



Türkiye Halk Sağlığı ve
Kronik Hastalıklar Enstitüsü

NADİR HASTALIKLAR

RAPORU

HAZIRLAYANLAR:

Prof. Dr. İlhan SATMAN

Özden GÜDÜK PhD - Merve YEMENİCİ - Nazlı ERTÜRK

13 Eylül, 2019

İstanbul

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

Nadir Hastalıklar Genel Bilgi	3
Nadir Hastalıklar ICD-10 ve ICD-11 Kodları	7
1. Adrenolökodistrofiler	9
2. Ailevi Akdeniz Ateşi	10
3. Ailevi Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu	11
4. Ailevi Hiperkolesterolemi	12
5. Ailevi Tümör Yatkınlık Sendromu	13
6. Albinizm	15
7. Alström Sendromu	16
8. Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)	18
9. Behçet Hastalığı	18
10. Carney Kompleks Hastalığı	19
11. Dilate Kardiyomyopatiler	20
12. Down Sendromu	22
13. Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)	23
14. Fenil Ketonüri	24
15. Frajil X Sendromu	25
16. Glikojen Depo Hastalıkları	26
17. Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği	29
18. Gonadal Disjenezi Sendromları	30
19. Hemiplejik Migren	32
20. Huntington Hastalığı	34
21. İmmun Globulin 4 ile İlişkili Hastalıklar	35
22. Kistik Fibroz	35
23. Leptin Eksikliğine Bağlı Obezite	36
24. Malign Melanom	37
25. Marfan Sendromu	38
26. McCune-Albright Sendromu	39
27. Mitokondriyal Diyabet	41
28. Monogenik Ağır İnsülin Rezistans Sendromları	42

29. Monogenik Diyabetler.....	43
30. Mukopolisakkaridozlar.....	46
31. Multipl Skleroz Hastalığı (MS).....	48
32. Nöroblastom.....	49
33. Nörofibromatozis Tip 1.....	50
34. Nöronal Seroid Lipofusinöz Hastalığı.....	51
35. Orak Hücreli Anemi	51
36. Osteogenezis İmperfekta.....	52
37. Otoimmün Hipoglisemi Sendromları.....	55
38. Prader Willi Sendromu	56
39. Primer Biliyer Kolanjit	57
40. Primer Pulmoner Hipertansiyon	57
41. Retinoblastom	58
42. Sistinozis.....	59
43. Spastik Parapleji.....	60
44. Spinal Müsküler Atrofi (SMA)	61
45. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği.....	63
46. Süksinik Semialdehit Dehidrogenaz Eksikliği	64
47. Talasemiler	64
48. Tip 1 Otoimmün Poliendokrinopati.....	66
49. Tirotropin Sagılayan Hipofizer Adenom	68
50. TRH Rezistans Sendromu	69
51. Trisomi X.....	69
52. Wermer Sendromu.....	70
53. Werner Sendromu.....	72
54. Wilms Tümörü.....	73
55. Wilson Hastalığı	74
56. Wolfram Sendromu.....	75
57. Yenidoğan Diyabeti	77
Nadir Hastalıklar için Uygulanan Tarama Programları	78
Kaynaklar	80

NADİR HASTALIKLAR

GENEL BİLGİLER

Nadir hastalıklar, genel nüfusun yaklaşık %6-8'ini etkileyen kronik, ilerleyici bozukluklardır. Nadir hastalıkların %80 kadarı genetik orijinlidir. Küresel olarak 6.000 ila 8.000 arasında nadir hastalık tanımlanmıştır (www.eurordis.org). Bunlara her yıl 3 ila 4 yeni hastalık eklenmektedir. Nadir hastalıkların birçoğu yaşamın ilk yıllarında ya da çocukluk yaşlarında ortaya çıkar. Hastalar ve aileleri, tanıda gecikme, hastalığın yetersiz yönetilmesi, bilgi ve kaynak eksikliği vb. gibi sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır.

Nadir hastalık tanımı dünyanın çeşitli bölgelerinde, hatta ülkeden ülkeye değişmektedir. ABD'de 200.000'den az sayıda hastayı etkileyen, Japonya'da ise 50.000'den az sayıda hastayı etkileyen hastalıklar nadir olarak nitelendirilmektedir. Buna karşılık Avrupa Birliği'nde (örneğin ORPHANET) ve Türkiye'de 2.000 kişide 1 kişiyi etkileyen hastalıklar 'nadir hastalık' olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, Behçet hastalığı, Akdeniz anemisi, ailevi Akdeniz ateşi gibi hastalıklar dünyanın çeşitli bölgelerinde nadir hastalık olarak görülürken ülkemizin de dahil olduğu Doğu Akdeniz Bölgesi ve çevresinde bu hastalıklar sık görülmektedir.

Dünya genelinde nadir hastalık prevalansı 100.000 nüfus başına 5 ila 60 arasında (ortalama 40/100.000) bireyi etkilemektedir. Buna göre dünyada yaklaşık 350 milyon bireyin, Türkiye'de ise 5 milyon civarında bireyin herhangi bir nadir hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ortalama olarak nadir hastalık prevalansının 38/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.

Nadir hastalıklar içinde 'ultra nadir görülen hastalıklar (ultra rare disease: URD)', genellikle kronik ve yaşamı sınırlayıcı olan ve tanı konulması da bir o kadar zor olan sorunlardır. Bu sebeple, hastalar ve aileleri üzerinde derin ve yıkıcı etkileri vardır. Ultra nadir hastalığın tanımı hastalık prevalansı, semptomların şiddeti/etkisi, tedavisinin var olup olmaması ve hastalığın kalıtsal özelliği gibi farklı faktörlere göre değişir. Avrupa Birliği'nde <2/100.000 bireyi (milyonda <20 hasta) etkileyen hastalıklar ultra nadir olarak tanımlanmaktadır. 'Doğuştan metabolizma hastalıkları (inborn errors of metabolism; IEM)', bir grup ultra nadir hastalığı temsil eder. Bu hastalık grubu topluca 125/100.000 bireyi etkilemektedir. Türkiye'de akraba

evliliklerinin çok sık (%24 civarında) ve ailelerin çok çocuklu olduğu göz önüne alındığında yaklaşık 30.000 civarında ultra nadir hastalığı bulunan bireyin olduğu varsayılabilir.

Nadir hastalıklardan sadece %5'inin tedavisi vardır. Bu sorunların büyük kısmının tedavisi olmadığı için 'yetim hastalıklar' olarak da adlandırılmaktadır. Nadir hastalıklarda doğru tanı konulması sadece spesifik bakım ve tedavi için değil, aynı zamanda bilinçli aile planlaması yapılabilmesi için de gereklidir. Bu konuda 'gelecek nesil gen dizileme (next gene sequencing; NGS, eksom dizileme)' teknolojileri, hızlı ve ucuz tanı konulmasını sağlamaları nedeniyle hastalara umut veren devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Nadir görülen hastalıkların moleküler yollarının deşifre edilmesi, yaygın görülen hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler olayları anlamak için de anahtar rol teşkil etmektedir. Ayrıca nadir hastalıklara doğru tanı konulmasını sağlamak amacıyla son birkaç yıl içinde, dünyanın önde gelen uzmanlarının görüşlerine başvurulması için uluslararası ağlar (örneğin, ORPHANET) oluşturulmuştur. Nadir hastalığı olan bireyler ve aileleri, özel ihtiyaçları açısından da sağlık sistemi üzerinde büyük bir yük teşkil etmektedir. Herşeye rağmen nadir görülen hastalıkların klinik yönetimi ve izlemi açısından hastaların sağlık sistemine eşit erişimleri sağlanmalıdır.

Nadir hastalıklarla ilgili veri toplanması, bu hastalıkların nedenlerinin daha iyi anlaşılması ve çözüm oluşturulması (tedavi, rehabilitasyon, destek, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi... vb.) için vazgeçilmezdir. Bu amaçla her bir hastalık için kayıt çalışmaları yapılması (registry) ve toplanan örnekler ve bilgiler için biyobanka oluşturulması öncelikli olarak ele alınması gerekli konulardır.

Nadir hastalıkların çoğunun etkin bir ilacı olmadığı gibi bu hastalıklar için kişiye özel, yenilikçi ilaçlar geliştirilmesi çok pahalı, uzun ve zorlu bir süreci içermektedir. Bilindiği üzere ilaç geliştirme, toksikolojik ve prelinik hayvan çalışmalarından başlayarak ilacın insanlardaki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla sağlıklı insanda ve geniş hasta gruplarında yapılan çoklu faz klinik araştırmalardan sonra gerçekleşmektedir.

Öte yandan nadir hastalıkların doğası gereği klinik ilaç araştırmalarına çok daha az sayıda hasta dahil edilebilmektedir. Bu alanda pediatrik hastaların baskın olması ve hastalık tablolarının daha karmaşıklığı klinik araştırmalar yapılmasının önünde önemli bir engel teşkil etmektedir. Nadir hastalığı olan bireyleri bulmak zordur. Zira geleneksel hekim-temelli 'klinik araştırmaya dahil etme' yaklaşımı; bu konuda hasta derneklerinden yararlanılsa bile yeterli olamamaktadır. Bu zorluklar nedeniyle nadir hastalıklar için geliştirilen ilaçların onayı (ruhsat) sürecinde

düzenleyici kuruluşlar, mevcut standartları uygulamada bir esneklik tanımaktadır. Buna karşılık nadir bir hastalığa yönelik onay almış bir ilacın ruhsat sonrası (post-marketing) yapılan klinik araştırmaları, ilacın kısıtlı sayıda hasta ile yapılan klinik araştırmaların sınırlılıklarını azaltmada çözüm olabilir. ABD ve Avrupa'daki düzenleyici kurumlar, nadir hastalıklar ve yetim ilaç endikasyonları için ruhsat sonrası veri toplama gereksinimlerine ilişkin benzer yaklaşımları benimsemektedir. 2011 yılında ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ve 2015 yılında ise Avrupa İlaç Kurumu (EMA) bu konuda birer rehber yayınlamışlardır. Ruhsat sonrası gözlemsel, pragmatik ve randomize-kontrollü klinik araştırmalar bu rehberlere göre yapılmaktadır. Gözlemsel çalışmalar, hem orijinal veri toplama çalışmalarını hem de ikincil verilerin kullanımını (retrospektif çalışmaları) kapsar. Orijinal veri toplama, retrospektif çalışmaların eksik bilgilerden kaynaklanan kısıtlılığını azaltır. Hastalık kayıt çalışmaları, nadir hastalığı olan geniş bir hasta grubunun ayrıntılarına odaklanır. İlaça yönelik klinik araştırmalar ise tek bir ürünle ilişkili sağlık bilgilerini sağlar. Bu araştırmalar alternatif tedavilerin karşılaştırılmasını da içerebilir. Ayrıca çalışmaların tasarımı yapılırken hastanın hastalığı ile ilgili yaşam tarzında zamanla oluşabilecek değişikliklerin dikkate alınması gerekir.

Tüm bu güçlüklerle rağmen, son birkaç yıl içinde küçük moleküller, antikolar, RNA ve gen terapisine dayalı kişiye özgü ilaçların geliştirilmesi (kişiselleştirilmiş tıp); ayrıca teknolojik yenilikler sayesinde, en ciddi genetik hastalıkların tedavisi için bile umut vadeden sonuçlar sunulmaktadır. Ancak bu tedaviler oldukça maliyetlidir. Üstelik bu ilaçlarla her vakada kür sağlanabileceği de söylenemez. Tedavinin başarısını etkileyebilecek çeşitli faktörler vardır. Bu sebeple hastalara ilaç temini konusunda geri ödeme kurumlarının rasyonel davranması kaçınılmazdır. Artan tedavi maliyetlerinin azaltılmasını hedefleyen 'değer-bazlı bakım (value-based care)' yaklaşımı, sigorta vb. geri ödeme kurumları tarafından giderek daha çok kabul görmektedir.

Mobil Sağlık (M-Health) teknolojileri, gelecekte klinik araştırmaların nasıl yapılacağını belirleme potansiyeline sahiptir. Giyilebilir cihazlar, uzaktan kumanda edilebilen sensörler ve mobil cihaz uygulamalarının geliştirilmesi; ruhsat sonrasında ilaçlarla ilgili veri toplanmasında, ayrıca ilaçların güvenilirliği ve etkililiği açısından veri toplanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Tele-Sağlık ve Tele-Tıp teknolojilerinden; hastalara eğitim ve danışmanlık verilmesinin yanı sıra, hekim bilgilerinin güncellenmesinde de yararlanılabilir.

Hasta örgütlerinin nadir görülen hastalıklar hakkında toplumun farkındalığının artırılması, dünya çapında ilaç gelişimine öncülük eden 'Yetim İlaç Yasası'nın oluşturulması ve klinik araştırmalar için hasta bulunmasına katkıları yadsınamaz. Ancak dünyada bu hastalıklardan sadece yarısının bir hasta örgütü vardır. Türkiye'de ise bu yapılanma oldukça az sayıdadır.

Bu raporda ülkemizde rastlanan belirli nadir hastalıkların genetik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri hakkında güncel bilgiler sunulmuş; ayrıca bu hastalıkların varsa, halen uygulanmakta olan tedavileri ve geliştirilmekte olan tedavileri konusunda sağlık mesleği mensuplarına bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Oldukça yalın bir dille yazılmış olan bu raporun, ayrıca hastalar ve hasta sahipleri için de kaynak teşkil etmesi hedeflenmiştir.

Nadir hastalıklar ICD-10/ ICD-11 kodları aşağıda verilmiştir:

	HASTALIK	ICD-10	ICD-11
1	Adrenolökodistrofiler	E71.3	8A44.1
2	Ailevi Akdeniz Ateşi	E85.0	4A60.0
3	Ailevi Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu	C74.1 C75.5 D35.0 D35.6	
4	Ailevi Hiperkolesterolemi	E78.0	5C80.0
5	Ailevi Tümör Yatkınlık Sendromu		2C25.Y
6	Albinizm	E70.3	EC23.2
7	Alström Sendromu	Q87.8	LD2H.Y
8	Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)	G12.2	8B60.0
9	Behçet Hastalığı	M35.2	4A62
10	Carney Kompleks Hastalığı	D44.8	5A70.Y
11	Dilate Kardiyomiyopatiler	I42.0	BC43.0
12	Down Sendromu	Q90	LD40.0
13	Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)	G71.0	8C70.1
14	Fenil Ketonüri	E70.0	5C50.00
15	Frajil X Sendromu	Q99.2	LD55
16	Glikojen Depo Hastalıkları	E74.0	5C51.3
17	Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği	D55.0	5C51.3
18	Gonadal Disjenezi Sendromları- Turner Sendromu	Q96	LD50.0
19	Gonadal Disjenezi Sendromları- Klinefelter	Q98.4	LD50.3
20	Hemiplejik Migren	G43.1	8A80.10
21	Huntington Hastalığı	G10	8A01.10
22	İmmun Globulin 4 ile ilişkili Hastalıklar		
23	Otoimmün Hipoglisemi Sendromları		
24	Monogenik Ciddi İnsülin Rezistans Sendromları		
25	Kistik Fibroz	E84	CA25
26	Leptin Eksikliğine Bağlı Obezite	E66.8	5B81.Y
27	Malign Melanom	C43	2C30.Y
28	Marfan Sendromu	Q87.4	LD28.01
29	McCune-Albright Sendromu	Q78.1	FB80.0
30	Mitokondriyal Diyabet	E13.8	LD2H.Y
31	Monogenik Diyabetler		
32	Mukopolisakkaridozlar	E76	5C56.3
33	Multipl Skleroz (MS)	G35	8A40
34	Nöroblastom	C74.9	2A00.11
35	Nörofibromatozis Tip 1	Q85.0	LD2D.10
36	Nöronal Ceroid Lipofuscinosis Hastalığı	E75.4	5C56.1
37	Orak Hücreli Anemi	D57	3A51
38	Osteogenezis İmperfekta	Q78.0	LD24.K0
39	Prader Willi Sendromu	Q87.1	LD90.3
40	Primer Biliyer Kolanjit	K74.3	DB96.1
41	Primer Pulmoner Hipertansiyon	I27.0	BB01.0
42	Retinoblastom	C69.2	2D02.2

43	Sistinozis	E72.0	5C60.1
44	Spastik Parapleji	G82.1	MB56
45	Spinal Müsküler Atrofi (SMA)	G12	8B61
46	Süksinik Semialdehit Dehidrogenaz Eksikliği	E72.8	5C50.E1
47	Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği		XH8EN1
48	Talasemiler	D56	3A50
49	Tip 1 Otoimmün Poliendokrinopati	E31.0	
50	TRH Rezistans Sendromu	E03.1	
51	Trisomi X	Q97.0	LD50.1
52	Tirotropin Sagılayan Hipofizer Adenom	D35.2	2F37.Y
53	Wermer Sendromu	D44.8	
54	Werner Sendromu	E34.8	LD2B
55	Wilms Tümörü	C64	2C90.Y
56	Wilson Hastalığı	E83.0	5C64.00
57	Wolfram Sendromu	E13.8	5A61.5
58	Yenidoğan Diyabeti	P70.2	KB60.2

NADİR HASTALIKLAR

1. Adrenolökodistrofiler (Adrenoleukodystrophy: X-ALD, Addison Disease with Cerebral Sclerosis, Adrenomyeloneuropathy: AMN, Bronze Schilder Disease, Melanodermic Leukodystrophy, Schilder Disease, Siemerling-Creutzfeldt Disease, Sudanophilic Leukodystrophy)

Adrenolökodistrofi; X'e bağılı (X-ALD), resesif olarak kalıtılan, adrenal korteks yetersizliği ve santral sinir sisteminde demiyelinizasyonun birlikte bulunduğu, motor ve mental işlevlerde ilerleyici bozulmayla seyreden bir hastalıktır. X kromozomu üzerindeki ABCD1 genindeki bozukluktan kaynaklanır. Bunun sonucunda hücrenin peroksisomunda yer alan ALDP proteini anormal yapılır. Defektif ALDP, çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) parçalanamaz ve vücutta birikir. Sinir sisteminde beyaz maddenin ve adrenal korteksin etkilenmesi sonucunda adrenal ve kortizon sentezinin azalması ile bazı hastalarda adrenal yetersizlik gelişir, kan basıncı düşer, kalp hızı artar, cinsel gelişim ve üreme bozuklukları görülebilir. Bazı hastalarda ise mental fonksiyonları etkileyerek engelliliğe ve yaşam beklentisinin düşmesine yol açabilir. Bu hastalıkta kadınlar taşıyıcı olup erkekler etkilenir. Etkilenmiş erkeğin tüm kızları taşıyıcı olur. Taşıyıcı kadınların erkek çocukları için risk %50'dir. Günümüzde peroksisomal hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. ALD'nin başlıca klinik fenotipleri aşağıda tanımlanmıştır:

- 1) **Küçük erkek çocuklarda görülen ilerleyici serebral ALD:** 4-8 yaş grubunda ortaya çıkar. Dikkat eksikliği, ilerleyici entellektüel fonksiyon kayıpları, görme ve işitme kayıpları ile motor kötüleşme gibi sorunlar gelişir.
- 2) **Adolesan ve genç erişkin erkeklerde görülen ALD:** Çocuklarda görülen serebral forma benzer tablo 11-21 yaşları arasında ortaya çıkar ve daha yavaş gelişir.
- 3) **Adrenomiyelonöropati:** Sıklıkla 20'li yaşların sonunda başlar. Yürüme güçlüğü, ilerleyici halsizlik, bacaklarda sertleşme (paraparezi), kas hareketlerini koordine etme yeteneğinin azalması, kaslarda hipertoni, görme kaybı, dizartri, epileptic nöbetler ve adrenal yetersizlik gelişir.
- 4) **Erişkin serebral ALD:** 20'li ila 50'li yaşlarda şizofreni ve demansa benzer belirtiler ile başlar.
- 5) **Yalnızca adrenal yetersizliğin geliştiği ALD formu:** Bu formda başlangıçta nörolojik semptomlar yoktur. Fakat ileri yaşlarda adrenomiyelonöropati formundakine benzer nörolojik belirtiler görülebilir.

6) **Kadınlarda görülen ALD formu:** İleri yaştaki kadınlarda görülür, klinik tablo hafiften ciddiye kadar değişebilir, bu formda adrenal yetersizlik görülmez.

Klasik olarak tanımlanan hipotoni, lökodistrofi, görme ve duyma sorunları ile karakterize **PBD-Zellweger Sendromu (PBD-ZSS)**; ALD spektrumunun orta derecede ağır bir çeşididir. PBD-ZSS prevalansı Kuzey Amerika'da 50.000 doğumda bir, Japonya'da ise 500.000 doğumda birdir. PBD-ZSS'li hastaların yarısından fazlasında hastalığın çeşitli formları görülür. Doğumda veya erken bebeklik döneminde başlamasına rağmen belirtiler geç bebeklik veya erken çocukluk dönemine (veya lökodistrofi gelişene) kadar teşhis edilemeyecek kadar hafif olabilir. Prognoz kötüdür, çoğu hasta çocukluk döneminde olmak üzere ağır demans, ağır görme, işitme, yürüme ve konuşma bozuklukları ile birkaç yıl içinde kaybedilir.

Adrenal yetersizlik kortikosteroid replasmanı ile tedavi edilir. Erken dönemdeki hastalarda kemik iliği transplantasyonu nörolojik tutulumu önler. Hastalar psikolog, eğitmen, fizyoterapist, ürolog, aile hekimi ve mesleki danışmandan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir. Nörolojik sorunları engellemek için Lorenzo'nun yağı ile tedavi yararlı olabilir. Lovastatin ve 4-fenilbütirat tedavisi deneme aşamasındadır.

2. Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever: FMF)

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayıcı febril epizodlar ve seröz membranların inflamasyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli, genetik bir hastalıktır. Daha çok Güneydoğu Akdeniz Bölgesi'nde ve Akdeniz kökenli etnik gruplarda görülür. Yahudi (İsrail yerlisi), Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında prevalansı yüksektir (tahmini prevalans 1/1000, taşıyıcılık 1/200). Ayrıca İtalya, Yunanistan veya İspanya'da nadiren görülmektedir. Hastalık genellikle 30 yaşından önce ortaya çıkar.

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF); 16. kromozomun kısa koluna lokalize MEFV geninde mutasyonla ilişkilidir. MEFV geninin protein ürünü pirin/marenostrin olarak adlandırılmıştır. Wild-tip pirin, özellikle nötrofillerde inflamasyonu önler; buna karşılık mutasyona uğramış pirin, inflamasyonu önleyemez ve febril serozal ataklar oluşur. MEFV geninde 218 mutasyon bildirilmiş olup bu mutasyonlar fenotipik varyanstan sorumludur (örneğin, M694V homozigot mutasyonu hastalığın şiddetli seyretmesi ile ilişkilidir). Bununla beraber hastaların tümünde

MEFV geninde mutasyon yoktur, diğer faktörlerin de duruma katkısı olabilir. FMF tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılır:

- 1) Tip 1 FMF** - Genellikle spontan olarak düzelen 1-4 gün süren ateş ve serozit atakları ile karakterizedir. Atak sıklığı haftada bir kezden birkaç yılda bir keze kadar değişebilir. Stres, soğuğa maruz kalma, yağdan zengin öğünler, infeksiyonlar, bazı ilaçlar ve adet döngüsü olası atak tetikleyicileridir. Hafif semptomlar (miyalji, baş ağrısı, bulantı, dispne, eklem ağrısı, bel ağrısı, asteni ve anksiyete) ataktan önce gelir ve yaklaşık 17 saat sürer. Ataklar, 12-72 saat süren ve antibiyotiklere cevap vermeyen 38-40°C ateş; genellikle akut batını taklit eden yaygın veya lokalize karın ağrısı, kabızlık (çocuklarda ishal), büyük eklemlerde artralji, üst ve alt ekstremitelerde, özellikle diz eklemlerinde artrit ve plörit ve perikarditin neden olduğu göğüs ağrısı tablosu ile ortaya çıkar. Hastaların %7-40'ında deri tutulumu da mevcuttur. Uzun dönemde ciddi bir komplikasyon olarak '**AA tipi amiloidoz**' gelişebilir.
- 2) Tip 2 FMF** – Bu fenotipte klinik olarak asemptomatik olan bireylerde hastalık ilk kez amiloidoz ile ortaya çıkar.

FMF'nin radikal tedavisi olmamakla birlikte kolşisin tedavisi hastanın yaşam kalitesini yükseltir. FMF amiloidozunda klinik tablo persistan ağır proteinüriyle karakterizedir. Hastalık nefrotik sendroma ve sonunda son dönem böbrek yetersizliğine ilerler. Günlük profilaktik kolşisin tedavisi, FMF hastalarının %95'inde febril serozal atakların komplet veya parsiyel remisyonunu sağlar; ayrıca nefropatik amiloidoz gelişimini önler. Tedavi edilmeyen veya böbrek amiloidozu gelişen FMF hastalarının prognozu daha kötüdür.

3. Ailevi Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu (Ailevi PGL/PCC Sendromu, Familial Pheochromocytoma/Paraganglioma, Hereditary Paraganglioma/Pheochromocytoma Syndrome)

Nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. Feokromositoma, adrenal medüllerinin kromaffin dokusundan (sempatik zincirden) kaynaklanan bir tümördür. Paraganglioma ise, adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşikar katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açar. Bu nedenle, feokromositoma denildiğinde adrenal medulla; paraganglioma denildiğinde adrenal dışı sempatik ganglionlardan kaynaklanan tümörler akla gelmelidir.

Katekolamin (başlıca epinefrin ve norepinefrin) salgılayan feokromositoma ve paragangliomalar çeşitli belirti ve bulgulara, ölümcül hipertansif krize neden olabilir.

Ailevi Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu; mitokondri kompleksi-II'ye ait süksinat dehidrogenaz (SDH) enzimi subünitini kodlayan genlerdeki (SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonlar sonucu oluşan tümörlerdir. Otozomal dominant geçiş gösterir. SDHB alt tipi ile ilişkili tümörlerde malignite riski artmıştır (bir araştırmaya göre %37.5 olduğu bildirilmiştir). Sıklıkla kafa tabanı ve boyunda rastlanmakla beraber mediasten, karın, pelvis ve mesanede de yer alabilirler. Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizleri yapılmalıdır. Analize; baş ve boyun paragangliomasında SDHD ve SDHC; boyun altındaki paragangliomalarda ise SDHB mutasyonları ile başlanır. Bu sendromun tedavisi tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. İntraoperatif hipertansiyon ve komplikasyonlarını önlemek için preoperatif dönemde alfa blokerler (fenoksibenzamin, doksazosin) ile tedavi uygulanır. Bu tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan refleks taşikardiyi tedavi etmek için beta bloker kullanılır. Uzun süre kontrol edilemeyen hipertansif vakalarda dilate kardiyomyopati gelişebilir. Vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyonu önlemek için sodyumdan zengin (günde 6-10 g tuzlu) diyet ve normalin en az 1.5 katı sıvı alımı önerilir. Malign tümörlerde I¹³¹-MIBG kullanılır.

4. Ailevi Hiperkolesterolemi (Hypercholesterolemia due to Cholesterol 7-Alpha-Hydroxylase Deficiency)

Kolesterol metabolizmasında (kolesterol 7 alfa-hidroksilaz eksikliğine bağlı) bozukluk sonucu serumda LDL-kolesterol artışı (LDL-kolesterol 500 mg/dl'ye kadar yükselir) ile karakterize nadir, genetik bir hastalıktır. Otozomal dominant, nadiren otozomal resesif olarak kalıtılır. Başlıca LDLR, APOB, PCSK9, LDLAP1, STAP1, APOE; ABCG5; ABCG8 veya LIPA genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. Homozigot sıklığı 1/1.000.000 iken; heterozigot sıklığı 1/250-1/500'dir. Bu hastalık statinler (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri) ile tedaviye dirençlidir. Hastalarda hiperkolesterolemi ile birlikte, tedavi edilmezse 20 yaşından önce erken koroner ve periferik vasküler sorunlar görülür. Hastalarda plantar ksantomlar ve azalmış safra asidi atılımına bağlı olarak genç yaşta safra kesesi taşı hastalığı vb. sorunlar sıklıkla görülebilmektedir. Statinlere dirençli vakalarda tedaviye ezetimib, safra asidi sekestranları ve niasin eklenir. Homozigot vakalarda ve kombinasyon tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan heterozigot vakalarda 1-2 haftada bir LDL aferezi uygulanabilir.

