relatif ağırlığı 140’ın üzerinde olanlar morbid obez olarak kabul edildi. CNR1 geni 1359G/A polimorfizmi için genotiplendirme “polymerase chain reaction restriction” yöntemi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 ve Graphpad Instat version 3 programları kullanıldı. Hardy-Weinberg eşitliği De-Finetti programı kullanılarak hesaplandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

CNR1 geni 1359G/A polimorfizmi için G/G, G/A ve A/A genotip dağılımı morbid obez hastalarda %64.6, %31.3 ve %4.2, obez hastalarda ise %59.6, %36.5 ve %3.8 olarak saptandı (p>0.05). G ve A allel sıklığı morbid obez çocuklarda %80.2, %19.8, obez çocuklarda ise %77.9, %22.1 olarak belirlendi (p>0.05). Morbid obez olguların aile öyküsü değerlendirildiğinde %25.0’inin (12) annesinde, %16.7’sinin (8) ise babasında obezite mevcuttu. Annesinde obezite saptanan çocuklarda A/A genotipine daha fazla rastlanıyordu (Annede obezite var: 2/12, %16.7; annede obezite yok: 0/36, %0.0; p=0.020). A/A genotipine sahip olgularda trigliserid≥150 mg/dL’ye daha fazla rastlanıyordu (A/A: 2/2, %100.0; G/A: 2/13, %15.4; G/G: 11/31, %35.5; p=0.050).

Bu çalışmada obez çocuklarda CNR1 geni 1359G/A polimorfizmi ile morbid obezite gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, çalışmamız CNR1 geni A/A genotipinin obezitenin ailesel kalıtımında olası bir risk faktörü olarak rol oynayabileceği görüşündeyiz. Ancak, bu bir ön çalışma olduğundan bu genin çocukluk çağı morbid obezitesindeki gerçek rolünü ortaya çıkarabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, obezite, morbid obezite, gen, polimorfizm

P32 - SLC19A2 MUTASYONU İLE İLİŞKİLİ, İNFANTİL BAŞLANGIÇLI PANSİTOPENİ VE HİPERGLİSEMİLİ BİR OLGU

Nagehan Katipoğlu¹, Tuba Hilkey Karapınar, Sultan Aydın Köker², Yılmaz Ay, Yeşim Oymak², Esin Özcan, Canan Vergin², Korcan Demir³, Özlem Nalbantoğlu³, Hüseyin Anıl Korkmaz³, Melek Yıldız, Selma Tunç³, Behzat Özkan³, Filiz Hazan⁴

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İzmir, ³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir

SLC19A2 genindeki homozigot mutasyonlar sonucunda hücrelere tiamin taşınmasında bozukluk ve sonucunda Roger Sendromu olarak da adlandırılan megaloblastik anemi, sensörinöral işitme kaybı ve diyabetes mellitus gelişir. Kliniğimizde bu tanı ile takip edilen bir olgu, hastalığın nadir görülmesi ve tiamin tedavisi ile özellikle hematolojik parametrelerde iyileşme meydana gelmesi nedeniyle sunulmuştur.

Klinik ve laboratuvar verileri ile tiamine yanıtı megaloblastik anemi sendromu tanısı düşünülen bir kız hastanın periferik kan örneğinden DNA elde edildi ve SLC19A2 dizi analizi yapıldı.

4,5 yaşındaki kız olgunun ilk olarak solukluk şikayeti nedeniyle 3 aylıkken değerlendirildiği, pansitopeni, megaloblastik anemi, hiperglisemi, sensörinöral işitme kaybı ve kemik iliği aspirasyonunda %12 sideroblast saptandığı, diyabet otoantikörlerinin negatif olduğu, izlemde tiamin tedavisi (100 mg/gün) ile hemoglobin değerinin 13 g/dl'ye kadar yükseldiği, insülin (en yüksek 0,6 ünite/kg/gün) kullandığı, en yüksek hemoglobin A1c değerinin %8,4 olduğu ve ebeveynleri arasında 1. derece akraba evliliği olduğu öğrenildi. Ağırlığı 18 kg (0,87 SDS), boyu 100 cm (-0,65 SDS), sistemik muayenesi normaldi. Oftalmolojik ve kardiyolojik değerlendirmede özellik saptanmadı. Hemoglobin 9,9 g/dl, ortalama eritrosit hacmi 104 fl, trombosit 371.000/mm³, lökosit 7.390/mm³, hemoglobin A1c %4,8 saptandı. Dizi analizinde SLC19A2 geninde daha önce literatürde bildirilmiş olan homozigot (p.Y81*) mutasyonu saptandı. Aileye genetik danışmanlık verildi.

Geniş fenotipik özelliği olup otozomal resesif kalıtılan bu sendrom, tiamin tedavisi ile özellikle hematolojik parametrelerde iyileşme olması ve genetik danışmanlık verilebilmesi nedeniyle akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler:

P33 - BARDET BİEDL SENDROMLU HASTALARDA MOLEKÜLER ANALİZ İLE FENOTİP-GENOTİP KORELASYONU

Asli ECE SOLMAZ¹, Huseyin ONAY¹, Tahir ATİK², Ayca AYKUT¹, Meltem CERRAH GÜNEŞ³, Özge ÖZALP YÜREĞİR⁴, Veysel Nijat BAŞ⁵, Filiz HAZAN⁶, Özgür KIRBIYIK⁷, Ferda ÖZKINAY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ⁴Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ⁵Eskişehir Devlet Hastanesi, ⁶Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ⁷Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Bardet Biedl Sendromu (BBS) obezite, rod-kon distrofi, post aksiyal polidaktili, renal anomali, genital anomali ve öğrenme güçlüğü ile karakterize nadir görülen otozomal resesif geçişli bir silyopatidir. Bugüne kadar belirlenmiş BBS'den sorumlu olan 18 gen mevcuttur. Bu çalışmada klinik olarak BBS tanısı konulan 15 olguda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile 16 BBS geninde mutasyon dağılımı ve fenotip-genotip korelasyonunu araştırıldı.

Yeni nesil dizi analizi ile BBS tanılı 15 olguda 16 BBS geninin (BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, BBS10, TRIM32, BBS12, MKS1, NPHP6, WDPCP, SDCCAG8) mutasyon analizi yapıldı.

Bu çalışmada değerlendirilen 15 olgunun 13'ünde hastalığa sebep olan mutasyon saptandı. BBS1 geninde, 1'i tanımlı (Y284SfsX5), 2'si yeni (IVS1-3C>G, Q338X) 3 mutasyon, BBS2 geninde 1 yeni mutasyon (G88AfsX6), BBS4 geninde 1 yeni mutasyon (IVS6-2A>G), BBS7 geninde 1'i tanımlı (R238EfsX59), 1'i yeni (L317V) 2 mutasyon, BBS9 geninde 1 yeni mutasyon (N35X), BBS10 geninde 1'i tanımlı (S311A), 3'ü yeni (K619IfsX10, I342NfsX20, T516NfsX8) 4 mutasyon saptandı. Olgular klinik bulguları ve moleküler genetik özellikleri ile fenotip-genotip korelasyonu açısından değerlendirildi.

Bu çalışma BBS moleküler tanısı ve fenotip-genotip korelasyonu ile ilgili Türkiye'de ilk ve dünya literatründeki az sayıda çalışmalardan biridir. Olgulardaki moleküler bozukluğun ortaya konması, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesine ve sağlıklı nesillerin yetişmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bardet Biedl Sendromu, Yeni Nesil Dizi Analizi, Mutasyon, Fenotip-Genotip Korelasyonu

P34 - ABDOMİNAL OBEZİTE VE YAŞLA BİRLİKTE ARTAN KORTİZOL DÜZEYLERİ

Mustafa BOZ¹, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU¹, Esmâ ALTUNOĞLU¹, Feray AKBAŞ¹, Füsün ERDENEN¹, Ceren GÜRSAL¹, Hayri POLAT¹,

¹Sb İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Biz obez grubumuzda (total 118 kişi) abdominal obezite ve kortizol düzeyi ve kardiovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışma grubumuzun özellikleri (ortalama \pm SD): Yaş (yıl): 49 ± 15 , BMI (kg/m²): $32,2\pm 7,5$, bel çevresi (cm): $98,9\pm 16,3$, WHR(BKO: bel/kalça oranı): $0,87\pm 0,07$, sistolik kan basıncı (mmHg): $0,87\pm 0,07$, diyastolik kan basıncı (mmHg): $78,3\pm 9,6$, bazal insülin düzeyi (μ U/ml): $12,21\pm 11,41$, C-peptid (ng/dl): $3,04\pm 1,71$, HbA1c (%): $5,74\pm 1,35$, LDL- kolesterol (mg/dl): $145,2\pm 64$, HDL- kolesterol (mg/dl): $43,31\pm 12,25$, trigliserid (mg/dl): $153,5\pm 92,2$, bazal kortizol (μ g/dl): $14,3 \pm 7,7$, Prolaktin (ng/ml): $11,29\pm 8,36$

Hastaları kortizol düzeylerine göre ($\leq 10 \mu$ U/ml ve $> 10 \mu$ U/ml) olarak iki gruba ayırdığımızda; görece olarak daha yaşlı ($p < 0,03$) olan ikinci grupta, açlık glikozu ($p < 0,02$) ve bazal insülin (ns) ve fT4 düzeyleri ve bel çevresinin arttığını (ns), C-peptid ($p < 0,04$), prolaktin ($p < 0,04$), HbA1c ($p < 0,03$), BKO'nun (0.003) da arttığını ve HDL-kolesterol ($p < 0,04$) düzeylerinin azaldığını gördük.

Kortizol düzeyi; normalin üst sınırına yakın değerlerde bile, insülin direncini, bozulmuş açlık glikozunu işaret ederek abdominal obezite ile birarada olabilir.

Anahtar Kelimeler: Abdominal obezite, kortizol, BKO, insülin, bel çevresi

P35 - ABCC8 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON SAPTANAN HİPERİNSÜLİNEMİ HIPOGLİSEMİ 775 Lİ BİR OLGUDA ERKEN SPONTAN İYİLEŞME

Ahmet ANIK¹, Tolga ÜNÜVAR¹, Gönül ÇATLI², Ayhan ABACI³, Ece BÖBER³,

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın, ²Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, İzmir, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,

ABCC8 ve KCNJ11'in resesif inaktive edici mutasyonları Hiperinsülinemik hipoglisemi (HH)'nin en sık nedenidir. Bazı hastalarda erken (aylar içinde) veya geç (yıllar içinde) spontan iyileşme gözlenebilmektedir.

Bu olgu raporunda ABCC8 geninde yeni bir mutasyon saptanan HH olgusunda erken spontan iyileşme sunulmuştur.

Altı aylık kız olgu gözlerde kayma, boynunda ve kollarında düşme yakınmaları ile başvurdu. Anne ve babası arasında kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8 kg (25-50 p), boyu 63 cm (25 p), baş çevresi 44 cm (90-97p), bilinci açık, aktif, ön fontaneli 1x1 cm normal bombelikte, sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi. Kan şekeri 43 mg/dl olarak saptanan olgunun hipoglisemi esnasında bakılan serum insülin düzeyi: 5 µIU/ml, idrar ketonu negatif, kortizol, büyüme hormonu, venöz kan gazı, plazma amonyak düzeyi, aminoasitleri, karnitin açıl-karnitin profili normal saptandı ve olguda HH düşünüldü. Olguya 10 mg/kg/gün diazoksit tedavisi başlandı ve sık enteral beslenmeye geçildi. Diazoksit tedavisi ile normoglisemik olarak taburcu edilen olgu iki hafta sonra hipoglisemik nöbet nedeni ile başvurdu. Diazoksit tedavisi 13 mg/kg/gün'e çıkılan ve hidroklorotiazid 5 mg/kg/gün eklenerek normoglisemik taburcu edilen olgu birkaç hafta sonra kusma, karın şişliği ve ödem nedeni ile başvurdu. Diazoksit ile ilişkili ödem düşünülen olguda diazoksit tedavisi kesilerek intravenöz glukoz infüzyonuna geçildi. Sık enteral beslenme ile kan şekerleri normal olan olgu yakın kan şekeri izlemi ile taburcu edildi. ABCC8 geninin moleküler analizinde ekzon 14'te birleşik heterozigot c.3512delT çerçeve kayması mutasyonu ve ekzon 28'te yeni bir varyant (p.V679I) saptandı. c.3512delT mutasyonunun babadan, p.V679I varyantının ise anneden kalıtıldığı saptandı. Bu bulgularla resesif kalıtılan hiperinsülinemi tanısı kesinleştirilemeyen olguda fokal hiperinsülinizm de olabileceği düşünüldü ve 18F-DOPA PET-CT çekilmesi planlandı. Ancak moleküler tanıdan hemen sonra, dokuz aylık iken diazoksit tedavisi kesilen ve 1,5 yıllık izleminde hipoglisemi izlenmeyen olgu spontan iyileşme olarak değerlendirildi.

Bu olgu raporunda HH'ye neden olan ABCC8 geninde yeni bir mutasyon saptanan olgu sunulmuş ve HH hastalarında erken spontan iyileşme gözlenebileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: hipoglisemi, hiperinsülinemi, nöbet, ABCC8, spontan iyileşme

P36 - 6Q24 İLİŞKİLİ GEÇİCİ NEONATAL DİYABETES MELLİTUSLU BİR OLGU

Damla GÖKŞEN¹, Samim ÖZEN¹, Nurhan ÖZCAN¹, Özgün UYGUR¹, Mehmet YALAZ¹, Şükran DARCAN¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Geçici neonatal diyabetes mellitusun (GNDM) en yaygın nedeni 6q24 ilişkili GNDM'dur. Hayatın ilk ayı içinde ortaya çıkar, 2 haftadan fazla devam eder ve çoğunlukla insülin tedavisi gerektirir.

: Akraba evliliği olmayan 22 yaşında sağlıklı anneden, 35. gestasyonel haftada 2025 g (-3,75 SDS) doğan kız bebeğin hayatının 1. gününde emmeme nedeni ölçülen kan şekeri 350 mg/dl saptanması üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Ailede benzer öykü olmayan hastanın fizik bakışında, SGA ve makroglossi dışında patoloji saptanmadı. Serum kan glukoz 380 mg/dl iken bakılan kan ketonu negatif, serum insülin düzeyi <2 mIU/ml, c-peptit 0.408 ng/ml idi. Ayırıcı tanı açısından bakılan metabolik taramalar, TORCH ve sepsis tetkikleri normaldi. Hayatın ikinci gününde 0,01 U/kg/saat insülin infüzyonu başlandı. İzlemede insülin infüzyon hızı kademeli olarak arttırılan bebeğe hayatının 4. gününde devamlı glukoz ölçüm sistemli insülin infüzyon pompası uygulandı. Glukoz değerlerine göre bazal hızları ayarlanarak normoglisemi sağlandı. Kalıcı neonatal diyabet açısından ABCC8, KCNJ11, INS ve EIF2AK3 genetik analizleri normal saptandı. Yirmi günlükken normoglisemi sağlanması ile insülin tedavisi kesildi. İzlemede hiperglisemi gözlenmedi. Geçici neonatal diyabet açısından bakılan 6q24'te maternal metilasyon kaybına bağlı, paternal uniparental isodisomi saptandı. Geçici neonatal diyabete eşlik edebilecek olan renal patolojiler açısından değerlendirilen renal USG'de bilateral grade 1 hidronefroz bulundu. Kardiyak değerlendirmesinde ise 12 mmHg gradyente sahip periferik pulmoner stenoz bulundu, izleme alındı. Dört aylık iken ateşli gastroenterit sırasında ılımlı hiperglisemisi (kapiller glukoz 120-175 mg/dl arası), olan olgu halen tedavisiz izlenmektedir.

GNDM oldukça nadir görülmesine karşılık tedavi gerektirmesi, eşlik edebilecek kardiyak, renal patolojiler olması ve hayatın ileri dönemlerinde rekürrens gösterebilmesi nedeniyle önemlidir.

Anahtar Kelimeler:

P37 - MEDÜLLER TİROİD KANSERLİ TÜRK OLGULARDA RET GENİ MUTASYON SPEKTRUMU: YENİ BİR MUTASYON (K710R) TANIMLANMASI

İSMİHAN MERVE TEKİN¹, HÜSEYİN ONAY¹, AYÇA AYKUT¹, EMİN KARACA¹, TAHİR ATİK², CANER TURAN², GÖKHAN ÖZGER³, MEHMET ERDOĞAN³, FERDA ÖZKINAY²,

¹EÜTF TIBBİ GENETİK AD, ²EÜTF PEDIATRİK GENETİK BD, ³EÜTF İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ BD,

Medüller tiroid kanseri tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan bir tümörü olup çoğu olguda sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte kalıtsal formları da vardır. Kalıtsal formları otozomal dominant kalıtılan MEN2 sendromlarının bir parçası olabileceği gibi izole ailesel vakalar olarak da görülebilmektedir. MEN2 ve ailesel medüller tiroid kanserli vakalardan RET protoonkogenindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. RET geni 10q11.2'de lokalize 21 ekzonlu bir gen olup mutasyonları papiller tiroid kanseri, akciğer kanseri, kronik myelomonositik lösemi ve ailesel Hirschsprung hastalığına da yol açabilmektedir. Bu çalışmada EÜTF Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Moleküler Genetik bölümünde 2009-2014 yılları arasında RET geni dizi analizi için yollanan hastalarda, RET geni mutasyonlarının dağılımı sunulmuştur.

