



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

WILLIAMS SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oruç Barkın TIĞ

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

WILLIAMS SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oruç Barkın TİĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu NUR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimime engin bilgi ve tecrübeleri ile katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e,

Bu tezin oluşturulması sürecinde beni başından sonuna kadar sabırla destekleyen, bilgi ve deneyimini esirgemeyen ve bu süreçte ihtiyaç duyduğum her anda beni destekleyen değerli hocam Doç. Dr. Banu NUR'a, tezimin oluşumu esnasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ercan MIHÇI'ya, çalışmada ve yazımda desteğini aldığım Doç. Dr. Hakan NUR'a

Tez hastalarımızın tanı ve komplikasyonlarının saptanmasında desteğini aldığımız başta Prof. Dr. Sibel BERKER KARAÜZÜM, Doç. Dr. Özden ALTIOK CLARK, Dr. Öğr. Üyesi Aslı TOYLU, Prof. Dr. Adil BOZ'a ve Kardiyoloji, Endokrinoloji, Gastroenteroloji, Nefroloji, Diş Hastalıkları bölümlerindeki tüm hocalarımıza, uzman ve asistanlarımıza;

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Eğitim öğretim sürecimde sürekli yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Sadece uzmanlık eğitimi gibi zorlu bir süreçte değil karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen canım eşim Şilan'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Resim Ve Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Williams Sendromu	3
2.1.1. Tanımlama Tarihçe	3
2.1.2. Genotip-Fenotip İlişkisi	5
2.1.3. Williams Sendromu'nun Klinik Özellikleri	7
2.1.3.1. Kraniyofasiyal özellikler	7
2.1.3.2. Büyüme, gelişme ve gastrointestinal bulgular	7
2.1.3.3. Kardiyovasküler özellikler	8
2.1.3.4. Nörolojik bulgular, bilişsel ve davranışsal özellikler	10
2.1.3.5. Endokrinolojik özellikler	11
2.1.3.6. Genitoüriner sistem özellikleri	12
2.1.3.7. Oküler bulgular	13
2.1.3.8. Dental bulgular	13
2.1.3.9. Kas - iskelet sistemi özellikleri	13
2.1.4. Williams Sendromunun Tanısal Değerlendirilmesi	15
2.1.4.1. Tanı	15
2.1.4.2. Ayırıcı tanı	16
2.1.5. Genetik Danışmanlık	18
2.2. Kemik Dokusunun Yapısal Değerlendirilmesi	19
2.2.1. Kemik Metabolizması	20
2.3. Kalsiyum Metabolizması	21
2.3.1. Kalsiyum Dağılımı	21
2.3.2. Vücut Kalsiyumunun Düzenlenmesi	22

2.4. Fosfor Metabolizması	23
2.5. Vitamin D	24
2.5.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması	24
2.6. Kemik Mineral Yoğunluğu	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Olguların Seçimi ve Değerlendirilmesi	27
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	27
3.2.1. Klinik Bulgular	27
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
7. ÖZET	52
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	60
10. EKLER	75
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	75
Ek 2. Williams Sendromlu Hasta Tanımlama	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25 (OH)2D	1,25- dihidroksi vitamin D
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
7-DHC	7- dihidrokolesterolden
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
aKMY	Areal Kemik Mineral Yoğunluğu
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
CaCl	Kalsiyum Klorür
CaCO₃	Kalsiyum Karbonat
CaF₄	Kalsiyum Florür
CaPO₄	Kalsiyum Fosfat
CaR	Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CC	Kalsitriol
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DEXA	Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometresi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E₂	Estradiol
EC	Ergokalsiferol
FGF-23	Fibroblast Growth Faktör-23
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
GER	Granüllü Endoplazmik Retikulum
GH	Büyüme Hormonu
GÖR	Gastroözafageal Reflü
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin Like Growth Faktör

IL	İnterlökin
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
MgPO₄	Magnezyum Fosfat
Na/Pi	Sodyum /Fosfor İyon Kanalı
PG	Prostaglandin
PPS	Periferik Pulmoner Stenoz
PS	Pulmoner Stenoz
PTH	Paratiroid Hormonu
RES	Retiküloendotelyal Sistem
SVAS	Supravalvuler Aort Stenozu
TGF-β	Transforming Growth Faktör Beta
TNF	Tümör Nekroz Faktör
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WS	Williams Sendromu

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Williams sendromunda ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar	17
2.2. Kemik dokunun non-kollagen proteinleri ve inorganik içeriği	20
4.1. Williams sendromlu hastaların genel özellikleri	32
4.2. Williams sendromunda tanımlanmış özellikler	33
4.3. Williams sendromlu hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar	35
4.4. Williams sendromlu hastaların kan tetkiklerinin değerlendirmesi	36
4.5. Williams sendromlu hastaların boy, kilo, VKI ve hastaların kemik metabolizması değerlendirilmesi	37
4.6. Williams sendromlu hastaların kemik metabolizmasının değerlendirilmesi	40

RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Williams sendromu tanılı olguların kraniyofasiyal özellikleri	7
<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Williams sendromu kromozom delesyon bölgesi	5
2.2. Williams sendromunda kromozom delesyon bölgesi ve içeriğindeki genler	5
2.3. Williams sendromundaki delesyon bölgesi	15
2.4. Kemik dokuda remodelling süreci	21
4.1. Williams sendromlu hastaların DEXA sonuçlarının değerlendirilmesi	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genetik hastalıklara neden olan mutasyonlar genom mutasyonları, kromozom mutasyonları ve gen mutasyonları olarak 3 ana başlıkta değerlendirilmektedir. Kromozomal hastalıklar genetik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Kromozomlardaki yapı ve sayısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Mikrodelesyon sendromları ise kromozom analizi ile saptanamayacak kadar küçük boyutlu submikroskopik kromozomal parça kopmalarıdır. Komşu genleri de etkilemesi nedeniyle ardışık gen sendromları olarak da adlandırılırlar. Kromozomun etkilenen bölgesine göre sınıflanabilen mikrodelesyon sendromları arasında Williams, velokardiyofasiyal, Prader-Willi, Angelman gibi sendromlar en iyi bilinenleridir.

Williams sendromu (WS) kromozomun 7q11.23 lokalizasyonunda gerçekleşen mikrodelesyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Williams sendromu; tipik yüz görünümü (elf yüzü), kardiyovasküler hastalık (supravalvuler aort stenozu (SVAS), periferik pulmoner stenoz (PPS), hipertansiyon (HT)), boy kısalığı, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, endokrin bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipotirodizm, erken puberte) bağ dokusu hastalıkları ve kokteyl tipi kişilik olarak adlandırılan kendine has bir kişilik ile karakterizedir. Bu hastalarda beslenme güçlükleri süt çocukluğu döneminde kilo alımında azlığa sebep olmaktadır.

Bu çocuklarda çoklu gen kayıpları sonucu oluşabilecek ve önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilecek birçok sistem etkilenmektedir. Çalışmanın amacı; klinik bulgular ile tanı alan ve FISH analizi ile doğrulanan WS'lu olguların öncelikli olarak fenotipik özelliklerinin (boy kısalığı, mikrosefali, temporal darlık, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, büyük kulak, epikantal katlantı, öne kalkık burun, malar hipoplazi, uzun filtrum, kaba ses, dolgun yanaklar, klinodaktili, tırnak hipoplazisi vb gibi), dental anomaliler (malokluzyon, adonti, mikrodonti), göz anomalilerinin (strabismus, hipermetropi, iriste yıldız görünümü gibi) tanımlanması ve eşlik eden ek hastalıkların (kardiyak anomaliler, hipotrioidi, çölyak hastalığı, renal anomali, erken puberte vb. gibi) saptanması ile hastalığın klinik seyrinin tartışılmasıdır. İlave olarak WS'lu hastalarda bildirilen

hiperkalsemi nedeniyle bu hastalar sıklıkla kalsiyumdan ve D vitamininden kısıtlı bir diyetle yönlendirilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın kemik mineral metabolizmasını değerlendirmeye yönelik olarak kalsiyum içerikli gıdalardan kaçınıp kaçınmadığı, D vitamini kullanım süresi, günlük güneş maruziyeti, egzersiz/yürüyüş sıklığı kaydedilmiş ve hastaların rutin poliklinik kontrollerinde alınmış olunan serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] düzeyleri ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için yapılmış olunan dual enerji x ışını absorpsiyometresi ((DEXA) femur-vertebra) sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Williams Sendromu

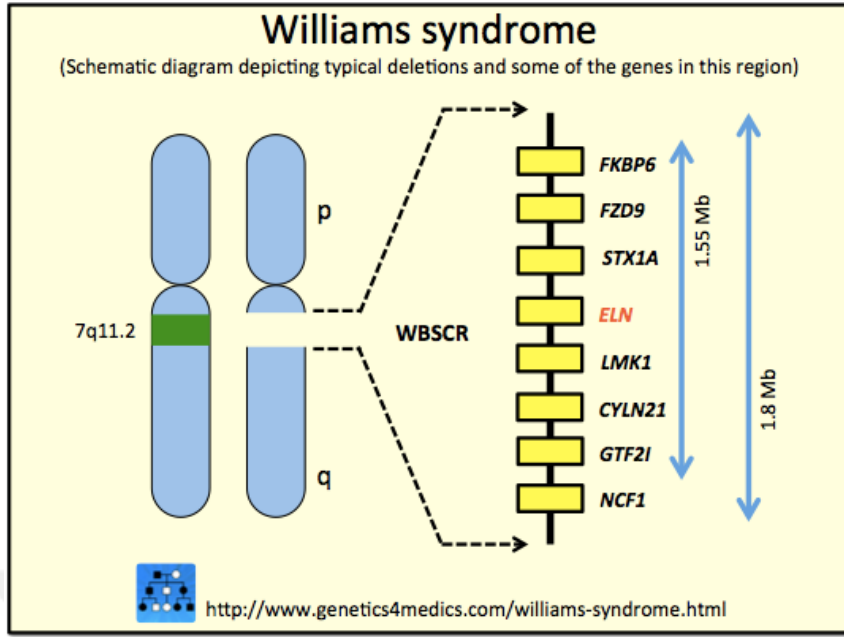
Genetik hastalıklara neden olan mutasyonlar genom mutasyonları, kromozom mutasyonları ve gen mutasyonları olarak 3 ana başlıkta değerlendirilmektedir. Kromozomal hastalıklar genetik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1). Kromozomlardaki yapı ve sayısal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2). Mikrodelesyon sendromları ise kromozom analizi ile saptanamayacak kadar küçük boyutlu submikroskopik kromozomal parça kopmalarıdır. Komşu genleri de etkilemesi nedeniyle ardışık gen sendromları olarak da adlandırılırlar. Mikrodelesyon kromozomlardaki submikroskopik parça kaybı sonucu ortaya çıkar. İlgili segmentin monozomisi ile sonuçlanan mikrodelesyonlar toplumda belirli sıklıkta görülen ve belirli fenotiplerle klinikte tanımlanabilen sendromlara yol açar. Williams sendromu multisistemik tutulum ile seyreden en bilinen mikrodelesyon sendromlarından biridir (3).

2.1.1. Tanımlama ve Tarihçe

Williams sendromu kromozom 7q11.23'de izlenen 26-28 geni içeren 1,5-1,8 milyon bazlık bir mikrodelesyon sendromudur (4). Bu bölgedeki hangi genlerin hangi fenotipik özelliklere neden olduğu kesin olarak bilinmese de, genlerin haplo yetmezliği sonucu ortaya çıkan bulgular sendromun özelliklerini belirlemektedir. WS'nin insidansı 1/7500-1/20000 arasında olup, ortalama sıklık 1/10000 olarak kabul edilmektedir (4, 5, 6, 7). WS, 1961 yılında, J.C.P. Williams ve arkadaşları tarafından üçü kız, biri erkek olan 7-12 yaşlarında dört hastada "SVAS, zihinsel yetersizlik, mavi iris, retinal damarlarda tortuosite ve özgün yüz görünümü" ile daha önce tanımlanmamış bir sendrom olarak yayınlanmıştır (8). 1962 yılında, A.J. Beuren ve arkadaşları bağımsız olarak SVAS, yüz görünümü ve zihinsel yetersizlik yanında diş anormallikleri ve PPS'si olan 11 yeni hasta tanımlamıştır (9). Bu yüzden sendromun adı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) başta olmak üzere bazı ülkelerde WS olarak anılırken, özellikle Avrupa ülkelerinde Williams-Beuren Sendromu olarak kullanılmaktadır. Hastalık her ikisi de kardiyolog olan bu iki yazar tarafından tanımlanmadan önce, 1952 yılında

Fanconi ve ark. tarafından idyopatik infantil hiperkalsemi başlığı altında yayınlanmış ve ilk defa 1964 yılında Garcia ve arkadaşları ise SVAS ve idyopatik infantil hiperkalseminin birbirine eşlik ettiğini göstermişlerdir. 1964 yılından bu yana dismorfoloji ve genetik kitaplarında WS tipik yüz görünümü, zihinsel yetersizlik ve PPS gibi konjenital kalp hastalıklarının eşlik ettiği bir klinik tablo olarak yer etmiştir (4,10, 11).

