



Prof. Dr. Candeğer Yılmaz Onuruna

2 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

23-25 Şubat 2017

Swissotel Büyük Efes - İZMİR

BİLDİRİ KİTABI



MOTTO
www.motto.tc

www.endokringenetik.com

DAVET

Sayın meslektaşımız,

Yaklaşık 2 yıl önce ilkinı düzenlediğimiz ve hepinizin katkılarıyla başarıyla gerçekleşen, yoğun ilgi gören ‘Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu’ nun 23-25 Şubat 2017 tarihlerinde İkincisinin düzenleneceğini sizlere iletmeğ istiyoruz.

Hastalıklarda disiplinler arası bilgi paylaşımının önemi, endokrin hastalıkların tanı ve yönetiminde genetik teknolojinin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Bunu göz önünde bulundurarak; bu sempozyumda endokrin ve genetik alanında çalışan meslektaşlarımızı bir araya getirerek bu konuda bilgi ve beceri düzeyimizi arttırmayı hedefliyoruz.

Geleneksel hale getirmeyi planladığımız bu toplantılarla her iki alanda çalışan bilim insanların dünyadaki son gelişmeleri izleyebileceği ve tartışabileceği bir ortamın sağlanacağına inanıyoruz. Sempozyum programımız, zengin bir bilimsel içeriğe sahiptir. Tıbbi genetik, erişkin ve çocuk endokrinolojisi alanlarında bir çok değerli uzman, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşacaktır.

Sizlerin kıymetli destekleriniz ile sempozyumda görmekten mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla...

Başkanlar:

Prof. Dr. Ferda Özkinay, Prof. Dr. Şükran Darcan , Prof. Dr. Füsün Saygılı

İÇİNDEKİLER

SAYFA

DAVET YAZISI	2
DÜZENLEME KURULU	4
BİLİMSEL PROGRAM	5-13
POSTER BİLDİRİLER	14-76
SÖZEL BİLDİRİLER	77-90
KONUŞMACI METİNLERİ	91-107

BAŞKANLAR

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

BİLİMSEL SEKRETERYA

Doç. Dr. Samim Özen, Doç. Dr. Mehmet Erdoğan, Uzm. Dr. Tahir Atik

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr.Ferda Özkınay

Prof. Dr. Füsün Saygılı

Prof. Dr.Şükran Darcan

Prof. Dr. Gökhan Özgen

Prof. Dr. Özgür Coğulu

Prof. Dr. Damla Gökşen

Prof. Dr. Şevki Çetinkalp

Doç. Dr. Hüseyin Onay

Doç. Dr. Samim Özen

Doç. Dr. Mehmet Erdoğan

Doç. Dr. Asude Durmaz

Doç. Dr. Ayça Aykut

Uz. Dr. Tahir Atik

Uz. Dr. Özlem Korkmaz

DÜZENLEYENLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metaboloizma Bilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

2. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

BİLİMSEL PROGRAM

24 ŞUBAT 2017 (1. GÜN)

08.30-08.50 Açılış

08.50-09.00 Türkiye Genom Projesi

Konuşmacı: Prof. Dr. Fahrettin Keleştemur - Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanı

09.00-09.45 Konferans 1. Açılış Konferansı

Endokrin hastalıklarda genetik tedavilerde güncel gelişmeler

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Candeğer Yılmaz, Prof. Dr. Ergül Tunçbilek

Konuşmacı: Prof. Dr. Ferda Özkinay

09.45-10.15 Kahve Arası



10.15-11.45

Panel 1. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve Genetik

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Zehra Aycan, Prof. Dr. Cihangir Özkinay

KAH tanı ve izlemindeki güçlükler

Prof. Dr. Firdevs Baş

KAH erişkin dönem izlemi ve uzun dönem sorunları

Prof. Dr. Kürşad Ünlühızarcı

KAH prenatal- postnatal genetik tanı ve danışmanlık

Prof. Dr. Ajlan Tükün

11.45-12.00 Sözel Bildiriler - 1

12.00-12.45 Uydu Toplantı - LILLY



"İnsuline Başlangıç Tedavisinde Farklı Bir Deneyim"

Moderatör: Prof. Dr. Fırat Bayraktar

Konuşmacı: Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Dr. Damla Gökşen Şimşek

12.45-13.45 Öğle Yemeği



- Poster Bildiriler

POSTER BAŞKANLARI

Prof. Dr. Nur Semerci - Prof. Dr. Tevfik Demir

Prof. Dr. Erdiñç Ertürk - Doç. Dr. Haluk Akın

Prof. Dr. Cengiz Kara - Doç. Dr. Ayça Aykut

Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya - Doç. Dr. Mehmet Erdoğan

13.45-14.30 Konferans 2. Adrenal Tümörlerin Genetiği

Adrenal Kortikal Tümörlerin Genetiği

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu

Konuşmacı: Doç. Dr. Ayça Aykut

14.30-15.30

Panel 2. PKOS ve Genetik

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Füsun Saygılı, Prof. Dr. Munis Dünder

PKOS tanısından ne kadar eminiz ?

Prof. Dr. Bülent Okan Yıldız

PKOS'a genetik bakış

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi

15.30-15.45 Sözel Bildiriler - 2

15.45-16.15

Kahve Arası



16.15-17.15

Panel 3. Büyüme hormonu-IGF yolağı hastalıkları ve genetik
Oturum Başkanları: Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof.Dr. Yasemin Alanay

Uzun boy, kısa boy neden? Cinsiyet, çevre ve genler

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

Büyüme hormonu tedavisine yanıt ve genetik

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Erişkinde büyüme hormonu eksikliği ve tedavi

Prof. Dr. Tomris Erbaş

17.15-17.30

Sözel Bildiriler - 3

18.00-19.30

Müzik Eşliğinde Kokteyl (QUARTED)



25 ŞUBAT 2017 (2. GÜN)

07.45-08.15

Akılcı İlaç Kullanımı - Dr. Özlem Korkmaz

08.15-09.15

Panel 4. Diyabet, Gebelik ve Genetik

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Abdullah Bereket, Prof. Dr. Derya Erçal

Gestasyonel diyabet ve genetik

Prof. Dr. Selçuk Dağdelen

Diyabetik anne bebeği ve intrauterin programlanma

Prof.Dr. Bumin DüNDAR

09.15-10.00

Konferans 3. Diyabet Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları ve genetik

Oturum Başkanları: Prof. Dr. İlhan Satman, Prof. Dr. Feride Şahin

Konuşmacılar: Prof. Dr. Şevki Çetinkalp , Doç. Dr. Hüseyin Onay

10.00-10.15

Sözel Bildiriler - 4

10.15-10.45

Kahve Arası



10.45-11.45

Panel 5. Hiperlipidemiler

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Fahri Bayram, Prof. Dr. Ali Dursun

Erişkin hiperlipidemide klinik ve laboratuvar yaklaşım

Prof. Dr. Meral Kayıncıoğlu

Hiperlipidemilerin genetik temeli

Prof.Dr. Fatih Süheyl Ezgü

11.45-12.00

Sözel Bildiriler - 5

12.00-12.45

Uydu Toplantı -SANOFI



"Biyoteknolojik Ürünlerde Deneyim"

Konuşmacılar: Atila Karaalp, Barış Akıno

12.45-13.45	Öğle Yemeği	 Poster Bildiriler
	POSTER BAŞKANLARI	<i>Prof. Dr. Betül Ersoy - Doç. Dr. Emin Karaca</i> <i>Prof. Dr. Ayhan Abacı - Doç. Dr. Hüseyin Onay</i> <i>Prof. Dr. Belgin Efe - Doç. Dr. Samim Özen</i> <i>Prof. Dr. Engin Güney - Prof. Dr. Gülay Karagüzel</i>
13.45-14.45	Panel 6. Erken over yetmezliği ve menopoz genetiği	<u>Oturum Başkanları:</u> <i>Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı, Prof. Dr. Özgür Çoğulu</i> Erken over yetmezliği ve menopoz etiopatogenezi <i>Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu</i> Erken over yetmezliği ve menopoz genetiği <i>Prof. Dr. Eda Utine</i>
14.45-15.45	Panel 7. Tiroid ve Genetik	<u>Oturum Başkanları:</u> <i>Prof. Dr. Taylan Kabalak, Prof. Dr. Zeynep Şıklar</i> Tiroid hormon reseptör bozuklukları <i>Doç. Dr. Korcan Demir</i> Tiroid hastalıklarının tanısında genetiğin yeri <i>Prof. Dr. Hakan Cangül</i>
15.45-16.00	Sözel Bildiriler - 6	
16.00-16.30	Kahve Arası	
16.30-17.00	Konferans 4. Sosyal Konferans	Beynin cinsiyeti var mıdır ? <i>Serkan Karaismailoğlu</i>
17.00-17.45	Panel 8. Lipodistrofi	<u>Oturum Başkanları:</u> <i>Doç. Dr. Barış Akıncı, Prof. Dr. Şükran Darcan</i> Lipodistrofi genetik deneyimi <i>Uzm. Dr. Tahir Atik</i> Lipodistrofi tedavi deneyimi: Olgu Sunumu <i>Uzm. Dr. Ilgın Şimşir</i>
17.45-18.00	Sözel Bildiriler - 7	
18.00-18.30	Ödül Töreni ve Kapanış	

SÖZEL BİLDİRİLER

Sıra Bildiri

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 1

- S1 CYP21A2 GEN MUTASYONLARININ KONJENİTAL ADRENAL HİPEPLAZİ KLİNİK YÖNETİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ
ASLIHAN SANRI, BERK ÖZYILMAZ, HATİCE MUTLU ALBAYRAK, ENGİN ALTUNDAĞ, MEDİNYE KARADAĞ ALPASLAN, GÜLAY CAN YILMAZ, CENGİZ KARA, GÖNÜL OGUR
- S2 MOLEKÜLER ANALİZ İLE 11-BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ TANISI ALMIŞ 7 TÜRK HASTA: ÜÇ YENİ MUTASYONUN TANIMLANMASI
Hüseyin ONAY, Esra IŞIK, Samim ÖZEN, Ayşe Nur KAVASOĞLU, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR, Tahir ATİK, Banu ŞARER YÜREKLİ, Hazal YAVUZ, İbrahim BAŞOL, Şükran DARCAN, Ferda ÖZKINAY

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 2

- S3 ERGENLİK GECİKMESİNİN NADİR NEDENİ: 17 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ
Ayla GÜVEN, Tülay GÜRAN, Nils KRONE
- S4 POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ HASTALARDA PARAOKSONAZ 1 GENİNDEKİ LEU55MET VE GLN192ARG POLİMORFİZMLERİNİN ATEROSKLEROZ RİSKİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
Hatice SEVİM NALKIRAN, Teslime AYZ, İhsan NALKIRAN, Ali İrfan GÜZEL, Tuğba DURAKOĞLUGİL, Yasin YILDIZ

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 3

- S5 HİPERANDROJENİZM VE İSKELET DİSPLAZİSİ: PAPSS2 GEN MUTASYONU OLAN 7 OLGUNUN İNCELENMESİ
Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Saliha YILMAZ, Olcay EVLİAYOĞLU, Kaya BİLGUVAR, Murat GÜNEL, Beyhan TÜYSÜZ
- S6 HİPOFOSFATEMİK RİKETSİLİ HASTALARIMIZIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİ
Sezer ACAR, Roua A. AL-RİJJAL, Korcan DEMİR, Walaa E. KATTAN, Gönül ÇATLI, Huda BİNESSA, Ayhan ABACI, Bumin DÜNDAR, Minjing ZOU, Salih KAVUKÇU, Brian MEYER, Ece BÖBER, Yufei SHİ

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 4

- S7 GESTASYONEL DİYABET VE SELENOPROTEİN-P PLAZMA 1 (SEPP1) GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ
Gülhan AKBABA, Eren AKBABA, Cem ŞAHİN, Murat KARA
- S8 DİRENÇLİ EPİLEPSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN BİR OLGU VE İKİ KARDEŞİNDE HADH GEN MUTASYONUNA (C.706 C>T (P. R236X) BAĞLI HİPERİNSÜLİNEMİK HİPOGLİSEMİ
Atilla ÇAYIR, Elisa DE FRANCO, Ufuk Utku GÜLLÜ, Sarah E. FLANAGAN, Sian ELLARD, Hüseyin DEMİRBİLEK

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 5

- S9 AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ OLAN TÜRK HASTALARDA LDLR GEN MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI
İLYAS OKUR, FATİH SÜHEYL EZGÜ, ASLI İNCİ, ASBURÇE BİKE OLGAÇ, LEYLA TÜMER

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 6

- S10 NADİR GÖRÜLEN BİR TİROİD HORMON DİRENCİ OLGUSUNDA YENİ TANIMLANAN THRA GEN MUTASYONU
Özlem KORKMAZ, Samim ÖZEN, Taha Reşid ÖZDEMİR, Damla GÖKŞEN, Şükran DARCAN
- S11 TÜRK HASTALARDA THRB GENİNİN ANALİZİ VE ÜÇ YENİ PATOJENİK VARYANTIN TANIMI
Hakan GÜRKAN, Mehmet ÇELİK, Güzin Fidan YAYLALI, Ekrem ALGÜN, Mustafa ÇALIŞKAN, Tülay OMMA, Ruken YILDIRIM, Edip ÜNAL, Buket YILMAZ BÜLBÜL, Selma ULUSAL

SÖZEL BİLDİRİ OTURUMU - 7

S12 YENİDOĞAN DÖNEM BULGULARIYLA TANI KONAN MUSKULER TİP LİPODİSTROFİ: BERARDİNELLİ-SEİP KONJENİTAL LİPODİSTROFİ TİP 4'ÜN DİĞER TİPLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Nilay GÜNEŞ, Tülay ERKAN, Tufan KUTLU, Hüseyin ONAY, Ferda ÖZKINAY, Beyhan TÜYSÜZ

S13 ZMPSTE24 EKSİKLİĞİNE BAĞLI PROGEROİD SENDROMLU HASTALAR RAPAMİSİN VE DİMETİLSULFOKSİD TEDAVİSİNDEN FAYDA GÖREBİLİR

Barış AKINCI, Shireesha SANKELLA, Christopher GILPIN, Keeichi OZONO, Abhimanyu GARG, Anil K AGARWAL

POSTER BİLDİRİLER

24 ŞUBAT2017

Başkanlar : Prof. Dr. Nur Semerci, Prof. Dr. Tevfik Demir

53 YAŞINDA TANI ALAN GEÇ BAŞLANGIÇLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

P1 Emre Sedar SAYGILI, Feyza YENER ÖZTÜRK, Esra ÇİL ŞEN, Rümeyza Selvinaz EROL, Belgin EROĞLU KESİM, Seda EREM BASMAZ, Sezin DOĞAN ÇAKIR, Adnan BATMAN, Yüksel ALTUNTAŞ

8Q22.3-Q24.23 DUPLİKASYONU: OLGU SUNUMU

P2 Hande KÜÇÜK KURTULGAN, Malik Ejder YILDIRIM, Burak BAŞER, Leyla ÖZER, İlhan SEZGİN

AİLELERİN CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI TERMİNOLOJİSİNE BAKIŞI

P3 Sibel TİRYAKİ, Ali TEKİN, İsmail YAĞMUR, Samim ÖZEN, Burcu ÖZBARAN, Damla GÖKŞEN, Şükran DARCAN, İbrahim ULMAN, Ali AVANOĞLU

ALSTRÖM SENDROMUNDA YENİ TANIMLANAN BİR MUTASYON

P4 İsmail DÜNDAR, Ayşehan AKINCI, Emine ÇAMTOSUN

AROMATAZ EKSİKLİĞİ OLAN VE CYP19A1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON SAPTANAN ERKEK BİR OLGU

P5 Ümmet ABUR, Ayşegül ATMACA, Hamish SCOTT, Lucia GAGLIARDİ, Engin ALTUNDAĞ, Ömer Salih AKAR, İlkay Koray BAYRAK, Gönül OĞUR

CYP11A1 MUTASYONU FARKLI KLİNİK FENOTİPLER GÖSTEREBİLİR

P6 Ayla GÜVEN, Federica BUONOCORE, John ACHERMANN, Tülay GÜRAN

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE ADENOVİRÜS SEROTİP 36'NIN ROLÜ

P7 TAMER ŞANLIDAĞ, BURÇİN ŞANLIDAĞ, AYŞE ARIKAN, NESE AKCAN, RÜVEYDE BUNDAK, MURAT UNCU, NERİN BAHÇECİLER ÖNDER

Başkanlar :
Prof. Dr. Erdinç Ertürk Doç. Dr. Haluk Akın

DAHA ÖNCE TANIMLANMAMIŞ BSCL2 GEN MUTASYONUNA BAĞLI KONJENİTAL JENERALİZE LİPODİSTROFİ TİP 2 OLGUSU

P8 Fatih GÜRBÜZ, İhsan TURAN, Mehmet TAŞTAN, Ali Kemal TOPALOĞLU, Bilgin YÜKSEL

GEN KONVERSİYONU VE KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ: 2 OLGU SUNUMU

P9 MİNE BALASAR, BERAY SELVER EKİOĞLU, PELİN TAŞDEMİR, MEHMET EMRE ATABEK

HEREDİTER MULTİP EGZOSİTOZU OLAN BİR OLGU

P10 Gülay KARAGÜZEL, Recep POLAT, Alper Han ÇEBİ

P11	HETEROZİGOT P.D61G MUTASYONU SAPTANAN NOONAN SENDROMU OLGUSU <u>HÜSEYİN ANIL KORKMAZ</u>
P12	HİPERKALSEMİK İNFANTTA YENİ BİR MUTASYON <u>Sevinç ODABAŞI GÜNES</u> , Ayça TÖREL ERGÜR
P13	İKİ TARAFLI KASIKTA KİTLE İLE BULGU VEREN LEYDİĞ HÜCRE HİPOPLAZİSİ OLAN BİR SÜTÇOCUĞU OLGUSU <u>Fatma Ö ÇÖMLEK</u> , Fatma SEYREK, Raif YILDIZ, Serdar CEYLANER, Filiz TÜTÜNCÜLER
P14	İLK KEZ BİR BULGAR VATANDAŞINA TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİ YÖNTEMİ OLARAK UYGULANAN SLEEVE GASTREKTOMİ VE TRANSİT BİPARTİSYON VAKASI SUNUMU <u>Zehra Bahar GEY</u> , Tuğrul DEMİREL, Şenay SADIK
Başkanlar : Prof. Dr. Cengiz Kara Doç.Dr. Ayça Aykut	
P15	İNSİDENTAL SAPTANAN MONOGENİK DİYABET OLGUSU Bahri EVREN, <u>Ömercan TOPALOĞLU</u> , Sedat ÇETİN, İbrahim ŞAHİN
P16	İNSÜLİN BAĞIMLI DİYABETİN NADİR BİR NEDENİ: WOLCOTT RALLİSON SENDROMLU İKİ KARDEŞ <u>Elif SÖBÜ</u> , Erdal EREN, Özgecan DEMİRBAŞ, Halil SAĞLAM, Ömer TARIM
P17	İZOLE HİPOALDOSTERONİZM TANILI BİR OLGU SUNUMU <u>İhsan TURAN</u> , Fatih GÜRBÜZ, Mehmet TAŞDAN, Leman Damla KOTAN, Ali Kemal TOPALOĞLU, Bilgin YÜKSEL
P18	KABUKİ MAKE-UP SENDROMUNDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE İLK İKİ YILLIK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ <u>GAMZE ÇELMELİ</u> , MESUT PARLAK, BANU GÜZEL NUR, ERCAN MIHÇI, SEMA AKÇURİN, İFFET BİRCAN
P19	KIZ OLARAK BÜYÜTÜLMÜŞ 5-A REDÜKTAZ EKSİKLİĞİ OLAN OLGUDA YENİ SAPTANAN BİR MUTASYON <u>HÜSEYİN ANIL KORKMAZ</u> , Hüseyin ONAY, Ferda ÖZKINAY
P20	KLİNEFELTER SENDROMLU İKİ OLGU SUNUMU <u>Hatice ÖZİŞİK</u> , Banu ŞARER YÜREKLİ, Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY, Hüseyin ONAY, Mehmet ERDOĞAN, Şevki ÇETİNKALP, Gökhan ÖZGEN, Füsun SAYGILI
P21	MAJOR DEPRESYON VE FABRY HASTALIĞI: VAKA SUNUMU Zeynel Abidin SAYİNER, Ayten ERAYDIN, Suzan TABUR, Mesut OZKAYA, Ersin AKARSU, <u>Mustafa ARAZ</u>
Başkanlar : Prof.Dr. Özlem Giray Bozkaya Doç Dr. Mehmet Erdoğan	
P22	MEN 2A'LI OLGU SUNUMU: D631Y MUTASYONU <u>Banu ŞARER YÜREKLİ</u> , Hatice ÖZİŞİK, Nilüfer OZDEMİR KUTBAY, Hüseyin ONAY, Gökhan ÖZGEN
P23	MİKROPENİS İLE BAŞVURAN ANDROJEN İNSENSİTİVİTE SENDROMU OLGUSU <u>HÜSEYİN ANIL KORKMAZ</u>
P24	MİKROSEFALİK OSTEODİSPLASTİK PRİMORDİAL DWARFİSM TİP 2 (MOPD II) TANISI ALAN İKİ KARDEŞ OLGU <u>EMREGÜL IŞIK</u> , ANDREW JACKSON

	NADİR BİR GENODERMATOZ : H SENDROMU
P25	<u>ÖZLEM SEZER</u> , DÜRİYE SİLA KARAGÖZ ÖZEN, MEHMET DERYA DEMİRAÇ, İSMAİL TOTO, HACER PINAR ÖZTÜRK, FATİH TOY, A. GULHAN ERCAN SENCİCEK, AHMET OKAY CAĞLAYAN,
	NADİR GÖRÜLEN KONJENİTAL JENARALİZE LİPODİSTROFİ (BERARDİNELİ-SEİP SENDROMU) OLGUSU
P26	<u>Seda BAYKAL OĞUZ</u> , Uğur ÜNLÜTÜRK, Selçuk DAĞDELEN
	NON GENETIC FACTORS ALTERING BIRTH AND FERTILITY RATES
P27	<u>Dilara CELEBİ</u> ,
	OBEZİTENİN NADİR BİR NEDENİ: ROHHAD SENDROMU
P28	<u>Gülşay CAN YILMAZ</u> , Cengiz KARA, Filiz SERDAROĞLU, Haydar Ali TAŞDEMİR, Murat AYDIN
	OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA: OLGU SUNUMU
P29	<u>Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY</u> , Banu ŞARER YÜREKLİ, Hatice ÖZİŞİK, Halit DİRİ
25 ŞUBAT2017	
Başkanlar : Prof.Dr. Betül Ersoy Doç.Dr. Emin Karaca	
	P450 OKSİDOREDÜKTAZ GENİNDE YENİ MUTASYONA BAĞLI GELİŞEN 46,XX CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU
P30	<u>Melek YILDIZ</u> , Alper GEZDİRİCİ, Banu AYDIN, Hasan ÖNAL, Abdurrahman AKGÜN, Beyza Belde DOĞAN, Teoman AKÇAY
	PRİMER HİPOGONADİZM BULGULARI İLE BAŞVURAN HASTADA, KLINEFELTER SENDROMU VE KOİNSİDENTAL SAPTANAN YENİ KROMOZOMAL İNS(6;7)(Q13:P22) ANOMALİSİ
P31	<u>Ömercan TOPALOĞLU</u> , Bahri EVREN, Emine Yaşar, İbrahim ŞAHİN
	PROP1 MUTASYONUNA BAĞLI ÇOKLU ÖN HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU
P32	<u>Ahu PAKETÇİ</u> , Sezer ACAR, Korcan DEMİR, Ayhan ABACI, Ece BÖBER
	SCHMİD TİPİ METAFİZYEL KONDRODİSPLAZİ VE COL10A1 MUTASYONU
P33	EMİNE AYÇA CİMBEK, YAŞAR ŞEN, <u>AŞKIN ŞEN</u> , SEVİL ARI YUCA, FUAT BUĞRUL
	SECKEL SENDROMLU OLGU SUNUMU
P34	<u>Hatice ÖZİŞİK</u> , Banu ŞARER YÜREKLİ, Samim ÖZEN, Füsün SAYGILI
	SEMPTOMATİK HİPERGLİSEMİ İLE BAŞVURAN ATİPİK MUTASYON SAPTANAN MONOGENİK DİYABET OLGUSU
P35	<u>Ömercan TOPALOĞLU</u> , Bahri EVREN, İbrahim ŞAHİN
	SHOX GEN DELESYONU SAPTANAN LERİ-WEİLL DİSKONDROSTEOZİS OLGUSU
P36	<u>Emel Hatun AYTAÇ KAPLAN</u> , Mehmet KESKİN, Melda MELİK
Başkanlar : Prof.Dr. Ayhan Abacı, Doç.Dr. Hüseyin Onay	
	SIRTINDA ENİNE SİTRİALAR İLE BAŞVURAN MARFAN SENDROMU OLGU SUNUMU
P37	<u>HÜSEYİN ANIL KORKMAZ</u>
P38	SUBKLİNİK ENDOKRİNOLOJİK BULGULARLA GELEN İKİ FARKLI OLGUDA TANISAL YAKLAŞIM

	<u>Ayça TÖREL ERGÜR</u> , Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ
P39	SÜLFONİLÜRE YANITLI MODY'YE YOL AÇAN, DAHA ÖNCE TANIMLANMAMIŞ, DE NOVO, YANLIŞ ANLAMLI (MİSSENSE) HNF4A MUTASYONU <u>Sezer ACAR</u> , Ayhan ABACI, Korcan DEMİR, Taha Reşid ÖZDEMİR, Berk ÖZYILMAZ, Ece BÖBER
P40	TESTİKÜLER ADRENAL REST TÜMÖRÜ (TART) OLAN İKİ OLGU <u>Hatice ÖZİŞİK</u> , Banu ŞARER YÜREKLİ, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR, İlker ALTUN, Utku SOYALTIN, Ezgi GÜLER, Hüseyin ONAY, Banu SARSIK KUMBARACI, Füsün SAYGILI
P41	TİP-1 DİYABETLİ BİR HASTADA HEPATİK GLİKOJENOS: MAURIAC SENDROMU VS KONJENİTAL GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI? <u>Ömercan TOPALOĞLU</u> , Sibel DEMİRAL SEZER, Bilgin DEMİR, Abdullah Serkan YENER
P42	YENİ BİR INSR MUTASYONUNA BAĞLI GELİŞEN RABSON MENDELHALL SENDROMU OLGUSU <u>Hale TUHAN</u> , Serdar CEYLANER, Özlem NALBANTOĞLU, Sezer ACAR, Ayhan ABACI, Ece BÖBER, Korcan DEMİR
P43	TİROİD HORMON DİRENCİ P453A MUTASYONU <u>AYLİN KILINÇ UĞURLU</u> , ESRA DÖĞER, EMİNE DEMET AKBAŞ, AYSUN BİDECI, ORHUN ÇAMURDAN, PEYAMI CİNAZ
Başkanlar : Prof.Dr. Belgin Efe, Doç.Dr. Samim Özen	
P44	TRİPLE A SENDROMUNDA YENİ TANIMLANAN BİR MUTASYON: İKİ KARDEŞ BİR KUZEN VAKA SUNUMU <u>İsmail DÜNDAR</u> , Ayşehan AKINCI, Emine ÇAMTOSUN
P45	VANİSHİNG TESTİS SENDROMU OLGU SUNUMU <u>HÜSEYİN ANIL KORKMAZ</u>
P46	WARBURG MICRO SYNDROME: AYNI AİLEDEN YENİ HASTA <u>AYLA GÜVEN</u>
P47	WILLIAMS SYNDROME ASSOCIATED WITH ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY: İS İT JUST A COİNCİDENCE? <u>Gönül OĞUR</u> , Cengiz KARA, Hatice Yelda YALÇIN, Ayşegül YILMAZ, Engin ALTUNDAĞ, Ümmet ABUR, Kemal BAYSAL, Murat AYDIN
P48	DUNNİGAN TİPİ AİLESEL PARİSYEL LİPODİSTROFİDE HAFİF KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİLİ ATİPİK EKZON 11 LMNA MUTASYONU <u>Başak ÖZGEN SAYDAM</u> , Ümit ÇAVDAR, Canan ALTAY, Hüseyin ONAY, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR, Tefvik DEMİR, Barış AKINCI
P49	AMH RESEPTÖR GENİNDE YENİ MUTASYON SAPTANAN PERSİSTAN MÜLLERİAN KANAL SENDROMLU İKİ KARDEŞ OLGU <u>Aydilek DAĞDEVİREN ÇAKIR</u> , Hande TURAN, Beyhan TÜYSÜZ, Hüseyin ONAY, Oya ERCAN, Saadet Olcay EVLİYAĞLU
P50	MİKROARRAY İLE TANI KONULAN T(6:X) SONUCU SHOX GEN DELESYONU OLAN BİR OLGU <u>Erhan PARILTAY</u> , Esra IŞIK, Tahir ATİK, Özgür ÇOĞULU, Ferda ÖZKINAY
P51	HOXC4 GENİ LIN-GETTİG SENDROMUNDAN SORUMLU GEN OLABİLİR <u>Tahir ATİK</u> , Esra IŞIK, Samim ÖZEN, Bilçay AKGÜN, Hüseyin ONAY, Özgür ÇOĞULU, Bekir ERGÜNER, Sümeyra SAVAŞ, Ferda ÖZKINAY

Başkanlar :

Prof. Dr.Engin Güney, Prof. Dr. Gülay Karagüzel

	KOMBİNE HİPOFİZER HORMON EKSİKLİĞİ OLAN 4 OLGUDA POU1F1 VE PROP1 GEN MUTASYONLARI
P52	<u>Bilçağ AKGÜN</u> , Zehra KARADEMİR, Esra IŞIK, Şükran DARCAN, Tahir ATİK, Ayça AYKUT, Asude DURMAZ, Samim ÖZEN, Muammer BÜYÜKİNAN, Hüseyin ONAY, Ferda ÖZKINAY
	SENDROMİK VEYA İZOLE KRANİYOSİNOSTOZ ÖNTANILARI OLAN OLGULARDA SAPTANAN FGFR2 GEN MUTASYONLARI
P53	<u>Emine İpek CEYLAN</u> , Aslı Ece Solmaz, Hüseyin Onay, Ayça Aykut, Asude Durmaz, Gözde Yeşil, Filiz Hazan, Aslıhan Kırız, Beyhan Tüysüz, Meltem Cerrah Güneş, Hatice Mutlu Albayrak, Aslıhan Sanrı, Ferda Özkınay
	SMİTH LEMLI OPİTZ SENDROMU’NDAN SORUMLU DHCR7 GENİ MUTASYON SPEKTRUMU VE İKİ YENİ MUTASYON
P54	<u>Esra IŞIK</u> , Hüseyin Onay, Tahir Atik, Bilçağ Akgün, Ayça Aykut, Asude Durmaz, Munis Dünder, Yaşar Bekir Kurtbay, Ercan Mıhçı, Banu Nur, Muhsin Elmas, Aslı Ece Solmaz, İlknur Erol, Tülin Şahin, Zeynel Gökmen, Özgür Çoğulu, Ferda Özkınay
	AKONDROPLAZİ HASTALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ VE EŞLİK EDEN KOMPLİKASYONLAR
P55	<u>Esra IŞIK</u> , Şükran DARCAN, Ayşenur KAVASOĞLU, Tahir ATİK, Hüseyin ONAY, Damla Gökşen ŞİMŞEK, Asude DURMAZ, Ayça AYKUT, Özgür ÇOĞULU, Ferda ÖZKINAY
	MODY SENDROMLARINDAN SORUMLU GCK, HNF1A VE HNF1B GENLERİ MUTASYON SPEKTRUMU VE 40 YENİ MUTASYON
P56	<u>Ferda ÖZKINAY</u> , Esra Işık, Damla Gökşen Şimşek, Ayça Aykut, Emin Karaca, Samim Özen, Hilmi Bolat, Tahir Atik, Füsün Saygılı, Emine Kartal, Ülkü Gül, Ahmet Anık, Filiz Tütüncüler, Erdal Eren, Mehmet Nuri Özbek, Ece Böber, Ayhan Abacı, Birgül Kirel, Betül Ersoy, Muammer Büyükinan, Şevki Çetinkalp, Cengiz Kara, Esra Papatya Çakır, Ruken Yıldırım, Pınar İşgüven, Aydılek Dağdeviren, Sebahat Yılmaz Ağladioğlu, Murat Doğan, Özlem Sangün, İlknur Arslanoğlu, Hüseyin Anıl Korkmaz, Fatih Temiz, Hüseyin Onay
	MEN 2A AİLESİ
P57	<u>Zafer PEKKOLAY</u> , Hikmet SOYLU, Belma Özlem TURAL BALSAK, Mehmet GÜVEN, Alpaslan Kemal TUZCU
	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN TÜRK HASTALARDA SAPTANAN ANDROJEN RESEPTÖR (AR) GEN MUTASYON SPEKTRUMUNUN İNCELENMESİ
P58	<u>Hüseyin ONAY</u> , Samim ÖZEN, Tuba SÖZEN TÜRK, Şükran DARCAN, Tahir ATİK, Ahmet ANIK, Oya ERCAN, Olcay EVLİYAĞLU, Filiz HAZAN, Ayhan ABACI, Ayla GÜVEN, Heves KIRMIZİBEKMEZ, Ferda ÖZKINAY
	PANHİPOPİTÜİTARİZMLİ OLGUDA HESX1 GENİNDE SAPTANAN YENİ MUTASYON
P59	<u>Aslı ECE SOLMAZ</u> , Ayça AYKUT, Asude DURMAZ
	ARRAY-CGH ANALİZİNDE SHOX GENİNDE HOMOZİGOT DELESYON SAPTANAN LANGER MEZOMELİK DİSPLAZİ OLGUSU
P60	<u>Adam NAJAFI</u> , Birsan KARAMAN, Bilge Nihan SATKIN, Umut ALTUNOĞLU, Oya UYGUNER, Seher BAŞARAN
	46, XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN DÖRT OLGUDA AR VE SRD5A2 GENİNDE YENİ MUTASYONLAR
P61	<u>AghaRza AGHAYEV</u> , Güven TOKSOY, Firdevs BAŞ, Umut ALTUNOĞLU, Birsan KARAMAN, Şükran POYRAZOĞLU, Feyza DARENDELİLER, Hülya KAYSERİLİ, Seher BAŞARAN, Z. Oya UYGUNER
	MOLEKÜLER TANISI KONULAN RASOPATİ OLGULARINDA PTPN11, SOS1 VE BRAF GEN MUTASYON SPEKTRUMU
P62	<u>Semih AŞIKOVALI</u> , Ayça AYKUT, Asude DURMAZ, Hüseyin ONAY, Filiz HAZAN, Samim ÖZEN, Tahir ATİK, Özgür ÇOĞULU, Ferda ÖZKINAY, Şükran DARCAN

POSTER BİLDİRİLER

(P-01) 53 YAŞINDA TANI ALAN GEÇ BAŞLANGIÇLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Emre Sedar SAYGILI¹, Feyza YENER ÖZTÜRK¹, Esra ÇİL ŞEN¹, Rümeysa Selvinaz EROL¹, Belgin EROĞLU KESİM², Seda EREM BASMAZ¹, Sezin DOĞAN ÇAKIR¹, Adnan BATMAN¹, Yüksel ALTUNTAŞ¹,

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA KLİNİĞİ, ²SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ GENETİK,

Bilateral surrenal adenom(BSA) nedeniyle tetkik edilirken 53 yaşında geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (GBKAH) tanısı alan olgunun sunulmasıdır.