2009-2014 yılları arasında bölümümüzde tiroid medüller kanser endikasyonu ile 155 hastaya RET geninin 6 ekzonu (ekzon 10,11,13,14,15,16) için dizi analizi uygulanmış olup toplamda 32 vakada (%20.6) mutasyon bulunmuştur. Mutasyon sıklığı sırasıyla; %28 oranında C634Y (9 vaka), %25 oranında C634R (8 vaka), %6 oranında D631Y, S891A, M918T, C618S, V804M (2 vaka) ve %3 oranında C618G, L790F, C611Y, K710R, S649L (1 vaka) mutasyonları saptanmıştır.

Literatürde herediter medüller tiroid kanserli olguların çoğunluğunda RET geninin 11.ekzonundaki mutasyonlar sorumlu tutulmuştur. Bizim çalışmamızda en sık 634.kodondaki mutasyonlar (%53) sık görülmüş olup literatürle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca K710R mutasyonu ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: MEDÜLLER TİROİD KANSERİ, RET GENİ, DİZİ ANALİZİ, MUTASYON, HEREDİTER

P38 - KONJENİTAL DİYABET VE EPİFİZİEL DİSPLAZİLİ, WOLCOTT-RALLİSON SENDROMU TANILI BİR OLGU

Berk ÖZYILMAZ¹, Sinem AKBAY², Özgür KIRBIYIK¹, Özge ÖZER¹, Gönül ÇATLI³, Şule CAN³, Bumin DÜNDAR³,

¹TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ, ²TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ³TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI-ENDOKRİNOLOJİ,

Wolcott-Rallison Sendromu (WRS) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Yenidoğan ya da erken infansi dönem insülin bağımlı diyabet, epifiziel displazi, osteoporoz ve büyüme geriliği gibi bulgular hastalığın karakteristik özellikleriyken; böbrek ve karaciğer yetmezliği, mental retardasyon ve kardiovasküler problemler de hastalığın sık görülen multisistemik bulgularındandır. WRS nadir bir hastalık olsa da, aralarında akrabalık olan ebeveynlerin çocuklarında görülen neonatal/erken başlangıçlı diyabetin en sık sebebi olarak tanımlanmaktadır.

WRS “Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3” (EIF2AK3) genindeki mutasyonlar neticesinde ortaya çıkmaktadır.

9 yaşındaki erkek hasta, 2,5 aylıktan bu yana Tip-1 diyabet nedeniyle takip edilmekteyken, epifiziel displazi nedeniyle planlanan epifizyodez öncesinde kan şekeri regülasyonu amacıyla hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatırıldığında değerlendirilmiştir. Ebeveynleri arasında 3. Derece akrabalığı olan hastada fizik muayenede boy kısalığı; hafif temporal basıklık, yukarı eğimli palpebral fissürler ve hipertelorizimle karakterize fasial dismorfik özellikler ve bilateral “genu valgum” (X-bacak deformitesi) saptanmıştır. Hasta erken başlangıçlı insülin bağımlı diyabet ve epifiziel tutulumu nedenleriyle Wolcott-Rallison Sendromu klinik tanısıyla EIF2AK3 gen mutasyon analizine gönderilmiş, EIF2AK3 geni 14. Ekzonda homozigot c.2867G>A missense mutasyonu saptanmıştır. Aynı mutasyon hastanın anne ve babasında heterozigot formda gösterilmiştir. Saptanan mutasyon daha önce WRS’ye yol açtığı bilenen bir mutasyon olduğundan hasta moleküler genetik olarak da WRS tanısı almıştır.

Konjenital ya da erken başlangıçlı insülin bağımlı diyabetin saptandığı hastalarda, iskelet bulgularının taranması ve saptanması, tanıyı Wolcott-Rallison Sendromu’ na yönlendireceğinden, renal ve hepatik yetmezlik gibi ciddi komplikasyonların erken tanısı açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Wolcott-Rallison,diyabet,iskelet,epifiz,EIF2AK3

P39 - ALLGROVE SENDROMU (TRİPLE-A SENDROMU) TANILI BİR OLGU

Berk ÖZYILMAZ¹, Yaşar Bekir KUTBAY¹, Altuğ KOÇ¹, Taha Reşid ÖZDEMİR¹, Ali KANIK², Şule CAN³, Bumin DÜNDAR³,

¹TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ, ²TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ³TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI-ENDOKRİNOLOJİ,

Allgrove Sendromu ilk olarak 1978 de tanımlanan, Akalazya-Addisonianizm-Alakrima kelimelerinin akronimi olarak “Triple-A Sendromu/AAA Sendromu” olarak da isimlendirilen otozomal resesif bir hastalıktır. Allgrove sendromu her ne kadar endokrin, gastrointestinal ve göz bulgularıyla ön planda olsa da temelde santral-periferik ve otonomik sinir sisteminin tutulduğu bir hastalıktır. Alakrimaya bağlı kuru göz şikayeti genellikle ilk ve en tutarlı bulgu olsa da hastalık tanısı sıklıkla ilk dekatta başlayan disfaji ya da adrenal yetmezlik ilişkili hipoglisemi/hipotansiyon ataklarıyla olmaktadır.

Allgrove sendromu Aladin (AAAS) genindeki mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır.

Anne babası arasında 3. derece akrabalık olan erkek hasta erken çocukluk çağında başlayan kuru göz şikayeti dışında ciddi bir sağlık sorunu yokken, 12 yaşında nöbet nedeniyle hastaneye yatırıldığında saptanan hafif mental retardasyon, boy kısalığı, ciltte hiperpigmentasyon ve hiperkeratoz gibi bulgular nedenlerle tetkik edilirken, adrenal yetmezlik tanısı almıştır. 15 yaşında yutma güçlüğü nedeniyle tekrar hastaneye başvurduğunda Allgrove sendromu klinik ön tanısıyla değerlendirilmiş, bu bulgular dışında hafif kas güçsüzlüğü, ataksi ve terlemede azalma gibi bulgularının olduğu da saptanmıştır. Ayrıca sinir ileti testlerinde saptanan aksonal nöropati bu tanıyı desteklemiştir. Mevcut bulgularla “Allgrove Sendromu” klinik tanısıyla Aladin geni mutasyon analizine yönlendirilen hastada, Aladin geni 8. Ekzonda c.787T>C homozigot mutasyonu saptanmıştır. Anne ve babasında aynı mutasyon heterozigot formda saptanmıştır. c.787T>C mutasyonu daha önce Allgrove sendromu’ na yol açtığı bilinen bir mutasyon olduğundan tanı moleküler genetik olarak da onaylanmıştır.

Kuru göz şikayetiyle başvuran hastaların takibinde Allgrove Sendromu’ nun ayırıcı tanıda tartışılması hastalığın Adrenal yetmezlik ve Akalazya’ya bağlı ciddi komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Aladin, Allgrove, Akalazya,Alakrima,Adrenal yetmezlik

P40 - KALLMANN SENDROMLU OLGUDA OLFAKTÖR SULKUS HİPOPLAZİ MR GÖRÜNTÜLERİ

BANU SARER YÜREKLİ¹, NİLÜFER ÖZDEMİR KUTBAY¹, EMİN KARACA², MEHMET ERDOĞAN¹, ŞEVKİ ÇETİNKALP¹, ÖMER KİTİŞ³, GÖKHAN ÖZGEN¹, FERDA ÖZKINAY², FÜSUN SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir,

Kallmann sendromu idiopatik hipogonadotropik hipogonadizmin anosmi veya hiposmi eşlik eden genetik formudur. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş söz konusudur. Bu sendromda çeşitli gen mutasyonları bildirilmiştir. Hipogonadizmi olan Kallmann sendromlu olgumuzun özelliklerini sunuyoruz.

22 yaşında erkek hasta sakal bıyık olmaması şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde sakal çıkmama, erektil disfonksiyon, libido azlığı ve koku alamama yakınması olan hastanın fizik muayenede boy:177 cm kilo:60.5kg BMI:19.15 kulaç boyu:187 cm penis boyu:3-4cm testis USG'de sağ testis 16*8*12mm (1cc) sol testis 13*7*12mm (0.6cc) kemik yaşı:15 yaş ile uyumlu radyolojik incelemede epifizlerin açık olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde FSH:0.27mIU/mL ,LH:0.1 mIU/mL ACTH:34.4 kortizol:15.37µg/dl total testosteron:0.25ng/mL st4:1.05 ng/dl TSH:1.63 µIU/mL olarak ölçüldü. Hipogonadizm ve anosmi birlikteliği nedeniyle Kallmann sendromu düşünülen hastada KAL1 geni mutasyonu saptanmadı. Kraniofasial MRG'de solda olfaktör sulcus belirgin olarak sığ ve girus rektus hipoplastiktir. Bilateral olfaktör bulbuslar normalden incedir (resim1). Tedavisinde ilk altı ayda insan koriyonik gonadotropin verilerek testis volümünde artış sağlandıktan sonra testosteron tedavisine geçildi. Hastada sakal bıyık çıkmaya başladı. Eretil disfonksiyonu düzeldi.

Hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi birlikteliği ilk defa 1944 yılında Kallmann ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Kallmann sendromu kadınlarda 1/10000, erkeklerde 1/50000 sıklığında görülmektedir. Bu sendromda hipogonadizm ve anosminin birlikteliği rinosefalondaki gelişim defektine bağlanmaktadır. Kallmann sendromunda KAL-1 genindeki mutasyonun yanı sıra FGFR-1, FGF8, prokineticin (PROK2)ve reseptörü (PROK2R) genlerinde de mutasyon bildirilmiştir. Kallmann sendromunda orta hat defektlerine ait MR bulgusu literatürde sınırlı sayıda bulunmaktadır. Hipogonadizm ve anosminin birlikte olduğu vakamızın olfaktör sulkus hipoplazisine ait MR görüntüleriyle Kallmann sendromuna eşlik eden orta hat defektlerine dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Kallmann Sendromu, Hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi, orta hat defekti, MR görüntüleri

P41 - 11-BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ OLGUSUNDA YENİ BİR MUTASYON: HASTALIĞIN ŞİDDETLİ SEYRİYLE İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR¹, Emine KARTAL BAYKAN¹, Gökçen ÜNAL KOCABAŞ¹, Hüseyin OKAN², Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Füsün SAYGILI¹, Gökhan ÖZGEN¹

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI, İZMİR, ²EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, İZMİR,

11-beta hidroksilaz enzim eksikliği tüm konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olgularının %5-8'ini oluşturmaktadır ve ikinci en sık görülen tipidir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir. 11-beta hidroksilaz geni kromozom 8q21-q22'de yer alır. 11-beta hidrok-silaz eksikliğinde, 11deoksikortizol kortizole ve deok-sikortikosteron (DOC) da kortikosterona yeterli miktarda dönüşemez. 11-beta hidroksilaz eksikliğinin klasik formunda her iki cinstede hipertansiyon, dışilerde ambigu genital, erkeklerde genellikle dış genitaler normal, penis büyüklüğü ve jinekomasti saptanır. Tedaviye dirençli hipopotasemi ve hipertansiyon ile takip ettiğimiz yeni bir mutasyon saptanan 11-beta hidroksilaz olgumuzu sunuyoruz.

20 yaşında erkek hasta, 2 yaşından beri adrenal yetmezlik tanısıyla steroid replasmanı almaktayken kasılma, nefes darlığı, senkop atakları ile acil servisimize başvurmuş. K:1.8 meq/L olması nedeniyle potasyum infüzyonu başlanmış. Hastanın öyküsünde 3 ay öncesinde ileus nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Laboratuar incelemede AST:358U/L ALT: 163U/L CK:12740 U/L CKBM:117U/L kreatinin:0.81 mg/dl Na:149 meq/L K:1.4 meq/L miyogloblin>3000 ng/ml ACTH:16.6 kortizol:5.14µg/dL st3:2.15 pg/mL st4:1.40ng/dL TSH:1.51 µIU/ml T.testosteron:3.44 ng/mL Free testosteron:23.1 pg/mL DHEAS: 114.9 µg/dL. 17 OH PG:9.4 ng/mL bulundu. Hastada öyküsünde adrenal yetmezlik tanısı olması, hipertansiyon ve hipokalemi olması nedeniyle 11-beta hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı KAH düşünüldü. Potasyum infüzyonuna rağmen dirençli hipokalemi olan hastaya aldakton başlandı. Takiplerde potasyum düzeyleri normale geldi. Hipokalemiye bağlı rabdomyoliz tablosu geriledi. Hastanın aldığı steroid dozu fizyolojik replasman dozuna inildi. Yapılan batın MR'da solda daha belirgin olmak üzere sürrenal krurislerin normalden elonge ve kalın olduğu görüldü. Hastanın genetik incelemesinde CYP11B1 tüm gen dizi analizinde "pAla199pro ve pArg448his birleşik heterozigot mutasyon" saptandı.

CYP11B1 tüm gen dizi analizinde pAla199pro ve pArg448his birleşik heterozigot mutasyon saptandı. pArg448his mutasyonu daha önce veritabanında tanımlanmış ve hastalıkla ilişkilendirilmiştir ancak, pAla199pro mutasyonu ise daha önce tanımlanmamıştır. Modelleme programları ile yapılan analizde pAla199pro mutasyonunun protein fonksiyonunu ve "splicing"i bozabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle birleşik heterozigot olarak saptanan bu iki mutasyonun hastadaki kliniğe yol açabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: 11-beta hidroksilaz, pAla199pro, pArg448his, hipokalemi, hipertansiyon

P42 - HİPERKALSEMİ VE HİPOTANSİYON GELİŞEN TIP 1 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER YETERSİZLİK SENDROMLU OLGU

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Miray YAMAN², Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Füsun SAYGILI¹, Şükran DARCAN³, Gökhan ÖZGEN¹,

¹Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED), tip 1 otoimmün poliglandüler yetersizlik sendromu olarak bilinmektedir. Hipoparatiroidi nedeniyle kalsiyum tedavisi almakta iken, adrenal yetersizliğe bağlı hiperkalsemi gelişen tip 1 otoimmün poliendokrinopatili (OPS) olgu sunulmuştur.

20 yaşında kadın hasta 2004 yılında poliglandüler otoimmün sendrom tanısı almış. Acil servise bulantı kusma yakınmasıyla başvurmuş, yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi, hiponatremi ve hipotansiyon saptanmış. Hastanın başvurusundan 1 hafta kadar önce üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Acil serviste hastanın EKG'sinde yaygın t negatifliği saptanmış. Kardiyoloji tarafından yapılan ekosonda perikard parlaklığında artış saptanmış ve perikardit düşünülerek indotemazin 2x1 başlanmıştır. Fizik muayenede TA:90/40 mmHg, cildi kuru idi. El ve ayak tırnaklarında enine çizgilenmelerin ve trofik bozuklukların olduğu görüldü (Resim 1). Hastanın biyokimyasında BUN:58 mg/dl, kreatinin:0,82 mg/dl, Na:127 meq/l, K:4,6 meq/l, Ca:12,6 mg/dl idi. Hormon tetkikleri FSH:4.42 mIU/mL, LH:5.63 mIU/mL, ACTH:124 pg/mL, kortizol:0.40 µg/dL, DHEAS:4.6 µg/dL, sT3:1.94 pg/mL, sT4:1.07 ng/dL, TSH: 3.26 µIU/mL, AntiTPO:14.7, PTH:0.01 pg/mL idi. Hiperkalsemisi adrenal yetersizliğe bağlandı. Hastaya hiperkalsemi ve hipotansiyon nedeniyle iv hidrasyon + stres dozunda steroid tedavisi başlandı. Genel durumu düzelen hastaya hidrokortizon 20 mg sabah, 10 mg akşam, fludrokortizon 0,1 mg 1x1/2 başlandı. Takipte hastanın Ca değerleri 6.5 mg/dl olması üzerine hastaya yeniden kalsitriol ve kalsiyum başlandı. Hastanın sağ bukkal alanda kandida plağı ile uyumlu lökoplazik alanı mevcuttu, bu nedenle sodyum bikarbonat ile mikostatın süspansiyon tedaviye eklendi.

OPS Tip 1'in en önemli komponentleri kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve Addison hastalığı olmakla beraber; gonadal yetersizlik, alopesi, hipotiroidizm, malabsorbsiyon ve kronik aktif hepatit gibi endokrin sistem dışı klinik tablolar da hastalığa eşlik edebilmektedir. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Özellikle kromozom 21.q223 tarafından kodlanan AIRE genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı saptanmıştır. Olgumuzda almakta olduğu kalsitriol ve kalsiyum tedavisiyle birlikte, adrenal yetmezliğin tabloya eklenmesiyle hiperkalseminin gelişmiş olduğu düşünüldü. APECED'li olgularda stres durumunun tetiklediği adrenal kriz ile birlikte eş zamanlı kalsitriol kullanımının hiperkalsemi gelişimini kolaylaştırabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün poliendokrinopati, hiperkalsemi, adrenal kriz, hipoparatiroidi, kandidiyazis

P43 - OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ 9 ERİŞKİN HASTAMIZIN ÖZELLİKLERİ

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Fatma KEKLİK², İlker ALTUN¹, Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Gökhan ÖZGEN¹, Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK³, Füsün SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

Osteogenezis imperfekta (OI) yaygın osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları ve bunun sonucunda oluşan deformitelerle karakterize genetik bir hastalıktır. Çoğu vakada Tip1 kollajen yapımından sorumlu COL1A1 veya COL1A2 genlerinden birinde dominant bir mutasyon sonucu hastalık gelişir. OI'lı hastaların tedavisinde hedef; kırıkları azaltmak, ağrıyı azaltmak, uzun dönem kemik deformitelerini önleyerek, kişinin fonksiyonel kapasitesini arttırmak ve mobilizasyonunu sağlamaktır. Osteogenezis imperfektalı 9 vakanın retrospektif verilerini sunuyoruz.