Kontrol altına alınamayan vakalarda karaciğer, kalp transplantasyonu veya ileal bypass gibi cerrahi tedaviler gerekebilir.

5. Ailevi Tümör Yatkınlık Sendromu (Familial Tumor Susceptibility Syndrome)

Tümör supresör genlerin inaktive olması ve üreme hücreleri aracılığıyla gelecek kuşağa aktarılmasıyla ailevi kanser sendromları ortaya çıkar. Ailesinde kanser olan kişinin kanser olması kesin değildir ama olasılığı artmıştır.

Soy Ağacında Ailevi Kansere İşaret Eden Başlıca Özellikler:

- Ailenin tek tarafında iki veya fazla bireyde aynı tip kanser bulunması,
- Ailede beklenenden erken yaşta kanser tanısı alan birey olması,
- Aynı bireyde birden fazla primer tümör bulunması, ailevi kanser sendromları ile ilişkili kanser olguları,
- Ailede toplum insidansına göre daha fazla sayıda kanser olgusu olması,
- Doğumsal kusurlu bireyde kanser bulunması ve
- Ailedeki kanser vakalarının otozomal dominant kalıtılmasıdır.

Sık Görülen Ailevi Kanserler: Familial Akut Miyeloid Lösemi, Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), Familial Adenomatöz Polipozis Koli, Nörofibromatozis Tip 2 (NF2), Hereditör Diffüz Gastrik Kanser, Peutz-Jeghers Sendromu (PJS), Hereditör Meme ve Over Kanserleri, PTEN Hamartoma Tümör Sendromu, Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC), Retinoblastoma, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1), Tüberöz Skleroz Kompleksi, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2), von Hippel-Lindau Sendromu (VHL Sendromu) ve Li Fraumeni Sendromu (özellikle çocuklarda ve gençlerde meme kanseri, osteosarkom ve yumuşak doku sarkomu, beyin tümörü, lösemi ve adrenokortikal kanser gibi bazı kanserlerin geliştiği genetik bozukluk) ve Plöropulmoner Blastom Ailevi Tümör Yatkınlık Sendromu (Pleuropulmonary Blastoma Familial Tumor Susceptibility Syndrome).

Bu sendromlar, tümör baskılayıcı genin bir allelinde sonraki nesile aktarılan nokta mutasyon ile karakterizedir. Somatik hücrelerde, sağlam olan diğer allelin de kayıp veya rekombinasyon gibi nedenlerle bozulması durumunda; tümör baskılayıcı gen etkisiz kalır. En iyi bilinen örnek,

çocukluk çağı retinoblastom'dur. Retinoblastom vakalarının %40 kadarı kalıtsaldır. Mutant retinoblastoma (RB) geni taşıyanlarda RB gelişmesi riski 10 kat artmıştır; üstelik çoğu olguda her iki göz de tutulur. Bu hastalarda osteosarkom başta olmak üzere başka kötücül tümörlerin görülmesi olasılığı da artmıştır. Adenomatöz poliposis coli (APC)'de ise mutant tümör baskılayıcı geni bulunan hastalarda doğumdan başlayarak sayısız kolon polipleri görülür ve 50 yaşına gelene kadar hemen tüm hastalar kolon kanseri olur.

Bu sendromlarda, tüm hücrelerde mutant bir tümör baskılayıcı gen alleli olmasına rağmen, tümörler yalnızca belli organlarda ortaya çıkar. Otozomal dominant geçişli tüm genetik kusurlarda olduğu gibi, penetrans ve ekspresyon kişiden kişiye değişebilir. Hastaların çoğunda, böyle bir sendrom olduğunun belirteçlerine rastlanır; bu belirteçler hedef organ dışında da olabilir (Örneğin NF1'deki Cafe au Lait lekeleri gibi).

1) Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) - PJS, gastrointestinal sistemdeki çoklu hamartomatoz polipler, mukokütanöz pigmentasyon ile birlikte gastrointestinal ve nongastrointestinal kanser riski artışı ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Bu sendrom, STK11/LKB1 (serin/treonin kinaz, 19p13.3) geninin bir kopyasında mutasyon olması sonucu ortaya çıkar. STK11 geni, hücre bölünmesinin ve programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) düzenlenmesinde rol oynayan bir protein üretir. Aynı zamanda majör tümör baskılama proteini olan p53 ile etkileşime girer. STK11'deki patojen mutasyonlar protein üretiminin durdurulmasına veya işlevsizliğine ve kontrolsüz hücre büyümesine yol açar, bu da benign polipler (hamartomlar) ve kanserlerin gelişmesine neden olabilir.

Semptomlar küçük yaşta ortaya çıkar, bazıları yaş ilerledikçe ortadan kaybolabilir. Vücuttaki karakteristik siyah noktalar (muko-kütanöz pigmentasyon veya melanositik maküller) çocukluk çağında ortaya çıkar ve genellikle ergenlikle beraber yok olurlar. Bu lekelere ağız, dudak, göz, burun, el, ayak ve anüs vb. gibi vücudun çeşitli yerlerinde rastlamak mümkündür. Benign karakterli hamartomlar (polipler) nedeniyle ince barsak obstrüksiyonu, gastrointestinal sistem kanamaları, anemi, mide ağrısı ve ince barsakta intususepsiyon gelişebilir. Hastaların %50'den fazlasında 20 yaşından önce barsak şikayetleri görülür. Sıklığı ABD'de 1/25.000 - 1/300.000 doğum arasında değişmektedir. Kadınlar ve erkekler eşit olarak etkilenir.

2) Li-Fraumeni Sendromu (Li-Fraumeni Syndrome) - Özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde birkaç kanser tipinin gelişimini çok yüksek oranda artıran, nadir bir genetik bozukluktur. Li-Fraumeni sendromu ile en sık ilişkilendirilen kanser tipleri: Meme kanseri, kemik kanseri

(osteosarkom) ve yumuşak doku kanserleridir (örneğin yumuşak doku sarkomu). Bu sendromda sıklıkla görülen diğer kanser tipleri ise beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal kanserlerdir.

Li-Fraumeni sendromunun kesin prevalansı bilinmemektedir. ABD’de bu sendromu olan 64 farklı aileden 400 kişinin olduğu bildirilmiştir. Li-Fraumeni sendromlu ailelerin yarısından fazlasında TP53 (p53) geninin kalıtılmış mutasyonu gözlenir. p53 geni normalde hücrelerin büyümesi ve bölünmesine yardımcı olan tümör supresör genidir. Ancak bu genin mutasyonu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine ve tümör oluşturmalarına izin verir. Ayrıca diğer genetik ve çevresel faktörlerin de TP53 mutasyonları olan insanlarda kanser riskini etkilemesi muhtemeldir. Li-Fraumeni sendromu ve Li-Fraumeni benzeri sendroma özgü kanserler tanımlanan birkaç ailede p53 mutasyonu saptanmamış, buna karşılık diğer bir tümör supresör gen olan CHEK2’de mutasyon tanımlanmıştır.

6. Albinizm (Albinism)

En çok bilinen formları Tietz sendromu ve oküler albinizmdir.

1) Tietz Sendromu (Albinism and Complete Nerve Deafness; Albinism-Deafness of Tietz; Hypopigmentation-Deafness Syndrome; Hypopigmentation/Deafness of Tietz; Tietz Albinism-Deafness Syndrome) - Tietz sendromu; işitme kaybına, açık renk ten ve saç rengine sebep olan nadir bir hastalıktır. İşitme kaybı sensörinöral olup doğumdan itibaren mevcuttur. Bu hastalar beyaz saçlı ve solgun ciltli olarak doğarlar, saç rengi zamanla koyulaşabilir, göz rengi mavidir. Hastalar güneşe hassastır.

Tietz sendromuna MITF genindeki mutasyonlar sebep olmaktadır. Bu gen, MITF proteinin yapımında rol alır. MITF proteini melanositlerin gelişimi ve kontrolünü sağlar; saç, göz ve cilt rengini sağlayan melanin pigmentinin üretiminden sorumludur. Melanositler ayrıca iç kulakta bulunur ve işitmede önemli bir rol oynar. MITF proteini, retina pigment epitelinin gelişiminde de rol oynar. Dimerlerin çoğu DNA’ya bağlanamaz ve bu da melanositlerinin gelişimini ve melanin üretimini etkiler. Albinizm hastalarında bilateral ağır sensörinöral işitme kaybı sıklıkla görülür. Hastalar açık renk tenli, açık sarı saçlı ve mavi gözlüdür. Tietz sendromu, otozomal dominant olarak kalıtılan, nadir görülen bir hastalıktır. Bu sendromun görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir.

2) Oküler Albinizm (Minimal Pigment Oculocutaneous Albinism Type 1: OCA1)

En yaygın oküler albinizm türü, Nettleship-Falls tipi veya tip 1 (OCA1) olarak bilinir. OCA1, özellikle gözleri etkileyen genetik bir hastalıktır. Gözün renkli kısmı olan irisin ve gözün arkasındaki ışığa duyarlı retinanın pigmentasyonu azalır. Oküler albinizm, görme bozuklukları; özellikle görme keskinliği ve görme derinliğinin (stereoskopik görme) azalması ile ilgili problemlerle karakterizedir. Görme kaybı kalıcı olsa da, zamanla kötüleşmez. Etkilenen bireylerin çoğunda, optik sinirle ilgili anormallikler de vardır. Oküler albinizm, cilt ve saç rengini önemli ölçüde etkilemez. Bu insanların cilt rengi, ailelerinin diğer üyelerinden biraz daha açık renktedir.

Oküler albinizm tip 1, GPR143 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu gen; cilt, saç ve göz rengini veren melanin pigmentini üreten ve depolayan melanozomların büyümesini kontrol etmeye yardımcı olur. Retinada ise bu pigment, normal görmede rol oynar. GPR143 genindeki mutasyonlar; GPR143 proteininin büyüklüğünü, şeklini veya fonksiyonunu değiştirir. Bu değişiklikler sonucunda cilt hücrelerinde ve retinadaki melanozomlar anormal derecede büyüyebilir, görme kaybı ve diğer göz anormallikleri gelişir. İris ve retinanın renklenmesinin azalması (oküler hipopigmentasyon), foveal hipoplazi, (nistagmus), zayıf görme, derinlik algısının azalması, şaşılık ve ışığa duyarlılığın artması başlıca belirti ve bulgulardır.

OCA1, X'e bağlı olarak kalıtılır. Erkeklerde sıklığı 1/60.000'dir. Kadınlarda daha nadir görülür ve hastalık hafif seyreder.

7. Amiyotrofik Lateral Skleroz (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS, Gehring Hastalığı, Gehring's Disease)

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), primer motor kortekste, kortikospinal kanallarda, beyin sapında ve omurilikte motor nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan ilerleyici kas paralizi ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS vakalarının yaklaşık olarak %10'u otozomal dominant olarak kalıtılan vakalardır, %90'ı sporadiktir. Sporadik ALS erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülür. Familial olanlarda ise erkek-kadın sıklığı eşittir. Hastalığın sıklığı yaşlanma ile birlikte artmaktadır, genellikle 55-75 yaş aralığında ortaya çıkar. Ergenlik döneminde ortaya çıkan ALS, hastalığın familial orijinli olduğunu düşündürür.

İlk defa 1993 yılında 21q22.11 kromozom bölgesinde yer alan SOD1 genindeki mutasyonun ALS'ye sebep olduğu bildirilmiştir. Bugüne kadar ALS riski ile ilişkili 25 gende (rs3011225-1p34, UNC13A, CAMTA1, IDE, C9ORF72, FUS-P525L, PFN1, SOD1-A4V, APOE, EPHA4...vb.) 120'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Transgenik fare modellerinden elde edilen bilgiler bu hastalığa özgü yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesinde öncü rol oynamıştır.

Avrupa ve ABD'de yıllık ALS insidansı 1-2/100.000, tahmini prevalansı ise 3-5/100.000'dir. Dünya genelinde de epidemiyolojik verilerin benzer olduğu sanılmaktadır. Türkiye'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışma olmamakla birlikte, her yıl 1.500 – 4.500 civarı yeni hastaya ALS tanısı konulduğu ve toplamda 6.000 ila 8.000 civarında ALS hastası bulunduğu tahmin edilmektedir.

ALS'li hastaların yaklaşık üçte ikisi hastalığın spinal (ekstremiteler başlangıçlı) formunu gösterir. Bu formda hastalık fokal bir güçsüzlük halinde hafif seyirli olarak başlar, tedricen ilerler. Semptomların başlangıcında alt ve üst ekstremitelerde distal veya proksimal olarak başlayabilen kas güçsüzlüğü vardır. Zayıflayan ve yavaş yavaş atrofik hale gelen uzuvlarda spastisite gelişerek el becerileri ve yürüme bozulur. Diyagrafmayı da tutabilir. En önemli ölüm nedeni 3-5 yıl içinde solunum kasları paralizisi nedeniyle ortaya çıkan solunum yetersizliğidir.

Vakaların üçte biri bulber tutulum (çiğneme, konuşma ve yutma fonksiyonlarında zorlanma) ile başlar. Bu formda emosyonel labilite yüzde karakteristik spastisite ve küçük emosyonel uyaranlara yanıt olarak abartılı gülme ya da ağlama gibi nöbetler görülür. Hastalık son döneme kadar gözleri ve sfinkter kasları innerve eden nöronları tutmaz. Geçtiğimiz son 20 yıl içinde hastalıkla ilgili toplanan veriler, ALS hastalarının yüzde 15-20'sinde ilerleyici, bilişsel yetersizlik görülebileceğini ve bu hastalarda demans gelişebileceğini göstermiştir.

Hastalığın tanısı, klinik muayene bulgularıyla desteklenen elektromiyografi (EMG) ve ALS'ye benzer diğer durumları dışlamak için kullanılan laboratuvar testleri ile konulur.

Şimdiye kadar ALS hastalarında kür sağlayacak bir tedavi bulunmamıştır. FDA tarafından onaylanmış 'riluzol' ve 'edaravon' hastaların sürvisini bir miktar uzatmıştır. Riluzol, motor nörondaki bozuklukları baskılamak, edaravon oksidatif stresi baskılamak üzere geliştirilmiştir. Günümüzde ALS'li hastaların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen yeni ajanların prelinik/klinik çalışmaları sürmektedir. Bu hastalıkta destekleyici, paliyatif ve multidisipliner

bir yönetim yaklaşımı izlenmelidir. Noninvazif ventilasyon sağkalımı uzatır ve yaşam kalitesini iyileştirir.

8. Alström Sendromu (Alström Syndrome: AS)

Alström sendromu konik çubuk distrofisi, görme ve işitme kayıpları, boy kısalığı, trunkal obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus, dilate kardiyomiopati ve multi-organ fibrozisine sekonder ilerleyici akciğer, hepatik ve böbrek fonksiyon bozuklukları ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan mültisistemik bir hastalıktır. Prevalansı bilinmemekle beraber dünya çapında 1000 civarında vaka tespit edilmiştir. Türkiye'den 44 vaka bildirilmiştir.

Bu sendrom, ALMS1 geninin mutasyonundan kaynaklanmaktadır. ALMS1, sentriollerin tabanına lokalize, ~0.5 megadalton ağırlığındaki proteini kodlar. Bazı araştırmalarda, bu proteinin "primer silya" olarak adlandırılan çekirdekli sentriolde duyuşal organellerin korunmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde Alström Sendromu, siliyer disfonksiyon (silyopatiler) ile bağlantılı, sayıları giderek artan genetik bozukluklar sınıfına dahil edilmektedir. Bununla birlikte, gen işlevlerinin mekanik detayları tam olarak çözülememiştir. Son çalışmalarda ALMS1'in endozomal trafik, aktin organizasyonu, sentrozom kohezyonu ve transkripsiyonun sürdürülmesi gibi çeşitli işlevlerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bu proteinin çeşitli izoformlarının olabileceği düşünölmekte olup hücre içinde sentrozom dışı bölgelerde de lokalize edilmiştir.

Alström Sendromu olan hastaların yaşam beklentisi sınırlıdır. Hastalar, genellikle 3. dekada gelmeden böbrek yetersizliği ve akciğer infeksiyonları ile kaybedilir. Erken tanı ve tedavi hastalığın ilerlemesini hafifletir. Böylece hastaların yaşam süresi bir miktar uzatılabilir ve yaşam kalitesi iyileştirilebilir.

9. Behçet Hastalığı (Behçet 's Disease: BD)

Behçet hastalığı etiyolojisi bilinmeyen, öngörölemeyen nöksler ve remisyonlarla seyreden kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından üçlü semptom kompleksi (oral ve genital ülserler ve uveit) olarak tanımlanmıştır.

Mukokutanöz lezyonların yanı sıra artiküler, vasküler, oküler ve merkezi sinir sistemi tutulumu (NöroBehçet) ile karakterize; nadir, kronik ve tekrarlayan multisistemik bir vaskülit hastalığıdır. Behçet hastalığı, en çok İpek Yolu üzerindeki populasyonlarda görülmektedir. Anadolu, Ortadoğu ve Uzakdoğu toplumlarında nispeten daha yaygın görülmektedir. Prevalansın en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (1/1.000'den yüksektir). Japonya'da ise prevalans 1/10.000'dir. Avrupa'da bildirilen vakalar daha çok Akdeniz kökenlidir.

Hastalığın kesin tedavisi yoktur. Bu hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamışsa da immünolojik aberasyonların ve genetik predispozisyonun rolü olduğu; örneğin çalışmalarda Behçet hastalığı olan bireylerden alınan T hücreleri ve monositlerin ısı şok proteinleri (HSP) ve streptokok antijenleri ile uyarıldığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında HLA-B51 ve HLA-A26'nın yanı sıra insan genomu çalışmalarında çeşitli immünolojik faktörlerle ilişkili genlerde yatkınlık loküsleri olduğu gösterilmiştir

Potansiyel olarak körlüğe yol açabilen retinal vaskülit (panuveit) karakterli oküler tutulum, ölümcül arter rüptürü riski ve otonomi kaybına neden olabilecek ensefalopati ve menenjitlere kadar varabilen nöropsikiyatrik sorunlar (NöroBehçet) nedeniyle hastalığın prognozu kötüdür. Uveit vakalarında steroid ve immunosupresif tedavi ile birlikte yoğun oftalmolojik bakımın morbiditeyi büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda kortikosteroidlere ve geleneksel immunosupresiflere yanıtız dirençli vakalarda çeşitli interlökinler ve onların reseptörlerine yönelik biyolojik ajanların kullanılması hastalığın prognozunu düzeltmiştir.

10. Carney Kompleksi Hastalığı (Carney Complex: CNC)

Carney kompleksi (CNC) akne, cilt pigmentasyonu, aşırı endokrin hormon aktivitesi ve miksoma ile karakterizedir. Prevalansı bilinmemekle birlikte, şu ana kadar tanımlanmış yaklaşık 160 indeks olgu ile oldukça nadir görülen bir hastalıktır.

Carney kompleksi, endokrin ve endokrin dışı tutulumları olan multipl neoplazi sendromudur. Ailevi lentiginöz sendromu olarak da nitelenen bu sendrom, sistemik bir hastalık ile ilişkili olmayan benign mavi deri lekelerinin gelişmesinden çeşitli sendromlara kalıtsal yatkınlığa kadar geniş bir fenotipik spektrumu kapsar. Carney kompleksine PRKAR1A mutasyonları ve siklik AMP'ye bağımlı protein kinaz A (PKA) sinyal yolağındaki bozulmalar neden olur. Kutanöz bulgulara ek olarak, Carney kompleksi ile ilişkili ana tümörlerin çoğu endokrin kökenlidir: 1)

Bilateral adrenal hiperplaziye bağlı ACTH'dan bağımsız Cushing sendromuna yol açan primer pigmentli nodüler adrenokortikal hastalık, 2) Akromegaliye yol açan büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu veya hipofizde somatotropik hiperplazisi ve 3) Tiroid kanserine yatkınlığı içeren tiroid ve gonadal (testis) tümörleridir. Ayrıca endokrin dışı kalp, meme ve diğer bölgelerde miksomalar; malign olabilen psamommatz melanotik schwannoma ve çeşitli kanserlere yatkınlık da Carney kompleksi ile ilişkilidir.

Çoğu durumda otozomal dominant bir hastalıktır ve bu nedenle tanı aile üyelerinin taranmasını gerektirir. PRKAR1A geninin inaktive edici mutasyonları, hastalığın ana nedeni olarak tanımlanmıştır. Ancak 2015 yılından beri, PRKACA ve PRKACB aktive edici mutasyonlar dahil olmak üzere diğer genler de, Carney kompleksi ile ilişkili olmuştur.

11. Dilate Kardiyomiyopatiler (Dilated Cardiomyopathies; DCM)

1) Danon Hastalığı - Kalp kasının ve hareket kaslarının zayıflamasına ve zihinsel engelliliğe sebep olan, X kromozomuna bağlı dominant olarak kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Danon hastalığına LAMP2 genindeki mutasyon sebep olur. LAMP2 genindeki mutasyonlar LAMP-2 proteinin üretiminde azalmaya sebep olarak hüresel materyalin lizozoma taŐınma sürecini bozar. LAMP-2 proteini olmayan hücrelerde otofajik vakoller oluşabilir. Bu vakoller kas hücrelerinin çalışmasını bozar ve kas zayıflığı görülebilir.

Erkeklerde hastalığın belirtileri kadınlara oranla daha erken görülür ve daha ciddi olur. Belirti ve semptomlar erkeklerde çocukluk çağında, kadınlarda erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Etkilenen erkekler ortalama 19 yaşına kadar, kadınlara ise 34 yaşına kadar yaşar. Kardiyomiyopati, en sık gelişen sorundur ve hastalıktan etkilenmiş tüm erkeklerde görülür. Kadınlara yarısında hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer yarısında ise dilate kardiyomiyopati görülür. Buna karşılık erkeklerde hipertrofik kardiyomiyopati daha fazla görülür. Bu iki kalp sorunu da kalp yetersizliği sebebiyle ölümcül olabilir. İskelet kaslarındaki miyopati ise çoğu erkekte ve kadınlara yaklaşık yarısında ortaya çıkar. Kaslardaki zayıflık genelde üst kollar, omuzlar ve boyunda olur. Etkilenmiş bireylerde düzensiz kalp atıŐı veya göğüs ağrısı gibi diğer belirtiler de ortaya çıkabilir. Çoğu erkekte zeka geriliği görünürken kadınlarda normal zeka gelişimi görülür. Mide-barsak hastalığı, nefes alma problemleri ve görme sorunları ise daha az görülen belirtilerdir.

2) Barth Sendromu (BTBS) - Dilate kardiyomyopati, iskelet miyopatisi, nötropeni, tekrarlayan infeksiyonlar, büyüme-gelişme geriliği ve organik asidüri ile karakterize doğumsal bir fosfolipid metabolizma hastalığıdır. Barth sendromu neredeyse sadece erkeklerde görülür. Barth sendromlu erkeklerde dilate kardiyomyopati sıklıkla doğumda veya yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. Zamanla, kalp kası giderek zayıflar ve kanı pompalayamaz. Bu bireylerde, kalp kasının bazı bölgelerinde kas liflerinin yerine elastik lifler mevcuttur. Bu duruma 'endokardiyal fibroelastoz' da denir; kasın kalınlaşmasıyla sonuçlanır ve kalp kasının kan pompalama kabiliyetini bozar. Barth sendromlu bireylerde bu sorunlar kalp yetersizliğine yol açabilir. Nadir durumlarda, kardiyomyopati zamanla iyileşebilir.

Barth sendromunda, proksimal iskelet kaslarının miyopatisi genellikle doğumda farkedilir ve hipotoniye neden olur. Kas zayıflığı genelde emekleme ve yürüme gibi motor becerilerin gecikmesine neden olur. Ek olarak, etkilenen bireyler yorucu fiziksel aktivite sırasında aşırı yorgunluktan yakınır. Barth sendromlu erkeklerin çoğunda nötropeni vardır. Nötropeni nedeniyle tekrarlayan infeksiyonların riski yüksektir. Barth sendromlu yenidoğan bebekler genellikle normalden daha düşük tartıdır, yaşam boyu büyümeleri yavaştır ve yetişkinlikte kısa boylu bireylerdir.

Barth sendromlu erkeklerde sıklıkla belirgin yüz özellikleri vardır. Etkilenen bireyler tipik olarak normal zekaya sahiptir ancak çoğu zaman bulmaca gibi matematiksel veya görsel-mekansal becerileri içeren görevleri yapmakta zorluk çekerler. Barth sendromlu erkeklerin kanlarında ve idrarlarında 3-metilglutamik asit seviyesi artmıştır. Barth sendromu, idrarda (3-metilglutamik asidüri) artmış 3-metilglutamik asit seviyelerinin varlığı ile teşhis edilebilen bir grup metabolik bozukluktan biridir. Barth sendromlu erkeklerde yaşam süresi azalmıştır. Etkilenen çocukların çoğu, bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde kalp yetersizliği veya infeksiyonlar nedeniyle kaybedilmektedir, ancak yetişkinliğe ulaşanlarda sürvi daha uzundur (bazı vakalar 40'lı yaşların üzerine çıkabilir).

Barth sendromuna TAZ genindeki mutasyonlar (Xq28) neden olur. TAZ geni, mitokondride bulunan 'tafazzin proteini'nin üretiminde rol alır. Tafazzin, mitokondriyal iç zarda kritik rol oynayan kardiyolipinin değiştirilmesinde rol oynar. Tafazzin tarafından değiştirildikten sonra, kardiyolipin, hücre içi enerji üretimini ve protein taşınmasını sağlamada kilit önemdedir. TAZ geni mutasyonları, çok az işlevi olan veya tamamen işlevsiz olan tafazzin

protein üretilmesine neden olur. Sonuç olarak, tafazzin, kardiyolipini değiştiremez. Fonksiyonel kardiyolipin eksikliği normal mitokondrileri şekil ve fonksiyonlar bakımından bozar. Kalp ve iskelet kasları gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokular, mitokondrinin azalan enerji üretimi nedeniyle hücre ölümüne karşı çok hassas hale gelir. Ek olarak etkilenen beyaz kan hücrelerinde anormal şekilli mitokondriler bulunur, bunlar hücrenin büyüme (çoğalma) ve olgunlaşma (farklılaşma) yeteneklerini etkileyerek nötropeniye yol açabilir. Prevalansın 1/454.000 olduğu tahmin edilmektedir (Güneybatı İngiltere, Güney Galler'de 1/300.000 - 1/400.000, ABD'de 1/140.000). BTHS erkek hastaları etkiler. Literatürde 150'den fazla vaka tanımlanmıştır. BTHS, X'e bağlı bir resesif olarak kalıtılır.

12. Down Sendromu (Down Syndrome)

Down sendromu, 21. kromozomun iki yerine üç adet olmasından kaynaklanan ve genellikle karakteristik yüz dismorfizmi; kardiyak, gastrointestinal veya endokrin defektler gibi çeşitli anomaliler, mental retardasyon, kas hipotonisi ve eklem gevşekliliği ile karakterize olan kromozomal bir hastalıktır. Bu hastalarda ortalama yaşam beklentisi 55 yaşın altındadır.

Down sendromunun başlıca üç tipi tanımlanmıştır:

- 1) **Trisomy 21** - Down sendromlu vakaların %90-95'ini oluşturan standart tiptir. Bu tipte yumurta veya sperm hücresinden kaynaklanan ve döllenmenin daha ilk aşamalarındaki bir noktada yanlış bölünme nedeniyle fazladan bir adet daha 21. kromozom bulunmaktadır.
- 2) **Translokasyon tipi** - Down sendromlu vakaların %3-5'ini oluşturur. Burada 21. kromozomun bir parçası koparak başka bir kromozoma (örneğin 14. kromozoma) yapışmaktadır. Birey adet olarak 46 kromozoma sahiptir ama genetik bilgi olarak 47 kromozom bilgisi vardır.
- 3) **Mozaik tip** - Down sendromlu olguların %2-5'ini oluşturur. Bu tipte bazı hücreler 46 kromozom taşırken bazıları 47 kromozom taşımaktadır. Yanlış bölünme, döllenmenin ileri aşamalarında gerçekleştiğinde bir hat 46 kromozom, diğer hat ise 47 kromozom olarak devam eder ve mozaik bir yapı oluşturur.