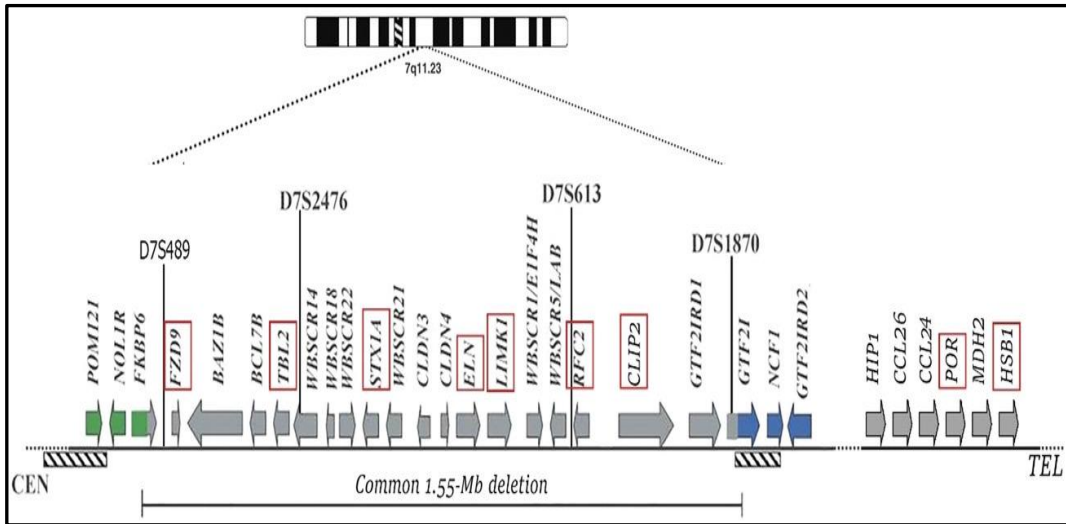
Hastalığın tanımlanmasında; 1964 yılından sonra, klinik tanı kriterleri kullanılmaya başlanmış ve sendromda; tipik yüz görünümü, SVAS, değişken derecelerde zihinsel yetersizlik, infantil hiperkalsemi, diş anomalileri ve aşırı arkadaş canlısı dışa dönük kişilik yapısı olduğu belirtilmiştir. Etyopatogeneze yönelik yapılan araştırmalarda, 1966 yılında yüksek doz D vitamini ile özgün kraniyofasiyal anomaliler ve SVAS arasında ilişki kurulmaya çalışılsa da 1990'lı yılların başında hastalığın teratojen maruziyeti ile ilişkili olmadığı aileden çocuğa geçen otozomal dominant kalıtıma örnek bir tablo olduğu gösterilmiştir (4, 12,13). Hastalığın tanımında klinik ölçütler olsa da, 1993 yılında Evart ve arkadaşlarının floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile kromozom 7q11.23 bölgesinde elastin genindeki mikrolelesyonu saptaması tanıda yeni bir dönemi başlatmıştır. 1993 yılından sonra, klinik olarak tanı konulan olgularda moleküler sitogenetik olarak tanı kesinleştirilmeye başlanmıştır. Olguların yaklaşık %99'unda delesyonu saptayabilen bu teknik, standart tanı yöntemi haline gelmiş ve prenatal tanının yolu açılmıştır (14, 15, 16).



Şekil 2.1. Williams sendromu kromozom delesyon bölgesi
(www.genetics4medics.com/williams-syndrome.html)

2.1.2. Genotip-Fenotip İlişkisi

Williams sendromunda kromozom 7q11.23'deki tekrarlayan 1.55 megabaz (Mb) ile 1.8 Mb'lık delesyon izlenmektedir. Delesyon bölgesindeki genler WS kliniğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17, 18).



Şekil 2.2. Williams sendromunda kromozom delesyon bölgesi ve içeriğindeki genler

(Annals of Human Genetics, Volume: 82, Issue: 6, Pages: 469-476, First published: 29 August 2018)

- ELN: Birçok dokuda yer alan elastik liflerin yapısal proteini olan elastinin sentezinde görevli olan gen bölgesidir. Bu genin delesyonu veya patojenik varyantları bağ dokusu hastalıklarına ve kardiyovasküler sorunlara neden olmaktadır (konjenital kutis laxa, WS'lu hastalarda SVAS gibi) (19).
- LIMK1: Beyinden lim kinaz 1 enziminin sentezinden sorumludur. Bu genin delesyonu hastalarda görsel-uzamsal algılamanın bozulmasına sebep olur. Bu kişilerde hareket, derinlik ve mesafe algısında sapmalar görülebilmektedir (19).
- GTF2I: Hücre çekirdeğinde indüklenebilir birçok fonksiyonu olan ve kalsiyum girişinin düzenleyicisi olarak rol alan transkripsiyon faktör II, I'i kodlar (20, 21). Zeka gelişimi üzerine negatif etki, kaygı bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu ve sosyal iletişim becerilerinde gerilik bu gende ortaya çıkan sorunlarla ilişkilendirilmiştir (22-26).
- STX1A: Nörotransmitter salınımı ve insülin sekresyonunda rol oynamaktadır. Williams sendromlu hastalarda saptanan diyabet hastalığında rolü olduğu düşünülmektedir (27, 28).
- BAZ1B: BAZ1B proteini kromotin düzenleyici komplekste yer almaktadır. Ayrıca D vitamini reseptörünü bağlayan proteinin bu özelliğinden dolayı WS'da izlenen hiperkalsemi de rol aldığı düşünülmektedir (29).
- CLIP2: Çoğunlukla beyinde aktif olan bu genin aracılığıyla salgılanan protein membran mikrotübülleri ile etkileşim halindedir. Bu gendeki kaybın WS hastalarda izlenilebilen serebeller anomaliler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (30).
- GTF2IRD1: Transkripsiyon faktör II, I'in parçası olan bu genin WS'daki kraniyofasial görünüm ile ilişkilendirilmiştir (31, 32)
- NCF1: NADPH oksidaz sisteminin bir parçası olan NCF1 proteinini kodlar. Williams sendromlu hastalarda NCF1 geni için hemizigosite HT riskini azaltmaktadır. Williams sendromlu hastaların yaklaşık %40'ında ise bu gen silinmektedir (33).

2.1.3. Williams Sendromu’nun Klinik Özellikleri

2.1.3.1. Kraniyofasiyal özellikler

Hastaların yüz görünimleri karakteristik olsa da, özellikle infantil dönemde bulgular daha siliktir ve yaş ilerledikçe bu tipik yüz görünümü belirginleşmektedir (3). En önemli fenotopik özellikleri; geniş alın, periorbital dolgunluk, iriste yıldız görünümü, bitemporal darlık, bulböz veya dolgun burun ucu, epikantus, basık burun kökü, kısa burun, yukarı kalkık burun delikleri, dolgun yanaklar, dolgun dudaklar, uzun filtrum, malar hipoplazi, geniş ağız, küçük-kısa ve aralıklı yerleşmiş dişler, küçük çene yapısı, mikrosefali, belirgin kulaklar şeklinde tanımlanabilir. Süt çocuklarında dolgun yanaklar ve düz yüz görünümü daha belirgin iken, yaş ilerleyince ergen ve erişkin dönemde yüz ve boyun daha uzun görünümündedir (4, 6, 14, 34).



Resim2.1. Williams Sendromu tanımlı olgularda kraniyofasiyal özellikler (AÜTF Pediatrik Genetik BD arşivinden)

2.1.3.2. Büyüme, gelişme ve gastrointestinal bulgular

Williams sendromlu çocuklarda postmatür doğum öyküsü sıktır ve doğum tartı ve boyları ortalamanın altındadır. Özellikle infantil dönemde, tekrarlayan kusma, gastroözefageal reflü (GÖR), yutma ve çiğneme zorluğu gibi beslenme problemleri sebebiyle büyüme gelişme geriliği belirginleşir. Dört aydan daha uzun sürebilen kolikler ve eşlik eden kabızlık, reflü ve hiperkalsemi büyüme ve kilo alımını zorlaştırmaktadır (4, 11, 14, 34). Morris ve arkadaşları tarafından yapılan

çalışmada, infantil dönemde hastaların %80'inde büyüme gelişme geriliği, %70'inde beslenme problemleri ve %70'inde uzamış kolikler saptanmıştır (35). Süt çocukluğu döneminde belirgin olan hipotonisite ve eklem gevşekliliğinden dolayı, boyun duruşu düzgün olmamakta ve dental maloklüzyon çiğneme ve yutma sorunlarına yol açabilmektedir (11).

Williams sendromlu çocukların büyüme özelliklerine bakıldığında; hastaların %25- 70'inde kadarında intrauterin büyüme geriliği vardır ve yaşamın ilk 2-4 yılında bu durum hem boy kısalığı hem de tartı geriliği ile devam eder. Ergenlik döneminde büyüme hızı artışları genellikle normalden 1-2 yıl erken olur (kızlarda 10, erkeklerde 13 yıl) ve menarş normalden daha erkendir (34, 36). Hastaların ergenlik dönemi sonundaki final boyları 3. persentilin altında olabilmektedir (11, 34).

Williams sendromlu çocuklarda yaşamının ilk bir senesinde konstipasyon, rektal prolapsus sık görülmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda iyi tanımlanmış bir diğer klinik tablo da çölyak hastalığıdır. Bu sebeple WS'lu hastalarda doku transglutaminaz taraması yapılması önerilmektedir (34). Konstipasyon erişkin dönemde %40 olguda devam eder ve zamanla divetriküloz ve divertikülitler sebep olabilmektedir. Ergen ve erişkin WS'li hastaların en önemli sorunlarından biride kronik karın ağrısıdır ve GÖR, peptik ülser, kolelitiazis, divertikülit, kabızlık ve gibi birçok sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (11, 34, 37).

2.1.3.3. Kardiyovasküler özellikler

Williams Sendromlu hastalarda 7. kromozom uzun kolundaki elastin genindeki delesyon sonrası ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlar morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri arasında yer almaktadır (4,6,14). En sık rastlanılan kardiyovasküler problem SVAS olup, PPS da ikinci sıklıkla izlenmektedir. Bu iki durumun dışında diğer kardiyovasküler anomaliler de (MVP, VSD, PDA, ASD, aort koarktasyonu renal arter stenozu, koroner arter stenozugibi) bu hastalarda sıklıkla görülmektedir. WS da görülen bir başka sorun ise sistemik hipertansiyondur ve yaklaşık olarak vakaların yarısında görülmektedir (3,10).

Williams sendromlu hastalar, özellikle sedasyon ve anestezi ortamında kardiyovasküler anomalileri nedeniyle miyokard iskemisi, akut hemodinamik

bozulma ve ani ölüm riski altındadır. Biventriküler çıkış yolu tıkanıklığı olan bireyler en büyük risk altındadır (6).

Williams sendromlu hastalarda ani ölüm oranı yıllık 1/1000 olup biventriküler çıkış yolu darlıkları ve koroner arter anomalileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

Supravalvuler aort stenozu

Supravalvar aort darlığı WS'lu hastalarda en sık izlenen kardiyovasküler anomali olup, hastaların yaklaşık %70'inde mevcuttur (4, 38). Çocuklarda saptanan SVAS olgularının yaklaşık %30-50'sini WS oluştururken, %20'sinde ise otozomal dominant kalıtılan elastin geni defekti ile ilişkili SVAS sendromu saptanmıştır (39, 40).

Williams sendromlu hastalarda elastin gen delesyonu, orta ve büyük arterlerin media tabakasında elastin azlığına neden olmaktadır. Böylece arterlerin media tabakasındaki düz kaslar hipertrofiye olur ve artmış kollajen deposu ve bozuk dizilim nedeniyle darlıklar meydana gelir (41). Özellikle aorta ve proksimal pulmoner arterler gibi büyük arterler, yüksek elastin içeriğine sahip olduğundan, tablodan daha çok etkilenmektedir (39, 40).

Periferik pulmoner stenoz

Periferik pulmoner stenoz, WS'lu hastaların yaklaşık yarısında görülür ve bu hastalarda ikinci sıklıkla görülen kardiyovasküler anomalidir (11, 14). İnfantil dönemde sıklığının %62'leri bulabildiği belirtilmiştir (42).

WS'lu hastalarda izlenen elastin gen delesyonu PPS gelişiminden esas sorumlu olan etken olarak kabul edilmektedir (40). Histopatolojik incelemede pulmoner arterdeki tunika intima da proliferasyon, tunika media da displazi, hipertrofi, fibrozis ve düzensiz dizilmiş düz kas hücreleri görülmekte olup, SVAS patolojisine benzer bir görünüm izlenmektedir (40, 43).

Hipertansiyon

Hipertansiyon hastaların yaklaşık yarısında görülen bir problem olup, sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (11, 14). Hipertansiyonun WS'lu hastalardaki sıklığına

yönelik yapılan çalışmalarda hastaların yaş farklılıkları, metodolojik farklılıklar gibi sebeplerden dolayı farklı sonuçlar bildirmekte ve HT sıklığı %5-70 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (44). Hipertansiyonun etyopatogenezi net olarak anlaşılamamış olup ve çoğu vakada neden idiyoPATİktir (4, 38).

Williams Sendromlu hastalarda izlenen HT'nun sebebine yönelik yapılan araştırmalarda az sayıda olguda renal arter darlığı, diffüz aortik daralma ve/veya aort koarktasyonu saptanmıştır (38, 44). Kimi çalışmalarda infantil hiperkalseminin HT'a sebep olduğu iddia edilse de, buna yönelik kanıtlanmış kesin veri bulunmamaktadır (45). Hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise intravasküler ultrasonografi değerlendirmesi yapılanların arteriyel duvar kalınlığı artmış olanlarda arter yatağındaki komPliYansın azalacağı, bu durumun ise HT ile sonlanabileceği belirtilmiştir (46). Ayrıca WS'lu hastalarda azalan elastin varlığı nedeniyle bu hastalarda ortaya çıkan vasküler yapılardaki düz kas hipertrofisinde artma ve tunika mediadaki duvar kalınlık artışı HT gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak bu değişiklikler olmadan da HT'ü olan hastalar da olması nedeniyle WS'lu hastalardaki HT'un sebebini bu durumda net olarak ortaya koyamamaktadır (38, 44).

2.1.3.4. Nörolojik bulgular, bilişsel ve davranışsal özellikler

Williams sendromunda farklı derecelerde zihinsel yetersizlik, karakteristik bilişsel ve davranışsal özellikler vardır. Olguların %75'inde bilişsel, motor ve dil gelişiminde gerilik, hemen tamamında zihinsel yetersizlik söz konusudur (11, 14, 47).