Osteogenezis imperfektalı 9 vaka retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aile anamnezi, başvuru yaşları, hastalığın başlama yaşı, kırık sayıları, kemik mineral dansitesi (DEXA) T ve Z skorları, aldıkları tedavi ve süreleri, kemik yapım-yıkım belirteçleri, 25-OH D vitamin düzeyleri değerlendirildi.

Bu çalışmada 2'si erkek 7'si kadın toplam 9 vaka retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı 24 idi. Vakaların tanı yaşları 1,5 ile 15 arasında değişmekteydi. Oral alendronat, pamidronat ve zoledronik asit alan hastalarımızda son dönemde yeni kırık oluşumu gözlenmedi.

Son yıllarda osteogenezis imperfekta nedeni ile takip edilen hastalarda bisfosfanat tedavisi sayesinde yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır. Bisfosfanat tedavisinin küratif olmasa da kırık sayısını belirgin olarak azalttığı ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da oral alendronat, pamidronat ve zoledronik asit alan hastalarımızda son dönemde yeni kırık oluşumu gözlenmemiştir. Daha etkin bir tedavi bulununcaya dek bisfosfanat tedavisi en etkin tedavi gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: osteogenezis imperfekta, bisfosfanat tedavisi, kemik kırıkları, osteoporoz, DEXA

P44 - HETEROZİGOT AGPAT2 MUTASYONU, DİYABET VE EKSTREMİTELERDE LİPODİSTROFİ

ILGIN YILDIRIM ŞİMSİR¹, BARIŞ AKINCI², HÜSEYİN ONAY³, MEHMET ERDOĞAN¹, ŞEVKİ ÇETİNKALP¹, AHMET GÖKHAN ÖZGEN¹, CANDEĞER YILMAZ¹, LÜTFİYE FÜSUN SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bd, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad,

29 yaşındaki erkek olgu çok yemek yemesine rağmen son bir ayda 15 kg zayıflama, polidipsi ve poliüri şikayetleri nedeni ile acil servisimize başvurmuş. Random ölçülen kan şekeri 650 mg/dl, idrarda glukoz 1000 mg/dl, keton negatif saptanmış. Arteriyel kan gazında asidozu olmayan olgu hiperosmolar-hiperglisemik durumla yatırıldı.

Yatışında hastanın genel durumu iyiydi, bilinç açık, ko-opereydi. Fizik muaynesinde boyu 168 cm, kilosu 69 kg ve VKİ 22.4 kg/m² saptandı. Yağ dokusunun azalmış olmasına rağmen kas dokusunu korunmuş olması, ciddi insülin direnci olması ve nonketotik, nonasidotik hiperglisemi nedeniyle lipodistrofi (LPD) sendromu olabileceği düşünülerek leptin düzeyi ve mutasyon analizi gönderildi. Mikroalbuminüri saptanan olguda göz dibinde retinopati saptanmadı. Nörolojik muaynesinde polinöropati saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde hemogloblin A1c (HbA1c) %16.6, anti GAD negatif, lipidler normal sınırlarda saptandı. Taburcu olduktan 6 ay sonra HbA1c değeri % 6.9'a geriledi, intensif insülin tedavisi pioglitazonla değiştirildi.

Yağ dağılımını değerlendirmek için çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) baş, boyun, toraks ve abdominal bölgede ciltaltı yağ doku içeriğinin korunduğu ancak her iki üst ve alt ekstremitelerde distal kesimlerde ciltaltı yağ dokusu içeriğinin belirgin azaldığı raporlandı. AGPAT2 geninde heterozigot R159C (CGC>TGC) mutasyonu saptandı. Ailesinin değerlendirilmesinde 37 yaşındaki ablasının da muaynesinde ekstremitelerde belirgin kaslı görünüm mevcuttu. Biyokimyasal incelemesinde HbA1c değeri %7.9 ve açlık kan şekeri 217 mg/dl saptanarak DM tanısı konuldu, hiperlipidemi saptanmadı. Bu kız kardeşinde de AGPAT2 geninde heterozigot R159C (CGC>TGC) mutasyonu saptandı.

Otozomal resesif kalıtılan AGPAT2 mutasyonu sonucu klinik olarak jeneralize yağ kaybı görülmekte ancak fenotipik ve genetik heterojeniteye çok sık rastlanmaktadır. Bizim olgumuzda ve kardeşinde heterozigot mutasyon olmasına rağmen parsiyel lipodistrofi ve non-ketotik DM saptanması yeni bir fenotip olarak değerlendirilebilir mi? Olgu ve ablası henüz bilinen lipodistrofi sınıflarından herhangi birinde değerlendirilememektedir. Genç yaşta tanı konulan non-obezi diyabetiklerde tip 1 DM ve MODY ön tanıları yanında LPD sendromları da ayırıcı tanı ve doğru tedavi için akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HETEROZİGOT AGPAT2 MUTASYONU, DİYABET, LİPODİSTROFİ, İNFERTİLİTE, MODY

P45 - 46 XY KOMPLET GONADAL DİSGENEZİ: OLGU SUNUMU

Hüseyin Aml KORKMAZ¹, Melek YILDIZ¹, Filiz HAZAN², Korcan DEMİR¹, Selma TUNÇ¹, Özlem Nalbantoğlu ELMAS¹, Behzat ÖZKAN¹,

¹Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İzmir, Türkiye., ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye,

Giriş: 46 XY komplet gonadal disgenezi (Swyer sendromu) cinsiyet farklılaşma bozukluğunun nadir nedenidir. Bu sendrom embriyogenez sırasında cinsiyet belirlenmesindeki defekten kaynaklanır ve belirsiz olmayan kız dış genitalya, uterus hipoplazisi, bilateral streak gonadlar, 46XY karyotip ve hipergonadotropik hipogonadizm ile başvurulur.

Olgu: 16 yaş 5 aylık kız olarak yetiştirilmiş, meme gelişimi, aksiller ve pubik kıllanması olmayan olgu primer amenore yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde kilo:42,5 (<3p, -2,02 SDS), boy 152 cm (3-10p, -1,68 SDS), vücut kitle indeksi: 18,4(10-25p), M1P1AØ ve kliteromegali, hirsutizm ve akne saptanmadı. Kemik yaşı 12 yaş olan olgunun hedef boyu 148 cm saptandı.

Olgu: Hormonal tetkiklerinde FSH: 115,7 mIU/ml, LH: 29,78 mIU/ml, E2: < 5 pg/ml ve total testosteron: 0,029 ng/ml saptandı. Batın ultrasonografisinde uterus hipoplazisi, bilateral streak gonadlar ve atnalı böbrek saptandı. Karyotip analizi 100 metafazda 46 XY ve QF PCR'da SRY + saptanan olguda Swyer sendromu (Komplet gonadal disgenezi) tanısı kondu. Gonadoblastom açısından profilaktik bilateral gonadektomi uygulandı. Gonadektomi materyalinin patoloji sonucunda neoplastik gelişim gözlenmedi ve gonad karyotip analizi 46 XY saptandı.

Primer amenore ile başvuran olgularda karyotip analizi önemlidir. SRY anormalliği olan,46 XY karyotipi olan hastalarda profilaktik bilateral gonadektomi göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: komplet gonadal disgenezi, Swyer sendromu, 46 XY cinsiyet farklılaşma bozukluğu, amenore, SRY

P46 - KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ÖN TANILI HASTALARDA CYP21A2 GEN VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI

Hakan GÜRKAN¹, Havva Nur KENDİRCİ², Damla EKER¹, Selma ULUSAL¹, Hilmi TOZKIR¹,

¹Trakya Ünivetsitei Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Edirne Devlet Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ,

Konjenital Adrenal Hiperplazi (Prematür pubarş, Tüyenme Artışı) ön tanılı hastalarda CYP21A2 gen Varyantlarının Araştırılması.

Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 ml periferik venöz kan alındı. Genomik DNA eldesi kullanılan kitin protokolüne uygun olarak periferik kan çekirdekli hücrelerinden yapıldı [EZ1 Advanced Instruments, Qiagen, Hilden, Germany]. CYP21A2 genine ait eksonlar, ekson- intron birleşme bölgeleri kullanılan kitin protokolüne uygun olarak PCR ile amplifiye edildi [GML AG, Wollerau / Switzerland]. Elde edilen amplikonlar agaroz jelde bant paternleri dikkate alınarak kontrol edildi. Uygun olan amplikonların Sanger Sekans yöntemi kullanılarak nükleotid dizleri belirlendi [ABI 3130 Avant system, Applied Biosystems, Grand Island, NY 14072, USA]. Elde edilen sonuçlar SeqScape v2.7 yazılım programı kullanılarak analiz edildi (Transcript: CYP21A2-002 ENST00000418967).

Çalışmaya dört kız hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $\pm 9,75$ idi. CYP21A2 gen analizi sonucunda hastalarda: c.-4C>T [5'UTR, rs6470], c.308G>A [p.Arg103Lys, rs6474], c.806G>C [p.Ser269Thr, rs6472, HGMD: CM994664], c.1360C>T [p.Pro454Ser, rs6445], c.1473G>A [p.Pro491=, rs6446], c.1481G>A [p.Ser494Asn, rs6473], c.293-13C>A, [IVS2AS, rs6467, HGMD: CS880069], c.*52C>T [3'UTR, rs1058152] varyasyonları saptandı.

Uluslar arası genetik veri bankaları "dbSNP" ve "The Human Gene Mutation Database (HGMD)" dikkate alınarak hastaların sonuçları değerlendirildi. Hastalarda saptanmış olan CYP21A2 geni rs6470, rs6474, rs6446 ve rs1058152 varyasyonları dbSNP ve HGMD'de polimorfizm olarak bildirilmiştir. Hastalarda saptanmış olan CYP21A2 geni rs6467 (HGMD: CS880069), rs6472 (HGMD: CM994664) ve rs6473 varyasyonları "Konjenital Adrenal Hiperplazi (21-hiroksilaz eksikliği)" ile rs6445 varyasyonu "Konjenital Adrenal Hiperplazi (21-hiroksilaz eksikliği), Non Klasik Tıp" ile ilişkilendirilmiştir. Prematür pubarş kliniği ile takip edilen birinci hastamızda rs6473, tüyenme artışı kliniği ile takip edilen ikinci hastamızda rs6445, rs6473, üçüncü hastamızda rs6467, rs6472 ve dördüncü hastamızda rs6467, rs6473, rs6472 CYP21A2 geni varyasyonları saptandı. Hastalarda saptanmış olan CYP21A2 geni varyasyonları klinik ön tanılarını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, CYP21A2 Geni, Prematür pubarş, Tüyenme Artışı, 21-hiroksilaz eksikliği

P47 - ÇOĞUL HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİNE HİPOFİZ HİPERPLAZİSİNİN EŞLİK ETTİĞİ OLGU SUNUSU

Mikayir GENENŞ¹, Neşe AKCAN¹, Zehra YAVAŞ ABALI¹, Firdevs BAŞ¹, Şükran POYRAZOĞLU¹, Rüveyde BUNDAK¹, Feyza DARENDELİLER¹,

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI,

ÇHHE olan vakamızda klinik ve hormonal bulguların irdelenmesi, radyolojik-klinik bulguların takibinin, erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Giriş: Hipofiz transkripsiyon faktörlerinin eksikliği ile gelişen çoğul hipofiz hormon eksikliği (ÇHHE) büyüme hormonuna (BH) ek olarak, adrenokortikotrop hormon (ACTH), luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH) ve/veya prolaktin hormonlarından en az birinin daha eksik olması olarak tanımlanır ve sıklığı 1/7000 - 1/10000 'dir.

Olgu: Dokuz aylık erkek hasta, 1.5 ay önce başlayan kabızlık şikayeti için gittiği sağlık kuruluşunda hipotiroidisinin saptanması üzerine gönderilmişti. Anne ve baba birinci derece kuzendi. Ağırlığı: 5700 gram (-3,6 SDS) , boy: 61,8 cm (-3,5 SDS) , kemik yaşı 2 ay ile uyumluydu. Fizik muayenesinde; cilt soluk, göz kapakları ödemli, kaba yüz görünümü, makroglossi, motor gerilik, hipotonisite, batin distansiyonu, umbilikal herni ve hepatomegali saptanan hasta kaba sesle ağlıyordu. Prepubertal dönemde olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde anemi, karaciğer enzim yüksekliği, hiperlipidemi, sekonder hipotiroidi saptandı. TRH uyarısına TSH yanıtı alınmadı. Kortizol ve prolaktin düzeyleri normal bulunurken parsiyel (BH) eksikliği vardı.Yapılan kraniyal ve hipofiz MRG'de hipofizer hiperplazi saptandı. L-tiroksin tedavisi ile hipotiroidinin klinik bulgularıyla beraber hipofizer hiperplazi de geriledi. Klinik ve laboratuvar bulgular ışığında öncelikle bakılan PROP1 gen mutasyonu yoktu. POU1F1, LHX3 ve HESX1 genlerinde de mutasyon saptanmadı. Takibinde yıllık büyüme hızı, 12 yaş civarında iken düşmeye başladı. Uyarı testleri tekrarlandığında BH eksikliği saptandı ve tedavi başlandı. Prolaktin ve ACTH eksikliği gelişmeyen hastanın spontan pubertesi ise 12 yaş 4 aylıkken başladı. Son muayenesi 14 yaş 4 ay iken yapıldığında ağırlığı 51,3 kg (-0,4 SDS), boyu 150,9 cm (-1,7 SDS) idi, puberte evresi ilerlemekteydi.

Doğumsal ÇHHE vakalarında eksik olan hormonlar ve hipofiz hiperplazisi gibi eşlik eden diğer bulgular göz önüne alınarak genetik analizler yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: ÇHHE, hipofizer hiperplazi, genetik analiz, transkripsiyon faktörü, PROP1

P48 - EKTOPIK POSTERİOR HİPOFİZİ OLAN HASTALARDA PROP-1, LHX2 VE POU1F1 MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI

Hüseyin Anıl KORKMAZ¹, Utku KARAARSLAN², Cenk ERASLAN³, Dinçer ATILA⁴, Filiz HAZAN⁵, Vatan BARIŞIK⁶, Emine Sevcan ATA⁷, Özdal ETLİK⁸, Melek YILDIZ¹, Behzat ÖZKAN¹

¹Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İzmir, Türkiye., ²Dokuz Eylül Üniversitesi, Pediatri Bölümü, İzmir, Türkiye., ³Ege Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye., ⁴Bahçesaray Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, Van, Türkiye., ⁵Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye., ⁶Metropol Tıp Merkezi, Dahiliye Bölümü, Türkiye., ⁷Uşak Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Uşak, Türkiye., ⁸Burç Genetik Tanı Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye.,

Manyetik rezonans inceleme ile tanımlanan ektojik posterior hipofiz varlığı hipofiz disfonksiyonun göstergesi olabilir ve bu anomaliye anormal hipofiz sapı ve küçük bir ön hipofiz bezi eşlik edebilir. Ektojik posterior hipofize gelişimine neden olan genetik mekanizmalar belirsizdir. Bu çalışmanın amacı ektojik posterior hipofizin PROP-1, LHX2 and POU1F1 genetik anormalliklerle ilişkisinin incelenmesidir.

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Endokrinoloji Bölümü başvuran 27 ektojik posterior hipofizli olgunun PROP-1, LHX2 and POU1F1 genetik analizi çalışıldı.

Büyüme hormonu, tirotropin, kortikotropin, gonadotropin ve vazopressin eksikliği sırasıyla 22 (%81.5), 23 (%85.2), 17 (%63), 14 (%51.9) and 2 (%7.4) olguda saptandı. Onüç olguda (%48.1) hiperprolaktinemi gözlemlendi. Olguların ondördünde (51%) zor doğum öyküsü ve onikisinde (%42.1) makat prezentasyon mevcuttu. Santral sinir sistemi anomalisi olarak 5 olguda korpus kallozum agenezisi, 1 olguda şizensefali ve 1 olguda chiari tip 1 malformasyonu saptandı. Bir erkek olguda homozigot S109X mutasyonu (PROP1) ve 9 olguda 2 farklı PROP1 gen polimorfizmi (A142T veya c.109+3 G>A) saptandı. Olgularda, LHX2 ve POU1F1 genetik anormalliği saptanmadı.

Bu çalışmadaki sonuçlar, PROP-1 genetik anormalliklerin ektojik posterior hipofize gelişimine neden olan genetik mekanizmaları açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: PROP 1 mutasyonu, ektojik posterior hipofiz bezi, ektojik nörohipofiz, çoklu hipofiz hormon eksikliği

P49 - ADRENAL KORTİKAL VE MEDULLER HİPERPLAZİLİ BİR ÇOCUK OLGUNUN UZUN DÖNEM İZLEMİ

Havva Nur PELTEK KENDİRCİ¹, Zehra AYCAN¹, Elena BELYAVSKAYA², Constantine A STRATAKİS²,

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, ²Endokrinoloji Ve Genetik Bölümü, Gelişimsel Endokrinoloji Ve Genetik Programı, Eunice Kennedy Shriver Çocuk Sağlığı Ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, USA,

Giriş: Adrenal kortikal ve meduller hiperplazi birlikteliği etiyojisi ve genetik temelleri bilinmeyen, klinikte meduller ya da kortikal hiperfonksiyonun ön planda olabileceği nadir bir durumdur. PRKAR1A geni Protein Kinaz-A tipI- α regulatuar subunit'i kodlar ve mutasyonları adrenokortikal tümörlerin patogeneğinde rol oynar. Mitokondriyal suksinat dehidrogenaz (SDH) kompleksinin B,C,D subunitlerinin mutasyonları ise feokromositoma ve paragangliomalar ile ilişkilidir.