13. Duchenne Müsküler Distrofi (Duchenne Muscular Dystrophy: DMD)

Duchenne müsküler distrofisi (DMD) iskelet kasları, düz kaslar ve kalp kasının inflamasyon ve dejenerasyona uğraması sonucu gelişen ve motor fonksiyon kayıplarına hızlı ilerleyen kas zayıflığı gelişen, ölümcül nöromüsküler bir hastalıktır. En sık görülen müsküler distrofi formu olan DMD, X'e bağlı olduğu için erkekleri etkiler. DMD insidansının 1/3.000-1/5.000 (ortalama 1/4.000) canlı erkek doğumda bir olduğu bildirilmiştir. Kadınlar genellikle asemptomatiktir ancak kadın taşıyıcıların küçük bir yüzdesinde hastalığın daha hafif formları görülür. Türkiye'de yaklaşık 15.000 civarında (1-60 yaş arası) DMD hastasının olduğu ve yılda 140-150 kadar yeni vakanın eklendiği tahmin edilmektedir.

Hastalığın sebebi, 2.3 Mb genişliğinde genomik DNA'ya yayılan ve 79 ekzondan oluşan distrofini kodlayan gendeki fonksiyon kaybı mutasyonudur. DMD geni, insanlarda bilinen en büyük gendir ve en yüksek spontan mutasyona uğrayan genlerden biridir. Distrofin, sarkolemmada bulunan bir transmembran protein kompleksi olan distrofin glikoprotein kompleksine (DGC) dahildir. Distrofin eksikliği, DGC kompleksini bozarak membran instabilitesi, kas dejenerasyonu ve miyofiflerde nekroz ile sonuçlanır.

Hastalık başlangıcı erken çocukluk döneminde (genelde 2-5 yaşlarında) motor gelişme geriliği ve ayakta durmada güçlük ile ortaya çıkar. Bu çocuklar genellikle koşma veya atlama gibi hareketleri yapamaz. Bu nedenle proksimal kaslarda erime, baldır kaslarında psödohipertorfi dikkati çeker. Süreç hızla ilerler, paytak yürüme, merdiven çıkmada zorlanma ve sık sık düşmeler görülür. 8-12'li yaşlarda çocuk artık yürüyemez hale gelir; ayrıca nefes almada zorlanmaya başlar ve hızla solunum desteği gerektirir. Ardından eklem kontraktürleri ve skolyoz gelişir. DMD'li erkekler 20-30 yaşları arasında, genelde kardiyomiyopati ve solunum yetersizliği ile kaybedilir. DMD'nin tedavisi kas fonksiyon bozukluğu için kullanılan ve ciddi yan etkileri olan kortikosteroidlerle sınırlıdır. Ayrıca hastaların rehabilitasyonu; ayrıca ortopedik, respiratuvar, kardiyovasküler, gastrointestinal ve psikososyal sorunları ile ilgili kapsamlı bakım rehberleri geliştirilmiştir. Yakın zamana kadar radikal tedavisi olmayan hastalık için yeni ilaç araştırmaları sürmektedir, yeni farmakolojik müdahale yaklaşımları iki grupta incelenebilir: (1) primer defekti hedefleyen stratejiler örneğin (distrofin ekspresyonunun restorasyonu veya kompensatuvar olarak utrophin proteininin ekspresyonu), (2) primer defekte sekonder aşağı doğru oluşan patolojik mekanizmaların hafifletilmesi. Alternatif olarak arakidonik asit metabolitlerini hedef alan alternatif farmakolojik stratejiler üzerinde durulmaktadır.

Son yıllarda DMD hastaları için genetik yaklaşımla geliştirilen iki ilaç onay almış ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatan farmakolojik ajanların uygulanması konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunlardan ilki, bir nevi ekzon atlama (skipping) ilacı olan Eteplirsen (Exondys51, Sarepta Therapeutics)'e, ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından şartlı onay verilmiştir. İkincisi ise durdurma kodonlarını okumak (stop codon readthrough) için geliştirilen Ataluren (Translarna, PTC Therapeutics) olup Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'ndan şartlı onay almıştır. Maliyeti oldukça yüksek olan bu ilaçlar mutasyona özgüdür, yürüme fonksiyonunu kaybetmemiş olan orta derecedeki vakalarda etkilidir, buna karşılık kalp kasi üzerindeki etkileri bildirilmemiştir. Bu nedenle tüm uzuvları, solunum ve kalp kaslarını hedef alan; DMD hastalarının tümüne uygulanabilir bir tedaviye acilen ihtiyaç vardır.

14. Fenil Ketonüri (Phenylketonuria: PKU)

Fenil ketonüri (PKU), amino asit metabolizmasının en sık görülen ve otozomal resesif olarak kalıtılan doğuştan hastalığıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda hafif ya da ciddi mental retardasyon gelişir. Prevalansı coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. İrlanda ve İtalya gibi bazı ülkelerde daha yüksek oranda görülmektedir. Avrupa'da 1/10.000 canlı doğumda görülmesine karşın; Türkiye'de PKU prevalansının %0.0167 ve insidansının 1/3.500-4.000 canlı doğum olduğu bildirilmiştir. Finlandiya, Afrika ve Japonya'da ise çok nadirdir. Hastalık, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin kısmen ya da tamamen fonksiyon gösterememesi sonucunda L-fenilalaninin L-tirozine dönüşmemesinden kaynaklanır. PAH, bu dönüşümde tetrahidrobiopterini (BH4) katalizatör kofaktör olarak kullanır. Vakaların %98'inde PAH mutasyonu, geri kalanlarda ise BH4 eksikliği söz konusudur.

PKU, ülkemiz de dahil olmak üzere yenidoğan tarama programı içinde yer alır. Hastaya yenidoğan döneminde tanı konulmamışsa, bulgular doğumdan sonraki birkaç ay içinde ortaya çıkar. Bunlar aşamalı gelişme geriliği, kısa boyluluk, mikrosefali, nöbetler, titreme, egzema ve kusma olup çok hafif ya da şiddetli olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda daha sonra zihinsel engellilik, davranışsal bozukluklar (hiperaktivite) ve motor bozukluklar ortaya çıkar. Hastalığın en yaygın formu 'klasik PKU' olarak bilinir ve ciddi semptomlarla karakterizedir. Fenil alaninden yoksun özel diyet (örneğin L-phenylalanine-free medical formula), klasik PKU tedavisinin en önemli bileşenidir. Ancak PKU hastaları uzun süre özel diyet uyguladıklarında vitamin-B12 eksikliği ile birlikte kardiyovasküler ve nörogelişimsel sorunlar ile karşılaşabilir. Bu nedenle, tek

başına özel diyet iyi bir seçenek değildir. BH4 tedavisi, güvenli fakat yalnızca BH4 eksikliği olan hastalarda etkilidir. Buna karşılık PAH genini hedefleyen tedaviler (örneğin, gen terapisi, RNAi, gen düzenleme vb.) için henüz yeterli araştırma yapılmamıştır.

15. Frajil X Sendromu (Fragile X Syndrome: FXS)

Frajil X sendromu (FXS), nadir hastalıklar içinde nispeten yaygın kalıtsal bir mental retardasyon formu olup aynı zamanda monogenik bir otizm spektrum bozukluğu (autism spectrum disorders: ASD)'dur. Prevalansı 1/4.000-1/5.000 olarak tahmin edilmesine rağmen, bu oran, taramanın dünyanın hangi bölgesinde yapıldığına bağlı olarak değişebilir.

FXS X kromozomu üzerinde bulunan 'Frajil X Mental Retardasyon 1 (FMR1)' geninin 5' çevrilmemiş bölgesinde (untranslated region: UTR) 200'den fazla CGG'nin tekrar ettiği, bir nevi trinükleotid tekrarlama bozukluğundan kaynaklanır. Sonuçta promotörün metilasyonu nedeniyle genin kodladığı FMR1 proteininin (FMRP) kaybı söz konusudur. FMRP, nöronal sinaptik fonksiyonun ve plastisitenin sürdürülmesi ve geliştirilmesinde rol oynayan, çeşitli mRNA'ların translasyonunu baskılayıcı olarak birincil rol oynayan bir nevi RNA bağlayıcı proteindir.

FXS'in değişken bir klinik fenotipi vardır. Erkeklerde hastalık çocukluk döneminde gelişme geriliği ile ortaya çıkar. Mental retardasyon değişik ciddiyette olabilir. Çocukta çalışma, kısa süreli hafıza, mantık yürütme, dil, matematik ve görsel yeteneklerle ilgili sorunlar dikkati çeker. Hastalık; davranışsal bozukluklar, kaygı ve duygu durum bozukluğu ile hafif seyirli olabileceği gibi; bazı hastalarda ağır sorunlar da görülebilir. Otizm benzeri davranışlar; el çırpma, zayıf göz teması, el ısırma, bakışlardan kaçınma, sosyal fobi vb. klinik tablolar görülebilir. FXS hastalarında tekrarlayan otitis (%60) ve konvülsiyon nöbetleri (%20) de görülebilir. Bu hastalar fenotip olarak ince yapıdadır. Postpubertal erkeklerde yüz dar ve uzun, kulaklar ve alın belirgindir. Parmak eklemleri aşırı esnek (gerilebilir) durumdadır. Beraberinde pes planus ve makro-orşidizm görülebilir. Kadınlarda entellektüel ve davranışsal bozukluklar genellikle hafiftir. Başlangıçta IQ normal olmakla birlikte; genellikle utangaçlık, sosyal kaygı ve hafif öğrenme problemleri vardır (yine de olguların %25'inde IQ 70'in altındadır). FXS olan erkek çocukların çoğunda ve kız çocuklarının %30'unda yetişkinlik döneminde önemli ölçüde mental retardasyon gelişir.

Her ne kadar FXS'nin altta yatan mekanizmasına yönelik radikal tedavisi şimdilik mevcut değilse de son birkaç yılda FMRP kaybıyla denegesi bozulan proteinler ve yolaklar hakkındaki bilgilerimiz artmış, klinik araştırmalarda kullanılacak moleküler biyobelirteçler geliştirilmeye başlanmıştır.

16. Glikojen Depo Hastalıkları (Glycogen Storage Diseases; GSD)

Glikojen sentezi, egzersiz sırasında ve ihtiyaç olan koşullarda enerji sağlamak ve glukozun kullanılmasını sağlamak bakımında anahtar yolaktır. Glikojen metabolizmasında rol alan çeşitli enzimlerdeki mutasyonlar genetik bozukluklara neden olur. Glikojen metabolizmasındaki değişiklikler bozukluklar genellikle karaciğer, kas, kalp, böbrek ve beyinde işlev bozukluğuna neden olur. Semptom yelpazesi oldukça geniştir ve etkilenen enzime bağlı olarak değişir. Glikojen metabolizma bozukluğundan kaynaklanan bazı hastalıklarda içeriğinde glikojen bulunan inklüzyon cisimcikleri dokularda birikir Buradaki glikojen çözünmez ve degradesyona dirençlidir (örneğin, Lafora progresif miyoklonus epilepsisinde inklüzyon cismcikleri nöronlar için toksik bir hal alır ve hücre ölümüne yol açar). Bu hastalıklarda sorumlu genler tanımlanmasına rağmen, bu genlerin moleküler fonksiyonları, özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalar ile anlaşılmaya başlamıştır. GSD grubuna giren hastalıkların sınıflaması aşağıdaki Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Glikojen depo hastalıkları (GSD) sınıflaması

Tip	Hastalık	Enzim defekti	Gen
I	Von Gierke	Ia: glukoz-6-fosfataz Ib (non-a): glukoz-6-fosfat translokaz (transporter)	G6PC SLC37A4
II	Pompe	Asit alfa glukozidaz	GAA
III	Cori-Forbes	Glikojen debranş enzimi a-d subtipleri	AGL
IV	Andersen	Glikojen branş enzimi	GBE1
V	McArdle	Kas glikojen fosforilaz	PYGM
VI	Hers	Karaciğer glikojen fosforilaz	PYGL

VII	Tarui	Kas fosfofruktokinaz	PFKM
IX	–	IXa: Fosforilaz kinaz (α 2 subunit) IXb: Fosforilaz kinaz (β subunit) IXc: Fosforilaz kinaz (γ subunit) IXd: Fosforilaz kinaz (α 1 subunit)	PHKA2 PHKB PHKG2 PHKA1
X	-	Kas fosfogliserat mutaz	PGAM2
XI	Fanconi-Bickel	Glukoz transporter 2	SLC2A2
XII	-	Aldolaz A	ALDOA
XIII	-	B-enolaz	ENO3
XV	-	Glikogenin-1	GYG1
	Danon	Lizozom ile ilişkili membran proteini 2	LAMP2
	Lafora	2A: Laforin 2B: Malin	EPM2A NHLRC1

GSD'ler içinde tip I (GSDI) ve tip III (GSDIII), karaciğer glikojen metabolizmasındaki kusurlardan kaynaklanan en sık görülen hepatik GSD'lerdir. GSDI ve GSDIII hastalarında hipoglisemi ve karaciğer patolojisine ek olarak; böbrek, miyeloid doku veya kas komplikasyonları görülebilir. Bu hastalarda hepatositlerin dejenerasyonu hepatik tümör gelişimine zemin hazırlar. Diyet tedavisi ağır hipoglisemileri önlemek ve hastaların ömrünü uzatmak açısından yararlıdır. Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Glikojen Depo Hastalığı Tip II (Pompe Hastalığı; Pompe's Disease, Asit Maltaz Eksikliği; AMD, Alfa-1,4-Glukozidaz Eksikliği, Glucogenesis type 2; GSDII): Pompe hastalığı glikojenin hücrelerde birikmesi sebebiyle oluşan kalıtsal hastalıktır. Glikojenin özellikle kaslarda birikmesi, kas fonksiyonlarını bozar. Pompe hastalığının klasik-infantil (süt çocukluğu) başlangıçlı, klasik olmayan infantil başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak bilinen üç tipi tanımlanmıştır.

1) Klasik İnfantil Başlangıçlı Form - Doğumdan birkaç ay sonra başlar. Hasta bebeklerde tipik olarak kas güçsüzlüğü (miyopati), hipotoni, hepatomegali ve kalp defektleri vardır. Etkilenen bebekler ayrıca kilo almada geri kalır ve beklenen hızda büyüyemez. Tedavi edilmezse ilk yılda kalp yetersizliği nedeniyle ölümler sonuclanır.

2) Klasik Olmayan İnfantil Başlangıçlı Form (Nonklasik İnfantil Form) - Hastalık sıklıkla bir yaşında ortaya çıkar. Motor (oturma ve yuvarlanma gibi) becerilerde gecikme ve ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Beraberinde kardiyomegali olabilirse de genellikle kalp yetersizliği görülmez. Bu hastalıktaki kas güçsüzlüğü ciddi solunum problemlerine yol açabilir. Hastaların çoğu erken çocukluk dönemine kadar yaşar.

3) Geç Başlangıçlı Form - Geç başlangıçlı Pompe hastalığı adölesan ya da yetişkinliğe kadar görülmeyebilir. Hastalığın prognozu, genellikle infantil başlangıçlı formlarından daha ılımlıdır ve kalbi etkilemesi daha az muhtemeldir. Çoğu geç başlangıçlı Pompe hastası özellikle bacaklar ve gövdede ilerleyici kas güçsüzlüğünden yakınır ve özellikle solunum kaslarını etkiler. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte solunum yetersizliği gelişebilir.

Baş ve boyun bölgesinde büyüme, iştih kaybı, makroglosi; kardiyovasküler sistemde kardiyomegali; EKG’de P-R aralığında kısalma, QRS komplekslerinde genişleme, Wolf-Parkinson-White Sendromu; serebral arter anevrizması; solunum sisteminde kas güçsüzlüğüne bağlı solunum güçlüğü, dispne, solunum yolu infeksiyonları; kostalar, göğüs kafesi, klavikula ve skapula kemiklerini kapsayan göğüs bölgesinde diyafragmatik paralizi; karın bölgesinde hepatomegali ve splenomegali; kas ve yumuşak dokularda güçsüzlük, proksimal kas güçsüzlüğü, EMG’de miyopatik patern, kaslarda sertleşme; merkezi sinir sisteminde hipotoni, anormal beyin miyelinizasyonu merkezi kaynaklı ateş; periferik sinir sisteminde derin tendon reflekslerinin kaybı görülebilir. Serumda kreatin kinaz (CK), AST ve LDH seviyeleri yükselmiştir.

GAA geni; asit alfa-glukozidaz (asit maltaz) enziminin üretiminde rol oynar. Bu enzim lizozomlarda aktiftir. GAA genindeki mutasyonlar (GAA, 606800.0002) glikojenin etkili bir şekilde parçalanarak asit alfa glukozidazı oluşturmasını önler, ki bu glukozun lizozomlarda toksik seviyeye yükselmesine sebep olur. Bu yükselme tüm organ ve dokulara zarar verir. Pompe hastalığı, ABD’de yaklaşık 40.000 kişide 1 kişiyi etkiler. Bu hastalığın insidansı farklı etnik gruplara göre değişiklik gösterir. Hastalık otozomal resesif paternde kalıtılır.

17. Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği (Glucose-6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency: G6PD Eksikliği)

Başlangıçta bakla yedikten sonra hemoliz yaşayan hastalarda görüldüğü için 'favizm' olarak tanımlanmıştır. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), pentoz fosfat yolağının son basamağından sorumlu enzim olup hücreleri oksidatif stresten korumak için nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) fosfat üretir. Bu enzimin eksikliği oksidatif stres ve akut hemolize yol açar. G6PD eksikliği, bu enzimin aktivitesinin azalmasına yol açan X'e bağlı bir kromozomal mutasyondan kaynaklanır, resesif olarak kalıtılır. G6PD eksikliğinin dünyada yaklaşık 400 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD enzim eksikliği Türkiye genelinde %0.5, Çukurova Bölgesi'nde %8.2 oranında görülmektedir. G6PD'nin teşhisi, enzimatik aktivitenin (spektrofotometrik test, floresans testi veya formazan bazlı nokta testi ile) tayin edilmesi ile veya G6PD'yi kodlayan genin bilinen mutasyonlarını saptamak için moleküler analiz ile yapılabilir. G6PD geni X kromozomunun subtelomerik yöresinde 28q lokusunda yerleşmiştir. Bu gen 18.5 kb uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. Normal gen G6PD B olarak tanımlanırken; çoğunluğu nokta mutasyonlara nadiren de delesyonlara bağlı 400'den fazla varyantı saptanmıştır. Özellikle kadınlarda heterozigosite açısından moleküler tanıya başvurulması önerilmektedir. Tablo 2'de görüldüğü üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) G6PD enzim eksikliğini enzimin aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır:

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği varyantlarının sınıflaması

Sınıf	Özellikler
I	<ul style="list-style-type: none">• G6PD enzim aktivitesi normalin %10'undan daha düşüktür.• Hastalarda oksidatif stres olmaksızın hemoliz görülebilir.• Hastalarda kronik nonsferositik hemolitik anemi görülür.• Çok nadirdir.
II	<ul style="list-style-type: none">• G6PD enzim aktivitesi normalin %10'undan daha düşüktür.• Hastalarda başlangıçta hemoliz ya da kronik nonsferositik hemolitik anemi görülmez.• Genellikle aralıklı olarak (ilaçlar, infeksiyonlar ve kimyasallara sekonder) hemolitik anemi görülür.• Akdeniz (nispeten sık görülür) ve Union varyantlarını içerir.

III	<ul style="list-style-type: none"> • G6PD enzim aktivitesi normalin %10-60'u arasındadır. • Aralıklı olarak hemolitik anemi görülür. • Afrika (nispeten sık görülür) ve Seattle varyantlarını içerir.
IV	<ul style="list-style-type: none"> • G6PD enzim aktivitesi normalin %60-100'ü arasındadır. • Hemoliz yoktur.
V	<ul style="list-style-type: none"> • G6PD enzim aktivitesi normalden yüksektir. • Sadece 1 vaka bildirilmiştir.

G6PD eksikliği olan çoğu birey yaşam boyu asemptomatiktir. G6PD eksikliğine bağlı akut hemoliz belirtileri arasında anemi, halsizlik, sırt veya karın ağrıları, sarılık ve hemoglobinüri bulunur. G6PD eksikliği olan kişilerde fava (bakla) yenilmesi, bazı ilaçlar ve infeksiyonlar oksidatif stres ve hemolizin en yaygın presipitatörleridir. Bu hastalarda klinik olarak mümkünse rasburikaz, primakin, dapson, peglotikaz ve metilen mavisi vb. gibi ilaçlar kullanılmamalıdır.

18. Gonadal Disjenezi Sendromları (Gonadal Dysgenesis Syndromes)

Cinsel gelişim bozukluğu nedenleri arasında gonadal disjeneziler önemli bir yer tutar; karyotipe göre; 46,XY, 46,XX ve cinsiyet kromozom bozukluğu ile birlikte olan gonadal disjeneziler olarak sınıflandırılırlar. 46,XY ve 45,X/46,XY gonadal disjenezilerde testis değişik derecelerde farklılaşmıştır; band veya disgenetik testis olarak bulunabilir. Fenotip, gonadın işlevselliğine bağlı olarak değişkendir; normal dişi fenotipi veya cinsel gelişim bozukluğu görülebilir. 46,XX gonadal disjenezilerde gonad; ovatestis (ovatestiküler cinsel gelişim bozukluğu), disgenetik testis (testiküler cinsel gelişim bozukluğu) veya disgenetik over (gonadal disjenezisi) şeklinde görülebilir. Ovatestiküler cinsel gelişim bozukluğu olan olgularda fenotip normal dişi ile erkek arasında değişkendir. Çoğunlukla cinsel gelişim bozukluğu ile başvururlar. Testiküler cinsel gelişim bozukluğu olan olgularda genellikle normal erkek fenotipi bulunurken, cinsel gelişim bozukluğu da görülebilir. Gonadal disjenezili olgularda fenotip normal dişidir ancak puberte ve sekonder sex karakteristikleri gelişmez. Gonadal disjenezilere yaklaşım mültidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Her olgu, fenotip, gonadların hormon üretme yeteneği ve psikoseksüel duruma göre değerlendirilerek izlenmeli ve yönlendirilmelidir.

1) Turner Sendromu (Turner's syndrome; TS): Bir X kromozomunun tamamen veya kısmen yokluğuyla ilişkili kromozomal bir hastalıktır. Prevalansının 5.000 canlı doğumda 1 (kız doğumlarında 1/2.500) olduğu tahmin edilmektedir. Klinik özellikler heterojendir. Tüm

olgularda boy kısalığı mevcuttur. Vakaların 1/3'üne yenidoğan, 1/3'üne çocukluk ve kalan 1/3'üne ise adolesan dönemde puberteye girmede gecikme nedeniyle tanı konulur. Tanı kriteri; X kromozomunun tamamının veya bir kısmının yokluğudur. Hastaların büyük çoğunluğunda gonadal disgenezi ve boy kısalığı vardır. Turner sendromu olan hastaların yaklaşık yarısında 45,X karyotipi vardır; bunu izokromozom X (%12-20), 45,X/46,XX (%10-15) ve 45,X/46,XY (%2-5) formları izler.

Çoğunlukla boy kısalığı, lenfödem, yele boyun, düşük saç çizgisi, cubitus valgus, hiperkonveks burun, diş problemleri, mikrognati, 4. metakarp kısalığı ve tibial ekzostoz gibi bulgularla karşılaşılır. Ayrıca kalp hastalığı, obezite, arteriyel hipertansiyon, hipotiroidi ve osteoporoz gelişebilir; bu son bulgular hastalığın prognozunu belirler. Turner sendromu, her zaman bu özel bulgularla seyretmez ve bu sebeple genellikle süt çocukluğu döneminde tanı konulamaz. Bu hastalarda, ergenlik başlangıcı çok geç olmadığında; ayrıca beraberinde kalp hastalığı veya işitme kaybı gelişmemişse yaşam kalitesi ve sosyal integrasyon daha iyidir. İşitme kaybı öğrenme güçlüğüne yol açabilir, ek olarak yetişkinlik döneminde infertilite yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

2) Klinefelter Sendromu (Klinefelter Syndrome) – Klinefelter sendromu erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Klinefelter sendromlu hastaların %80 kadarını klasik tip olarak adlandırılan 47,XXY karyotipi, geri kalan %20 kadarını ise 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY ve 47,XXY/46,XY mozaik formları, yüksek dereceli anöplöidiler veya X kromozomunun yapısal anormallikleri oluşturmaktadır. Yüksek derecede kromozomal anormallikleri olan Klinefelter sendromlu hastalarda konjenital malformasyonlar sık görülür. En sık karşılaşılan malformasyon klinodaktilidir. Bunu sırasıyla yarık damak, inguinal herni, kardiyak anormallikler (mitral prolapsus) ve radioulnar sinostoz takip eder. Daha nadir olarak hypospadias ve inmemiş testis gibi genitoüriner malformasyonlarla karşılaşılır.

Klinik özelliklerinin değişiklik göstermesi ve hekim farkındalığının az olması neticesinde hastaların %50'den fazlası tanısız kalmaktadır. Klinefelter sendromunun tipik klinik özellikleri farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomastidir. Bu tipik klinik özellikleri olmayan hastalarda da Klinefelter sendromu olabileceği unutulmamalıdır. Hastalar uzun boylu ve önükoid görünümlü olup pubik kıllanma ve yüzde kıllanma azalmıştır; abdominal obezite, jinekomasti, libido azlığı, kas kuvvetinde azalma ve varisler görülmektedir. Bu hastalarda metabolik sendrom, tip 2 diyabet, trunkal obezite, tromboembolik hastalık,

osteopeni ve osteoporoz riski de normal populusyona göre artmiştir. Klinefelter sendromunda meme kanseri riski artmıştır. Bu hastalarda mortalite riski, aynı yaş grubuna göre 1.5 kat daha yüksektir. İnfeksiyonlar, maligniteler, nörolojik, kardiyovasküler ve pulmoner sorunlar başlıca mortalite sebepleridir.

Klinefelter sendromu olan bebekler doğumda normal görünseler de çocukluk döneminde gelişme geriliği, davranış sorunları ve öğrenme güçlükleri yaşayabilirler. Özellikle dil, problem çözme, planlama, konsept oluşturma, inhibitör işlemler ve yanıt verme hızı gibi durumlar etkilenmiştir. Kognitif fonksiyonlardaki değişikliklerin nedeni net olarak bilinmemektedir.

Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum FSH seviyesinin normalin üzerinde olması Klinefelter sendromu için önemli bir laboratuvar bulgusudur. Kesin tanı periferik lenfositlerden yapılan kromozom analizi ile konulur. Bu analizin nadiren normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Pubertal dönemdeki hastaların tanısının mümkün olduğunca erken konması ve tedavinin başlanması önemlidir. Testosteron tedavisi kas kütesinin, kemik mineral yoğunluğunun ve libidonun artmasını sağlar. Hastanın ruh hali, kendine güveni belirgin olarak iyileşir. Genel olarak Klinefelter sendromlu hastalar infertil kabul edilse de, son yıllarda uygulanan bazı yardımcı üreme yöntemleri ile fertilizasyon sağlanabilmektedir.

19. Hemiplejik Migren (Hemiplegic Migraine; HM)

Hemiplejik migren, migren baş ağrısı atağına tek taraflı motor güçsüzlüğün eşlik ettiği nadir bir migren formudur. Klasik migren aurasında ise görsel belirtiler ön planda olup motor belirtiler nadirdir. Motor güçsüzlüğe genellikle görme, konuşma veya duyuusal bozukluklar eşlik eder. Hemiplejik migrenin iki ana formu vardır:

1) Ailevi hemiplejik migren (FHM) - Ailede otozomal dominant olarak kalıtılır. Etkilenen kişinin birinci veya ikinci derece akrabalarından en az birinde ataklar öncesinde aura ile birlikte motor beceri zayıflığı gösteren migren bulunur. *Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması-3'e* göre, altta yatan genetik mutasyona bağlı olarak FHM'nin 4 alt tipi tanımlanmıştır:

- **FHM1:** En yaygın FHM türü olup vakaların yaklaşık% 50'sini oluşturur. Kromozom 19p13'te bulunan CACNA1A genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. FHM1 genellikle serebellar dejenerasyon ile ilişkilidir.