53 yaşında, 11 yıldır menopoz öyküsü olan kadın BSA nedeniyle polikliniğimize refere edildi. Fizik muayenesinde belirgin özellik saptanmayan hastanın Ferriman-Gallwey(FG) skoru:4 tespit edildi. Bilinen diyabet, hipertansiyon öyküsü yoktu. Üst Batın MR görüntülemesinde sağ sürrenal gland korpusunda 10 mm uzun aksta ve sol sürrenal gland korpusunda 20 mm uzun aksta out off phase sekansta sinyal kaybı gösteren adenom ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. Eski görüntülerinde göre lezyonlarda anlamlı bir artış tespit edilmedi.

Surrenal adenom fonksiyon taramalarında hormon inaktif olarak tespit edildi. Belirgin hirsutizmi olmayan, spontan iki gebelik sonrası sağlıklı iki erkek çocuğu olan post-menopozal hastadan BSA olduğu için GBKAH ayırıcı tanısı açısından 17-OH Progesteron(17 OH-P) istendi. Sonucu 6.53 ng/mL gelmesi üzerine 250 mcg ACTH uyarı testi yapıldı. Kortizol 0 dk=8 ug/dL, Kortizol 30 dk=9.16 ug/dL, Kortizol 60 dk=10.12 ug/dL , 17OH-P 0 dk =11.43 ng/mL, 17OH-P 30 dk: 42.85 ng/mL, 17OH-P 60dk : >50 ng/mL tespit edilmesi üzerine hastaya GBKAH ve sürrenal yetersizlik tanıları konuldu. Hidrokortizon (25 mg/gün) tedavisi başlandı. CYP21A2 geni mutasyon analizi sonucu hastanın CYP21A2 geninin 8. eksonunda bulunan p.Arg339His(c.1016 G>A) ve 10. eksonunda bulunan p.Pro453Ser(c.1357 C>T) mutasyonlarını homozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Aile bireylerinin tetkik edilmesi planlandı.

BSA ile takip edilen olgular post-menopozal bile olsalar GBKAH açısından incelenmelidir.

(P-02) 8Q22.3-Q24.23 DUPLİKASYONU: OLGU SUNUMU

**Hande KÜÇÜK KURTULGAN¹, Malik Ejder YILDIRIM¹, Burak BAŞER¹,
Leyla ÖZER², İlhan SEZGİN¹,**

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.d., ²Mikrogen Genetik Tanı Merkezi,

Nadir görülen 8q duplikasyonu olan olguyu oral frenulum öyküsünün olması ve mental retardasyonunun olmaması nedeniyle sunduk.

Yedi yaşında kız hasta hipertrikoz ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenesinde hipertrikoz, yukarı çekik palpebral fissurler, epikantus, hipertelorizm, mikroretrognati, yüksek ve geniş burun kökü, belirgin glabella, ince üst dudak, geniş ve düz filtrum ile klinodaktili saptandı. Özgeçmişinde opere oral frenulum öyküsü vardı. Hemogram, rutin biyokimya, hormon profili, karyotip analizi ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile göz, kulak-burun-boğaz (KBB), çocuk psikiyatrisi konsültasyonları istendi.

Olgunun hemogram, rutin biyokimya, hormon profili ve beyin MRG sonucu ile oftalmolojik değerlendirme normaldi. KBB muayenesinde kronik otitis media saptandı. IQ testi sonucu 95 olarak raporlandı. Kromozom analizinde 46,XX,der(8)add(8)(q24.1) saptandı. Anne, baba ve kardeşin karyotipleri normaldi. Ekstra materyalin nereden geldiğini saptamak amacıyla aCGH yapıldı. 8q22.3-q24.23 bölgesinde 35,9 Mb'lık duplikasyon saptandı.

Olgumuz, 8q duplikasyonlu olgularla, hipertrikoz, hipertelorizm, mikroretrognati ve uzun filtrum gibi benzer fenotipik özelliklere sahipti. Ancak olgu, bildiğimiz kadarıyla, literatürde, oral frenulumun bulunduğu ve mental retardasyonun olmadığı ilk 8q duplikasyon olgusudur.

(P-03) AİLELERİN CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI TERMINOLOJİSİNE BAKIŞI

Sibel TIRYAKI¹, Ali TEKİN¹, İsmail YAĞMUR¹, Samim ÖZEN², Burcu ÖZBARAN³, Damla GÖKŞEN², Şükran DARCAN², İbrahim ULMAN¹, Ali AVANOĞLU¹,

¹Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi AD Çocuk Ürolojisi BD, ²Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı,

“Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB)” hastalar ve ailelerinin rahatsızlığını gidermek için önerilmiş ve yaygın kullanıma kavuşmuş bir isimlendirmedir. Bu çalışmada ülkemizdeki ailelerin bu terminoloji konusundaki algısı ve kullanımının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hastanemiz CGB konseyinin 2008-2015 yılları arasındaki kayıtları geriye dönük taranmış ve hastalığın yönetimi, hastaya ait özellikler ve izlemle ilgili detaylar kaydedilmiştir. Konseyde görüşülmesine rağmen cinsiyetle ilgili kuşku yaşamamış aileler çalışma dışı bırakılmıştır. Ardından ailelere telefonla ulaşılarak özellikle ailenin bildiği ve kullanmayı tercih ettiği isimlendirme konusunda yoğunlaşan anketler uygulanmıştır.

Hastanemiz CGB konseyinde 121 hasta değerlendirilmiş olup çalışma kapsamında 79 anket yapılmıştır. Tanı anında ortalama yaş 1’dir (0-16 yıl). Hastaların %41’i yenidoğan döneminde tanı almıştır. Ortalama izlem süresi 5 yıldır (1-19 yıl). Hastaların %56’sında izlem süresi 5 yıldan uzundur. Ailelerin yaklaşık yarısı CGB, ambiguous genital, kuşkulu genital yapı ve çift cinsiyet terimlerini bildiğini bildirirken yalnızca %2’si CGB, %6’sı çift cinsiyet ve %14’ü ambiguous genitale terimlerini kullanmıştır. Ailelerin %52’si hastalığı tanımlamak için latince kökenli bir hastalık ismi (çoğunlukla hipospadias) kullanmıştır. Kuşkulu genital yapı terimini duyduğunu ifade eden ailelerin %69’u yenidoğan döneminde tanı almıştır (p=0,046). Takipte en etkin rol oynayan klinik ile hastalığı Latince kökenli bir hastalık ismiyle tanımlama (p=0,024) ve kromozom anormalliği olarak tanımlama (p=0,048) arasında anlamlı fark saptanırken diğer değişkenler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda ailelerin cinsiyet içeren herhangi bir terimi kullanmaktan kaçındığı görülmüştür. Yeni terminolojilerin birebir çevrilerek kullanılması istenilen sonucun elde edilmesini sağlayamayabilir. Her ülkenin kendi sosyal ölçütleri vardır bu sebeple yerel komitelerce topluma uygun terminolojinin geliştirilmesi gereklidir.

(P-04) ALSTRÖM SENDROMUNDA YENİ TANIMLANAN BİR MUTASYON

İsmail DÜNDAR¹, Ayşehan AKINCI¹, Emine ÇAMTOSUN¹,

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BD, MALATYA,

Alström sendromu (AS) ALMS1 geninde mutasyon sonucu oluşan, çoklu organ tutulumu ile seyreden otozomal resesif bir bozukluktur. Ana fenotipik özellikleri bebeklik döneminde başlayıp ilerleyen retinal distrofiye bağlı körlük, sensorinöral işitme kaybı (SNİK), mental gerilik, insülin direnci, erken başlangıçlı tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertrigliseridemi ve obezitedir (1,2). Burada AS düşünülen ve genetik analizinde ALMS1 geninde yeni bir mutasyon saptanan olgu sunulmaktadır.

16 yaşında erkek hasta kliniğimize son bir yıldır olan aşırı susama, çok su içme, sık idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı ile başvurdu. Öyküsünden bebeklikten itibaren görme azlığı olduğu, RP nedeniyle takip edildiği öğrenildi. İşitmesi son 1-2 yıldır azalmış olan hasta okula gitmiş ancak okuma yazmayı öğrenememişti. Soygeçmişinde anne-baba amca çocuklarıydı; ablada, annesinin ve kuzeninde DM mevcuttu. Fizik muayenesinde Boy: 160 cm(3-10p), Kilo: 47 kg(BGA: 25-50p), BMI: 18, TA: 120/80 mmHg, Testis volümü: 5/5 ml, S.penis: 12 cm, pubarş: E4-5 axilla: E3 idi. Obezitesi yoktu. Axilla ve boyunda akantozis nigrikansı, yüzünde lipoatrofisi, derin yerleşimli gözleri ve huzursuz görünümü mevcuttu. Mental geriliği vardı. Laboratuvarında açlık glukoz: 289 mg/dL, İnsülin: 41.4 µIU/mL, HgA1c: % 11.6 saptandı. GAD, insülin, adacık hücre antikorları negatif idi. Hafif SNİK saptandı. Genetik analizde ‘next generation sequencing’ yöntemiyle ALMS1 geninde NM_015120.4.ALMS1:c.7905_7906insC (p.N2636Qfs*24) (Homozigot) mutasyon saptandı. Literatürde daha önce tanımlanmamış olan bu mutasyon çerçeve kayması mutasyonuydu ve erken stop kodon oluştuyordu. PolyPhen ve Mutation Taster veri tabanlarına göre hastalık nedeni olan mutasyon olarak öngörüldü.

Mevcut fenotipik özellikleri ile Alström sendromu düşünülen non-obez olgunun genetik analizinde ALMS1 geninde 10. ekzonda hastalığa neden olabileceği düşünülen yeni bir mutasyon (NM_015120.4.ALMS1:c.7905_7906insC p.N2636Qfs*24) (Homozigot)) saptandı.

(P-05) AROMATAZ EKSİKLİĞİ OLAN VE CYP19A1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON SAPTANAN ERKEK BİR OLGU

Ümmet ABUR¹, Ayşegül ATMACA², Hamish SCOTT³, Lucia GAGLIARDI³, Engin ALTUNDAĞ¹, Ömer Salih AKAR¹, İlkay Koray BAYRAK⁴, Gönül OĞUR¹, Huri Sema AYMELEK¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, ³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,

Aromataz eksikliği CYP19A1 geni mutasyonlarından kaynaklanan nadir bir OR hastalığıdır ve androjenlerin östrojenlere dönüşümünün yokluğu ile karakterizedir. Erkekler genellikle puberte sonrası lineer büyümenin devam etmesi ve uzun boy, kapanmamış epifizler, gecikmiş kemik yaşı, genu valgum, azalmış kemik mineral dansitesi, obezite, dislipidemi, karaciğer yağlanması, insülin direnci ve azalmış fertilité ile başvururlar. Biz burada yeni bir CYP19A1 mutasyonu taşıyan aromataz eksikliği olan bir erkek olgu sunuyoruz.

30 yaşındaki erkek olgu uzun boy ve genu valgum ile başvurdu. Halen boy uzaması devam etmekteydi. Kan basıncı 150/90 mmHg idi ve X-ray'de epifizler kapanmamıştı. Kemik yaşı 14 yaşla uyumluydu. FSH, LH ve testosteron normaldi fakat östradiol saptanamayacak düzeydeydi. Serum lipid profili ve OGTT normaldi fakat insülin direnci vardı. Ayrıca AST, ALT ve GGT düzeyleri yüksekti. Batın USG'de grade 1 karaciğer yağlanması vardı. BMD analizinde Z skoru normaldi. Skrotal USG'de testislerin boyutu ve yapısı normaldi. Sperm sayısı ve vitalitesi normaldi. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları temelinde hastada aromataz eksikliği düşünüldü. CYP19A1 geni sekans analizinde 10. ekzonda 6-bazlık yeni bir homozigot delesyon (c.1465_1470del GAAATG) saptandı. Anne-baba ve bir kız kardeş aynı mutasyon için heterozigottu. Hastamıza östrojen replasman tedavisi başlandı.

Biz burada CYP19A1 geninde yeni bir delesyon gösteren bir erkek olgu sunuyoruz. Aromataz eksikliği oldukça nadirdir. Şimdiye kadar rapor edilmiş mutasyonların çoğu 9. ve 10. ekzonlarda bulunmaktadır. Östrojen replasmanı, kemik displazisinin, karaciğer, yağ ve glukoz metabolizmasının düzelmesini sağlarken insülin direncine etkisi yetersizdir. Hastamızda tedavinin etkisini uzun dönem izlemlerinde değerlendirmeyi bekliyoruz. Bu olgunun delesyonun fenotipe olan etkisini açıklamaya katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

(P-06) CYP11A1 MUTASYONU FARKLI KLİNİK FENOTİPLER GÖSTEREBİLİR

Ayla GÜVEN¹, Federica BUONOCORE², John ACHERMANN², Tülay GÜRAN²,

¹ Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniği - Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri BD, ²Birmingham Üniversitesi,

Sitokrom P450 yan zincir ayıran enzim (CYP11A1), steroid yapımındaki ilk ve hız kısıtlayıcı enzimdir. CYP11A1 eksikliğinde sıklıkla adrenal yetmezlik ve 46, XY’lerde cinsel gelişim bozukluğu görülür. Bizim amacımız, CYP11A1 mutasyonu olan ve birisinde yeni mutasyon saptanan hastalarımızın klinik bulgularını tanımlamaktır.

Burada sunulan dört hastadan 2.sinde yeni CYP11A1 mutasyonu vardı ve kız olarak büyütülmüştü. Üçüncü ve dördüncü hastalar kardeşti. Hastaların klinik bulguları Tabloda verilmiştir.

	Hasta1	Hasta2	Hasta3	Hasta4
Tanıyaşı, yıl	1.24	0.08	5.16	2.64
Karyotip	XX	XY,t(4;9)(p16.6?;p13.3)	XY	XY
Doğumağırlığı, gr/gebelik haftası	3600/39	1750/33	2200/39	2800/39
Parents	1.kuzen	1.kuzen	Aynibölgeden	Aynibölgeden
Presentation	AdrenalKriz	AdrenalKriz	Semptomsuz	AdrenalKriz
Boy,cm (SDS)	72(-1.83)	44(-6.05)	105(-1.10)	95(0.96)
Ağırlık,gr (SDS)	8000(-2.65)	1675(-4.67)	18.6(-0.10)	11.5(-1.55)
Dışgenitaller	Labialyapışıklık	NormalDişi	Penis6x1.8 cm	Penis5x2 cm
Adrenalgörüntülenmesi	Normal(MRI)	Hiperplazi(MRI)	Normal	Normal
BazalKortizol, µg/dL	<1	8.15	7.6	9.2
UyarılmışKortizol, µg/dL	<1	8.03	7.8	9.4
ACTH,pg/mL	259	1250	>1250	>1250
Progesterone,(ng/mL N:<30)	1.4	0.03	<0.1	<0.1
DHEAS,(µg/dL, N:50-500)	4.2	16.41	48.5	30.7
17-OHP,ng/mL	0.7	0.56	0.34	
1.4Androstenedione, ng/mL	0.18	1.2	0.33	0.33
Testosterone,(ng/mL)	0.3	0.02	<0.13	<0.13
Aldosterone,(ng/mL, N:35-410)	<1	33	1.3	0.16
Renin,pg/mL (N:5.2-33.4)	>500	>520	-	-
PRA(N:0.98-4.18)	-	-	-	19.43
CYP11A1mutasyonu	p.R451W	p.W152X	p.R451W	p.R451W

Bu olgular CYP11A1 eksikliğinin klasik veya nonklasik şekilde yenidoğan döneminde veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkabileceğini gösterdi. Hastalığın nonklasik şeklinde 46,XYhastalarda normal genital gelişim görülmesi hayatı tehdit eden AY riskini dışlamaz.

(P-07) ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE ADENOVİRÜS SEROTİP 36’NIN ROLÜ

Tamer ŞANLIDAĞ¹, Burçin ŞANLIDAĞ², Ayşe ARIKAN³, Neşe AKCAN⁴, Rüveyde BUNDAK⁵, Murat UNCU⁶, Nermi BAHÇECİLER ÖNDER⁷,

¹Yakın Doğu Üniversitesi Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa-KKTC, ²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Lefkoşa-KKTC. , ³Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Girne-KKTC , ⁴Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Lefkoşa-KKTC, ⁵Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Girne, KKTC, ⁶Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya AD, Lefkoşa, KKTC, ⁷Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Lefkoşa-KKTC,

Bu çalışmada Adenovirüs 36’nın (Adv 36) çocukluk çağı obezitesindeki rolünü ortaya koymak ve adipoz dokudaki latent virüs enfeksiyonunun obeziteyi tetikleyici etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışma çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran 31 obez ve çocuk polikliniklerine başvuran kronik hastalığı olmayan 30 kontrol olgusu ile yürütüldü. Obez olgulardan hem adipoz doku örnekleri hem de kan örnekleri alınırken, kontrol grubundan sadece kan örnekleri alındı. Adipoz doku örnekleri iğne aspirasyon tekniği ile obez olguların karın ciltaltı dokusundan elde edildi. Lipid profil, açlık glikoz ve insulin, AST, ALT, Adv 36 spesifik antikor ile kanda viral DNA tüm olgularda çalışılırken, adipoz doku örneklerinde Real-Time PCR ile viral DNA izolasyonu sadece obez olgularda çalışıldı.

Obez olguların ALT, trigliserid ve insulin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubunda Adv 36 antikoru hiçbir olguda saptanmazken, obez grupta %13 oranında pozitif idi. Latent Adv 36 enfeksiyonu açısından adipoz dokusundan bakılan Adv 36 DNA hiçbir obez olguda pozitif saptanmadı.

Obez olgularda yüksek oranda Adv 36 serolojik kanıtı tespit edildi. Bununla birlikte bu çalışmada obez olgularda latent enfeksiyonu gösteren adipoz dokuda PCR ile virus varlığı gösterilemedi. Bu nedenle, Adv 36 ile çocukluk çağı obezitesinin gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

(P-08) DAHA ÖNCE TANIMLANMAMIŞ BSCL2 GEN MUTASYONUNA BAĞLI KONJENİTAL JENERALİZE LİPODİSTROFİ TİP 2 OLGUSU

Fatih GÜRBÜZ¹, İhsan TURAN¹, Mehmet TAŞTAN¹, Ali Kemal TOPALOĞLU¹, Bilgin YÜKSEL¹,

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi,

Konjenital Jeneralize Lipodistrofi (KLJ) veya Berardinelli-Seip syndrome [OMIM 269700], otozomal resesif kalıtmı, genel yağ dokusu yokluğu, yüksek insülin direnci, hipertrigliseridemi, hepatomegali, hepatik steatoz ve erken başlangıçlı diyabetle seyreden nadir bir hastalıktır. Dört farklı genetik nedeni saptanmıştır; AGPAT2 geni tip 1 (KJL1), BSCL2 geni tip 2 (KJL2), CAV1 geni tip 3 (KJL3) ve PTRF geni tip 4 (KJL4)' e neden olmaktadır. Burada daha önce tanımlanmamış homozigot BSCL2 gen mutasyonuna bağlı KJL2 bir hastadan bahsedilecektir.

Üç yaş, yedi aylık kız hasta KJL 'nin tipik bulguları olan subkutan yağ dokusunun olmaması, musküler hipertrofi, boş yanaklar, üçgen yüz, katlantı bölgelerinde özellikle bilateral aksiler-ensede akantozis nigrigans, kol-bacaklarda hipertrikozis, hepatomegali nedeniyle karında şişlik ile başvurdu. Ebeveynleri 1. derece kuzen olup, 2500 gr term komplikasyonsuz doğum hikayesi mevcuttu. Laboratuvar değerleri; glukoz 75 mg/dL (70-105), C-peptid 6.8 ng/mL (0.9-4.3), insülin 47.4 µIU/mL (1.9-23), HbA1c 5.2% (4.8-6.0), total kolesterol 132 mg/dl (<200), trigliserit 134 mg/dl (<200), AST 39 U/L, ALT 55 U/L idi. İlk defa 5 yaşında hipertrigliseridemi saptanan hastaya insülin direnci açısından Metformin tedavisi başlandı. Metformin tedavisine rağmen hastanın insülin değerleri giderek yükseldi, ayrıca serum AST düzeyleri arttı. Hasta 9 yaşındayken abdominal ultrasonografisinde hepatomegali ve hepatik steatoz saptandı.

Takiplerinde 11 yaş-3 aylık iken HbA1c düzeyi %6,5'a kadar yükseldi. OGTT'de açlık ve 2. saat glukoz-insülin değerleri sırasıyla 152 mg/dL-158,3 µIU/mL ve 209 mg/dL-95,8 µIU/mL idi. Diyabet tanısı konularak metformin tedavisine insülin detemir eklendi.

Klinik olarak KGL tanısı BSCL2 geninde daha önce tanımlanmamış homozigot mutasyonla (IVS2+2 T>C) doğrulandı. GenSplicer ve HumanSplicingFinder modeling programlarıyla bu mutasyonun hastalık nedeni olabileceği gösterildi.

(P-09) GEN KONVERSİYONU VE KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ: 2 OLGU SUNUMU

Mine BALASAR¹, Beray Selver EKLİOĞLU², Pelin TAŞDEMİR¹, Mehmet EMRE ATABEK²,

¹NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ, PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI,

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) , otozomal resesif geçişli yenidoğan metabolizma hastalıklarından biridir. KAH, %95 oranında 21-Hidroksilaz enzimi (21-OHD) yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. 21 hidroksilaz enziminin bir aktif (CYP21A2) ve birde psödogeni (CYP21A1P) bulunmakta olup, bu genler arası yeniden düzenlenmeler hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Geniş gen konversiyonu ve nokta mutasyonu olan, farklı fenotip ve farklı kromozomal cinsiyete sahip iki kardeş olgu burada sunulmuştur.

Erkek ve kız fenotipli 2 kardeş olguya KAH ön tanısıyla 21 Hidroksilaz gen analizi yapıldı. Erkek fenotipli olgu, henüz 1 aylık iken tuz kaybı krizi , makrogenitalya ve hiperpigmentasyon nedeniyle klinik tanı almıştı. Karyotip analizi sonucu 46,XY ve SRY(+) olarak belirlendi. 46,XX olan kız olgu ise yenidoğan döneminde tuz kaybetme krizi ve ambigus genitaliya ile klinik tanı almıştı.

Yapılan KAH stripassay sonucu her iki olguda da c.89C>T(P30L)(N/M), c.329-336del(Del 8bp E3) (N/M), c.290-13A/C>G (I2 Splice) (M/M) olarak tespit edildi. MLPA analizinde CYP21A1P-1 (-113 SNP) ve CYP21A1-P-3 (del8nt) mutasyon bölgelerinde heterozigot artış, CYP21A2-1wt (-113 SNP) ve CYP21A2-3 wt (del8nt) bölgelerinde heterozigot kayıp, CYP21A2-3 wt (I2 G-C), CYP21A2-3 wt (I2G-A) bölgelerinde ise homozigot mutasyon tespit edildi. Olguların ebeveynlerinden birinden c.290-13A/C>G (I2 Splice) bölgesinden mutasyonlu alleli, diğerinden ise aktif genin -113 bölgesinden başlayarak 3. ekzona kadar olan kısmının CYP21A1 psödogeni ile gen konversiyonuna uğramış alleli olduğu düşünüldü. Anne-babaya mutasyon analizi planlandı.

CYP21A2 aktif geni ile psödogeni geni arasında gerçekleşen delesyon-duplikasyonlar ve gen konversiyonları hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır. KAH tanısı koyarken gen sekansına ilave olarak MLPA analizini de yapmanın önemini vurgulamak amacıyla olgular sunulmuştur.

(P-10) HEREDİTER MULTİP EGZOSİTOZU OLAN BİR OLGU

Gülay KARAG ZEL¹, Recep POLAT¹, Alper Han  EB ²,

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji B.D, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Trabzon,

Hereditör multipl egzozitoz (HME)  ok sayıda osteokondromların varlığı ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir genetik bir hastalıktır. Enkondral kemik oluşumunun bozulması sonucu, enkondral kemikleşmenin olduğu jukstaepifizyal bölgelerde egzozitoz şeklinde çok sayıda benign kemik büyümeleri oluşur. Burada HME tanısı konulan bir olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Onbeş yaşında erkek hasta bebekliğinden itibaren vücudunda kemik çıkıntılarının farkedilmesi ve bu çıkıntılarının sayısının giderek artması ve ağrılı olması nedeniyle getirildi. Annesinde ve dedesinde benzer kemik çıkıntılarının olduğu öğrenildi. Genel durumu iyi, ağırlık 54.9kg (10-25.p), boyu 157.5cm (<3.p), boy SDS -2.41, pektus ekskavatum, bilateral skapula üzerinde ve omuzlarda, uyluklarda, dizlerde, ayak bileklerinde sert, palpasyonda hassas, çok sayıda egzozitoz palpe edildi. Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri normaldi. Grafillerinde kemik lezyonları osteokondromla uyumluydu. Serum 25(OH)D düzeyi düşük olduğu için D vitamini başlandı. HME açısından genetik analiz yapıldı ve EXT1 mutasyonu saptandı. Multidisipliner olarak izlenen hasta konservatif tedaviyle izleme alındı.

HME benign bir hastalık olmakla birlikte farklı fenotiplerle seyredebilir. Hastamızda olduğu gibi, olgularda kısa boy, prematur osteoartroz ve peripherel sinirlere bası bulguları gelişebilir. Ağrılı lezyonlarda egzozitoz eksizyonu veya düzeltici osteotomi gibi cerrahi girişimler gerekebilir. İleri yıllarda malign dejenerasyon açısından hastaların klinik ve radyolojik olarak takip edilmesi gerekir.

(P-11) HETEROZİGOT P.D61G MUTASYONU SAPTANAN NOONAN SENDROMU OLGUSU

Hüseyin Anıl KORKMAZ¹,

¹Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye.,

Noonan sendromu hücre proliferasyonu, farklılaşması, yaşamı ve metabolizması ile ilişkili sinyal iletiminde görevli ras ilişkili mitojen-aktif protein kinaz yolağındaki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır.

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan kız olgu boy kısalığı olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden sezeryan ile otuzsekizinci gestasyon haftasında 2300 gram doğan 15 yaşında kız olgunun, öyküsünden pediatri kardiyoloji bölümünde valvüler pulmoner stenoz ve mitral yetmezlik tanılarıyla izlendiği ve infant döneminde kardiyak operasyon geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; Boy: 131.6 cm (<3 p), Boy SDS: -4,73, Ağırlık: 28.7 kg (<3 p), Ağırlık SDS:-5,31 saptandı. Hedef boy: 150,65 ve Hedef boy SDS: -1,95 saptandı. Dismorfik yüz görünümü olan olgunun fizik incelemesinde, yele boyun, hipertelorizm, epikantus, aşağı dönük palpebral fissürler, düşük ve arka rotasyonlu kulak, üçgen yüz, mikrognati, yüksek damak, ayrık meme başları, kardiyak operasyon skarı ve pektus ekskavatum saptandı. Boy kısalığına yönelik yapılan incelemelerinde, tam kan sayımı, biyokimyasal analizi ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı.

Fizik muayene bulguları Noonan sendromu ile uyumlu olması nedeniyle yapılan genetik çalışmada PTPN11 geninde p.D61G heterozigot mutasyonu tespit edildi. Noonan sendromu tanısı olan olguya boy kısalığı olması ve boy uzama hızlarının yetersiz olması nedeni ile 45 mikrogram/kg/doz büyüme hormonu tedavisi başlandı.

Bu çalışmada kısa boyu, kraniofasiyal anomalileri ve dismorfik bulguları ile Noonan sendromu tanısı konan kız olgu sunulmuştur. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır.

(P-12) HİPERKALSEMİK İNFANTTA YENİ BİR MUTASYON

Sevinç ODABAŞI GÜNES¹, Ayça TÖREL ERGÜR¹,

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

Hiperkalsemi hayati tehlike yaratabilen ciddi bir klinik durumdur. Ailesel benin hipokalsiürik hiperkalsemi (ABHH) ise kalsiyum duyarlı reseptörün (CaSR) inaktive edici mutasyonuna bağlı gelişen benin bir durumdur ve hiperkalsemiye neden olan diğer klinik bulgulardan ayırt edilmesi tekrarlayan tetkik ve gereksiz tedavinin önlenmesi açısından önemlidir.

Sağlıklı ve aralarında akrabalık olmayan anne ve babadan miadında 2950 gr olarak doğan hasta TSH yüksekliği nedeniyle çocuk endokrinoloji bölümüne başvurdu. Antropometrik gelişimi yaşına uygun ve fizik muayenede dismorfik görünümü olmayan hastaya hipotiroidi tanısı konarak LT4 tedavisi başlandı. Hasta beş aylıkken bakılan serum kalsiyum değeri 11.34 (8.8-10.6) saptandı.

Klinik olarak hiperkalsemi bulgusu olmayan hastadan fosfor, parathormon, vitamin D, idrar kalsiyum/kreatin ve tam idrar tetkiki gönderildi, normal sınırlarda saptandı. Renal ultrasonografisi normal olan hastaya oral hidrasyon başlandı, izlemde serum kalsiyum düzeyi 10.8 mg/dl (8.8-10.6 mg/dl) saptanan hasta takibe alındı. Anne ve babaya hiperkalsemi etiyolojine yönelik olarak hormonal ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı. Hastadan gönderilen tüm gen dizi analizinde ekzon 7’de p.Glu1011Gln/c.3031G>C homozigot saptandı. Anne ve babanın heterozigot taşıyıcı olup olmadığı ve de novo mutasyon ayrımı için anne ve babadan da genetik analiz gönderildi.

Olgumuzda saptanan mutasyon literatürde daha önce bildirilmemiş olup bu mutasyonun olgumuzda ABHH’e neden olduğunu düşünmekteyiz. Kesin tanı için ise fonksiyonel değerlendirme gerekmektedir.