Olgu: Onbir yaş erkek olgu karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Antropometrik inceleme ve sistem muayenesi normaldi. Abdominal USG,CT ve surrenal MR'da sol surrenal bez medial bacağında 25x18x20mm boyutunda lezyon görüldü. Yirmidört saatlik tansiyon monitörizasyonunda %44 sistolik hipertansiyon ve 187/159 mmHg'ya varan hipertansiyon atakları saptandı. Surrenal korteks hormonları, adrenal, noradrenalin, metanefrin düzeyleri normalken 24 saatlik idrarda Normetanefrin düzeyi 248,9 ug/gün (47-176) ile yüksek bulundu. I123-MIBG tüm vücut sintigrafisinde patolojik tutulum izlenmedi, Tümör FDG PET-CT'de sol surrenaldeki lezyonda patolojik artmış metabolik aktivite gözlenmedi. Feokromositoma ön tanısı ile preoperatif alfa ve beta bloker tedavisi sonrası sol surrenalektomi uygulandı. Patolojik incelemede; korteksin yer yer ileri derecede kalınlaştığı ve nodulariteler oluşturduğu, kortikal hiperplazi alanlarının yanı sıra meduller kalınlığının yer yer korteks kalınlığına ulaştığı ve fokal meduller hiperplazinin eşlik ettiği görüldü. Postoperatif 6 ay antihipertansif kullanması gereken hastanın 5 yıllık izleminde tekrarlanan 24 saatlik tansiyon monitörizasyonu, surrenal hormonları, katekolamin ve katekolamin metabolitleri düzeyleri normal bulundu. Periyodik olarak yapılan görüntülemelerde sol surrenalde postoperatif değişiklikler izlenirken sağ surrenal normal olduğu görüldü. Genetik analizde PRKAR1A geninde mutasyon, delesyon/duplikasyon saptanmadı. SDH subunit mutasyon analizleri devam etmektedir.

Sonuç: Çocukluk çağında bildirilmemiş olan adrenal kortikal ve meduller noduler hiperplazide spesifik genetik temelin ve patofizyolojinin bilinmesi hastaların uzun dönem takibi ve tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ADRENAL KORTİKAMEDÜLLER HİPERPLAZİ, PRKAR1A geni, SDHB, SDHC, SDHD,

P50 - CFTR GEN MUTASYONLARININ TARANMASINDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ UYGULAMALARI

Selma ULUSAL¹, Hakan GÜRKAN¹, Güven TOKSOY², Yasemin ÖZEN¹, Ülfet VATANSEVER³, Hilmi TOZKIR¹,

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ystanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Yeni nesil dizi analizi ile CFTR gen mutasyon taraması yaptığımız ilk on hastamıza ait verilerin paylaşılmasını amaçladık.

Farklı endikasyonlarla CFTR gen mutasyon taraması istenen 10 olguya ait periferik kan örneklerinden genomik DNA izole edildi. İzole edilen DNA örneklerinden Ion AmpliSeq 2.0 Library Kit ile CFTR geni (NG_016465.3) kodlayan bölgelerine (NT_007933.16) özgü kütüphaneler oluşturuldu. Elde edilen ampliconlar Ion PGM Template OT2 200 Kit ile çoğaltıldı, Ion PGM Sequencing 200 Kit v2 ile Ion Torrent Personal Genome Machine (ION PGM) kullanılarak dizilendi. Referans genom olarak hg19(Genome Reference Consortium GRCh37) kullanıldı. Verilerin analizinde Torrent Suite Software v4.2, VariantCaller (v4.2-r88446) ve Ion Reporter Software 4.2 programlarından faydalandık. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde ise IGV_2.3.8 programı kullanıldı. Yeni nesil dizi analizi ile belirlenen mutasyonlar Sanger dizileme ile de doğrulandı.

On olgudan beş tanesinde CFTR geninde patojenik etkisi olan herhangi bir mutasyon saptanmadı. Bir olguda homozigot c.1521_1523delCTT, bir olguda heterozigot c.1521_1523delCTT, bir olguda heterozigot c.3154T>G (p.Phe1052Val), bir olguda heterozigot c.3683A>G (E1228G) mutasyonu saptanmıştır. Konsepsiyon öncesi CFTR mutasyon taşıyıcılığı için tarafımıza yönlendirilen bir olguda ise heterozigot c.1576C>G (L526V) mutasyonu saptanmıştır.

Homozigot c.1521_1523delCTT mutasyonu saptadığımız hasta şiddetli kistik fibröz kliniği ile takip edilmekteydi. Diğer olguda tanımladığımız c.1576C>G (L526V) mutasyonu daha önce literatürde rapor edilmemişti. Bu mutasyon için Mutation Taster ve Polyphen analizleri yapıldı ve patojenik etkisinin olabileceği sonucuna varıldı. Sonuç olarak Yeni Nesil Dizi Analizi yönteminin CFTR gen mutasyonlarının taramasında başarılı bir şekilde kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CFTR, Yeni nesil dizi analizi, c.1521_1523delCTT, c.3154T>G (p.Phe1052Val), c.3683A>G (E1228G)

P51 - ARS GEN MUTASYONU SAPTANAN BİR OLGUDA PUBERTAL JİNEKOMASTİ TEDAVİSİNDE TAMOKSİFEN KULLANIMI

Pınar KOCAAY¹, Zeynep ŞIKLAR¹, Hatice Ilgın RUHİ¹, Emine ÇAMTOSUN¹, Ajlan TÜKÜN¹, Merih BERBEROĞLU¹,

¹Aütf,

Giriş: Androjen duyarsızlık sendromları 46 XY bireylerde değişik derecede virilizasyon kusuruna neden olan bir cinsiyet gelişim bozukluğudur. Kısmi androjen duyarsızlık sendromu (KADS) tanısı alan olgular; kliteromegalisi olan dişi görünümünden, değişik derecede hipospadias, kriptorşidizm, azospermi, ve pubertal jinekomastiyle başvuran erkek fenotip egemen kuşkulu görünümüne kadar farklı klinik ile başvurabilir. KADS'lı olgularda gelişen pubertal jinekomasti yaşam kalitesini etkilemekte olup, tedavisinde standart protokoller yoktur. Burada KADS tanısı alan ve pubertal dönemde ciddi jinekomastisi gelişen bir olguda saf östrojen reseptör modulatorü olan tamoksifen tedavisinin etkinliği tartışılmıştır.

Olgu: Kliniğimize 3,2 yaşında kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuran olgunun fizik muayenesinde genital fenotip Sinnecker evre 3 ile uyumluydu. Yapılan değerlendirmesinde gonadların testis, iç genital yapının erkek ile uyumlu, karyotipinin 46 XY olduğu, hCG uyarısıyla testesteron sentez problem olmadığı anlaşıldı (uyarılmış testesteron 532 ng/dl). Olgunun androjen reseptör gen analizinde exon 1 de (p.glu 213 glu) ve exon 7 (p.İle 817 ile) de aminoasit değişikliğine sebep olmayan iki sessiz mutasyon saptandı. Kriptorşidizm ve hipospadiasa yönelik düzeltici operasyonlarını olan ve mikropenis için dihidrotestesteron jel, testosteron tedavileri alan olguda 12,3 yaşına geldiğinde T3 düzeyinde bilateral jinekomasti gözlemlendi. 13.5 yaşında T4 düzeyinde jinekomastisi olan olguya tamoksifen tedavisi 20 mg/ gün olarak başlandı. İlaç dozu altı ay sonra 40 mg/ güne çıkıldı, yaklaşık 7 aydır tedavi alan hastanın meme dokusunda belirgin gerileme görüldü.

Sonuç: KADS'lı olgularda pubertal jinekomasti tedavisi güçlükler gösterebilmekte, ameliyat cilt retraksiyonu, hipertrofik skar, hipestezi, cilt fazlalığı gibi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Özellikle pubertal dönemde belirgin jinekomastisi gelişen KADS'lu olgularda medikal tedaviler arasında tamoksifen kullanımı etkin bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: androjen duyarsızlık, pubertal jinekomasti, tamoksifen

P52 - BİLATERAL KOANAL ATREZİLİ PİKNODİZOSTOZİS OLGUSU.

Ceren Damla DURMAZ¹, Pınar KOCAAY², Ömer Suat FİTÖZ³, Hatice ILGIN RUHİ¹,

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı.,

Piknodizostozis; boy kısalığı, artmış kemik kırılabilirliği, kemik dansitesinde artış, kranial suturların kapanmasında gecikme, akroosteolizis ve dismorfik yüz görünümüyle karakterize, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda hastalığın tipik özelliklerinin yanı sıra daha önce literatürde bildirilmemiş bilateral koanal atrezinin eşlik ettiği bir piknodizostozis vakasını klinik özellikleri ile sunmayı amaçladık.

23 yaşındaki kadın hasta bilateral koanal atrezisine yönelik yapılacak operasyon öncesi anestezi anabilim tarafından bölümümüze yönlendirildi. Hastanın ayrıntılı fizik muayenesi ve pedigrisi yapıldı, Beyin Cerrahisi, Endokrinoloji ve Radyoloji bölümlerine konsülte edildi.

Hastanın fizik muayenesinde; boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü, işitme kaybı, tırnak değişiklikleri, bilateral sandal gap deformitesi mevcuttu. Hastanın mental değerlendirilmesi yaşıyla uygundu. Pedigrisi analizi yapıldığında hastalığın paterninin otozomal resesifle uyumlu olduğu gözlemlendi. Hastanın radyolojik bulgularında gözlenen metopik kraniosinesitoz, yaşıyla uyumsuz açık kranial sutur hatları, vertebra korpuslarında osteoskleroz, akroosteolizis ve ön kolda madelung deformitesi piknodizostozisi destekleyen radyolojik bulgularıdır.

Hastanın klinik ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve piknodizostozis tanısı konuldu, genetik danışmanlık verildi. Oldukça nadir bir hastalık olan piknodizostozisin, Türkiye gibi akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde insidansı göreceli olarak daha fazladır. Bu nedenle akraba evliliklerinin fazla olduğu ülkelerde çalışan klinisyenlerin iskelet bulgularının eşlik ettiği boy kısalığı vakalarıyla karşılaştıklarında ayırıcı tanıda piknodizostozisi düşünmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Piknodizostozis, osteoskleroz, koanal atrezi, açık kranial sutur hatları, boy kısalığı

P53 - CYP21A2 GENİNDE KOMPLEKS (ÇOKLU) MUTASYON SAPTANAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ OLGULARIN GENOTİP- FENOTİP KORELASYONU

Hilmi BOLAT¹, Samim ÖZEN², Hüseyin ONAY³, Elif SÖBÜ⁴, Ayhan ABACI⁵, Hüseyin Anıl KORKMAZ⁶, Penbe Şule CAN⁷, Tahir ATİK⁸, Şükran DARCAN², **F.Ferda ÖZKINAY**⁸

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji, İzmir, Türkiye, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji, Bursa, Türkiye, ⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji, İzmir, Türkiye, ⁶Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, İzmir, Türkiye, ⁷Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, İzmir, Türkiye, ⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik, İzmir, Türkiye,

Bu çalışmada CYP21A2 geninde, ikiden fazla kompleks (çoklu) mutasyonlar taşıyan hastalarda fenotip-genotip ilişkilerinin yorumlanması amaçlanmıştır.

Klinik ve endokrin testlere göre KAH tanısı almış, kompleks mutasyon taşıyan, 8 hastanın fenotipik bulguları ve genotipleri karşılaştırıldı. Hastalar ve ebeveynlerinde mutasyonları araştırmak için, en sık rastlanılan CYP21A2 mutasyonlarını gösteren reverse dot-blot metodu kullanıldı. Araştırılan mutasyonlar şunlardır: [P30L, I2 splice (IVS2-13A/C>G), Del 8bp E3, I172N, Cluster E6 (p.I236N, p.V237E, p.M239K), V281L, p.307LeuFs, Q318X, R356V, P453S, R483P]

2013- 2014 yıllarında KAH tanısı almış ve kompleks CYP21A2 mutasyonu taşıyan 8 olgu değerlendirildi. Olgu 1-2-3: Klasik tuz kaybı kliniğiyle giden olgularda homozigot I2 splice, homozigotP30L, homozigot Del8bp E3 saptandı. Olgu 4: Basit virilizan kliniğine sahip olguda homozigot I2 splice, homozigotP30L, homozigot Del8bp E3 saptandı. Olgu 5:Klasik tuz kaybı kliniğiyle giden olguda homozigot I2 splice, homozigotP30L, homozigot Del8bp E3, homozigot V281L saptandı. Olgu 6: Klasik tuz kaybı kliniğiyle giden olguda Homozigot I2 splice, heterozigotP30L, Del8bp E3 mutasyonu saptandı. Olgu 7 : Klasik tuz kaybı kliniğiyle giden olguda Heterozigot I2 splice, heterozigot I172N, heterozigot ClusterE6, heterozigot L307Frameshift, heterozigot Q318X, heterozigotV281L mutasyonu saptandı. Olgu 8: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi kliniğiyle uyumlu hastada Heterozigot I2 splice, heterozigot P30L, heterozigot Del8bp E3, heterozigot V281L mutasyonu saptandı.

Heterozigot çoklu mutasyon taşıyan olguların alleldeki mutasyon sayısı sayısı arttıkça klinik ağırlaşmaktadır. Bu serimizde literatürde de bilindiği gibi homozigot I2 splice taşıyan olguların ağır klinik tablo ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: KAH, KOMPLEKS MUTASYON, CYP21A2, 21 HİDROKSİLİZ

P54 - GNRHR MUTASYONU SONUCU HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ BİR OLGU

Esra DÖĞER¹, Özge YÜCE¹, Nurullah ÇELİK², Hamdi Cihan EMEKSİZ¹, Ali Kemal TOPALOĞLU³, Aysun BİDECİ¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Gazi Üniversitesiz Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

Hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamo hipofizer eksenli ilgilendiren patolojiler sonucunda gelişebildiği gibi, çeşitli sendromlara da eşlik edebilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizmin, şimdiye kadar pek çok gende mutasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu olgular çoğunlukla ergenlik gecikmesi nedeniyle başvurumaktadırlar. Ergenlik gecikmesi ile başvuran hipogonadotropik hipogonadizimli bir olgu sunulması amaçlanmıştır.

15 yaş 6 aylık kız hasta ergenlik gecikmesi, meme gelişiminin olmaması şikayeti ile başvurdu. 5 ay öncesine kadar meme gelişimi ve kıllanmasının olmadığı bu şikayetle dış merkezde doktora gittiği ve östrodiol ve medroksiprogesteron asetat tedavileri başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soygeçmişinde anne ve babasının 1. derece kuzen olduğu ve 24 yaşındaki abisinde ergenlik gecikmesi nedeniyle testosteron tedavisi aldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde VA:57.8 kg (50-75p), boy:158.1 cm (25-50p), meme Tanner evre 2, pubis Tanner evre 1 ve koku alması normal saptanan hastanın yapılan tetkiklerinde FSH:0.19 IU/ml, LH:0.03 IU/ml, E2:20.2 pg/ml, Prolaktin:5.9 , karyotip 46 XX, kemik yaşı:12 y 6 ay olduğu görüldü. Pelvik USG'de uterus 24x14x20 mm, sağ over 15x8 mm, sol over 15x9 mm olduğu, hipofiz MR 'da ise hipofiz glandının 7x6.5x15.8 mm (normalden küçük) olduğu saptandı. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan hastaya hormon yerine koyma tedavileri başlandı. Gönderilen genetik analizde hastamızda ve abisinde GNRHR'de exon 4'te c.743-1 G>A splice mutasyon saptandı.

Hipogonadotropik hipogonadizmin etyolojisinde birçok gen mutasyonu rol aldığı gösterilmiştir. GnRH reseptör mutasyonları normoosmik izole hipogonadotropik hipogonadizmin sık nedeni olarak bildirilmektedir. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde, normoosmik izole hipogonadotropik hipogonadizmin genetik nedenleri araştırılırken, özellikle otozomal resesif ailevi olgularda, ilk taranması gereken gen GnRHR gen olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hipogonadotropik hipogonadizm, GnRHR mutasyonu, hipogonadizm etyolojisi, hipogonadotropik hipogonadizm genetik, hipogonadizm

P55 - MİKROSEFALİK OSTEODİSPLASTİK PRİMORDİAL DWARFİSM TİP II OLGUSU

Pınar İSGÜVEN¹, Nursel ELÇİOĞLU²,

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Mikrosefalik Osteodisplastik Primordial Dwarfism (MOPD), Seckel sendromuna benzer bir hastalık grubu olup hastalığın üç tipi tanımlanmıştır.

Burada Polikliniğimize boy kısalığı yakınması ile başvuran, intrauterin ve post-natal ağır büyüme geriliği, fasyal dismorfizm ve iskelet displazisi olan, klinik ve radyolojik bulguları tip II MOPD ile uyumlu bulunan 14.5 yaşında bir kız hastayı sunuyoruz.