Williams sendromunda infantil dönemde hipotoni, eklem gevşekliğı, hiper refleksi ve net olarak anlamlandırılmayan irritabilite egemendir. Bir yaşından sonra irritabilite ve kusmalar azalmaya başlayarak, klinik durumda hafif düzelme olur. Artan yaşla birlikte hipotonisite azalarak ortadan kalkar ve çocukların yaklaşık üçte birinde, erişkinlerinse %85'inde hipertonisite gelişir. Bu hipertonisiteden tüm eklemler etkilenebilir ve yaşla birlikte kontraktürler gelişerek yürüyüş problemlerine neden olabilir. Hastaların yaklaşık %35'inde mikrosefali saptanabilmektedir (16, 30). Nadir olgular dışında epilepsi hastalarda tipik bir bulgu değildir (4,11, 34, 47, 48).

Zeka ve nöromotor aktivite değerlendirmesinde sıklıkla bütün basamaklarda gerileme vardır. Konuşma ve yürümede belirgin bir gerilik mevcuttur; ilk kelime ve ilk adımlama yaklaşık iki yaş civarında olur. Zeka geriliği değişmez bulgulardan birisi olmakla birlikte genellikle hafif-orta düzeydedir. Hastalarda ortalama IQ skoru 50-60 olup, 40-100 arasında değişebilmektedir (47, 48, 49). Dil gelişimindeki gecikmeyi takiben ilerleyen zamanlarda hastalarda görülen aşırı konuşma önemli özelliklerdendir (47, 49).

Karakter ve davranışsal açıdan arkadaş canlısı tutumları, yüksek sosyal ve sempatik tavırları ile tipik özelliklere sahiptirler. Bunun yanında aşırı korku ve anksiyete sahibi olabilirler ve erişkin dönemde hastaların %80'inde aşırı anksiyete belirginleşir. Özellikle geç çocukluk, ergenlik ve erişkin dönemlerde hastaların %50-90'ında anksiyete bozukluğu, fobi, dikkat eksikliği ve hiper aktivite ortaya çıkmaktadır (36,47).

Hastaların karakteristik özelliklerinden biride müzikten hoşlanmalarıdır. Bununla paradoks gibi görünen bir diğer özellikte bazı seslere karşı aşırı duyarlılık (hiperakuzi) halidir. Özellikle gök gürültüsü gibi sesler ile mekanik seslerden (elektrikli ev aletleri sesleri) aşırı rahatsız olabilirler (4, 48, 49, 50). Uyku bozukluğu sıktır, ergen ve erişkin WS'lu hastaların önemli bir kısmında uykuya dalma ve uykuyu sürdürme ile ilgili güçlükler söz konusudur. Gece uykuları bozuk olduğundan hastaların bir kısmı gün içinde sürekli uykulu dolaşırlar (34, 51, 52).

2.1.3.5. Endokrinolojik özellikler

Williams sendromu tanımlandığı dönemde özellikle infantil dönemdeki hiperkalsemi ile ilişkilendirilmiş olsa da yakın zamanda yapılan çalışmalar bu hastalarda subklinik hipotiroidinin ve diyabetinde sık olarak görüldüğünü ortaya koymaktadır (4).

Hiperkalsemi

Hastaların yarısına yakın bir kısmında hayatının herhangi bir döneminde yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi saptandığı bildirilmektedir. Hiperkalsemi en sık infantil dönemde görülmektedir. Hiperkalseminin sebebini ortaya koymak için pek çok çalışma yapılmış olsa da henüz etyopatogenezi net bir şekilde açıklayabilecek

bir durum ortaya konulamamıştır. Çalışmaların bir kısmı bu hastalarda kalsiyum ve D vitamini arasındaki ilişki üzerine yapılmıştır. Her ne kadar bu hastalarda artmış D vitamini duyarlılığı olduğu iddia edilse de yapılan çalışmalarda söz konusu durum henüz kanıtlanamamıştır (4). Hiperkalsemi genellikle hafiftir ve kan kalsiyum düzeyi 11,5 mg/dL'nin hafif üstündedir. Hastalarda kimi zaman herhangi bir semptom görülmemekle birlikte kimi zamanda irritabilite, hipotoni, iştah azalması ve kabızlık gibi özgün olmayan semptomlar izlenebilir. Hiperkalsemi infantil dönemde daha sık görülmekle birlikte bu hastalarda hayatın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilmekte hatta erişkin dönemde hastaların yaklaşık %30'unda hiperkalsiüri eşlik etmektedir (4,11, 37). Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda hiperkalsemi ile ilişkisi olan nefrokalsinozis ender görülmekte olup ve renal ultrasonografi çalışmalarında %5-10'dan daha azdır (53).

Tiroid hormon bozuklukları

Williams sendromlu hastaların yapılan kontrol tetkiklerinde subklinik hipotiroidi saptanabilmekte olup bu durum ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklığı %15-30 arasında olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastalarda klinik olarak hipotiroidi nadir olarak gözlenmektedir ve hastaların büyük çoğunluğunda tiroid otoantikörleri negatif olarak saptanmıştır (4, 11, 54).

Diyabetes mellitus

Williams sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda bozulmuş glukoz toleransının sıkça görüldüğü ve erişkin hasta grubunda diyabet sıklığının %15 oranında olduğu saptanmıştır (6, 11). Bu hastalarda obezite, diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı için bir risk oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25'in üzerinde olan WS'lu hastaların çoğunda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkabilmektedir (4).

2.1.3.6. Genitoüriner sistem özellikleri

Williams sendromlu hastalarda pollaküri şikayeti sık görülmekte olup yaş ile birlikte bu oran %60'a kadar çıkabilmektedir. Altta yatan sebebe yönelik yapılan incelemelerde mesane kapasitesinde azalma, detrüör kas hiperaktivitesi

ve hiperkalsiüri gibi multifaktöriyel sorunlarla karşılaşmaktadır (11). Hastaların takiplerinde renal anomali ve nefrokasinozis de karşılaşılan problemlerin arasında yer almaktadır. En sık görülen renal anomaliler; tek taraflı renal agenezi, küçük böbrekler, çift böbrek ve ektopik böbrektir (11, 55).

2.1.3.7. Oküler bulgular

Williams sendromlu hastalarda oküler problemler de izlenilmektedir. Diğer çocukluk yaş grubundaki hastalarda olduğu gibi WS'de da oküler problemler zeka gelişimine olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sebeple hastaların oküler hastalıklar açısından takip ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Strabismus en sık gözüken problemlerden biri olup özellikle infant dönemdeki hastaların %50'sini etkilemektedir. Müdahale edilmediğinde binoküler görmeyi bozabildiğinden, erken müdahale edilmeli ve gecikmiş olgularda cerrahi denenmelidir (4, 11). En sık görülen kırma kusuru ise hipermetropi olup, %50'ye yakın olguda izlenilmektedir. WS'lu hastaların %70'inde görülen göz tutulumlarından birisi de iris stromasındaki hipoplazi kaynaklı irisin dantel/yıldızvari görünümüdür (11, 35, 48, 56).

2.1.3.8. Dental bulgular

Williams sendromlu hastalarda infantil dönemde beslenme problemlerine yol açabilmesi nedeniyle önemli olan diş ve çene sorunları da mevcuttur. En sık görülen dental problemler; küçük dişler (%95), maloklüzyon (%85), ayrık dişler (%50), diş minesini hipoplazisi (%15) ve dişlerin erken kaybı (%10) olarak sıralanabilir (11,57).

2.1.3.9. Kas - iskelet sistemi özellikleri

Williams sendromlu hastalarda infantil dönemde eklem gevşekliği çok sık görülen (%90) bulgulardan biridir. Eklem gevşekliği eklem stabilitesinin sağlanamamasına sebep olmaktadır. Bu durumda yürümede gecikmeye yol açar. Hastalarda yaşla birlikte bacak ağrıları gelişmektedir. İleri yaşlarda aşıl tendonunda ve hamstring kaslarında sertleşme belirginleşerek duruş ve yürüyüş bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %10'unda gelişen radio-ulnar sinostoz

önkolun supinasyonunu engellemekte ve genellikle cerrahi tedaviye direnç göstermektedir (11). Çalışmalarda çocuk hastaların %50'sinde, erişkinlerin ise yaklaşık %90'ında alt ekstremitelerde kontraktürler gelişmekte ve yürüyüş paterni etkilenmektedir (46). Diğer önemli kas-iskelet sistemi sorunları ise skolyoz (%20), kifoz (%20), lomber lordoz artışı (%20), halluks valgus (%75), 5. parmakta klinodaktili olarak sıralanabilir. Hastalarda saptanmış olunan bu kas iskelet deformitelerinin birçoğunun elastin gen delesyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11, 34, 35, 37).

2.1.4. Williams Sendromunun Tanısal Değerlendirilmesi

2.1.4.1. Tanı

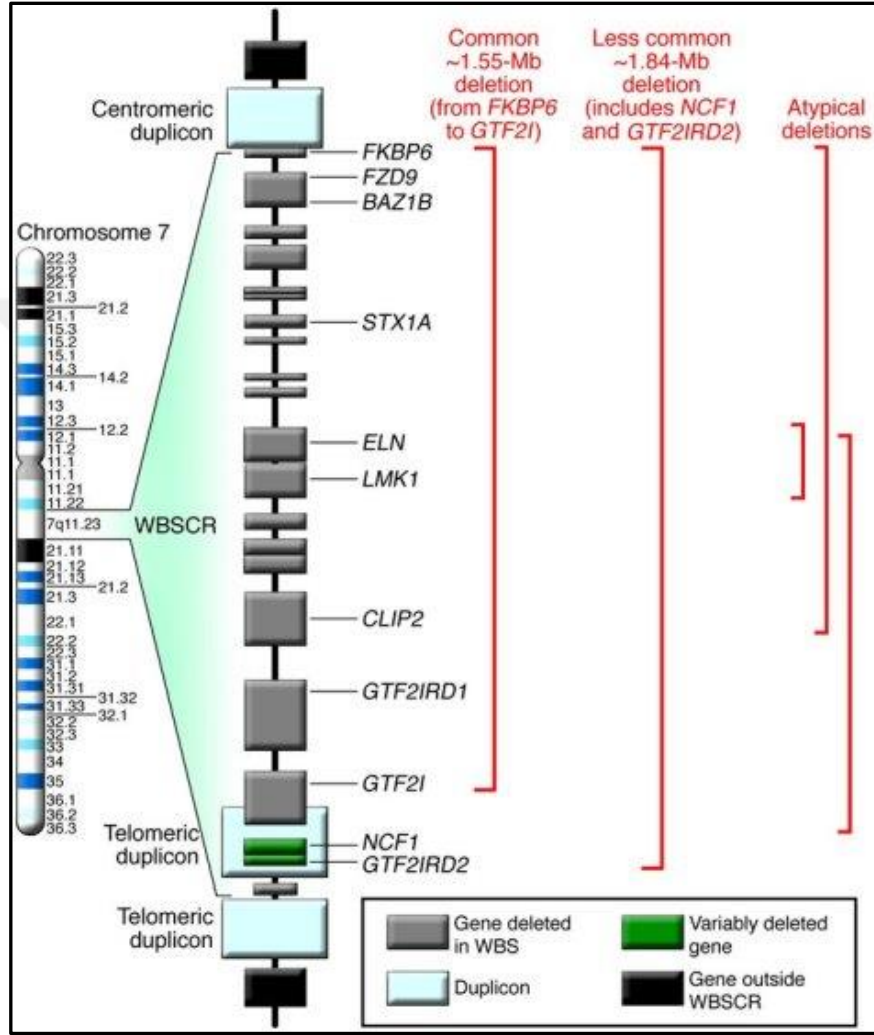
Williams sendromu fenotipik olarak çeşitlilik göstermekle birlikte klinik olarak tek başına tanı koydurucu bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Hastalarda WS'a yönelik şüphe olması halinde multi sistem değerlendirmenin yapılması gerekmektedir.

Williams sendromlu hastalarda SVAS ve PPS sık görülmekte olan kardiovasküler anomlilerden olup, hastalarda kendine has tipik yüz görünümü (elf yüzü), bağ dokusu anomalileri (kaba ses, inguinal herni, hipermobilité vb), entelektüel kapasitede azalma da sık görülen bulgulardandır. Kendine has aşırı arkadaş canlısı karakter özellikleri bulunan bu hastalarda büyüme problemleri ve endokrin anomaliler de (hiperkalsemi, hipotiroidi, puberte prekoks gibi) sıklıkla eşlik etmektedir.

Williams sendromunun tanısı kromozom 7q11.23'deki 1.55-1.8 Mb büyüklüğündeki heterozigot mikrodelsiyonun saptanması ile konulmaktadır. Delsiyon bölgesindeki gen lokusları arasında ELN geni gibi sıklıkla kaybı izlenen gen defektleri saptanmasına karşın herhangi bir genin tek başına kaybı ile WS kliniği açıklanamamaktadır.

Williams sendromlu hastalarda kromozom delesyon bölgesinin ve etkilenen genlerin saptanmasında kromozomal mikro array yöntemi ve delesyon bölgesinin analizi için FISH yöntemi kullanılmaktadır. Kromozomal mikro array yönteminde oligonükleotid dizileri veya SNP genotip dizinleri kullanılarak hastalarda tekrarlayan delesyon bölgelerinin saptanması amaçlanmaktadır. Bu işlemd

delesyon bölgesinin boyutunun saptanması 7q11.23 bölgedeki kullanılan problemlerin yoğunluğu ile ilişkilidir. FISH yöntemi mikroyarray yöntemine ulaşamadığı durumlarda delesyon bölgesinin değerlendirilmesi için daha çok kullanılmaktadır (19).