(P-13) İKİ TARAFLI KASIKTA KİTLE İLE BULGU VEREN LEYDİĞ HÜCRE HİPOPLAZİSİ OLAN BİR SÜTÇOCUĞU OLGUSU

Fatma Ö ÇÖMLEK¹, Fatma SEYREK², Raif YILDIZ², Serdar CEYLANER³, Filiz TÜTÜNCÜLER⁴,

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi BD, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Edirne, ³Intergen Genetik Merkezi, ⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi BD, Edirne,

Lüteinizan hormon ve koriyonik gonadotropin reseptörü erkek cinsiyet farklılaşmasında esansiyel rol oynar. LHCGR geninde inaktive edici mutasyonlar farklı derecelerde leydig hücre hipoplazisine (LHH) yol açarak 46 XY cinsiyet farklılaşma bozukluğuna (CFB) neden olur. Burada süt çocukluğu döneminde iki taraflı kasıkta kitle ile bulgu veren LHCGR geninde inaktive edici mutasyona bağlı LHH olan bir olgu sunulmuştur.

2 yaş 1 aylık kız, CFB açısından ileri tetkik amacıyla gönderildi. Akraba olan sağlıklı anne babanın 4. çocuğu olarak 38 haftalık doğmuş ve kız olarak yetiştirilmişti. Annesi iki taraflı kasıklarında şişlik fark etmesi üzerine başvurduğu hastanede yapılan ultrasonografide kasıklarda testis dokusu ile uyumlu kitle saptanması sonucu tarafımıza sevk edilmişti. Başvuruda vücut ağırlığı SDS; 0.95, boy SDS; 3.4, iki taraflı kasık bölgesinde ele gelen ovoid kitleler dışında sistem bulguları olağandı. Dış genital yapısı dişi görünümdeydi.

Hormonal incelemede serum testosteron (T) düzeyi (13.6ng/ml) düşük, gonadotropin (LH=12,53IU/L ve FSH=6,1IU/L sırasıyla) ve AMH (>23 ng/dl) düzeyleri yüksek olup, 17OHP, DHEAS ve AS düzeyleri normaldi. Üç günlük HCG uyarı testinde T yanıtı (uT=14.47ng/dl) yoktu. Karyotip 46 XY idi. Pelvik USG de uterus ve müllerian yapılar yok, ancak her iki inguinal bölgede testisle uyumlu dokular görüldü. Kemik yaşı 2 yaşı. Klinik ve laboratuvar bulgular ile olguda LHH düşünüldü. LHCGR geninde daha önce literatürde bildirilen c.1435C>T (p.R479*) homozigot mutasyon saptandı ve tanı doğrulandı. Ebeveynlerin genetik incelemesi halen devam etmektedir

LHH genelde ergenlik veya erişkin dönemde tanı almasına karşın, bu olgu süt çocukluğu döneminde kasıkta kitleyle bulgu verebileceğini göstermektedir.

(P-14) İLK KEZ BİR BULGAR VATANDAŞINA TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİ YÖNTEMİ OLARAK UYGULANAN SLEEVE GASTREKTOMİ VE TRANSİT BİPARTİSYON VAKASI SUNUMU

Zehra Bahar GEY¹, Tuğrul DEMİREL², Şenay SADIK¹,

¹Pleven Tıp Fakültesi, ²Medikal Park Hastanesi,

İlk defa Bulgaristan'daki bir hastaya Sleeve gastrektomi(tüp mide)ve transit bipartisyon operasyonu uygulandığı rapor edilmiştir. Yapılan literatür çalışmasında Bulgaristan'da bu tedavi yöntemi uygulanan başka bir vaka sunumuna rastlanılmamıştır. Amacımız bu prosedürü ülkemizde tanıttıp yaygınlaşmasını sağlamak ve tip 2 diabetes mellituslu hastaların tedavisine yardımcı olmaktır.

40 yaşında erkek hasta. 176 cm boyunda 115 kg(VKI:37.2 kg/m²)3 yıldır Tip 2 Diabetes Mellitus(T2DM) hastası. Aile öyküsü pozitif, anneannesi T2DM hastası. Hasta ilk olarak Sofya'daki bir hastaneye başvurmuştur.HbA1C değeri %9,31 şeklinde ölçülmüştür. Kan şekeri seviyesi 16mmol/L değerindedir. Hastaya sabah ve akşam günde 2 defa olmak üzere Metformin 850mg başlanmıştır daha sonra kan şekeri değeri 10 mmol/L şeklinde seyretmiştir. Hastanın şikayetleri poliüri, polifaji, halsizlik ve baş ağrısı şeklindeydi. Hasta daha sonra metabolik cerrahi hakkında bilgilendirilmiştir ve kendi isteği doğrultusunda İstanbul'daki hastaneye operasyon geçirmek için başvurmuştur.

Hasta Mayıs 2016 tarihinde İstanbul'da laparoskopik sleeve gastrektomi ve transit bipartisyon operasyonu geçirmiştir. Hasta başarılı bir şekilde iyileşmiştir. Hasta 4 ayda 16 kilo kaybetmiştir ve HbA1C değeri normal seviyeye (6%) geldiği gözlenmiştir. Hastanın T2DM ile alakalı ilaç tedavisi tamamiyle sonlanmıştır.

Diabetes Mellituslu obez hastalar için günümüzde çeşitli cerrahi operasyonlar mevcuttur.ABCD puanlaması; yaş, beden kitle indeksi, C-peptid düzeyi ve T2DM sürecini(yıl) içermektedir ve metabolik cerrahi ile T2DM tedavisinin başarısını öngörmede kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Sleeve gastrektomi(SG)ile transit bipartisyon(TB)operasyonu Tip 2 Diabetes Mellituslu obez hastaların tedavisinde gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır fakat bu vaka şimdiye kadar ülkemizde SG+TB operasyonu ile tedavi olan ilk hastadır. SG+TB hızlı kilo kaybı ve komorbiditenin azaltılması veya iyileştirilmesi ile sonuçlanan basit bir prosedürdür. Vakanın sonucunda TB'nin, SG'ye mükemmel bir tamamlayıcı olduğu gözlenmiştir.

(P-15) İNSİDENTAL SAPTANAN MONOGENİK DİYABET OLGUSU

Bahri EVREN¹, Ömercan TOPALOĞLU¹, Sedat ÇETİN¹, İbrahim ŞAHİN¹,

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,

Diyabetin tipine karar verilemeyen ve güçlü aile öyküsü olan genç hastalarda monogenik diyabetin göz önünde tutulmasını vurgulamak amacıyla vakamızı sunuyoruz.

25 yaşında kadın hasta, infertilite nedeni ile infertilite polikliniğine başvurdu ve tetkiklerinde kan şekeri yüksekliği saptanması nedeni kliniğimize yönlendirildi. Hastada belirgin hiperglisemi semptomları yoktu. Kronik bir hastalık öyküsü veya herhangi bir ilaç kullanımı mevcut değildi. Hastanın annesi 55 yaşında olup 16 yıldır diyabet tanısı ile takip ediliyordu ve oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Hastanın anneannesi ise 75 yaşında olup 30 yıldır diyabet ile takipliydi ve 7 yıldır bazal insülin almaktaydı. Annesinde ve anneannesinde herhangi bir diyabet komplikasyonu yoktu. Hastanın fizik muayenesinde vital bulgular stabil, boy: 168 cm, vücut ağırlığı: 70 kg, VKİ: 24.8 kg/m² saptandı. Sistem muayeneleri normal olan hastanın insülin direnci bulguları yoktu.

Laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri 140mg/dl, tokluk kan şekeri 178 mg/dL, HbA1c:% 7.2 idi. Kan sayımı ve biyokimyasal parametreler normal saptandı. Açlık C-peptit:2.32 ng/mL, idrar ketonu: negatif bulunan hastanın, tip1 diyabet öntanısıyla bakılan Anti-GAD, ICA ve Anti-insülin antikorları negatif saptandı. Diyabet tanısıyla yaşam tarzı değişikliği önerildi ve metformin başlandı. Hastanın 25 yaşında olması, ailede diyabet öyküsü, insülin direnci bulgularının olmaması, oto-antikorların negatif bulunması ve hastanın obez olmaması göz önüne alınarak ‘Maturity-Onset Diabetes of the Young’(MODY) ön tanısı ile genetik analiz istendi. Glukokinaz geninde p.R191W(c.571C>T) heterozigot mutasyonu saptandı ve MODY2 tanısı doğrulandı. Metformin kesildi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri ile takip edildi. Hastanın kardeşlerinin açlık kan şekeri ve glukoz tolerans testi normal sonuçlandı. Genetik tarama önerildi.

Genç hastalarda diyabet tipine karar vermek güç olabilmektedir. Şüphelenilen hastalarda MODY açısından genetik analiz yapılmalıdır.

(P-16) İNSÜLİN BAĞIMLI DİYABETİN NADİR BİR NEDENİ: WOLCOTT RALLİSON SENDROMLU İKİ KARDEŞ

Elif SÖBÜ¹, Erdal EREN¹, Özgecan DEMİRBAŞ¹, Halil SAĞLAM¹, Ömer TARIM¹,

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilimdalı,

Wolcott-Rallison sendromu (WRS) erken çocukluk döneminde ortaya çıkan insülin bağımlı diyabet ve epifizyaldisplazi ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. Tekrarlayan hepatit, böbrek fonksiyonlarında bozulma, büyüme gelişme geriliği, nötropeni ve hipotiroidizm eşlik eden diğer sistem bulgularıdır. Burada WRS tanısı olan 2 kardeş sunuldu.

Olgu 1: On dört aylık erkek olgu beslenme güçlüğü ve kusma yakınmaları ile acil servise getirildi, diyabetik ketoasidoz tanısı aldı. Aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerden, miadında, normal vajinal yolla doğmuştu ve aile öyküsünde özellik yoktu. Diyabet tanısı alındığında karaciğer ve böbrek yetmezliği de mevcuttu. Olgu 6 yaşına geldiğinde büyüme gelişme geriliği, iskelet anomalileri, üçgen yüz, mikrosefali, genuvalgumdeformitelerini içeren iskelet bulguları belirginleşti. İskelet grafilerinde iskelet displazisi bulguları saptandı. Diyabete eşlik eden bu bulgularla WRS düşünüldü. Genetik incelemede EIF2AK3 geninde homozigotc.1886_(c.2817+1_c.2818-1)del saptandı. Anne ve babası aynı mutasyonu heterozigot olarak taşımaktaydı. Olgu 2: İlk olgunun kız kardeşi 3 aylıkken çok idrar yapma nedeniyle acil servise getirildi ve diyabetik ketoz tanısı aldı. Miadında normal vajinal yolla doğmuştu ve perinatal öyküsünde özellik yoktu. Tanı anında böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olup belirgin dismorfik bulgu veya iskelet bulgusu izlenmedi. Aile öyküsü nedeniyle olguya genetik inceleme yapıldı ve aynı mutasyon saptandı.

Karaciğer ve böbrek yetmezlik atakları ile karakterize bulgular sendromun tipik özelliğidir. İlk olguda sendromun tipik dismorfik özellikleri görülmekteydi. Ancak ikinci olguda dismorfik bulgular olmayıp zaman içinde gelişmesi beklenmektedir. WRS tanılı olgular genellikle yaşamın ilk ayları içinde diyabet tanısı almaktadır ve ilk 2 yaşta diyabet tanısı alan olguların EIF2AK3 gen mutasyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

(P-17) İZOLE HİPOALDOSTERONİZM TANILI BİR OLGU SUNUMU

İhsan TURAN¹, Fatih GÜRBÜZ¹, Mehmet TAŞDAN¹, Leman Damla KOTAN¹, Ali Kemal TOPALOĞLU¹, Bilgin YÜKSEL¹,

¹Çukurova Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilimdalı,

İzole hipoaldosteronizm; hayatı tehdit eden tuz kaybı ve büyüme geriliği ile sonuçlanan bir hastalıktır. Oldukça nadir görülen(<1/1.000.000) ve otozomal resesif kalıtılan bu hastalığa CYP11B2 gen mutasyonu neden olmaktadır. Hastalık görülme sıklığının az olması ve moleküler genetik tanısıyla bildirilmiş literatürdeki 2. Türk orjinli olgu olduğu için sunulmuştur.

3 günlükken sarılık şikayeti ile başvuran, hiponatremi (129 mmol/L) ve hiperkalemi (6,9 mmol/L) saptanan hastanın öygeçmişinde akraba evliliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde patolojik bulgusu olmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; Aldosteron: 40pg/mL(50-900 pg/mL), Plazma Renin Aktivitesi: >200 ng/ml/saat(2,35-370 ng/ml/saat). ACTH ile uyarılmış Kortizol: 31,5ug/dL saptandı. İzole aldosteron eksikliği tanısıyla fludrokortizon tedavisi başlandı. Takiplerinde fludrokortizon ihtiyacı 0,4mg/gün'e kadar yükselen hastanın 3 yaşındaki kontrolünde elektrolit bozukluğu yok iken, hipertansiyonu dışında ek fizik muayene bulgusu yoktu. Boy: 95,7cm(-0,26 SDS), ağırlık: 15,3kg(0,39 SDS) olan hastanın tedavisi kademeli olarak azaltılarak kesildi. Tedavisiz 8.gününde; Aldosteron: 10pg/mL(50-900 pg/mL), Plazma Renin Aktivitesi: >10ng/ml/saat(1-6,5 ng/ml/saat), Kortikosteron: 1,5ng/mL(0-3,5 ng/mL), 18-OH Kortikosteron: 15ng/dL(6-85 ng/dL). 18-OH Kortikosteron/Aldosteron: 15(2,4-10,5), Na: 132mmol/L, Potasyum: 5mmol/L saptandı. Hastaya tekrar 0,1mg/gün fludrokortizon tedavisi başlandı, takibinde klinik ve biyokimyasal problem yaşanmadı.

CYP11B2 gen dizi analizinde p.I263N (c.T788A) mutasyonu homozigot olarak saptanan hastanın anne ve babası aynı mutasyon için heterozigottu. Bu mutasyon, güncel veritabanlarında henüz bildirilmemiş olsa da yakın zamanda farklı bir Türk ailede aynı klinikle bildirilmiştir. PolyPhen-2, SIFT ve MutationTester in slico tahmin yöntemlerine göre hastalık nedeni olarak gösterilmiştir.

p.I263N mutasyonunun fonksiyonel çalışması olmamasına rağmen birbirinden bağımsız iki ailede aynı kliniğe yol açması ve in slico yöntemlerle zararlı öngörülmesi nedeniyle bu mutasyon yüksek ihtimalle izole hipoaldosteronizm nedeni olarak düşünülmüştür.

(P-18) KABUKİ MAKE-UP SENDROMUNDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE İLK İKİ YILLIK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gamze ÇELMELİ¹, Mesut PARLAK¹, Banu GÜZEL NUR², Ercan MIHÇI², Sema AKÇURİN¹, İffet BİRCAN¹,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Antalya, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Genetik BD, Antalya,

Kabuki make-up sendromu (KMS), mental retardasyon, karakteristik yüz görünümü, iskelet anormallikleri, eklem laksitesisi, post-natal büyüme geriliği ile karakterize bir durumdur. KMS’da büyüme hormonu (BH) tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Amacımız büyüme hormonu eksikliği saptadığımız KMS’lu iki hastanın ilk iki yılda büyüme hormonuna verdiği yanıtı sunmaktır.

1.Olgu: 11,4 yaşında BH tedavisi başlanan KMS’lu kız olguda tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 2. yılında sırayla boy: 128.6 /138.5 /146.9 cm, boy sds: -2.98 /-2.6 /-2.01, büyüme hızı: 3.2 /9.9 /8.4 cm/yıl ve büyüme hızı sds: -3.41 /+4.14 /+3.13 olarak saptandı. 2.Olgu: 5,2 yaşında BH tedavisi başlanan ikinci kız olguda tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 2. yılında sırayla boy: 94.8 /102.2/ 109.2 cm, boy sds: -3.31 /-2.96 /-2.54, büyüme hızı: 4 /7.4 /7 cm/yıl ve büyüme hızı sds: -2.3 /+1.6 /+1.09 olarak saptandı.

Olgularımızda literatürdeki az sayıdaki hastada olduğu gibi büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt elde edilmiştir.

KMS’lu hastaların % 100’ünde görülen post-natal büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği ile birlikte seyredebilmektedir.

(P-19) KIZ OLARAK BÜYÜTÜLMÜŞ 5-A REDÜKTAZ EKSİKLİĞİ OLAN OLGUDA YENİ SAPTANAN BİR MUTASYON

Hüseyin Anıl KORKMAZ¹, Hüseyin ONAY², Ferda ÖZKINAY³,

¹Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye., ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye.,

5- α redüktaz eksikliği, androjen metabolizmasında bozukluk ile karakterize 46 XY cinsiyet farklılaşma bozukluğunun nedenlerinden biridir. Literatürde kız olarak büyütülüp, pubertede 46 XY karyotipi ve erkek kimlik saptanan az sayıda olgu vardır.

12 yaş 8 aylık kız olarak yetiştirilmiş, meme gelişimi olmayan, aksiller ve pubik kıllanması olan olgu adet görmeme yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde kilo:53,9 (75-90p, 0,87 SDS), boy 167 cm (95p, 1,72 SDS), vücut kitle indeksi: 19,16(50-75p), kan basıncı: 120/80 mmHg, M1P4A+, kız fenotipinde, fallus oluşumu saptandı. Kliteromegali, hirsutizm ve akne saptanmadı. Kemik yaşı 12 yaş olan olgunun hedef boyu 160,2 cm saptandı.

Hormonal tetkiklerinde FSH: 3,68 mIU/ml, LH: 3,04 mIU/ml, E2: < 10 pg/ml ve total testosteron: 202,76 ng/ml saptandı. Adrenal yetmezlik açısından gönderilen ACTH ve serum kortizol düzeyleri normal saptandı. Pelvik ultrasonografisinde uterus ve over saptanmadı. Karyotip analizi 100 metafazda 46 XY ve QF PCR'da SRY + saptanan olgunun, SRD5A2 geni mutasyon taramasında homozigot IVS3+1G>T (c.547+1G>T) mutasyonu saptandı.

Primer amenore ve puberte tarda ile başvuran olgularda karyotip analizi önemlidir. Kız olarak büyütülüp, 46 XY karyotipi olan 5- α redüktaz eksikliği olan olgularda profilaktik bilateral gonadektomi göz önünde tutulmalıdır.

(P-20) KLİNEFELTER SENDROMLU İKİ OLGU SUNUMU

Hatice ÖZİŞİK¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY², Hüseyin ONAY³, Mehmet ERDOĞAN¹, Şevki ÇETİNKALP¹, Gökhan ÖZGEN¹, Füsün SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,

Klinefelter sendromu erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Klinefelter sendromunun tipik klinik özellikleri farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomastidir. Kesin tanı periferik kandaki lenfositlerden yapılan kromozomal analiz ile konulur. Klinefelter sendromlu hastaların %80 kadarını klasik tip olarak adlandırılan 47,XXY karyotipi oluşturur.

Olgu 1 36 yaş erkek hasta, erektil disfonksiyon şikayeti nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede boy:183 cm, kilo:80 kg, VKİ:23.9 kg/m², aksiller ve pubik kıllanma mevcuttu, bilateral jinekomastisi vardı. Testis volümü orşidometre ile 20 mL, penis boyu ve kalınlığı normaldi. Karyotipi 47,XXY olan hastanın yapılan tetkiklerinde FSH 36 mIU/mL(1.27-19.26), LH 25 mIU/mL(1.24-8.62), total testosteron 2.15 ng/mL(2.8-8) saptandı. Spermiogram azospermikti. Hastaya testosteron ampul 3 haftada bir IM olarak başlandı.

Olgu 2 43 yaş erkek hasta, libido kaybı ve infertilite nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede boy:185 cm, kilo:95 kg, VKİ: 27.8 kg/m², aksiller, pubik kıllanma normal, penis küçük, trunkal obezite mevcuttu. Bilateral jinekomastisi vardı ve testis volümü orşidometre ile 10 mL'ydı. Karyotipi 47,XXY olan hastanın yapılan tetkiklerinde FSH 61 mIU/mL (1.27-19.26), LH 25 mIU/mL(1.24-8.62), total testesteron 0.24 ng/mL (2.8-8), serbest testesteron 3.15 pg/mL(57-178) saptandı. D vitamini normal saptanan hastanın kemik dansitometrisinde L1-4 T:-3.7, Z:-3.5 saptandı. Hastaya testesteron ampul 3 haftada bir IM olarak tedavi başlandı.

Pubertal dönemdeki hastaların tanısının mümkün olduğunca erken konması ve tedavinin başlanması önemlidir. Testosteron tedavisi kas kitlesinin, kemik mineral yoğunluğunun ve libidonun artmasını sağlar. Testosteron replasman tedavisi androjen eksikliği ile ilgili tüm olumsuz etkileri ortadan kaldırır ancak fertilité üzerine etkisi yoktur. İnfertil erkeklerde ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir durumdur.

(P-21) MAJOR DEPRESYON VE FABRY HASTALIĞI: VAKA SUNUMU

Zeynel Abidin SAYİNER¹, Ayten ERAYDIN¹, Suzan TABUR¹, Mesut OZKAYA¹, Ersin AKARSU¹, Mustafa ARAZ¹

¹Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma ,

Fabry hastalığı birçok organı etkileyen alfa galaktozidaz enzim eksikliğine bağlı lizozomal depo hastalığıdır. Fabry hastalığı birçok sisitemi etkilediği gibi nöropsikiyatrik sistemi de etkileyebileceği gösterilmiştir. Son çalışmalarda özellikle her iki cinsiyette nöropatik semptomlar dışında psikiyatrik semptomların da varlığı ortaya konmuştur.

22 yaşında bayan hasta 2 kez intihar girişimi nedeni ile psikiyatri kliniğine başvuruyor psikiyatri kliniğinde babasında fabry hastalığından şüphelenildiğini söylüyor. Hasta ve babası tarafımıza konsülte ediliyor. Babasının 40 yaşında renal transplantasyon olduğunu söylüyor. Renal transplantasyondan sonraki kontrollerinde terleyememe ve vücudunda fark edilen anjiokeratomlardan sonra fabry hastalığı düşünülen hastanın yapılan taramasında alfa galaktozidaz enzim düzeyi 3.2 nmol/mg.saat (Normal range > 30) olarak gelmesi üzerine bakılan GLA geni mutasyon taramasında p.G261D (c.782G>A) Heterozigot mutasyonu saptandı. Hastaya enzim replasman tedavisi başlandı (agalsidaz alfa). Hastanın yüzünde devamlı kızarma şikayeti olduğu terleme miktarının az olduğu tespit edildi. Yapılan fizik muayenede gövdede çok az sayıda anjiokeratomlara rastlandı yapılan göz muayenesinde kornea vertisilata mevcut değildi. Bakılan mutasyon analizinde babası ile aynı mutasyon saptandı. Hastanın DSM-IV kriterlerine göre majör depresyonu mevcut idi. Hastaya enzim replasman tedavisi başlandı.

Fabry hastalığı x-link resesif geçiş göstermesine rağmen birçok bayan taşıyıcıda klinik olarak semptomlara rastlanmaktadır. Literatürde erkek hastalar ile ilgili psikiyatrik semptomların derlemeleri bulunmasına rağmen bayan hastalarla ilgili az sayıda vaka bildirimleri mevcuttur. Hastamızda fabry hastalığının majör bulguları olmamasına rağmen majör depresyon mevcut idi. Daha önceden bazı mutasyonların özellikle erkek hastalarda depresyon ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Mutasyona göre fenotipik özelliklerin bildirilmesi literatüre katkı açısından önem taşımaktadır. Fabry hastalığı mutasyonu olarak bilinen p.G261D (c.782G>A) mutasyonunun bayan hastalarda majör depresyon ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

(P-22) MEN 2A’LI OLGU SUNUMU: D631Y MUTASYONU

Banu SARER YÜREKLİ¹, Hatice ÖZİŞİK¹, Nilufer OZDEMİR KUTBAY¹, Hüseyin ONAY², Gökhan ÖZGEN²,

¹Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bölümü, ²Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü,

MEN 2A (Multipl Endokrin Neoplazi 2A) herediter bir kanser sendromu olup, medüller tiroid karsinoma (%95) , feokromositoma (%50), paratiroid hiperplazi veya adenomu (%15-30) ile karakterizedir. RET proto-onkogen mutasyonları MEN 2 sendromunda sıklıkla görülür. RET mutasyonu sıklıkla ekzon 10q11.2’dedir. Ekzon 11 631 kodon mutasyonları daha nadir olarak görülür.

yaş erkek hasta, annesi 43 yaşında medüller tiroid kanseri tanısı alarak opere olmuş. Annede RET heterozigot D631Y mutasyonu saptanması nedeniyle tarama amacıyla 2014’te polikliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testleri ve kalsitonin değerleri normal saptandı, tiroid USG’de nodül saptanmadı. RET onkogeni D631Y mutasyonu saptanması nedeniyle bakılan tetkiklerinde 24 saatlik idrar metanefrin, normetanefrin düzeylerinin yüksek çıkması ve sol sürrenalde 29x27x31 mm lezyon saptanması üzerine 2014’te opere oldu. Patoloji sonucu feokromositoma gelen hastanın ki-67<%1 geldi. Hastaya medüller tiroid kanseri açısından profilaktik tiroidektomi önerildi ancak hasta kabul etmedi. Hasta kontrol amaçlı 2016’da polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesi olağandı. Aile öyküsünde bir kızkardeşi olduğu ve onda mutasyon saptanmadığı öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde PTH:31.3 pg/mL (15-65), ca:10.2 mg/dL (8.6-10.2), TSH:3.98 µIU/mL (0.35-5.50), FT4:1.47 ng/dL (0.89-1.76), kalsitonin 5.77 pg/mL (0-10), 24 saatlik idrar metanefrin, normetanefrin normal saptandı. Tiroid USG’da nodül saptanmadı.

MEN 2A’lı hastalarda RET protonkogeninde 631 kodon mutasyonu nadir görülmektedir. Hastaların %95’inde ekzon 10’nun 609, 611, 618, 620 kodonunda ve ekzon 11’in C634R’de görülür. Literatürde D631Y germline mutasyonunun daha az şiddetli klinikle ve daha geç başlangıçlı MTK ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

RET mutasyonu taşıyan bütün hastalara yaşamların bir döneminde medüller tiroid karsinomu gelişebileceği için profilaktik tiroidektomi önerilmektedir.

(P-23) MİKROPENİS İLE BAŞVURAN ANDROJEN İNSENSİTİVİTE SENDROMU OLGUSU

Hüseyin Anıl KORKMAZ¹

¹Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye.,

Androjen insensitivite sendromu olan olgular, fertilite kaybına neden olabilen mikropenis, hipospadiyas veya kriptorşidizm gibi çeşitli fenotipik bulgularla başvurabilir.

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan erkek olgu mikropenis nedeniyle pediatrik endokrin bölümüne başvurdu. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden sezeryan ile otuzsekizinci gestasyon haftasında 3650 gram doğduğu öğrenildi. 7 yaş 8 aylık erkek olgunun fizik muayenesinde; Boy: 124,1 cm (25-50 p), Boy SDS -0,27, Ağırlık: 29,7 (75-90p), ağırlık SDS: 1,09 saptandı. A-P1, haricen erkek fenotipinde ve penisin kalınlığı 0,5 cm ve gerilmiş penis boyu 3 cm saptandı ve sağ ve sol testis skrotumda saptandı.

Hormonal tetkiklerinde FSH: 0,79 mIU/ml (normal referans aralığı: <6,7), LH: 0,06 mIU/ml (normal referans aralığı: 0,3-6,0) , ve total testesteron: 4,80 ng/ml (normal referans aralığı : <7) saptandı. Karyotip analizi 20 metafazda 46 XY saptandı. Hastaya uygulanan 3 gün 1500 ünite/doz olarak uygulanan HCG stimülasyon testine testesteron yanıtı alındı. 5 alfa redüktaz eksikliği açısından yapılan mutasyon analizi normal saptandı. Olguda androjen insensitivite sendromu açısından yapılan genetik analizinde hemizigot p.L863F (c.2587C> T) mutasyonu saptandı.

Mikropenis ile başvuran olgularda genetik analiz önemli yer tutmaktadır. Androjen insensitivite sendromu tanısı için yapılan genetik analiz uzun vadeli prognoz ve tedavi hakkında bilgi vermektedir.

(P-24) MİKROSEFALİK OSTEODİSPLASTİK PRİMORDİAL DWARFİSM TİP 2 (MOPD II) TANISI ALAN İKİ KARDEŞ OLGU

Emregül IŞIK¹, Andrew JACKSON²,

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, ²Edinburgh Üniversitesi, Genetik- Moleküler Tıp,

Ağır boy kısalığı ve mikrosefalisi olan iki kardeşte genetik nedenin araştırılması amaçlandı.

On yaşında erkek çocuğu boy kısalığı nedeni ile başvurdu. 1300 gram (-2.7 SDS) ağırlığında 34. gestasyonel haftada doğmuştu. Fizik muayenesinde, boyu 86 cm (-8.9 SDS), vücut ağırlığı 8.4 kg (-7.9 SDS), vücut kitle indeksi 11.4 kg/m² (-5.6 SDS) ve baş çevresi 37.7 cm (-9.1 SDS) idi. Gelişimi geri idi, 3 yaşında yürümüş, 2 yaşında tek kelimeler ile konuşmaya başlamış, halen cümle kuramıyordu. Belirgin burun, mikrosefali, mikrognati ve küçük dişleri vardı. Ciltte hipo ve hiperpigmentasyon alanları, kutis marmorata ve birkaç adet cafe au lait lekesi vardı. Anne ve babası 1. dereceden kuzendi. Baba boyu 177.5 cm (0.2 SDS), anne boyu 159 cm (-0.7 SDS) idi ve hedef boy 161.8 cm (-0.2 SDS) idi. Kız kardeşi 9 aylıkken başvurdu, boyu 50.1 cm (-7.1 SDS), vücut ağırlığı 3.8 kg (-6.3 SDS) ve baş çevresi 33.5 cm (-8.1 SDS) idi. 1135 gram (-2.5 SDS) ağırlığında 33. gestasyonel haftada doğmuştu. Rutin laboratuvar incelemeleri, serum serbest triiodotronin, serbest tiroksin, tiroid stimule edici hormon, insülin benzeri büyüme faktörü 1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 düzeyleri normaldi.

Genetik analiz ile her iki kardeşte homozigot pericentrin mutation c.3109G>T, p.Glu1037 nu gösterildi. Anne ve baba bu mutasyon için heterozigot idi.

MPOD II de ağır intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali ve spesifik yüz görünümü ile karakterizedir ve bu bozukluğu olan hastaların serebrovasküler anormallik açısından taranması gereklidir.

(P-25) NADİR BİR GENODERMATOZ : H SENDROMU

Özlem SEZER¹, Düriye Sıla KARAGÖZ ÖZEN², Mehmet Derya DEMİRAĞ³, İsmail TOTO², Hacer Pınar ÖZTÜRK², Fatih TOY⁴, A. Gulhan ERCAN SENCİCEK⁴, Ahmet Okay CAĞLAYAN^{5, 3},

¹SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ, SAMSUN, TÜRKİYE, ²SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, SAMSUN, TÜRKİYE, ³SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ BÖLÜMÜ, SAMSUN, TÜRKİYE, ⁴YALE TIP FAKÜLTESİ, NÖROGENETİK BÖLÜMÜ, NEW HAVEN, CONNECTICUT, A.B.D, ⁵T.C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE,

H-Sendromu (OMIM # 602782) ilk olarak 2008 yılında tanımlanan multisistemik tutulumlu, başlıca kutanöz hiperpigmentasyon, hipertrikozis, hepatosplenomegali, işitme kaybı, kalp anomalileri, hipogonadizm, kısa boy, hiperglisemi (insülin bağımlı diabetes mellitus) ve hallux valgus/fleksiyon kontraktürleri ile karakterize otozomal resesif kalıtmı nadir bir genodermatozdur. Solute carrier family 29 (SLC29A3) genindeki mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır. H-Sendromunun karakteristik klinik özelliklerine sahip, 23 yaşında bayan hasta, H-Sendromu tanısıyla Tıbbi Genetik Polikliniğimize; molekül test ile klinik tanının doğrulanması, klinik takip ve destek tedavi programının düzenlenmesi ve uygun genetik danışma alabilmesi için yönlendirilmiştir.

Klinik muayene yapıldı. İlgili tetkikler ve görüntüleme yöntemleri planlandı. SLC29A3 geninin tüm kodlayıcı eksonları dizilendi.