Normal spontan doğum ile 39 haftalık olarak doğan hastanın doğum kilosu 1600 gr idi. Nöromotor gelişimi yaşitlarından geri kalmıştı. BOy SDS:-9.5 olan hastada kalın, kuru deri, geniş alın, belirgin burun, retrognati, küçük sivri dişler, kısa ve kalın el-ayak parmakları ve yüksek frekanslı sesi dikkat çekici idi. Karakteristik iskelet anomalileri olarak lomber hiperlordoz, iki taraflı koksa vara, distal femoral metafizlerde genişleme ve brakimetakarpi mevcuttu. Hastada aynı zamanda hiperinsülinizmin klinik bulgusu olan akantozis nigrikans ve hafif hirsutizm de gözlemlendi. Yüksek trigliserid düzeyi (313 mg/dl) dışında kan biyokimyası normaldi. Tiroid fonksiyon testleri hipotiroidizm ile uyumlu idi. Sürrenal fonksiyonları ve IGF-1 düzeyi (256 ng/ml) normal olan hastanın Klonidine pik büyüme hormonu yanıtı 19.7 ng/ml idi. OGTT'de 120. dakika kan şekeri 191 mg/dl, insülini 400 mU/ml'nin üzerinde saptanan hastanın HbA1c değeri % 5.8 (4.1-6.6) idi. Radyolojik bulgular olarak; lomber hiperlordoz, bilateral koksa vara, distal femoral metafizlerde genişleme, patellanın kranial yer değiştirmesi, 1. parmakta brakimetakarpi, 5. parmakta klinodaktili saptandı. Kromozom analizi 46 XX olan hastanın, pelvik ve adrenal US'da özellik saptanmadı. Kranial MRI normaldi. Hastanın genetik konsültasyonu tip II MOPD olarak değerlendirildi. Hastada PCNT geni exon 30 da IVS30-2A>G homozigot mutasyon saptandı.

Literatürde Tip II MOPD' li az sayıda olgu yayınlanmıştır. Hastamızda günümüze kadar bildirilmiş olan olgulardan farklı olarak belirgin insülin rezistansının saptanmış olması, bu sendromun daha ayrıntılı tanımlanabilmesi için yeni olgu sunumlarının gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, intrauterin gelişme geriliği, fasyal dismorfizm, iskelet anomalileri, insülin direnci

P56 - 45,X/46,XY mozaik karyotipli ve AZF delesyonlu erkek olgu

Mine BALASAR¹, Pelin TAŞDEMİR¹, Özgür BALASAR², Emine GÖKTAŞ¹,

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Konya Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi,

Azoospermik bireylerde kromozom anomalisi sıklığı yaklaşık %15'dir. Mikst gonadal disgenezi olarak da bilinen 45,X/46,XY karyotip, fenotipik olarak saf Turner Sendromundan normal erkek fenotipine kadar değişebilen klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Yapısal anomalilere sahip Y kromozomu stabil olmayıp, mitoz bölünme sırasında kaybolabildiği bilinmektedir. Bu nedenle Y kromozomunun yapısal anomalileri 45,X/46,XY mozaik karyotipe sahip olgularda gözlenebilmektedir. Mevcut çalışmamızda normal erkek fenotipine sahip 45,X/46,XY mozaik karyotip ve AZF delesyonu tespit edilmiş infertil bir olgu sunulmuştur.

Azoospermi ve infertilitesi olan erkek olguya periferik kandan karyotip analizi yapıldı. Karyotip analizi sonucu 45,X/46,XY mozaisizmi olarak belirlendi ve XY sentromerik FISH analizi de uygulandı. Karyotip analizine ek olarak AZF ve SRY bölgelerine yönelik mikrodelesyonu incelemesi yapıldı. Ayrıca hastanın babasına da AZF ve SRY bölgelerine yönelik mikrodelesyon analizi yapıldı.

31 yaşındaki erkek olgu 7 aylık evliydi ve eşiyile uzaktan akrabalık mevcut idi. Gebe kalamama nedeniyle Üroloji polikliniğine başvuran hastada azoospermi tespit edilmesi üzerine bölümümüze yönlendirildi. Kaşların seyrek olması dışında genel fizik muayene bulguları normaldi. Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Karyotip analizi sonucu 45,X[20]/46,XY[39] olarak tespit edildi. XY sentromerik FISH analizinde incelenen hücrelerin %63'ü XY, %37'si ise X olarak belirlendi. Moleküler incelemede AZFa, SRY bölgeleri mevcutken AZFb, AZFc, AZFd bölgeleri mevcut değildi. Babasında AZF-SRY delesyonu tespit edilmedi.

45,X/46,XY mozaik karyotip ve AZF delesyonu ailesel değildi. 45,X/46,XY mozaik karyotip ve AZF delesyonu ailesel değildi. Hastaya genetik danışma verildi. AZF bölgesindeki geniş delesyonların mitoz bölünme sırasında unstabil Y kromozomuna neden olarak hastamızda mozaik 45,X/46,XY karyotipine yol açabileceği sonucuna vardık. Normal fenotipe sahip infertil erkeklerde, 45,X/46,XY mozaik karyotip tespit edildiğinde Y kromozomu mikrodelesyonunun da araştırılması gerekliliğini vurgulamak amacıyla olgumuz sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mikst gonadal disgenezi, karyotip, AZF, delesyon, FISH, fragman analizi

P57 - İZODİSENTRİK Y KROMOZOMU İLE BİRLİKTE 45,X MOZAIKLİĞİ OLAN ÜÇ ERKEK HASTA

Şule ALTINER¹, Özlem TÜREDİ¹, Hatice ILGIN RUHİ¹,

¹Ankara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Farklı fenotiplerle birlikte olan 45,X/46,X,idic(Y)(q10) mozaikliği nadir görülen bir cinsiyet kromozom bozukluğudur. Bu olgu sunumunda, izodisentrik Y kromozomu ile birlikte mozaik karyotipi olan kısa boylu bir erkek çocuk ve non-obstrüktif azospermisi olan iki infertil erkek hastayı sunmayı amaçladık.

Hastaların periferik kan lenfositleri kullanılarak G ve C bantlama, Floresan in situ hibridizasyon ve Y mikrolelesyon analizi yapıldı.

Bulgular: Karyotip analizi 45,X/46,X,idic(Y)(q10) olarak belirlenen hastaların AZFb ve AZFc bölgelerinde mikrolelesyon saptandı

46,X,idic(Y)(q10)/45,X mozaikliği farklı fenotiplerle birlikte olabilmektedir. Hastalarda saptanan fenotip değişikliği, özellikle 45,X mozaikliği ile birlikte olmak üzere izodisentrik Y kromozomu varlığı ile belirli hücre tiplerinin oranı ve doku dağılımına bağlı olabilir. Ayrıca Y kromozomunun uzun kolu üzerinde meydana gelen kırıklar AZF bölgesinde mikrolelesyonlara sebep olmaktadır. Sonuç olarak Y kromozomu ile ilişkili yapısal anomalilerin ve mozaikliğin saptanması daha etkin bir genetik danışmanlık için gerekli bilgileri sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mozaiklik, İnfertilite, Kısa boy, İzodisentrik Y, Mikrolelesyon

P58 - POU1F1 (PIT1) EKSİKLİĞİNE BAĞLI ÇOĞUL HİPOFİZ HORMON EKSİLİĞİ OLGUSUNDA SANTRAL ERKEN PUBERTE

Zehra YAVAS ABALI¹, Şükran POYRAZOĞLU¹, Firdevs BAŞ¹, Z.Oya UYGUNER², Güven TOKSOY², Rüveyde BUNDAK¹, Nurçin SAKA¹, Feyza DARENDELİLER¹,

¹İstanbul Tıp Fakültesi Büyüme-gelişme Ve Çocuk Endokrinoloji Bd, ²İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad,

Atrakoid kist, septo-optik displazi, hipofizer bölge beyin tümörleri ve kranial radyasyon sonrası çoğul hipofiz hormon eksikliği(ÇHHE) ile santral erken puberte (SEP) birlikteliğine rastlanabilmekte iken, hipotalamo-hipofizer sistemin gelişimini sağlayan transkripsiyon faktörlerinin etkilenmesine bağlı ÇHHE ve SEP beraberliği nadir bildirilmektedir. Erken puberte büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısını geciktirebilir ve erişkin boyu olumsuz etkileyebilir. Daha önce bildirilmemiş olan, SEP ile POU1F1 (PIT1) eksikliğine bağlı ÇHHE birlikteliği olan bir olgu sunulacaktır.

Üç aylık iken santral hipotiroidi tanısı konan ve L-tiroksin tedavisi başlanan erkek çocuk 18/12 yaşında iken boy kısalığı nedeniyle başvurmuştu. Perinatal asfiksi öyküsü yoktu, 34 haftalık (doğum ağırlığı: 0,6 SDS, doğum boyu:-1,2 SDS) doğmuştu. Anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Klinik değerlendirmesinde; ağır boy kısalığı (boy:62 cm, -6.6 SDS) mevcuttu. Dismorfik bulgusu yoktu. Prepubertal ve testisler skrotumda idi. Tetkiklerinde BH eksikliği ve prolaktin eksikliği saptandı. Kranial ve hipotalamo-hipofizer bölge MRG'de hipofiz hipoplazisi dışında anomali yoktu. BH ve L-tiroksin tedavilerini alırken, 7 9/12 yaşında pubertesi başladı. Pubertenin hızlı gidişi nedeniyle olgumuza 8 yaşında GnRH analog tedavisi başlandı ve 11 yaşına kadar devam edildi. BH, TSH ve prolaktin eksikliği olan hastanın POU1F1 geninde yeni bir nokta mutasyonu (homozigot p.I244S) saptandı. Anne-baba aynı mutasyon için taşıyıcı idi.

İnsanlarda POU1F1 geni ile SEP arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, POU1F1 geninin gonadotrop gelişimde önemli role sahip GATA2 geni ve GnRH reseptör geni işlevinin düzenlenmesinde etkisi olduğu, gonadotrop gelişimini kontrol ettiği ve aşırı gonadotrop artışı engellediği gösterilmiştir. POU1F1 işlevi ile SEP arasında olası ilişkinin ortaya çıkarılması için işlevsel ve deneysel çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: çoğul hipofizer hormon eksikliği, POU1F1, santral erken puberte, GATA2, GnRH reseptörü

P59 - HAJDU-CHENEY SENDROMU TANISI ALMIŞ YENİ MUTASYON TANIMLANAN BİR OLGU

Ayşe Nur KAVASOĞLU¹, Hüseyin ONAY¹, Mehmet ARGİN², Ferda ÖZKINAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir,

Bu çalışmada nadir görülen bir sendrom olan Hajdu Cheney sendromu tanısı almış, yeni bir mutasyon tanımlanan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Hajdu-Cheney sendromu bulguları ile EÜTF Tıbbi Genetik Polikliniğine yönlendirilen hastada , bu sendroma neden olduğu bilinen NOTCH2 geni dizi analizi yöntemi ile çalışıldı.

Bu çalışmada hipertelorizmi, kalın kaşları, uzun filtrumu, mikrognatisi, dental anomalileri, düşük kulakları, dolgun yanakları, kısa boynu ve kısa el-ayak parmakları olan 35 yaşında erkek olgu sunulmuştur. Direkt grafi görüntülerinde kraniumda wormian kemikleri, distal falanksalarda akroosteolizis ile uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik dikkat çekmektedir. Ekokardiyografi analizi sonucunda minimal mitral ve aortik rejürjitasyon saptanmıştır. Odyolojik muayenede iletim tipi işitme kaybı tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre Hajdu-Cheney sendromu tanısı alan hastada NOTCH2 geni dizi analizi sonucunda heterozigot c.6616 G>T (p.E2206X) mutasyonu saptanmıştır.

Heterozigot c.6616 G>T (p.E2206X) mutasyonu daha önce Hajdu – Cheney sendromu için literatürde tariflenmemiş yeni bir mutasyondur. Olgunun fenotip-genotip korelasyonu açısından literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hajdu-Cheney, NOTCH2, akroosteolizis

P60 - PRİMER İNFERTİLİTE TANISI OLAN ERKEK HASTALARDA Y MİKRODELESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Ayşe Nur KAVASOĞLU¹, Hüseyin ONAY¹, Ayça AYKUT¹, Burak DURMAZ¹, Emin KARACA¹, Asude DURMAZ¹, Ferda ÖZKINAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,

Primer infertilite ve azospermi endikasyonu ile Y mikrobelesyon analizi çalışılmış olan 1069 erkek olguda Y mikrobelesyon saptanma sıklığını ve tipini ortaya koymak.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Moleküler Laboratuvarı'nda primer infertilite ve azospermi endikasyonu ile 2010-2014 yılları arasında analiz edilen Y mikrobelesyon sonuçları ortaya konmuştur. SRY, sY95, AZFa, AZFb, AZFc mikrobelesyonlarının saptanma sıklığı değerlendirilmiştir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Moleküler Laboratuvarı'nda 1069 Erkek olgunun 47 (%4) olguda Y mikrobelesyonu saptanmıştır. 24 olguda AZFc mikrobelesyonu, 7 olguda AZFa, AZFb, AZFc mikrobelesyonu, 7 olguda AZFb ve AZFc mikrobelesyonu, 5 AZFa mikrobelesyonu, 2 olguda sY95 mikrobelesyonu, 1 olguda AZFb mikrobelesyonu ve 1 olguda sY95, AZFa, AZFb ve AZFc mikrobelesyonu saptanmıştır.

Dünyada %10-15 sıklığında görülen infertiliteye %40-50 oranında erkek faktörler sebep olmaktadır. Literatürde azospermi ve şiddetli oligozospermi saptanan erkek olguların %10-%15'inde spermatogenezde rolü olan Yq mikrobelesyonlarının rol oynadığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda %4 oranında Y mikrobelesyonu saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak en sık AZFc mikrobelesyonu saptanmıştır. Primer infertil erkeklerde Y mikrobelesyonu sonucunun bilinmesi genetik danışma için gereklidir ve yardımcı üreme teknikleri açısından yol gösterici olarak yarar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: y mikrobelesyonu, primer infertilite

P61 - 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN BİR OLGUDA ADRENAL YETMEZLİK OLMASIZIN SF1 (NR5A1) GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

Ahmet ANIK¹, Gönül ÇATLI², Ayhan ABACI², Hale ÜNVER TUHAN², Hüseyin ONAY³, Ayça AYKUT³, Ece BÖBER²,

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Steroidojenik faktör-1 (SF1/NR5A1) mutasyonu olan 46, XY hastalarda dış genital yapı normal dışı görünümünde olabileceği gibi hipospadias, inmemiş testis ve ambigus genitalya sık gözlenmektedir.

Literatürde ilk tanımlanan hastada adrenal yetmezlik tanımlanmışken, sonradan tanımlanan birçok olguda adrenal yetmezlik saptanmamıştır.

Cinsel organında belirsizlik yakınması ile getirilen 20 günlük bebeğin anne ve babası arasında akrabalık olmadığı, miadında 3000 gram olarak doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde fallus 2x1 cm, bifid skrotum ve hipospadias saptandı. Her iki gonad inguinal kanalda palpe edildi. Adrenal androjenleri normal sınırlarda saptanan olgunun LH: 3,3 IU/L, FSH: 7,5 IU/L, total testosteron: 72 ng/dl idi. Pelvik ultrasonografisinde uterus gözlenmeyen olgunun karyotip analizi 46, XY olarak saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile parsiyel androjen duyarsızlık sendromu veya 5 α -redüktaz eksikliği olabileceği düşünülen ve cinsiyet konseyinde erkek olarak yetiştirilme kararı alınan olguya bu dönemde orşiopeksi ve hipospadias onarımı yapıldı. Sonraki takiplerine gelmeyen olgunun 11 yaşında iken başvurusunda pubik kıllanma evre 3, aksiller kıllanma +/+, bilateral testisler skrotumda ve 6 ml olarak saptandı. LH: 7,1 IU/L, FSH: 23,1 IU/L, total testosteron: 164 ng/dl, testosteron/dihidrotestosteron oranı ise 22 idi. HCG uyarısı sonrası total testosteron 368 ng/dl (Δ testosteron=204 ng/dl) olarak saptandı. Androjen reseptörü ve 5 α -redüktaz geninin moleküler analizinde mutasyon saptanmadı. Hastanın NR5A1 geninin yeni nesil dizi analizi ile yapılan incelemesinde daha önce tanımlanmamış heterozigot T272P (c.814A>C) mutasyonu saptandı. Anne ve babanın yapılan analizlerinde babada T272P mutasyonu %17 oranında mozaik olarak saptandı. Babada mozaiklik durumunun doğrulanması amacıyla bukkal sürüntü örneğinden yapılan çalışmada da aynı oranda mozaiklik gözlemlendi. NR5A1 mutasyonu saptanması nedeni ile standart doz ACTH uyarı testi yapılan olguda zirve kortizol değeri 27,8 μ g/dl bulundu ve adrenal yetmezlik ekarte edildi.