Şekil 2.3. Williams sendromundaki delesyon bölgesi. Kırmızı ile gösterilen alanlar delesyondan etkilenme olasılığı olan gen dizilimlerini göstermekte (4)

Birçok sistem ve organı etkilemekte olan WS'nun saptanmasına yönelik multi sistem tarama takip gerekmektedir:

1. Kardiyovasküler değerlendirmede; yapısal anomalilerin saptanması için ekokardiyografi, hipertansiyona yönelik dört ekstremiteden tansiyon ölçümü, elektrokardiyografi değerlendirmesinin yapılması,

2. Üriner sistem anomalilerinin saptanmasına yönelik ultrasonografi değerlendirmesi,
3. Böbrek fonksiyon değerlendirmesinin yapılması, takip edilmesi için serum kreatinin düzeylerinin takibi,
4. Özellikle infantil dönemde hiperkalseminin saptanması ve takibi açısından serum kalsiyum düzeyinin ölçümü,
5. Tiroid hastalıklarının saptanması ve takibine yönelik serum TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinin ölçümü,
6. Strabismus ve retinal venlerdeki tortuositeye yönelik oftalmolojik değerlendirmenin yapılması,
7. Hiperkalsiüriye yönelik idrar analizinin yapılması, spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranının değerlendirilmesi,
8. Hiperkalsiüri saptanan hastalarda nefrokalsinozise yönelik ultrasonografi değerlendirmesinin yapılması,
9. Hastalarda hiperkalsemi mevcutsa osteosklerozis açısından radiografi ile kemik taramasının yapılması
10. Sitogenetik çalışmalar: kromozom 7q11.23 lokusunu ve diğer sitogenetik anomalilerin saptanmasına yönelik
11. Mikro array, FISH gibi sitogenetik analiz yöntemlerinin kullanılması (19, 58).

2.1.4.2. Ayırıcı Tanı

Williams sendromunu gelişim geriliği, dikkat eksikliği bozukluğu, konjenital kalp hastalığı, boy kısalığı ya da tipik yüz görünümü olan diğer sendromlardan ayırt etmek gerekmektedir. Bu sendromlar arasında Noonan sendromu, DiGeorge sendromu, Smith- Magenis sendromu, Kabuki sendromu ve fetal alkol sendromu yer almaktadır (19).

Tablo 2.1. Williams sendromunda ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar (19)

Hastalık	Gen	Genetik Aktarım	Sık Görülen Konjenital Kalp Hastalığı	Yüz Görünümü	Ek Özellik
Williams Sendromu	ELN STX1A BAZ1B CLIP2 GTF2I LIMK1 GTF2IRD1 NCF1	OD	Supravalvular Aort Stenozu	• İriste Yıldız Görünümü • Geniş Ağız • Belirgin Kulak	• Hiperkalsemi • Kaba ses • Aşırı arkadaş canlısı kişilik
Noonan Sendromu	PTPN11 SOS1 RAF1 RIT1 KRAS NRAS BRAF MAP2K1	OD	Pulmoner Stenoz	• Geniş Göz Yapısı • Düşük Kulak • Derin Filtrum	• Yele Boyun • Göğüs kafesi Deformitesi • Lenfatik displazi • Ayrık göğüs uçları
DiGeorge Sendromu	DGCR	OD	Kotrunkal kardiak defekt	• Hipoplastik ala naşi • Küçük Kulak Yapısı	• Hipokalsemi • İmmün Yetmezlik • Palatal Kemik Deformitesi
Smith-Magenis Sendromu	RAI1	De novo	Septal Defekt	• İris Displazisi • Kısa derin Filtrum • Yukarı Kalkık Palpebral Fissürler	• Kendine zarar vermeye eğilim • Kaba Ses
Kabuki Sendromu	KMT2D KDM6A	OD X-linked	Aort Koarktasyonu	• Uzun Palpebral Fissürler • Belirgin Kulak	• Vertebral Anomaliler • Yarı Damak-Dudak
Fetal Alkol Sendromu			Septal Defekt	• Kısa Palpebral Fissür • Düz Filtrum • Küçük Kulak	Disinhibited Behavior?

Williams sendromunda izlenen mutasyon bölgesindeki genler ile ilişkili olan başka hastalıklarda bulunmaktadır. Hastalığın ayırıcı tanısında bunlara da dikkat etmek gerekmektedir.

1. *Otozomal Dominant Kutis Laksa*: ELN geni ile ilişkili olarak frameshift mutasyonu izlenen bu hastalıkta elastik bağ dokusu etkilenmektedir (59, 60).
2. *Otozomal Resesif Kutis Laksa*: ELN geni ekson 12'deki homozigot resesif patolojik mutasyon ile ilişkilendirilmiştir (61).
3. *Otozomal Dominant SVAS*: ELN geninde mutasyon veya bu gen bölgesinin kendi içindeki delesyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant SVAS'a sahip olan bireylerde tipik olarak sadece bağ dokusu rahatsızlıkları bulunmaktadır (62-65).
4. *Otozomal Dominant 'SVAS plus'*: ELN genini ve diğer gen bölgelerini de içermekte olan WBSCR'deki delesyon sonucu ortaya çıkar. Bu kısıtlı gen bölgesindeki delesyonu içeren hastalarda WS'dan ziyade SVAS daha sık görülmektedir. Bu hastaların bir kısmının fenotipik olarak görünümü WS'ünü andırmaktadır (64, 66).
5. *7q11.23 duplikasyon sendromu*: Williams sendromunda sıklıkla görülen 1.5 Mb büyüklüğündeki delesyon bölgesinin duplikasyonu sonucu ortaya çıkar. Makrosefali, belirgin alın yapısı, düz kaş yapısı, yüksek damak, yüz yapısında asimetri, kısa filtrum ve mikrognati bu hastaların fenotipik özelliklerindendir. En belirgin özelliği konuşma güçlüğü olan bu hastaların çoğunda hiperaktivite ve dikkat eksikliği sendromu ve /veya anksiyete izlenmektedir. Hastaların büyük bir kısmı tek ayaküstü durma ve tandem yürüyüşü uygulaması sırasında zorlanmaktadır (67, 68, 69,70).

2.1.5. Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık bireylere ve ailelere genetik bozuklukların doğası ve etkileri hakkında bilgi vermek tıbbi ve kişisel kararlar almaları konusunda yardımcı olma sürecidir.

Williams sendromunun otozomal dominant genetik geçişi söz konusu olsa da çoğunlukla delesyon de novo olarak ortaya çıkmaktadır.

Hastaların ebeveynlerinde çoğunlukla mutasyon saptanmamıştır. Bu nedenle ebeveynler de WS klinik bulgularının yokluğunda 7q11.23 del saptanmasına yönelik test yapılması önerilmemektedir. Ancak ebeveynlerden birinin etkilenmesi durumunda hastanın kardeşlerinde riskin %50 olduğu bilinmektedir. Ebeveynlerde risk izlenmediği durumlarda da kardeşlerde riskin normal popülasyona göre bir miktar arttığı (gonadal mozaiklik) saptanmıştır. Williams sendromlu ebeveynlerden çocuğa hastalıkla ilgili gen aktarımının da olduğu saptanmıştır (13, 71, 72).

Ailesinde WS tanılı hasta olduğu durumlarda hastalık ile ilgili riskin belirlenmesinde en uygun zaman gebelik öncesi olarak bildirilmektedir. Eşlerden birinde 7q11.23 delesyonu saptanmış veya ailenin daha önceki çocuklarından WS tanısı olan annelerin hamilelikleri sırasında da WS riski artmış olduğu için prenatal tanı testleri önerilmektedir (19).

2.2. Kemik Dokusunun Yapısal Değerlendirilmesi

Kemik dokusu embriyolojik dönemde mezodermden köken alan yapılardan biridir. Kemik doku İki farklı mekanizma ile oluşur. Mezenkimal dokuda membranöz bir kılıf içinde başlayan sürece intramembranöz kemikleşme denir. Kafatası, skapula ve sternum gibi yassı kemikler bu şekilde oluşur (74, 75). Mezodermden gelişen kıkırdak dokunun mineralizasyonu ile olan kemikleşmeye de intrakartilaginöz kemikleşme denir. Uzun ve kısa tübüler kemikler bu şekilde oluşur (74, 75).

Tüm kemiklerin etrafı periost adı verilen bağdoku kaynaklı bir zar ile çevrilidir. Periost iskelet sistemindeki diğer yapıların (kas ve bağ dokusunun) kemiğe tutunmasını sağlar. Periost kemiğin sinirsel iletiminden sorumlu olan sinir uçları yönünden zengindir. Bu özelliklerinin yanı sıra içeriğindeki inorganik maddelerinin (kalsiyum, fosfor gibi) vücut için gerekliliği halinde dolaşıma verilmesi ve içerdiği yoğun damar ağı sayesinde metabolizmada da aktif rol oynamaktadır (73, 75, 76).

Kemik doku, organik maddeler (%30-40) ve inorganik maddelerden (%60-70) oluşmaktadır. Kemiğin yapısındaki organik maddeler kemiğe esneklik kazandırırken inorganik maddeler ise sertlik kazandırmaktadır. İçeriğindeki organik

maddelerin %90'ı kollajen %10'u non-kollajen olan proteinlerden (heparan sülfat, dermatan sülfat gibi proteoglikanlar ve osteopontin, trombopontin, alkale fosfataz, glikoproteinler gibi özelleşmiş proteinler) meydana gelmektedir. İnorganik kısım ise kalsiyum fosfat (CaPO_4) (%85), kalsiyum karbonat (CaCO_3) (%10), magnezyum fosfat (MgPO_4) (%1,5), kalsiyum florür (CaF_4), kalsiyum klorür (CaCl) ve alkali tuzlardan oluşur. Kemik dokuda ayrıca osteoprogenitör, osteoblast, osteosit ve osteoklast isimli özelleşmiş hücreler de vardır (74, 75, 76).

Tablo 2.2. Kemik dokunun non-kollagen proteinleri ve inorganik içeriği (74)

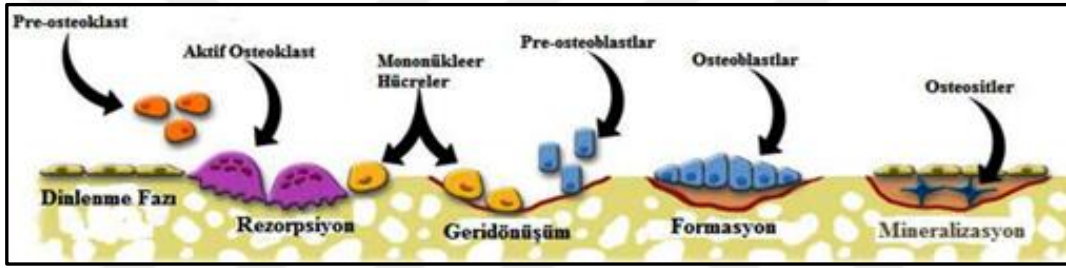
Kemik Doku Non-Kollajen Proteinler	Kemik Doku İnorganik Kısım
1. Proteoglikanlar - Dermatan sülfat - Heparan sülfat 2. Glikoproteinler - Osteopontin - Trombopontin - Alkale fosfataz - Osteonektin 3. Kemik Siyalo Protein - Matriks Gla Protein (MGP) - Osteokalsin	1. Kalsiyum fosfat (CaPO_4) 2. Kalsiyum karbonat (CaCO_3) 3. Magnezyum fosfat (MgPO_4) 4. Kalsiyum florür (CaF_4) 5. Kalsiyum klorür (CaCl)

2.2.1. Kemik Metabolizması

Sağlıklı bir kişide kemik doku metabolik olarak aktif olup oluşumu ve sürekliliği modelling (düzenlenme) ve remodelling (yeniden düzenlenme) ile sağlanır. Kemik dokunun normal yapı ve fonksiyonlarına ulaşabilmesi için sürekli olarak bu faktörlerin etkisi altında olması gerekmektedir. Modelling-düzenleme olarak adlandırılan durum kemik dokudaki bir yandan yapım süreci işlerken bir yandan da yıkım sürecinin işlemesi iken remodelling-yeniden düzenleme ise olgun kemik dokudaki yaşlanan hücrelerin yerini genç hücrelerin almasıdır. Kemik hastalıklarının büyük bir kısmı bu düzenleme sürecindeki dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir (78). Klinik pratikte en sık karşılaşılan remodelling kusuru osteoporozdur. Çocukluk yaş grubunda ise remodelling kusurları problemleri kemik metabolizması hastalıkları olarak çıkmaktadır (77).

1990 yılında Frost ve ark. tarafından ilk defa tanımlanan remodelling sürecinde osteoklastlar ve osteoblastlar bir arada çalışırlar. Remodelling birbirini takip eden dört farklı süreçten meydana gelir. Bunlar aktivasyon fazı, rezorbsiyon fazı, geri dönüşüm fazı, formasyon fazıdır (79). Remodelling sürecinin

gerçekleşeceği kemik bölgesine osteoklastların çağırılması ve osteoklastların bu bölgeye göçü aktivasyon fazı olarak adlandırılır (80). Rezorbsiyon fazında osteoblast ve osteoklastlardan oluşan temel çok hücreli birim tarafından kemik yüzeyinde oyuklar oluşturulur. Sonrasında osteoklastlar tarafından bu bölge osteoblastlar için uygun olacak şekilde düzenlenir. Ardından osteoblastlar bu bölgeye gelip non-kollajenproteinleri (glukozaminoglikanlar ve proteoglikanlar) sentezler. Sentezlenen bu geçici matriks kollajenden fakirdir (80). Sonraki süreçte rezorbe edilen bölgenin yüzeyi osteoblastlar tarafından sentezlenen glikoproteinler ile örtülür. Rezorbsiyon bölgesinin sınırları non-kollajen protein ile işaretlenir. Bu süreçte geri dönüşüm fazı olarak adlandırılır (81). Son olarak formasyon fazında osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler ve ardından osteositlere dönüşürler (82).



Şekil 2.4. Kemik dokuda remodelling süreci (The Orthopaedic Knowledge Network)

2.3. Kalsiyum Metabolizması

2.3.1. Kalsiyum Dağılımı

Organizma anlık kalsiyum dengesini bağırsaklardan emilim, böbreklerden geri emilim ve kemik metabolizması (kemik yapım yıkımı) olmak üzere üç yoldan sağlamaktadır. Bu denge temel olarak PTH, kalsitonin, 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D], iyonize kalsiyum düzeyleri ve bunların bağırsak, böbrek ve kemik dokudaki reseptörleri aracılığı ile sağlanır (83).