Alt ve üst ekstremitte cildinde dizler ve dirsekler dışında kalan bölgelerde ve gövdede kutanöz hiperpigmentasyon Alt ekstremitte proksimalinde bilateral hipertrikoz Hepatosplenomegali(splenomegali) Bilateral sensorinoral işitme kaybı, Kalp anomalileri, Hiperglisemi (insülin bağımlı diabetes mellitus) Hallux valgus/fleksiyon kontraktürleri(bilateral ellerde ve ayaklarda fleksiyon kontraktürleri) SLC29A3 geni ekzon sekansında SLC29A3 de prematür stop kodonuna (p.Y428 *) neden olan homozigot nonsense mutasyon saptandı.

H sendromu, multisistem tutulumu nedeniyle multidisipliner yaklaşım gerektiren nadir bir genetik hastalıktır. Molekül genetik test tanıyı doğrulamak, uygun genetik danışma verebilmek ve daha sonraki gebelikler için prenatal tanı olasılıkları sağlayabilmek için önemlidir. Şimdiye kadar Türkiye’ den bizim olgumuz dışında bildirilen 2 olgu bulunmaktadır. Dünyada 100 den fazla hasta ve SLC29A3 geninde 20 mutasyon tanılanmıştır. Literatür verileri eşliğinde nadir gözlenen olgumuzu klinik bulguları ile bulunan mutasyonu tartışmak için sunmayı uygun bulduk.

(P-26) NADİR GÖRÜLEN KONJENİTAL JENARALİZE LİPODİSTROFİ (BERARDİNELLİ-SEİP SENDROMU) OLGUSU

Seda BAYKAL OĞUZ¹, Uğur ÜNLÜTÜRK¹, Selçuk DAĞDELEN¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı ,

Lipodistrofiler heterojen bir grup hastalık olup yağ dokusunun selektif kaybı ve eşlik eden insülin direnci ile karakterizedir. Konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital jeneralize lipodistrofi (Berardinelli-Seip sendromu) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Burada kliniğimizde izlemekte olduğumuz Berardinelli Seip sendromlu bir olgu sunulmaktadır.

22 yaşında erkek hasta kontrol amacıyla polikliniğimize başvurdu. Üç yaşındayken, ailesinin ilk çocuğunda konjenital lipodistrofi tanısı olması nedeniyle araştırılmış, BCSL2 geninde (seipin) homozigot mutasyon tespit edilerek Berardinelli-Seip sendromu tanısı konulmuştu. Anne baba arasında 3. dereceden akrabalık vardı. Erken çocukluk döneminde yaşitlarına göre boy uzaması ve kemik yaşı önde seyretmişti. Hafif mental retardasyonu mevcuttu.

Fizik muayenesinde akromegaloid yüz görünümü, kaslı vücut yapısı, akantozis nigrikans ve el-ayaklarda yağ yastıklarında kayıp saptandı. Laboratuvar değerlendirmede hipertrigliseridemi saptanmadı. Karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hepatobiliyer US görüntülemeye hepatosplenomegali tespit edildi. Karaciğerde steatoza sekonder ekojenite artışı mevcuttu. Oral glukoz tolerans testinde (75 gr) 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz değerleri sırasıyla 88, 111, 120, 92, 93 mg/dL ve insülin düzeyleri sırasıyla 27, 159, 241, 116, 178 uIU/mL olarak bulundu.

Berardinelli-Seip sendromu olguları yenidoğan döneminde adipöz dokunun yokluğu ile fark edilebilir, ancak olgumuzun tanısı 3 yaşındayken aile öyküsü nedeniyle konulabilmiştir. Olgumuzda olduğu gibi erken çocukluk döneminde hızlı boy uzaması ve kemik yaşının ileri olması dikkat çekicidir. Geç çocukluk döneminden itibaren akantozis nigrikans meydana gelir. Yağlı karaciğere bağlı hepatomegali ve splenomegali sıktır. Akromegalik görünüm dikkat çekicidir. Olgumuzda da bu bulgular mevcuttu. Hipertrofik kardiyomyopati ve olgumuzda da olduğu gibi hafif mental retardasyon bildirilmiştir. Ciddi hipertrigliseridemi görülebilir, ancak olgumuzda saptanmamıştır. Adölesan dönemde veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyabet gelişebilmektedir.

(P-27) NON GENETIC FACTORS ALTERING BIRTH AND FERTILITY RATES

Dilara CELEBI^{1, 2},

¹Bahceci BIH IVF Centar,

The purpose of this project to understand Bosnian war how effected the fertility and birth rates

I have selected two countries namely Bosnia and Herzegovina and Turkey. I have researched and analyzed state instittude of statistics result

Turkey has a higher BMI score for females compared to Bosnia and Herzegovina but the difference is only 1,9 points in BMI scores. Both countries fall into the average weight category in the index which is above underweight and above overweight and obese category,• Total fertility rates of Turkey and Bosnia and Herzegovina shows that Turkey has 0,86 more higher fertility rates in average when compared with Bosnia and Herzegovina from year 2011 to 2014.

The lower fertility rates may be due to the negative agents on the adults but also post war trauma on Bosnians. The pronounced reduction in fertility can be linked to particular circumstances in Bosnia and Herzegovina following the war and subsequent economic stagnation and instability accompanying changes in societal behavior.

(P-28) OBEZİTENİN NADİR BİR NEDENİ: ROHHAD SENDROMU

G l y CAN YILMAZ¹, Cengiz KARA¹, Filiz SERDARO LU², Haydar Ali TA DEMİR³, Murat AYDIN¹,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Nörolojisi Bilim Dalı, ³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Nörolojisi Bilim Dalı ,

ROHHAD sendromu hızlı başlangıçlı obezite (RO), hipoventilasyon (H), hipotalamik (H) ve otonom disfonksiyon (AD) birlikteliği olan nadir bir sendromdur. Nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Hızlı kilo alımı genellikle 2-3 ya tan sonra ba lar, daha ileri ya larda hipoventilasyon eklenir. Burada çok erken dönemde hipoventilasyon, ardından ilerleyici nörolojik bozulma ve obezite gelişen ve bir buçuk yaşında tanı alan bir olgu sunulmuştur.

Be  aylık iken ani solunum durması nedeniyle hipoksik ensefalopati ve sonrasında ilerleyici nörolojik bozulma ve epilepsi geliştiren, trakeostomi açılan ve solunum desteği ile izlenen erkek hasta, 1,5 yaşında iken son birkaç ayda aniden ba layan obezite yönünden değerlendirildi. Antiepileptik ilaçlar yanı sıra kabızlık için tedavi alıyordu. Ağırlık 15 kg (+1,4 SD), boy 82 cm (-1,0 SD) ve VKİ 22,3 (+3,1 SD) idi. Spontan solunum sayısı 6-10/dk ve kalp hızı 45-55/dk arasında de i iyordu. Spastik kuadriplejik olan hastanın ışık refleksi alınamıyordu. Yanaklarında aralıklı gözlenen hiperemi mevcuttu. Beyin MR'ında yaygın kortikal ve beyaz cevher atrofisi saptandı. Laboratuvar incelemelerinde serum Na 150 mEq/l, idrar dansite 1003, serum ozmolaritesi 310 mOsm/kg ve idrar ozmolaritesi 101 mOsm/kg saptanan ve desmopressin uygulamasına yanıt alınan hastaya santral diyabetes insipidus tanısı kondu. Steroid kullanımı olmadığı halde serum ACTH düzeyi < 5 pg/ml ve kortizol 1,01  g/dl idi ve hidrokortizon tedavisi ba landı. Diğer hipofiz fonksiyonları normaldi. Tüm bulgular (obezite, hipofiz hormon eksiklikleri, hipoventilasyon, bradikardi, ışık refleksinin olmaması, kabızlık) bir arada değerlendirildiğinde, hastaya ROHHAD sendromu tanısı kondu.

Hızlı gelişen obezite ve hipofiz hormon eksiklikleri olan  ocuklarda ROHHAD sendromu akılda tutulmalıdır. Bu  ocuklarda hipoventilasyon ve otonomik disfonksiyon gibi eşlik edebilecek bulgular açısından dikkatli olunmalıdır.

(P-29) OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA: OLGU SUNUMU

Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY¹, Banu ŞARER YÜREKLİ², Hatice ÖZİŞİK², Halit DİRİ³,

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye , ²Ege Üniversitesi Endokrinoloji Bölümü, İzmir, Türkiye , ³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye ,

Osteogenezis imperfekta 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 gelişir.

41 yaşında kadın hastanın öyküsünde osteogenezis imperfecta tanısı aldığı 4 kez kırığı olduğu öğrenildi. Çocuklarında da osteogenezis imperfecta tanısı mevcuttu. Hastaya yılda 1 kez olmak üzere toplam 2 kez zoledronik asit uygulandığı görüldü. Hastanın kliniği sorgulandığında zoledronik asit tedavi sonrası yeni kırığının olmadığı ve ağrılarının azaldığı öğrenildi. Fizik muayenede mavi skleraları mevcuttu (Resim 1).

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde AST: 20U/L ALT: 22 U/L ALP: 81 Ca: 8.8 mg/dL P: 3.0 mg/dL 25 OH vitamin D: 35 ng/mL TSH: 0.995µIU/mL FT4: 1.26 ng/dL PTH: 40.81 pg/mL. Zoledronik asit öncesi DEXA lomber total T skoru:-2,9 Z skoru :-2,7 zoledronik asit 2.uygulamadan 1 yıl sonrası DEXA: lomber total T skoru: -2.5 Z skoru:-2.2 olarak bulundu. Hastaya 3. doz zoledronik asit uygulandı.

Osteogenezis imperfekta olgularının tedavisinde hedef; kırıkları ve ağrıyı azaltmak, uzun dönem kemik deformitelerini önleyerek kişinin fonksiyonel kapasitesini artırmak ve mobilizasyonunu sağlamaktır. Zoledronik asit tedavisi alan olgumuz da son dönemde yeni kırık oluşumu gözlenmedi. Osteogenezis imperfekta olgularında ilaç uyumu da düşünülerek bifosfonat tedavisinde zoledronik asit uygun hastalarda bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir.

(P-30) P450 OKSİDOREDÜKTAZ GENİNDE YENİ MUTASYONA BAĞLI GELİŞEN 46,XX CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU

**Melek YILDIZ¹, Alper GEZDİRİCİ², Banu AYDIN¹, Hasan ÖNAL¹,
Abdurrahman AKGÜN¹, Beyza Belde DOĞAN¹, Teoman AKÇAY¹,**

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Ve Metabolizma Bölümü, İstanbul, ²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul,

P450 oksidoredüktaz (POR) enzim eksikliği, konjenital adrenal hiperplazinin nadir bir nedeni olup steroidojenik enzim aktivitelerinde kombine veya parsiyel bozukluklar ile karakterizedir. Cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açmasının yanı sıra Antley-Bixler sendromu ile birlikte de görülebilir.

Bu olgu sunumunda kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuran, adrenal yetersizlik ve iskelet sistemi anomalileri saptanan Antley-Bixler sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

On iki günlükken cinsiyet gelişim bozukluğu nedeniyle başvuran hastanın, 38. gestasyon haftasında sezeryan ile 2400 g ağırlığında SGA olarak doğduğu, prenatal izleminde annede ses kalınlaşması dışında özellik saptanmadığı ve ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunmadığı öğrenildi. Başvurusunda ağırlığı 2350 g (-1,99 SDS), boyu 49 cm (-0,12 SDS), baş çevresi 32,5 cm (-1,47 SDS) olan hastanın dış genitalyası Prader evre 3 ile uyumlu, fallus 1 cm idi ve bilateral ele gelen gonad yoktu. Göz küreleri belirgin, alın çıkık, kulaklar displastik, her iki üst ekstremitede kontraktür ve sol koanal stenoz mevcuttu. Tetkiklerinde adrenal yetersizliği saptanan hastanın, standart doz ACTH uyarı testine pik kortizol (6mcg/dl) yanıtı düşük, pik 17-OH progesteron (50ng/ml) yanıtı ise yüksekti. Pelvik USG’de bilateral over lojunda kist saptandı. Karyotipi 46,XX saptanan hastada bu bulgularla POR eksikliği ve Antley-Bixler sendromu düşünüldü. Moleküler genetik analiz sonucunda POR geninde daha önce tanımlanmamış birleşik heterozigot mutasyon IVS3-1 G>A (c.238-1 G>A)/c.929_937delTCTCGGACT saptandı. Hastanın anne ve babasında bu mutasyonlar heterozigot olarak mevcuttu.

P450 oksidoredüktaz enzim eksikliği, maternal virilizasyon öyküsü olan konjenital adrenal hiperplazi olgularında akla gelmeli, iskelet sistemi bulguları açısından olgu değerlendirilmelidir.

(P-31) PRİMER HİPOGONADİZM BULGULARI İLE BAŞVURAN HASTADA, KLINEFELTER SENDROMU VE KOİNSİDENTAL SAPTANAN YENİ KROMOZOMAL İNS(6;7)(Q13:P22) ANOMALİSİ

Ömercan TOPALOĞLU¹, Bahri EVREN¹, Emine Yaşar², İbrahim ŞAHİN¹,

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, ²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı,

Klinefelter sendromuna farklı genetik bozuklukların eşlik edebileceğini göstermek amacıyla olgumuzu tanımladık.

18 yaşında erkek hasta agresif davranış, öğrenme güçlüğü, kilo alamama, boy uzaması, sakal çıkmaması ve erektil disfonksiyon şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Epilepsi tanısıyla valproik asit tedavisi alıyordu. Hastanın fizik bakışında boy:187 cm, vücut ağırlığı:73.4kg, VKİ:21kg/m², kulaç boyu:192cm, üst vücut yarımı:91cm, alt vücut yarımı:96cm, pubis-tepe/pubis-yer oranı <1 olarak ölçüldü. Vital bulguları normal olan hastada hafif mental retardasyon gözlemlendi. Testisleri küçük ve yerinde palpe edildi; penis boyu 2,5 cm olarak ölçüldü. Hastanın muayenesinde sakal mevcut değildi, aksiller ve pübik kıllanması azalmıştı. Jinekomasti saptanmadı. Midsistolik üfürümü olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Anne boyunun 162 cm, baba boyunun 175 cm olduğu öğrenildi. Hastada bu semptom ve bulgularla hipogonadizm ön plânda düşünülmedi ve tetkik edildi.

Kan sayımı ve biyokimyasal değerleri normal olan hastanın, FSH:55.95mIU/mL, LH:8.64mIU/mL, total testosteron:2.42ng/mL, IGF-1:436ng/mL saptandı. Skrotal ultrasonografide sağ testis (15*10mm) ve sol testis (15*15mm) küçük ölçüldü. Karyotip analizinde ekstra X kromozomu (47,XXY) ve ins(6;7)(q13:p22) saptandı. Androjen reseptörü Ekzon 1 bölgesinin dizi analizinde, CAG tekrar sayısı 22 (normal: 12-30) saptandı. Hasta Klinefelter sendromu olarak kabul edildi. Göğüs ağrısı sebebiyle yapılan ekokardiyografide mitral kapak prolapsusu (MVP) saptandı. Hastaya genetik danışmanlık verildi ve fertilité ile ilgili bilgilendirildi. Sekonder seks karakteristikleri için testosteron başlandı.

Bildiğimiz kadarıyla, vakamız ins(6;7)(q13:p22) saptanan ilk Klinefelter hastasıdır. Bu insersiyonun klinik implikasyonu henüz kesinleşmemiştir.

(P-32) PROP1 MUTASYONUNA BAĞLI ÇOKLU ÖN HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

Ahu PAKETÇİ¹, Sezer ACAR¹, Korcan DEMİR¹, Ayhan ABACI¹, Ece BÖBER¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji BD,

PROP1 mutasyonları sendromik olmayan çoklu ön hipofiz hormon eksikliğinin en sık görülen nedenidir; büyüme hormonu (BH), prolaktin, TSH ve gonadotropin eksikliğine neden olur.

Büyüme geriliği ve anormal tiroid hormon sonuçları ile kliniğimize yönlendirilen üç yaş üç aylık kız hastanın zamanında 3200 g doğduğu, öz ve soy geçmişinde bir özellik olmadığı öğrenildi. Ağırlığı 10,9 kg (-2,54 SDS), boy 80,4 cm (-3,38 SDS), baş çevresi 48,3 cm (-0,57 SDS), puberte Tanner Evre1 olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar incelemesinde TSH 1,99 µIU/mL (0,4-5,0 µIU/mL), sT3 2,66 pg/mL (1,57-4,71 pg/mL), sT4 0,62 ng/dL (0,8-1,9 ng/dL), kortizol 6,42 µg/dL (5-25 µg/dL), çölyak antikorları negatif saptandı. Hipofiz MRG normal olarak raporlandı. Santral hipotiroidi tanısıyla L-tiroksin tedavisi başlandı. Ötiroid durumda yapılan uyarı testlerinde BH yanıtı yetersiz, kortizol yanıtı normal olarak değerlendirildi; büyüme hormon tedavisi başlandı. Takvim yaşı 12 yaş 6 ay (kemik yaşı 12 yaş) iken puberteye girmemiş durumda olan olguda serum prolaktin 2,15 ng/mL (3,8-26,7 ng/mL), LH 0,31 mIU/L ve FSH 0,27 mIU/L olarak saptandı. LHRH testinde hipogonadotropik hipogonadizm ile uyumlu yanıt alındı (zirve LH 0,4mIU/L) ve östrojen tedavisi başlandı. Bazal kortizol düzeyinin düşük saptanması nedeniyle yapılan düşük doz ACTH testinde kortizol yanıtları yetersiz olduğundan santral adrenal yetmezlik tanısıyla hidrokortizon tedavisi eklendi. Kontrol MRG ile hipofiz bezi uzunluğu 4 mm bulundu. PROP1 analizinde 2. ekzonda daha önce bildirilmiş, homozigot c.301_302delAG (p.Leu102Cysfs*8) mutasyonu saptandı.

PROP1 mutasyonu öncelikle tirotrop, laktotrop, gonadotrop ve somatotrop hücreleri etkiler. ACTH eksikliği varyasyonlar gösterir. Etiyolojinin aydınlatılmasında moleküler genetik analizler önemlidir.

(P-33) SCHMİD TİPİ METAFİZYEL KONDRODİSPLAZİ VE COL10A1 MUTASYONU

Emine Ayça CİMBEK¹, Yaşar ŞEN², Aşkın ŞEN³, Sevil ARI YUCA², Fuat BUĞRUL²,

¹SBÜ. VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ²SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ³FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Schmid Tipi Kondrodizplazi (MCDS) kısa boy, genişlemiş büyüme plakları ve uzun kemiklerde eğrilme ile karakterize olup otozomal dominant COL10A1 mutasyonlarından kaynaklanır.

Burada COL10A1 geninde mutasyon saptanan MCDS tanılı bir olgu sunulmuştur.

4 yaş 7 aylık erkek hasta bacaklarda eğrilik ve boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Annede benzer öykü mevcuttu. Vücut ağırlığı 21,6 kg (75-90p) ve boyu 75 cm (<3p) (-2 SDS) idi. Belirgin o-bain deformitesi mevcuttu. Ca, P, ALP, PTH ve 25 OH DVvit düzeyleri normaldi. Radyolojik bulgular MCDS ile uyumlu idi. Yapılan genetik analiz sonucunda COL10A1 geninde p.W651*(C.1952G>A)(Heterozigot) mutasyonu saptandı. MCDS tanısı konuldu.

COL10A1 geninde mutasyon saptanan MCDS olgusu nadir görülmesi sebebiyle sunulmuştur.

(P-34) SECKEL SENDROMLU OLGU SUNUMU

Hatice ÖZİŞİK¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Samim ÖZEN², Füsun SAYGILI¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir,

Seckel sendromu boy kısalığı, mikrosefali, çıkık burun (gaga burun) ve tipik yüz görünümü ile karakterize otozomal resesif kalıtmalı bir hastalıktır. Etkilenmiş bireylerde kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve santral sinir sistemi anomalileri de eşlik edebilir. Başlıca 3. ve 18. kromozomda olmak üzere farklı genlerdeki DNA hasarları tespit edilebilir. Genetik heterojenitesi ve kolay tanınabilen morfolojik özellikleri nedeniyle tanı sıklıkla klinik olarak konulmaktadır.

19 yaş kadın hasta, 15 yaşında pediatriye başvurduğunda tipik yüz görünümü ve klinik özellikleri nedeni ile Seckel Sendromu tanısı almış. İzlemede tip 1 DM gelişen hasta takip amacıyla kliniğimize başvurdu.

Fizik muayenesinde kuş gagası görünümünde burun, yassı alın, mikrognati, yüksek damak, üçgen dar yüz görünümü, büyük kulak kepçesi mevcuttu. Boy: 136 cm, kilo:40 kg, BMI: 21.63 kg/m² saptandı. Klinodaktili, tırnak distrofisi ve mental retardasyon izlendi. Kardiyak muayenede pulmoner odakta sistolik ejeksiyon üfürümü vardı, batin muayenesinde hepatosplenomegalisi yoktu. Akraba evliliği öyküsü yoktu. Metformin 500 2x1, pioglitazon 15 mg 2x1, lispro insülin 3x9 ünite, glargin insülin 16 ünite almaktaydı. Adetleri düzenliydi. Laboratuvar tetkiklerinde APG:101 mg/dL, Hba1c:%8.6, B12:176 pg/ml(197-866), hipofizer hormonları ve diğer testleri normal olarak saptandı. ACTH 11.3 pg/mL (<46), kortizol 9.59 µg/dL (4.82-19.5) olduğu için bakılan synacthene kortizol yanıtı normal saptandı. Ötiroid hashimoto tiroiditi mevcuttu. EKO'da ASD secundum 6-7 mm saptandı. Hastaya B12 vitamini replasmanı başlandı, pioglitazon tedavisi kesildi, insülin dozları artırıldı. Son takipte Hba1c:%6.6 olarak geldi.

Seckel sendromu nadir, klinik ve genetik olarak heterojen, kalıtsal bir gelişim bozukluğudur. Genetik heterojenite gösterdiği için moleküler prenatal tanısı zordur. Endokrin, kardiyak, gastrointestinal, hematolojik sistemlerde tutulum olabilir.

(P-35) SEMPTOMATİK HİPERGLİSEMİ İLE BAŞVURAN ATİPİK MUTASYON SAPTANAN MONOGENİK DİYABET OLGUSU

Ömercan TOPALOĞLU¹, Bahri EVREN¹, İbrahim ŞAHİN¹,

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,

Tip 1 veya tip 2 diyabetin klasik klinik bulgularıyla tam olarak örtüşmeyen genç diyabetiklerde MODY açısından uygun genetik analizin yapılması gerekliliğini vurgulamak için bu olguyu tanımlıyoruz.

18 yaşında kadın hasta ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, halsizlik ve kilo kaybı (1 ayda 58kg'den 51kg'ye düşmüş) şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Bilinen kronik hastalığı veya sürekli ilaç kullanımı olmayan hastanın annesinde tip 2 diyabet mevcuttu. Fizik muayenesinde; vital bulguları stabil ve genel sistem muayeneleri olağan saptandı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; APG:261mg/dL, HbA1C:%9.58, C-peptit düzeyi 0.9ng/mL, idrar ketonu ve glukozu pozitif, kan sayımı ve diğer biyokimyasal parametreler olağan saptandı.

Hastanın yaşı ve klinik bulguları itibarıyla öncelikle tip 1 diyabet düşünüldü. Hastanın kan şekeri yakından takip edilerek hastaya 3x8ünite aspart ve 1x12ünite detemir insülin başlandı ve kan şekeri stabilize edildi. Tanı koymak için bakılan Anti-GAD ve Anti-insülin antikorları negatif saptandı. Otoantikorların yokluğu ve ailede diyabet öyküsü sebebiyle 'maturity onset diabetes of the young' (MODY) açısından genetik tetkikleri yapıldı. 'Hepatocyte nuclear factor 1α' (HNF-1α) geninde Ile27Leu/Ser487Asn bileşik heterozigot mutasyonu saptandı ve MODY 3 tanısı koyuldu.

HNF-1α defekti ile ortaya çıkan MODY tip 3, en sık görülen MODY tipidir ve tüm MODY vakalarının %52'sini oluşturmaktadır. HNF-1α geninde çok çeşitli mutasyonlar saptanmıştır ve saptanan mutasyonun çeşidine göre hastanın klinik bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Bizim hastamızda HNF-1α geninde saptanan Ile27Leu/Ser487Asn bileşik heterozigot mutasyonu, bildiğimiz kadarıyla literatürde MODY 3 tanılı hastalarda saptanan ilk bileşik heterozigot mutasyondur. Bu mutasyon da hastalığın daha agresif seyretmesine neden olmuş olabilir.

(P-36) SHOX GEN DELESYONU SAPTANAN LERİ-WEİLL DİSKONDROSTEOZİS OLGUSU

Emel Hatun AYTAÇ KAPLAN¹, Mehmet KESKİN¹, Melda MELİK¹,

¹Gaziantep Üniversitesi,

Boy kısalığı, çocuk endokrin polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden birisidir. Kısa boy genel populasyonun %2-3'ünü etkilemektedir. Short Stature Homeobox (SHOX) geni , X ve Y kromozomlarının kısa kollarının psödootozomal bölgelerinde yer almaktadır. Gendeki delesyonlar veya mutasyonlar, Turner Sendromu, idyopatik boy kısalığı ve Leri-Weill Diskondrosteozu (LWD)'na neden olmaktadır. Burada kliniğimize boy kısalığı ile başvuran ve LWD bulguları olması sebebiyle yapılan genetik araştırmada SHOX gen delesyonu saptanan bir olguyu sunduk.

4 yaş 3 aylık kız hasta. Boy kısalığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde kollarda kısalık ve eğrilik fark edildi.

Boy: 96 cm (3-10 p/-1,47 sds), Vücut ağırlığı 15,3 kg(25-50 p, -0,43 sds) ölçüldü. Ekstremité ölçümlerinde sağ üst kol 13 cm, sağ ön kol 13 cm, sol üst kol 10,5 cm, sağ ön kol 10 cm olarak ölçüldü. Kulaç mesafesi 92 cm idi. Her iki ön kolda dışa yaylanma mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, troit fonksiyon testlerinde özellik yoktu. Çekilen üst ekstremité grafilerinde madelung deformitesi gözlemlendi. Mevcut bulgular ile hastada LWD düşünüldü. Karyotip analizi 46 XX saptandı. İleri genetik inceleme yapılan hastada SHOX (Xp22.3) gen delesyonu tespit edildi.

LWD bulguları olup SHOX gen delesyonu saptanan olgumuzu sunarak genetik incelemelerin boy kısalığı etyolojisindeki önemini vurgulamak istedik.

(P-37) SIRTINDA ENİNE SİTRİALAR İLE BAŞVURAN MARFAN SENDROMU OLGU SUNUMU

Hüseyin ANIL KORKMAZ¹

¹Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye.,

Marfan sendromu fibrilin geni mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Bağ doku ile ilişkili kalp, göz, iskelet, akciğer ve merkez sinir sistemini tutar.

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan kız olgu boy uzunluğu, 6 aydan uzun süren eklem ağrıları ve sırtında enine sitriaları olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Aile öyküsünden iki dayısının çok uzun boylu ve uzun ekstremiteleri olduğu öğrenildi. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden sezeryan ile otuzsekizinci gestasyon haftasında 4000 gram doğan 12 yaş 8 aylık kız olgunun fizik muayenesinde; Boy: 182.3 cm (>97p), Boy SDS: 3.92 , Ağırlık: 67.1 kg (75-90p), Ağırlık SDS:1.75, vücut kitle indeksi: 20.19, vücut kitle indeksi SDS:0,54, kulaç uzunluğu: 186 cm (>97p), kulaç uzunluğu SDS: 4.5 saptandı. Uzun yüz görünümü olan olgunun fizik incelemesinde, yüksek damak, uzun kol ve bacaklar, dorsal bölgede mor-erguvani renkte enine sitrialar, araknodaktili, genu rekurvatum, eklem laksitesi, hipermobilité, pes planus, skolyoz ve pektus ekskavatum saptandı. Olgunun hipermobilité açısından bakılan Beighton skoru: 7/9 ve pubertesi; Tanner evre 4 saptandı.

Boy uzunluğuna yönelik yapılan incelemelerinde, tam kan sayımı, biyokimyasal analizi, tiroid fonksiyon testleri ve pubertal hormon testleri normal saptandı. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri 0 ile +1 SDS arasında saptandı. Pediatri kardiyoloji bölümü tarafından yapılan ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu saptandı. Lens subluksasyonu açısından yapılan göz muayenesi normal saptandı.

Bu çalışmada uzun boyu ve sırtında enine sitriaları olan marfan sendromu tanısı konan kız olgu sunulmuştur. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır.

(P-38) SUBKLİNİK ENDOKRİNOLOJİK BULGULARLA GELEN İKİ FARKLI OLGUDA TANISAL YAKLAŞIM

Ayça TÖREL ERGÜR¹, Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ¹,

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

Hipoparatiroidi, timus aplazisi, fasiyal dismorfizm ve kardiyovasküler anomaliler ile karakterize olan Di George Sendromu'nda (DGS) olguların inkomplet formu subklinik endokrin problemlerle karşımıza çıkabilmekte ve bu durumda tanının konulamamasına yol açmaktadır.

Olgu 1: Sağlıklı, aralarında akrabalık olmayan anne-babadan doğan 2 yaşında kız hasta Fallot tetralojisi tanısı ile anjiyografi öncesi yapılan biyokimyasal değerlendirmesinde hafif hipokalsemi saptanarak tarafımıza danışıldı. Hastanın antropometrik ölçümleri yaşına uygundu. Fizik muayenede peroral siyanoz, hafif hipertelorizm, yüksek damak, ayak başparmağında minör anomali dışında patolojik bulgu yoktu. Biyokimyasal ve hormonal değerlendirmesinde sınırda düşük kalsiyum ve parathormon, yüksek TSH saptanan olgunun direk akciğer grafisinde timus dokusu izlenmedi. İmmunolojik değerlendirmede CD3, CD4, CD8, CD19 değerleri düşük, total kompleman düzeyi, kantitatif immunoglobulin seviyeleri, in vitro lenfosit transformasyon testleri normaldi. Olgu 2: Sağlıklı, aralarında akrabalık olmayan anne-babadan miadında 3200 gr doğan 31 günlük kız hasta TSH yüksekliği nedeniyle tarafımıza danışıldı. Antropometrik verileri yaşına uygun olan olgunun fizik muayenesinde yumru ayak, düşük kulak, mikrognati ve yüksek damak mevcuttu. Laboratuvar değerlendirmesinde sınırda düşük kalsiyum ve yüksek TSH olan olgunun ekokardiyografisinde ASD sekundum, renal ultrasonografisinde bilateral hidronefroz saptandı. Direk grafisinde timus bezi izlendi.

Her iki olguya da DOUBLE FISH analizi yapıldı. Olgu 1: Heterozigot 22q11 mutasyonu saptanarak hastaya inkomplete DGS tanısı kondu. Olgu 2: Homozigot 22q11 delesyonu saptanarak hastaya DGS tanısı kondu.

Silik endokrinolojik bulguları olan inkomplet DGS'li olgularda şüphelenildiği an için DOUBLE FISH genetik analiz yapılması önem taşır. Böylece bu olguları gelecekte bekleyen daha ciddi sorunlar için (transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı gibi) daha önceden önlem alınmasını sağlanacaktır.

(P-39) SÜLFONİLÜRE YANITLI MODY'YE YOL AÇAN, DAHA ÖNCE TANIMLANMAMIŞ, DE NOVO, YANLIŞ ANLAMLI (MİSSENSE) HNF4A MUTASYONU

Sezer ACAR¹, Ayhan ABACI¹, Korcan DEMİR¹, Taha Reşid ÖZDEMİR², Berk ÖZYILMAZ², Ece BÖBER³,

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI, ²Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, ³OKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI,

MODY (Maturity-onset diabetes of the young), 25 yaşından önce başlayan ve otozomal dominant kalıtılan monogenik diyabettir. Heterozigot HNF4A (hepatocyte nuclear factor 4A) mutasyonu nadir görülen MODY alt tiplerinden biridir.