46, XY CGB olan olgularda, adrenal yetmezlik olmasa bile NR5A1 mutasyonu olabileceği vurgulanmak istenmiş ve NR5A1 geninde yeni bir mutasyon saptanan hasta bildirilmiştir. Aynı zamanda yeni nesil dizi analizi yönteminin yüksek ayırım gücü ile ebeveyndeki düşük düzey mozaiklik yakalanabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 46, XY, cinsiyet gelişim bozukluğu, steroidojenik faktör-1, adrenal, hipergonadotropik hipogonadizm

P62 - MOZAİK TURNER SENDROMU VE PUBERTE PREKOKS BİRLİKTELİĞİ: 3 YAŞINDA BİR OLGU

Özlem SANGÜN¹, Pınar KİPER MISIRLIOĞLU², Tülün SAVAŞ³,

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, ³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı,

Turner Sendromu, 1/2500 sıklıkta gözlenen bir kromozom anomalisi olup, genellikle hipergonadotropik hipogonadizm ve gecikmiş puberte nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır

26 aylık kız hasta, yaklaşık 2.5 aylıktan itibaren devam eden kusma atakları, hafif dismorfisi ve kardeş ölüm öyküsü olması nedeni ile gönderilen karyotip analizinde mozaik Turner (Sitogenetik Analizi Sonucu: Mos 45,X(13)/46,Xr(X)(27),İshr(X)(Wepx+) sendromu tespit edilerek kliniğimize yönlendirilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde patolojik olarak burun kökü ve alın basık, hafif hipertelorizmi mevcut, meme başları ayırık, toraksta hafif pectus excavatus görünümü mevcuttu. 18 aylık iken kemik yaşı 1.5-2 yaş ile uyumlu olan hastanın, Pelvik USG'de streak gonad görünümü rapor edildi ve MRI ile doğrulandı. İlk değerlendirmesinde FSH - 50,22 mIU/mL, LH - 2,45 mIU/mL, Estradiol (E2) - <10,00 pg/mL saptanan hastanın 4 ay sonra yapılan kontrol tetkiklerinde FSH - 54,09 mIU/mL, LH - 2,58 mIU/mL ,Estradiol (E2) - 147,85 pg/mL saptandı ve tekrar edilerek doğrulandı. Pelvik USG'si tekrarlanan hastanın bilateral over hacminin arttığı farkedildi

Turner sendromu genellikle ovaryan yetmezlik nedeni olmakla birlikte, nadiren mozaik vakalarda yüksek gonadotropin düzeylerinin sağlam germ hücre serisini uyarması sonucunda puberte prekoks görülebilmektedir. Bu hastaların zamanında fark edilerek tedavi edilmesi, zaten boy potansiyelleri düşük olan hastaların yaşam kalitesini arttırabilmek açısından önemlidir

Anahtar Kelimeler: Turner Sendromu, Puberte prekoks

P63 - İZOLE HİPOPARATİROİDİZM OLGUSUNDA NADİR RASTLANAN GCMB GENİ MUTASYONU

Biray ERTÜRK¹, Emin KARACA¹, Caroline SILVE², Ferda ÖZKINAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Bornova, İzmir, ²Centre De Référence Des Maladies Rares Du Métabolisme Du Calcium Et Du Phosphore, Hôpital Bicêtre, Bicêtre; Laboratoire De Biochimie Hormonale Et Génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France,

Ailesel izole hipoparatiroidizme, kalsiyum algılayıcı reseptör geni (Calcium sensing receptor gene; CaSR), paratiroid hormonu geni (Parathyroid hormone gene; PTH) ve “glial cells missing” geni (GCMB) mutasyonları neden olduğu belirtilmektedir. Kalıtım, otozomal dominant veya otozomal resesif olabilir. Burada, GCMB geninde yeni bir mutasyon taşıyan otozomal resesif bir hipoparatiroidizm olgusu sunulmaktadır.

Yirmi iki yaşında erkek olgu mental retardasyon ve nöbet geçirme öyküsüyle genetik konsültasyonu için kliniğimize yönlendirildi. Olgunun hormonal ve nörolojik muayene ve tetkikleri yapıldı. CaSR ve GCMB genlerinin kodlayıcı ve intron/ekzon yapışma bölgesi dizi analizi gerçekleştirildi.

Anne baba arasında akrabalık olmadığı belirtildi. Ailede benzer bulguları gösteren başka birey bulunmamaktaydı. İlk olarak 3 yaşındayken hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı olarak ortaya çıkan nöbet yakınması ile hastaneye götürülmüştü. Fizik muayenede boy kısalığı, motor ve mental gelişme geriliği ve kronik tetani saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar dikkati çekti. Göz muayenesinde bilateral katarakt saptandı. Kranial bilgisayarlı tomografide (BT) diffüz serebral atrofi mevcuttu. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile seyreden bir kronik hipoparatiroidi tablosu sergilemekteydi. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. CaSR kodlayıcı ve intron/ekzon yapışma bölgesi dizi analizinde mutasyon saptanmadı. GCMB kodlayıcı ve intron/ekzon yapışma bölgesi dizi analizinde ilk ekzon-intron bağıni etkileyerek ilk intronun evrensel olarak korunan 5' yapışma bölgesini inaktive eden yeni bir homozigot mutasyon (c.90+1 G>A) saptandı.

Modelleme programları ile GCMB geninde tespit ettiğimiz "c.90+1 G>A" mutasyonunun hastalık yapıcı olduğu sonucuna varıldı. Aynı mutasyon, etkilenmemiş kız ve erkek kardeşte heterozigot olarak tespit edildi. Ebeveynlerin de moleküler inceleme sonucu aynı mutasyon için heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı. Kesin mekanizmanın anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte; homozigot mutasyonun anormal transkript ekspresyonuna ve non-sense aracılı mRNA parçalanmasına ya da nonfonksiyonel bir protein ekspresyonuna yol açıyor olması muhtemeldir. Bu nedenle, olgunun, fonksiyonel GCMB proteininin komplet yokluğuna bağlı olarak otozomal resesif hipoparatiroidizmi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İzole hipoparatiroidizm, GCMB, hipokalsemi, CaSR, glial hücreler, parathormon

P64 - COL2A1 GENİNDE DE NOVO MUTASYONA BAĞLI AKONDROGENEZİS TİP 2/ HİPOKONDROGENEZİS OLGUSU

Gönül ÇATLI¹, Ayhan ABACI¹, Ahmet ANIK¹, Ranad SHAHEEN², Hale Ünver Tuhan¹, Derya ERÇAL³, Ece BÖBER¹, Mais O. Hashem², Niema A. Ibrahim², Fowzan Sami ALKURAYA²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir/türkiye, ²King Faisal Specialist Hospital And Research Center, Department Of Genetics, Riyadh 11211 Saudi Arabia, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir/türkiye,

Akondrojenenezis tip 2/ hipokondrojenenezis neonatal dönemde mikromelik dwarfizmin nadir bir nedenidir. Tipik klinik bulguları; ağır boy kısalığı, dar göğüs kafesi, artmış lordoz, belirgin karın ve atipik yüz görüntüleridir. Vertebral cisimcikler yeterince ossifiye olamamaktadır ve kostokondral birleşkeler disorganize edilmiştir. On üç aylık erkek hasta boy kısalığı ve dismorfik bulgularının olması nedeniyle bölümümüze yönlendirildi.

Öyküsünden, miadında, normal ağırlıkta, spontan vajinal yol ile doğduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Sağlıklı bir kız kardeşinin (7 yaş) olduğu ve ailede benzer hastalığı olan birey olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı: 7,1 kg (-1,32 SDS), boyu: 63 cm (-5,6 SDS), baş çevresi: 49,2 cm (1,84 SDS) ölçüldü. Makrosefalisi ve rizomelik boy kısalığı vardı. Belirgin ayak topuğu, ayak parmaklarında overriding, dar göğüs kafesi, artmış lumbal lordoz, atipik yüz görünümü (çıkık alın, basık burun kökü, yüksek damak) fizik muayenedeki diğer dismorfik bulgularıydı. Genitoüriner sistem muayenesinde testisler bilateral 1 mL skrotumda palpe edildi, pubik kıllanması Tanner Evre I idi. Biyokimyasal tetkiklerinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Radyolojik incelemede, vertebralarda, sakrumda ve pubik kemiklerde ossifikasyon yetersizliği ve düzensizlik saptandı (akondrojenenezis tip 2 ile uyumlu bulgu). Hastanın 3 yıllık klinik izleminin sonunda vücut ağırlığı SDS -3,06, boy SDS -6,08, yıllık uzama hızı 3,4 cm olarak değerlendirildi. Orantısız ağır boy kısalığı nedeniyle iskelet displazisi düşünülen olgunun genetik analizinde COL2A1 geninde akondrojenenezis II-hipokondrojenenezise yol açan bir de novo mutasyon saptandı (Genetik Bölümü, King Faisal Specialist Hospital and Research Center- Developmental Genetics Unit).

Akondrojenenezisin, tip 1 (ağır-letal) ve tip 2 (hafif-orta) olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Akondrojenenezis tip 2'nin, aynı allelik patoloji olan hipokondrojenenezis ve konjenital spondiloepifizyal displaziden ayırt edilmesi gerekmektedir. Bunlar içerisinde en hafif formu konjenital spondiloepifizyal displazidir. Süt çocukluğu döneminde orantısız ağır boy kısalığı, dismorfik ve radyolojik bulguları olan olguların ayırıcı tanısında akondrojenenezis tip 2 (hipokondrojenenezis?) düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akondrojenenezis tip 2, COL2A1

P65 - PENİS BAŞI PİGMENTASYONUNA DİKKAT ETMELİYİZ

Elif ÖZSİ¹, Nursah DOĞAN², Aysun ŞİKAR AKTÜRK³, Sükrü HATUN⁴,

¹Samsun Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ²Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş, ³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD., ⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ve Diyabet Birimi ,

Amaç: Nadir görülen ve kanser ile ilişkili sendromlarda uyarıcı işaretlerin vakaları erken tanımadaki önemini ortaya koymak

RBS sendromu bir overgrowth sendromu olup makrosefali, penis başı pigmentasyonu ve benign hamartamatoz oluşumlar ile karakterize nadir izlenen bir spektrumun parçasıdır. Fosfataz-tensin homolog gendeki (PTEN) mutasyonlarca meydana gelir. On yaşında boy kısalığı ve penis başı pigmentasyonu ile başvuran erkek hastada ekstra anomaliler saptanarak Bannayan-Riley Ruvalcaba sendromu düşünüldü. Penis başında maküler pigmentasyonun bu sendrom için uyarıcı bir antite olması ve böyle vakalarda özellikle artmış kanser insidansı ile yıllık takipler yapılması gerektiği için vaka sunulmaya değer bulundu.

10 yas 3 aylık erkek hasta kliniğimize kısa boylu olması nedeni ile getirildi. Sezaryen ile 3250 gr doğan hastanın 5 yaşına kadar ailesi tarafından farkedilen kafa çevresinde büyüklük dışında bir sağlık sorunu olmamıştı. Başçevresinin üst sınırlarda olması nedeni ile çekilen beyin tomografisinde bir patoloji saptanmamış ve izlem yapılmıştı. Ailede makrosefali ve deride anormal pigmentasyonu olan başka birey de yoktu. Fizik bakısında boy 129cm(-2.19SDS) ağırlık 27kg(-1,74SDS) BÇ:54 cm idi. Hedef boyu 175cm ile genetik potansiyelinin altında idi. Hastanın belirgin frontal bossingi olup makrosefalisi mevcuttu. Bilateral strabismusu vardı, her iki el başparmakları iriceydi. Hastanın genital muayenesinde bilateral testisler 3ml/3ml ve gerdirilmiş penis boyu 4,5 cm ölçüldü. Penis başında kahverengi maküler pigmentasyonu farkedildi. Hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametreleri olağan sınırlar içindeydi. Büyüme hormon IGF-1 aksı, tiroid hormonları tiroit otoantikorları normal aralıkta idi. Makrosefali, şaşılık ve pigmente glans penis nedeni ile hastada RBBS olabileceği düşünüldü. Yapılan batın ve tiroid USG normal saptandı. Yapılan nörolojik muayenesi normal olan hastanın gelişimsel geriliği de bulunmamaktaydı. Ancak yaygın ankisiyete ve obsesyonları olan hasta otizm spektrumunu içinde değerlendirildi ve çocuk psikiyatri izlemine de alındı.

Boy kısalığı ve kanser birlikteliği olan sendromlar için uyarıcı bulgular yol gösterici olabilir ve daha kolay tanı koymamızı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: hiperpigmentasyon, sendrom, makrosefali, malignite, PTEN

P66 - HOMOZİGOT LEPTİN RESEPTÖR MUTASYONU SAPTANAN OBEZ OLGU

Erdal EREN¹, Elif SÖBÜ¹, Durmuş DOĞAN¹, Halil SAĞLAM¹, Johanne Le Bihan², Karine CLÉMENT², Ömer TARIM¹,

¹Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Bursa, ²Institute Of Cardiometabolism And Nutrition (ycan), Pitié-salpêtrière Hospital, Paris, France,

Morbid obezite ile takip edilen ve leptin reseptör (LEPR) mutasyonu saptanan 27 aylık erkek olgunun klinik bilgilerinin sunulması ve hastalığa ait güncel yaklaşımların vurgulanması amaçlanmıştır.

Olgudan elde edilen DNA örneği Fransa’da çalışıldı. PCSK1, LEPR, LEP, MCR4, POMC genlerin referans dizileri SeqScape@ (Applied Biosystem) ile karşılaştırıldı.

Dokuz aylık iken (boy 75 cm, ağırlık 19 kg, baş çevresi 48 cm) kliniğimize obezitenin aydınlatılması için yönlendirilen erkek olgunun fizik muayenesinde dismorfizm saptanmadı. Doğum ağırlığı 3870 gram olan sadece anne sütü verilen olguda ağırlık artışı 2. ayında itibaren fark edilmişti. Ailede obez ve diyabetik bireyler olmayıp, olgunun ilaç kullanım öyküsü yoktu. Laboratuvar değerlendirmede; açlık glukoz 88 mg/dl, açlık insülin 4,6 mU/ml, ALT 19 U/l, total kolesterol 172 mg/dl (üst sınır), trigliserit 209 mg/dl (yüksek), ACTH 16,5 pg/ml, kortizol 12 mcg/dl, HbA1c %5,3 idi. Göz ve kardiyak değerlendirmede patoloji saptanmadı. Kranial görüntüleme normal iken batın görüntüleme her iki böbrek alt pollelerin orta hatta füzyone görünümde (at nalı böbrek) olduğu fark edildi. Prader Willi Sendromu ön tanısıyla gönderilen genetik mutasyon analizi negatif saptandı. Son kontrolde (27 aylık iken) boy 93,5 cm (1,18 SDS), ağırlık 27 kg (5,9 SDS), VKİ 32,1 (4,86 SDS) idi. Son 3 aydır idrar yolu enfeksiyonu ve renal taş hastalığı nedeniyle nefroloji takibinde olup ailede renal taş hastalığı mevcuttu. Serum leptin düzeyine bakılmadı. Monojenik obezite için yapılan moleküler analiz sonucunda; LEPR geninde stop kodona neden oluşturan homozigot c.2929G>T (p.Glu977) yeni bir mutasyon saptandı. Anne ve babada heterozigot olarak bu mutasyonu taşıyordu.

LEPR mutasyonlu infantil olgularda erken ve dramatik bir ağırlık artışı vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm ve tirotropin eksikliği sık görülen endokrin sorunlar olup hastaların izlemi bu açıdan önemlidir. Diyet haricinde spesifik bir tedavisi olmayan bu hastalıkta MCR4 agonistlerin kullanımı deneysel aşamadır. Büyük çocuklarda riskli ve zayıf etkili olan bariatrik cerrahi bir seçenektir

Anahtar Kelimeler: obezite, infant, leptin, leptin reseptörü, mutasyon

P67 - CROUZON SENDROMU İLE KORPUS KALLOSUM VE INFERIOR VERMİS HIPOPLAZISI BİRLİKTELİĞİ

Fatih GÜRBÜZ¹, Serdar CEYLANER², Ali KEMAL TOPALOĞLU³, BİLGİN YÜKSEL³,

¹Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²İntergen Genetik Tanı Merkezi, ³Çukurova Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi,

Akantozis nigrigans ile birlikte seyreden FGFR3 geni mutasyonlarına bağlı Crouzon sendromu (CSAN) tipi klinik ve genetik antite olarak kraniosinostozis, karakteristik yüz görünümü, ve atipik-yaygın akantozis nigrigans ile seyreder. CSAN, genetik ve klinik olarak klasik Crouzon sendromundan farklı bir durumdur. Burada CSAN ile korpus kallosum ve inferior vermİs hipoplazisi birlikteliği olan bir hastadan bahsedilecektir.

On aylık kız hasta, doğumdan itibaren olan fasial dismorfİ açısından başvurdu. Ebeveynler arası akrabalık yoktu. 3380 gr, term, komplikasyonsuz doğum hikayesi mevcuttu. Dokuz günlükken koanal atrezi nedeniyle, 9 aylıkken de kraniasinostoz nedeniyle operasyon olan hastanın fizik muayenesinde yüz orta hat hipoplazisi, hipertelorizmi, kraniosinostozu, brakisefali, maksiller hipoplazisi, eksoftalmusu ve düşük kulağı saptandı. Hastada ayrıca heriki gözünde lateral nistagmus, ensede ve bilateral aksillar bölgede yaygın akantozis nigrigans mevcuttu. Kranial MRI'da hidrosefali ile birlikte korpus kallosum ve inferior vermİs hipoplazisi saptandı. Abdominal ultrasonografi ve ekokardiyografide herhangi bir patoloji saptanmadı.