Kalsiyumun iyonize hali ve organizmadaki diğer maddelerle oluşturmuş olduğu kompleks maddeler birçok biyolojik fonksiyonda aktif olarak görev almaktadır. Bunların içinden de en önemli görev aldığı yerlerden birisi kemik dokunun mineralizasyonudur. Vücuttaki kalsiyumun büyük bir kısmı iskelet sisteminde kalsiyum-fosfat olarak hidroksiapatit kristalleri şeklinde yer almaktadır. Bu oluşum kemik dokuya iki temel şekilde katkı sağlamaktadır: kemiğin sağlamlık kazandırarak ve organizmanın kalsiyum ihtiyacını yönelik depo olarak (84).

Kemik dışı kalsiyum vücuttaki toplam kalsiyumun %1'inden azını oluşturmakla birlikte çeşitli kalsiyum depoları ile sürekli olarak değişim halindedir. Hücre içi ve hücre dışı sinyalde, sinapslarda uyarı iletiminde ve kas kasılması gibi birçok temel olay da görev almaktadır (85, 86). Sağlıklı bireylerde serum kalsiyum düzeyi yaklaşık olarak 8.8 ile 10.4 arasında korunur. Serum kalsiyumu serbest iyonlar (%51), protein (%40) ile bağlı olarak ve iyonik komplekslerden (%9) oluşmaktadır. İyonlaşmamış kalsiyum hem hücre içi hem de hücre dışında proteinlere ve anyonlara bağlı olarak bulunur. Ana kalsiyum bağlayıcı proteinler; hücre dışında albumin ve globulin iken hücre içinde ise kalmodulindir. Serumdaki temel iyonik kompleksler ise kalsiyum-fosfat, kalsiyum-karbonat ve kalsiyum-oksalattır (87).

2.3.2. Vücut Kalsiyumunun Düzenlenmesi

Organizmadaki kalsiyum dengesi vücuttaki kalsiyum depoları tarafından günler, haftalar hatta aylarca korunabilir. Organizma bunu bağırsaktan kalsiyum emimi ve böbrek, bağırsak hatta salgı bezlerinden kalsiyum atılımının ana kalsiyum deposu olan kemik doku üzerine oluşturduğu etkiler ile sağlar.

Uzun dönem yapılan kemik mineral yoğunluğunun ölçümleri vücuttaki kalsiyum dengesindeki değişiklikler hakkında bilgi verir. Ancak yapılan bu ölçümler bu dengenin hangi mekanizmalar ile sağlandığını göstermez. Bunun için bireylerin kalsiyum metabolizmasında etkin olarak rol alan yapıların ve bunların ne şekilde etki ettikleri değerlendirilmelidir (89).

Organizmada kalsiyum dengesi bağırsak, böbrek ve kemik dokuya etki eden hormonal bir sistem ile düzenlenmektedir. Bunun için temel de hormonlar ve reseptörleri görev almaktadır: PTH ve PTH reseptörü, 1,25 (OH)₂D ve vitamin D reseptörü (VDR) (90, 91). Ayrıca serumdaki iyonize kalsiyum ve kalsiyum duyarlı reseptörlerde (CaR) doğrudan kalsiyum dengesinin sağlanmasında rol almaktadır (92).

Serum kalsiyum seviyesi sürekli olarak bir dengede tutulması gerekmektedir. Organizmada oluşabilecek kalsiyum ihtiyacı ya da kalsiyum fazlalığı gibi durumlara kısa sürede yanıt verilmelidir. Kalsiyum seviyesindeki azalma paratiroid bezindeki CaR i inaktive ederek PTH da artışa sebep olur. PTH hormon salgısındaki

artış böbrekte tübüler kalsiyum geri emilimini ve kemik dokudan kalsiyum salınımı artırır. PTH böbreklerde ayrıca 1,25(OH)₂D salgılanmasını artırır. Artan 1,25(OH)₂D bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırırken paratiroid bezinden PTH salınımı ve kemik dokudan kalsiyum salınımını azaltılır. Kalsiyum seviyesindeki düşüşe verilen yanıt bu şekilde oluşturulan negatif feed back ile dengelenmektedir. Ayrıca serum kalsiyumundaki azalmanın kendisi de böbreklerdeki CaR'e etki ederek kalsiyum geri emilimini arttırdığı, hem de PTH'un böbrekteki etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir. Serum kalsiyum seviyesinde artış olması durumunda da buradaki durumun tersi geçerlidir (88).

2.4. Fosfor Metabolizması

Vücuttaki fosfor dengesi de kalsiyum gibi temel olarak böbrek, bağırsak kemik doku tarafından korunur. Diğer yandan ikisi arasında birkaç farklılık bulunmaktadır: Gıdalardaki fosforun gıdaların içerdiği protein ile paralel olması nedeniyle temini kısıtlı sayıda gıda da yer alan kalsiyuma kıyasla daha kolaylaşmaktadır. Ayrıca fosforun bağırsaklardan emilimi de kalsiyuma kıyasla daha kolay olmaktadır. Bu yüzden beslenme kaynaklı fosfor düşüklüğü nadiren görülmektedir (88).

Kalsiyumun aksine serum fosfat seviyesini algılayan bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. Serum fosfat konsantrasyonundaki değişiklikler fizyolojik aralığının geniş olması nedeniyle kolayca tolere edilir. Serum fosfat ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) konsantrasyonları arasındaki doz yanıtı, kalsiyum ve düzenleyici hormonları arasındaki dozdan çok daha hızlıdır.

Vücuttaki fosfat dengesini sağlayan temelde iki hormon bulunmaktadır: FGF-23 ve PTH. Serum fosfatındaki artış kemik dokudan FGF-23 sekresyonunu uyarır; artan FGF-23 böbreklerdeki proksimal tübüllerde sodyum /fosfor iyon kanalı (Na/Pi) taşıyıcı sistemini uyararak fosfat geri emilimini azaltır.

Kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol alan PTH fosfor metabolizmasında da etkin bir role sahiptir. Böbreklerdeki Na / Pi taşıyıcılarına etki eden PTH'ın serum düzeyinin artması böbreklerden fosfat geri emilimini ve serum fosfatını azaltırken, PTH'ın azalması böbreklerden fosfat geri emilimini ve serum fosfatı artırır (93).

2.5. Vitamin D

D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta, üretilmekte ve hormon olarak anılmaktadır. Steroid yapıda olup, diğer hormonlar gibi etki etmektedir. Kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine etki edip; vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizmasında düzenleyici olarak yer alır. Eksikliğinde çocuklarda rikets, erişkinde ise osteomalazi veya osteoporoz gibi hastalıklar görülebilmektedir (94).

D vitamini kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olarak da adlandırılmaktadır. Yumurta, balık, süt, soğan, maydanoz, karaciğer ve mantar gibi gıdalar D vitamini içermektedir. Anne sütü ve inek sütünde de bir miktar D vitamini bulunmaktadır. Yağsız sütte D vitamini bulunmamaktadır. Günlük D vitamini ihtiyacını karşılamak için tüketilen gıdalar yeterli olmayabilir (95). Bu eksiklik güneş ışığı ile deriden D vitamini üretilerek karşılanabilmektedir. Yeterli miktarda ve uygun şekilde gün ışığına maruz kalan deri ile günlük D vitamini miktarının %90-95'i sağlanabilmektedir. Güneş ışığı, D vitamini sentezinde asıl kaynak olarak belirlenmiştir (96, 97).

2.5.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamininin vücut için önemli olan formları D2 ve D3'tür. Bu formları biyolojik olarak aktif değildir. Ergokalsiferol (EC) olarak da bilinen D2 vitamini bitkisel gıdalar elde edilen formudur. Kalstirol (CC) ise hem hayvansal gıdalardan alınan, hem de deride 7-dihidrokoledosterolden (7-DHC) fotosentez ile sentezlenen D3 vitamini olarak da adlandırılan formdur. EC'den 10 kat kadar daha etkin olan CC güneş ışınları sayesinde deride üretilmektedir. CC'nin EC'den 2 kat daha fazla depolanmasının CC'nin D vitaminini bağlayıcı proteine (DBP) affinitesinin daha yüksek olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (98, 99). CC aktif vitamin D'e 5 kat daha fazla dönüşmektedir (100).

İnsan vücudundaki D vitaminin büyük bir kısmı güneş ışığından üretilmektedir. Tüketilen gıdalar ile %10'luk bir miktarı karşılanabilmektedir. Güneş ışığına maruziyet engellenmediği durumda ihtiyaç vücudun ihtiyaç duyduğu D vitaminin neredeyse tamamı ciltte üretilmektedir (101). Gıdalardan elde edilen D2 ve D3 vitaminleri ince bağırsaktaki enterositlerce emilir. Emilimi gerçekleşen

D2 ve D3 vitamini şilomikronlarla birleşip öncelikle lenfatik dolaşıma ardından da venöz dolaşıma katılır. Venöz dolaşıma katılan D vitamini, DBP'e bağlanarak portal sistem aracılığıyla karaciğere taşınır (102).

D vitamini, karaciğer ve böbrekte bir takım enzim süreci ile aktif formu olan 1,25(OH)2D vitaminine dönüşmektedir. Karaciğerde 25(OH)D'e dönüşen D vitamini kalsidiol olarak da bilinmektedir. Kalsidiolün yarılanma ömrü 20 gündür. Kalsidiol, D vitamini deposunun ölçülmesi için kullanılabilecek en uygun seçenektir (103). Dolaşımda DBP (%1 kadarı serbest halde bulunmaktadır) ile taşınan kalsidiol ile vücuttaki D vitamininin en büyük kısmını oluşturur. Kas ve yağ dokusunda depo halde bulunan D vitamini ile denge halindedir. DBP vücutta normalde alınan D vitamininin 5 katını bağlayabilecek kapasitededir. Bu durum sayesinde D vitamini intoksikasyonuna karşı koruyucu olarak görev alır (104). 25(OH)D vitamini, böbreğe kan ile gelir. Böbrekte kalsidiol, 1 α -hidroksilaz ile 1,25(OH)2D vitamini dönüşür. Aktif olan bu D vitaminine, kalsitriol olarak da adlandırılmaktadır (105). 1 α -hidroksilaz enzimi negatif feed back mekanizması ile sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır. Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesinde 1,25(OH)2D vitamini, kalsiyum, fosfor, PTH ve kalsitonin görev almaktadır (106, 107).

PTH, 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak 1,25(OH)2D vitamininin üretimini artırır. Artan 1,25 (OH)2D kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonu yapar. PTH etkisiyle, serum kalsiyum ve fosfor düzeyi azaldığında D vitamini üretimi artmaktadır. PTH, direk etki ile de böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimi yapmaktadır (108).

Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) verilerine göre yetişkinler için, D vitamini miktarının <50 nmol/L (20 ng/mL) olması eksiklik, 50-80 nmol/L (20-32 ng/mL) arasında olması yetersizlik olarak belirtilmiştir. Çocuklar ve bebekler için referans değerler hakkında tam olarak görüş birliği mevcut değildir (109). Lawson Wilkins Kuzey Amerika Pediatrik Endokrin Cemiyeti (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society of North America) tarafından yapılan çalışmada, çocuklar ve bebekler için D vitamin düzeyi eğer <37,5 nmol/L (<15 ng/mL) ise eksiklik, 37,5-50 nmol/L (15-20 ng/mL) ise yetersizlik olduğu belirtilmektedir (110). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2019 yılında yayınlamış olduğu metabolik ve kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzunda ise serum 25(OH)D

düzeylerine göre D vitamini; >30 ng/ml: yeterli, 20-30 ng/ml: D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml D vitamini eksikliği, <10 ng/ml ise ciddi eksiklik olarak kabul edilmektedir (111). Çocuklarda ayrıca vitamin D düzeyinin değerlendirilmesinde de ayrıca 25 (OH) D düzeyleri dikkate alınarak <5 ng/ml ciddi yetersizlik, <15 ng/ml yetersizlik, 15-20 ng/ml eksiklik, 20-100ng/ml normal aralık olarak tanımlanmaktadır (112).

2.6. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) incelenmesi osteopeniyi ya da osteoporozu saptamak, kırık riskini tahmin etmek ve tedaviye yanıtı izlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Kemik mineral yoğunluğu konvansiyonel radyografi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, lineer absorpsiyon yöntemleri (DEXA) gibi birçok farklı yöntemle değerlendirilebilir. Klinik kullanımda DEXA en çok tercih edilen yöntemdir. Hızlı çekim, kemik/yumuşak doku ayrımı, yağsız vücut kitle ölçümü yapabilme, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunu ölçebilme özellikleri vardır. Ayrıca çocukluk çağında sık kullanılan diğer radyolojik testler ile karşılaştırıldığında göreceli olarak çok daha az radyasyon riski taşımaktadır. DEXA çekimi sırasında göğüs grafisine göre 10 kat, okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az radyasyon maruziyeti söz konusu olduğu bilinmektedir (113).