On dört yaşındaki kız olgu, son altı aydır halsizlik, yorgunluk ve sık idrara çıkma nedeniyle ile başvurdu. Miadında, sezeryan ile 5500 gr (4,9 SDS) olarak doğduğu ve yenidoğan döneminde hipoglisemisinin olmadığı öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık ve diyabet öyküsü yoktu. Muayenesinde ağırlığı 64,7 kg (1,16 SDS), boyu 163 cm (0,29 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 24 kg/m² (1,18 SDS) olarak ölçüldü. Akantozis nigrikans, stria saptanmadı. Laboratuvarında, açlık venöz glukoz 188 mg/dL (normal 60-100 mg/dL), C-peptid 1,66 ng/mL (normal 0,9-7,1 ng/mL), glikozile hemoglobin (HbA1c) %8,8 (normal %4-6,0), lipid paneli normal, idrarda keton negatif, glukozüri 2+ olarak saptandı. Diyabet ile ilişkili otoantikorlar negatifti. MODY ön tanısı ile bazal (0,2 IU/kg, insülin glarjin) insülin tedavisi başlandı. Bu tedavi ile kan şekerleri normal aralıkta seyretti ve hipoglisemi saptanmadı. HbA1c değerleri % 6,3'e geriledi.

Genetik analizinde HNF4A geninde daha önce tanımlanmamış de novo p.C93Y (c.G278A) heterozigot mutasyon saptandı. MODY tip 1 tanısı konulan olgunun insülin tedavisi kesilerek glibenklamid (5 mg/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci ayında açlık venöz glukoz 111 mg/dl, insülin 11 IU/mL, C-peptid 2,2 ng/mL, HbA1C % 5,8 olarak ölçüldü

MODY tipi ve tedavi şeklinin belirlenmesi açısından etiyolojiye yönelik moleküler analizler yapılmalıdır.

(P-40) TESTİKÜLER ADRENAL REST TÜMÖRÜ (TART) OLAN İKİ OLGU

Hatice ÖZİŞİK¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Ilgın YILDIRIM ŞİMŞİR¹, İlker ALTUN¹, Utku SOYALTIN¹, Ezgi GÜLER², Hüseyin ONAY³, Banu SARSIK KUMBARACI⁴, Füsün SAYGILI¹,

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

Testiküler adrenal rest tümör (TART), konjenital adrenal hiperplazili (KAH) erkek hastalarda testislerdeki adrenal kalıntılardan gelişebilen benign tümörlerdir. Literatürde nadir görüldüğü için tartışmak istedik.

Olgu 1 24 yaş erkek hasta KAH tanısı ile izlenirken 18 yaşından sonra hidrokortizon tedavisini kesmiş. Testiste kitle nedeni ile sağ radikal orşiektomi uygulanan olgunun patolojisi adrenogenital sendrom testiküler tümörü olarak gelmiş. Batın BT’de her iki sürrenal bezde 6 cm çapa ulaşan lezyonlar vardı. Fizik muayenede, boy:152 cm, kilo:47 kg, VKİ:20.3 kg/m², el parmaklarında kısalık mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde 17-OHP 122 ng/mL (0.6-3.3), ACTH 118 pg/mL(<46), serbest testosteron 34.4 pg/mL(57-178), DHEAS 378.4 µg/dL(85-690), kortizol 5.2 µg/dL saptandı. KAH mutasyon taramasında, bir allelde (heterozigot) I2 splice, diğer allelde (heterozigot) L307 frameshift mutasyonları saptandı. Skrotal USG’de sol testisin büyük bölümünü kaplayan mikst tipte kitlesel lezyon izlendi. Sürrenal bezdeki lezyonların KAH’ye bağlı olduğu düşünüldü. Deksametazon 0.75 mg 1x1 başlanan hasta halen takip edilmektedir.

Olgu 2 38 yaşında erkek hasta 35 yıldır addison tanısı ile takipliymiş. 2010’da sağ testis tümörü patolojisi leydig hücreli tümör olarak raporlanmış. Skrotal USG’de sol testiste 1 cm’den küçük multifokal kitle lezyonları saptandığı için testis biyopsisi yapılmış. Patolojisi adrenogenital sendromun testiküler tümörü olarak raporlanmış. Hidrokortizon 30 mg/gün replasman alıyor. Fizik muayenede boy:174, kilo:104, VKİ:34.4 kg/m². Laboratuvar tetkiklerinde 17-OHP 157 ng/mL (0.6-3.3), ACTH 194 pg/mL(<46), serbest testosteron 31.6 pg/mL(57-178), DHEAS 123.5 µg/dL (85-690), kortizol 2.14 µg/dL (4.82-19.5) saptandı.

TART sıklıkla bilateral yerleşimlidir (%83) ve çoğunluğu (%76) erişkin yaşta tanı almaktadır. Histopatolojik olarak Leydig hücre tümörü ile ayrımı zordur. KAH’larda TART saptamak için erken adolesan dönemden itibaren testiküler USG önemlidir ve akılda tutulmalıdır.

(P-41) TİP-1 DİYABETLİ BİR HASTADA HEPATİK GLİKOJENOZ: MAURIAC SENDROMU VS KONJENİTAL GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI?

**Ömercan TOPALOĞLU¹, Sibel DEMİRAL SEZER², Bilgin DEMİR³,
Abdullah Serkan YENER⁴,**

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, ²İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,

Vaka sunumumuzda, tip-1 diabetes mellituslu hastalarda, karaciğer enzim yüksekliğinin etiyolojisinin mutlaka ortaya konulması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

11 yıldır tip-1 diyabeti olan ve intensif insülin tedavisi alan 20 yaşında erkek hasta 3 gündür ishal ve kusma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Kronik hastalık öyküsü veya diyabet komplikasyonları mevcut değildi. Fizik muayenede; ateşi 37,6°C, nabız 138/dk, kan basıncı 86/40mm-Hg, vücut ağırlığı 45kg, boy 155cm, Cushingoid yüz yapısı ve hepatomegalisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri olağan saptandı.

Hastada venöz plazma glukozu:348mg/dL, idrar ketonu:2+ ve metabolik asidoz saptandı. Diyabetik ketoasidoz protokolü uygulandı. ALT(167U/L), AST(184U/L), GGT(180U/L), ALP(140U/L) değerleri yüksek saptandı. Yüksek karaciğer testleri sebebiyle yapılan abdomen ultrasonografisinde grade 1 hepatosteatoz ve hepatomegali saptandı. Diyabet kontrolünün kötü olması sebebiyle, hepatik glikojenoz olabileceği düşünüldü. Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde PAS(+) granüller saptandı. Gelişme geriliği, kötü kontrollü diyabet, hepatomegali ve hepatik glikojenoz bulgularıyla hastaya Mauriac sendromu tanısı koyuldu. Konjenital glikojen depo hastalığı tip-1(GDH-1)'i dışlamak için genetik analiz yapıldı. Glukoz-6-fosfataz geninde heterozigot mutasyon(17q21,p.R83C) saptandı; hasta taşıyıcı kabul edildi. Taşıyıcıların asemptomatik olduğu bilinmesine rağmen, bu mutasyon hepatik glikojenozla katkıda bulunmuş olabilir. Hastaya diyet ve medikal tedavi planlandı.

Tip-1 diyabet hastalarında, hepatik glikojenoz hepatomegali ve transaminaz yüksekliğine yol açabilir. Mauriac sendromunun ayırıcı tanısında, konjenital glikojenozlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

(P-42) YENİ BİR INSR MUTASYONUNA BAĞLI GELİŞEN RABSON MENDELHALL SENDROMU OLGUSU

Hale TUHAN¹, Serdar CEYLANER², Özlem NALBANTOĞLU³, Sezer ACAR¹, Ayhan ABACI¹, Ece BÖBER¹, Korcan DEMİR¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi , ²İntergen Genetik Tanı Merkezi, ³Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü,

Rabson Mendelhall Sendromu (RMS) otozomal resesif kalıtılan ve insülin reseptörü (INSR) geninde mutasyonlara bağlı olarak gelişen nadir bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulguları arasında ciddi insülin direncine bağlı gelişen diyabetes mellitus, akantozis nigrikans, incelmış deri, azalmış altı yağ dokusu ve büyüme geriliği yer alır. Akantozis nigrikans ile başvuran ve INSR geninde yeni bir mutasyon saptanan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Miadında 3500 gr doğan olgunun anne babası arasında 1. derece akraba evliliği mevcuttu. Fizik bakışında ağırlık 18,7 kg (-0,08 SDS), boy 98,7 cm (-2,03 SDS), vücut kitle indeksi 19,1 (1,1 SDS), dismorfik yüz görünümü, dental anomali, hipertrikoz, abdominal distansiyon, her iki aksiller bölgede, uyluk iç yüzünde ve boyunda daha belirgin olmak üzere tüm vucutta yaygın akantozis nigrikans saptandı.

Açlık kan şekeri 78 mg/dL, tokluk kan şekeri 102 mg/dL, açlık insulin düzeyi 129, 4 mU/L olan hastaya oral glukoz tolerans testi yapıldı, 120 dk. kan şekeri 144 mg/dL ve 120.dk insulini > 300 mU/L idi. INSR geninde daha önce bildirilmemiş ve işlev kaybına yol açtığı düşünülen IVS19+5G>A (c.3529+5G>A) mutasyonu saptandı. Aile taraması yapıldığında aynı mutasyon için anne, baba ve kardeşi heterozigot idi.

Leprechaunism ve RMS insulin reseptör geninde farklı mutasyonların neden olduğu otozomal resesif kalıtılan insulin direnci sendromlarıdır. İleri yaşta ve nispeten hafif bir klinik tablo ile başvuran hastanızda RMS olabileceği düşünülmüş olup, yapılan moleküler analizde INSR geninde yeni bir mutasyon saptanmıştır.

(P-43) TİROİD HORMON DİRENCİ P453A MUTASYONU

Aylin KILINÇ UĞURLU¹, Esra DÖĞER¹, Emine Demet AKBAŞ¹, Aysun BİDECİ¹, Orhun ÇAMURDAN¹, Peyami CİNAZ¹,

¹GAZİ ÜNİVERSİTESİ ,

Tiroid hormon direnci (THD), periferik dokularda tiroid hormonuna hücre membranı, metabolizması ya da nükleer reseptör düzeyinde duyarlılığın azalması ile karakterize bir hastalıktır. THRB gen mutasyonuna bağlı THD, guatr, sinüs taşikardisi, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve yüksek serbest T4 ve normal sınırlarda TSH düzeyleri ile klinik ve laboratuvara yansımaktadır.

10 yaşında kız çarpıntı, sinirlilik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Evlatlık olması nedeniyle öz ve soygeçmişi öğrenilemeyen hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 27 kg (3-10 p), boyu 132,8 cm (3-10 p), nabız: 84/dk, kan basıncı: 90/60 mmHg, Tiroid evre 1, pubertesi Tanner evre 2, aksilla negatifti. Yapılan tetkiklerinde TT3:2,4 ng/ml (0,9-2,3), sT3: 6,17 pg/ml (1,7-3,7) ,TT4:12,9 µg/dl (5,9-12,9), sT4:2,33 ng/dl (0,7-1,48), TSH: 3,29 µIU/ml, tiroglobulin:15,2 ng/ml (0,2-70), tiroid oto antikorları negatif saptandı. Tiroid ultrasonografisinde, tiroid bezi sağ lob 12x18x38 mm, sol lob 13x16x38 mm, parankim homojen görünümde, nodül yoktu. Tiroid hormon direnci düşünülen hastanın genetik analizinde THRB geninde 10. ekzonda P453A c.1357C>G mutasyonu heterozigot olarak tespit edildi. Takipte çarpıntı şikayeti devam eden ve taşikardisi saptanan hastaya β-bloker tedavisi başlandı.

THRB gen mutasyonları arasında 453 en sık görülen mutasyondur. Bizim vakamızda 10. ekzonda yer alan 453 kodonunda sitozin yerine guanin transversiyonuna bağlı prolin aminoasiti yerine alanin geçmesi sonucunda T3' ün reseptör afinitesi %17' ye düşmektedir. Literatürde P453A mutasyonu ile seyreden THD' li 6 vakanın 4 tanesi Türk kökenli olması dikkat çekicidir.

(P-44) TRİPLE A SENDROMUNDA YENİ TANIMLANAN BİR MUTASYON: İKİ KARDEŞ BİR KUZEN VAKA SUNUMU

İsmail DÜNDAR¹, Ayşehan AKINCI¹, Emine ÇAMTOSUN¹,

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BD, MALATYA,

Triple A sendromu (Allgrove sendromu) akalazya, alakriza, adrenal yetmezlik ve progresif nörolojik bozuklukla karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu sendromla ilişkili AAAS (Achalasia-Addisonianism-Alacrima syndrome) geni kromozom 12q13 bölgesinde bulunmaktadır (1). Burada Triple A sendromu tanısı alan ve genetik analizlerinde AAAS geninde yeni bir mutasyon tanımlanan ikisi kardeş diğeri kuzen olan üç olgu sunulmaktadır.

Sırayla yaşları 11 yaş 10 ay (kız), 7 yaş 4 ay (erkek kardeş), 7 yaş (kız kuzen) olan üç hasta yenidoğan döneminden beri gözyaşı azlığı, küçük yaşlarda başlayan iştahsızlık, ara ara hipoglisemik ataklar, cilt renginde koyulaşma, yutma güçlüğü yakınmalarıyla başvurdu. Yapılan hormonal değerlendirmelerde adrenal yetmezlik saptanan (Kortizol düzeyleri sırayla 1.1; 1.5 ve 1.5 µg/dl; ACTH değerleri hepsinde >1250 pg/ml) hastalara akalazya ve alakriza tanıları konuldu. Bu bulgularla Triple A sendromu düşünülen olguların yapılan genetik analizlerinde her üçünde AAAS geni ekzon 11'de p.L356Vfs*8 (c.1066_1067delCT) (Homozigot) mutasyon saptandı (İntergen Genetik Tanı Merkezi, Ankara). Ayrıca üçüncü olgunun anne ve babasında da heterozigot olarak aynı mutasyon saptandı. Literatür taramasına göre bu mutasyon daha önce tanımlanmamış olmakla birlikte; Mutation Taster, PolyPhen-2 veri tabanı değerlendirmelerine göre ve çerçeve kaymasına neden olması nedeniyle yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirildi.

Triple A tanısı konulan iki kardeş ve bir kuzen üç hastada AAAS geni ekzon 11'de daha önce tanımlanmamış ve hastalık nedeni olduğu düşünülen yeni bir mutasyon (p.L356Vfs*8 (c.1066_1067delCT)) saptanmıştır.

(P-45) VANİSHİNG TESTİS SENDROMU OLGU SUNUMU

Hüseyin ANIL KORKMAZ¹

¹Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye.,

Cinsiyet farklılaşması, hormonal ve genetik faktörlerin etkileşmesi ile oluşmaktadır. Bireyin cinsiyet kromozomlarına ve transkripsiyonel faktörlerin etkisine göre, embriyonik bipotansiyel gonadlardan testis veya over oluşmaktadır.

7 yaş 2 aylık erkek olgu testislerinin torbada olmaması nedeniyle ile başvurdu. Öyküsünden 1.5 yaşında testislerini bulmak için operasyon uygulandığı ve testis dokusunun bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde kilo:27 (75-90p, 0,89 SDS), boy 133,6 cm (97p, 2 SDS), vücut kitle indeksi: 15,13 (25-50p), A0P1, haricen erkek fenotipinde ve penisin kalınlığı 1 cm ve gerilmiş penis boyu 5 cm saptandı ve skrotumda testis saptanmadı.

Hormonal tetkiklerinde FSH: 33,02 mIU/ml, LH: 0,54 mIU/ml, ve total testesteron: <0,45 ng/ml saptandı. Adrenal yetmezlik açısından gönderilen ACTH ve serum kortizol düzeyleri normal saptandı. Pelvik ultrasonografisinde uterus ve over saptanmadı. Skrotal ultrasonografisinde testis saptanmadı. Batın manyetik rezonans incelemesinde gonad saptanmadı. Karyotip analizi 20 metafazda 46 XY saptandı. Hastaya uygulanan 3 gün 1500 ünite/doz olarak uygulanan HCG stimülasyon testine testesteron yanıtı alınmadı. Hastada vanishing testis sendromu tanısı konularak izleme alındı ve puberte sırasında hormon tedavisi planlandı.

Erken tanı ve tedavi, hipogonadizm komplikasyon gelişimini önleyecektir.

(P-46) WARBURG MICRO SYNDROME: AYNİ AİLEDEN YENİ HASTA

Ayla GÜVEN¹

¹Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniği, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları,

Warburg Micro sendromu (WARBM) nadir görülen, otozomal resesif geçişli, ciddi entellektüel kapasite azlığı, microsefali, hipogonadizm ve mikroftalmi, mikrokornea, doğumsal katarakt ve optic atrofi gibi oküler bulgularla seyreden bir hastalıktır. Olguların çoğunluğunda RAB3GAP1 mutasyonları vardır. Burada ağabeyinde WARBM sendromu tanısı konulan ve benzer bulguları taşıması nedeniyle kliniğimize getirilen hasta sunulmuştur.

On iki aylık erkek kliniğimize doğumda tanı konulan katarakt, penis küçüklüğü ve inmemiş testis nedeniyle getirildi. Ebeveynleri 2.kuzendi. Ailenin ilk çocuğuna WARBM 11 aylıkken tanısı konuldu ancak hasta kaybedildi. Anne hastaya hamileyken incelenmişti. Doğum ağırlığı 2800 gr, boyu 48 cm idi. İki aylıkken iki taraflı Fakoemülsifikasyon uygulanmıştı. Ağırlığı 6.8 kg (<3p), boyu 75.5 cm (25-50p), baş çevresi 41 cm (<3p) idi. Hastada düşük yerleşmiş kulaklar, belirgin burun kökü, yüksek damak ve küçük çene vardı. Gözlerinin incelemesinde iki taraflı pitoz, hipotelorizm, mikrooftalmi ve mikrokornea saptandı. Gövdesel hipotoni, ekstremitelerde tonus artışı yanında baş kontrolünün olmadığı ve desteksiz oturamadığı saptandı. Penis boyu 25x15 mm idi. Skrotum hipoplazikti ve testisleri skrotumda bulunamadı. USG testislerin inguinal kanalda olduğunu gösterdi. Karyotipi 46, XY, inv(9)(p12q13) idi. Flash VEP ile görme mesajı elde edilemedi. Kranial MRI ile korpus kallozum atrofisi saptandı. RAB3GAP1 geninin sekans analizi 8.ekzonda c.748+1G>A homozigot splice donor mutasyonu olduğunu gösterdi. Ölen ağabeyinde de aynı mutasyon vardı. Anne ve babaları da bu mutasyonu heterozigot olarak taşıyordu.

Bu sendrom, penis küçüklüğü, inmemiş testis, kataraktın görüldüğü ağır nörogelişimsel gelişim geriliği olan hastalarda akla gelmelidir. WARBM'nun aynı aileden birden fazla kardeşte görülmesi oldukça nadirdir. Bizim olgumuz da aynı ailenin hastalık taşıyan 2.çocuğu olması nedeniyle önemlidir. Ailelere gebelik öncesi mutlaka genetik danışma verilmelidir.

(P-47) WILLIAMS SYNDROME ASSOCIATED WITH ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY: IS IT JUST A COINCIDENCE?

Gönül OĞUR¹, Cengiz KARA², Hatice Yelda YALÇIN¹, Ayşegül YILMAZ³, Engin ALTUNDAĞ⁴, Ümmet ABUR⁴, Kemal BAYSAL⁵, Murat AYDIN⁶,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Genetik Bilim Dalı , ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Endokrinoloji Bilim Dalı , ³Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , ⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı , ⁵Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı , ⁶Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı ,

(P-48) DUNNIGAN TİPİ AİLESEL PARİSYEL LİPODİSTROFİDE HAFİF KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİLİ ATİPİK EKZON 11 LMNA MUTASYONU

Başak ÖZGEN SAYDAM¹, Ümit ÇAVDAR¹, Canan ALTAY¹, Hüseyin ONAY², İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR², Tefik DEMİR¹, Barış AKINCI¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Dunnigan tipi ailesel parsiyel lipodistrofi (FPLD2), cilt altı yağ dokuda kayıpla giden; diyabet, hipertrigliseridemi ve hepatosteatoz gibi metabolik bozuklukların eşlik ettiği nadir görülen bir genetik hastalıktır. Bu vaka raporunda, atipik lamin A/C gen (LMNA) mutasyonu olan FPLD2'nin nadir tipinin görüldüğü bir ailenin sunulması amaçlanmıştır.

Ailenin indeks vakası olan 43 yaşındaki kadın hasta, R582H ekzon 11'de (c.1745G→A) heterozigot kayıp mutasyonunun neden olduğu FPLD2 tanısı ile izlenmektedir. Bu vaka raporunda, hastanın metabolik komplikasyonlar ve uç organ hasarı açısından 8 yıllık prospektif takibi sunulmaktadır.

Hastada otuzlu yaşlarda yağ doku disfonksiyonunun bir sonucu olarak; tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi ve hepatosteatoz gelişmiştir. Tipik FPLD2 hastalarından farklı olarak, hastanın diyabeti metformin monoterapisi ile kontrol altındadır ve hastada diyabetik komplikasyon izlenmemiştir. Ayrıca, hipertrigliseridemiye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve fenofibrat monoterapisi de olumlu sonuç vermiştir. Hastanın rutin kardiyak ve nörolojik değerlendirmeleri normaldir. Hastanın babasında da aynı genetik mutasyonun yol açtığı FPLD2 tanısı mevcuttur. Hastanın babasının diyabet ve trigliserid yüksekliği de yaşam tarzı değişikliği, metformin ve fenofibrat tedavisi ile kontrol altına alınabilmiştir ve komplikasyon gelişimi izlenmemiştir.

LMNA geninden alternatif işleniş ile iki nükleer laminar protein olan lamin A ve lamin C üretilmektedir. FPLD2 ile ilişkili birçok kayıp mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonlardan en sık görüleni, ekzon 8 kodon 482'de yer alan mutasyondur. Hastamızda görülen kayıp mutasyon da FPLD2 ile ilişkili olup, metabolik klinik yansıması daha hafiftir. Bu durum, ekzon 11 mutasyonunun, hem lamin A hem lamin C'yi etkileyen ekzon 8 mutasyonundan farklı olarak sadece lamin A'yı etkilemesi ile açıklanabilir.

(P-49) AMH RESEPTÖR GENİNDE YENİ MUTASYON SAPTANAN PERSİSTAN MÜLLERİAN KANAL SENDROMLU İKİ KARDEŞ OLGU

Aydilek DAĞDEVİREN ÇAKIR¹, Hande TURAN¹, Beyhan TÜYSÜZ², Hüseyin ONAY³, Oya ERCAN⁴, Saadet Olcay EVLİYAĞLU⁵,

¹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji, ²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik, ³Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD, ⁴Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji, ⁵Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endocrinoloji,

Persistan Müllerian kanal sendromu, embriyonik gelişim esnasında Müllerian kanalın regrese olamaması ile karakterize nadir bir 46,XY cinsel gelişim bozukluğudur. Olguların yaklaşık % 45 inde anti-Müllerian hormon (AMH) eksikliği (tip 1) gözlenirken, %40'ında AMH reseptör defekti (tip 2) saptanmaktadır. İki taraflı inmemiş testis nedeniyle başvuran, AMHR2 geninde daha önce bildirilmemiş yeni mutasyon saptanan, kardeş olan 2 olguyu sunduk.

Dört yaşında erkek olgu iki taraflı inmemiş testis nedeniyle başvurdu. Fizik bakışında sağ testis inguinal kanalda ele gelirken, sol testis ele gelmedi. Dış cinsel yapısı normal erkek fenotipindeydi. Skrotal ultrasonografide sol testis görülemedi, sağ testis ise ileri derecede atrofikti. β- HCG uyarı testine testosteron yanıtı vardı. (Başlangıç: 8 ng/dl, doruk 150: ng/dl). Laporoskopik incelemede mesanenin posteriorunda uterus benzeri yapı görüldü, sağ testis inguinal kanal ağzında, sol testis mesane arkasındaydı. Olgunun 2 yaşındaki erkek kardeşi de sağ testisinin ele gelmemesi nedeniyle başvurdu. Fizik bakışında sağ testis ele gelmemekte, sol testis ise inguinal kanalda ele gelmekteydi. Dış cinsel yapısı normal erkek fenotipindeydi. B-HCG uyarı testine testosteron cevabı vardı.(Başlangıç:10 ng/dl, doruk:249 ng/dl). Laporoskopik incelemede sağ ve sol testis yapılarının ortasında yerleşimli rudimenter uterus görüldü. Kromozom analizleri 46,XY saptanan olgularda, mevcut bulgularla persistan Mullerian kanal sendromu düşünüldü. Anne, babası arasında 2. derece kuzen evliliği olan olgularda, yapılan genetik incelemede AMHR2 geninde homozigot p.V458L(c.1372G>T) mutasyonu saptandı.

Saptanan mutasyon daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyondur. Mutation Taster, Polyphen ve SIFT modelleme programları ile bulunan mutasyonun hastalığa neden olabileceği gösterilmiştir. Persistan Mullerian sendromu nadir olmakla beraber, normal erkek dış cinsel yapısı olan inmemiş testis olgularında ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

(P-50) MİKROARRAY İLE TANI KONULAN SHOX GEN DELESYONU OLAN BİR OLGU

Erhan PARILTAY¹, Esra IŞIK², Tahir ATİK², Özgür ÇOĞULU², Ferda ÖZKINAY²,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Genetik BD,

SHOX (Short Stature Homeobox) geni Xp22.33'de yerleşimli, evrimsel olarak iyi korunmuş osteojenik hücrelerde eksprese olan gelişimsel bir gendir. SHOX geninin, Turner sendromu olgularda boy kısalığına neden olan anahtar gen olduğu düşünülmektedir. SHOX geninin fonksiyonel homoloğu Y kromozomu üzerinde de yer almaktadır. Turner sendromu, X kromozomu üstünde bulunan genlerin haplo-yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada, gelişme geriliği ve boy kısalığı ile yönlendirilen 26 aylık kız olguyu sunuyoruz. Boy 71 cm (<3 persentil) ve kilosu 9.5 kg. (

Karyotip sonucu X kromozomu p kolunda kazanç görülen olguya kromozomal mikroarray yapıldı. Mikroarray analizi sonucu 6. kromozom kısa kolunda yaklaşık 18 Mb kazanç bölgesi ve X kromozomu p kolunda 680 Kb delesyon tespit edildi.

SHOX geni de dahil olmak üzere X kromozomu üstünde 3 adet gen kaybı gösterildi. Ayrıca 63 genin kazancı 6. kromozomun p kolunun parsiyel trizomisi olarak değerlendirildi. Parsiyel trizominn olgumuza olan etkisi net olarak belirlenemezken SHOX geni kaybının kısa boy ve gecikmiş kemik yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

(P-51) HOXC4 GENİ LIN-GETTIG SENDROMUNDAN SORUMLU GEN OLABİLİR

Tahir ATİK¹, Esra IŞIK¹, Samim ÖZEN², Bilçag AKGÜN¹, Hüseyin ONAY³, Özgür ÇOĞULU¹, Bekir ERGÜNER⁴, Sümeyra SAVAŞ⁴, Ferda ÖZKINAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ⁴BİLGEM, TÜBİTAK,

İlk kez 1990 yılında Lin ve Gettig tarafından tanımlanan Lin-Gettig sendromu, çok nadir rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Sendrom kranyosinostoz, ağır mental retardasyon, korpus kallozum agenezisi, dismorfik bulgular, kamptodaktili ve hipogonadizm ile karakterizedir. Moleküler etiyojisi bugüne kadar saptanamamıştır. bu çalışmada, klinik bulguları ile Lin-Gettig sendromu tanısı konan bir olgu sunulmaktadır. Yapılan moleküler genetik çalışmalar sonucunda HOXC4 genindeki mutasyonların bu sendromdan sorumlu olabileceği tespit edilmiştir.

Anormal yüz bulguları ve motor mental retardasyon bulguları nedeniyle değerlendirme ve ayırıcı tanı amacıyla kliniğimize refere edilen 15 aylık erkek olgunun fizik bakışında ağırlık 9,4kg (10-25P), boy 74cm(3-10P) ve baş çevresi 43cm (<3P) bulunmuştu. Mikrosefali ve trigonosefali, proptoz, aşağı dönük palpebral fissürler, hipoplazik yüz, basık burun kökü, kısa kolumella, mikrognati ve aşağı yerleşimli kulaklar belirlendi. Genital muayenesinde mikropenis, bifid skrotum ve kriptorşidizm saptandı. Olgunun 3 boyutlu kranial BT ile kranyosinostoz tespit edildi. Kranial MR'da Chiari 1 malformasyonu gözlemlendi. Hastaya moleküler genetik analiz olarak ekzom sekanslama yapıldı.

Ekzom sekanslama ve sonrasında yapılan filtreleme/analizler ile probandda HOXC4 geninde homozigot c.41C>G (p.P137R) mutasyonu saptandı. Olgunun anne ve babasının bu mutasyonu heterozigot olarak taşıdıkları belirlendi. HOXC4 genindeki biallelik mutasyonların bu sendromda altta yatan etiyojistik sebep açısından en olası aday olduğu düşünüldü.

Bu çalışma literatürde ilk kez Lin-Gettig sendromunda sorumlu olarak düşünülen bir geni tanımlamaktadır.

(P-52) KOMBİNE HİPOFİZER HORMON EKSİKLİĞİ OLAN 4 OLGUDA POU1F1 VE PROP1 GEN MUTASYONLARI

Bilçağ AKGÜN¹, Zehra KARADEMİR², Esra IŞIK¹, Sükran DARCAN³, Ayça AYKUT², Asude DURMAZ², Samim ÖZEN³, Muammer BÜYÜKİNAN⁴, Hüseyin ONAY², Ferda ÖZKINAY⁵ Tahir ATİK¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Kombine hipofizer hormon eksikliği (CPHD), büyüme hormonunun ve diğer hipofiz hormonlarından bir ya da daha fazlasının bozulmuş üretimi ile karakterize bir durumdur. En yaygın olarak PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, GLI2 ve SOX3 genlerindeki mutasyonlar bu tabloda sorumludur. POU1F1 mutasyonları fenotipik olarak; belirgin GH ve PRL eksiklikleri, değişken derecelerde TSH eksikliği, şiddetli orantılı boy kısalığı, atipik yüz görünümü ve bebeklik dönemi beslenme güçlükleri ile karakterizedir. PROP1 mutasyonuna sahip hastalarda, GH, PRL TSH eksikliğine ek olarak, LH / FSH ve ACTH sekresyonunda değişken düzeyde bozukluk mevcuttur. PROP1 mutasyonları CPHD'nin en sık bilinen genetik nedeni oluşturmaktadır.

Biz burada, moleküler tanısı Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü'nde konan, POU1F1 mutasyonu olan 3 olgu ve PROP1 mutasyonu olan 1 olguyu sunduk.

POU1F1 mutasyonunu taşıyan 3 olguda (1 kız , 2 erkek) da boy kısalığı mevcuttu. p.K216T (ilk defa bu çalışmada tanımlandı) mutasyonunu taşıyan bir erkekte boy kısalığına ek olarak mikropenis vardı. POU1F1 geninde saptanan diğer hastalara ait mutasyonlar: Yeni bir mutasyon olan p.S50A ve bilinen p.R265W mutasyonlarıydı. PROP1 mutasyonlu 4. olguda boy kısalığı ve mikropenis vardı. Moleküler analiz sonucunda PROP1 geninde frameshift p.L102CfsX8 mutasyonu tespit edildi. Biyokimyasal testler sonucunda tüm hastalarda GH ve PRL düşüklüğü saptandı. Ayrıca POU1F1 mutasyonlu iki olguda ve PROP1 mutasyonlu tek olguda santral hipotiroidizm mevcuttu.

Büyüme geriliğiyle birlikte kombine hipofizer hormon eksikliği olan olgularda POU1F1 ve PROP1 gen mutasyonlarının araştırılması gerektiği düşünülmektedir. POU1F1 geninde iki tane mutasyon ilk defa bu çalışmada tanımlanmıştır.