- **FHM2:** FHM vakalarının% 25'inden azını oluşturur. Kromozom 1q23'te bulunan ATP1A2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- **FHM 3:** Kromozom 2q24'te bulunan SCN1A genindeki mutasyonlar 'e neden olur.
- **FHM4:** Bilinen bir genetik mutasyonun bulunmadığı FHM çeşididir.

2) Sporadik hemiplejik migren (SHM) - Hastalarda aile öyküsü yoktur.

Hemiplejik migren sıklığı 1/10.000'dir. FHM ve SHM eşit oranda görülür. Hemiplejik migrenin karakteristik özelliği, en azından bazı ataklarda aura belirtisi olarak tek taraflı motor güçsüzlüğün olmasıdır. Ancak motor güçsüzlük hemiplejik migren atağı sırasındaki auranın tek tezahürü değildir. Görme alanı defektleri, skotomlar, hemianopi, karıncalanma, uyuşma, ataksi, ateş veya uyuşukluk gibi diğer tipik aura belirtileri de görülebilir. Motor semptomlar sıklıkla elden başlar, yavaş yavaş kola ve yüze yayılır. Tek taraflı zayıflık, ataklar arasında veya sırasında taraf değiştirebilir. Nadiren, hastalar eş zamanlı olarak ya da birbirini izleyen tarzda bilateral motor güçsüzlük yaşayabilir. Semptomlar genellikle 20 ila 30 dakika sürer, nadiren aura semptomları ve motor güçsüzlük akut şekilde gelişir ve inmeyi taklit edebilir. Belirtiler birkaç saat ila birkaç gün devam eder, nadiren 4 haftaya kadar sürebilir. Vakaların çoğunda semptomlar tamamen düzelir. Hemiplejik migren hastalarının çoğunda genellikle aura sırasında veya auradan sonra baş ağrısı ortaya çıkar. Şiddetli hemiplejik migren atakları ensefalopati veya koma ile ilişkili olabilir. Hemipleji ve şuur bulanıklığı gibi ciddi atak belirtileri tam olarak düzelmeksizin günlerce, hatta aylarca sürebilir. Şiddetli ataklar nadiren kalıcı beyin hasarı, serebral atrofi ve infarktüs, bilişsel gerileme ve ölüme neden olabilir. FHM'li bazı hastalarda, özellikle FHM2'li ailelerde hemiplejik migren ataklarından bağımsız olarak epileptik nöbetler bildirilmiştir. Migren atakları tipik olarak yaşamın ilk ya da ikinci on yılında başlar ve atak sıklığı yaşla birlikte azalır.

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması-3'e göre, Hemiplejik Migrenin Tanı Kriterleri:

Tanı için 2 ve 3 no'lu kriterleri karşılayan en az iki atağın olması şarttır.

1) Aura aşağıdaki iki komponenti içermelidir:

- Tamamen düzelen motor güçsüzlük.
- Tamamen düzelen görsel, duyuşsal ve/veya konuşma/dil belirtileri.

2) Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin olması

- En az 5 dakika içinde yavaş yavaş beliren en az bir aura belirtisinin olması ve/veya artarda ortaya çıkan en az iki belirtinin olması.
- Motor olmayan her belirti 5 ila 60 dakika sürerken motor belirtilerin 3 günden kısa sürmesi.
- En az bir aura belirtisinin tek taraflı olması.
- Aura'ya 30 dakika içinde baş ağrısının eşlik etmesi veya aurayı baş ağrısının izlemesi.

3) Belirtilerin başka bir açıklaması yoktur, inme ve geçici iskemik atak hariç tutulmuştur.

Hemiplejik migren akut stres, uykusuzluk, aşırı uyuma, emosyon, aşırı yorgunluk veya kafa travması ile tetiklenebilir. Bu tetikleyicilerden kaçınmak gerekir. Migren toplumun %20-30'unda görülürken hemiplejik migren çok nadir olup prevalansı %0.01'dir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülür. Ortalama başlangıç yaşı 12-17 arasındadır. Hemiplejik migrenin tedavisi klasik migren vakalarındakine benzer. Bununla beraber, serebral vazokonstriksiyondan kaçınmak için tiptan ve ergotamin türevi ilaçların kullanılmaması önerilmektedir. Uzmanlar klasik migren ataklarını önlemek amacı ile kullanılan beta blokerlerin de hemiplejik migren vakalarında kullanılmamasını tavsiye etmektedir.

20. Huntington Hastalığı (Huntington's Disease: HD)

Huntington hastalığı (HD), istenmeyen kolik hareketler, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar ve demans ile karakterize, merkezi sinir sisteminin nadir görülen nörodejeneratif bir hastalığıdır. Beyaz ırkta popülasyonundaki prevalansının 1/20.000-1/10.000 olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama 30-50 yaş arasında semptomlar görülmeye başlanır; bazı durumlarda belirtiler okulda davranış bozuklukları ve öğrenme güçlüğü ile 20 yaşından önce dikkati çeker. Aşamalı olarak bütün kaslara yayılan tutulum bu hastalığın klasik belirtisidir. Hastalığın seyri sırasında dizartri, disfaji, konuşma ve yutmada güçlükler ortaya çıkar; bazı hastalarda boğulmaya neden olacak şekilde giderek daha ciddi problemler görülür. Tüm hastalarda bradikinezi ve şiddetli akinezyaya yol açan hipokinezi ve sertlik geliştirir. Tüm psikomotor işlevler ciddi şekilde bozulur ve hastalarda bilişsel gerileme başlar. Psikiyatrik semptomlar, hastalığın erken evresinde, sıklıkla motor semptomların başlamasından önce çok yaygındır. Hastalığın ilerlemesi, günlük yaşamda tam bir bağımlılığa yol açar. Tam zamanlı bakım gerektiren hastalarda en yaygın ölüm nedenleri pnömoni ve ardından intihardır.

21. İmmun Globulin 4 ile İlişkili Hastalıklar (Immune Globulin 4-Related Diseases; IgG4-İlişkili Hastalıklar, Sistemik, İmmun Aracılı Fibroinflamatuvar Hastalık)

İmmunglobulin 4 (IgG4) ile ilişkili hastalık grubu son 10-15 yılda tanımlanmış, ancak daha önceleri başka isimlerle literatürde yer almış bir grup otoimmün hastalığı ifade eder. Hastalık spektrumu oldukça geniştir. Otoimmün pankreatit, **Mikulicz sendromu** (herhangi bir etiyolojik ajan veya spesifik hastalık bulunmaksızın tükrük bezlerinin kronik ve asemptomatik olarak büyümesi), **Küttner tümörü** (kronik sklerozan sialadenit), sklerozan kolanjit, retroperitoneal fibroz gibi tek organ ya da birçok organ tutulumu aynı anda görülebilir. Organdan organa bazı farklılıklar içermesine rağmen kütle oluşturma, IgG4 pozitif yoğun lenfoplazmositik infiltrasyonlar, storiform paternde fibrozis ve çoğu zaman serumda yüksek IgG4 seviyesi gibi birtakım ortak özellikler, hastalığın hemen her tipinde görülür. Eozinofili, tıkaçıcı flebit ve tümöre benzer doku büyümesi ek bulgulardır. Buna karşılık granülom ya da nekroz hiç görülmez. Bu hastalık grubu, çoğunlukla erkeklerde ve 50 yaş üstünde ortaya çıkar. Genellikle konstitüsyonel bulgular eşlik etmez ve akut faz yüksekliği izlenmez. Tanı için hem dokuda hem de serumda IgG4'ün göreceli olarak arttığına gösterilmesi gerekmektedir. Tedavide genellikle steroid uygulanır, hatta tedaviye sadece steroidle iyi yanıt alınması tanıyı destekler. Dirençli olgularda son zamanlarda Rituximab uygulamasının etkin olduğu bildirilmiştir.

22. Kistik Fibroz (Cystic Fibrosis: CF)

Kistik fibroz (CF) pankreas yetersizliği ve kronik endobronşiyal solunum yolu infeksiyonu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalıkta yüksek tuz içerikli terleme ve anormal viskoziteli mukus salgı bozuklukları görülür. Hastalığın patogenezinin 'CF- transmembran iletim regülatörü (CFTR)' genindeki mutasyonlar sorumludur. Normal şartlarda CFTR geni, epitelial hücrelerde CFTR proteinini oluşturur. CFTR proteini, 'klörür iyon gate (kapısı)' olarak hücrenin içine ve dışına tuz çıkışını sağlar. CFTR genindeki mutasyonlar akciğerler, gastroinestinal sistem, pankreas ve diğer organlarda sekresyonların kalınlaşmasına ve enfeksiyonlara yol açar. Bu nedenle sık sık hastaneye yatmayı ve antibiyotik tedavisini gerektirir. CFTR geninde 300'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Hastaların %86'sında F508del mutasyonu gösterilmiştir.

CF, yaşam boyu süren ve yaşamı sınırlayan bir hastalıktır. İlerleyici bronşektazi, hastağın önde gelen ölüm nedeni olan solunum yetersizliği ile sonuçlanabilen solunum yetersizliği gelişebilir.

Hastalığın diğer komplikasyonları; sinüzit, diabetes mellitus, barsak obstrüksiyonu, hepatobilyer hastalık, hiponatremik dehidratasyon ve infertiliteyi içerir. Ter sıvısında klorür seviyesinin yükselmesi ile tanı konulur.

Beyaz ırktan çocuklarda en sık görülen genetik hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir: Avrupa ve Kuzey Amerika'da beyaz ırktan çocuklarda Asya ve Afrika çocuklarına göre daha sık görülür. Avrupa'da kesin prevalansı bilinmemektedir, ancak tahminlere göre 1/8.000 ile 1/10.000 birey arasında değişmektedir. Türkiye'de kistik fibrözisin sıklığı 3.000 doğumda 1 olarak bildirilmiştir. Hastalık kronik ve genel olarak ilerleyicidir, genellikle erken çocukluk döneminde başlar, hatta bazen doğumdan itibaren görülür. Pek çok ülkede ve ülkemizde CF, yenidoğanda zorunlu tarama programı içinde yer almaktadır.

Bu hastalığın radikal tedavisi olmadığından tedavi, tamamen semptomatiktir; bronşiyal drenaj, solunum yolu enfeksiyonları için antibiyotikler, vitamin desteği, sindirim ve beslenme sorunları için kalori takviyesi gibi uygulamalar yapılır. Bu maliyet-etkin tedaviler, CF hastaları için prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. 1960'lı yıllarda hastaların çoğu 5 yaşından önce yaşamını kaybetmekte iken; günümüzde ortalama yaşam süresi 35 yılı aşmış hatta yaşam beklentisi 40 yıla ulaşmıştır. Yaşam boyu süren ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olduğu için mültidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde hastalığın altta yatan defektini (CFTR-aracılı iyon transportunu) doğrudan hedef alan ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar birbirini tamamlayan şekilde etki gösterir. CF tedavisi için yeni geliştirilen ilaçlar iki gruptadır:

1)CFTR artırıcılar- Örneğin, Kalydeco (ivacaftor monoterapi)

2)CFTR düzenleyicileri- Örneğin, Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) ve Simdeko. Bunlardan Simdeko, 2018'de FDA tarafından onaylanmıştır. Diğerlerinin çalışmaları devam etmektedir. Bu ilaçlar birbirini tamamlayan şekilde etki gösterir. CFTR modülatörlerinin tedavide kullanılmaya başlanması ile birlikte hastaların sağkalımı artmıştır.

23. Leptin Eksikliğine Bağlı Obezite (Obesity Due to Leptin Deficiency)

Konjenital leptin eksikliği erken başlangıçlı, ağır obezite ve hiperfaji (belirgin aşırı yeme) ile karakterize bir monogenik obezite şeklidir. Şimdiye kadar 30'dan fazla vaka bildirilmiştir. Konjenital leptin eksikliği olan hastalar erken bebeklik döneminden itibaren ciddi şekilde hiperfajiktir ve doğum kilosuna normal olmasına rağmen erken dönemde hızla obez olurlar. Bu

bebeklerde infeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığı bildirilmiştir. Dolaşımdaki CD4⁺T hücre sayısının azalması, fonksiyonları bozulmuş T hücrelerinin çoğalması ve sitokin salınımı ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Leptin yağ dokusundan salgılanır. Merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda nöroendokrin fonksiyon, metabolizma, immun ve diğer fonksiyonları etkiler. Dolaşımdaki leptin düzeyi vücut yağ miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Leptin gıda alımını kontrol eder. İştahı azaltan POMC (Proopyo melanokorti) sentezi yapan nöronlar ile iştahı artıran AgRP (agouti-ilişkili peptit) ve NPY (nöro peptit Y) peptit salgısını kontrol eder. Ayrıca enerji harcanmasını da düzenler. Leptin geni tarafından yapılır. Kromozom 7q32.1' de yer alan LEP geni, 167 aminoasitli leptini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar ciddi obeziteye yol açar. İlk vakaların çoğu Pakistan, Türk, Türkmen, Mısır, Hindistan ve Kolombiya'dan bildirilmiştir.

Tedavi gören hastalar için prognoz çok iyidir ancak yanlış tanı konulan hastalarda özellikle tip 2 diyabet gibi ciddi obezite ile ilişkili komplikasyon riski yüksektir. Çocukluk çağı infeksiyonlarından kaynaklanan ölümler prognozu kötü etkilemektedir.

1994 yılında keşfedilen leptinin obezitenin fizyopatolojisinin anlaşılmasında ve yeni tedavi yöntemleri oluşturulmasında büyük rolü olmuştur. Leptin, ABD ve Japonya'da doğumsal leptin eksikliği ile ilişkili morbid obezite ve lipodistrofilerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.

24. Malign Melanom (Malignant Melanoma)

Melanositler ve nevus hücrelerinin malign tümörü olan malign melanomun en önemli yerleşim yeri deridir. Nadiren mukozalar veya meninkslerden, göz ve iç organlardan da kaynaklanabilir. Malign melanom tüm deri kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmakla beraber deri kanserlerine bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.

Melanom tüm dünyada insidansı en hızlı artan kanser türlerinden biridir. Dünyada her yıl 160.000 yeni melanom tanısı konulmaktadır. ABD'de 1950-2007 yılları arasında melanom insidansı erkeklerde 17 kat (1.9/100.000'den 33.5/100.000'e), kadınlarda 9 kat (2.6/100.000'den 25.3/100.000'e) artmıştır. Avrupa'da 2008 yılında 20.000'den fazla sayıda melanoma bağlı ölüm bildirilmiş ve bunların üçte birinin Orta ve Doğu Avrupa'dan olduğu

belirtilmiştir. Avustralya ve Yeni Zelanda'da ise melanom insidansı en yüksektir (40-60/100.000), hastaların büyük çoğunluğu beyaz ırktandır.

Melanom tedavisiz kaldığında, metastaz yaparak ölüme sonuçlanabilir. Melanoma bağlı ölümlerin önemli bölümü erken tanı ile önlenabilir olduğundan ilgili hekimlerin doğru yaklaşımı çok önemlidir. Hastalıkla mücadele; önleme, erken tanı, tanıyı doğrulama, gizli odakları araştırma, lezyonu yok etme, nüksü önleme veya erken saptama ve geç dönemde iç organ tutulumu olan hastaların ömrünü uzatmaya yönelik olarak özetlenebilir. Dermatoloji uzmanları bu mücadelenin birçok aşamasında görev alır. Hastalığın bilinen başlıca risk faktörleri: Açık tenli olma; çevresel faktörler; örneğin ultraviyole maruziyeti; genetik zemin (CDKN2A gen mutasyonu); var olan melanositik nevus sayısı, displastik nevus varlığı ve geçirilmiş melanom öyküsüdür. Bunlar dışında immünsüpresyon, çocukluk çağında kanser öyküsü, melanokortin-1 reseptör (MC1R) gen varyantları, Parkinson hastalığı, kseroderma pigmentozum ve yapay ultraviyole kaynaklarına (solaryum, PUVA) maruz kalma risk oluşturabilir. Ancak melanomlu hastaların bir bölümünde herhangi bir risk faktörü bulunmaz.

25. Marfan Sendromu (Marfan Syndrome; MFS)

Marfan sendromu (MFS), fibrillini kodlayan 'fibrilin 1' (FBN1) gen mutasyonu ile ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtmı, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen bir sendromdur. MFS sıklığının 1/3.000-1/5.000 arasında olduğu tahmin edilmekte olup her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. MFS'nin klinik tablosu çok hafiften, yaşamı tehdit eden çok ciddi tutulumlara kadar değişebilen geniş bir yelpaze gösterir. Etkilenen bireyler uzun boylu ve zayıftır; kol ve bacaklar uzun (özellikle ayak baş parmakları orantısız olarak uzundur), kalp tutulumu (aort kökü dilatasyonu, aort ve karotislerde anevrizmalar, mitral prolapsusu, kardiyomyopati ve aritmiler), dar ve uzun yüzlü, yüksek damaklı veya diş anomalileri olan bireylerdir. Bağ dokusu bozukluğu nedeniyle eklemler aşırı esnek ve güçsüzdür, bu nedenle kolay çıkık olabilir; ayrıca skolyoz, sternumda çıkıklık; gözde miyopi ve lens dislokasyonu; akciğer sorunları (amfizem, kronik bronşit, pnömoni), deride çatlaklar ve fitikler ile seyredebilir. Kalp tutulumu; aort disseksiyonu ve rüptürü gibi hayati risk oluşturan komplikasyonlara yol açabildiği gibi, kalp kapak tutulumu olanlarda cerrahi girişim esnasında bakteriyel endokardit riski vardır. Hastalığın patogenezinin bağ dokusuna ait yapısal proteinlerin defekti sorumludur. Son yıllarda bazı protein ilişkilerinin açıklanması ile kardiyak

patoloji riskinden korunmayı sağlayan yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Pilot çalışmalarda angiotensin-II reseptör blokerlerinin (ARB), TGF- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü β) sinyallerini azaltarak aort kökünün genişleme hızını yavaşlattığı gösterilmişse de halen β -blokerler, ilk düşünülmesi gereken ilaçlardır.

26. McCune-Albright Sendromu (Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: FD/MAS)

McCune-Albright Sendromu (MAS), klasik olarak kemiklerin fibröz displazisi (FD), sütlü kahve rengi görünümünde cilt lekeleri ve erken ergenlik nedeniyle FD/MAS olarak tanımlanır. Tahmini görülme sıklığı 1/100.000 ile 1/1.000.000 arasında olan nadir bir hastalıktır. Tekli veya çoklu iskelet bölgelerini etkileyebilir, topallama ya da ağrı, bazen de patolojik kırıkla ortaya çıkabilir. Skolyoz yaygındır ve ilerleyici olabilir. Hastalığa nadiren maligniteler eşlik eder.

Fibröz displazi embriyogenez sırasında G-protein alfa sub ünitesinin kemik, endokrin glandlar ve cilt başta olmak üzere etkilenen dokularda aktivasyon kazanımına yol açan mozaik mutasyonundan kaynaklanır. Vakalar fiziksel işlevler sırasında güçsüzlük ve ağrıdan yakınırlar. Ancak yine de duygusal ve sosyal işlevlerini sürdürebilirler. FD/ MAS 20q13.32 kromozom bölgesinde yer alan GNAS geninin somatik fonksiyon kazancı mutasyonlarına bağlı olarak geniş bir hastalık spektrumunu oluşturur. Mutasyon hedefindeki dokularda aşırı aktiviteye sebep olur. Klinik fenotip hastalığın şiddetine göre ve başlangıç yaşına göre değişebilir. Hastalığın nadir olması ve çoklu sorunlara yol açması nedeni ile hastalar farklı branşlara başvurabilir. Bu durum uygun olmayan testlerin istenmesine hatta yanlış tanı ve tedaviye yol açabilir. Bu riskin önüne geçmek amacı ile 'Uluslararası FD/MAS Tanı, Evreleme, Tedavi ve İzleme, İyi Klinik Uygulama Klavuzu' oluşturulmuştur.

FD lezyonlarının tanınmasında en hassas yöntem radyoaktif, tracer ile yapılan kemik sintigrafisidir. Sintigrafide 'buzlu cam' görünümü çok tipiktir. Genel olarak uzun kemiklerde bu lezyonlar 'litik' görünür. Lezyonlar medüller kavitede ortaya çıkar ve kemiğin korteksinin incelmiş olması nedeniyle dışa doğru genişler. En sık tutulan bölge femur proksimalidir. Bununla birlikte herhangi bir kemik etkilenebilir. Kemikler yumuşamış ve deforme olmaya yatkın hale gelmiştir. Klasik lezyon femurun proksimalinin eğilmesi sonucu oluşan 'çoban kancası' deformitesidir.

FD için kür sağlayan bir tedavi yoktur. Tedavisi, etkilenen dokular ve etkilenme derecesine göre yapılır. Çoğu vakada etkilenen kemik bölgesinin cerrahi olarak düzeltilmesi gerekir. Pamidronat ve zolendronat gibi uzun etkili bisfosfanatlar ağrıyla azaltmak için kullanılabilir. Endokrin defektlerin tedavisinde genel yaklaşımlar uygulanır. Bu sendrom nedeniyle erken puberte görülen kız çocuklarında nadiren de olsa letrozol gibi aromataz inhibitörü ilaçların kullanılması gerekebilir. Bu ilaç androjenlerin östrojene dönüşümünü bloke eder. Erken puberte gelişen erkek çocuklarında da aromataz inhibitörü kullanılması yararlı olabilir. Erken puberte vakaları gonadotropinlerden bağımsız olduğu için gonadotropin releasing hormon (GNRH) tedavisi yapılması gerekmez. Bununla beraber nadir vakalarda santral nedenli erken puberte görülebilir ve GNRH analogları ile tedavi edilebilir. Hipertiroidi gelişmiş ise tiyonamid grubu ilaçlarla tedavi edilir. Persistan vakalarda tiroidektomi ve ardından radyoaktif iyotla ablasyon tedavisi yapılması gerekir. Bu durumda hastaların tiroit hormonlarını replasman olarak vermek gerekir. Büyüme hormonu fazlalığı varsa otreetit gibi uzun etkili somatostatin analogları ya da bromokriptin ile tedavi edilir. Bazı vakalarda büyüme hormonu reseptör antagonisti olan pegvisomant kullanılması söz konusu olabilir. Tıbbi tedavi ile agromegalinin kontrol altına alınamadığı vakalarda hipofizektomi ve nadiren hipofiz dokusunun radyoterapi ile destriksiyona uğratılması gerekebilir. Cushing sendromu gelişmişse genelde kendi kendine düzelebilir ancak ciddi vakalarda kortizol üretimini baskılayan ilaçlar kullanılması, ilaç tedavisine vermeyen vakalarda adrenaletomi yapılması gerekebilir. Adrenal glandlar ıkarıldıysa hormon replasman tedavisi yapılır. Raşitizm ya da osteomalazi gibi hipofosfatemiye bağlı sorunlar gelişen vakalarda oral fosfor takviyesi ve aktif D vitamini (kalsitriol) verilmesi düşünülebilir.

Bunların dışında özellikle MAS gelişmiş olan hastalarda erken pubertenin tedavi edilmesi için tamoksifen, raloksifen gibi östrojen reseptör blokerleri kullanılabilir. Ancak erken puberte için kullanıldığında bu ilaçların uzun dönem etki ve güvenlik ile ilgili sonuçları bilinmemektedir. Fibröz displazide interlökin-6 aktivitesini bloke etmek amacı ile tocilizumab verilmesi düşünülebilir. Bunun dışında denosumab, pregabalin gibi ilaçlar ile hastalıkla ilişkili osteoporoz ve nöropatik ağrı tedavisi yapılabilir.

27. Mitokondriyal Diyabet (Mitochondrial Diabetes: Maternally-Inherited Diabetes and Deafness)

Çeşitli mitokondriyal bozukluklar diyabetle birlikte görülebilir, prevalansı 1/5000 civarındadır. Bunlar içinde en çok bilineni m.3243A<G mutasyonuna bağlı mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri ataklar (MELAS) ile seyreden hastalıktır. Anne tarafından kalıtılan ve sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği diyabet (MIDD) tek mtDNA, m.8344A>G (MERRF), m.12258C>A nDNA mutasyonları, RRM2B ve OPA1 mutasyonlarından kaynaklanan diyabetle seyreden hastalıklardır. Bu hastalıklarda nörolojik, metabolik, endokrin ve çeşitli organ disfonksiyonları görülür. Bu sendromlarda diyabet sıklığı genelde %15'in altındadır; fakat MELAS ve MIDD vakalarının %38'inde, m12288C>A vakalarının ise hepsinde (%100'ünde) diyabet vardır. Bu sendromlar süt çocukluğu döneminden yetişkinliğe kadar yaşamın her döneminde ortaya çıkabilir.

Mitokondriyal diyabet (MIDD)- Prevalansı 1-9/1.000.000 olarak bildirilmiştir, tüm diyabet vakalarının %0.2-3'ünü oluşturduğu sanılmaktadır. Maternal geçişli diyabet ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize bu diyabet formunda işitme kaybının başlangıcı genellikle diyabetten öncedir. İşitme kaybının şiddeti değişken olmakla birlikte; duyuşal, bilateral ve ilerleyicidir. Çoğu durumda, hastalar normal veya düşük beden kütle indeksi (BKİ) ile yanlışlıkla tip 2 diyabet tanısı almış olabilir. MIDD, lösin için mitokondriyal tRNA'yı kodlayan MT-LR1 nokta mutasyon sonucu ortaya çıkar. Nadir vakalarda glutamik asit mitokondriyal tRNA'yı kodlayan MT-TE ve lizini kodlayan MT-TK genlerinde noktasal mutasyonlar görülebilir. Klinik tablo ve hastanın özgeçmişine göre tanı konur. Açlık kan glukozu, maküla distrofisi, işitme testi ile tanı konur. Ayrıca MIDD vakalarında spesifik maküla distrofisi tanımlanmıştır. Bu hastaların beden kitle indeksi normal ya da normalden daha düşük olduğu için yanlışlıkla tip 1 diyabet tanısı konulabilir.

Bu hastalığın tedavisi semptomiktir. Diyabet için oral anti-diyabetikler vb. insülin kullanılır. İşitme kaybı, işitme cihazı veya koklear implantı ile tedavi edilir. Mitokondriyal defentin tedavisi için Co-enzim Q (Q10) desteği yararlı olabilir. Tedaviye erken safhada başlamak önemlidir. MIDD prognozu, MELAS sendromu ve diğer mitokondriyal hastalık tiplerinden çok daha iyidir.

28. Monogenik Ağır İnsülin Rezistans Sendromları (Monogenic Severe Insulin Resistance Syndromes: SIRS)

Ağır insülin direnci ile seyreden monogenik sendromlar (severe insulin resistance syndromes; SIRS), nadir görülen antiteler olmakla birlikte; insanda insülin direnci mekanizmasının aydınlatılmasında yararlı olmuşlardır. SIRS; insülin direnci gelişen hücrelerin, insülinin etkilerine duyarsız olması sonucunda biyolojik aktivitelerinin azalması ile karakterize bir grup karmaşık bozukluğu kapsar. Kanda açlık veya glukozla uyarılmış insülin ölçülerek insülin direnci tanısını koymak mümkündür. Ayrıca, insülin direncinin cilt bulgusu olan 'akantozis nigrikans (cildin kadife gibi aşırı pigmentli-kalınlaşmış olması ve akrokordonların bulunması)' tır. Akantozis nigrikans; fibröz, iyi huylu, küçük tümörler olup sıklıkla cilt kıvrımlarına yerleşiktir. Patogenezinden insülinin IGF-1 reseptörü ile çapraz reaktivitesi sorumludur. Overlerde çoklu kistler, adet düzensizliği ve hiperandrojenizm, ağır insülin direnci sendromlarında yaygın olarak görülmektedir. Bu durum kadınlarda primer klinik tabloyu oluşturur. Hiperinsülinemi, polikistik over sendromu (PCOS) patogenezinde rol oynamaktadır; insülin reseptör otoantikörlerine bağlı olarak görülen 'tip B insülin rezistans sendromu (TBIRS)'nda hiperinsülineminin düzelmesi ile overlerdeki kistlerin gerilediği gösterilmiştir. Ağır insülin direnci durumlarında yaygın olarak gözlenen bir başka özellik de glukoz homeostazının bozulmasıdır. İnsülin direncine karşı pankreas β -hücre kompensatuvar yanıtı yetersiz kaldığında bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişir. Dislipidemi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) hemen her vakada görülür. Ağır insülin direnci sendromları genel olarak üç kategoriye ayrılır. Bunlar; 1) lipodistrofiler, 2) primer insülin sinyalizasyon kusurları ve 3) ağır insülin direnci ile seyreden karmaşık sendromlardır.