DEXA cihazı, hastanın yattığı yastıklı bir masadan ve hastanın altında bir radyograf tüpü ve hastanın üzerinde bir detektöre sahip hareketli bir C-kolundan oluşur. Radyograf tüpü iki farklı enerji seviyesinde foton ışınları üretir ve "çift-enerji" terimi buradan gelmektedir. Tablonun altındaki bir kolimatör, fotonların saçılımını sınırlandırır ve onları ilgili alana yönlendirir. Değişken kompozisyonun vücut dokusundan geçerken iki foton ışınının yoğunluktaki azalma farkı, kemiği yumuşak dokudan ayırır ve KMY miktarını belirlemesine izin verir. Daha yoğun ve daha kalın doku daha fazla elektron içerir ve daha az fotonun dedektöre geçmesine izin verir. Özel olarak tasarlanmış bir yazılım ile bilgisayara aktarılır ve DEXA görüntüleme tamamlanır (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya 2010-2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan, WS tanısı almış olan 19 kız 23 erkek olmak üzere toplam 42 hasta dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 470 sayılı karar ile kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 1) WS klinik tanısı ile uyumlu olması, 2) Hastadaki klinik bulgulara yönelik başka etiyolojinin gösterilmemiş olması, 3) FISH analizi ile tanının doğrulanmış olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; 1) WS tanısı doğrulanmamış hastalar 2) Düzenli takipten çıkmış olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastaların fenotipik ve klinik özellikleri, kemik metabolizmasına yönelik kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, vitamin D düzeyleri dosya kayıt bilgilerinden kaydedilmiştir. İlave olarak bu hastaların içinden 12 erkek 8 kız hasta olmak üzere toplam 20 hastanın herhangi bir zamanda elde edilen KMY verileri kaydedilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Klinik Bulgular

Klinik olarak WS tanısı almış hastaların Genetik Poliklinik dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların öncelikle temel bilgileri kaydedildi (yaş, cinsiyet vs). Tüm hastaları klinik olarak sınıflayabilmek için aşağıdaki veriler hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

Kontrol Sırasındaki Yaşı: Hastalının poliklinik değerlendirmesindeki verilerinin kaydedildiği sıradaki yaşı kaydedilmiştir.

Boy ve Kilo: Hastaların kontrol değerlendirme sırasındaki boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ölçümü değerlendirmesinde boy uzunlukları 3. persentilin altında boy kısalığı olarak kabul edilmiştir.

Doğum ve Yenidoğan Bilgileri: Hastaların preterm, postterm ya da miad doğum öyküsü kaydedildi. Hastaların özgeçmişinden yenidoğan döneminde sarılık öyküsünün olup olmadığı sorgulanmıştır.

Akrabalık ve Aile Öyküsü: Anne-baba arasında akrabalık durumu araştırıldı.3 hastanın anne babası arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu saptanmıştır. 2 ailede kardeş öyküsü saptanmıştır.

Hastaların Fenotipik Özellikleri: Takip edilen 42 olgunun tıbbi verilerinden hastaların fenotipik özellikleri (mikrosefali, temporal darlık, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, büyük kulak, epikantal katlantı, malar hipoplazi, uzun filtrum, kaba ses, dolgun yanaklar, klinodaktili, tırnak hipoplazisi gibi), dental anomaliler (maloklüzyon, adonti, mikrodonti), göz anomalileri (strabismus, hipermetropi, iriste yıldız görünümü gibi) kaydedilmiştir.

Zihinsel Değerlendirme: Zihinsel durumlarının değerlendirmesi Bayley Scales of Infant Development WISC-R ve AGTE testi ile yapıldı. Bu testlerin sonucunda hastaların IQ değerleri 55-70 arası olarak saptananların hafif zihinsel yetersizlik,40-54 arası orta derece zihinsel yetersizlik, 25-39 arası ağır zihinsel yetersizlik, 25'in altında IQ değerlerinin ise çok ağır zihinsel yetersizlik olarak değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler Değerlendirme: Kardiyovasküler açıdan ayrıntılı olarak incelenen hastaların tanı ve izlemdeki muayene, ekokardiyografi bulguları ve en az iki ekstremiteden alınan tansiyon değerleri kaydedilmiştir.

Üriner Sistem Değerlendirmesi: Hastaların üriner sistemin değerlendirilmesi amaçlı yapılan ultrasonografi sonuçları dikkate alındı. USG sonuçlarında yapısal anomalisi olan hastaların verileri kaydedilmiştir.

Endokrin Sistem Değerlendirmesi: Hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirmek için veri sistemindeki kalsiyum değerlerinin kaydedilmesi, hastaların tiroid hormon değerlerinin ölçüm sonucu ve ilaç kullanım ihtiyacının olup olmadığı, boy kısalığına yönelik tetkik edilen hastalarda büyüme hormon eksikliğinin saptanıp saptanmadığı ve hastaların yapılan muayene ve tetkiklerinde puberte prekoksus destekler nitelikte bulgusunun olup olmadığı konusu dikkate alınmıştır.

Gastroenterolojik Sistem Değerlendirmesi: Hastalardan gastroenteroloji sistem ile ilişkili olabilecek sık tekrarlayan karın ağrısı, GÖR ve kabızlık öyküsü olanlar kaydedildi. Ayrıca kontrollerinde doku transglutaminaz IgA pozitifliği olan ve genetik olarak doğrulanarak çölyak tanısı almış olan hastalar kaydedilmiştir.

Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi: Hastaların kalsiyum içerikli gıdalardan kaçınıp kaçınmadığı, infantil dönemde D vitamini kullanım süresi, günlük güneşlenme süresi, günlük ortalama aktivite süresi sorgulanarak kemik metabolizmasına etken olan değiştirilebilir dış faktörleri de kaydedilmiştir. Hastaların KMY değerleri normal ya da düşük olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma için Göksen ve ark. 2006 yılında yapmış olduğu sağlıklı çocuk ve ergenlerdeki kemik mineral yoğunluğu referans değerleri kullanıldı. Z skoru hesaplanırken hastanın L1-L4 total ve femur boynu KMY'sinde bölgesel kemik mineral yoğunluğu değeri çıkarılarak boy göre standart sapmaya bölündü (115). Williams sendromunda boy kısalığı, gelişim geriliği olması halinde hastaların KMY verileri daha sonrasında hastaların boya göre olan Z skorları dikkate alınarak düzeltilmiştir (115). Boya göre olan Z skorlarının eldesi hastaların yapılan DEXA çekimi sırasındaki boylarından Neyzi ve ark. yapmış olduğu çalışmadaki Türk çocuklarının aynı yaş grubu için ortalama boy değerinin çıkarılıp sonucun standart sapmaya bölünmesi ile saptanmıştır (116). Hastaların boya göre olan Z skorları ile düzeltilmiş KMY, Zemel ve ark. 2010 yılında yapmış olduğu çalışma dikkate alınarak elde edilmiştir (117). Hastaların DEXA ölçümü ile elde edilen ve boya göre düzeltilmiş olan KMY skorları arasında farklılık olup olmadığı da karşılaştırılmıştır. KMY verileri olan hastaların kemik metabolizmasının değerlendirilebilmesi hastaların DEXA çekim zamanı yapılmış olunan kan tetkiklerindeki serum kalsiyum, fosfor, 25(OH)D vitamini, PTH, ALP ve idrar kalsiyum/kreatinin oranlarının değerleri dikkate alınmıştır.

Elde edilen KMY verileri için (-1)'den küçük olarak saptanan sonuçlar düşük kemik mineral yoğunluğu olarak kabul edilmiştir. Hastaların serum kalsiyum, fosfor, PTH ve ALP değerleri için yaşa göre normal değer aralıkları dikkate alınarak düşük normal ya da yüksek olarak kabul edilmiştir. Vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi için 25 (OH) D değerlerine bakılmış ve D vitamini;

>30 ng/ml: yeterli, 20-30 ng/ml: D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml D vitamini eksikliği <10 ng/ml ise ciddi eksiklik olarak kabul edilmiştir (111). İdrar kalsiyum/kreatinin oranının değerlendirmesi için yaşa göre olan 97.persentil değerleri (7 ay altı hastalarda 0,86 mg/mg, 7-18 ay arası hastalarda 0,6 mg/mg, 19 ay-6 yaş 0,42 mg/mg, 6 yaş üzeri hastalar için 0,22 mg/mg) dikkate alınmış olup bu değerlerin üstündeki değerler yüksek kabul edilmiştir (118).

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 23,0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunuldu.

4. BULGULAR

Bu bölümde WS tanılı hastalarımızın, demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş, DEXA ve boya göre düzeltilmiş DEXA ölçümleriyle belirlenen KMY düzeyine göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 41 aileden toplam 42 hastanın genel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1’de verilmiştir. Kız hasta sayısı 19 (n=19/42, %45,2), erkek hasta sayısı 23 (n=23/42, %54,8)’tür. Hastaların yaş ortalaması $9,1 \pm 6$ yıl, medyan yaş değeri ise 6 yıl (1-18 yaş) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 3’ünde (n=3/42, %7,1) anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği akraba evliliği saptanmıştır. 39 hastanın (n=39/42, %92) anne ve babası arasında bilinen bir akrabalık olmadığı saptanmıştır. Williams sendromlu babanın akraba evliliği olmayan evliliğinden olma 2 çocuğunda da WS tanısı saptanmıştır. Hastaların tamamı postnatal tanı almıştı. Prenatal tanı alan hasta saptanmamıştır.

Çalışmada 34 hasta (n=34/42, %81) term, 3 hasta (n=3/42, %7,1) postterm ve 5 hasta (n=5/42, %11,9) preterm olarak doğmuştur. Ortalama doğum ağırlığı $2712 \pm 420,5$ gr olarak belirlenmiştir. 16 hasta (n=16/42, %38,1) yeni doğan sarılığı tariflemiştir. Boyu <3 persentil olan hasta sayısı 21 (n=21/42, %50), vücut ağırlığı <3 persentil olan hasta sayısı ise 18 (n=18/42, %42,9)’dir. Hastaların yarısında (n=21/42, %50) hipotoni görülürken, 33 kişide (n=33/42, %78,6) hafif düzey zihinsel yetersizlik, 7 kişide (n=7/42, %16,7) orta düzey zihinsel yetersizlik ve 2 kişide ise (n=2/42, %4,8) ileri düzey zihinsel yetersizlik olduğu belirlenmiştir. İleri düzey zihinsel yetersizlik saptanan olguların verileri incelendiğinde bu hastalarda yenidoğan döneminde perinatal asfiksiye sekonder hipoksik iskemik ensefelopati saptanmıştır.

Tablo 4.1. Williams sendromlu hastaların genel özellikleri

		Olgu (n)	Yüzde (%)
Yaş	9,1±6 yıl (1-18)	Ortanca değer: 6 yıl	
Cinsiyet			
Kız		19	45,2
Erkek		23	54,8
Akraba Evliliği			
Yok		39	92,9
Var		3	7,1
Doğum Ağırlığı	2712±420,5 gr (1800-3800)	Ortanca değer: 2700	
Doğum Zamanı			
Miad		34	81,0
Preterm		5	11,9
Postterm		3	7,1
YD Sarılığı			
Geçirmiş		16	38,1
Geçirmemiş		26	61,9
Boy			
>3 persentil		21	50,0
<3 persentil		21	50,0
Vücut Ağırlığı			
>3 persentil		24	57,1
<3 persentil		18	42,9
Hipotoni			
Var		21	50,0
Yok		21	50,0
Zihinsel Değerlendirme			
Hafif düzey zihinsel yetersizlik		33	78,6
Orta düzey zihinsel yetersizlik		7	16,7
İleri düzey zihinsel yetersizlik		2	4,8

Tablo 4.2’de hastaların Williams Sendromunda tanımlanmış olan özelliklerin dağılımı sunulmuştur. Hastaların kraniofasial özellikleri incelendiğinde, 40 hastada (n=40/42, %95,2) burun kökü basıklığı, 39 hastada (n=39/42, %92,9) uzun filtrum, 39 hastada (n=39/42, %92,9) epikantus, 35

hastada (n=35/42, %83,3) büyük kulak/ kulak loblarında belirginlik, 35 hastada (n=35/42, %83,3) dolgun yanaklar, 34 hastada (n=34/42, %81) temporal darlık, 33 hastada (n=33/42, %78,6) antevort burun delikleri, 32 hastada (n=32/42, %76,2) malar hipoplazi, 31 hastada (n=31/42, %73,8) hipertelorism, 27 hastada (n=27/42, %64,3) mikrognati, 14 hasta (n=14/42, %33,3) mikrosefali gözlenmiştir. Hastaların diş özelliklerine ait bulgulara bakıldığında, 25 hastada (n=25/42, %59,5) malokluzyon, 21 hastada (n=21/42, %50) enemal hipoplazi, 15 hastada (n=15/42, %35,7) mikrodonti ve 7 hastada (n=7/42, %16,7) adonti olduğu belirlenmiştir. 23 hastada (n=23/42, %54,8) iriste yıldız görünümü olduğu görülürken, 13 hastada (n=13/42, %31) strabismus, 5 hastada (n=5/42, %11,9) hipermetrop ve 4 hastada (n=4/42, %9,5) miyop özellikler gözlenmiştir. Kas-iskelet özelliklerinden hipermobilitesi olan hasta sayısı 17 (n=17/42, %40,5), skolyozu olan hasta sayısı 11 (n=11/42, %26,2) kifoza olan hasta sayısı 4 (n=4/42, %9,5) ve kontraktürü olan hasta sayısı ise 3 (n=3/42, %7,1) olarak belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra 32 hastada (n=32/42, %76,2) klinodaktili, 21 hastada (n=21/42, %50) kaba ses ve 15 hastada ise (n=15/42, %35,7) tırnak hipoplazisi görülmüştür.