(P-53) SENDROMİK VEYA İZOLE KRANİYOSİNOSTOZ ÖN TANILARI OLAN OLGULARDA SAPTANAN FGFR2 GEN MUTASYONLARI

Emine İpek CEYLAN¹, Aslı ECE SOLMAZ², Hüseyin ONAY², Ayça AYKUT², Asude DURMAZ², Gözde YEŞİL³, Filiz HAZAN⁴, Aslıhan KİRAZ⁵, Beyhan TÜYSÜZ⁶, Meltem Cerrah GÜNEŞ⁷ Hatice Mutlu Albayrak⁷, Aslıhan Sanrı⁷, Ferda Özkinay¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir , ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ³Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, , İstanbul, ⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir , ⁵Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Kayseri, ⁶İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, ⁷Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

Kraniyosinostoz, kranial süturların erken kapanması sonucu oluşan, sendromik ya da non-sendromik formda gözlenebilen bir durumdur. Prevalansı 1/2100-2500' dür. FGFR2, FGFR3, FGFR1, TWIST1 ve EFNB1 genlerinin rol oynadığı sendromik kraniyosinostozlarda hipertelorizm, propitozis, midfasial hipoplazi gibi yüz bulgularının yanı sıra iskelet, kardiyak, santral sinir sistemi anomali ve trakeal malformasyonlar sıklıkla görülür. Sendromik kraniyosinostozların bir kısmından Fibroblast büyüme faktör reseptör 2' yi kodlayan ve 10q26'da lokalize FGFR2 genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu çalışmada EÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik bölümünde 2010-2016 yılları arasında Apert, Pfeiffer, Crouzon sendromları ve izole kraniyosinostoz ön tanısıyla başvuran 85 olgunun moleküler analiz sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2010- 2016 yılları arasında kraniyosinostoz ön tanısıyla başvuran 85 olguda FGFR2 geninin 2 ekzonu (ekzon 7-8) için dizi analizi uygulanmıştır. Dizi analizi için klasik Sanger dizi analizi yöntemi kullanılmıştır.

Yirmi vakada (%23) mutasyon saptanmıştır. Mutasyon sıklığı sırasıyla; %20 oranında S252W ve P253R (4 vaka), %15 oranında Y382C (3 vaka), %10 oranında Y308C (2 vaka) ve %5 oranında A314S, A266P, P253A, W290C, W290R, S351C, S252P (1 vaka) olarak saptanmıştır.

Sendromik ve izole kraniyosinostoz olgularında FGFR2 geninin sıcak mutasyon bölgelerinden biri olan 7-8. ekzonların analizi olguların %23' ünde tanı koyma olanağı sağlamaktadır. Bu olgularda tam gen analizi yapılmasının daha büyük oranlarda moleküler tanı konulmasını sağlayacağı düşünülmüştür.

(P-54) SMİTH LEMLİ OPİTZ SENDROMU’NDAN SORUMLU DHCR7 GENİ MUTASYON SPEKTRUMU VE İKİ YENİ MUTASYON

Esra IŞIK¹, Hüseyin ONAY², Bilçağ AKGÜN¹, Tahir ATİK¹, Ayça AYKUT², Asude DURMAZ², Munis DÜNDAR³, Yaşar Bekir KURTBAY⁴, Ercan MIHÇI⁵, Ferda ÖZKINAY¹ Banu NUR⁵, Muhsin ELMAS⁶, Aslı Ece SOLMAZ², İlknur Erol⁷, Tülin ŞAHİN⁷, Zeynel GÖKMEN⁸, Özgür ÇOĞULU¹⁻²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, ⁴Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir, ⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya,

Smith Lemli Optiz sendromu (SLOS) otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir sendromdur ve 46, XY cinsel gelişim bozukluklarından biridir. DHCR7 geninde ortaya çıkan moleküler defektler bu sendromdan sorumludur. Bu çalışmada DHCR7 gen dizi analizi ile mutasyon saptanan olgularda mutasyon dağılımı araştırılmıştır.

DHCR7 gen mutasyonu taşıyan 11 aileden toplam 13 olgu değerlendirilmiştir. Dört missense (p.T93M, p.R352W, p.Y432C, p.E448K), 2 nonsense (p.W151X, p.Q259X) ve bir kırpılma bölge mutasyonu (c.831+1G>C) olmak üzere toplam 7 farklı mutasyon belirlenmiştir. Allellerin %57’sinde p.T93M mutasyonuna rastlanmıştır. Yedi mutasyondan p.Q259X ve c.831+1G> olmak üzere 2 mutasyon ilk kez bu çalışmada tanımlanmıştır.

Bu çalışma Türkiye’de SLOS mutasyon spektrumunu belirleyen ve genotip-fenotip ilişkisini değerlendiren bir çalışmadır. Diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de en sık olarak p.T93M mutasyonunun bulunduğu gösterilmiştir.

(P-55) AKONDROPLAZİ HASTALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ VE EŞLİK EDEN KOMPLİKASYONLAR

Esra IŞIK¹, Şükran DARCAN², Ayşenur KAVASOĞLU³, Tahir ATİK¹, Hüseyin ONAY³, Damla Gökşen ŞİMŞEK², Asude DURMAZ³, Ayça AYKUT³, Özgür ÇOĞULU¹, Ferda ÖZKINAY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,

Akondroplazi kalıtsal orantısız boy kısalığının en sık sebebidir. FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor-3) geninde oluşan heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Bu çalışmada moleküler analiz ile doğrulanmış, akondroplazi ve hipokondroplazi tanılı olguların antropometrik ölçümlerinin ve eşlik eden komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Akondroplazi/hipokondroplazi tanılı toplam 29 hastada (akondroplazi/hipokondroplazi:15/14), 2012-2016 yılları arasında, Sanger dizi analizi veya yeni nesil dizi analizi yöntemi ile FGFR3 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu hastalar arasından Akondroplazi tanısı alan 9 ve Hipokondroplazi tanısı alan bir hasta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalları tarafından düzenli olarak izlenmiştir. Olguların %50'si erkek, %50'si kızdır. Yaş ortancaları 27 ay (min 9- max 96 ay) saptanmıştır. Olguların antropometrik ölçümleri Horton ve arkadaşları tarafından belirlenmiş olan Akondroplazi hastalarının büyüme standartlarına göre değerlendirildiğinde boy, vücut ağırlıkları ve beden kitle indeksleri normal aralıkta bulunmuştur. Normal büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde ise ortalama standart sapmaları boy için -4,45 ($\pm 1,59$), vücut ağırlığı için -1,38 ($\pm 1,15$) ve vücut kitle indeksleri için 1,99 ($\pm 1,20$) olarak bulunmuştur. Bir olguda foramen magnumda daralmaya bağlı olarak spinal kord basısı geliştiği görülmüştür. Bir diğer olguda da akondroplazinin yanısıra otozomal resesif geçişli olduğu düşünülen mental retardasyon ve epilepsi mevcuttur.

Akondroplazili hastalar iyi bir tıbbi izlem ile kendi gruplarına göre yapılmış büyüme eğrilerine uygun olarak büyüme göstermektedir. Özellikle hastalığın nörolojik ve ortopedik komplikasyonları açısından düzenli izlenmeleri uygun bulunmuştur

(P-56) MODY SENDROMLARINDAN SORUMLU GCK, HNF1A VE HNF1B GENLERİ MUTASYON SPEKTRUMU VE 40 YENİ MUTASYON

Ferda ÖZKINAY¹, Esra IŞIK¹, Damla GÖKŞEN ŞİMSEK², Ayça AYKUT³, Emin KARACA³, Samim ÖZEN², Hilmi BOLAT³, Tahir ATİK¹, Füsün SAYGILI⁴, Emine KARTAL⁴, Ülkü GÜL⁵, Ahmet ANIK⁶, Filiz TÜTÜNCÜLER⁷, Erdal EREN⁸, Mehmet Nuri ÖZBEK⁹, Ece BÖBER¹⁰, Ayhan ABACI¹⁰, Birgül KIREL¹¹, Betül ERSOY¹², Muammer BÜYÜKİNAN¹³, Şevki ÇETİNKALP⁴, Cengiz KARA¹⁴, Esra PAPATYA ÇAKIR¹⁵, Ruken YILDIRIM¹⁶, Pınar İŞGÜVEN¹⁷, Aydılek DAĞDEVİREN¹⁸, Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU¹⁹, Murat DOĞAN²⁰, Özlem SANGÜN²¹, İlknur ARSLANOĞLU²², Hüseyin Anıl KORKMAZ²³, Fatih TEMİZ²⁴, Hüseyin ONAY³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir,

MODY (maturity onset diabetes of the young), beta hücre disfonksiyonuna yol açan defektler sonucunda ortaya çıkan monogenik diyabet tipidir. Bugüne kadar, altta yatan moleküler etiyolojiye göre 9 alt gruba ayrılmıştır. HNF1A (nuclear transcription factor 1 homeobox A) ve GCK (glucokinase) gen mutasyonları MODY sendromlarının en sık sebebinin oluşturmaktadır. Ayrıca HNF1B gen mutasyonları da %5 kadarını oluşturmaktadır. Bu çalışmada MODY hastalarında GCK, HNF1A ve HNF1B genlerinin mutasyon spektrumunun araştırılması amaçlanmıştır.

Dizi analizi ile GCK, HNF1A ve HNF1B genlerinde mutasyon saptanan toplam 152 olgu değerlendirilmiştir. Olguların %84'ünde GCK, %13'ünde HNF1A ve %3'ünde HNF1B genlerinde mutasyon bulunmuştur. GCK geninde toplam 57 farklı mutasyon (40 missense, 8 nonsense, 7 çerçeve kayması, 1 inframe delesyon ve 1 kırılma bölgesi) saptanırken, HNF1A geninde 15 farklı mutasyon (11 missense, 3 çerçeve kayması ve bir 3' UTR) ve HNF1B geninde 4 farklı mutasyon (2 missense, bir kırılma bölgesi ve bir indel) saptanmıştır. GCK geninde belirlenen mutasyonlardan 33 tanesi, HNF1A'deki 5 tanesi ve HNF1B'deki 2 tanesi ilk kez bu çalışmada tanımlanmıştır.

MODY sendromunda mutasyon analizi moleküler etiyolojinin belirlenmesi ve uygun genetik danışma verilebilmesi açısından önemlidir. MODY etiyolojisinde en sık olarak GCK gen mutasyonları rol oynamaktadır. GCK, HNF1A ve HNF1B genlerinde çok çeşitli mutasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmada, bu üç gende literatürde daha önce yayınlanmamış 40 yeni mutasyon bildirilmiştir.

(P-57) MEN 2A AİLESİ

**Zafer PEKKOLAY¹, Hikmet SOYLU¹, Belma Özlem TURAL BALSAK¹,
Mehmet GÜVEN¹, Alpaslan Kemal TUZCU¹,**

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji, Diyarbakır,

MEN 2A nadir görülen otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. RET protoonkogeni varlığında tiroid, paratiroid ve adrenal medulladan tümör gelişir. Genelde iki veya daha fazla organda tümör gelişir. Biz burada MEN 2A saptadığımız index vakanın aile taramasında iki kardeşinde MEN 2A saptadığımız aileyi sunacağız.

Feokromasitoma saptanan hastada medüller tiroid kanseri de bulundu. RET mutasyonu pozitif bulundu. Aile taramasına geçildi.

İndex vaka: Otuz altı yaşında erkek hasta başağrısı, terleme, çarpıntı şikayetleriyle başvurdu. İdrar katekolaminleri belirgin yüksekti. Bilateral adrenal kitle saptandı. Bilateral sürrenalektomi uygulandı. Patolojisi feokromasitoma olarak rapor edildi. Kalsitonin düzeyi yüksek bulundu. Tiroide hipoeoik kaba kalsifik nodül saptandı. Tiroid ince iğne aspirasyonu önemi belirsiz atipi ile uyumlu bulundu. Total tiroidektomi ve boyun disseksiyonu uygulandı. PTH normaldi. RET mutasyonu pozitif saptandı. Aile taramasına karar verildi. İkinci vaka: Elli yaşında erkek hastanın anamnezinde 4-5 kez adrenerjik atak geçirdiği anlaşıldı. Bilateral adrenal kitle saptandı. İdrar katekolaminleri ve kalsitonini yüksekti. Tiroid nodülü gözlemlendi. Tiroitteki nodüle yapılan biyopsi önemi belirsiz atipi olarak rapor edildi. Hastaya bilateral sürrenalektomi uygulandı. Total tiroidektomi ve boyun disseksiyonu yapıldı. Metastaz taraması için yapılan PET/CT de sol serebellumda kitle; kranial görüntülemelerde hemanjioblastomu düşündürüyordu. Üçüncü vaka: Kırk altı yaşında bayan hastada sol adrenal kitle saptandı. Katekolamin düzeyleri belirgin yüksekti. Kalsitonin düzeyi belirgin yüksekti; sol tiroide hipoeoik nodül izlendi. PTH normaldi. Hastaya sol sürrenalektomi ve total tiroidektomi/boyun disseksiyonu planlandı. Hasta tedaviyi kabul etmedi.

MEN 2A sendromunda en sık medüller tiroid kanseri gözlenir. Bilateral feokromasitoma yaygındır. Hiperparatiroidizm %20-30 hastada gözlenir. Feokromasitoma veya medüller tiroid kanseri saptanan hastalarda MEN2 sendromları düşünülmeli, gerekli durumlarda aile taraması yapılmalıdır.

(P-58) CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN TÜRK HASTALARDA SAPTANAN ANDROJEN RESEPTÖR (AR) GEN MUTASYON SPEKTRUMUNUN İNCELENMESİ

Hüseyin ONAY¹, Samim ÖZEN², Tuba SÖZEN TÜRK¹, Şükran DARCAN², Tahir ATİK³, Ahmet ANIK⁴, Oya ERCAN⁵, Olcay EVLİYAOĞLU⁶, Filiz HAZAN⁷, Ayhan ABACI⁸ Heves KIRMIZİBEKMEZ⁹, Ferda ÖZKINAY¹⁻³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı, ⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁵Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁶İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, ⁷İzmir Dr Behcet Uz Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, ⁸Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Androjen insensitivite Sendromu (AIS), X'e bağlı resesif bir hastalıktır ve kromozomal olarak 46,XY bireylerde dış genital organın maskülinizasyonunda başarısızlıkla karakterizedir. Bu virilizasyon başarısızlığı, rezidüel reseptör fonksiyonunun miktarına bağlı olarak tam androjen insensitivite sendromu (CAIS) veya kısmi androjen insensitivite sendromu (PAIS) olabilir. Xq12'deki AR genindeki mutasyonlar androjen duyarsızlığı sendromuna neden olur. Bu çalışmada cinsiyet gelişim bozukluğu olan ve AR duyarsızlığı sendromundan kuşkuyla AR mutasyonu analizi yapılan Türk hastalarda mutasyon spektrumunun araştırılması amaçlanmıştır.

Hastaların periferik kanlarından izole edilen DNA materyalinden AR geni, uygun primerler kullanılarak çoğaltılmış ve Mi-Seq cihazında yeni nesil dizi analizi tekniği kullanılarak dizilenmiştir.

Bu çalışmada 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda AR geni analizi yapılan 383 bireyin moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu olgulardan 44 ünde mutasyon saptanmıştır. Mutasyon saptanan 44 olgudan 16 tanesi etkilenmiş ve karyotipi 46,XY olan olgulardır. 28 tanesi ise etkilenmiş olguların 46,XX taşıyıcı anneleri, taşıyıcı akrabaları veya kardeşleridir.

2011-2016 yılları arası çalışmalarımızda saptanan yeni mutasyonlar; L57Q, T576I, D691Y, P672R, Q739E, p.R544KfsX8, c.1745_1747delTCT, F726S, L881V, R102G, L863F şeklindedir. Türk toplumunda AR geninde farklı mutasyonlar saptanabilmektedir. Cinsiyet gelişim bozukluğu düşünülen olgularda mutlaka AR geni incelenmelidir.

(P-59) PANHİPOPİTÜİTARİZMLİ OLGUDA HESX1 GENİNDE SAPTANAN YENİ MUTASYON

Aslı ECE SOLMAZ¹, Ayça AYKUT¹, Asude DURMAZ¹,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Hipofiz bezi yetersizliği (hipopitüitarizm) hipofiz hormonlarının yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik durumdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak adlandırılır. Hipopitüitarizm kalıtsal ya da edinsel sebeplere bağlı görülebilmektedir. Klinik olarak panhipopitüitarizmli olguda HESX1 geni dizi analizi ile moleküler tanı amaçlanmıştır.

Yirmi bir yaşında kadın olgu primer amenore nedeni ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde büyüme hormonu, tiroid hormonu ve östrojen kullanım öyküsü mevcuttu. Çekilen kranial MRG sonucu boş sella sendromu olarak raporlanmıştı. Olgunun soygeçmişinde anne-babası arasında akrabalık ve ailede benzer öykü yoktu. Mevcut bulgular ve laboratuvar sonuçları ile panhipopitüitarizm ön tanısı düşünülen hastadan periferik kandan HESX1 gen dizi analizi sonucu heterozigot p.R128K değişikliği saptandı.

Şu ana kadar hipopitüitarizm sendromlarından sorumlu olduğu bildirilen genler HESX1, POU1F1, PROP1, LHX4, LHX3, OTX2 genleridir. Olgumuzdan saptadığımız HESX1 genindeki R128K mutasyonu daha önce bildirilmemiş olup in silico analizler ile hastalığa sebep olabileceği düşünülmüştür. Bu olgu sunumu nadir görülen HESX1 geninde yeni bir mutasyon tanımlayarak literatüre katkı sağlamaktadır.

(P-60) ARRAY-CGH ANALİZİNDE SHOX GENİNDE HOMOZİGOT DELESYON SAPTANAN LANGER MEZOMELİK DİSPLAZİ OLGUSU

Adam NAJAFLI¹, Birsen KARAMAN¹, Bilge Nihan SATKIN¹, Umut ALTUNOĞLU¹, Oya UYGUNER¹, Seher BAŞARAN¹,

¹.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Langer Mezomelik Displazi (LMD; MIM 249700), hipomeli ile karakterize, ellerde ve ayaklarda ciddi deformiteye neden olan, ulna ve fibula'nın ağır hipoplazisi, eğri, kalınlaşmış tibia ve radius ile giden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. SHOX/SHOXY genindeki bi-allelık mutasyonlar LMD'ye, heterozigot mutasyonlar ise Leri-Weill diskondrosteozu'na (LWD) neden olmaktadır. Bu çalışmada, LMD'nin genetik etiyolojisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Aralarında 1. derece kuzen evliliği bulunan sağlıklı anne-babanın ikinci gebeliklerinden olan 16 yaşındaki dişi olgu. Olgunun klinik muayenesinde, çeşitli kas ve iskelet bulguları (sağ 3, 4 ve 5. parmaklarda distal fleksiyon kıvrımı yokluğu, sol 3, 4 ve 5. parmaklarda kamptodaktili, eğri tibia) ile birlikte orantısız boy kısalığı dikkat çekmektedir. Grafillerinde ulna, fibula ve alt çene hipoplazisi saptanmıştır.

Olgunun kromozom analizi ve SHOX genine özgün proba yapılan FISH incelemesinde normal sonuçlar alınması üzerine olası mutasyonların araştırılması amacı ile planlanan dizi analizi, PCR amplifikasyonunda ürün elde edilememesi nedeniyle yapılamamıştır. A-CGH çalışması sonucunda SHOX geninin tamamını kapsayan 174 kb boyutunda homozigot bir delesyon saptanmıştır. Parental a-CGH analizlerinde ebeveynlerin heterozigot olarak bu delesyonu taşıdıkları gösterilmiştir.

Bu çalışmada görüldüğü gibi, LMD fenotipinin oluşumundan sorumlu SHOX/SHOXY genindeki mutasyonların araştırılması sürecinde algoritmaya a-CGH çalışmasının da eklenmesi tanı katkısı açısından önemlidir.

(P-61) 46, XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN DÖRT OLGUDA AR VE SRD5A2 GENİNDE YENİ MUTASYONLAR

AghaRza AGHAYEV¹, Güven TOKSOY¹, Firdevs BAŞ², Umut ALTUNOĞLU¹, Birsen KARAMAN¹, Şükran POYRAZOĞLU², Feyza DARENDELİLER², Hülya KAYSERİLİ¹, Seher BAŞARAN¹, Z. Oya UYGUNER¹

¹Tıbbi Genetik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, ²Pediyatrik Endokrinoloji BD, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi,

46,XY cinsiyet gelişim bozukluklarında (CGB) androjen duyarsızlığı (ADS) ve 5 α -reduktaz (5 α -RD) enzim eksikliği, dişi genital yapıdan, şüpheli genitalya ve hafif virilizasyona kadar uzanan geniş bir spektrumda benzer fenotipte gözlenebilmektedir. Androjen reseptörünü kodlayan AR (Xq11.2-q12)'deki hemizigot mutasyonlar X'e bağlı kalıtımla geçen ADS'ye, 5 α -reduktaz enzimini kodlayan SRD5A2 (3p23)'deki bi-allelilik mutasyonlar ise testosteronu (T) dihidrotestosterona (DHT) çeviren enzimin eksikliğine yol açmaktadır. T/DHT oranı >10 olan olgularda SRD5A2, mutasyon saptanmazsa AR, <10 olan olgularda ise AR, mutasyon saptanmadığı durumda ise SRD5A2 incelenmektedir. Lokus ve allelik heterojenitenin görüldüğü bu geniş yelpazede, fenotipten sorumlu gen ve mutasyonların saptanması ailelere verilecek genetik danışmada etkin, olgunun takip ve tedavisinde ise yön vericidir.

ADS veya 5 α -RD eksikliği ön tanısı alan 46,XY CGB'li dört olguda klinik, hormonal ve genetik bulguların değerlendirilerek genotip-fenotip ilişkisini irdelemek.

46, XY kromozom cinsiyeti olan ve herhangi bir yapısal kromozom anomalisi saptanmayan olguların klinik muayene bulguları ve hormon değerleri (bazal LH, FSH, T, DHT, kısa hCG uyarı testi ile T/DHT) incelendi. AR (NM_000044.3) ve SRD5A2 (NM_000348.3) genleri Sanger dizileme yöntemi ile incelendi, blast ve çeşitli moleküler veri tabanlarından yararlanılarak varyantlar araştırıldı.

T/DHT'si 20'nin üstündeki üç olguda (Olgu-1,-2 ve -3) AR, 10'nun altındaki bir olguda (Olgu-4) SRD5A2 incelendi. AR incelenen 3 olguda sırasıyla daha önce tanımlanmamış sessiz (c.330G>C;p.Leu110=), çerçeve kayması (c.2585delAGCTCCTG;p.K862Rfs*16) ve yanlış anlamlı (c.2084C>T;p.695p.Pro695Leu) değişimler saptandı. SRD5A2 geni incelenen olguda ise anne-baba çalışması ile birleşik heterozigot olduğu belirlenen biri tanımlı mutasyon diğeri yeni olan bir varyasyon c.[164T>A];[269A>C](p[Leu55Gln];[His90Pro]) saptandı. Bu varyasyonlar aile içi segregasyon analizi ve in silico analiz sonuçları ile patojenik olarak değerlendirildi.

(P-62) MOLEKÜLER TANISI KONULAN RASOPATİ OLGULARINDA PTPN11, SOS1 VE BRAF GEN MUTASYON SPEKTRUMU

Semih AŞIKOVALI¹, Ayça AYKUT¹, Asude DURMAZ¹, Hüseyin ONAY¹, Filiz HAZAN², Samim ÖZEN³, Tahir ATİK⁴, Özgür ÇOĞULU¹, Ferda ÖZKINAY¹, Şükran DARCAN³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD , ²Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi EAH, Tıbbi Genetik AD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Endokrinoloji BD , ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Genetik BD,

RASopati, Ras/mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolağının bileşenlerini veya regülatörlerini kodlayan genlerdeki germline mutasyonlarının neden olduğu klinik olarak tanımlanmış tıbbi genetik sendromlardan oluşan bir gruptur. Noonan, LEOPARD, kardiyo-fasiyo-kutanöz, Costello, Legius sendromlarıyla nörofibromatozis tip1 bu gruptaki hastalıklardır. Her RASopati birbirinden farklı bir fenotip sergilemekte, ancak Ras/MAPK yolunun disregülasyonunun ortak mekanizmalarından dolayı, dismorfik yüz görünümü de dahil olmak üzere örtüşen birçok özelliğe sahiptirler. Bununla beraber başta pulmoner stenoz olmak üzere konjenital kalp hastalıkları, nöromotor gelişim geriliği, kas-iskelet sistemi ve oküler anormallikler ve artmış kanser riski en belirgin özelliklerindendir. Ras/MAPK yolağında sorumlu olan proteinleri kodlayan genler; PTPN11, SOS1, RAF1, NRAS, KRAS, BRAF, HRAS, SHOC2, MAP2K1/2, CBL ve RASA1' dir. Bu yolakta en sık mutasyona uğrayan gen PTPN11'dir. Bu çalışmanın amacı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı' nda 2008-2016 yılları arasında RASopati spektrumu içerisinde yer alan CFC ve Noonan sendromu ön tanısı ile gelen ve moleküler tanısı konulan 70 hastanın PTPN11, SOS1 ve BRAF gen mutasyon spektrumunu değerlendirmektir.

CFC ve Noonan sendromu ön tanısıyla gelen 403 olgunun PTPN11 geni ile ilgili tüm kodlayıcı ekzonları ve ekzon-intron bileşkeleri, SOS1 geninde mutasyonların en sık görüldüğü 6., 7., 8., 10. ve 16. ekzonları ve BRAF geninde mutasyonların en sık izlendiği 6., 11., 12., 14. ve 15. ekzonları DNA dizi analizi ile çalışılmıştır.

Toplamda 70 olguda (%17) mutasyon saptanmıştır. 63 olguda PTPN11 geninde 28 farklı mutasyon saptanmış olup, en sık izlenen mutasyonlar p.N308D(%26), p.Y63C(%6), p.I282V(%5), p.M504V(%5), p.T468M(%5), p.Y62D(%5) olarak saptandı. 4 olguda SOS1 geninde 3 farklı mutasyon saptandı, mutasyonlar p.R522K, p.I600V, p.E846K olarak belirlendi. 3 olguda BRAF geninde 3 farklı mutasyon saptandı, mutasyonlar p.E501K, p.N581D ve p.A481E olarak belirlendi.

Bu çalışmamızda bugüne kadar Türkiye'deki en geniş RASopati mutasyon spektrumu sunulmuş olup, klinik olarak heterojenite gösteren bu grup hastalıklarda ayrıca mutasyon spektrumunun da oldukça heterojen olduğu gösterilmiştir.

SÖZEL BİLDİRİLER

(S-01) CYP21A2 GEN MUTASYONLARININ KONJENİTAL ADRENAL HİPEPLAZİ KLİNİK YÖNETİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Aslıhan SANRI¹, Berk ÖZYILMAZ¹, Hatice MUTLU ALBAYRAK¹, Engin ALTUNDAĞ¹, Mediniye KARADAĞ ALPASLAN¹, Gülay CAN YILMAZ¹, Cengiz KARA¹, Gönül OGUR¹,

¹ONDOKUZ NİSİS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), sık görülen, otozomal resesif kalıtılan kortizol biyosentez defektidir. En sık nedeni 21 hidroksilaz eksikliği (21-OHD) olup CYP21A2 gen defekti sonucu oluşur. 21-OHD enzim aktivitesine göre tuz kaybettiren, basit virilize ve non-klasik KAH gibi farklı klinik formları vardır. Bu çalışmada 21-OHD eksikliğine bağlı KAH tanılı hastalarda CYP21A2 gen mutasyonlarının belirlenmesi, genotip-fenotip ilişkisi kurulması ve bu mutasyonların klinik yaklaşım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 38 aileden 42 KAH hastası dahil edildi. CYP21A2 geni mutasyon analizi sık görülen mutasyonlardan olan P30L, IVS2, I172N, cluster E6, V281L, Q318X, R356W, Del 8-bp E3, P453S, R483P, L307 frameshift, geniş delesyon ve konversiyona yönelik olarak RFLP, MLPA ve revers-hibridizasyon yöntemleri ile gerçekleştirildi.

Hastaların ortalama başvuru yaşı 2,5 yaştı. Kuşkulu genitalya (%45,2) ve kusma/kilo kaybı (%28,8) en sık başvuru nedenleriydi. Klinik olarak %50'si tuz kaybettiren, %35,7'si basit virilize ve % 14,3'ü non-klasik tipteydi. İncelenen 84 allelden %94'ünde mutasyon saptandı. Hastaların %88,1'inde birden fazla mutasyon bulundu. Hastaların %59,5'i homozigot genotipte iken %28,6'sı birleşik heterozigottu. En sık görülen mutasyonlar IVS2 (%22,6), I172N (%22,6), Q318X (%15,4) ve geniş delesyondur (%14,2). Q318X, geniş delesyon, R356W ve Cluster E6 mutasyonları daha çok tuz kaybettiren tip ile, I172N basit virilize tip ile, V281L ise non-klasik tip ile ilişkiliydi.

Hastaların çoğunda genotip fenotip ile iyi korele olup hastalığın klinik alt grupları ile uyumlu bulundu. Çalışma grubumuzda en sık IVS2 ve I172N mutasyonları saptandı. Biz bu verilerin literatürdeki diğer veriler gibi KAH pratiğinde daha iyi bir genetik danışmaya olanak sağlayacağına inanıyoruz.

(S-02) MOLEKÜLER ANALİZ İLE 11-BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ TANISI ALMIŞ 6 TÜRK HASTA: İKİ YENİ MUTASYONUN TANIMLANMASI

Hüseyin ONAY¹, Esra IŞIK², Samim ÖZEN³, Ayşe Nur KAVASOĞLU¹, İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR⁴, Tahir ATİK², Banu ŞARER YÜREKLİ⁴, Hazal YAVUZ, İbrahim BAŞOL¹, Şükran DARCAN³, Ferda ÖZKINAY²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²E.Ü. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Ve Teratoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³E.Ü. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Bu çalışmada, 11-beta hidroksilaz eksikliği tanısı almış 6 Türk hastanın CYP11B1 geni analizi yapılarak mutasyon spektrumunun ortaya konması ve genotip-fenotip değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniklerine başvuran ve 11- beta hidroksilaz eksikliği düşünülmüş hastaların EÜTF Tıbbi Genetik Ana bilim Dalı'nda CYP11B1 geni, yeni nesil dizi analizi yöntemi kullanılarak dizilenmiş, mutasyonlar Sanger dizi analizi yöntemi ile doğrulanmıştır.

11-beta hidroksilaz eksikliği tanılı, ana fenotipik özellikleri ambiguous genitale, hipertansiyon, hipokalemi ve jinekomasti olan, 6 hastada CYP11B1 geni analizi yapılmış ve 7 farklı mutasyon saptanmıştır. İki hastanın birleşik heterozigot olarak, dört hastanın da her iki allelde homozigot olarak aynı mutasyonları taşıdığı gösterilmiştir. Yedi farklı mutasyonun 2 tanesi ilk kez bu çalışmada tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar p.R120G ve p.A199P mutasyonlarıdır.

Adrenogenital sendrom kliniği ile gelen olgularda, endokrinolojik test sonuçları da uygun ise, 11-beta hidroksilaz eksikliği düşünülerek moleküler analiz yapılmalıdır. Bu hastalıkta mutasyonların tanımlanması hastalarda genotip-fenotip korelasyonuna yardımcı olacaktır.

(S-03) ERGENLİK GECİKMESİNİN NADİR NEDENİ: 17 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

Ayla GÜVEN¹, Tülay GÜRAN², Nils KRONE³,

¹Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, ²Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları BD, ³Birmingham Üniversitesi,

17-Hidroksilaz eksikliği, CYP17A1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan, glukokortikoid eksikliği, hipergonadotropik hipogonadizm, hipertansiyon, hipopotasemi ile karakterli oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Burada ikisi kuzen olan ve ergenlik gecikmesiyle başvuran üç hasta sunulmuştur.

Başvuru özellikleri Tabloda verilen hastaların tümü kız olarak büyütülmüştü. Başvurularında meme ve pubik kıllanmaları Tanner evre birdi. Aksiller kıllanmaları yoktu. Hastalara hidrokortizon, 17-beta-östradiol, antihipertansif tedavi başlandı. İlk hastada 15.64 yaşında meme evresi 5 idi ve 15.72 yaşında menarş oluşturuldu. KMD L1-L4:-3.1 olduğundan alendronat tedavisi verildi. Skolyozu düzeltildi. Son kontrolünde 19.72 yaşında boyu 162 cm idi. İkinci hastada 15.08 yaşında meme evre 5 oldu; 16.64 yaşında menarş oluşturuldu. Epileptik nöbet saptanıp Na-valproat tedavisine eklendi. Son kontrolünde 16.64 yaşında boyu 160 cm idi. Üçüncü hasta yaşı nedeniyle altı ay izlenebildi. Her üç hastada tedavi ile pubik kıllanma evresi iki oldu. Birinci hastanın CYP 17A1 geninde bilinen, ikinci hastada yeni mutasyon saptandı.