1) Lipodistrofiler - Adipositlerin enerji depolanması ile ilişkili primer bozukluğu olup kaslar ve karaciğer tarafından glukozun kullanılmasında ikincil olumsuz etkileri vardır. Lipodistrofiler generalize veya parsiyel olabilir. Generalize lipodistrofiler doğumsal (AGPAT2, BSCL2, CAV1 veya PTRF gen bozuklukları) veya akkiz (idiyopatik, radyoterapi, ilaçlara bağlı ya da otoimmün) olarak görülebilir. Parsiyel lipodistrofiler de ailevi (FPLD1, LMNA, PPARG, PLIN1, CIDEA, AKT2 veya PCYT1A gen bozuklukları) veya akkiz (otoimmün, HIV ya da antiretroviral tedavi ile ilişkili; insülin reseptör anomalileri veya AKT2, TBC1D4 vb. gibi bazı genler ile bağlantılı) gelişebilir.

2) İnsülin Reseptör Sinyal Kusurları (INSR Signalling Defects) - INSR genindeki mutasyonlar veya reseptörün aşağı akış sinyaline aracılık eden proteini kodlayan gen mutasyonları ciddi insülin direncine neden olabilir. En ciddi sendromlar INSR'nin bialelik mutasyonları ile ilişkilidir (Donohoe ve Rabson–Mendenhall sendromları). Her ikisi de doğumdan sonra bebeğin gelişmemesi, kas ve yağ kütlesinin azalması ve gelişimsel gecikme ile karakterlidir. Arızalı INSR işlevi karşısında ortaya çıkan hiperinsülinemi, klinik insülin direnci belirtilerine yol açar. Daha az zararlı ve çoğunlukla heterozigot olan ve daha hafif seyreden INSR mutasyonları, her ne kadar ciddi insülin direnci ile seyretseler de postpubertal dönemde ortaya çıkan fenotip daha hafiftir. Bu fenotiplerin iki formu vardır:

- **Tip A IRS:** Aşırı insülin direnci vardır. Kadın olgularda hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili cilt lezyonları ve hiperandrojenizm ile karakterize üçlü klinik tablo görülür. Oldukça nadir görüldüğü için prevalansı bilinmemektedir. Genel olarak genç kadınlarda teşhis edilir; ancak erkeklerde ve çocukluk çağında da insülin direnci gözlemlenebilir. İnsülin direncinin biyolojik belirtici olan hiperinsülinemi ile ilişkili olarak sıklıkla IGT görülür ve zamanla giderek diyabete ilerler. İnsülin direncinin azaltılması ve diyabetin tedavisi için yaşam tarzı düzenlemesi (sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite) ile birlikte antidiyabetik ilaçlar (metformin, pioglitazon veya diğer antidiyabetik ilaçlar) verilir.
- **Tip B IRS (TBIRS):** Ağır insülin direnci sendromlarının bu tipi, immun fonksiyon bozukluğu ile birlikte ortaya çıkar. Çoğunlukla orta yaşlı kadınları etkileyen nadir bir hastalıktır. Bu hastaların serumunda insülin reseptörüne karşı otoantikörler (anti-idiotipik antikörler) görülür. Prognozu, altta yatan otoimmun hastalığa bağlıdır; ancak hipoglisemili vakalarda prognoz daha olumsuzdur, vakaların %50'si ölümlerle sonuçlanır.

3) Ağır İnsülin Direnci ile Seyreden Karmaşık Sendromlar - İnsülin direnci ile seyreden bir dizi karmaşık sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlarda ciddi insülin direnci karakteristik özelliştir fakat insülin direnci mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Siliyer cisim işlevleri veya DNA tamir mekanizmalarının rolü olduğu sanılmaktadır. Lipodistrofi ile seyreden birçok sendromda yağ dokusu kaybı da bildirilmiştir.

29. Monogenik Diyabetler (Monogenic Diabetes; MD)

Monogenik diyabet (MD), çok fazla çevresel etmen katkısı olmadan ortaya çıkan, tek gen kusurundan kaynaklanan ve nadir görülen diyabet fenotiplerine genel olarak verilen addir. MD

pankreas β -hücrelerinin fonksiyonel defektleri ile karakterize, klinik ve genetik açıdan heterojen ve otoimmün kaynaklı olmayan diyabet formlarını kapsar. β -hücre defektleri insülin eksikliği ile sonuçlanırsa yaşamın erken döneminde orta ya da ciddi hiperglisemi ortaya çıkar.

MD gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (maturity-onset diabetes of the young; MODY), neonatal diabetes mellitus (NDM) ve erken bebeklik döneminde nadir görülen atipik diyabet formlarını içerir. Genetik ve klinik araştırmalar MODY, NDM ve erken bebeklik dönemindeki diyabetin altında yatan etiyolojik mekanizmaları büyük ölçüde aydınlatmıştır.

Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti (Maturity-Onset Diabetes of the Young; MODY, Mason-Type Diabetes) - Monogenik diyabetlerin en sık görülen grubu gençlerde görülen erişkin tipi ailevi diyabet (maturity onset diabetes of the young: MODY) formlarıdır. Tüm diyabetleilerin %3-5'ini oluşturur. Antikor-negatif çocuk diyabeti vakalarında MODY sıklığının %6.5 olduğu düşünülmektedir.

Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti, tipik olarak 25 yaşından önce (10-40 yaş arasında) ortaya çıkan ve primer insülin sekresyon kusurlarından kaynaklanan otozomal dominant bir diyabet formudur. MODY, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin bazı özelliklerini taşır. Bu nedenle de her iki tip diyabetle de karıştırılabilir. Düşük prevalansına rağmen, MODY tek bir hastalık olmayıp genetik, metabolik ve klinik heterojenitesi yüksek bir hastalık grubunu temsil eder. İnsülin etkisi ile ilişkili çeşitli genlerdeki mutasyonlarla karakterize çok sayıda formu tanımlanmıştır:

- **MODY1** -20q13.12 kromozom bölgesindeki transkripsiyon faktörü olan hepatosit nükleer faktör-4-alfa (HNF4A) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet adolesan döneminde veya genç erişkinlikte başlar. Neonatal hiperinsülinizm olabilir. HNF4A, MODY vakalarının %5-10'undan sorumludur.
- **MODY2** - 7p13 kromozom bölgesindeki glikolitik enzim olan glukokinaz (GCK) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Çocukluk döneminden itibaren hafif hiperglisemi şeklinde başlar, ömür boyu sürebilir. Bazı toplumlarda gestasyonel diyabet vakalarının %15-20'sinde bildirilmiştir. Çeşitli toplumlarda MODY vakalarının %30-60'ını oluşturur.
- **MODY3** – 12q24.31 kromozom bölgesinde yer alan transkripsiyon faktörü olan hepatosit nükleer faktör-1 alfa (HNF1A) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet adolesan döneminde veya genç erişkinlikte başlar. MODY vakalarının %30-60'ından sorumludur.

- **MODY4** – 13q12.2 kromozom bölgesinde yer alan transkripsiyon faktörü olan pankreas/duodenum homeobox protein-1 (PDX1 veya IPF1) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet genç erişkinlik döneminde başlar, HNF1A'ya benzer fakat daha nadirdir.
- **MODY5** – 17q12 kromozom bölgesinde yer alan hepatik transkripsiyon faktörü-2'yi (TCF2 veya HNF1B) kodlayan gendeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Hastalarda renal kistler ve diyabet birlikteliği vardır (RCAD). MODY vakalarının %5'inden sorumludur.
- **MODY6** – 2q31.3 kromozom bölgesinde yer alan transkripsiyon faktörü olan NEUROD1 veya Beta 2 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet genç erişkinlik döneminde başlar HNF1A'ya benzer fakat daha nadirdir.
- **MODY7** - 2p25.1 kromozom bölgesinde yer alan transkripsiyon faktörü olan Kruppel-like factor 11 (KLF11) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet çocukluk döneminde veya genç erişkin yaşlarda başlar.
- **MODY8** – 9q34.13 kromozom bölgesinde yer alan carboxyl-ester lipase enzyme (CEL) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet küçük çocukluk yaşlarında başlar ve pankreas ekzokrin yetersizliğine neden olur.
- **MODY9** – 7q32.1 kromozom bölgesinde yer alan transkripsiyon faktörü olan paired box 4 (PAX4) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet genç erişkinlik döneminde başlar.
- **MODY10** - 11p15.5 kromozom bölgesinde yer alan insülin (INS) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet çocuk yaşlarında veya genç erişkinlik döneminde başlar.
- **MODY11** - 8p23.1 kromozom bölgesinde yer alan non-reseptör tirozin kinaz olan B lenfosit kinaz (BLK) genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet genç erişkinlik döneminde başlar.
- **MODY12** – 11p15.1 kromozom bölgesinde yer alan K_{ATP} kanalını düzenleyici subunit olan sulfoniüre reseptör-1 (SUR1)'i kodlayan ABCC8 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet çocukluk döneminde veya genç erişkin yaşlarda başlar.
- **MODY13** - 11p15.2 kromozom bölgesinde yer alan K_{ATP} kanalını oluşturan subunit olan Kir6.2'yi kodlayan KCNJ11 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Diyabet çocukluk döneminde veya genç erişkin yaşlarda başlar.

- **MODY14** - 3p14.3 kromozom bölgesinde yer alan APPL1 mutasyonu nedeni ile, çocukluk çağı veya erişkin dönemde başlayan bu tip diyabette insülin sekresyon defekti vardır. MODY'lerin %1'den daha azını teşkil eder. Diyet ve OAD ile tedavi edilir.

MODY vakalarında optimal tedaviyi diyabetle ilişkili gen mutasyonu belirler. Örneğin, komplikasyonsuz MODY2 vakalarında (GCK mutasyonu) tedavi gerekmez. MODY3 (HNF1A) ve MODY5 (HNF1B) vakalarında hastalık ilerledikçe insülin replasman tedavisine ihtiyaç ortaya çıkar. Diğer MODY tipleri sülfonilürelerle tedavi edilebilir.

30. Mukopolisakkaridozlar (Mucopolysaccharidoses: MPS)

Mukopolisakkaridozlar (MPS) lizozomlar içinde spesifik bir enzim eksikliğine bağlı olarak glikozaminoglikan (GAG) birikimi ile seyreden kalıtsal metabolik hastalıklar olup 'lizozomal depo hastalıkları' grubunda yer alır. GAG birikimi hücrelerde ilerleyici hasar yaratır; hastanın görünümünde, fiziksel becerilerinde, organ ve sistemlerin işlevlerinde ve pek çok vakada zekâ gelişiminde bozulmaya yol açar. MPS; kronik, ilerleyici ve mültisistemik bir tutulum gösterir. İnsidansı genel olarak 1/25.000'dir. Klinik bulguların yanında, idrar GAG analizi ile MPS şüpheli hastalarda plazma veya lökositte spesifik enzim analizleri ile tanı kesinleştirilir. Bu hastalıkların tedavisinde genellikle enzim replasmanı yapılmaktadır (MPS2 için idursülfaz, MPS6 için agalsidaz, MPS4A için elosülfaz alfa). Bunun dışında spesifik semptomlara yönelik tedaviler de yapılmakta olup bir mültidisipliner ekip yaklaşımı gerektirir. Ekipte podiyatrist, cerrah, kardiyolog, oftalmolog, odyolog ve ortopedi uzmanı gibi çeşitli uzmanların yer alması gerekir. Bu hastaların karpal tünel sendromu, iskelet malformasyonları, kornea transplantasyonu, hidrosefali, kalp kapakçıklarının replasmanı gibi durumlarda spesifik cerrahi tedavilerin yapılması gerekir. Bu hastalar ve ailelerine genetik danışmanlık verilmesi yararlıdır. Bazı ülkelerde mukopolisakkaridozların nispeten sık görülenleri yenidoğan taraması kapsamına alınmıştır.

Eksik olan parçalayıcı enzimin tipine göre olarak yedi tip mukopolisakkaridoz tanımlanmıştır. Bunlar hastalığı tanımlayan araştırmacıların isimleriyle de anılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Mukopolisakkaridoz Tipleri

Tip	Hastalık	Eksik/bozuk olan enzim	Biriken maddeler	Belirtiler
MPS I	Hurler Sendromu	Alfa-L-iduronidaz	Heparan sülfat Dermatan sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Zeka geriliği• Küçük çene• Kaba yüz hatları• Dilde büyüme• Retina hasarı• Katarakt• Kalp kaslarının yapısında ve işlevinde bozulma
MPS II	Hunter Sendromu	İduronat sülfataz	Heparan sülfat Dermatan sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Zeka geriliği (Hurler sendromundakine benzeyen ancak daha hafif seyreden belirtiler)
MPS III	Sanfilippo Sendromu A	Heparan sülfamidaz	Heparan sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Gelişme geriliği• Aşırı hareketlilik• Spastisite• Hareket bozukluğu
	Sanfilippo Sendromu B	N-asetil glukozaminidaz	Heparan sülfat	
	Sanfilippo Sendromu C	N-asetilglukozamin 6-sülfataz	Heparan sülfat	
MPS IV	Morquio Sendromu	Galaktoz 6-sülfataz	Keratan sülfat Kondroitin 6-sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Ciddi iskelet bozuklukları• Hareket bozuklukları
MPS VI	Maroteaux-Lamy Sendromu	N-asetil galaktozamin 4-sülfataz	Dermatan sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Ciddi iskelet bozuklukları• Boy kısalığı• Hareket bozukluğu• Kamburlaşma• Kalp kusurları
MPS VII	Sly Sendromu	Beta-glukuronidaz	Heparan sülfat Dermatan sülfat Kondroitin 4,6-sülfat	<ul style="list-style-type: none">• Hepatomegali• İskelet bozuklukları• Boy kısalığı• Katarakt• Gelişme geriliği

MPS IX	Natowicz sendromu	Hiyaluronidaz		<ul style="list-style-type: none">• Eklemlerin çevresindeki yumuşak dokuda yumruların oluşması• Bu yumrulara ağrılı ödem atakları• Kısa süreli ağrı• Yüz şeklinde hafif değişiklikler• Boy kısalığı• Eklem hareketleri normal• Zeka normaldir
--------	-------------------	---------------	--	---

31. Multipl Skleroz Hastalığı (Multiple Sclerosis; MS)

Multipl skleroz (MS); inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, santral sinir sistemi (SSS)'nin otoimmün bir hastalığıdır. Bu hastalıkta miyelin kılıf, oligodendrosit ve daha az oranda akson ve sinir hücreleri hasarlanır. İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. MS, nadir hastalık kategorisinde kabul edilmekle birlikte kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi bölgeye bağlı olarak 2/100.000 - 200/100.000 arasında değişmektedir. Türkiye'de MS prelevansının 71/100.000 ila 75/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte karmaşık gen- çevre etkileşimlerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar virüs infeksiyonları, özellikle Epstein Barr Virüsü (EbV) arasında bir bağlantı olduğunu gösterirken; diğer çalışmalar ise çevresel faktörler, D vitamini eksikliği veya parazitler ve çocukluk çağı obezitesi gibi etmenlerin SSS'deki kalıcı bağışıklığı tetiklediğini düşündürmektedir. Tanı yöntemleri ve tanı kriterlerindeki gelişmeler sonucunda MS vakaları çok erken dönemde neredeyse prelinik safhada tanınmakta ve bu durum önleyici tedavilere ışık tutmaktadır. MS tedavisi iki şekilde yapılmaktadır:

1) Hastalığa özgü hastalığın seyrini değiştiren tedaviler ve

2) Özellikle nörolojik disfonksiyonlarla ilgili semptomları değiştirmeye yönelik tedavilerdir.

MS tedavisi hastalığın aşamasına göre yapılmaktadır. İnflamasyon ve nöksleri önleyen tedavilerle ilgili çok sayıda klinik araştırma yapılmış olup bunlardan bazıları halen devam

etmektedir. Nükslerle seyreden MS hastalığının idame tedavisinde immunomodülatör interferonbeta, glatiramer asetat ve teriflunomid; immünsüpresyon tedavisinde fingolimod, okrelizumab, natalizumab ve dimetil fumarat; immun rekonstitüsyon tedavisinde kladribin, mitoksantron, alemtuzumab ve HSCT kullanılmaktadır.

Amerikan Ulusal Multipl Skleroz Derneği (NMSS) tarafından MS'in dört ayrı kategorisi tanımlanmıştır: 1) Klinik açıdan izole sendrom (BDT), 2) Nüks ve remisyonlarla seyreden MS (relapsing-remitting MS; RRMS), 3) Primer ilerleyici MS (PPMS), 4) Sekonder ilerleyici MS (SPMS).

32. Nöroblastom (Neuroblastoma)

Çocuklarda gözlenen sempatik sinir sisteminde nöral crest hücrelerinin malign tümörüdür. Onbeş yaş altı çocuklarda ve bebeklerde solid tümörlerin yaklaşık %10'unu temsil etmekte olup bu yaştaki çocuklarda yıllık insidansı yaklaşık 1/70.000'dir. 2p24.3 kromozomda bölgesinde yer alan MYCN geninin somatik mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Genel olarak metastaz yönünden düşük riskli vakalar cerrahi yaklaşımla; orta riskli vakalar önce kemoterapi ardından cerrahi yaklaşımla; yüksek riskli vakalar ise önce kemoterapi, cerrahi restriksiyon, otolog kök hücre transplantasyonu ardından radyasyon ve immunoterapi ile tedavi edilir.

Vakaların %90'ı 5 yaşından önce teşhis edilir. Nöroblastomun kliniği çok değişkendir ve sempatik sinir sistemindeki herhangi bir bölgesinde gelişebilen tümörün evresine ve konumuna bağlıdır (vakaların yaklaşık %80'i karın içinde gelişir). Lokalize formlar tesadüfen görülebileceği gibi, karın ya da torasik bölgede küçük, mavi, yuvarlak ve ağırlı kitle ile fark edilebilir. Tanı anında metastatik formlar vakaların yaklaşık %50'sini temsil eder. En sık metastaz bölgeleri kemik iliği, kemik, karaciğer ve deridir. Kemik ağrısı, topallama, felç, hepatomegali (**Pepper Sendromu**) veya ekzoftalmi (**Hutchinson Sendromu**) olması metastatik nöroblastomu düşündürür. Hastalık ayrıca arteriyel hipertansiyon, ateş, kilo kaybı, ağrı, sinirlilik ve anemi gibi genel durum belirti ve bulgularını gösterebilir.

Lokalize tümörlerin çoğunluğu ameliyat sonrası mükemmel prognozludur. Bir yaşın altındaki çocuklar büyük çocuklardan daha iyi prognoza sahiptir. Bazı tümörler kendiliğinden gerileme

gösterebilir. Buna karşılık, bir yaşından büyük çocukların yaklaşık %60'ında metastatik nöroblastom görülebilmektedir.

33. Nörofibromatozis Tip 1 (Neurofibromatosis Type 1: NF1)

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), ilk defa 1882 yılında Frederich von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. Nadir gözlenen bir hastalık olan NF1; deri veya sinir sistemini (bazen her ikisini birden) tutan, genetik geçişli nörokütanöz heterojen bir hastalıktır. NF1 prevalansı 1/2.500-1/3.000 doğumdur. Bu hastalıktan 17q11.2 kromozom bölgesinde yer alan NF1 tümör supresör genindeki delesyon defekti (germline mutasyonlar) sorumlu tutulmaktadır. NF1, kompleks otozomal dominant bir hastalıktır. Vakaların %50' sinde aile öyküsü bulunmaz, bu durumda spontan mutasyon söz konusudur.

Kardinal bulguları nörofibromlar, 'cafe au lait' lekeleri, aksiller-ingüinal çillenme ve iris hamartomlarıdır (Lisch nodülleri). Nörofibromlar, Schwann hücrelerinin benign tümörleridir. Bununla beraber tümör dokusu içerisinde neoplastik Schwann hücreleri, non-neoplastik fibroblastlar, mast hücreleri, endotelyal hücreler, perisitler ve perinöral hücreler de yer alır. Nörofibromların kütanöz, subkütanöz, nodüler ya da diffüz pleksiform ve spinal olmak üzere dört alt tipi vardır. NF1 kapsamındaki sinir sistemi tümörleri kapsamında optik yolak ve beyin sapı gliomları, glioblastomlar, periferik sinir kılıflarının malign tümörleri yer alır. NF1 hastalarında sinir sistemi dışında gastrointestinal stromal tümörler, meme kanserleri, lösemi, feokromositoma, duodenal karsinoid, rabdomiyosarkom gibi tümörler de görülür. Hastalığın genetik paternlerinin anlaşılması sonucunda, klasik tedaviler dışında MAPK ve mTOR yolaklarını hedefleyen yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

NF1 birçok etnik grupta bildirilmiştir, erkekler ve kadınları eşit oranda etkiler. Klinik özellikler aynı ailede bile oldukça değişkendir. Neredeyse tüm hastalarda (bazıları doğumda ve çoğu bir yaşından önce) çoklu cilt lekeleri bulunur. Intertiriginöz çillenme 5 yaşında başlar. Yetişkinlerde multipl kütanöz ve subkütan nörofibromlar gelişir. Bunlar hasta yaşlandıkça, sayı ve boyut bakımından artış gösterir. Kütanöz nörofibromlar habis değildir. Bununla beraber hastalığa eşlik eden malignite ve vasküler hastalıklar erken ölümlerin en sık görülen nedenleridir.

34. Nöronal Seroid Lipofusinöz Hastalığı (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis; NCL Disease)

Nöronal seroid lipofusinöz (NCL)'lar progresif nöron kaybı, intraselüler lipofusine benzer madde birikimi ve progresif nörodejenerasyona ilişkin klinik bulgu ve belirtilerle seyreden bir grup resesif kalıtılan hastalığı ifade eder. Bu hastalık başlangıçta klinik bulgu ve belirtilerin ortaya çıktığı yer ve hücrelerde biriken depo materyalin ultrastrüktürel morfolojisine göre sınıflandırılmıştır. Daha sonra NCL ailesinin giderek genişlemesi ile birlikte bu genetik defektlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflama yoluna gidilmiştir. NCL genleri tarafından kodlanan proteinlerin fonksiyonları anlaşıldıkça tanı ve tedavi algoritmaları da geliştirilmektedir.

Mental ve diğer kapasitelerde azalma, epilepsi ve görme kaybı ile seyreden bu hastalığın prevalansı ve insidansı bilinmemektedir. Klinik tablo hastalığın alt tiplerine göre büyük farklılıklar gösterir; ancak klinik özellik demans, görme kaybı ve epilepsi kombinasyonudur. Yenidoğan dönemi ile genç yetişkinlik arasında herhangi bir yaşta başlayabilir. Başlangıç zamanına göre konjenital, infantil, geç infantil, genç ve yetişkin alt çeşitleri bulunur. Ayrıca, görsel problemlerin bulunmadığı veya ılımlı olabileceği ve tanınmayacağı **Kuzey Epilepsi Varyantı (Fin varyantı-CLN5)** da tanımlanmıştır. Tüm çeşitleri ciddi engelliliğe yol açmasına rağmen, prognoz farklı olabilir; konjenital olanlar doğumdan sonraki birkaç saat veya gün içinde kaybedilir, erişkin tipinde 50 yaşına kadar uzayan yaşam süresi vardır.

NCL familyası içinde CLN6, CLN7, CLN8 gibi alt grupların Türk toplumunda da görüldüğü ve Türk varyantlarının tanımlandığı bilinmektedir. Günümüzde NCL varyantlarının hiçbiri radikal anlamda tedavi edilememektedir. Bu hastalarda yaşam kalitesini artırabilmek için destekleyici tedaviler, epilepsi kontrolü ve psikiyatrik sorunların tedavisi yapılmaktadır. Çözülebilir lizozomal enzimlerin eksikliğine bağlı NCL varyantlarında enzim replasman tedavisi, gen tedavisi ve kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yakın zamanda rekombinant cerliponase alfa enzimi FDA tarafından onaylanmış ve CLN2 varyant hastalarında uygulanmaya başlanmıştır.

35. Orak Hücreli Anemi (Sickle Cell Disease-SCD)

Orak hücreli hastalık ağır anemi, ciddi bakteriyel infeksiyonlar ve küçük kan damarları ile kılcak damarları tıkayan orak şekilli eritrositlerin neden olduğu iskemik, vazokoksik bir hastalıktır.

SCD, monogenik olarak kalıtılan bir hastalıktır. Orak hücre komplikasyonları sickle hemoglobinin (HBS) polimerizasyonu ile başlar. Dünya genelinde her yıl 300 bebekten birinde görülür. Türkiye'nin Güney bölgesinde özellikle Hatay, Çukurova, Adana Mersin gibi bölgelerde orak hücre anemisi oldukça sık görülür. Türkiye genelinde orak hücre anemisi sıklığı %0.3 ila %0.6 arasında bildirilirken Güney bölgelerinde %3'ün üzerindedir.

Avrupa'nın 25 ülkesinde orak hücre taşıyıcılığı prevalansının yaklaşık 1/150 olduğu tahmin edilmektedir. Orta ve Batı Afrika'da (%15-25), Batı Hint Adaları'nda (%10-15) ve Akdeniz Bölgesi'nde (%1-15) ve sıtmadan etkilenen bölgelerde daha yaygın olarak görülmektedir, çünkü orak hücre özelliği zararlı sıtmaya karşı koruma sağlamaktadır. Prognozu tahmin etmek zordur. Ciddi damar içi hasarları veya organ yetersizlikleri ölüm nedeni olabilir.

Tedavi, komplikasyonları (el-ayak sendromu, ağrı, anemi, infeksiyonlar, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon, görme kaybı, bacak ülserleri, derin ven trombozu ve pulmoner emboli) önlemeye yönelik olarak planlanır. Hisroksiüre, endari (L-glutamin oral toz) verilebilir. Günümüzde kür sağlanabilen tek tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre (kemik iliği) transplantasyonudur. Bunun dışında gen tedavisi ile ilişkili çalışmalar sürmektedir.

36. Osteogenezis İmperfekta (Osteogenesis Imperfecta; OI, Cam Kemik Hastalığı)

Osteogenez imperfekta (OI) kemik kırılabilirliğinin artması, düşük kemik kütlesi ve ciddi kemik kırıklarına duyarlılık ile karakterize heterojen bir grup genetik hastalığı ifade eder. Genetik bozukluk tip 1 kollojen ile ilişkilidir. Vakaların %85-90'ı COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlar nedeniyle otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu mutasyonlar tip 1 kollajenin kalite ve kantitesini bozar. Hastalığın asıl bozukluğu, kemik kırılabilirliğinin artması olmakla birlikte diğer dokular da etkilenir. Prevalansının 1/10.000 ila 1/20.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tanı yaşı, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Klinik, radyolojik ve genetik farklılıklara dayanılarak OI'nın beş tipi tanımlanmıştır. Tüm OI tiplerinin klinik olarak en belirgin özelliği, çoklu spontan kırıklarla sonuçlanan kemik kırılabilirliğinin artmasıdır. Bu tipler:

- **Tip I** - Hastalığın en hafif formudur. Birkaç kırık, uzuvlarda minimal düzeyde şekil bozukluğu, mavi skleralar ve işitme kaybı olabilir.