Hastada de novo heterozigot A391E (c.1172C>A) mutasyonu saptandı. Hastanın kız kardeşinde ve ebeveynlerinde ise mutasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: crouzon sendromu, hipoplazis, korpus kallosum, inferior vermİs, FGFR3

P68 - GEBELİK VE LAKTASYON SIRASINDA TANI KONAN ÜÇ OSTEONEZİS İMPERFEKTA OLGUSU

Seher TANRIKULU¹, Nurdan GÜL¹, Gülşah YENİDÜNYA YALIN¹, Sakin TEKİN¹, Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK¹, Ayşe KUBAT ÜZÜM¹, Ferihan ARAL¹, Refik TANAKOL¹,

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları,

Gebelikte ve laktasyon döneminde kemik ve mineral metabolizmasındaki değişimler klinik olarak sessiz osteoporozun daha kötüleşmesine yol açarak kemik kırıklarına sebep olabilir. Bu bildiri de gebelik ve laktasyon döneminde ortaya çıkan üç osteonezis imperfekta (Oİ) olgusunu sunuyoruz.

Vaka 1: 32 yaşında kadın hasta, doğum sonrası sırt ve sol kalça ağrısıyla doktora başvurmuş, yapılan tetkiklerinde femur başı ve L4 vertebra fraktürü saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın tekrarlayan çok sayıda kırığı ve mavi sklerasi mevcuttu. D vitamini, kalsiyum ve pamidronat 90 mg tedavisi verilen hastanın takiplerinde kırığı olmamıştır. Vaka 2: 26 yaşında kadın hasta, doğum sonrası artan bel ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Aile öyküsünde anne ve kız kardeşinde tekrarlayan kırık hikayesi ve çocuğunda mavi sklera mevcuttu. Nörolojik muayenesinde orta derecede işitme kaybı, radyolojik tetkiklerinde L1 ve L2 vertebrada çökme fraktürü saptanmıştı. Altı yıl süre ile kalsiyum, D vitamini ve parenteral bifosfonat tedavisi verilen hastanın takiplerinde kırığı olmamıştır. Vaka 3: Ailede osteonezis imperfekta öyküsü olan 29 yaşında kadın hasta 18 haftalık gebe iken sağ ayak metatars kırığı olması sebebiyle başvurmuştu. Öyküsünde tekrarlayan sağ ayak bileği kırıklarının olduğu öğrenilmiştir. Başvuru sonrası hasta D vitamini, kalsiyum tedavisi ile takip edilip, laktasyona izin verilmemiştir. DEXA sonuçlarında osteoporoz (L4 Z skoru -4,3) saptanan hastaya pamidronat 90 mg tedavisi uygulanmış, takiplerinde kırık gelişmemiştir.

Her ne kadar Oİ nadir görülen bir hastalık olsa da gebelik ve laktasyon döneminde ortaya çıkan kırıkların altında yatan neden olabilir. Gebelik ve laktasyon osteoporozu sessiz Oİ formları ile birlikte olabilir.

Anahtar Kelimeler: osteonezis imperfekta, gebelik, laktasyon, osteoporoz, kırık

P69 - DUNNİGAN TİPİ FAMILİYAL PARSİYEL LİPODİSTROFİLİ BİR HASTANIN MRG BULGULARI

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Emin KARACA², Hüseyin ONAY², Barış AKINCI³, Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Mustafa SEÇİL⁴, Gökhan ÖZGEN¹, Füsün SAYGILI¹

¹Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı,

Lipodistrofi sendromları, yağ dokusunun tamamen veya kısmi yokluğu ile karakterize olan konjenital veya kazanılmış olabilen nadir görülen hastalıklardır. Lipodistrofli hastalarda yağ doku kaybı veya yağ dağılımında değişiklikler metabolik komplikasyonlara neden olabilir. Bu yazımızda fenotip olarak Dunnigan tipi familial parsiyel lipodistrofi olgunun MR görüntüleri sunulmuştur.

Yaşları 32,49,41 olan aynı aileden üç kız kardeşin fizik muayenesinde subkutan yağ dokusu kaybı ve kas yapısının belirgin olması, diyabet, insülin direnci, hipertrigliseridemi olması nedeniyle lipodistrofi düşünüldü. Genetik çalışmalarında, BSCL2(2-11 arası ekzonlar), AGPAT 2(Ekzon1-6), CAV 1(Ekzon 1-3), PTRF(Ekzon 1a, 1b, 2a, 2b) LMNA gen mutasyon saptanmadı. Her üç olguda da makroalbuminüri dikkat çekmekteydi. Bu 3 kız kardeşten 2'sine böbrek bx yapıldı. Elektron mikroskopik değerlendirmesi henüz sonuçlanmamıştır. Fenotip olarak Dunnigan tipi (tip-2) familial parsiyel lipodistrofi düşünülen olgulardan birine ait MR görüntüleri sunulmuştur. Koronal T1 Mr kesitlerinde üst ekstremitelerde subkutan dokunun korunduğu, özellikle bacak ve kalça bölgesinde subkutan yağ dokusunun azaldığı gözlenmiştir (Şekil 1). Hepatik steatoz da MR da gösterilmiştir (şekil 2). Diğer iki olgunun da MR bulguları benzerdir.

Dunnigan tipi (tip-2) familial parsiyel lipodistrofi yüz koruyucu lipodistrofi olarak da bilinir. Genelde puberte döneminde fark edilen ekstremitelerde aşırı yağ kaybı nedeniyle kaslı kol ve bacak görünümü vardır. Zaman içinde anterior abdomen ve göğüs kısmında yağ kaybı tabloya eklenir. Yağ dağılımındaki bu anormallik çoğu olguda insülin direnci, diyabet, hipertrigliseridemi ve hepatik steatoza neden olur. Bu hastalarda yağ dokusunun dağılımı MR görüntüleme ile daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konmaktadır.

Anahtar Kelimeler: familial parsiyel lipodistrofi, MR görüntüleri, makroalbuminüri, diyabet, insülin direnci, hipertrigliseridemi

P70 - KOMPLET ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMU: AİLE TARAMASININ ÖNEMİ

Ruken YILDIRIM¹, Yusuf Kenan HASPOLAT¹, Didem HELVACIOĞLU²,

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, ²Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, İstanbul,

Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu(KADS) tanısı koyduğumuz hastanın aile taraması yapıldı. Üç kardeşinde, iki kuzeninde ve teyzesinde aynı şekilde KADS düşünüldü. Biz bu çalışmayla aile taramasının önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Primer amenore nedeniyle polikliniğe başvuran onaltı yaşındaki hastanın Vücut ağırlığı:46 kg (3-10p), boy:163 cm (50-75p) idi. Muayenesinde meme gelişimi tanner evre 4, aksiller ve pubik kıllanması yoktu. Dış genital organlar dışı fenotipinde idi. Her iki inguinal bölgede fitik operasyon izi mevcuttu. Anne baba arasında akrabalık vardı. Tetkiklerinde serum Total Testosteron: 5.2 ng/mL, Folikül Stimulan Hormon: 5.1 mIU/ml, Luteinizan Hormon: 20.6 mIU/ml, Östradiol: 22.5 pg/mL,dihitrotestesteron: 42 pg/ML. ultrasonografi ve MR görüntülemesinde uterus ve over dokusu izlenmezken, kromozom analizinde karyotip 46 XY ve SRY (+) olarak saptandı. Bu bulgularla komplet androjen duyarsızlığı sendromu tanısı kondu ve genetik test planlandı. Başka bir merkezde testis dokusu alındı ve östrojen replasman tedavisi başlandı. Hastanın kardeşleri, dört kuzeni ve adet görmeyen on yedi yaşındaki teyzesi komplet androjen duyarsızlık sendromu açısından tarandı. Prepubertal üç kardeşinde ve iki kuzeninde; pubertal teyzesinde benzer ultrasonografi ve kromozom sonuçları ile KADS düşünüldü.

Komplet Androjen Duyarsızlığı Sendromu saptanan olgularda aile taramasının yapılması gerektiğine dikkat çekmek için bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: androjen duyarsızlığı sendromu, aile taraması, kromozom

P71 - PİKNODİZOSTOZİSLİ BİR ADÖLESANDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

Gülay CAN YILMAZ¹, Cengiz KARA¹, Hüseyin ONAY², Murat AYDIN¹,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Piknodizostozis katepsin K (CTSK) genindeki otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan ve kısa boy, osteosklerozis ve geniş fontanel ile karakterize nadir görülen bir iskelet displazisidir. Erişkin boy 130-150 cm arasında değişir. Burada, öngörülen erişkin boyu 142 cm olan piknodizostozisli bir adölesanda büyüme hormonu tedavisinin kısa dönem etkisi sunulmaktadır.

Olgu: Yedi yaşında erkek hasta boy kısalığı şikâyeti ile başvurdu. Otuzyedinci haftalık 2400 gr ağırlığında doğmuştu. Olgunun anne ve babası arasında tanımlanabilen bir akrabalık ilişkisi yoktu fakat ikisinin de aynı köyden olduğu anlaşıldı. Hastanın boyu 106,3 cm (SD skoru -2,85) idi. Tipik klinik (açık ön fontanel, çıkık alın, belirgin burun, kısa parmaklar ve bozuk diş yapısı) ve radyolojik özellikler (lambdoid sutürlerde ve ön fontanelde genişleme, mandibulada hipoplazi, yaygın osteoskleroz ve distal falankslarda akroosteoliz) vardı. Kemik (L2-L4 vertebrta) mineral yoğunluğu Z skoru +2.31 idi. Genetik inceleme CTSK geninde homozigot M11 (ATG>ATA) mutasyonu ile piknodizostozis tanısını doğruladı. Yedi yıllık tedavisiz izlemde, 3,9 cm'lik ortalama yıllık büyüme hızı ile hastanın boyu 133,8 cm'ye (SD -4.35) ulaştı. Puberte başlamasına karşın son 6 aydaki büyüme hızı 2 cm/yıl idi. Hedef boyu 168,7 cm ve öngörülen erişkin boyu 142 cm hesaplandı. İki klonidin testinde pik büyüme hormonu yanıtları 3,9 ve 9,3 ng/ml saptanan hastaya 2 mg/gün (42 mcg/kg/gün) dozunda büyüme hormonu tedavisi başlandı. Tedavinin ilk 6 ayında büyüme hızı 9,4 cm/yıl olarak belirlendi. Büyüme hızında iki kattan fazla artış olan hastanın tedavisi devam etmektedir.

Az sayıda yayın piknodizostozisli hastalarda büyüme hormonu tedavisinin büyüme hızını artırdığını ve uzun süreli kullanımda normale yakın erişkin boy elde edilebileceğini göstermektedir. Olgumuzda büyüme hormonu tedavisinin kısa dönem sonuçları önceki yayınların verileri ile uyumludur ve büyüme hormonu tedavisine erken başlanmasının piknodizostozisli hastalar için daha yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, Kısa boy, Katepsin K, Piknodizostozis, Tedavi

P72 - KİSTİK FİBROZİSE EŞLİK EDEN HİPOKALSIÜRİK HİPERKALSEMİ OLGUSU

Yaşar ŞEN¹, Sevil ARI YUCA¹, Fuat BUĞRUL¹,

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi,

Giriş Familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) kalsiyum algılayıcı reseptörünün (CaSR) inaktive edici gen mutasyonu sonucu oluşan OD olarak kalıtılan bir bozukluktur. Prevalansı 1:78.000 olduğu tahmin edilmektedir. Kalsiyum (Ca), parathormon (PTH) salgılanmasını paratiroid hücrelerin yüzeyindeki CaSR aracılığı ile düzenler. Düşük düzeydeki kalsiyum konsantrasyonuna cevap olarak PTH salgılanması artar. CaSR işlev kaybı mutasyonları kalsiyumun inhibitör etkisine paratiroid hücrelerde tam veya kısmi duyarsızlığa yol açar. Bu yüzden kalsiyumun PTH salgılanmasını baskılamak için ayar noktası yükselmiştir. PTH sekresyonunu baskılamak için daha yüksek kan kalsiyum düzeyine ihtiyaç duyulur. Ayrıca böbrekte distal tubulusunun anormal kalsiyum algılama işlevi kalsiyum geri emiliminde artışa yol açar.

Olgu 3 aylık erkek hasta kusma, halsizlik şikayetleriyle başvurdu. Hastanın; vücut ağırlığı 6,3 kg (50P), boy 62,5 cm (75P), baş çevresi 41,5 cm (50-75P), nabız: 120/dk, tansiyon:75/45 mm/Hg ölçüldü. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta-düşkün, şuur açık, turgor tonus normal, göz küreleri hafif çöktü. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde Na: 116 mEq/L, Cl: 62 mEq/L, K: 4.1 mEq/L, Üre: 104 mg/dl, kreatinin : 1.05 mg/dl, Ca: 11.9 mg/dl, P: 6.4 mg/dl, ALP: 304 u/L, kan gazında metabolik alkaloz mevcuttu. Hastanın annesinin sorgulanması esnasında çocuğunu öptüğünde tuz tadı aldığını söylemesi nedeniyle TER testi yapıldı. TER testi: 114 nmol/L saptandı. Kistik fibrozis gen analizinde 1677 delta mutasyonu heterozigot pozitif saptandı. Hastanın hidrasyonu sağlandıktan ve oral beslenmeye başlandıktan sonra Ca: 13.8 mg/dl'e kadar yükseldi. Hiperkalsemi etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde PTH: 65.5 pg/ml, 25(OH)D: 43.5 ng/ml, idrar Ca/Cr oranı 0,19, idrar Ca klirensi 0,004 saptandı. CaSR gen mutasyonu çalışmasında; A986S ve R990G polimorfizmleri heterozigot olarak tespit edildi. Hastanın hidrasyonunun sağlanması, klinik durumunun düzelmesinden 1 ay sonra serum Ca düzeyi normal sınırlar içinde seyretti. Araya giren stres durumlarında hiponatremiyle birlikte hiperkalsemisi de tekrar gelişti.

Tartışma Polimorfizmler proteinlerin işlevini ve bireylerin hasarlı DNA'yı onarma kapasitesini değiştirebilmektedir. Genetik polimorfizmler, tıpta bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar. En sık görülen CaSR polimorfizimleri A986S, R990G, Q1011E ve A826T' dir. Bizim hastamızda da A986S ve R990G mutasyonları saptandı. Heterozigot CaSR gen mutasyonu genellikle hafif klinik bozukluğa yol açar. Homozigot mutasyonlar doğumda ağır hiperkalsemiye yol açar. Serum PTH düzeyi hiperkalseminin derecesine göre uygunsuz normaldir ya da normalin üst sınırındadır. İdrar kalsiyumu uygunsuz olarak düşüktür. CaSR polimorfizmlerinin heterozigot mutasyonlarında çevresel ve başka genetik risk faktörlerinin varlığı kan iyonize kalsiyum ve total kalsiyum düzeylerinde yüksekliğe ve kemik mineral bozukluğuna neden olabilir. Yapılan çalışmalarda A986S ve R990G heterozigot polimorfizmi olanlarda sağlıklı olanlara göre iyonize ve total kalsiyum düzeyi istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır.

Sonuç Burada literatürde kistik fibrozis ve CaSR gen polimorfizminin birlikteliğinin çocukluk çağında bildirilmemiş olması ve CaSR gen polimorfizminde vücudun yaşadığı stres durumlarında hiperkalseminin ortaya çıkması nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: kistik fibrozis, hipokalsiürik hiperkalsemi, CaSR, polimorfizm

P73 - KISA BOY İLE PRESENTE OLAN SCD-JARCHO-LEVİN SENDROMLU 4 PEDIATRİK OLGU SUNUMU

Seda ARAS¹, Gülsen AKAY TAYFUN², Huriye Nursel ELÇİOĞLU²,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Spondilokostal dizostozis (SCDO), diğer bir adıyla Jarcho-Levin sendromu klinik olarak kısa boy ve kısa gövde ile karşımıza çıkan herediter bir tablodur. Vertebra ve kosta anomalileri ile karakterize aksiyal iskelet malformasyonları radyolojik ve klinik olarak tespit edilir. Spondilokostal dizostozlarda multipl organ anomalilerinin eşlik ettiği sporadik kalıtım daha sık rastlanırken, otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım da bilinmektedir. OR-SCD için tanımlanmış 4 gen mutasyonu: DLL3, MESP2, LFNG ve HES7 genleridir.

Bu çalışmada polikliğinimize sırtta eğrilik, solunum sıkıntısı, orantısız boy kısalığı ile başvuran, özgeçmişlerinde solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatış hikayeleri olan; aile hikayesinde benzer durum olmayan, fizik muayenelerinde ve radyolojik görüntülemelerinde benzer vertebra ve kosta anomalileri olan 5 aylık kız, 2 yaş erkek, 4.5 yaş kız ve 8 yaş erkek hasta anlatılmaktadır.

Spondilokostal dizostozisli olgular, servikal vertebrae etkilendiği zaman kısa boyun ile; multipl kosta ve vertebra anomalilerine bağlı solunum problemleri, kifoz, skolyoz, pectus deformiteleri ve boy kısalığı nedeni ile başvurabilirler. Hastalar eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından incelenmeli, aileye genetik danışma verilmeli ve uygun aralıklarla takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, kifoz, skolyoz, spondilokostal dizostozis

P74 - MALİGN İNFANTİL OSTEOPETROZİSLİ İKİ OLGUDA TÜM EKZOM ANALİZİ İLE GENETİK TANI

Korcan DEMİR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Kadri KARAER², Hüseyin Anıl KORKMAZ¹, Melek YILDIZ¹, Selma TUNÇ¹, Behzat ÖZKAN¹,

¹Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi, ²İntergen Genetics Center, Ankara,

Osteopetrozis, dokuz gende (TNFRSF11A, TNFSF11, TCIRG1, CLCN7, OSTM1, SNX10, PLEKHM1, CA2, LRP5) meydana gelen otozomal mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Etiyolojiyi tespit etmek ve genetik danışmanlık verebilmek için bu genlerin ayrı ayrı mutasyon analizi maliyetli ve zaman alıcıdır. Tüm ekzom analizi ise tek bir gen sekanslamasına benzer maliyet ve zamanda sonuçlanması nedeni ile günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Burada, genetik incelemeleri için tüm ekzom analizi kullanılan iki yenidoğan sunulmuştur.