	Olgu1	Olgu2	Olgu3
Karyotip	XX	XX	XY
Başvuru yaşı,yıl	12.80	14.24	18.16
Boy SD	-1.29	-2.10	-0.52
Ağırlık SD	-0.96	-0.77	1.61
TA,mmHg	145/120	171/119	165/125
FSH,mIU/mL	31.82	84.15	45.17
LH,mIU/mL	11.86	26.46	35.54
ACTH,pg/mL	140	107	99
U.Kortizol,ug/dL	3.46	0.76	<1
Na,mEq/L	141	141	140
K,mEq/L	3	3.5	3.9
DOC,pmol/mL,(0.12-0.6)	11.9	2.76	2.58

Olgular	Genomik	cDNA	Protein
1	g.6452G>A	c.1319G>A	p.R440H
2	g.276_280delCCCTG	c.104_108delCCCTG	p.P35Rfs*15

Meme büyümemesiyle birlikte hipertansiyonu ve pubik/aksiller kıllanması olmayan hastalarda gonadotropinler yanında adrenal fonksiyonlar da incelenmeli ve 17-hidroksilaz eksikliği unutulmamalıdır.

(S-04) POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ HASTALARDA PARAOKSONAZ 1 GENİNDEKİ LEU55MET VE GLN192ARG POLİMORFİZMLERİNİN ATEROSKLEROZ RİSKİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Hatice SEVİM NALKIRAN¹, Teslime AYAZ², İhsan NALKIRAN¹, Ali İrfan
GÜZEL¹, Tuğba DURAKOĞLUGİL³, Yasin YILDIZ⁴,**

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ⁴Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,

Çalışmada potansiyel aterosklerotik risk markörleri, Q192R (rs662) ve L55M (rs854560) frekanslarının Türk PKOS ve kontrol grubunda incelenmesi amaçlanır.

Periferik kan örnekleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hastanesi, Rize’de 151 PKOS ve 52 sağlıklı kadından toplandı. Bütün gönüllüler klinik inceleme ve transabdominal ultrason değerlendirilmesine tabi tutulmuş bireylerdir. Aynı zamanda açlık yağ, insulin, glukoz seviyeleri, kan basıncı ve VKİ ölçülmüştür. Genomik DNA örneklerden tuzla çöktürme yöntemi ile ekstrakte edildi. Hedef bölgelerin amplifikasyonları ve sonrasında RFLP yöntemi uygulandı. L55M ve Q192R polimorfizimleri sırasıyla restriksiyon enzimleri, AlwI and NlaIII ile belirlendi. Aynı kohorttan 88 örneğe ait bu genotipleme sonuçları DNA sekanslama yöntemi ile de teyit edildi. Lojistik regresyon analizleri değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanıldı.

192QR/192RR genotipine sahip hastaların, 192QQ genotipine sahip bireylere göre 2.5 kat daha yüksek PKOS riskine sahip olduğu belirlendi. PON1-55’ in genotip ve allel frekansları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Q192R (AUC:0.613, p=0.017) and BMI (0.618, p=0.012), açlık glukozu, insulin, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, ve LDL/HDL oranının değişkenler olarak dahil edildiği lojistik regresyon modelinde PKOS’un önemli prediktörleri olarak bulundu (predicted probability, AUC:0.655, p=0.001). Q192R, PKOS ile, daha önce önerilen aterosklerotik risk faktörlerinden (BMI, metabolik sendrom (MetS) and insulin resistance (IR)) daha güçlü şekilde ilişkili (korele) bulunmuştur.

Q192R polimorfizmi PKOS’lu hastaları kontrollerden anlamlı bir şekilde ayırtetmiştir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen, Türk popülasyonunda R alleli taşıyan bireyler daha yüksek PKOS riski ile ilişkilidir. Q192R hem PKOS riski ile hem de bireylerdeki aterosklerozla ilişkilendirilebilecek güçlü bir prediktif markör olarak önerilebilir.

(S-05) HİPERANDROJENİZM VE İSKELET DİSPLAZİSİ: PAPSS2 GEN MUTASYONU OLAN 7 OLGUNUN İNCELENMESİ

Dilek ULUDAĞ ALKAYA¹, Saliha YILMAZ², Olcay EVLİYAOĞLU³, Kaya BİLGUVAR², Murat GÜNEL², Beyhan TÜYSÜZ⁴,

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ²Yale Üniversitesi, Nöroşirurji ABD, Nörogenetik Programı, New Haven, Connecticut, ³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, ⁴İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Sülfat vericisi olan PAPS (3-fosfoadenozin 5-fosfosülfat) sentezi iki izoenzim tarafından katalizlenir (PAPS sentetaz 1 ve PAPS sentetaz 2). PAPSS1 kıkırdak dahil pek çok dokuda eksprese edilirken, PAPSS2 dokuya özgü ekspresyon özelliği gösterir ve kıkırdak büyümesinde görevli esas izoformdur. PAPSS2 ayrıca, androjen prekürsörü olan dehidroepiandrosteronun (DHEA) sülfatlanmasında da görev alır. DHEA sülfatlanmasındaki bozukluk DHEA'nın aktif androjenlere dönüşümüne neden olur ve hiperandrojenizm klinik bulguları gelişir. PAPSS2 genindeki homozigot mutasyonlar proteoglikanların sülfatlanmasında bozulmaya yol açarak boy kısalığı, alt ekstremitelerde eğrilik ve kısalık, platispondili, intervertebral aralıklarda daralma, kısa femur başı, metafiz ve epifizer bozukluk ile karakterize Pakistan tipi Spondilopimetafizer displazi'ye (SEMD) neden olur. Bu çalışmanın amacı SEMD Pakistan tipi tanısı konulmuş üç aileden yedi olgunun moleküler, iskelet ve endokrin sistem bulgularını irdelemektir.

Üç aileden yedi olgu incelendi. Birinci ve üçüncü ailedeki olguların ebeveynlerinde akrabalık öyküsü vardı. İlk ailedeki 5 hastada (16yaş/E-33yaş/K-38yaş/K-34yaş/E-14yaş/E) boy kısalığı (-5SDS/-6SDS/-6SDS/-3.7 SDS/-2SDS sırasıyla), 33 yaşındaki kadın olguda puberte sonrası başlayan hirsutizm, oligomenore, hafif testosteron yüksekliği ve 38 yaşındaki kadın olguda 5 yıl infertilite nedeni ile takip edilme öyküsü mevcuttu. İkinci ailede 7 yaşında kız çocuğunda bel ağrısı ve boy kısalığı (-2SDS), üçüncü ailede 15 yaşındaki kız çocuğunda skolyoz ve boy kısalığı (-5.45SDS) yakınması vardı.

Tüm olgular, klinik ve radyolojik olarak SEMD Pakistan tipi ile uyumlu idi. DHEAS düzeyi hepsinde düşüktü. PAPSS2 geninde birinci ve üçüncü ailedeki olgularda homozigot c.1000C>T mutasyonu, ikinci ailedeki olguda birleşik heterozigot novel patojenik c.639+1G>T ve c.1000C>T mutasyonları tespit edildi.

Sonuç olarak SEMD Pakistan tipi tanısı alan olgularda, sunduğumuz 2 olguda olduğu gibi endokrinolojik sorunlar görülebilmektedir ve hastalar bu açıdan takip edilmelidir.

(S-06) HİPOFOSFATEMİK RİKETSİ HASTALARIMIZIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİ

Sezer ACAR¹, Roua A. AL-RİJJAL², Brian MEYER², Yufei SHİ³, Korcan DEMİR¹, Ece BÖBER¹, Walaa E. KATTAN², Gönül ÇATLI³, Huda BİNESSA², Ayhan ABACI¹, Bumin DÜNDAR³, Minjing ZOU², Salih KAVUKÇU⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, ²King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Department Of Genetics, Riyadh, ³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Literatürde PHEX gen mutasyonlarının en sık görülen genetik etiyoloji olduğu bildirilmekle beraber ülkemizde bu konu ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada, hipofosfatemik rikets tanısı ile izlenen 16 indeks olgu ve ailelerinde genetik defektlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Öncelikli olarak en sık gözlenen PHEX mutasyonu tarandı. Mutasyon saptanmayan olgularda sırasıyla FGF23, SLC34A3, SLC34A1, CYP27B1, VDR, DMP1, ENPP1 genleri çalışıldı.

İndeks olgular ve aile bireylerinin incelenmesi sonucunda 13 aileden 21 olguda (16 çocuk, 5 erişkin) hipofosfatemik rikets saptandı. Olguların 19'unda (%91) rikets ile ilişkili bulgular, 12'sinde (%56) boy kısalığı mevcuttu. Olguların tamamı düşük fosfor, normal kalsiyum, çok yüksek ALP, normal (n=8, % 38,1) veya hafif yüksek (n=13, % 61,9) PTH değerlerine sahipti. Hipofosfatemik rikets tanılı olguların 17'sinde (% 80,9) 10 farklı PHEX mutasyonu, ikisinde (%9,5) yeni tanımlanan SLC34A3 mutasyonu saptanırken iki olguda (%9,5) mutasyon saptanmadı. PHEX mutasyonlarının beşi de novo özelliği taşımaktaydı. Dört adet yeni PHEX mutasyonu tanımlanmıştır: c.978_982dupCTACC (çerçeve kayması), c.1586+2T>G (splice site), c.436+1G>T (splice site) ve c.1217G>T. Etkilenmiş ebeveynlerin tamamının semptomatik olmasına rağmen hiçbiri daha öncesinde tanı almamışlardı.

Bu çalışma hipofosfatemik rikets olgularının Türkiye'de de en sık nedeninin PHEX mutasyonları olduğunu göstermektedir. Çocukluk ve yetişkinlik döneminde tanı almayan olguların olması nedeni ile klinisyenlerin hipofosfatemi konusunda daha dikkatli olmaları gerekmektedir.

(S-07) GESTASYONEL DİYABET VE SELENOPROTEİN-P PLAZMA 1 (SEPP1) GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ

Gülhan AKBABA¹, Eren AKBABA², Cem ŞAHİN³, Murat KARA⁴,

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji Bilim Dalı, ²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,

Diyabet ile ilişkili olduğu daha önceden belirlenmiş olan Selenoprotein P proteinini kodlayan SEPP1 gen polimorfizmi bazı metabolik fenotiplerle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda SEPP1 gen polimorfizminin gestasyonel diyabet (GD) ile ilişkisinin araştırılmayı amaçladık.

40 gestasyonel diyabetli hasta ve benzer gebelik haftasında olan 40 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. DNA'lar izole edildi ve hedef SNP'ler rs4987017, rs13154178, rs146125471, rs28919926, rs16872762, TaqMan problemleri kullanılarak ABI Prism StepOnePlus Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalışıldı.

rs4987017 gen polimorfizmi GD ve kontrol grubunun tamamında benzer olarak AA homozigot bulundu. rs146125471, rs28919926, rs16872762 polimorfizmleri açısından GD ve kontrol grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.656$, $p=0.30$ ve $p=0.627$). rs13154178 SNP'e bakıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Kontrol grubunun % 61.5'i AA homozigot iken, GD grubunda AA homozigot hasta saptanmadı. rs13154178 gen polimorfizmi heterozigot ve homozigot mutantlar ile AA homozigot olanlar karşılaştırıldığında ise açlık kan glukozu ve 50 gr OGTT 1.saat kan glukoz düzeyini polimorfizm taşıyanlarda taşımayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0.001$ ve $p=0.01$). rs13154178 gen polimorfizminin lipid düzeylerine etkisine baktığımızda ise AA homozigot olanların düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri mutant olanlardan anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.009$ ve $p=0.006$).

Bilgilerimize göre çalışmamız GD'de SEPP1 gen polimorfizmine bakılan ilk çalışmadır. Çalışmamız Se metabolizmasının sadece karbonhidrat metabolizmasını değil lipid metabolizmasını da regüle ettiği görüşünü desteklemektedir. Türk gebe popülasyonunda rs13154178 polimorfizminin GD grubunda kontrol grubundan fazla olduğunu saptadık, bu bulgular Türk gebe popülasyonunda rs13154178 polimorfizminin GD'ye yakınlık yarattığını düşündürmektedir.

(S-08) DİRENÇLİ EPİLEPSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN BİR OLGU VE İKİ KARDEŞİNDE HADH GEN MUTASYONUNA (C.706 C>T (P. R236X) BAĞLI HİPERİNSÜLİNEMİK HİPOGLİSEMİ

Atilla ÇAYIR¹, Elisa DE FRANCO², Ufuk Utku GÜLLÜ³, Sarah E. FLANAGAN², Sian ELLARD², Hüseyin DEMİRBİLEK⁴,

¹Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye, ²Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara, Türkiye,

Epilepsi ve serebral palsi nedeniyle dış merkezde takip edilen ve üçlü antiepileptik tedavi alan 17 yaşında erkek hasta çocuk kardiyoloji bölümü tarafından kor triatriuma yönelik anjiyografi yapılmak üzere servise yatırıldı. Hastanın refakatçi olarak annesi ile birlikte yanında kalan kardeşinin nöbet geçirmesi üzerine alınan kritik kan örneğinde hipoglisemi anında ölçülen serum insülin düzeyi 28.8 mIU/ml ve C-peptid 2.8 ng/ml idi. Eş zamanlı idrar ketonu negatifti. Epilepsi nedeniyle izlenen hastanın da servis izlemlerinde kan şekeri takibi yapıldı. Hipoglisemi 32 mg/dL saptanan hastanın eşzamanlı olarak alınan serum insülin düzeyi 22.2 mIU/ml ve C-peptid 2.4 ng/ml idi. Öyküsünde 2. dereceden kuzen olan anne ve babanın iki kız çocuğunun 3 aylık ve 1 yaşında öldüğü, bir kız çocuklarının da gün içinde başının sık sık düştüğü, dengesiz yürüdüğü ve yürürken etrafa çarptığı öğrenildi. Ailenin sağlıklı olduğunu ifade ettikleri 2 erkek ve 1 kız çocukları daha vardı. Konjenital hiperinsülinizm tanısıyla bu üç olguya diazoksid tedavisi başlandı. Hastaların genetik analizinde HADH geninde daha önce tanımlanmış (Di Candia et al 2009, Eur J. Clin Endocrinol 160: 1019-23), homozigot nonsense R236X mutasyonu saptandı (kodon 236 (706 C>T) exon 6). Anne ve baba bu mutasyon açısından heterozigot olarak tespit edildi. Diazoksid tedavisi sonrası antiepileptik kullanmayan iki olgunun 6 aylık izleminde nöbet saptanmadı, antiepileptik kullanan hastanın ise nöbet sayısında belirgin azalma olduğu ifade edildi. Hastalara izlemde protein yükleme testi yapılması planlandı. Sonuç olarak, HADH gen mutasyonlarına bağlı HH hastalar geç çocukluk çağında bile başvurabileceğinden, özellikle akraba evliliği olan ailelerin dirençli epilepsisi olan çocuklarında bu gen mutasyonlarına bağlı HH akılda tutulmalıdır.

(S-09) AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ OLAN TÜRK HASTALARDA LDLR GEN MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

İlyas OKUR¹, Fatih Süheyl EZGÜ¹, Aslı İNCİ¹, Asburçe Bike OLGAÇ¹, Leyla TÜMER¹,

¹GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALI,

Ailevi hiperkolesterolemi (AH) kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörünün arttığı LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeyinin artışı ile karakterize bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Hastaların çoğunda sorumlu gen LDL reseptör (LDLR) genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu çalışmada, AH tanısı klinik ve laboratuvar olarak düşünülen Türk hastalarda genetik spektrumun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Klinik ve laboratuvar olarak AH şüphesi olan 40 Türk hastada, bu hastalığa neden olan genlerden biri olan LDLR gen mutasyonları araştırıldı. Bu amaçla, LDLR geni için tüm hastalarda yeni jenerasyon sekans analizi kullanıldı.

Kırk hastanın LDLR geninde 25 mutasyon tespit edildi. LDL geninde mutasyon tespit edilemeyen hastalarda AH nedeni olan diğer genler(ApoB, PCSK9) için sekans analizi başlatıldı.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile AH tanısı şüphelenilen olgularda yeni jenerasyon sekans analizi ile tanı kesinleştirilir.

(S-10) NADİR GÖRÜLEN BİR TİROİD HORMON DİRENCİ OLGUSUNDA YENİ TANIMLANAN THRA GEN MUTASYONU

Özlem KORKMAZ¹, Samim ÖZEN¹, Taha Reşid ÖZDEMİR², Damla GÖKŞEN¹, Şükran DARCAN¹,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI, ²İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ,

Giriş: Tiroid hormon reseptörü alfa (THRA) gen mutasyonu normale yakın düzeyde tiroid fonksiyon testleri ve doku spesifik hipotiroidizm ile karakterize bir tiroid hormon direnci sendromudur.

Olgu: Dört yaşında erkek olgu; boy kısalığı, motor-mental gelişme geriliği, kabızlık yakınmalarıyla başvurdu. Bir yaşından beri motor-mental gelişim geriliği olması nedeniyle değerlendirildiği ve etiyolojik neden bulunamadığı belirtildi. Özgeçmişinde zamanında 2900 gr doğan olgunun motor-mental gelişim basamaklarında geriliği, dış çıkmada gecikmesi olduğu ve süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi nedeniyle 3 doz IVIG tedavisi aldığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik bakışında; ağırlık: 17.4 kg (SDS:-0.12), boy : 96.4 cm (SDS:-2.47), baş çevresi: 54.5 cm (SDS:2.08), puberte A1P1 bilateral testisler 2+2 ml skrotumda palpabl, kaba yüz görünümü, göz kapaklarında ödem, solukluk , umbilikal herni saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb:10.4g/dl, MCV:88.5fL, RDW:%14.7, iyonları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, CK: 396 IU/L (41-277), CK-MB:55.3 U/L (0-24), tiroid fonksiyon testlerinde serbest T3: 5.04 pg/ml (2.3-4.2), serbest T4: 0.93 ng/dl (0.89-1.76), TSH: 3.89 µIU/mL (0.35-5.5), kemik yaşı: 2 yaş, kraniyografide skalp kalın olarak değerlendirildi. Fenotipik olarak hipotiroidi bulguları ile birlikte laboratuvar tetkiklerinde; ılımlı serbest T3 yüksekliği, normokrom normositer anemi ve kas enzimlerinde yükseklik olan olguda ön planda tiroid hormon direnci düşünüldü. Yapılan mutasyon analizinde THRA geninde yeni tanımlanmış de-novo p.G291S heterozot mutasyonu saptandı. Na-L tiroksin tedavisi başlandı.

Sonuç: Klinik olarak hipotiroidi bulguları olan ve yüksek/yüksek normal serbest T3, düşük/ normal serbest T4, normal TSH değerleri ile birlikte özellikle kas enzimlerinde yükseklik olan olgularda THRA gen mutasyonu düşünülmelidir.

(S-11) TÜRK HASTALARDA THRB GENİNİN ANALİZİ VE ÜÇ YENİ PATOJENİK VARYANTIN TANIMI

Hakan GÜRKAN¹, Mehmet ÇELİK², Güzin Fidan YAYLALI³, Ekrem ALGÜN⁴, Mustafa ÇALIŞKAN⁵, Tülay OMMA⁶, Ruken YILDIRIM⁷, Edip ÜNAL⁸, Buket YILMAZ BÜLBÜL², Selma ULUSAL¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, ³Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrin Ve Metabolizma Bilim Dalı, ⁴Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁵Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁶Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, ⁷Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, ⁸Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,

Tiroid Hormon Direnci klinik tanılı hastalarda tiroid hormon reseptör-beta (THRβ) varyasyonlarının araştırılarak, Türk toplumunda olası yeni patojenik varyasyonların araştırılması.

Çalışmaya 08.05.2012-28.11.2016 tarihleri arasında Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize THRβ geni varyasyon analizi amacı ile müracaat eden 82 hasta [K:56 (yaş ort.: 30.6), E:26 (yaş ort.:31.1)] dahil edildi. Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 cc periferik venöz kan alınarak, kullanılan kitin protokolüne uygun olarak genomik DNA'ları ayrıştırıldı. THRβ geni ENST00000356447.8 transkripti ekson 7, 8, 9, 10 bölgelerini kapsayan derin intronik primerler kullanılarak ilgili gen bölgeleri PCR ile amplifiye edildi ve Sanger Sekans yöntemi ile nükleotid dizileri belirlendi. ProSeq ve BioEdit yazılım programları kullanılarak hasta ve referans genom nükleotid dizileri karşılaştırılarak analizleri yapıldı.

Hastaların % 18.3'ü normal, % 29.3'ünde tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) saptandı. Hastaların % 18.3'ünde ClinVar veri tabanında benign-SNP (rs3752874) olarak rapor edilmiş olmakla birlikte, HGMD'de veri tabanında Tiroid Hormon Direncini Modifiye eden varyant (CM099823) olarak rapor edilmiş olan NM_001252634.1(THRB):c.735C>T (p.Phe245=) varyasyonu saptandı. Hastaların % 28'inde ClinVar, HGMD ve COSMIC veri tabanında patojenik olarak rapor edilmiş olan varyasyonlar saptandı. 5 hastada (% 6) ise daha önce ClinVar, HGMD ve COSMIC veri tabanlarında rapor edilmemiş olan, PolyPhen, Mutation Tester'da yapılan insiliko analizler sonucunda patojenik olarak skorlanan üç yeni varyasyon [NM_000461.4: c.701C>A, (p.Ala234Asp), c.737T>A (Leu246Gln), c.1024A>G (p.Lys342Glu)] saptandı.

Generalize Tiroid Hormon Direncinin Otozomal Dominant formuna THRβ geni patojenik varyasyonları neden olur. Çalışmamız Türk Toplumunda Tiroid Hormon Direnci klinik tanılı hastalarda THRβ geni varyasyonlarını araştıran ilk literatür çalışmasıdır. Ayrıca çalışmamızda daha önce literatürde rapor edilmemiş olan üç yeni patojenik varyasyon saptanmıştır.

(S-12) YENİDOĞAN DÖNEM BULGULARIYLA TANI KONAN MUSKULER TİP LİPODİSTROFİ: BERARDİNELLİ-SEİP KONJENİTAL LİPODİSTROFİ TİP 4'ÜN DİĞER TİPLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Nilay GÜNEŞ¹, Tülay ERKAN², Tufan KUTLU², Hüseyin ONAY³, Ferda ÖZKINAY³, Beyhan TÜYSÜZ¹,

¹İ.Ü. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD, ÇOCUK GENETİK BD., ²İ.Ü. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD, ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BD., ³EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ABD.,

BSKL, adipositlerin fonksiyonel yokluğuna bağlı olarak lipidlerin özellikle kas ve karaciğer dokusunda birikimi ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Klasik bulguları yağ dokusu azlığı, kaslarda hipertrofi, el ve ayak büyüklüğü, dış genital organlarda hipertrofi, hipertrigliseridemi, insülin direnci, hepatomegali, hipertrofik kardiyomyopati, ve aritmidir. Moleküler etiyojolojiye göre 4 grupta incelenir. AGPAT2 geninin sorumlu olduğu tip 1 ve BSCL2 geniyle ilişkili tip2'nin kliniği benzer olup, tip 2'de hafif mental retardasyon görülebilmektedir. Çok nadir görülen tip 3'te CAV1 geninde mutasyon vardır, klinik tip 1-2 benzer, muskuler tip olan tip 4'te pilor stenozu, ciddi düz ve çizgili kas tutulumu ve kardiyak aritmi görülür. İndeks olgumuz 5,5 yaşına kadar takip edildi, daha önce AGPAT2 geninde homozigot mutasyon saptanan üç hastamız (5,5, 7,5 ve 12 yaşındaki) ile karşılaştırıldığında farklı olarak 10 kat artmış CK yüksekliği ve pylor stenozu öyküsü vardı. İlginç olarak PTRF geninde aynı mutasyon saptanan BSKL tanılı bir Türk çocukta akalazya olduğu bildirilmişti. Hastaların hepsinde hepatomegali vardı, trigliserid değerleri yüksekti, nöromotor gelişimleri ise normaldi. Hipertrofik kardiyomyopati, akantosis nigrigans, el ve ayak büyüklüğü ve insülin direnci AGPAT2 mutasyonu olan 2 hastada saptandı.

Pylor stenozu nedeniyle yenidoğan döneminde opere edilen erkek bebek gelişimsel kalça displazisi, hipertrofik kardiyomyopati ve hepatomegali nedeniyle konsülte edildi. Yağ dokusu azalmıştı, baldır kaslarında hipertrofi vardı, kreatin kinaz (CK) yüksek (1000), EMG normaldi.

Berardinelli Seip konjenital lipodistrofi (BSKL) düşünüldü, moleküler analizde PTRF geninde homozigot (p.Q87X) mutasyonu saptanarak tip 4 tanısı konuldu.

BSKL' de infantil dönemde dahi insülin direnci gelişebildiğinden, pylor stenozu ve yüksek CK olan yenidoğanlarda akla gelmelidir.

(S-13) ZMPSTE24 EKSİKLİĞİNE BAĞLI PROGEROİD SENDROMLU HASTALAR RAPAMİSİN VE DİMETHİLSULFOKSİD TEDAVİSİNDEN FAYDA GÖREBİLİR

Barış AKINCI¹, Shireesha SANKELLA², Christopher GILPIN³, Keeichi OZONO⁴, Abhimanyu GARG², Anil K AGARWAL²,

¹Dokuz Eylul Üniversitesi, ²UT Southwestern, İnsan Beslenmesi, Dallas, Texas, ABD, ³UT Southwestern, Hücre Biyolojisi, Dallas, Texas, ABD, ⁴Osaka Üniversitesi, Pediatri, Japonya,

Mandibuloakral displazi tip B (MADB) ve restriktif dermopati (RD) gibi progeroid sendromlu hastalarda prelamin A'nın matür lamin A'ya posttranslasyonel proteolizisinde esansiyel bir enzim olan çinko metalloproteinaz (ZMPSTE24) geninde hastalık sebebi mutasyonlar saptandığı bilinmektedir. Bu hastalardan elde edilen dermal fibroblastlar nükleer dismorfoloji ve azalmış proliferasyon kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte farmakolojik müdahalelerin bu sellüler fenotipi düzeltme potansiyeli bilinmemektedir.

Bu çalışmada MADB hastalarından elde edilen fibroblastlarda saptanan nükleer anormallikler ve azalmış proliferasyon indeksinde rapamisin ve dimethylsulfoksit (DMSO) ile düzelme gözlenirken farnesil transferaz inhibitörlerinin de yer aldığı diğer ajanlarla bir etki gözlenmemiştir.

İlginç olarak homozigot null ZMPSTE24 mutasyonu saptanmış RD hastasından elde edilen fibroblastlarda ağır prelamin A akümüasyonu ve total lamin A eksikliği gözlenmesine karşın daha az nükleer anormallik tespit edilmiş ve normale yakın bir proliferasyon gözlenmiştir. RD fibroblastlarından elde edilen hücresel lizatlarda yapılan proteomik analiz sonucunda bir hücre iskeleti proteini olan vimentinin işlenmesinde bir defekt gözlenmiştir. İlginç olarak MADB fibroblastlarındaki vimentin mikrofibriller yapısında rapamisin ve DMSO uygulanması sonrasında düzelme gözlenmiştir.

Bu sonuçlarımız MADB fibroblastlarında rapamisin ve DMSO uygulamasının nükleer morfoloji ve hücresel proliferasyon üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. RD fibroblast verileri ise prelamin A birikiminin tek başına zararlı olmayabileceğini ve fenotip oluşumunda hücresel düzeyde farklı etkileşimler gerektiğini desteklemektedir.

KONUŞMACI METİNLERİ

1-) BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANIT VE GENETİK

Feyza DARENDELİLER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

Büyüme hormonu (GH) tedavisi ile ilgili bilgilerimiz son 25 yılda artmakla birlikte kişisel düzeyde BH tedavisine yanıtı öngörme hala zor bir konudur. GH tedavisine yanıtı öngören çeşitli yöntemler vardır: Oksolojik yöntemler, GH salınım düzeyi, IGF1 düzeyi ve IGF jenersayon testi, matematiksel yöntemleri içeren prediksyon yöntemleri bunlardan bazılarıdır. Bu yöntemler prediksyonu % 50-60 oranında açıklayabilir. Bunların dışında farmakogenetik yaklaşımlar önem kazanmıştır.

GH dolaşımında GH bağlayıcı proteinler (GHBP) e bağlanarak dolaşır. GHBP, BH reseptörünün(GHR) extrasellüler domainini oluşturur. GHBP düzeyleri GHR ekspresyonu ve hedef dokuda GH duyarlılığını gösterir. GH, GHR'e 2-1 şeklinde bağlanır. Bu olay intra selüler sinyalizasyonu uyarır; özellikle JAK2, STAT yolağı ve IGF transkripsyonu ile sonlanır. Dolaşımında IGF1, IGFBP3e bağlanır ve asid labil subunit (ALS) ile üçlü kompleks oluşturur. Bu ekseninde polimorfik değişimler, örneğin GH1, GHR, JAK2, STAT 5, IGF1, IGFBP3 ve ALS ekseninde, bireyler arasında GH tedavi yanıtına etki eden faktörler olarak kabul edilebilir.

GHR de exon 3 polimorfizmi, c.1319 G ≥ T polimorfizmi, -202 A/C IGFBP3 polimorfizmi, IGF 1 promoter CA repeat polimorfizmi, GH 1 gen defektleri, bazı örnekler olarak verilebilir.

Bunları dışında ilk 1 yılda BH cevabını etkileyen çeşitli SNPlar bulunmuştur: Bunlar GRB10, IGFBP3, TGFalfa, CYP 19A1, SOS1, TP53, INPPL1 olarak sayılabilir. Turner Sendromunda ayrıca LHX4 ve KRAS polimorfizimleri sayılabilir.

GH tedavisine yanıtı etkileyen çeşitli genetik faktörler gelecekte GH tedavisinin kişiye özel yapılabilmesini sağlayacaktır.

2-) HİPERLİPİDEMİLERİN GENETİK TEMELİ

Prof. Dr. Fatih EZGÜ

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Çocuk Genetik
Bilim Dalları, Ankara**

Lipoproteinler, hidrofobik lipidleri ve yağda eriyen vitaminleri karaciğer ve barsaktan alıp plazmada hedef dokulara taşıyan moleküllerdir. Klinik olarak en önemli plazma lipidleri kolesterol ve triağılgiserol (trigliserit) olarak kabul edilmektedir. Kolesterol hücre membranlarında yapı taşı olarak yer alır ve steroid hormonlar, D vitamini, oksisteroller ve safra asitlerinin öncülüdür. Ayrıca nöronal sinyalizasyon moleküllerinin aktivasyonu için de gerekmektedir. Trigliserit, gliserol ve yağ asitlerinden oluşan önemli bir enerji kaynağıdır. Kolesterol ve trigliserit plazmada çözünmemeleri nedeniyle lipoprotein adı verilen sferoidal makromoleküller ile taşınırlar. Lipoproteinler büyüklükleri, yoğunlukları, elektroforetik hareketlilikleri, bileşimleri ve fonksiyonları ile farklılaşırlar (Tablo 1).

Tablo 1 Lipoproteinler ve özellikleri (Lipoprotein and Lipid Metabolism. Hegele RA. İn Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6th Edition, Chapter 96: 1-33, 2013).

Tip	Boyut (nm)	Yoğunluk (g/mL)	Elektroforez Bandı	TG (% ağırlık)	FL (% ağırlık)	SK (% ağırlık)	EK (%ağırlık)	Protein (% ağırlık)	Ana Apoprotein
ŞM	75–120	0.94	Orijin (katod)	80–95	3–6	1–3	2–4	1–2	A-I, A-IV, A-V; B-48, C-I, C-II, C-III, E
VL DL	30–70	0.94–1.006	Pre-β	45–65	15–20	4–8	16–22	6–10	B-100, E, C-I, C-II, C-III
IDL	25–50	1.006–1.019	Geniş β bandı	25–35	15–25	4–8	24–35	16–20	B-100, E, C-I, C-II, C-III
LDL	18–30	1.019–1.063	β	4–8	18–24	6–8	45–50	18–22	B-100
HD L	5–12	1.063–1.21	α	2–7	26–32	3–5	15–20	45–55	A-I, A-II, E

ŞM: Şilomikron, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, IDL: Orta dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, FL: Fosfolipid, SK: Serbest Kolesterol, EK: Esterleşmiş kolesterol

Apolipoproteinler ise plazma lipoproteinlerine yapısal stabilite ve çözünürlük sağlarlar (Tablo 2).

Tablo 2 Apolipoproteinler ve özellikleri (Lipoprotein and Lipid Metabolism. Hegele RA. İn Emery and Rimoïn's Principles and Practice of Medical Genetics 6th Edition, Chapter 96: 1-33, 2013).