- **Tip II** - Ciddi bir formdur. Ağır osteoporoz vardır. Doğum sırasındaki çoklu kırıklar uzun kemiklerde eğilme veya kısalmaya neden olur. Göğüs kafesi küçük ve dardır. Skleralar lacivert veya gri renktedir.
- **Tip III** - En ciddi formdur. Doğum sırasında çoklu uzun kemik kırıkları görülebilir. Bunlar şekil bozukluğuna neden olur. Belirgin boy kısalığı, kamburluk, göğüs kafesinde şekil bozukluğu oluşur. Skleralar beyaz, mavi veya gri olabilir. Tip III OI olan birçok hasta yardımcı cihazlar olmadan yürüyemez.
- **Tip IV** - Orta düzey bir etkilenmedir. Uzun kemiklerdeki eğrilik daha azdır. Hastalarda gelişme geriliği görülür. Mavi veya beyaz sklere görülebilir.
- **Tip V** - Tip I kolajeninde bozulma olmayan, klinik olarak tip IV'e benzeyen, orta derecede şiddetli tiptir. Ek olarak radyolojik ve histolojik veriler ile doğrulanması gerekmektedir.

OI'nin genetik sınıflandırılması aşağıdaki Tablo 4'de verilmiştir:

Tablo 4. Osteogenezis İmperfektanın Genetik Sınıflandırılması

Gen Mutasyonu	Kodlanan Protein	Tip	Kalıtım	Klinik Özellikleri
COL1A1 veya COL1A2	Kollajen α 1 veya α 2	I, II, III veya IV	Otozomal dominant	Sillence sınıflandırılması tarafından tanımlanan klasik fenotipler
IFITM5	Kemiğe sınırlı IFITM benzeri (BRIL), İnterferon uyarılı transmembran protein 5 (IFITM5) olarak da bilinir.	V	Otozomal dominant	İnterosseöz membran kalsifikasyonu ve radyus başında dislokasyon ile karakterize
SERPINF1	Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF)	VI	Otozomal resesif	Orta-şiddetli iskelet deformitesi
CRTAP	Kıkırdak ilişkili protein (CRTAP)	VII	Otozomal resesif	Beyaz sklere; tipik olarak şiddetli fenotip
P3H1 (LEPRE1 olarak da bilinir)	Prolil-3-hidroksilazlar (P3H1)	VIII	Otozomal resesif	Ciddi fenotip

PPIB	Peptidil-prolil cis-trans isomeraz B	IX	Otozomal resesif	Ağır deformite; gri sklera
SERPINH1	Serpin H1	X	Otozomal resesif	Ağır iskelet deformitesi; gri sklera; dentinogenesis imperfecta
FKBP10	FKBP65	XI	Otozomal resesif	Bruck sendromu
PLOD2	Lizil hidroksilaz 2 (LH2)	Belirlenmemiştir	Otozomal resesif	Bruck sendromu
BMP1	Kemik morfojenik protein 1	XII	Otozomal resesif	Hafif-orta dereceli iskelet deformitesi
SP7	Transkripsiyon faktör SP7 (osteriks)	XIII	Otozomal resesif	Ağır deformite, yüz hipoplazisi
TMEM38B	Trimer hücre içi katyon kanal tip B (TRIC-B)	XIV	Otozomal resesif	Ağır kemik deformitesi
WNT1	Proto-onkogen Wnt-1	XV	Otozomal dominant, Otozomal resesif	Ağır deformite, beyaz sklera
CREB3L1	OASIS	XVI	Otozomal resesif	Ağır kemik deformitesi
SPARC	SPARC (osteonektin)	XVII	Otozomal resesif	İlerleyici şiddetli kemik kırılğanlığı
MBTPS2	Membranla ilişkili transkripsiyon faktörü bölge-2 proteaz	XVIII	X'e bağlı resesif	Orta-ağır iskelet deformitesi, skolyoz, göğüs deformitesi

Fonksiyonel prognoz, hastalığın ciddiyetine ve tedavinin kalitesine bağlıdır. Vital prognoz, spinal deformasyonlarla ilişkili solunum komplikasyonlarının ciddiyetine göre değişir. İntravenöz bisfosfonat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve büyüme-gelişme çağındaki çocuklarda vertebra kırıklarına bağlı şekil bozukluklarında bir miktar düzelme gözlendiği bildirilmiştir. Ayrıca denosumab, teriparatid, sklerostin inhibisyonu, anti-rezorptif ve anabolik ilaçların kombinasyonu ve TGF- β inhibisyonu ile yapılan diğer tedaviler ümit vericidir. Ayrıca geni hedefleyen tedavi yaklaşımları araştırma fazındadır.

37. Otoimmün Hipoglisemi Sendromları (Autoimmune Syndrome of Hypoglycemia)

Otoimmün hipoglisemi sendromlarının insülin otoimmün sendromu ve tip B insülin direnci sendromu olmak üzere iki tipi vardır:

1) İnsülin Otoimmün Sendromu (Insulin Autoimmune Syndrome; IAS, Hirata Hastalığı; Hirata's Disease) - Ekzojen insülin kullanmayan bir kişide hiperinsülinemik hipoglisemi saptanması, serumda yüksek titrede insülin otoantikörlerinin (IAA) bulunması ve herhangi bir pankreas adacık sorunu bulunmaması ile karakterize bir hastalıktır. Daha çok Asya toplumlarında, özellikle Japonlarda bildirilmiştir. İlk defa Hirata Y. tarafından, 1970 yılında tanımlanmıştır. Batı toplumlarında da özellikle otoimmün hastalığı olanlarda, bazı ilaçlar (metimazol, propiltiourasil, karbimazol, alfa-lipoik asit, piritinol, glutatyon, kaptopril, hidralazin, prokainamid, torasemid, diltiazem, steroidler, penisilamin, penisilin G, imipenem, izoniasid; INH, alfa-interferon, pantoprazol, klopidrogel, gliklazid, kolşisin, albümin vb.) veya gıda destekleri (sarımsak, koenzim-Q10) kullananlarda veya bazı viral (kızamık, kızamıkçık, koksaki-B, su çiçeği, kabakulak vb.) infeksiyonlarla ilişkili olarak nadiren görülebilir. Doğuda daha ziyade spontan olarak görülürken, Batıda tetikleyicilerle ortaya çıkabilir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Düşük karbonhidratlı sık öğünlerle beslenme ve sorumlu olabilecek ilaçların kesilmesi geçerli yaklaşım şeklidir. Bu tedbirlerin yeterli olmadığı vakalarda kortikosteroidler yarar sağlayabilmektedir. Ayrıca akarboz, diazoksit, oktreetid, parsiyel pankreatektomi ve plazmaferez (otoantikörlerin uzaklaştırılması için) yararlı olabilir.

2) Tip B İnsülin Rezistans Sendromu (TBIRS; Flier Hastalığı; Flier's Disease) – Serumda insülin reseptör antikörleri (IRAb; antiidiyotipik antikörlerin) bulunması ile karakterize, klinik spektrumu hipoglisemiden insüline aşırı dirençli hiperglisemiye kadar değişebilen, çok nadir görülen bir sendromdur. Genelde IRAb titresi düşük vakalarda hipoglisemi (agonist antikörler ile insülin-mimetik etki) görülürken, IRAb titresi yüksek vakalar hiperglisemi (blokan antikörler ile insülin-antagonistik etki) ile seyreder. Bazı vakalarda iki uc tablo birbirini izleyebilir. Bu sendrom daha ziyade (%88) Afro-Amerikalı kadınlarda tanımlanmıştır. TBIRS, sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Ayrıca, multipl miyelom veya Hodgkin Hastalığı'nın paraneoplastik bulgusu olarak IRAb antikörlerinin nadiren saptanabileceği bildirilmiştir. Bu sendromun standardize edilmiş bir tedavi şeması bulunmamasıyla birlikte diyet ve hiperglisemi tedavisinin yeterli olmadığı vakalarda kombine

immunomodülatör tedavilerin uygulanması ile hipoglisemi bağlantılı mortalitenin azaldığı ve remisyon süresinin uzadığı bildirilmiştir.

38. Prader Willi Sendromu (Prader Willi Syndrome)

Yenidoğan döneminden itibaren yaşamın ilk 2 yılında baskın olan; ağır hipotoni ve eşlik eden hipotalamo-hipofizer anomaliler ile karakterize; bebeklik veya yetişkinlik döneminde morbid obezite riski, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları, ciddi psikiyatrik problemler ve hiperfajinin eşlik ettiği nadir bir hastalıktır. Prader Willi sendromu, multisistemik kompleks, genetik bir hastalıktır. Hastalığın genetik kusuru, babadan kalıtılan 15. kromozomdaki spesifik bölgenin ekspresyonunun olmamasından kaynaklanmaktadır. Prevalansı 1/25.000 doğumdur.

Üç alt tipi vardır:

- 1) Paternal 15q11-q13 delesyonu (vakaların %65-75'inde görülür)
- 2) Maternal uniparental dizomi 15 (vakaların %20-30'unda görülür)
- 3) Imprinting defekt (vakaların %3'ünde görülür)

Bu üç grup da DNA metilasyon analizi ile belirlenebilir. Hastalığın klinik fenotipi hiperfaji, vücut ısısının dengesizliği, yüksek ağrı eşiği ve endokrin bozukluklardan sorumlu hipotalamik bölge ile ilgili sorunlardan kaynaklanmaktadır. Başlıca endokrin bozukluklar, büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) eksiklikleri; boy kısalığı, hipogonadizm ve santral adrenal yetersizliktir.

Emme ve yutma problemlerine neden olan; ayrıca psikomotor gelişimi geciktiren hipotoni, yaşla birlikte kısmen iyileşir. Bu hastalarda karakteristik yüz özellikleri (dar alın, badem gözler, ince üst dudak ve aşağıya dönük ağız) gözlenir; ek olarak el ve ayaklar çok küçüktür. Hiperfaji ve tokluk eksikliği; etkilenen çocuklarda ağır obeziteye neden olur. Obezite bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen ana faktördür. Bilişsel işlev bozukluğunun derecesi bir çocuktan diğerine geniş ölçüde değişir.

Erken tanı, erken mültidisipliner bakım ve büyüme hormonu tedavisi etkilenen çocukların yaşam kalitesini büyük ölçüde artırmaktadır. Obezite ve komplikasyonları en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir.

Sendromun tedavisi etkilenen hormonlar ve sistemlere dayalı olarak (GH replasmanı, tiroksin replasmanı, östrojen-progestin tedavisi vb. ile) yapılır.

39. Primer Biliyer Kolanjit (Primary Biliary Cholangitis; PBC)

Yeni terminolojik adlandırma ile primer biliyer kolanjit (PBC) kronik, otoimmün, kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın patogenezi henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte interlobular ve septal safra kanallarında lenfositik infiltrasyon vardır. PBC; Kuzey Avrupa'da (İngiltere ve İskandinavya) daha yaygın, Afrika'da ise en seyrek görülür. İnsidans 0.33/100.000-5.8/100.000, prevalans 1.9/100.000-40/100.000'dir. PBC) kadınlarda daha sık görülür (9 kadına karşılık 1 erkeği etkilemektedir, hastalar genelde 30-65 yaş aralığındadır. Sigara, infeksiyöz etkenler ve ekzojen östrojenler tetikleyici rol oynar. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi; kaşıntı ve yorgunluk semptomları, sarılık, kolestatik enzim yüksekliği ve siroza ilişkin semptom ve bulgular ile de başvurabilmektedir. En yaygın laboratuvar anormallikleri yüksek alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri, antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve hiperlipidemidir. PBC'ye sıklıkla Sjögren ve Hashimoto tiroiditi eşlik edebilmektedir. Hastalığın en önemli komplikasyonları; siroz, hepatosellüler karsinom, metabolik kemik hastalığı (osteopenia, osteoporoz) ve malabsorpsiyondur. Tedavide uzun zamandır ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılmakta olup tedaviye cevap vermeyen hastalarda obetolik asit ve kombinasyon tedavileri denenmektedir. Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte geliştirilen birçok yeni molekülün faz çalışmaları devam etmektedir.

40. Primer Pulmoner Hipertansiyon (Primary Pulmonary Hypertension: Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension:IPAH)

İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu (IPAH), sağ kalp yetersizliğine yol açan pulmoner arter basıncının artması ile karakterize ve sporadik olarak görülen pulmoner arter hipertansiyonudur. IPAH ilerleyici ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Ancak altta yatan herhangi bir durum veya aile öyküsü ile ilişkili değildir. IPAH prevalansının 1/67.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve yıllık insidansı milyonda 2-6 arasındadır, kadınlarda daha sık görülür (kadın-erkek oranı 2-9/1); vakalar genelde üreme çağındaki genç adınlardır.

Bununla beraber 50li-60lı yaş grubunda da görülür. Pulmoner hipertansiyon nedenleri içinde IPAH, en sık teşhis edilen formlardan biridir. Vakaların bir kısmında heterojen genetik defektler tespit edilmiştir. 2q33.1-q33.2 kromozom bölgesinde yer alan BMPR2 geninde patojen mutasyonlar en çok tanımlanmış defektlerdir. Ayrıca TGF- β yolağındaki ilave defektler, aktivin, endoglin ve ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, TBX4 ve KCNK3 genlerindeki bazı mutasyonlar/varyasyonlar hastalığın farklı fenotiplerinden sorumlu tutulmuştur.

IPAH'ın kür sağlayan bir tedavisi yoktur. Tedavi edilmeyen hastalar sağ kalp yetersizliğine bağlı olarak kaybedilebilir. Tedavi edilmeyen IPAH vakalarının 3 yıllık sağ kalım oranı %41 iken yapılan bir çalışmada intravenöz prostasiklin tedavisi ile %63'e yükseldiği gösterilmiştir. 1990lı yıllar öncesinde tedavi seçenekleri çok sınırlı iken; günümüzde prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve diğer yeni ilaçlarla IPAH hastalarının prognozu biraz düzelmiştir.

41. Retinoblastom (Retinoblastoma:RB)

Retinoblastom (RB), retinada ortaya çıkan çok nadir bir malign tümördür. 15 yaş altı çocuklarda görülen kanserlerin %3'ünü oluşturur. Vakaların üçte ikisi 2 yaşın altında ortaya çıkar. 15 yaş altında yıllık insidans milyonda 1 iken, 4 yaş altında milyonda 10-14 arasındadır (14.000 ila 18.000 canlı doğumda bir görülür). Aile öyküsünde retinoblastom bulunan çocuklarda yaşamın ilk yıllarında düzenli olarak genel anestezi altında fundus muayenesi ile tarama yapılması uluslararası klavuzlarda tavsiye edilmektedir. Bu durum RB1 mutasyonu saptanmış ailelerin çocukları için daha da önemlidir.

RB, yaşamı tehdit eden bir neoplazidir, ancak potansiyel olarak tedavi edilebilir. RB; kalıtsal veya kalıtsal olmayan, tek taraflı veya iki taraflı olabilir. İki taraflı tutulum gösteren vakalarda hastalık yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar. Avrupa'da yaklaşık 1/15.000-20.000 doğumda bir görülür. En sık küçük çocuklarda görülür, vakaların %90'ı 3 yaşından küçüktür. Erken klinik bulgular, lökokori ve strabismus (şaşıklık)'tur. Strabismus daha çok maküla tutulumuna eşlik eder. Hastalık çoğunlukla ağrısızdır ancak çok ileri tümörlerde ağrı, orbital selülit veya glokom görülebilir. Metastazları daha çok preauriküler ve lateroservikal lenf nodlarında, merkezi sinir sisteminde ya da sistemik olarak kemikler, kemik iliği ve karaciğerde görülebilir. Ailenin sosyoekonomik durumuna bağlı olarak hastalık erken ya da geç dönemde fark edilir (sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde geç farkına varılır). Çocuklar, etkilenen gözde görme

kaybı hızlı ilerlemesine rağmen, görme bozukluğundan nadiren şikâyet eder. Çocuğun şikâyetlerini maküla tutulumu ile birlikte, tanı sırasında tümörün yerleşimi ve büyüklüğü belirler. Erken tanı ile gözün korunması mümkündür. Koruyucu tedaviden sonra, görsel prognoz maküla tutulumuna bağlıdır. Hızlı şekilde tedavi edilmezse, düşük gelirli ülkelerde hala sıkça görüldüğü gibi, hızlı metastaz ve ölümlerle sonuçlanabilir. Retinoblastomun %25-30'u kalıtlıdır, %70-75'i ise kalıtımla ilişkili değildir. Kalıtımla geçen hastalıkta 13q14.2 kromozom bölgesinde yer alan RB1 geninin germline mutasyonu vardır. Bu mutasyon %25 vakada etkilenmiş progenitör bireyden kalıtlıdır. %75 vakada ise konsepsiyon öncesi germinal hücrede oluşabilir ya da in utero erken embriyogenez döneminde mutasyon gelişebilir. Pozitif aile öyküsü, bilateral tutulum ya da multifokal hastalık retinoblastomun kalıtsal olduğunu düşündürür. Bilateral hastalığı olan tüm çocukların ve unilateral olan çocukların %15'inin kalıtsal formda retinoblastomu olduğu kabul edilir. Bununla beraber bu vakaların ancak %25'inde ebeveynlerden biri etkilenmiştir.

Germline RB1 mutasyonu saptanan çocuklarda ilk tanıdan sonra başarılı tedavilere rağmen ilk birkaç yıl boyunca yeni tümörler gelişebilir. İki ila dört aylık aralıklarla göz dibini taranması tavsiye edilir. Tek taraflı retinoblastom saptanan çocuklarda da diğer gözün düzenli olarak muayene edilmesi gerekir. Daha da kötü prognozlu olan 'trilateral retinoblastom'da ise intrakraniyal orta hat nöroblastik tümör (pineoblastom) 20 ila 36 aylık çocuklarda ortaya çıkabilir. Bu nedenle 5 yaşına kadar kranial emar incelenmesi tavsiye edilir. Retinoblastom tedavisi ile kür sağlanan hastalarda sonraki yıllarda ikincil neoplazi insidansının arttığı bildirilmiştir. Bunlarda epitelyal tümörler de artmıştır (akciğer, mesane, pankreas, kolon ve böbrek vb.). Bu tümörler başlıca ölüm nedenlerini oluşturmaktadır. İkincil tümörler daha çok kalıtsal kökenli RB vakalarında görülür. İkincil tümörü tedavi edilen ve yaşayan vakalarda üçüncü bir tümör riski 7 kat artmıştır. Sekonder tümörler arasında lösemiler önemli yer tutar. Özellikle 'etopozit' veya radyasyon tedavisi görmüş olan hastalarda bu risk artmaktadır. Kemoterapide kullanılan karboplatin nedeniyle çocuklarda işitme kaybı gelişebilir.

42. Sistinozis (Cystinosis)

Lizozomların içinde sistin birikimi ile karakterize, özellikle böbreklerde ve gözlerde farklı organ ve dokularda hasara neden olan metabolik bir hastalıktır. Sistinozis sıklığının yaklaşık 1/100.000-1/200.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir.

Sistinozis, otozomal resesif bir hastalıktır. Etkilenen çocuklarda 17p13.2 kromozom bölgesinde yer alan CTNS genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu gen 'sistinozin' taşıyıcı proteinini kodlar. Normal şartlarda sistinozin, hücre içindeki 'sistin'i lizozomal kompartmanın dışına taşır. Sistinozin fonksiyonunun defektleri, vücudun tüm doku ve organlarındaki hücrelerin lizozomlarında sistinin kristaller halinde birikmesine ve bulunduğu hücrenin tahribine yol açar. Hastalığın üç klinik formu tanımlanmıştır:

- 1) İnfantil nefropatik sistinoz** – En yaygın formu olan infantil formda ilk klinik bulgular 3 ile 6 ay arasında ortaya çıkar.
- 2) Jüvenil nefropatik sistinoz** – Tüm hastaların <5'ini kapsayan jüvenil sistinozun ilk semptomları tipik olarak 6-8 yaş civarında görülür.
- 3) Oküler sistinoz** - Genellikle asemptomatiktir ve sadece fotofobiden muzdarip olan erişkinlerde görülür.

Böbrekler yaşamın ilk yılı içinde en çok etkilenen organlardır. Tedavi edilmezse proksimal tübüler hasar ve onu izleyen ilerleyici glomerüler hasar nedeniyle son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyerek çocuğun kaybedilmesine yol açar. Hastalığın etkilediği diğer organlar gözler, tiroid, pankreas, gonadlar, kaslar ve merkezi sinir sistemidir. Lökosit sistin tayini, hem tanıda hem de tedavinin takibinde kullanılmaktadır. Renal replasman tedavisi, hormonal tedavi ve diğer paliyatif tedaviler hasta sürvisini uzatmıştır. Sistini azaltan 'sisteamin' tedavisi, böbrek tutulumu olan hastalarda kür sağlamazsa da yeni bir çığır açmış, renal replasman tedavisine olan ihtiyacı azaltmıştır. Yaşam beklentisi tedavi ile önemli ölçüde uzamıştır. Uygun vakalarda böbrek nakli yapılabilir. Her ne kadar böbrek nakli sonrasında yeni böbrekte hastalık tekrarlamaz ise de diğer organlarda ilerlemeye devam ederek prognozu kötüleştirebilecek komplikasyonlara (örneğin; yutma disfonksiyonu, akciğer hastalığı veya kardiyomiyopatiye) neden olabilir.

43. Spastik Parapleji (Spastic Paraplegia; Hereditary Spastic Paraplegia: HSP)

Hereditör spastik parapleji (HSP), spinal kord, kortikospinal traktüs ve daha az oranda posterior kordon tutan monogenik orijinli bir grup heterojen nörodejeneratif hastalığı ifade eder. HSP otomozal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı veya mitokondriyal geçiş özellikleri gösteren çeşitli formlar gösterebilir. Daha çok otozomal kalıtılan saf formunda, kas güçsüzlüğü,

spastisite, canlı tendon refleksleri ve ekstansör plantar yanıtları ile karakterize; genetik ve klinik olarak heterojen, yavaş ilerleyen nörolojik bozukluklar grubudur. Ağırlıklı olarak alt ekstremiteleri tutar. Sfinkter bozukluklarına eşlik eden derin duyuşsal kayıplar şeklinde de görülebilir. HSP prevalansı Avrupa'da 1/11.000-77.000 arasında oldukça değişkendir. Hastalığın iki tipi vardır:

- 1) **Saf HSP** - Genellikle sfinkter bozuklukları ilişkili, yavaş ilerleyen alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ve spastisitesi ile derin duyuşsal anormallikler (örneğin alt ekstremitelerde vibrasyon) ile karakterize edilir.
- 2) **Kompleks HSP** – Hastalığın karmaşık formlarında ek olarak nörolojik veya nörolojik olmayan sorunlar görülür.

Prognozu, fenotipe ve genotipe bağlı olup farklı gen ekspresyonu nedeniyle oldukça değişkendir. Bu hastalığa özgü biyomarkerların geliştirilmesi ile hastaya özel tedavilerin keşfedilmesi konusunda ilerleme kaydedilmektedir.

44. Spinal Müsküler Atrofi (Spinal Muscular Atrophy: SMA, 5qSMA, Proximal SMA, Spinal Amyotrophy)

Spinal müsküler atrofi (SMA), motor nöron 1 (survival of motor neuron; SMN1) geninin kaybına bağlı olarak görülen ilerleyici bir otozomal resesif, motor nöron hastalığıdır. Çocuklarda en sık görülen nörodejeneratif bozukluk olup istemli kasların güçsüzlüğüne ve atrofisine yol açar. 10.000 canlı doğumda 1 görülür, taşıyıcılık oranı toplumda 50'de 1'dir. Türkiye'de yaklaşık 3.000-3.300 SMA hastası (tip 1, tip 2 ve tip 3 dahil) olduğu ve her yıl 180-200 kadar ağır formda yeni SMA vakasının eklendiği tahmin edilmektedir.

Hastalığın başlangıç yaşına ve ciddiyetine göre beş klinik tipi tanımlanmıştır. SMA sınıflaması Tablo 5'de görülmektedir:

Tablo 5. Spinal Müsküler Atrofi Sınıflandırılması

Tip	Başlama Yaşı	Gelişim	Yaşam Süresi	SMN2 Kopya Sayısı
0	Prenatal	Solunum desteği	>1 ay	1
1	0-6 ay	Asla oturamaz	>2 yıl	2
2	>18 ay	Asla ayakta duramaz	<2 yıl	3-4
3	<18 ay	Desteksiz ayakta duramaz	Yetişkin	3-4

4	<21 yaş	Desteksiz ayakta duramaz	Yetişkin	4-8
---	---------	--------------------------	----------	-----

Kaynak: 'Iannaccone ST.' Modern management of spinal muscular atrophy.' J Child Neurol. 2007;22(8)974-978' den uyarlanmıştır. SMN=Survival motor neuron.

- **Tip 0 SMA** – In utero başlaması nedeniyle diğerlerinden ayrılır. Bu tipte hastalık doğumdan itibaren oldukça ağır seyreder. Çocuklar eklem kontraktürleri, solunum yetersizliği ve düffiz hipotoni ile yenidoğan döneminde genellikle kaybedilir.
- **Tip I SMA (Werdnig-Hoffmann Hastalığı)** – SMA'ların %60'sını kapsar. Başını tutamayan, desteksiz oturamayacak kadar ağır vakalardır. Doğumda ya da yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. Bu tip hastalığı olan çocuklar ancak birkaç yıl yaşar. Göğüs duvarındaki kasların zayıflığına bağlı solunum problemleri başlıca ölüm nedenidir.
- **Tip II SMA (Dubowitz Hastalığı)** – Bu tip SMA 6-12 aylık çocuklarda görülür. Etkilenen bebek desteksiz oturabilirse de hastalığın ilerleyen döneminde oturmak için desteğe ihtiyaç duyar. Bu bebekler desteksiz ayağa kalkamaz ve yürüyemezler. Ellerde tremor, skolyoz ve yaşamı tehdit edebilen solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Bu vakalar 20'li-30'lu yaşlara kadar yaşayabilir.
- **Tip III (Kugelberg-Welander Hastalığı)** – Hafif seyirlidir. 18 aylıktan sonra başlayan bu SMA tipinde etkilenen çocuk ayakta durabilir ve desteksiz yürüyebilir. İlerleyen yıllarda pek çok vaka tekerlekli iskemleye mahkum kalır. Bu vakalar normal yaşam survisine sahiptir.
- **Tip IV SMA** – Genç erişkinlerde görülür. Etkilenen bireylerde hafif-orta derecede kas güçsüzlüğü ve hafif düzeyde solunum problemleri vardır. Bu vakalar normal yaşam survisine sahiptir.

Yakın zamana kadar SMA tedavisi solunum yetersizliği, beslenme ile ilgili sorunlar, skolyoz ve eklem kontraktürlerini önlemek ya da yavaşlatmak amacıyla yapılan destekleyici tedavilerden ibaretti. Yeni nesil gen dizileme teknolojisi sayesinde yeni ilaçlar geliştirilmektedir. Bu kapsamda Aralık 2016 tarihinde bir antisens oligonükleotid olan 'nusinersen' FDA tarafından onaylanmıştır. Nusinersen kan-beyin bariyerini geçemediği için intratekal injeksiyonla uygulanır. Tam kür sağlamasa bile uygulandığı sürece (ilk 2 ayda 4 doz, sonra 4 ayda bir 1 doz) etkili olmaktadır. Oldukça pahalı bir tedavidir. Hasta presemptomatik dönemde iken tedaviye başlanmışsa, yeni nesil gen tedavileri ile klinik sonuç çok daha iyi olmaktadır. Bu nedenle, SMA'nın yenidoğan genetik tarama programına dahil edilmesi önerilmektedir. Böylece

hastalığın, motor nöron ölümünden önce presemptomatik dönemde iken tanısı mümkün olabilir.

Bunun dışında klinik faz araştırmaları halen devam eden mRNA splicing düzeltici olarak fonksiyon gösteren branaplam ve risdiplam, iskelet kasındaki troponinin hızlı bir aktivatörü olan reldesemtiv ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Gen tedavisinde bir diğer ümit verici yaklaşım da araştırmacılar tarafından tasarlanan 'AVXS-101' vektörü ile yapılan çalışmalardır. Bu ajan intravenöz olarak SMA1 hastalığında erken faz tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır.

45. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği (SDH Eksikliği, Succinate Dehydrogenase Deficiency)

Mitokondriyal kompleks II veya süksinat dehidrogenaz (SDH), hem trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde hem de mitokondriyal solunum zincirinin parçası olarak oksidatif fosforilasyonda rol oynayan anahtar enzimdir. Süksinat dehidrogenaz kompleksi ana respiratuvar enzim olup 4 ana birimi vardır; SDHA, SDHB, SDHC ve SDHD. SDH'lerin herhangi birinde bir alelik inaktivasyon olduğunda SDHB immunohistokimyasal olarak negatif bulunur. Bu nedenle SDH'nin alt birimlerinin germline mutasyonlarından şüphelenildiğinde zaman SDHB bir biyomarker olarak kullanılmaktadır. SDHB ifadesi (ekspresyonu) olmayan tümörler, SDH eksikliği ile ilişkilendirilir. SDHA germline mutasyonunda, SDHB'ye ilave olarak SDHA ifadesi kaybolur, klasik mitokondriyal nörodejeneratif hastalığı olan birkaç hastada rapor bildirilmiştir. Diğer üç SDH alt birimlerinin (SDHB, SDHC ve SDHD) kodlayan genlerdeki mutasyonlar, otozomal, kalıtsal kansere duyarlılık sendromu olan ailevi ya da sporadik feokromositoma/paragangliomalı hastalarda tanımlanmıştır. Bu Feokromositoma/paraganglioma vakalarının %15'inde SDH germline mutasyonu vardır ve bu mutasyon sebebiyle SDH eksikliği vardır. Bu özellikten yola çıkılarak feokromositoma/paraganglioma vakalarında immunohistokimyasal olarak SDHB taraması yapılması önerilmektedir. Bunun dışında gastrointestinal stromal tümörler de SDH eksikliği olan, sıklıkla gastrik yerleşimli lobüler olarak büyüyen tümörlerdir.

Cerrahi ile tümörlerin çıkarılması tedavinin ana eksenini oluşturur. Bunun dışında belirtilere ve komplikasyonlara bağlı semptomatik tedaviler uygulanır. Özellikle gastrointestinal stromal tümörler hedefe yönelik tedavilere iyi cevap vermez.

46. Süksinik Semialdehit Dehidrogenaz Eksikliği (Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency; SSADH Deficiency, 4-Hidroksibütirik Asidüri)

Süksinik semialdehit dehidrogenaz (SSADH) eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılan, nadir bir metabolizma hastalığıdır. SSADH eksikliği olan vakaların çoğunda bu enzimi kodlayan, 6p22.3 kromozom bölgesinde yer alan ALDH5A1 geninde mutasyon vardır. Hastalık, kız ve erkek çocukları eşit oranda etkiler. Sıklığı bilinmemektedir. Üç aylıktan 25 yaşına kadar olan vakalarda bildirilmiştir. Etkilenen bireylerin çoğu Türk, Amerikan (beyaz ırk), Hindistan, Kuzey Avrupa, Kore, Filistin, Suriye, Pakistan ve Suudi Arabistan kökenlidir.

SSADH eksikliği olan bireylerde enzim aktivitesinin azalması, sinir hücrelerinin inhibe edici nörotransmitteri olan gama-aminobütirik asit (GABA) metabolizmasını bozar. SSADH eksikliği, gama-hidroksibütirik asit (GHB) olarak da bilinen ve 4-hidroksibütirik aside dönüştürülen bileşik, süksinik semialdehitin anormal düzeyde birikmesine neden olur. GHB, sinir sistemi içinde çok çeşitli etkileri olan doğal bir bileşiktir. SSADH eksikliği ile ilişkili en önemli laboratuvar bulgu; idrar, plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde GHB artışının gösterilmesidir.

SSADH eksikliği çeşitli nörolojik ve nöromusküler semptom ve bulgulara yol açar. Bu anormallikler kişiden kişiye (hatta aynı ailenin etkilenen farklı bireylerinde bile) çok değişken olabilir. SSADH eksikliği olan vakalarda hafif ya da ağır düzeyde entelektüel yetersizlik saptanır; zihinsel ve fiziksel becerilerin kazanılmasında gecikme (psikomotor gerilik) ve geç konuşma gözlenir. Ek olarak bazı bireylerde hipotoni, ataksi veya epilepsi nöbetleri, hiporefleksi, nistagmus, hiperkinezi ve davranışsal bozukluklar görülebilir.

Vigabatrin, lamotrigin, antiepileptik gibi ilaçlarla iyi netice alındığı bildirilmektedir. Bunun dışında fizik tedavi, konuşma terapisi ve meslek edindirme gibi girişimlerle hasta bağımlılığının azaltılmasına ve yaşam kalitesinin yükseltilmesine çalışılmaktadır.

47. Talasemiler (Thalassemia)

Talasemiler otozomal resesif kalıtılan ve hemoglobin (Hb) zincirlerinden biri veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır. Hemoglobinin α , β , γ ve δ olarak tanımlanan zincir veya zincirlerinin az miktarda veya hiç yapılamaması ile talasemi oluşur. Kalıtsal hemoglobin hastalıkları arasında dünyada

en sık görülen monogenik hastalıklardan biri olan talasemilerin α -talasemi, β -talasemi, hemoglobin E/ β -talasemi gibi çeşitli klinik formları vardır. Hastalığın kritik sonuçlarından biri α ve β globin zincirleri arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan etkisiz eritropoez, kronik hemolitik anemi, kompensatuvar hematopoetik ekspansiyon, hiperkoagulabilite ve intestinal demir absorpsiyonunun artmış olması ile karakterizedir. Tekrarlayan transfüzyonlardan kaynaklanan aşırı demir birikiminin komplikasyonları, klinik fenotipi ve tedavisini daha da karmaşık hale getirir. Talasemi, çeşitli organ sistemlerini etkiler. Dünya nüfusunun %3'ü β -talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u α -talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 β -talasemi taşıyıcısı ve 4.000 civarında β -talasemi hastası vardır. β -talasemi, 11p15.4 kromozom bölgesinde yer alan HBB ve 16p13.3 kromozom bölgesinde yer alan delesyon mutasyonlarından; α -talasemi ise HBA1 ve HBA2 genlerindeki delesyon mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.

1) Alfa-talasemi – α -talasemi klinik bulgu vermeyen sessiz taşıyıcılıktan, anne karnında ölüme yol açan ağır anemiye kadar, çok değişken bulgularla seyreden kalıtsal bir kan hastalığıdır. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Güneydoğu Asya, Afrika, Ortadoğu, Güney Çin ve Hindistan'da görülür ancak son zamanlarda göçlerle Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da da sıklığı giderek artmaktadır. Globin gen hastalıklarının eskiden sıtmanın sık görüldüğü yerlerde daha çok görülmesi, sıtmanın hemoglobin yıkımından koruduğu tezini güçlendirmektedir. Ağır formu Hb Bart sendromu veya α -talasemi majör, hafif formu ise HbH hastalığı olarak bilinmektedir.

2) Beta-talasemi (Akdeniz anemisi) – β -talasemi, Hb'nin β -globin zincirlerinin sentez eksikliği (β^+) veya yokluğu (β^0) ile karakterize edilir. Prognoz durumun ciddiyetine bağlıdır ancak özellikle uygun tedavi sağlanmışsa, genellikle iyidir.

Geleneksel olarak transfüzyonlar ve demir şelasyon tedavisi yapılmaktadır. Spesifik vakalarda splenektomi de uygulanır. Hastalığın moleküler ve patojenik faktörlerinin aydınlatılması yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu hastalıkla ilgili yenidoğan ve evlilik öncesi (ülkemizde de yapılmaktadır) taramaları, dünyanın çeşitli yörelerinde uygulanmaktadır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu seçilmiş vakalarda uygulanabilir. Bunun dışında çeşitli sitotoksik ajanlar, infektif eritropoezi önlemeye yönelik ligand tedavileri ve gen tedavisi ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

48. Tip 1 Otoimmün Poliendokrinopati (Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I: APS-1; Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy Syndrome: APECED Sendromu)

Otoimmün poliendokrin sendromlar (APS), immün tolerans bozukluğu sonucu ortaya çıkan çoklu endokrin organda fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu sendromlara çoğu kez alopesi, vitiligo, çölyak hastalığı ve B12 vitamin eksikliği ile seyreden otoimmün atrofik gastrit gibi endokrin kaynaklı olmayan sorunlar da eşlik eder. APS ilk kez 1926 yılında Schmidt tarafından tiroid ve adrenallerin lenfositik infiltrasyonuna bağlı hipotiroidi ve adrenal yetersizlik kombinasyonu olarak tanımlanmıştır (**Schmidt sendromu**). APS yavaş seyirlidir. Hastaların serum örneklerinde, tutulan organlara özgü otoantikolar saptanır. Etkilenen organlarda görülen lenfositik infiltrasyon organ yetersizliğine kadar ilerleyebilir. Bu sendromlardan Tip 1 APS (APS-1) nadir görülen monogenik bir sendrom iken, Tip 2 APS (APS-2) nispeten daha sık rastlanmakta olup poligenik orijindir.

Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1 (APS-1, APECED Sendromu): Çocukluk çağında veya erken ergenlikte kronik mukokütanöz kandidiyaz, hipoparatiroidi ve otoimmün primer adrenal yetersizliği (Addison hastalığı) üçlü kombinasyonundan en az ikisinin gösterilmesiyle tanı konur. Tahmini prevalansının 1/80.000 olduğu bildirilmektedir. Akraba evliliği daha yüksek olan topluluklarda; ayrıca Finlandiya (1/25.000), Sardinya (1/14.000) ve İsrail’de yaşayan Pers kökenli Yahudilerde (1/90.000) prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın ilk ortaya çıkışı genellikle çocukluk döneminde kandidiyazis ile fark edilir. Kandidiyazis özellikle ağız mukozasını etkiler; tırnaklar, daha nadiren genital organlar ve nadiren cilt tutulumu görülür. En yaygın otoimmün endokrin tutulum hipoparatiroididir (vakaların %79-96’sı). Adrenal yetersizliği glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği ile kendini gösterir (vakaların %78’i). Ayrıca diş hipoplazisi, kronik diyare veya konstipasyon ile seyreden enteropati, pnömonit, nefrit, ekzokrin pankreatit ve fonksiyonel aspleni süreç içinde klinik tabloya eşlik edebilir. Prematüre over yetersizliği, APS-1 tanısı almış kadınların %60’ında 30 yaşından önce adet kesilmesiyle ortaya çıkar. Ek olarak retinitis, metafizyel displazi, saf eritrosit aplazisi ve poliartritler daha nadir görülen tutulumlardır.

Yapılan çalışmalarda fenotipik varyasyon ve semptomların başlama yaşının aynı aile içindeki bireylerde bile farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Burada majör histokompatibilite kompleksi genleri (MHC) ve çevresel etmenlerin rolü olduğu sanılmaktadır. Norveç’te yapılan bir

çalışmada bu sendromdan etkilenen bireylerin %40'ında sendromun üç ana komponentinin mevcut olduğu saptanmıştır. Bazı hastalarda çocukluk döneminde tek bir minör komponent gelişir. Erişkin dönemde buna hastalığın ana komponentlerinden biri eklenebilir. Bu değişken klinik tablolar ve semptomatoloji nedeniyle hastalığın tanısını koymak güçleşir. APS-1'de 21q22.3 kromozom bölgesinde yer alan AIRE geninde defektif mutasyonlar söz konusudur. Bugüne kadar 100'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonlar nedeniyle AIRE geni otoreaktif T hücreleri tarafından non-fonksiyonel ya da gen yok gibi algılanır. Bunlar nedeniyle otoimmün self-tolerans bozukluğu ortaya çıkar. AIRE geninin timusta bulunan FOXP3⁺ regülatuar T hücrelerini (T^{reg}) indüklemek yoluyla immün toleransı kontrol etme yeteneği vardır. Bu hücreler normalde otoreaktif hücreleri baskılama yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla AIRE geni fonksiyonsuz olduğu zaman hem otoreaktif hücreler artar hem de FOXP⁺ hücre popülasyonu yeteri kadar gelişemez ya da geliştiğinde fonksiyonları bozuk olur. Bunlara ilave olarak AIRE1 geninde negatif mutasyonla ilişkili otozomal dominant kalıtım gösteren daha hafif bir formu da tanımlanmıştır. APS-1'in bu hafif seyirli formu sıklıkla pernisiyöz anemi, vitiligo, otoimmün tiroid hastalığı ve tip 1 diyabet ile seyrettiği için karmaşık bir kalıtım gösteren APS-2 ile karıştırılabilir. Bu gen özelliğini taşıyan non-klasik dominant APS-1 aile bireylerine genellikle tanı konulamaz. Bu hastalarda tutulan organa özgü otoantikörlerin başlıcaları, paratiroid ve overlere karşı (NLRP5 ya da NALP5), akciğerlere karşı (KCNRG) ve prostat glandına karşı (transglutaminaz-4) gelişebilir. Tüm bunlara ilave olarak tip 1 diyabet varsa GAD-65, Addison hastalığı varsa 21-hidoksilaz, prematür over yetersizliği varsa yan zincir parçalayıcı enzime karşı otoantikörler saptanır. Ayrıca bazı sitokinlere karşı örneğin interfeon omega ve alfa alt tiplerine karşı otoantikörler saptanmıştır. Interfeon antikörleri ayrıca miyastenia gravis ve timoma hastalarında da gösterilmiştir. Son yıllarda ILE-17 sitokin ailesine mensup ILE-22 otoantikörlerinin APS-1 tanısı olan hastaların %90'ından fazlasında pozitif olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar tip-1 interfeon otoantikörlerin APS-1 öyküsü olan ailelerde tarama testi olarak kullanılmasını önermektedir. Hormon replasman tedavisi ve komplikasyonların tedavisi APS-1'in ana tedavi komponentlerini oluşturur. Bu hastalar tersiyer bakım merkezlerinde multidisipliner bir ekip tarafından takip ve tedavi edilmelidir. APS-1 öyküsü olan bireylerin kardeşlerinin taranması tavsiye edilmektedir. Adrenal yetersizlik ve hipoparatiroidi taraması için 21-hidroksilaz ve NALP5 antikörleri tayin edilmelidir. Oral kandidiyazis, mikostatin ve amfoterisin-B tedavi edilir. Azol ihtiva eden bu ilaçlar aslında steroidogenezini inhibe eder. Bu durum adrenal yetersizliği presipite eder. Hipoparatiroidi olan vakalar oral D-vitamini,

kalsiyum ve magnezyum ile tedavi edilir. Azol bileşikleri alfa kalsidiyolün (D-vitamini analogu) aktivasyonunu da inhibe eder. Parathormon uygulaması yapılabilir ancak osteosarkom gelişme riski ve yüksek maliyet nedeniyle çok tercih edilmez. Bununla beraber refrakter hiperkalsemi (özellikle malabsorbsiyon varsa) yararlı olabilir. Keratit, pnömonit, hepatit ve enterit gibi sorunlar immunosüpresif tedavi gerektirebilir. Rituksimab uygulamasının pnömonit ve malabsorpsiyonda, siklosporin-A'nın da pankreas yetersizliğinde etkili olduğu bildirilmiştir. Otoimmün hepatit varsa yüksek doz steroid ve azatiyoprin ile tedavi, karaciğer yetersizliğinin gelişmesini ve ölümü engelleyebilir. APS-1 hastalarında fonksiyonel aspleni gelişeceğinden pnömokok, meningokok, hemofilus influenza ve mevsimsel influenza aşılı ihmal edilmemelidir. Önümüzdeki yıllarda APS-1 için hedefe yönelik (kök hücre tedavisi ve AIRE geninin ekspresyonunun düzeltilmesi) tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir.

49. Tirotropin Sagılayan Hipofizer Adenom (TSH-Secreting Pituitary Adenoma; TSH-oma, Tirotropinoma)

Tirotropin (TSH)-salgılayan adenom (TSH-oma) hipofizer adenomların en nadir görülen formudur (hipofizer tümörlerin %0.5-3'ünü teşkil eder). İnsidansının 2005'ten 2009'a kadar yılda 1 milyonda 0.26 olduğu, 2010 yılında prevalansının 1 milyonda 2.8 olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda serbest T4 ve T3 yüksek olduğu halde TSH baskılı değildir. Bu hastaların çoğu hipertiroidi belirti ve bulgularını gösterir, bazı vakalar asemptomatiktir. Pek çok vakada tanı yaklaşımı karmaşıktır. Çoğu kez uygunsuz TSH sekresyonu ya da hipofizer kitle nedeniyle sevk edilirler. Serumda glikoprotein alfa-subunit (α -GSU) seviyesi yüksektir. Genellikle tiroid hormon rezistans sendromları ile karışabildiği için tanı konulması zordur; dinamik endokrin testler (T3 supresyon testi ve TSH uyarı testi), genetik testler ve ileri görüntüleme teknikleri yapılmasını gerektirir. 2013 yılında Avrupa Tiroid Derneği 'TSH-oma Tanı ve Tedavi Kılavuzu' yayınlamıştır. TSH-omalar genellikle hipofiz içinde lokalize olurken ektopik (suprasellar ya da nazofarenks yerleşimli) vakalar da bildirilmiştir.

TSH-oma'ların tedavisi adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi öncesinde somatostatin analogları (veya bromokriptin) ile hastayı ötroid hale getirmek için medikal tedavi yapılır. Hasta ötroid hale geldikten sonra transsfenoidal rezeksiyon ile adenom çıkarılır. Adenom çapı 10 mm ve altında olan (mikroadenom) vakalarda bu yaklaşımla genellikle kür sağlanır. Adenom çapı 10 mm'nin üzerinde (makroadenom) olan vakalarda ise cerrahi

sonrasındaki rezidüel hastalığın medikal tedavi (somatostatin analogları ve dirençli vakalarda radyoterapi) ile kontrol altına alınması gerekir. Ayrıca ötroid hale getirilemeyen semptomatik guatrı olan hastalarda tiroidektomi yapılması da gerekebilir.

50. TRH Rezistans Sendromu (TRH Resistance Syndrome, TRH Reseptör Eksikliği)

Tirotropin releasing hormon (TRH) rezistans sendromu, TRH reseptöründeki inaktive edici mutasyon nedeniyle ortaya çıkan otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır. Konjenital santral hipotiroidin nedenlerinden biridir. Prevalansı 1/100.000 olarak bildirilmiştir. Doğumdan sonra anneden geçmiş transplasental tiroid hormonunun etkisi ile doğumdan sonraki dönemde klinik belirtiler çok dikkat çekmez, vakalar genellikle doğumdan sonraki haftalarda ya da aylarda tanı alır. En yaygın klinik bulguları bebeğin hipoaktif olması, bebeğin çok uyuması, emme güçlükleri, kabızlık, yenidoğan sarılığının uzun sürmesi, miksödem yüzü, fontanelerin özellikle posterior fontanelin büyük olması, makroglosi, karın gerginliği, umbilikal herni ve hipotonidir. Guatr genellikle görülmez. Boy uzamasının ve gelişmesinin gerilemesi sıklıkla 4-6 aylık bebeklerde dikkat çeker.

TRH hipotalamik orijinli bir üçlü peptiddir. Hipofizdeki tirotrop hücre membranlarında bulunan TRH reseptörlerine bağlanarak etki eder. Böylece tiroid uyarıcı hormon (TSH) sentezini ve serbestlenmesini sağlar. TRH geni 3q22.1 kromozom bölgesinde bulunur. TRH reseptörü G-protein ile eşleşmiş tipik bir reseptördür. Yedi tane transmembran domaini vardır. G-protein kromozom 8q23.1 üzerindeki TRH reseptör geni (TRHR) tarafından kodlanır. Bu gendeki inaktive edici mutasyonlar TRH rezistansına yol açar. Klinik olarak TRH rezistansı durumunda laboratuvar olarak santral hipotiroidi (TSH düşük/normal, T3 ve T4 düşük) saptanır. Konjenital hipotiroidi, ülkemizde de yapılmakta olan yenidoğan taraması kapsamında yapılmaktadır. Tedavide hedef, bu bebeklerin normal büyüme, gelişme ve mental gelişimlerinin sağlanmasıdır. Tedavide tiroksin replasmanı uygulanır.

51. Trisomi X (Trisomy X: 47,XXX)

İlk kez 1959 yılında Jacobs tarafından üçlü X sendromu (47, XXX) süper dişi olarak rapor edilmiştir. Bu sendromu olan kadınlarda ilave bir X kromozomu mevcuttur. Bu nedenle seks kromozom anöploidisi olarak tanımlanır. Nadir bir kromozom anomalisidir. Yaklaşık olarak 1.000

canlı kız doğumundan birinde görülür. Başlangıçta bu bebeklerde klinodaktili ve epikantal kıvrımlar gibi minör anomaliler, konjenital kalp hastalığı görülür. Bu kadınlarda spesifik bir fasiyal disformizm, el ve ayaklarda çeşitli minör anomaliler, yumru ayak, kalp anomalileri, strabismus ve genitoüriner malformasyonlar görülebilir. Trisomi X sendromu mayoz sırasında maternal non-disjunction yerindeki hatalardan (hatalı ayrılma) kaynaklanır. Günümüzde bile trizomi X vakalarının yalnızca %10'una tanı konulmaktadır. Anne yaşının ileri olması bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Klinik fenotip çok hafif ve fark edilmeyen vakalardan, çok daha ciddi fiziksel ve psikolojik tablolara kadar değişebilir. Boy, genellikle uzundur. IQ hafifçe düşük olabilir. Anormal davranış kusurları görülebilir. Epileptik nöbetler, böbrek ve genitoüriner anomalileri ve erken ovaryen yetersizlik, konuşma ve motor becerilerde gecikme, öğrenme güçlüğü, entelektüel yetersizlik, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve anksiyete gibi psikiyatrik sorunlar gözlenebilir. Bu hastalarda fertilitate genellikle normaldir. Bazı vakalarda in vitro fertilizasyon (IVF) ile sonuç alınabilir. Tanı için sitogenetik veya mikroarray kromozom analizi gerekir. Prenatal dönemde amniyosentez veya koryonik villus örnekleme ile tanı konulur. Bazı durumlarda ise diğer bir nedenle istenen DNA analizi ile tesadüfen fark edilebilir. Ayırıcı tanıda Turner sendromu, mozaik Turner, frajil X, tetrasomi X ve pentasomi X gibi hastalıklar dikkate alınmalıdır.

52. Wermer Sendromu (Wermer Syndrome, Multiple Endocrine Neoplazi Type 1; MEN Type 1; MEN1)

Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1); nadir görülen, kalıtsal bir kanser sendromu olarak bilinir. MEN1 sendromu diğer MEN tiplerine göre daha sık görülen formdur. Paratiroid, pankreas ve ön hipofiz bezinin nöroendokrin tümörlerini içerir. MEN1 kapsamında bulunan diğer endokrin tümörler; barsak kalsinoid tümörleri, adrenal kortikal tümörler ve nadiren feokromositomadır. Ayrıca sendroma eşlik eden endokrin dışı tümörler (meningioma, ependioma, lipoma, anjiyofibroma, kollagenoma, leyomiyoma ve bazı meme kanserleri) görülebilir. 11q13 kromozom bölgesine lokalize 'MEN1', 'menin' proteinini kodlayan tümör supresör bir genidir. MEN1 genindeki mutasyonlar Wermer sendromuna neden olur. Bu sendrom her yaş grubunda görülebilir. Vakaların %17'si, 21 yaşından gençtir. Sendromla ilişkili tümörlerin tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen bu vakaların yaşam beklentisi hâlâ düşüktür. En önemli ölüm nedeni malign nöroendokrin tümörlerdir. Klinik pratikte MEN1

tanısının klinik ve genetik kriterleri kılavuzlarla tanımlanmıştır. Bunun için sendrom şüphesi olan bireylerin ve bunların taşıyıcılık şüphesi olan akrabalarının 5 yaşından itibaren düzenli aralıklarla taranması gerekir.

MEN1 tarama kriterleri:

1. MEN1 ile ilişkili iki ya da daha fazla tümör (paratiroid adenoma, enteropankreatik tümör ve hipofizer adenom) olması
2. MEN1 tanısı almış bir hastanın birinci derece akrabasında MEN1 ile ilişkili tek bir tümör olması
3. Henüz biyokimyasal ya da radyolojik olarak MEN ile ilişkili herhangi bir tümörün saptanmadığı, asemptomatik bir bireyde germline MEN1 mutasyonunun saptanmış olması

MEN1 tanısı almış ya da MEN1 mutasyonu saptanmış kişilerde izlem tablosu Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. MEN-1 hastaları ve MEN1 mutasyon taşıyıcılarında MEN1 ile ilişkili tümörler için tavsiye edilen biyokimyasal ve radyolojik izlem

Tümör	Tarama yaşı (yıl)	Yıllık biyokimyasal test (serum/plazma)	Görüntüleme testi (sıklığı)
Paratiroid	8	Kalsiyum, PTH	-
Gastrinoma	20	Gastrin (\pm gastrik pH)	-
İnsülinoma	5	Glukoz, insülin	-
Diğer Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (pNETs)	<10	CgA; PPP; glukagon; VIP	MR, BT veya EUS (her yıl)
Ön hipofiz bezi	5	Prolaktin, IGF-1	MRI (3 yılda bir)
Adrenal	<10	Yalnızca fonksiyonel tümöre ait belirti ve bulguların olması veya görüntülemelerde tümör çapı >1 cm bulunması durumunda	MR veya BT (her yıl, pankreas görüntülemesi ile birlikte)
Timus ve bronşiyal karsinoid	15	-	BT/MR (1-2 yılda bir)

MEN1: Multipl endokrin neoplazi tip 1, PTH: Paratiroid hormon, pNET: Pankreatik nöroendokrin tümör, CgA: Kromogranin A, PPP: Pankreatik polipeptid, VIP: Vazoaktif intestinal peptid, MR: Manyetik rezonans, BT: Bilgisayarlı tomografi, EUS: Endoskopik ultrasonograf, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

Tahmini prevalans 1/10.000 ila 1/30.000 arasındadır. MEN1'de cinsiyet oranı eşit görünmektedir. Erken tanı ve başarılı tedavi, prognozu olumlu etkiler. Sendromun tedavisi mevcut tümöre ve evresine göre cerrahi olarak yapılır. Cerrahi mümkün olmayan vakalarda lutesyum ile işaretli somatostatin analogları tedavisi yapılabilir.

53. Werner Sendromu (Werner Syndrome, Progeria Syndromes)

İlk olarak Alman Otto Werner tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır. Werner sendromu normal insanlara göre daha hızlı yaşlanma ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık genelde otuzlu ya da kırklı yaşlarda teşhis edilir, çocukluk döneminde etkilenmiş bireylerde büyüme ergenlikte durur. Dolayısıyla etkilenen bireyler daha kısa boylu ve daha zayıftır. Ortalama 20-25 yaşlarında kişinin saçları aklaşır ve dökülmeye başlar. Hastalık ilerledikçe cilt altı yağ dokusu kaybı, vücudun belirli bölgelerinde kas dokusunun ciddi şekilde azalması ve özellikle yüz, üst kol, el, alt bacak ve ayaklarda dejeneratif cilt görüntüsü ek anormallikler arasındadır. Werner sendromu olan vakalarda karakteristik bir yüz görünümü (gözler belirgin ve 'kuşa benzeyen' yüz hatları) mevcuttur.

8p12 kromozom bölgesinde yer alan WRN genindeki null mutasyonlardan kaynaklanır. WRN geni ile ilişkili 80'den fazla farklı mutasyon tespit edilmiştir. WRN geni 'DNA helikaz' proteinini kodlar. WRN genindeki mutasyonlar genellikle anormal derecede kısa ve fonksiyonu bozulmuş Werner proteininin üretilmesine yol açar. Bu kısalmış proteinin DNA ile etkileşime girememesi, hücre çekirdeğine taşınamamasına bağlıdır. Ayrıca değiştirilmiş proteinin hücrede normal Werner proteininden daha hızlı bir şekilde parçalandığı kanıtlanmıştır. Değiştirilmiş Werner proteinine sahip hücreler daha yavaş bölünür veya bölünme normalden daha erken durarak büyüme sorunlarına neden olabilir ve normal hücre aktivitesini bozarak DNA hasarlarına yol açabilir.