Bisitopeni ve hipokalsemisi bulunan, ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan 9 günlük bir erkek olgu ve hipokalsemi nedeniyle değerlendirilen ve bir erkek kardeşi osteopetrozis nedeniyle kaybedilen, anne ve babası teyze çocuğu olan 6 günlük kız olguda klinik ve radyolojik özelliklerle malign infantil osteopetrozis tanısı kondu ve periferik kandan DNA eldesi yapıldı. Genotypic (Hindistan) merkezinde HiSeq 2500 cihazı ile elde edilen ekzom verileri İntergen Genetik Merkezinde analiz edildi.

İlk olguda 31382 adet varyant saptandı. Etiyolojide yer alabilecek genlerden CLCN7'de daha önce literatürde bildirilmemiş, heterozigot ancak in silico değerlendirmeler sonucunda yüksek olasılıkla hastalık nedeni olan bir mutasyon (c.718G>A) saptandı. Sanger yöntemi ile tüm gen sekanslama sonucunda ek bir mutasyon daha görüldü (birleşik heterozigot c.398_401delTTGG/c.718G>A). İkinci olguda 32529 adet varyant saptandı. Muhtemel genlerden TCIRG1'de daha önce bildirilmiş olan c.2236C>T homozigot nonsense mutasyonu tespit edildi ve Sanger yöntemi ile doğrulandı.

Etiyolojisinde birden fazla genin rol oynadığı bilinen hastalıklarda tüm ekzom analizi kullanışlı bir yöntemdir. Otozomal resesif hastalıklarda heterozigot mutasyon saptanan olgularda ekzom analizinin %5'lik bir kısmı okuyamadığı unutulmamalı ve ilgili gen Sanger sekanslama yöntemi ile yeniden değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Malign infantil osteopetrozis, tüm ekzon analizi, bisitopeni, hipokalsemi, gen sekanslama

P75 - HORMON DİRENCİ İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN AKRODİZOSTOZİSLİ BİR OLGU

Selma TUNÇ¹, Korcan DEMİR¹, Filiz HAZAN¹, Özgür KIRBIYIK², Eren SOYALTIN², Özlem NALBANTOĞLU¹, Melek YILDIZ¹, Hüseyin Anıl KORKMAZ¹, Behzat ÖZKAN¹,

¹Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi, ²Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi ,

Akrodizostozis, el ve ayakta tübüler kemiklerde kısalık, koni şeklinde epifizler ile birlikte burun kökü basıklığı, mandibula, kafatası ve omurga kemiklerinde çeşitli anomaliler, boy kısalığı ve mental retardasyon ile karakterize, oldukça nadir görülen bir sendromdur. Akrodizostozis, eşlik eden hormon direnci nedeniyle psödohipoparatiroidi ile karışabilmektedir. Hastalıktan PRKAR1A veya PDE4D genlerindeki mutasyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Literatürde, bu iki gende mutasyon gösterilmiş 50'den az hasta bulunmaktadır.

Akrodizostozis düşünülen bir olgu klinik ve laboratuvar bulguları ışığında tartışılmıştır.

El ve ayak parmaklarında kısalık nedeniyle getirilen 12 yaşındaki erkek hastanın şikayetlerinin doğumdan beri bulunduğu, ailede benzer hasta olmadığı, önemli bir hastalık geçirmediği, düzenli ilaç alım öyküsü bulunmadığı, akranlarından daha geç gelişim gösterdiği, okul başarısının düşük olduğu ve akraba olmayan anne ve babasının aynı köyden olduğu öğrenildi. Fizik muayene bulgularında ağırlık 45 kg (0,50 SDS), boy 143,7 cm (-0,83 SDS), sinofris, kavisli kaşlar, düşük kulak ve kısa kare eller saptandı. Üst/alt oranı normaldi (0,95). Göz dibi bakısında solda daha belirgin olmak üzere bilateral optik atrofi saptandı. Tüm iskelet grafilerinde el ve ayakta tübüler kemiklerde kısalık ve koni şeklinde epifizler dışında bir patoloji saptanmadı. Kalsiyum 9,5 mg/dl, fosfor 6 mg /dl, alkalin fosfat 304 IU/L, parathormon 441 pg/ml, 25 (OH) vitamin D düzeyi 12,4 ng/ml, TSH 11,5 mIU/ml, serbest T4 1,02 ng/dl, serbest T3 4,7 pg/ml, anti TG ve anti TPO antikorları negatif saptandı. Tiroid ultrasonografisinde volümü 2,79 ml (-1,52 SDS), bez ekojenitesi hafif azalmıştı ve nodül görülmedi. Kemik yaşı takvim yaşıyla uyumlu idi. D vitamini 2000 ünite/gün ve L tiroksin 50 mikrogram/gün dozunda başlandı. PRKAR1A ve PDE4D mutasyonları açısından genetik analiz planlandı.

Küçük el ve ayak nedeniyle başvuran olgularda hormon direnci saptandığında psödohipoparatiroidinin yanında akrodizostozis düşünülmeli ve uygun yaklaşım sergilenmelidir

Anahtar Kelimeler: Akrodizostozis, Hormon Direnci, Parathormon, Mental retardasyon, BoyKISALIĞI

P76 - LİPODİSTROFİLERİN GENETİK ANALİZİ VE SAPTANAN YENİ MUTASYONLAR

Hüseyin ONAY¹, Barış AKINCI², Tahir ATİK³, Tevfik DEMİR², Samim ÖZEN⁴,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir,

Lipodistrofler vücut yağ dokusunun selektif kaybı ve insülin direncine yatkınlık ile giden ile giden bir grup hastalıktır. Genetik kökenli ya da kazanılmış olabilir. Eşlik eden metabolik komplikasyonların ciddiyeti, yağ dokusunun kaybının genişliği ile orantılıdır. Hastalığın genetik formları Konjenital Generalize Lipodistrofi (KGL) ve Familial Parsiyel Lipodistrofi (FPL) olarak sınıflandırılmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılan KGL' den başlıca AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF genlerindeki mutasyonlar sorumlu iken, otozomal dominant olarak kalıtılan FPL' den LMNA, PPARG, AKT2 ve PLIN1 genlerindeki mutasyonlar sorumludur.

Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na KGL ön tanısı ile başvuran 10 ve FPL ön tanısı ile başvuran 4 aileden toplam 23 bireyde, geliş endikasyonları gözönünde bulundurularak AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, LMNA, PPARG, AKT2 ve PLIN1 genlerindeki mutasyonlar dizi analizi yöntemi ile araştırılmıştır.

KGL ailelerinin 6' sında AGPAT2 geninde, 3 tanesinde BSCL2 geninde ve 1 tanesinde de PTRF geninde mutasyon saptanmıştır. Bu grupta 3 tane yeni mutasyon tanımlanmıştır. FPL ailelerinin 3 tanesinde LMNA mutasyonu, bir tanesinde de PPARG mutasyonu saptanmıştır. Bu grupta tanımlanan mutasyonların da 3 tanesi yenidir.

Sonuç olarak lipodistroflerde genetik etiolojinin aydınlatılması oluşacak metabolik komplikasyonların önlenmesi ve risk altındaki aile bireylerinin saptanması açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Lipodistrofi, Genetik, Mutasyon

P77 - BOY KISALIĞI, TURNER SENDROMU VE CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU ÖN TANISI İLE SİTOGENETİK LABORATUARINA BAŞVURAN 344 HASTANIN KROMOZOMAL ANOMALİ SONUÇLARI

Afroz RASHNONEJAD¹, Tahir ATİK², İ.Merve TEKİN¹, Caner TURAN², H. Ozan TORUN², Samim ÖZEN³, Özgür ÇOĞULU², Damla GÖKŞEN³, Şükran DARCAN³, Ferda ÖZKINAY²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Boy persantil eğrilerinde boyun 2. persantilin altında olması boy kısalığı olarak bilinmektedir. Genetik faktörler, boy kısalığının en önemli nedenleri arasındadır. Turner Sendromu, bir X kromozomunun tamamı veya bir parçasının yokluğu ya da yapısal bozukluğunda meydana gelen kısa boy, yele boyun, gelişme geriliği, el ve ayaklarda lenfödem, düşük ense saç çizgisi, infertilite, meme uçlarının uzak olması, ile karakterize bir sendromdur. Gonadlar ile iç ve/veya dış genital yapının uygunsuz olduğu durumlar cinsiyet Ambiguous Genitalia ya da gelişim bozukluğu olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, boy kısalığı, Turner sendromu veya cinsiyet gelişim bozukluğu ön tanılarında biriyle gelen 344 hastanın sitogenetik sonuçları değerlendirilmiştir.

Sitogenetik incelemeler EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarında Ocak 2010 ve Ocak 2015 arasında yapılmıştır.

Boy kısalığı (68 olgu), Turner sendromu (236 olgu) ve Cinsiyet gelişim bozukluğu (40 olgu) endikasyonlarıyla gelen çocuk hastalarda sırasıyla %14,7 (10 olgu),%13,13 (31 olgu) ve %22,5 (9 olgu) oranında sitogenetik anomali saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre Boy kısalığına neden olan genetik faktörlerin %80'ini yapısal kromozom anomaliler, Turner sendromuna yol açan genetik bozuklukların %80,65'ini de sayısal kromozom anomaliler oluşturmaktadır. Cinsel gelişim bozukluğu ya da belirsiz genital yapı gösterenlerin % 77,8' inde 46,XY karyotipi ve % 22,2'sinde yapısal kromozomal anomaliler saptanmıştır.

Boy kısalığı, Turner sendromu ve Cinsiyet gelişim bozukluğu endikasyonlarından herhangi biriyle gelen çocuk hastalarda kromozomal anomalilerin yüksek oranda saptanması nedeniyle sitogenetik incelemelerin bu olgularda uygulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, Turner sendromu, Cinsiyet gelişim bozukluğu, kromozomal anomali, Sitogenetik incelemeler

P78 - KONJENİTAL HİPERİNSULİNİZMLİ (KHİ) OLGULARIMIZDA GENOTİP- FENOTİP İLİŞKİSİ VE İZLEM ÖZELLİKLERİ

Samim Özen¹, Damla Gökşen¹, İlkin Mecidov¹, Sian Ellard², Özge Altun Köroğlu³, Mehmet Yalaz³, Şükran Darcan³,

¹Ege University Scholl Of Medicine Department Of Pediatric Endocrinology, İzmir, Turkey, ²University Of Exeter Medical School, Human Molecular Genetics, Exeter, UK, ³Ege University Scholl Of Medicine Department Of Neonatology, İzmir, Turkey,

Giriş: Konjenital hiperinsulinemi (KHİ)'li olgularda genotip –fenotip korelasyonu bulunmaktadır. Erken dönemde yapılacak genetik analizler hastanın tedavi seçimi ve izlemi açısından önemlidir. KHİ'nin genetik tanısında şimdiye kadar 9 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bunlar; K-ATP kanal genleri (ABCC8, KCNJ11), GLUD1, HADH, GCK, HNF1A, HNF4A, UCP2, SLC16A1 gen mutasyonlarıdır. Gereç- Yöntem: 2009-2014 yılları arasında KHİ tanısı konulan 7 hastanın fenotip ve genotip özellikleri ile izlem verileri değerlendirildi. Bulgular: Tüm hastalarımızda hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı yaşamının ilk 0-48 saatleri arasında konuldu. Hastaların 4'ünde(%57) anne babası arasında akrabalık vardı. Olguların 5'inde geçici, 2'sinde kalıcı hiperinsülinizm vardı. Altı olgu diazoksit tedavisine yanıtı iken 1 olgu tedaviye yanıtı idi ve yaşamının 2. ayında totale yakın pankreatektomi yapıldı. Bu olguda tekrarlayan hipoglisemilere bağlı motor mental gelişim geriliği, epilepsi ve post-operatif portal ven trombozu gelişti. Olguların 3'ünde (%42.8) bilinen genlerde mutasyon bulundu. Diazoksit yanıtı kalıcı KHİ'li 1 olguda ABCC8 geninde homozigot p.R1419C mutasyonu saptandı. Diazoksit yanıtı KCNJ11 geninde heterozigot p.R365C mutasyonu olan bir olgu 18.günde, ABCC8 geninde heterozigot p.R1539Q mutasyonu olan bir olgu ise 6. ayda remisyon gösterdi ve ilaçları kesildi. Olguların özellikleri tabloda gösterilmiştir. Sonuç: Literatüre uyumlu şekilde KHİ'li olgularımızın yaklaşık %40'ında genetik neden saptanabilmiştir. Mutasyon bulunmayan olgularda diğer genler neden olabilir.

Hasta Doğum haftası Doğum ağırlığı gr/SDS Akraba evliliği Diazoksit yanıtı Remisyon zamanı İlaç kullanımı Komplikasyon Genetik analiz Aile öyküsü 1 38 2450/ -1,8 - (+) 18.gün - - KCNJ11 heterozigot p.R365C Anne heterozigot 2 36 3460/ 1,5 - (+) 6.ayda - - ABCC8 heterozigot. p.R1539Q Anne heterozigot 3 39 3550/ 0,3 + (-) 2. ayda totale yakın pankreatektomi - Epilpsi- MMR Portal ven trombozu KCNJ11 (-), ABCC8 (-), GCK (-) HNF4A(-) - 4 39 3600/0,7 + (+) 3.ayda - - ABCC8 (-), KCNJ11 (-),GCK (-) HNF4A (-) - 5 36 3600/ 1,8 + (+) - Diazoksit Oktreoid - ABCC8 (+) homozigot p.R1419C Anne/baba heterozigot 6 36 2000/ -0,8 + (+) 1.ayda - - KCNJ11 (-), ABCC8 (-),GCK (-) HNF4A(-) - 7 38 2680 /-0,1 - (+) 3.ayda - - KCNJ11 (-), ABCC8 (-),GCK (-) HNF4A(-) -

P79 - MULTİPLE ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 2A AİLESİ: ERKEN PROFİLAKTİK TİROİDEKTOMİNİN ÖNEMİ

Gönül ÇATLI¹, Cemil KOÇYİĞİT², Penbe Şule CAN¹, Bumin Nuri DUNDAR²,

¹Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, İzmir, ²Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,

Medüller tiroit kanseri (MTC), parafoliküler C-hücrelerinden köken alan nadir bir tiroit kanseridir. Sporadik ve ailesel olmak üzere 2 tipi vardır. Çocuk ve ergenlerde genellikle ailesel tip görülür ve RET protoonkogenindeki otozomal dominant kalıtılan mutasyonlardan kaynaklanır. MEN 2A ve MEN 2B sendromlarının bir parçası olarak ya da izole ailesel medüller tiroit kanseri şeklinde ortaya çıkabilir. MEN 2A, MTC (%100), feokromositoma (%20-50) ve hiperparatiroidizm (%20-30) ile karakterizedir. Bu olgu raporunda, ailesinde çok sayıda MEN 2A tanılı birey olup, 2,5 yaşında iken RET protoonkogeninde mutasyon saptanmasına karşın profilaktik tiroidektomisi geciktirilen, preoperatif dönemde tümör belirleyicileri negatif saptanmasına karşın total tiroidektomi sonrası histopatolojik incelemede MTC saptanan 5,6 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

Beş yaş sekiz aylık erkek olgu ailede MEN 2A öyküsü olması nedeniyle getirildi. Aktif bir yakınmasının olmadığı ve dış merkezde 3 yıl önce yapılan genetik analizinde RET protoonkogeninde heterozigot p.C634Y (c.1901 G>A) mutasyonu saptandığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik belirtilmedi. Soygeçmişinde annenin MEN 2A tanısının olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 28 kg (2,08 SDS), boyu 122 cm (1,74 SDS) idi. Lenfadenomegali, tiromegali veya tiroid bezinde nodül saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; tiroit fonksiyon testleri normal, kalsitonin <2pg/mL, CEA:1,65 ng/mL, PTH, kalsiyum ve 24 saatlik idrarda metanefrin-normetanefrin-epinefrin ve norepinefrin düzeyleri normal saptandı. Tiroit ultrasonografisi normal bulundu. RET protoonkogeninde yüksek riskli mutasyon saptanması nedeniyle olguya profilaktik total tiroidektomi yapıldı. Tiroit bezinin histopatolojik incelemesinde medüller mikrokarsinom odakları saptandı. Postoperatif dönemde tiroglobulin düzeyi: 2,63 ng/mL (1,6-59,9) saptanan olgunun sintigrafisi ve ultrasonografisinde rezidüel doku görülmedi.

Ailede MEN2A öyküsü varlığında, (i) asemptomatik aile bireylerinin olası medüller tiroit kanseri gelişimi açısından tümör belirleyicileri ile klinik izlemi güvenilir değildir; (ii) tüm aile bireyelerine erken dönemde (<5 yaş) genetik analiz (RET proto-onkogeninde mutasyon taraması) yapılmalıdır; (ii) mutasyon sonucuna göre risk grubu belirlenerek erken dönemde profilaktik tiroidektomi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Medüller tiroit kanseri, RET protoonkogeni, MEN 2A