Tablo 4.2. Williams Sendromunda tanımlanmış özellikler

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Kraniofasial özellikler		
Burun kökü basıklığı	40	95,2
Epikantus	39	92,9
Uzun filtrum	39	92,9
Büyük kulak/ kulak lobları belirgin	35	83,3
Dolgun yanaklar	35	83,3
Temporal darlık	34	81
Antevort burun delikleri	33	78,6
Malar hipoplazi	32	76,2
Hipertelorism	31	73,8
Mikrognati	27	64,3
Mikrosefali	14	33,3

Tablo 4.2 (Devam). Williams Sendromunda tanımlanmış özellikler

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Diş		
Malokluzyon	25	59,5
Enemalhipoplazi	21	50
Mikrodonti	15	35,7
Adonti	7	16,7
Göz		
İriste yıldız görünümü	23	54,8
Şaşılık	13	31,0
Hipermetrop	5	11,9
Miyop	4	9,5
Kas-iskelet		
Hipermobilite	17	40,5
Skolyoz	11	26,2
Kifoz	4	9,5
Kontraktür	3	7,1
Diğer		
Klinodaktili	32	76,2
Kaba ses	21	50,0
Tırnak hipoplazisi	15	35,7

Hastaların eşlik eden ek hastalıklarına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.3'te verilmiştir. Hastaların %33,3'ünde supravavüler aort darlığı, %21,4'ünde periferik pulmoner stenoz, %19,0'unda VSD, %14,3'ünde mitral kapak hastalıkları, %11,9'unda hipertansiyon, %9,5'inde aort yetmezliği, %7,1'inde ASD ve 7,1'inde aort koarktasyonu görülmüştür. Hastalardaki üriner sistem değerlendirmesinde 4 hastada (%9,5) renal agenezi 3 hastada (%7,1) nefrokalsinozis, 2 hastada (%4,8) VUR tespit edilmiştir. Hastaların endokrin sistem değerlendirmesi incelendiğinde 9 hastada (%21,4) hipotiroidi, 7 hastada (%16,6) hiperkalsemi, 2 hastada (%4,7) büyüme hormonu (GH) eksikliği 2 hastada (%4,7) ise puberte prekoks saptanmıştır. Hastaların gastrointestinal sistem incelemesinde %40,7'sinde tekrarlayan karın ağrısı şikayeti bulunurken %21,4'ünde kabızlık, %19,0'unda GÖR ve %4,9'unda çölyak hastalığı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.3. Williams sendromlu hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar

	Olgu (n)	Yüzde (%)
Kardiyovasküler Sistem		
Supravalvuler Aort Darlığı	14	33,3
Periferik Pulmoner Stenoz	9	21,4
VSD	8	19,0
Mitral Kapak Hastalıkları	6	14,3
Hipertansiyon	5	11,9
Aort Yetmezliği	4	9,5
ASD	3	7,1
Aort Koarktasyonu	3	7,1
Üriner Sistem		
Renal Agenezi	4	9,5
Nefrokalsinozis	3	7,1
VUR	2	4,8
Endokrin Sistem		
Hiperkalsemi	7	16,6
Hipotiroidi	9	21,4
Puberte Prekoks	2	4,7
GH Eksikliği	2	4,7
Gastrointestinal Sistem		
Karın Ağrısı	17	40,4
Kabızlık	9	21,4
GÖR	8	19,0
Çölyak Hastalığı	2	4,9

Hastaların kalsiyum metabolizmasının değerlendirmesine yönelik yapılan 42 hastanın kan tetkikleri incelendiğinde hastaların serum kalsiyum değerlerinin 9,10 mg/dl ile 10,90 mg/dl (ort. 10,06±0,51) arasında değişmekte olduğu fosfor değerlerinin 1,90 ile 6,10 (ort. 4,76±0,96) arasında, D vitamini değerinin 6,50 ile 41,60 (ort. 20,02±6,72) arasında değişmekte olduğu saptanmıştır. Hastaların PTH düzeyinin 13,05 pg/ml ile 143 pg/ml (ort. 49,85±26,58) arasında ALP düzeylerinin ise 53 UI/L ile 459 UI/L (ort. 152,20±81,96) arasında değişmekte olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.4. Williams sendromlu hastaların kan tetkiklerinin değerlendirmesi

	n	Minimum	Maximum	Ort±SS
Kalsiyum (mg/dl)	42	9,10	10,90	10,06±0,51
Fosfor (mg/dl)	42	1,90	6,10	4,76±0,96
D vitamini (ng/ml)	42	6,50	41,60	20,02±6,72
PTH (pg/ml)	42	13,05	143	49,85±26,58
ALP (UI/L)	42	53,00	459,00	152,20±81,96

DEXA sonucu olan WS'lu hastalar incelendiğinde 20 hastadan oluşan bir grup saptandı. Tablo 4.4'de bu hastaların yaş, boy, kilo, VKI, KMY değerlendirme sonuçları ve hastaların kemik metabolizmasına etki edebilecek serum kalsiyum, fosfor, D vitamini, PTH ve ALP sonuçları analiz edilmiş olup bu değerlerin ortalama sonuçları ve standart sapmaları belirtilmiştir. Bu değerlendirmeye göre hastaların yaş dağılımının 4 ile 18 yaş (ortalama 11,45 ±4,93) arasında olduğu boy uzunluklarının 6 cm ile 174 cm (ort. 133,65 ± 26,24) arasında değiştiği, boya göre z skoru değerlendirmesinin -3,56 ile 0,72 (ort. -1,24±0,96) arasında olduğu, hastaların ağırlıklarının 10 kg ile 90 kg (ort. 39,1±25,96) arasında değiştiği, ağırlığa göre z skoru değerlendirmesinin -3,84 ile 3,41 (ort. -1,06±2) arasında olduğu, hastaların VKI değerlendirmesinin 11,8 kg/m² ile 35,59 kg/m² (ort. 19,17 ± 6,8) arasında olduğu VKI z skoru değerlendirmesinin ise -3,47 ile 2,78 (ort -0,44±1,79) arasında olduğu saptanmıştır. Hastaların KMY değerlendirmesi sonuçları incelendiğinde lumbal vertebra için sonuçların -3,8 ile 2,0 (-0,5±1,3) arasında olduğu saptanırken bu sonuçlar boya göre düzenlenmesi

halinde -3,06 ile 2,64 (ort 0,16±1,34) arasında dağılım gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Femur boyun için KMY sonuçları incelendiğinde -3,86 ile 0,4 (ort -1,31±1,09) arasında sonuçlar elde edilirken boya göre bu sonuçlar düzenlendiğinde -2,77 ile 1,03 (ort -0,84±1,05) arasında sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların kan sonuçları incelendiğinde serum kalsiyumu 8,65 ile 10,96 mg/dl (ort 9,66±0,57) arasında dağılım gösterirken, fosfor değeri 1,99-5,95 mg/dl (ort 4,43±1,1) arasında D vitamini düzeyi 6,8 ile 25,2 ng/ml (ort. 14,63±5,61) arasında dağılım gösterdiği saptanmıştır. Hastaların PTH düzeyi 13,5pg/ml ile 134 pg/ml (ort. 51,9±29,31) arasında saptanırken ALP düzeyi 56 UI/L ile 331 UI/L (ort 149,65±71,94) arasında saptanmıştır.

Tablo 4.5. Williams sendromlu hastaların boy, kilo, VKI ve hastaların kemik metabolizması değerlendirilmesi

	n	Minimum	Maximum	Ort±SS
Yaş	20	4	18	11,45±4,93
Boy (cm)	20	86	174	133,65±26,24
Boya Göre Z Skoru	20	-3,56	0,72	-1,24±0,96
Ağırlık (kg)	20	10	90	39,1±25,96
Ağırlığa Z skoru	20	-3,84	3,41	-1,06±2
VKI (kg/m ²)	20	11,8	35,59	19,17±6,8
VKI Z skoru	20	-3,47	2,78	-0,44±1,79
Lımbal KMY z skoru	20	-3,8	2,0	-0,5±1,3
Boya göre düzenlenmiş Lımbal KMY z skoru	20	-3,06	2,64	0,16±1,34
Femur Boyun KMY z skoru	20	-3,86	0,4	-1,31±1,09
Boya göre düzenlenmiş Femur Boyun KMY z skoru	20	-2,77	1,03	-0,84±1,05
Kalsiyum (mg/dl)	20	8,65	10,96	9,66±0,57
Fosfor (mg/dl)	20	1,99	5,95	4,43±1,1
D vitamini düzeyi (ng/ml)	20	6,8	25,2	14,63±5,61
PTH (pg/ml)	20	13,5	134	51,9±29,31
ALP (UI/L)	20	56	331	149,65±71,94

DEXA sonucu olan WS'lu hastalar incelendiğinde 20 hastadan (12 erkek 8 kız) oluşan bir grup oluşturulmuştur. Tablo 4.6'da bu hastaların antropometrik

ölçümleri, kemik metabolizmasına etkili olabilecek alışkanlıkları (diyetle kalsiyumdan kaçınma, D vitamini kullanma süresi, günlük aktivite ve güneşlenme süresi), serum kalsiyum, fosfor, PTH, ALP ve 25(OH)D düzeyleri ve DEXA sonuçları (lumbal vertebra ve femur boyun dansitometrik ölçümleri) kaydedilmiştir. Hastaların yaşları 4 ile 18 yaş arasında dağılmaktaydı. Hastaların ortalama boy uzunlukları 133,65 cm iken boya göre ortalama z skoru değerlendirmesi -1.23 olarak saptandı. Hastaların ortalama ağırlıkları 39,05 kg iken ağırlığa göre ortalama z skoru değerlendirmesi -1.06 olarak saptanmıştır. Hastaların erken çocukluk ve çocukluk döneminde kilo alımının yaşlıtlarına göre sıklıkla geride olduğu görülmektedir. Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) değerleri incelendiğinde 3 hastanın yaşlıtlarından geride olduğu 2 hastanın ise VKI'nin yaşlıtlarından ilerde olduğu görülmüştür. Hastaların ilk 1 yaş ve sonrası D vitamini kullanımı sorgulandığında 5 (%25) hasta da 2 aydan daha kısa D vitamini kullanımı öyküsü varken 4 (%20) hastada ise en az 12 ay D vitamini kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır. 3 (%15) hastanın kalsiyumdan kısıtlı beslenmeye dikkat ettiği saptanırken 17 (%85) hastanın ise diyetinde kalsiyumdan kaçınmadığı saptanmıştır. Hastalardan 3'ünün günlük güneşlenme süresi ortalama 2 saat iken 5 hastanın ise günlük ortamla güneşlenme süresi 15 dk olarak saptanmıştır. 7 (%35) hastanın günlük 2 saatten az hareket ettiği saptanırken 5 (%25) hastanın ise günlük aktivite süresinin ortalama 4 saatten daha uzun olduğu saptanmıştır. Hastaların DEXA çekim zamanı alınan kan tetkiklerinde serum kalsiyum ortalaması 9,66 mg/dl olarak saptanırken 1 (%5) hastanın serum kalsiyum düzeyi 10,96 mg/dl saptanarak yüksek bulunmuştur. Hastaların serum fosfor düzeyi ise ortalama olarak 4,42 mg/dl olarak hesaplanmıştır. 9 (%45) hastanın ise serum fosfor düzeyleri sınırda yüksek saptanmıştır. 3 (%15) hastanın idrar Ca/Cr oranı yüksek bulunurken 17 hastanın idrar Ca/Cr oranı normal olarak saptanmıştır. Hastaların serum 25(OH)D vitamini düzeyi ortalama 14.95 ng/ml olarak saptanırken 5 (%25) hastanın serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den daha az, 11 (%55) hastanın 10-20 ng/ml arasında, 4 (%20) hastanın ise 20-30 arasında olarak saptanmıştır. PTH değeri 2 (%10) hastanın normalden yüksek olarak saptanmıştır. 6 (%30) hastanın ALP değerleri yaşa göre olması gereken değer aralığından düşük olarak saptanmıştır. Hastaların 3 (%7,1) (total

WS'na göre) tanesinde kemik kırığı öyküsü saptanmıştır. Kırık öyküsü olan bu hastaların DEXA sonuçları incelendiğinde 1 hastanın KMY normal aralıkta olduğu diğer 2 hastanın ise KMY'nun düşük olduğu görülmüştür. Hastalardan KMY normal aralıkta olan hastanın kırık öyküsünün yüksek enerjili travma sonrası geliştiği hastanın öyküsünden öğrenilirken diğer 2 hastadaki kırık öyküsünün ise düşük enerjili travma sonrası olduğu öğrenilmiştir.



Tablo 4.6. Williams Sendromlu hastaların kemik metabolizmasının değerlendirilmesi

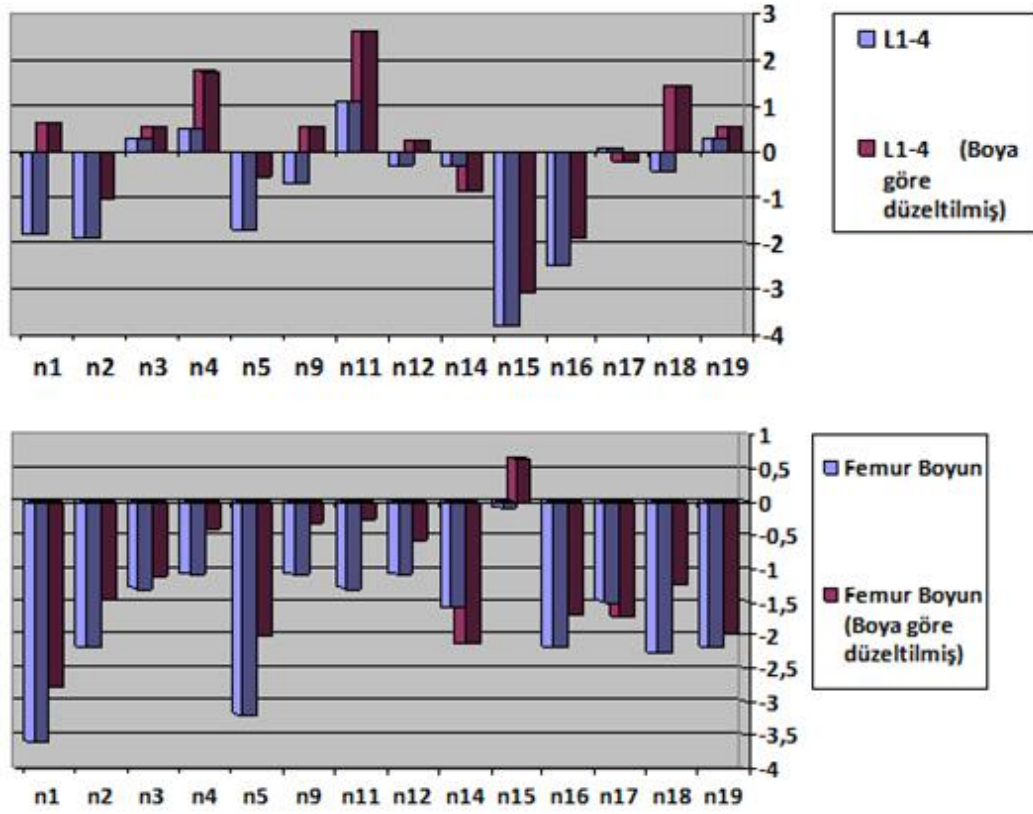
Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Yaş	11	6	14	18	6	5	18	15	16	4	18	9	16	6	8	8	12	18	8	13
Cinsiyet	E	E	K	E	K	E	K	E	E	K	K	E	K	K	E	E	K	E	E	E
Boy (cm)	129	104	159	151	91	98	166	152	159	86	149	124	174	120	115	118	155	152	123	148
Boya göre	-2.30	-2.31	-0.35	-1.51	-3.56	-0.82	-1.19	-1.19	-1.91	-0.14	-1.85	-1.25	0.21	-1.07	-1.77	-1.51	0.72	-1.34	-0.67	-0.98
Z skoru																				
Ağırlık (kg)	20	15	65	49	11	14	74	65	90	10	50	20	86	17	18	21	46	51	23	36
Ağırlığa göre	1.96	-1.42	0.96	-1.13	-2.07	-0.86	0.74	1.74	2.32	-1.62	-0.98	-1.86	1.97	-0.98	-1.60	-0.94	0.27	-0.83	-0.57	-1.02
Z Skoru																				
BNP (kg/m ²)	12.01	13.86	25.71	21.49	13.28	14.57	26.85	28.13	35.59	13.52	22.52	13.00	28.40	11.80	13.61	15.08	19.14	22.07	15.20	16.43
D Vitamini	<2 ay	2-6 ay	6-12 ay	12 ay<	6-12 ay	6-12 ay	2-6 ay	12 ay<	<2 ay	6-12 ay	12 ay<	<2 ay	<2 ay	6-12 ay	6-12 ay	6-12 ay	6-12 ay	<2 ay	12 ay<	6-12 ay
Kullanım																				
Süresi																				
Diyette	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
kalsiyumdan																				
kaçınma																				
Günlük	0-2	2-4	2-4	4<	0-2	2-4	4<	0-2	0-2	2-4	2-4	4<	2-4	4<	0-2	0-2	2-4	2-4	0-2	4<
Aktivite																				
(saat)																				