Kadınlar ve erkeklerde eşit derecede görülebilen bir hastalıktır. ABD'de Werner sendromu sıklığının 1/200.000, Japonya'da 1/20.000 ila 1/50.000 arasında, dünyada ise 1/380.000 ile 1/1.000.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Werner sendromu otozomal resesif bir hastalıktır.

Werner sendromunun tanı kriterleri Tablo 7'de görülmektedir:

Tablo 7. Werner Sendromunun Tanı Kriterleri

I. Uluslararası Werner Sendromu Kayıt Sistemi	II. Japon Kayıt Sistemi
Kardinal belirti ve bulgular (10 yaşından itibaren)	Kardinal belirti ve bulgularlar (10 yaşından 40 yaşına kadar)
1. Katarakt (bilateral)	1. Saçın progeroid değişiklikleri (kırlaşmış saç, kellik vb.)
2. Karakteristik dermatolojik patoloji (sıkı cilt, atrofik cilt, pigmenter değişiklikler, ülserleşme, hiperkeratoz, bölgesel deri altı atrofisi), karakteristik yüz (kuş yüzü)	2. Katarakt (bilateral)
3. Kısa boy	3. Cilt değişiklikleri, inatçı cilt ülserleri (atrofik cilt, sıkı cilt, tırnak, nasırlaşma)
4. Ebeveyn akrabalığı (3. dereceden kuzen veya daha uzak akrabalık) veya etkilenen kardeşin olması	4. Yumuşak doku kalsifikasyonu (Achilles tendonu vb.)
5. Saçların erken dönemde kırlaşması ve/veya saçlı derinin incilmesi	5. Kuş yüzü

Günümüzde Werner sendromunun kür sağlayan tedavisi bulunmamaktadır. Semptomların ve ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi genel toplumdaki gibi yapılmaktadır.

54. Wilms Tümörü (Nefroblastom, Nephroblastoma)

Wilms tümörü ya da nefroblastom, çocukluk çağında görülen en sık malign tümörlerden biridir. Embriyonal böbrek hücrelerine benzeyen anormal hücre çoğalmasıyla karakterize edilir (metanefrom), embriyonal tümör terimi ile ifade edilir. Dünya genelinde yıllık insidansın yaklaşık 10.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Medyan başlangıç yaşı 36 aydır. Nefroblastom esas olarak 1-5 yaş arasındaki küçük çocukları etkiler, nefroblastomların %15'inin 1 yaşından önce ve %2'sinin 8 yaşından sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Yetişkin formları çok nadirdir.

Wilms tümörü olan vakaların yaklaşık %90'ında akiz somatik mutasyonlar söz konusudur. Geri kalan %10 vaka ise konjenital malformasyonlar ve herediter kanser sendromları ile ilişkili germline mutasyonlardan kaynaklanır. En sık rastlanan genetik varyantlarından biri 11p15.5 kromozom lokasyonunda bulunan WT1 genindeki mutasyonlardır. Burada ailevi Wilms tümörü ile birlikte aniridi, genital anomaliler ve mental retardasyon görülür. Germline mutasyonu olduğu zaman bilateral tutulum görülür.

Amerika ve Avrupa'da yürütülen çok merkezli uzun dönem çalışmalardan toplanan veriler, tedavi yaklaşımlarını belirlemiş ve hem sağkalım oranlarının arttığı hem de tedaviye ikincil sorunların azaldığı gösterilmiştir. Erken evre hastalıkta belirli kemoterapi rejimleri ve uygun cerrahi ile kür oranları %95'in üzerinde olmasına rağmen; ileri evre hastalık, anaplazi, bilateral tutulum, trombüs bulunan cerrahi yaklaşım ve tedavi seçenekleri ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Uzun dönem sağkalım sağlanabilen olgularda ise erişkin dönemde böbrek işlevlerinin korunması, verilen kemoterapi ve radyoterapinin olumsuz sonuçlarının azaltılması hedeflenmektedir.

55. Wilson Hastalığı (Wilson's Disease)

Vücutta aşırı bakır birikimi nedeniyle spesifik olmayan nörolojik, hepatik, psikiyatrik veya kemik-kas tutulumlarına neden olabilen, çok nadir görülen bir multisistemik hastalıktır. Otozomal resesif olarak kalıtılır.

Wilson hastalığının belirtileri gençlik yıllarında (genellikle 6-45 yaş arasında) başlar. Karaciğer hastalığı, çocuklarda ve genç yetişkinlerde Wilson hastalığının ilk tipik özelliğidir. Daha ileri yaşlarda tanı almış bireylerde karaciğer semptomları yoktur. Karaciğer hastalığının belirtileri cilt ve skleralarda sarılık, yorgunluk, iştah kaybı ve abdominal şişkinliği içerir. Sinir sistemi ya da psikiyatrik problemler yetişkinlikte tanı almış hastalarda ortaya çıkan ilk sorunlar olabilir. Hastalarda hareketlerde yavaşlık, çarpıntı, yürümede zorluk, konuşma güçlüğü, düşünme güçlüğü, anksiyete ve ruh hali dalgalanmaları görülür. Wilson hastalarında korneada biriken bakır, irisi çevreleyen yeşil kahverengimsi '**Kayser-Fleischer halkası**' oluşturur. Göz hareketlerinde örneğin yukarı bakma yeteneğinde azalma gibi anormallikler de ortaya çıkabilir.

Wilson hastalığı yaklaşık 30.000'de 1 görülen nadir bir hastalıktır. Hastalığı, 13q14.3 kromozom bölgesinde yer alan ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gene ait 500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu gen, karaciğerden vücudun diğer bölgelerine bakır taşınmasında rol oynayan '**bakır transport ATPaz-2**' adı verilen proteinin yapımında görev alır. Bakır, birçok hücrel reaksiyon için gereklidir; ancak fazla miktarda vücutta biriktiğinde toksik etkilidir. ATP7B genindeki mutasyonlar, transport proteininin düzgün çalışmasını engeller. Fonksiyonel protein eksikliği nedeniyle bakırın fazlası vücuttan atılamaz. Sonuç olarak, bakır

dokulara ve organlara, özellikle de karaciğer ve beyne zarar verebilecek toksik seviyelerde birikir.

Wilson hastalığının medikal tedavisi ömür boyu yapılmak zorundadır. Genel olarak bakır şaletörleri (D-penisilamin, triyentin, tetratiyomolibdat) ve/veya çinko tuzları ile tedavi edilir. Teorik olarak önce bakırı uzaklaştırıcı tedavi yapılır, sonra idame tedavisi uygulanır. Nadir vakalarda karaciğer transplantasyonu yapılması gerekebilir.

56. Wolfram Sendromu (Wolfram Syndrome: DIDMOAD Syndrome)

Wolfram sendromu vücudun birçok sistemini etkileyen genetik geçişli nörodejeneratif, nadir bir hastalıktır. Bu sendrom 4p16 kromozomunda lokalize WFS1 veya 4q22-q24 kromozom bölgelerinde lokalize CISD2 genlerindeki mutasyonlar sonucu gelişir ve otozomal resesif olarak kalıtılır. Non-otoimmün tip 1 diabetes mellitus (T1DM), diabetes insipidus (DI), bilateral optik atrofi (OA) ve sensörinöral işitme kaybı (D) sendroma adını vermiştir (DIDMOAD). Diğer ilgili sorunlar ise; idrar yolu atonisi, ataksi, periferik nöropati, psikiyatrik bozukluklar ve tekrarlayan epileptik nöbetlerdir.

İnsülin azlığına bağlı hiperglisemi ve beynin optikal bölgesindeki dejenerasyona bağlı görme kaybı en karakteristik bulgulardır. Wolfram hastalarında; hipofiz bezinin işlev bozukluğuna bağlı aşırı idrar atılımı, üriner sistem anomalileri, sensörinöral işitme kaybı, erkeklerde hipogonadizm ve psikolojik rahatsızlıklar da görülebilir.

Hastalığın ilk tipik belirtisi 6 yaş civarında başlayan diyabettir. Hastaların hemen hepsi insülin tedavisi gerektirir. Görme kaybı ise 11 yaş civarında başlayan ikinci bulgudur. Görme kaybının ilk işareti renkli ve periferik görmenin azalmasıdır. İlerleyen zamanlarda görme daha da kötüleşerek körlüğe kadar ilerler, süreç yaklaşık 8 yıl sürer.

Wolfram sendromlu vakaların %70'inde hipofiz disfonksiyonu sonucu DI görülür. Ayrıca erkeklerde hipofizer hipogonadizm nedeniyle düşük testosteron seviyesi, büyümeyi ve cinsel gelişimi olumsuz yönde etkiler. Wolfram sendromlu hastaların %65'inde işitme kaybı vardır ve doğumda hafiftir ancak gençlik yaşlarından itibaren artar. Hastaların %90'ında üriner sistem sorunları mevcuttur; %60'ında nörolojik ve psikolojik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Bunlardan en yaygın olanı denge ve koordinasyon bozukluklarıdır. Diğer nörolojik problemler; beynin solunumu kontrol edememesinden kaynaklanan anormallikler, koku duyusunda azalma,

yutma güçlüğü, kas spazmları, epileptik nöbetler ve ayaklarda his kaybıdır. Hastalar psikolojik olarak depresif veya agresif davranışta bulunma eğilimindedir.

Wolfram sendromunun birçok yönden birbiriyle örtüşen iki tipi vardır. Tip I Wolfram sendromunun dünya geneli dağılımı yaklaşık 1/500.000 dir. Literatürde kayıtlı 200'den fazla vaka bildirilmiştir. Tip II Wolfram ise Ürdünlü birkaç ailede saptanmıştır. Bu iki tip genetik temelle birbirinden ayrılır:

- **Tip I Wolfram Sendromu** – 4p16.1 kromozom bölgesinde yer alan WFS1 genindeki mutasyon, tip I Wolfram vakalarının %90'ına neden olmaktadır. Bu gen hücrelerdeki kalsiyum dengesini ayarlayan '**Wolframin**' adlı proteinin üretimini sağlamaktadır. Hücrelerdeki kalsiyum dengesi; hücre-hücre iletişimi, kas yapımı ve protein üretimi gibi birçok önemli fonksiyonu etkiler. Wolframin proteini beyin, kalp, kemikler, kas, akciğer, karaciğer ve böbreklerde mevcuttur. Hücrede ise endoplazmik retikulumun (ER) zarında bulunur. ER; protein üretiminde, işlenmesinde ve taşınmasında önemli rol alır. Ek olarak Wolframin, pankreasta proinsülinin üretiminde kilit rol oynar. WFS1 genindeki mutasyon Wolframin proteinindeki fonksiyonların eksilmesine neden olur. Sonuç olarak hücrelerde kalsiyum dengesi sağlanamaz, ER düzgün çalışmaz ve spontan hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşir. Pankreas β -hücre ölümü diyabete sebep olur. Kademeli olarak ölen optik hücreler (optik atrofi) ise zamanla körlüğe sebep olur.
- **Tip II Wolfram Sendromu** – 4q24 kromozom bölgesinde yer alan CISD2 geninin belirli bölgesindeki bir mutasyonun Tip II Wolfram' a sebep olduğu bildirilmiştir. CISD2 geni mitokondri için protein kodu içerir. CISD2'nin tam fonksiyonu bilinmese de mitokondri işlevlerini düzenlediği sanılmaktadır. Hasarlı CISD2 mitokondrinin gelişmesine engel olur, hücrenin enerji ihtiyacı karşılanamaz ve hücre ölür. Beyin, göz ve sindirim sistemindeki hücre ölümleri önemli sonuçlar doğurabilir.

Buna karşılık bazı hastalarda WFS1 ve CISD2 genlerinde mutasyon görülmemiştir. Bu vakaların sebebi henüz bilinmemektedir. Geleneksel tedavide tutulan organlar ve tutulum derecesine göre genel tedbirler uygulanmaktadır. ER üzerine etkili deneysel modeller geliştirilerek WFS1'in tedavisi için yeni ajanları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunun dışında rejeneratif tedavi ve diğer gen tedavileri için araştırmalar sürmektedir.

57. Yenidoğan Diyabeti (Neonatal Diabetes Mellitus)

Neonatal diabetes mellitus, yaşamın ilk aylarında, hiperglisemi, gelişme geriliği, ciddi dehidratasyon ve ketoasidoz, bazı durumlarda koma ile ortaya çıkar. Geçici ve kalıcı neonatal diyabet formları vardır. Yenidoğan diyabeti 1/300.000-1/400.000 canlı doğumda görülen nadir durumlardır. Yenidoğan diyabeti, ATP sensitif potasyum kanalları üzerindeki 11p15.1 kromozom lokasyonlu KCNJ11 veya 11p15.1 kromozom lokasyonlu ABCC8 alt birimlerini kodlayan heterozigot aktive edici mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar vakaların %50'sinden fazlasında bulunur. Geçici (6q24 kromozom lokasyonlu genlerle ilişkili) ve kalıcı neonatal diyabetin 20'nin üzerinde monogenik sebebi tanımlanmıştır. Etkilenen bebeklerde yaşamın ilk birkaç haftasında diyabet ortaya çıkar; ancak çoğu vaka birkaç ay içinde remisyona girer, genellikle ergenlik döneminde veya yetişkinlikte kalıcı diyabet durumuna dönüşebilir. Pankreas fonksiyon bozukluğu, ergenlik veya hamilelik gibi metabolik stres zamanlarında nüksetme ile birlikte yaşam boyu devam edebilir. Geçici yenidoğan diyabet hastalarında tekrarlayan diyabet sık görülür ve sonuç olarak uzun süreli takip zorunludur. Neonatal dönemde hiperglisemi ortaya çıkan bebeklerde hiperglisemi düzelse bile genetik test yapılmalıdır. Pek çok vakada sulfonilüre (gliburid) tedavisi ile nörokognitif defisitleri kontrol edebilir. İlk planda insülin tedavisi gerekse bile bebek taburcu edilirken uygun vakalarda sulfonilüre tedavisine geçilmelidir. Bazı vakalarda insülin pompa tedavisi ile iyi sonuçlar alınabilir.

NADİR HASTALIKLAR İÇİN UYGULANAN TARAMA PROGRAMLARI

I. YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMLARI

Ülkemizde Uygulanan Yenidoğan Döneminde Yapılan Tarama Programları

Ülkemizde yenidoğan döneminde 3 tarama programı sürdürülmektedir:

- 1) Yenidoğan Tarama Programı (NTP)
- 2) Yenidoğan İşitme Taraması Programı (YİTP)
- 3) Gelişimsel Kalça Displasizi Programı (GKD)

1) Yenidoğan Tarama Programı (NTP): Ülkemizde bu kapsamda aşağıdaki 5 hastalık yenidoğan döneminde taranmaktadır:

- Fenilketonüri -2006
- Konjenital hipotiroidi-2006
- Biyotidinaz eksikliği -2008
- Kistik fibrozis-2015
- Konjenital adrenal hiperplazi-2017 (Konya, Adana, Kayseri ve Samsun'da pilot çalışma)

Genişletilmiş Yenidoğan Taraması: Ülkemizde görülen başlıca nadir hastalıkların genişletilmiş yenidoğan tarama programına dahil edilmesi hem bu hastalıkların erken dönemde tanınması ve sekel geliştirmeden önce mümkünse tedavisine başlanmasını sağlayacak hem de ebeveynin aile planlaması için danışmanlık alması sağlanmış olacaktır. Demirkol ve arkadaşları tarafından 2006 yılında İstanbul'da yapılan genişletilmiş yenidoğan taraması kapsamında 78.850 bebekte tarama yapılmış ve toplamda 94 bebekte aşağıda adı geçen aminoasit bozukluğu, organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ile ilgili 18 hastalıktan en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (toplam prevalans 1/839). Bu taramada aşağıda gösterilen hastalıklar araştırılmıştır:

Fenilketonüri, BH4 eksikliği, kalıcı HFA, sitrüllinemi, tirozinemi tip III, MSUD, 3-metilkrotonil KoA karboksilaz eksikliği, propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, Kobalamin metabolizması bozuklukları, glutarik asidemi tip I, karnitin alım bozukluğu, orta zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, uzun zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, kısa zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, multibl zincir açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, karnitin palmitoil transferaz eksikliği, trifonksiyonel protein eksikliği.

II. EVLİLİK ÖNCESİ TARAMA PROGRAMLARI

Ülkemizde Uygulanan Evlilik Öncesi Tarama Programları

Türkiye’de yapılan evlilik öncesi tarama programları kapsamında önplanda talasemi, hemofili, orak hücreli anemi ve eritrosit enzim hastalıkları gibi kalıtsal kan hastalıkları bulunmaktadır. 1994 yılında Türkiye’de kalıtsal kan hastalıkları araştırma ve tedavi merkezleri kurulmasına karar verilmesiyle Antalya, Hatay, Mersin, Muğla ve Denizli’de bu hastalıkların tarama çalışmaları yapılmaya başlanmıştır.

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti ve Yunanistan gibi ülkelerde, talasemi hastalığı 15 yılda eradike edilmesine rağmen ülkemizde henüz talasemi eradikasyonu sağlanamamıştır. Bununla beraber evlilik öncesi tarama programı öncesinde her yıl 400 β -talasemili (Akdeniz anemisi) bebek doğarken, tarama programları sonrasında bu rakam 100 civarına inmiştir. Yine de β -talasemi, %3-4 gibi bir insidansla halen ülke ekonomimize ciddi yükü olan bir hastalık olmaya devam etmektedir. İlk yıllarda aşağıdaki 33 riskli ilde tarama programı uygulanmıştır. Bu riskli şehirler; Konya, Karaman, Burdur, Isparta, İzmir, Denizli, Manisa, İstanbul, Batman, Bursa, Çanakkale, Kütahya, Gaziantep, Sakarya, Kocaeli, Şanlıurfa, Eskişehir, Bilecik, Kırklareli, Kayseri, Erzurum, Düzce, Adana, Ankara, Aydın, Muğla, Tekirdağ, Edirne, Diyarbakır, Kahramanmaraş, Antalya, Mersin, Hatay’dır. Çalışmaya 2013 yılında Afyon, Kilis, Mardin, Osmaniye, Siirt, Şırnak, Uşak ve Yalova’nın da eklenmesi ile il sayısı 41’e yükselmiştir. 2018 yılında ise diğer iller de dahil edilerek 81 ilin tamamında hemoglobinopati yönünden evlenecek çiftlerin tarama programına alınması sağlanmıştır.

Evlilik öncesi tarama programının genişletilerek panele SMA, DMD, kistik fibrözis ve frajil X gibi hastalıkların da dahil edilmesi yarar sağlayacaktır. Ayrıca gebelik öncesinde de benzer tarama programları uygulanabilir.

Evlilik öncesi veya gebelik öncesi tarama programlarının; ailesinde kalıtsal hastalık öyküsü olan, daha önce genetik olarak anormal bir çocuğa sahip olan, yakın ya da uzak akraba olan ve soy geçmişinde genetik hastalık öyküsü olduğu bilinen bireylere ya da çiftlere yapılması maliyeti azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal Gupta N, Kabra M. Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014;81(6):560-7. doi: 10.1007/s12098-013-1249-7.
2. Azar S, Wong TE. Sickle cell disease: a brief update. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):375-393. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.009.
3. Bakar FT. Genişletilmiş yenidoğan taraması (Expanded newborn screening program). *Türkiye Klinikleri J. Pediatr.*2012;21(4):212-23.
4. Balci MA, Donmez S, Saritas F, et al. The epidemiology of dermatomyositis in northwestern Thrace region in Turkey: epidemiology of dermatomyositis in Turkey. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1519-1525. doi: 10.1007/s00296-017-3710-9.
5. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5. doi: 10.1016/j.urology.2019.08.039.
6. Barthel A, Benker G, Berens K, et al. An update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2-03):165-175. doi: 10.1055/a-0804-2715.
7. Baş F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β -hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;181:88-97. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.001.
8. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
9. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(3):97-104. doi: 10.2146/ajhp160961.
10. Bholah R, Bunchman TE. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155. doi: 10.3389/fped.2017.00155.
11. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* 2015;33(2):169-79. doi: 10.1016/j.ccl.2015.01.001.

12. Boyce AM, Turner A, Watts L, et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):21. doi: 10.1007/s11657-016-0271-6.
13. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377(2):162-172. doi: 10.1056/NEJMra1603471.
14. Burtman E, Regelman MO. Endocrine dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):295-309. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.003.
15. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16(2):525-551. doi: 10.1007/s12311-016-0803-z.
16. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
17. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018;238(3):R131-R141. doi: 10.1530/JOE-18-0120.
18. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:47. doi: 10.1186/s13023-016-0426-y.
19. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(10):486. doi: 10.1007/s11910-014-0486-0.
20. Evangelista T, Hedley V, Atalaia A, et al. The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European Reference Networks. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:17. doi: 10.1186/s13023-016-0398-y.
21. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):353-9. doi: 10.1097/MED.000000000000184.
22. Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. 2018 Dec 21. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>

23. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment. *Curr Med Chem*. 2018;25(3):404-432. doi: 10.2174/0929867324666170718101946.
24. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology*. 2018;72(1):106-116. doi: 10.1111/his.13277.
25. Goetz D, Ren CL. Review of cystic fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154-e161. doi: 10.3928/19382359-20190327-01.
26. Graham LS, Schade G, Schweizer MT. Multimodality treatment of bilateral Wilms tumor in a pregnant female. *Urology*. 2019 Sep 5. pii: S0090-4295(19)30794-0. doi: 10.101
27. Groft SC, Posada de la Paz M. Preparing for the future of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:641-648. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_34.
28. Guha T, Malkin D. Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(4). pii: a026187. doi: 10.1101/cshperspect.a026187.
29. Guirad S, Daviea KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017;34:36–48. doi: 10.1016/j.coph.2017.04.002.
30. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
31. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65.
32. Hall MJ, Forman AD, Obeid E. The Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma syndrome: No time to waste. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1739-1740. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1750.
33. Hoxha M. Duchenne muscular dystrophy: Focus on arachidonic acid metabolites. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;110:796–802. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.034.

34. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
35. Iannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):974-978. doi: 10.1177/0883073807305670.
36. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1715-1724. doi: 10.1515/cclm-2015-1255.
37. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590.
38. Johnson EL. Mitochondrial dysfunction in diabetes. In 'Ahmad SI (Editor). *Handbook of Mitochondrial Dysfunction*. NW, CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, 2019, ISBN: 978-1-138-33608-7'.
39. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339.
40. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):1-9. doi: 10.1111/pedi.12223.
41. Karadağ G, Güngörmüş Z, Olçar Z. Experiences and problems encountered by families of children with sickle cell anemia. *J Caring Sci*. 2018;7(3):125-129. doi: 10.15171/jcs.2018.020.
42. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):773-783. doi: 10.1002/ajmg.a.38413.
43. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, et al. Clinical outcomes in duchenne muscular dystrophy: A study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):293-306. doi: 10.3233/JND-170280.

44. Kumar A, Arora R. Hemiplegic Migraine. 2019 Apr 1. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513302/>
45. Kurowecki D, Patlas MN, Haider EA, Alabousi A. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease. *Br J Radiol*. 2019;20190448. doi: 10.1259/bjr.201904.
46. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59. doi: 10.1016/j.clp.2017.10.006.
47. Malaspina P, Rouillet JB, Pearl PL, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD): Pathophysiological complexity and multifactorial trait associations in a rare monogenic disorder of GABA metabolism. *Neurochem Int*. 2016;99:72-84. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.009.
48. Manna R, Rigante D. Familial Mediterranean Fever: Assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019027. doi: 10.4084/MJHID.2019.027.
49. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24-34. doi: 10.1111/ene.13413.
50. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198.
51. Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, et al. Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):36. doi: 10.1186/s13023-019-1017-5.
52. NCI. Retinoblastoma - Health Professional Version. Latest review: 09 August 2019, Available at: [www. https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp](https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/hp). Erişim tarihi: 09 September 2019.
53. NORD. Mucopolysaccharidoses. Rare Disease Database. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/>, Erişim tarihi: 05.09.2019.

54. Orphanet Report Series - List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order. Jan 2019.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf 3.
55. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017;33:105-114. doi: 10.1016/j.arr.2016.03.002.
56. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *J Hum Genet.* 2015;60(1):51. doi:10.1038/jhgc.2014.101.
57. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e61-e76. doi: 10.1016/j.lpm.2018.08.014.
58. Rafique M, AlObaid S, Al-Jaroudi D. 47, XXX syndrome with infertility, premature ovarian insufficiency, and streak ovaries. *Clin Case Rep.* 2019;7(6):1238-1241. doi: 10.1002/ccr3.2207.
59. Rakhejaa D, Michael J, Bennett MJ. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Translational Science of Rare Diseases* 3 (2018) 83–95. doi: 10.3233/TRD-180024.
60. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An emerging treatment option for a devastating disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12-a Suppl):S3-S16. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3.
61. Reed UC, Zanolini E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(4):265-272. doi: 10.1590/0004-282x20180011.
62. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378:169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
63. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al.; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. Rare disease terminology and definitions-a systematic global review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health.* 2015;18(6):906-14. doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

64. Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, De Luca F. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res.* 2018;83(5):921-929. doi: 10.1038/pr.2018.17.
65. Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: A 15-year experience from a tertiary referral center. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(1):132-139. doi: 10.1111/1756-185X.13425.
66. Salik I, Rawla P. Marfan Syndrome. 2019 Feb 28. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537339/>
67. Samia P, Kirton A, Dale R, et al. Position Statement: Emerging genetic therapies for rare disorders at high cost, cannot realistically address the global burden of disease - Stakeholders must develop new pathways to ensure safe, fair and sustainable provision of such therapies. *JICNA.* 2019;19:173.
68. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol.* 2015;227(3):R51-71. doi: 10.1530/JOE-15-0341.
69. Smith SD, Kelley PM, Kenyon JB, Hoover D. Tietz syndrome (hypopigmentation/deafness) caused by mutation of MITF. *J Med Genet.* 2000;37(6):446-48. doi: 10.1136/jmg.37.6.446.
70. Sobrido M-J, Bauer P, de Koning T, et al. Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:20.
71. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, et al. Familial Mediterranean Fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6 Suppl 102):97-100.
72. SSIEM. Classification of Inborn Errors of Metabolism 2011: ICD10 versus OMIM.
73. Stratakis CA. Carney complex: A familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):367-371. doi: 10.1007/s11154-016-9400-1.

74. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6.
75. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R183-R197. doi: 10.1530/EJE-16-1029.
76. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):195-209. doi: 10.1007/s00441-018-2821-2.
77. Tommasini A, Magnolato A, Bruno I. Innovation for rare diseases and bioethical concerns: A thin thread between medical progress and suffering. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(3):75-82. doi: 10.5409/wjcp.v7.i3.75.
78. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Front Immunol*. 2019;10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665.
79. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001.
80. Türk Börü Ü, Alp R, Sur H, et al. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
81. Türk Börü Ü, Bilgiç AB, Köseoğlu Toksoy C, et al. Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory. *J Clin Neurol*. 2018;14(2):234-241. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.234.
82. Türk Börü Ü, Duman A, Kulualp AŞ, et al. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the Black Sea and Mediterranean regions of Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12856. doi: 10.1097/MD.00000000000012856.
83. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1047-1056. doi: 10.2147/DMSO.S179793.

84. Wasim M, Awan FR, Khan HN, et al. An overview of traditional and novel therapeutic options for the management of phenylketonuria. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2018;28(2):177-185. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018023073.
85. Willard DL, Stevenson M, Steenkamp D. Type B insulin resistance syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(4):318-23. doi: 10.1097/MED.0000000000000263.
86. Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(6):864-872. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.06.004.
87. Yupanqui-Lozno H, Bastarrachea RA, Yupanqui-Velazco ME, et al. Congenital leptin deficiency and leptin gene missense mutation found in two Colombian sisters with severe obesity. *Genes.* 2019;10:342; doi:10.3390/genes10050342.