Apolipoprotein	Peptit Uzunluğu (Amino Asit)	Moleküler Ağırlık (kilodalton)	İlgili Lipoprotein	Fonksiyon
A-I	243	28	HDL, ŞM	HDL nin yapısal bileşeni; LCAT' i aktive eder; SR-B1 ligandı; kolesterol hareketliliğini sağlar
A-II	77	17	HDL, ŞM	HDL nin yapısal bileşeni; HL ve LPL aktivatörü
A-IV	396	46	HDL, ŞM	LCAT aktivatörü; LPL modülatörü; TG transportunda etkili
A-V	366	44	ŞM	LPL Modülatörü
(a)	Değişken	250-800	Lp(a)	Bilinmiyor
B-100	4536	540	VLDL, IDL, LDL	LDL nin yapısal bileşeni; LDLR ligandı
B-48	2152	264	ŞM	İntestinal partiküllerin tanımlayıcı proteini
C-I	57	6.6	ŞM, VLDL, IDL, HDL	LDLR ve LRP1 ile etkileşimi önler; LCAT aktivatörü
C-II	79	8.9	ŞM, VLDL, IDL, HDL	LPL modülatörü
C-III	79	8.8	ŞM, VLDL, IDL, HDL	LPL inhibitörü
E	299	19	ŞM, VLDL, IDL, HDL	LDLR ve LRP1 ligandı; hücre büyümesi ve immün cevap modülatörü

ŞM: Şilomikron, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, IDL: Orta dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LPL: Lipoprotein lipaz, HL: Karaciğer lipazı, LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz, LRP1: Low density lipoprotein receptor-related protein 1, SR-B1: Scavenger receptor class B type 1, LDLR: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü

Plazma lipid ve lipoprotein düzeylerinin normal sınırlar içinde olmaması dislipidemi olarak adlandırılmakta ve iskemik kalp hastalığı ve inme riskini arttırmaktadır. Bireyler arasında lipid ve lipoprotein düzeyleri arasındaki farklılık çevresel ve bazı genetik faktörler nedeniyle oluşmaktadır. Anormal plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri çevresel etkenler ve yaşam tarzının yanı sıra ilgili genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu grup bozukluklar genel olarak monojenik dislipidemiler olarak adlandırılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3 Monojenik dislipidemiler (Lipoprotein and Lipid Metabolism. Hegele RA. In Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6th Edition, Chapter 96: 1-33, 2013).

Lipoprotein	Hastalık	OMIM No	Gen	Protein	Kromozom Lokasyonu
LDL					
Artmış	Familiyal hiperkolesterolemi	143890	<i>LDLR</i>	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDLR)	19p13.3
	Familiyal defektif apo B	107730	<i>APOB</i>	Apolipoprotein (apo) B-100	2p24-p23
	OD hiperkolesterolemi tip 3	603776	<i>PCSK9</i>	Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9	1p32.3
	OR hiperkolesterolemi	603813	<i>LDLRAP1</i>	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü adaptör proteini 1	1p35-p35
Azalmış	Abetalipoproteinemi	200100	<i>MTTP</i>	Microzomal trigliserit transfer proteini	4q24
	Familiyal hipobetalipoproteinemi	605019	<i>APOB</i>	Apolipoprotein B-100	2p24.1
	OD hipokolesterolemi	603776	<i>PCSK9</i>	Proprotein konvertaz kexin tip 9	1p32.3
	Şilomikron retansiyon hastalığı	246700	<i>SAR1B</i>	SAR1 homolog B	5q31.1
HDL					
Artmış	Kolesterol ester transfer proteini (CETP) eksikliği	607322	<i>CETP</i>	CETP	16q21
	Scavenger receptor class B, member 1 (SR-B1) eksikliği	610762	<i>SCARB1</i>	SR-B1	12q23.31
	Endotelial lipaz (EL) eksikliği	603684	<i>LIPG</i>	EL	18q21.1
Azalmış	Familiyal hipoalfalipoproteinemi	205400	<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, subfamily A member 1	9q31.1

	Lesitin:kolesterol açıltransferaz (LCAT) eksikliği; “fish-eye” hastalığı	245900	<i>LCAT</i>	LCAT	16q22.1
	Familiyal hipoalfalipoproteinemi, primer	604091	<i>APOA1</i>	Apolipoprotein A-I	11q23–q24
TG					
Artmış	Şilomikronemi, hiperlipoproteinemi tip 1, lipoprotein lipaz (LPL) eksikliği	238600	<i>LPL</i>	LPL	8p22
	Şilomikronemi, HLP tip 1, apo C-II eksikliği	207750	<i>APOC2</i>	Apolipoprotein C-II	19q13.2
	Ağır hipertrigliseritemi, hiperlipoproteinemi tip 5	144650	<i>APOA5</i>	Apolipoprotein A-V	11q23
	Ağır hipertrigliseritemi, hiperlipoproteinemi tip 5	246650	<i>LMF1</i>	Lipaz matürasyon faktörü 1	16p13.3
	Ağır hipertrigliseritemi, hiperlipoproteinemi tip 5	-	<i>GPIHBP1</i>	Glikozillfosfatidilinozitol bağlanmış yüksek dansiteli lipoprotein-bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1)	8q24.3
TG, LDL ve HDL					
Artmış	Hepatik lipaz eksikliği	612797	<i>LIPC</i>	Hepatik (trigliserit) lipaz (Hiperlipidemi; Hipertrigliseritemi)	15q21–q23
Azalmış	Hipobetalipoproteinemi, ailevi tip 2	605019	<i>ANGPTL3</i>	Anjiyopoietin-benzeri 3	1p31.1
DİĞER					
Bitki steroller	Sitosterolemi	210250	<i>ABCG5</i>	ATP-bağlayıcı kaset, altgrup G üye 5	2p21
Bitki steroller	Sitosterolemi	210250	<i>ABCG8</i>	ATP-bağlayıcı kaset, altgrup G üye 8	2p21
	Wolman ve Kolesterol ester depo hastalığı	278000	<i>LIPA (LAL)</i>	Lipaz A, lizozomal asit, kolesterol esteraz	10q23.2–q23.3
Yüksek IDL	Hiperlipoproteinemi tip 3	611771	<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	19q13.2

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, HLP: Hiperlipoproteinemi, IDL: Orta dansiteli

lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit

Monojenik dislipidemilere genel olarak daha nadir rastlanmaktadır. Bu bozuklukların büyük bölümü otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Frederickson ya da Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması’nda yer alan hiperlipoproteinemi fenotiplerinin bazıları da monogenik hastalıklardır.

Son yıllarda dislipidemilerin moleküler biyolojilerinde elde edilen veriler genetik bazlı tedavi çalışmalarında ivmelenme sağlamıştır. Bunun başında da LDLR gen tedavi çalışmaları ile lipoprotein lipaz gen tedavisi gelmektedir.

Kaynaklar

- 1- Tada H, Kawashiri MA, Yamagishi M. Comprehensive genotyping in dyslipidemia: mendelian dyslipidemias caused by rare variants and Mendelian randomization studies using common variants. J Hum Genet. 2017 Jan 5. doi:10.1038/jhg.2016.159.
- 2- Jin J. Lipid Disorders: Screening and Treatment. JAMA. 2016, 15;316(19):2056.
- 3- Patni N, Ahmad Z, MD DPW. Genetics and Dyslipidemia. 2016 Sep 19. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext.
- 4- Lipoprotein and Lipid Metabolism. Hegele RA. In Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6th Edition, Chapter 96: 1-33, 2013.

3-) KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ: ERİŞKİN DÖNEM İZLEMİ VE UZUN DÖNEM SORUNLARI

Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroid biyosentezinde rol alan enzimlerde defekt sonucu ortaya çıkan, hayat boyu süren, yaşa ve cinsiyete özgü problemler ortaya çıkaran bir hastalıktır. En sık 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı hastalık olmakla birlikte bazı toplumlarda 11 beta hidroksilaz eksikliği de ön plana çıkmaktadır (1-3).

Konjenital adrenal hiperplazi'nin klasik ve non-klasik (NKAH) olmak üzere iki tipi vardır. Klasik tipte hastalık tuz kaybettiren ve basit virilizan olmak üzere ikiye ayrılır. Pek çok hastalıkta olduğu gibi konjenital adrenal hiperplazi vakalarında da pediatrik yaş gruplarından erişkin yaş grubuna geçiş ve sonrasında erişkin dönem tedavi hedefleri ve tedavi protokolleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Her şeyden önemlisi bugüne kadar ailenin bilgilendirilmesine dayanan ve aile aracılığı ile yürütülen tedaviler bundan sonraki dönemde hastanın kendisi tarafından yönetilecek ve kişi hastalıkla ilgili o güne kadar bilmediklerini öğrenecektir. Bu durum bazı hastalarda olumsuz psikolojik tablolara da yol açabilmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi vakalarında çocukluk, dahası prenatal dönemde tedavinin uygun şekilde yapılabilmesi erişkin dönemdeki tedavileri olumlu yönde etkileyecektir. Bu nedenle erken dönemde doğru teşhisin konması, daha sonra da uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanın yapılması, gerektiğinde cinsiyete uygun cerrahi müdahalelerin yapılması, büyümenin sağlanması ve normal puberteye girilebilmesi son derece önemlidir. Erişkin dönemde büyüme ve gelişme odaklı tedavinin yerini uzun dönem riskler, obezite, kemik sağlığı, kan basıncı, cinsel hayat ve fertilite konuları almaktadır (4,5).

Her iki cinste de boy uzamasının bittiği dönemden sonra hidrokortizon yerine prednizolon ve deksametazon gibi orta ve uzun etkili glukokortikoidler kullanılabilir. Erişkin dönemde glukokortikoid tedavide büyüme hedefi ortadan kalkmıştır, glukokortikoidlerin uzun dönem olumsuzluklardan kaçınma tedavi dozunda belirleyici olacaktır (6). Günlük 5-7.5 mg dozlarında prednisolon pek çok erişkin hastanın günlük ihtiyacını karşılayabilmektedir, çeşitli stres hallerinde doz artırılması konusunda hastalar uyarılmalıdır. Tedavinin takibinde klinik bulgular yanında laboratuardan da

yararlanılır. Klinik tablo özellikle hastada Cushing sendromu bulgularının gelişip gelişmediği yönünden önemlidir. İlerleyen yaşla birlikte mineralokortikoid ihtiyacı da azalabilmektedir, elektrolitler yanında plazma renin aktivitesi (PRA) mineralokortikoid gerekliliği ve dozu hakkında yol göstericidir.

Geçiş döneminde glukokortikoid dozunun da artması ile obezite, insulin direnci ve polikistik over sendromu (PKOS) fenotipi ortaya çıkabilmektedir. PKOS fenotipinin ilavesi metabolik olumsuzluklar yanında reproduktif problemlerin daha da artmasına yol açabilir. Kadınlara göre erkeklerde reproduktif fonksiyonlar daha iyidir, erkeklerde adolesan çağdan itibaren testikuler tümörler (testicular adrenal rest tumors; TART) olabilir. Bu tümörler adrenal bez etrafından başlayarak embryonal yol, dolayısı ile çölyak pleksus, ligaman, testis (over), spermatik kordda da olabilir. Genellikle bening tümörlerdir ve orşiektomi gerekmez, deksametazona cevap verebilirler. Ultrasonografi bu vakalarda düzenli aralıklarla yapılmalıdır çünkü vakaların 1/3'ünde TART gelişebilmektedir, fizik muayene ile anlaşılamayabilir ve her zaman hastalığın hormonal kontrolü ile ilişkili olmayıp hastalık ciddiyeti ile de ilgilidir (7). Adrenal adenomalar da konjenital adrenal hiperplazi vakalarında sık olarak görülebilmekte, bazen heterozigot taşıyıcılık da etiyolojide yer almaktadır (8).

Konjenital adrenal hiperplazi bulunan vakalar gebe kalırsa gebelik öncesi glukokortikoid (hidrokortizon veya prednizolon) ve mineralokortikoid dozuna devam edilmeli, adrenal yetmezlik belirtileri halinde doz artırılmalıdır. Dekametazon gibi plasentayı geçen ilaçlar fetusta muhtemel konjenital hiperplazi bulunması ve “dişi fetusu androjenlerden koruma” gibi bir amaç yok ise gebede kullanılmamalıdır.

Uzun dönemde dikkate alınması gereken konular arasında düşük kemik kütlesi gelmektedir. Hayat boyu suprafizyolojik dozda glukokortikoide maruz kalmak kemik sağlığını olumsuz etkileyecektir. Osteoporoz konusunda birbiri ile çelişen sonuçlar vardır, bunun bir nedeni ise farklı çalışmalarda hastaların yaşları, kullandıkları ilaç türü, dozları vb. faktörlerin farklılığıdır (9). Hastanın kemik yoğunluğu takibi yapılmalı, aşırı steroid dozundan kaçınmaya özen göstermelidir. Klasik tipteki hastalarda non-klasik tipteki vakalara göre osteoporoz daha sık görülmektedir. Dekametazon osteoproz riski yönünden en problemli ilaçtır.

Obezite ve yağ doku/kas doku oranının artması uzun dönem tedavi sonuçlarından olup erişkin dönemde karşımıza çıkmaktadır. Özellikle tedavi uyumu ve hayat tarzı değişikliği ile bu komplikasyonlar en aza indirilebilir. KAH vakalarında, obeziteden bağımsız olarak ve muhtemelen suprafizyolojik glukokortikoid dozuna bağlı olarak insulin direnci görülebilmektedir (1,10). Bunların sonucu olarak da KAH vakalarında gestasyonel diyabet ve tip 2 diyabet daha fazla görülebilmektedir (11). Konjenital adrenal hiperplazi vakalarında artmış kardiyovasküler morbidite bazı çalışmalarda gösterilmiştir, bununla birlikte özellikle hayatın ilk yılı çıkarılınca mortalite açısından ciddi bir fark

bulunmamıştır ve erişkinlerde dahi en sık ölüm nedeni adrenal krizdir (11,12). Hipertansiyon ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Non-klasik adrenal hiperplazi vakaları genellikle peripubertal dönemde hirsutizm ve menstruel bozukluklar ile gelirler, çoğu zaman klinik tablo PKOS ile karışır. Klasik tipteki hastalığın aksine bu vakalarda enzim aktivitesi %30-50 oranlarında korunmuştur, bu nedenle glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği göstermezler. Hastalığın prevalansı hiperandrojenemik hastalar içerisinde %2-8 kadardır (1,13). En sık belirtileri akne, oligomenore, hirsutizmdir, adrenal insidentolomaların etiyojisinde de yer alırlar. Klinik bulguları açısından diğer hiperandrojenemik hastalardan ayrımını sağlayan spesifik bir bulgusu yoktur.

Non-klasik adrenal hiperplazi vakalarına adrenal yetmezlik yönünden rutin steroid tedavi gereği yoktur. Özellikle glukokortikoid tedavi planlanırken adrenal yetmezliğe/ Cushing tablosuna yol açma yönünden kar-zarar hesabı yapılmalıdır. Tedavi semptomlara göre olmalıdır, asemptomatik hastada sadece hormonal değişiklikler için tedavi yapılmaz. Tedavideki hedefler; menstruel siklusun sağlanması, hiperandrojenemiye ait semptomların düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanmasıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Speiser PW, Aziz R, Baskin RS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4133-4160.
- 2) Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. Clin Endocrinol 1996; 45: 381-384.
- 3) Kandemir N, Yılmaz DY, Gonc EN et al . Novel and prevalent CYP11B1 gene mutations in Turkish patients with 11 beta hydroxylase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol 165: 57-63, 2017.
- 4) Reisch N, Weibke A, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Pediatr 76: 73-85, 2011
- 5) Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. Mol Cell Endocrinol 408: 190-197, 2015
- 6) van der Grinten HLC, Stikkelbroeck NMML, Otten BJ et al. Congenital adrenal hyperplasia — Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. Pharmacol Ther 132: 1-14, 2011.

- 7) Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A et al. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: A longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1820-E1826, 2013.
- 8) Kiedrowicz B, Binczak-Kuleta A, Lubikowski J et al. Prevalence and clinical outcome of CYP21A2 gene mutations in patients with nonfunctional adrenal incidentolomas. *Horm Metab Res* 47: 662-667, 2015.
- 9) Ceccato F, Barbot M, Albiger N et al. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 175: 101-106, 2016.
- 10) Falhammar H and Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine* 41: 355-373, 2012.
- 11) Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL et al. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: A Swedish population-based national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3520-3528, 2015.
- 12) Falhammar H, Frisen L, Norrby et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E2715-E2721, 2014.
- 13) Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 139-143.

4-) LİPODİSTROFİ TEDAVİ DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

İlgn YILDIRIM ŞİMŞİR

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
BD, İzmir**

Konjenital jeneralize lipodistrofi (KJL), yağ dokusunun doğumdan itibaren tamamen kaybı ile seyreden, bunun sonucunda ciddi metabolik komplikasyonlarla (ketozis olmadan diyabet, hipertrigliseridemi, hipertrigliseridemiye sekonder pankreatit, düşük HDL, hepatosteatoz, steatohepatit, siroz, proteinüri, ateroskleroz) seyreden ve spesifik klinik bulgularla tanı alan, nadir görülen hastalıklar arasındadır (1, 2).

Lipodistrofili hastalarda yağ dokusu kaybı veya yağ dağılımındaki ektopik değişiklikler ciddi metabolik komplikasyonlara neden olmaktadır. Lipodistrofilerin morbidite ve mortalite nedenleri; kontrolsüz diyabetin yaratacağı uzun dönem komplikasyonlar, hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit atakları, sirozla sonuçlanabilen hepatik steatoz ve aterosklerotik vasküler hastalıklar olarak sıralanabilir. Özellikle yüzde ve diğer subkutanöz bölgelerdeki yağ kaybına sekonder kozmetik sorunlar nedeniyle psikolojik bozukluklar eşlik etmektedir. Leptin ve adiponektin replasmanı ölüme sebep olabilen bu metabolik komplikasyonların önlenmesinde tek tedavi seçeneğidir.

Prevelansı milyonda birden az görülen lipodistrofi sendromlarında farkındalığımızın artması ile ölümcül seyreden komplikasyonların erken tanı ve tedavisi için büyük bir adım atılabilir.

20 yaşında bayan olgu; karın ağrısı nedeni ile acil servise başvuruyor. Açlık kan şekeri 440 mg/dl, idrarda keton negatif ve trigliserid 6603 mg/dl saptanan hasta hipertrigliseridemiye sekonder akut pankreatit ve hiperosmolar hiperglisemik durum ile servisimize yatırıldı. Hastanın öyküsünden 14 yaşında Diabetes Mellitus (DM) ve 17 yaşında hiperlipidemi tanıları aldığı öğrenildi. Hastanın ilk fizik muayenesinde tüm vücutta tama yakın yağ dokusu kaybı, hepatomegalisi ve belirgin damarları göze çarptı. Genç yaşta, düşük kilolu olarak DM tanısı almasına rağmen hiperglisemik durumda ketoasidoza girmemesi, hipertrigliseridemisi ve muayene bulguları lipodistrofi sendromları açısından kuşku uyandırdı. Gönderilen AGPAT2 mutasyonu (144 hom C>A (C48X)) homozigot olarak pozitif sonuçlandı ve tip 1 konjenital jeneralize lipodistrofi (KJL) tanısı konuldu.

Olgu pankreatit atağı sonrasında trigliserid düzeyi 1000 mg/dl altında olacak şekilde medikal tedavi yanında taze donuş plazma eşliğinde plazmaferez ile takip edildi. Omega-3 ve gemfibrozil tedavisine, miyopati riski göz önünde tutularak atorvastatin eklendi. Kan şekeri regülasyonu için 2

gr/gün metformin, 30 mg/gün pioglitazon tedavilerinin yanında 198 IU/gün insülin tedavisi almaktaydı. Yüksek doz insülin tedavisi alan olgu 55 kg tartıldı ve hemogloblin A1c (A1c) değeri %14.4 ölçüldü.

Olguya kan şekeri regülasyonu ve hipertrigliseridemisinin kontrolü amacıyla insan rekombinant metreleptin tedavisi 5 mg/gün olarak başlandı.

Metreleptin tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında hastaya mixed meal tolerance test (MMTT) uygulandı. Bu testte 0, 60, 120, 180, 240, 300. dakika glukoz, insülin ve C-peptid değerleri ölçüldü. Bu değerler kullanılarak AUC (area under the curve) glukoz, insülin ve C-peptid hesaplamaları yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası insülin sensitivite ve sekresyon indeksleri hesaplandı. İnsülin sensitivitesi için HOMA-IR, Matsuda indeksi, OUICKI indeksi kullanıldı (3-6). HOMA- β ve AUCins/AUCglu oranı insülin sekresyonunu değerlendirmek için hesaplandı. İnsülin sekresyon-sensitivite indeksi-2 (ISSI-2) beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek üzere kullanıldı (7). Hastamızın tedavi öncesi, tedavinin akut etkilerini değerlendirmek için 1. ayda ve tedavinin 6. ayındaki parametreleri tablo 1’de belirtilmiştir. İnsülin sensitivite, sekresyon ve beta hücre fonksiyon indeksleri tedavi öncesi ve tedavinin 6. ay değerleri olarak Tablo 2’de sunulmuştur.

Hastamızda leptin tedavisi kan şekeri regülasyonunda dramatik düzelme ve insülin ihtiyacında belirgin azalma ile sağlamıştır. Proteinürisi günde 15.2 gr’dan 2.1 gr’a gerilemiştir. Bel çevresinin incilmesi ve karaciğerin kot altında palpe edilen alanının azalması ile indirekt olarak hepatosteatozun azaldığı saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile altı ay içinde hem karaciğer boyutunun 270’den 222 mm’ye gerilediği hem de karaciğer yağlanması dual faz ve spektroda gerilediği gösterilmiştir (Figür 1). Artmış metabolik hızın bir göstergesi olan aşırı terlemesi tedavinin beşinci ayında azalarak kayboldu.

HOMA-IR ve Matsuda indeksindeki belirgin değişiklik karaciğer ve periferik dokulardaki insülin direncinin azaldığını göstermektedir. Leptin tedavisi ile ISSI-2 indeksindeki belirgin artış beta hücre fonksiyonundaki iyileşmeyi göstermektedir. Leptin tedavisi başladıktan sonra hiç plazmaferez ihtiyacı olayan olguda bir kez semptomatik idrar yolu enfeksiyonu dışında advers reaksiyon yaşanmamıştır. Bu olguda, leptin tedavisi ile metabolik parametreler ve beta hücre fonksiyon indekslerinde olumlu düzelme gösterilmiştir. Beta hücre fonksiyon indekslerindeki düzelme hem glukotoksisite ve lipotoksisitenin ortadan kalması hem de pankreasta ektopik depolanan yağ miktarının azalması ile ilişkilidir.

Olgumuzda demonstre ettiğimiz yüz güldürücü sonuçlarla pankreatit ataklarının tekrarlamaması için aralıksız, uzun dönem leptin replasmanı yapılması gereklidir.

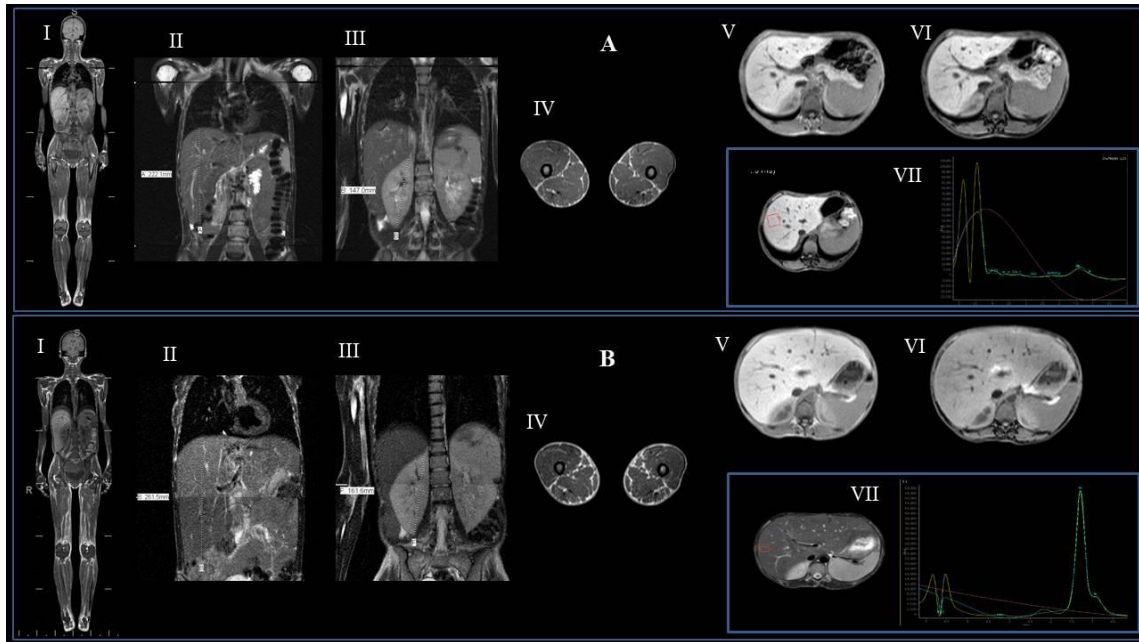
Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametreler

	Tedavi öncesi	1. ay	6. ay	9. ay
Trigliserid (mg/dl)	1719	400	164	77
Non-HDL Kolesterol	265	113	125	73
Total kolesterol / HDL Kolesterol	10.1	4.7	5.2	2.8
Açlık kan şekeri (mg/dl)	378	202	106	121
HbA1c (%)	14.4	10.6	8.8	6.1
24 saat idrar protein (gr/gün)	15.2	6.2	2.1	4.1
Toplam insülin dozu (IU/gün)	198	114	99	0
Bel çevresi (cm)	83.5	74	70.3	72
Kilo (kg)	55	51.7	48.3	46.9
BMI (kg/m ²)	19.7	18.5	17.3	16.8

Tablo 2: İnsülin sensitivite, sekresyon ve beta hücre fonksiyon indekslerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

	Tedavi öncesi	6. ay
AUC insülin / AUC glukoz	0.04	0.22
Matsuda indeks	3.17	13.07
HOMA IR (Matthews 1985)	6.53	1.06
HOMA2 IR	4.81	0.96
HOMA2 %B	11.1	102.6
HOMA2 %S	20.8	103.9
ISSI-2	0.12	2.87
QUICKI skoru	0.27	0.36

Figür 1: Tedavi öncesi ve sonrası MRG bulguları



Kaynaklar:

1. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350:1220.
2. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16:310.
3. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-419.
4. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-2410.
5. DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 2010 Jul; 33(7):e93.
6. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990; 300(6719):230-235.
7. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1462-1470.

5-) PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ VE ERKEN MENOPOZ GENETİĞİ

Prof.Dr.Gülen Eda UTİNE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk Genetik Hastalıkları BD

Günümüzde sanayileşmiş ülkelerin çoğunda kadınların ortalanca menopoza yaşı 50+/- 1 yaştır. Kadınların %10 kadarında 45 yaşından önce gerçekleşir (erken menopoza), %1 oranında 40 yaşından ve %0,1 oranında da 30 yaşından önce görülür (prematür over yetmezliği).

Primer veya sekonder over disfonksiyonu farklı tablolarla kliniğe gelir. Bu iki durum kendi içlerinde de, gerek moleküler etiyoloji açısından gerek klinik bulgular yönünden oldukça heterojendir. Yetmezlik birden fazla genetik ve birden fazla çevresel etkenin rol oynadığı multifaktöriyel kalıtımla kendini gösterir. Etiyolojik olarak kromozomal, genetik, enfeksiyöz, iatrojenik, otoimmün, metabolik, toksik nedenler rol oynayabilir, ancak günümüzde önemli bir kısmının da nedeni saptanamaz. Buna karşın, belirli kalıtım kalıpları izleyen özgül genetik nedenler dışında da ailesel yığılma görülmesi, hastalığın güçlü bir genetik bileşeni olduğunu kanıtlar. İzole over yetmezliklerinin çoğu sporadik, %10-15 kadarı da aileseldir. Günümüzde prematür over yetersizliğinin saptanabilen genetik nedenleri henüz hastaların az bir kısmını açıklamakla birlikte, teknolojik olanakların yaygınlaşmasıyla bunların açığa çıkarılması giderek hızlanmaktadır.

Bilinen nedenler klinik bakış açısıyla sendromik olanlar ve sendromik olmayanlar diye sınıflanabilir. İyi bilinen ve görece sık görülen sendromik nedenler arasında Turner sendromu, blefarofimozis-ptozis-epikantus inversus sendromu, galaktozemi, psödohipoparatiroidizm tip 1a, konjenital glikozilasyon bozukluğu tip I, proksimal simfalanjizm ve multipl sinostoz sendromu, otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi tip 1, ataksi-telenjiyektazi, erken yaşlanma sendromları, progresif eksternal oftalmopleji ve Perrault sendromu sayılabilir. Bu sendromik hastalıklarda da over yetmezliğinin metabolik, otoimmün, hormonal, toksik ve gelişimsel nedenleri olması, hastalığın multifaktöriyel doğasını yansıtmaktadır.

Sendromik olmayan erken over yetmezliğinden sorumlu genlerin önemli bir kısmı geçtiğimiz 10-20 yıl içerisinde genom çalışmalarından bulunmuştur. Bunlar arasında erken over yetmezliğinin bilinen en sık tek nedeni frajil X premutasyonudur. Frajil X premutasyonu taşıyıcılığının sporadik hastalığın %5'inden ve ailesel hastalığın da %10-15'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Toplumda 1/130-250 kadın premutasyon taşıyıcısıdır ve onların da %15-24'ünde erken over yetmezliği görülür.

Premutasyon allelleri taşıyan kişilerde transkripsiyon gerçekleşir ancak daha az miktarda proteini üretebilmek için daha fazla transkripsiyon gerekir. Fazla üretilen mRNA, geni eksprese eden hücrelerin içinde birikerek ilerleyen yaşla birlikte artan inklüzyon birikimine yol açar. Nöronlarda biriken inklüzyon cisimleri frajil X ile ilişkili tremor ataksi sendromuna, overlerde granüloza hücrelerinde biriken inklüzyon cisimleri ise frajil X ile ilişkili prematür over yetersizliğine neden olur.

Frajil X ile ilişkili prematür over yetersizliğinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Toksik inklüzyon cismi birikiminin hem intrauterin dönemden itibaren over rezervinin azalmasına hem de postnatal yaşamda follikül atrezisinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. İyi bilinmeyen

nedenlerle, tekrar sayısı ile prematür over yetersizliği arasında lineer bir ilişki görülmemektedir; tekrar sayısı 80-99 arasındaki kadınlarda en sık görülür, ancak 55-79 ve 100-199 arasında olanlarda daha az görülür.

Hacettepe’de *FMR1* geninin bulunduğu 1991 yılından bu yana frajil X moleküler analizi yapılabilmektedir ve günümüze kadar toplam 242 aileden 742 birey izlenmiştir. Bunların 330’u erkek ve 412’si kadındır. Erkeklerin 312’si full mutasyon taşıyan frajil X hastaları, 18’i zorunlu taşıyıcı erkekler ve frajil X ile ilişkili tremor ataksi sendromu hastalarıdır. Kadınların 315’i ise frajil X hastalarının ailelerindeki premutasyon taşıyan kadınlar olup bunların 80’inde prematür over yetmezliği, 11’inde erken menopoza ve halen 40 yaşın altındaki 11 kadında da düzensiz adet bulgusu vardır. Prematür over yetmezliği sıklığı %29, erken menopoza sıklığı %3,5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların ikisinde (%2,2) erken over yetmezliği 20 yaş ve altında, 16’sında (%17,5) 21-30 yaş arasında ve 73’ünde (%80,3) 31-40 yaş arasında izlenmiştir. Ailede frajil X sendromundan etkilenmiş hasta bulunmadan sadece prematür over yetmezliği bulgusu ile tanı almış 8 aile, ikiz gebelik öyküsü olan 22 aile vardır (18 ailede birer, iki ailede ikişer). Prematür over yetmezliği yönünden diskordan kardeş çiftlerinin tekrar sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış ve bu kişilere mikrodizin analizi yapıldığında da premutasyon dışında kliniğe katkısı olabilecek herhangi bir kopya sayısı değişikliği bulunmamıştır.

Farklı toplumlarda farklı sıklıklar bildirilmekle birlikte Avrupa’da *European Society of Human Genetics* ve *European Society of Human Reproduction and Embryology* izole prematür over yetmezliğinde frajil X premutasyonunun araştırılmasını önermektedir.

Frajil X premutasyonu dışında gonadotropin reseptörleri, TGF β ailesinin üyeleri (özellikle *BMP15* ve *GDF9*), oosit rezervinin idamesi ile ilişkili genler, DNA replikasyonu, mayoz bölünme ve DNA tamirini etkileyen genler ve overlere özgü transkripsiyon faktörleri (özellikle *FIGLA*, *NOBOX* ve *FOXO3*) ile ilgili mutasyonlar da yeni bulunan ve henüz hepsi insanlarda gösterilmiş olmayan erken over yetmezliği nedenlerindendir.