Tablo 4.6. Williams Sendromlu hastaların kemik metabolizmasının değerlendirilmesi (devamı)

Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Günlük	1 sa	2sa	30dk	15dk	15dk	30dk	1sa	2sa	15dk	1sa	15dk	15dk	1sa	1sa	2sa	15dk	1sa	30dk	1sa	30dk
Güneşlenme																				
Süresi																				
(ortalama)																				
Kırık	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Oyukluğu																				
Kalsiyum	9.7	10.05	10.07	9.67	9.22	9.05	9.56	9.53	10.4	10.06	8.65	8.96	9.75	8.95	9.31	9.89	9.47	10.96	10.54	9.5
(mg/dl)																				
Fosfor	4.4	5.9	4.8	4.66	4.76	5.95	1.99	3.78	3.38	5.62	2.62	5.5	3.32	4.35	5.37	4.83	5.47	3.35	3.85	4.6
(mg/dl)																				
25-OH-D	13.5	22.5	17.9	10.8	10.1	18.9	23.4	12.28	8.23	22.6	12.9	9.3	25.2	16.2	17.5	6.8	15.1	9.01	18.46	8.8
(ng/ml)																				
PTH	37	25	99	50	31.4	72	34	33	87	13.5	47	43	77.3	25.8	60.6	34	57	40.8	36	134
(pg/ml)																				
ALP	237	156	139	74	130	179	56	66	75	255	77	162	134	193	219	157	187	98	123	331
(U/L)																				
İdrar	N	N	↑	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N
Ca/Cr																				

Tablo 4.6. Williams Sendromlu hastaların kemik metabolizmasının değerlendirilmesi (devamı)

Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Lumbal	-1.8	-1.9	0.3	0.5	-1.7	2.0	-0.1	-0.3	-0.7	0.21	1.1	-0.3	-0.5	-0.3	-3.8	-2.5	0.1	-0.43	0.3	-0.2
BMDz																				
Skoru																				
Lumbal	-0.65	-1.05	0.57	1.76	-0.53	2.12	0.82	0.54	0.57	0.28	2.64	0.26	-0.52	0.02	-3.06	-1.89	-0.22	1.43	0.56	0.38
HAZ ilişkili																				
Z Skoru																				
Femur Boyun	-3.6	-2.2	-1.3	-1.1	-3.2	-0.1	0.3	0.4	-1.1	-0.1	-1.3	-1.1	-0.7	-1.6	-0.1	-2.2	-1.5	-2.28	-2.2	-1.2
BMDz																				
Skoru																				
Femur Boyun	-2.77	-1.45	-1.12	-0.4	-2.02	0.14	0.86	1.03	-0.32	-0.2	-0.27	-0.57	-0.68	-1.20	0.64	-1.70	-1.73	-1.22	-2.00	0.81
HAZ ilişkili																				
Z skoru																				



Şekil 4.1. Williams sendromlu hastaların DEXA sonuçlarının değerlendirilmesi

Şekil 4.1’de hastaların KMY düşük olan hastaların boya göre düzeltilmiş KMY karşılaştırması verilmiştir. Buna göre hastaların DEXA sonuçları incelendiğinde lumbal vertebra için 5 (%25) hastada düşük KMY izlenirken, boya göre düzeltilmiş lumbal vertebra için KMY hesaplandığında ise 3 (%15) hastada düşük KMY izlenmiştir. Hastaların femur boynu için KMY değerlendirmesinde 14 hastada (%70) düşük KMY izlenirken, boya göre düzeltilmiş KMY hesaplandığında ise 9 (%45) hastada düşük KMY izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Williams sendromu, 7q11.23 kromozomundaki tekrarlayan gen delesyonları sonucu meydana gelir ve bu durum sendromun kliniğinin yanı sıra görülebilecek komplikasyonların da ortaya çıkmasında rol alır.

Çalışmamızda WS'lu hastaların cinsiyet dağılımı açısından 19'u (%45,2) kız hasta, 23'ü (%54,8) ise erkek hasta olup hastaların yaş ortalaması $9,1 \pm 6$ yıl, medyan yaş değeri ise 6 yıl (1-18) olarak hesaplanmıştır. Boyu <3 persentil olan hasta sayısı 21 (%50), vücut ağırlığı <3 persentil olan hasta sayısı 18 (%42,9) olarak saptanmıştır. Cherniske ve ark. 20 yetişkin yaş grubundaki WS ile yapmış olduğu çalışmada kadınların ortalama boy uzunluğu 153 cm olarak saptanırken erkeklerin boy uzunluğu 167,2 cm olarak saptanmıştır (119). Morris ve ark. ve Pankau ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma da ise hastaların final boylarının 3 persentilin altında olduğunu ortaya koyulmuştur (35, 36). Morris ve ark. tarafından WS'a yönelik yapılan tanımlamada sıklıkla postterm doğum öyküsü olduğu ve nadiren aile öyküsü olduğu belirtilirken (35), araştırmamızda 34 hastanın (%81) term, 3 hastanın (%7,1) postterm ve 5 hastanın (%11,9) ise preterm doğum öyküsü sahip olduğu saptanmıştır. 3 hastanın (%7,1) ise aralarında akrabalık olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki WS'lu hastaların yarısında hipotoni öyküsü saptanırken Morris CA ve ark. hipotonisite oranını %80 olarak belirtmiştir (35). Hastaların bilişsel değerlendirmesine yönelik yapılan incelemede 33 kişide (%78,6) hafif düzey zihinsel yetersizlik, 7 kişide (%16,7) orta düzey zihinsel yetersizlik ve 2 kişide ise (%4,8) ileri düzey zihinsel yetersizlik olduğu belirlenmiştir. İleri düzey zihinsel yetersizliği olan hastalarda dirençli epilepsi ve serebral palsi gibi nöromotor sistem gelişimini olumsuz etkileyen hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Cherniske M. ve ark.'nın yapmış olduğu 20 yetişkin hastadan oluşan araştırmada 3 hastada (%15) hafif, 14 hastada (%70) orta ve 3 hastada (%15) ise ileri düzey zihinsel yetersizlik bildirilmiştir (119).

WS'lu hastalarda göz ve diş özellikleri de fenotipik görünümünün bir parçası olup Kapp ve ark. ve Weber ve ark.'nın yapmış olduğu farklı zamanlardaki çalışmalarda hipermetrop (%67) ve stabismus (~%50) yaygın

olarak saptanmıştır (120, 121). Cherniske ve ark. ise yetişkin hasta grubunda katarakt bildirmiştir (119). Winter ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise hastalardaki en yaygın kırma kusuru hipermetropi olarak saptanmıştır. İris stromasındaki hipoplazi nedeniyle olan yıldız görünümü ise %70 hastada bildirilmiştir (122). Cherniske ve ark yapmış olduğu çalışmada ise 7 hastada (%35) strabismus, 6 hastada (%30) hipermetrop, 4 hastada (%20) miyop, 4 hasta da (%20) katarakt saptanmıştır (119). Bizim çalışma grubumuzda ise 23 hastada (%54,8) iriste yıldız görünümü olduğu görülürken, 13 hastada (%31) strabismus, 5 hastada (%11,9) hipermetrop ve 4 hastada (%9,5) miyop özellikler gözlenmiştir. Strabismus oranı bizim çalışmamızda da yüksek olarak saptanmışken kırma kusurlarının oranlarının diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olarak saptanması hasta grubumuzun çocuklardan oluşması olabileceği şeklinde değerlendirilirken diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hipermetropi kırma kusurları arasında en sık görülen problem olarak saptanmıştır. Winter ve ark çalışmasında elde edilen iristeki yıldız görünümü sıklığı bizim çalışmada da benzer oranda yüksek olarak bulunmuş olup bu durum bulgunun WS için karakteristik özelliklerinden biri olması ile açıklanabilmektedir. Hastaların diş özelliklerine yönelik yapılan araştırmada Heltzberg ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmada WS'lu hastalarda sıklıkla enamel hipoplazi, mikrodonti ve maloklüzyon olabileceği bildirilmişken (57) Axelsson ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada %40 hastada bir veya daha fazla dişin kalıcı eksikliği saptanmıştır (123). Bizim değerlendirdiğimiz çalışma grubunda ise hastaların %59,5'inde maloklüzyon, %50'sinde enamel hipoplazi, %16,7'sinde adonti ve %35,7'sinde mikrodonti olduğu belirlenmiştir.

Williams sendromlu hastalarda mortalitenin en sık sebebi olarak kardiyak hastalıklar olarak gösterilmektedir (124). Buna yönelik literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde Elizabeth M ve ark. tarafından yapılan çalışmada 14 hastanın 13'ünde (%92) SVAS saptanmıştır. Bu hastalarda ek olarak 3'ünde (%21) PS, 2'sinde (%14) MY, 2 (%14) hastada bikuspit aort, 1 (%7) hastada MVP ve 1 (%7) hastada ise VSD saptanmıştı. 12 (%85) hastada ise hipertansiyon tespit edilmiştir (119). Literatürdeki diğer yayınlarda da SVAS en sık görülen kardiyak anomali iken en sık 2. kardiyak anomalinin PS olduğu

saptanmıştır (43, 125,126). Bizim çalışma popülasyonumuzun kardiyak hastalıkları incelendiğinde %33,3'ünde SVAS %21,4'ünde PS, %19'unda VSD, %14,3'ünde mitral kapak hastalıkları, %11,9'unda HT %9,5'inde AY, %7,1'inde ASD ve %7,1'inde aort koarktasyonu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar literatürdeki veriler ile karşılaştırıldığında SVAS ve PS oranları benzer şekilde yüksek saptanırken, VSD oranındaki yükseklik çalışma grubunun çocukluk yaş grubu olması ve bu hastalığın normal çocukluk yaş grubunda da sık görünmesi ilerleyen dönemde bu oranın gerilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca literatürde PS'un çocukluk döneminde fazla olduğu zamanla iyileştiği yönünde veriler bulunmaktadır (125). Hipertansiyon WS'lu hastalarda sık görülen bir patoloji olmakla birlikte bizim çalışmamızda çocukluk yaş grubunda bu oranın erişkin çalışma grubundan daha düşük olduğu saptanmış olup, bu durum HT'nun multifaktöryal bir hastalık olması ve predispozan faktörlerin geçen yıllar içinde artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

WS'lu hastalarda gastrointestinal sistem rahatsızlıkları sık karşımıza çıkmakta olup karın ağrısı erken çocukluk döneminden itibaren en sık karşımıza çıkan sorunlardan birisidir. Stagi ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada WS'lu hastalarda görülen kronik karın ağrısının GER, hiatal herni, peptik ülser, kolelitiazis, divertikülit ve kronik kabızlık gibi sebeplerinin olduğunu ortaya koymuştur (127). Morris ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %70'inde uzamış kolikler olduğu saptanmıştır. Hastaların ortalama %40'ında kronik kabızlık görüldüğü saptanmıştır (35). 17-39 yaş arasındaki yetişkin yaş grubu WS'lu hastalarda %8 oranında divertikülit olduğu Partsch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur (128). Elizabeth ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %40'ında karın ağrısı, %25'inde GÖR, %25'inde kabızlık ve %20'sinde ishal şikayetlerinin olduğunu ortaya koymuştur (119). Bizim çalışmamızda ise hastaların %40,7'sinde tekrarlayan karın ağrısı şikayeti bulunurken %21,4'ünde kabızlık, %19,0'unda GÖR ve %4,9'unda çölyak hastalığı olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzer özelliktedirler.

Williams sendromlu hastalar üriner sistem hastalıkları açısından incelendiğinde; Sforzini ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 6 (%30) hastada renal pelvik dilatasyon, 5 (%25) hastada renal hipoplazi 2 (%10) hastada böbrek duplikasyonu 1 (%5) hastada renal agenezi olduğu saptanmıştır (53). Sammour ve ark.'nın yapmış olduğu 78 hastadan oluşan bir çalışmada ise 41 hastada (%51,9) radyolojik olarak üriner anomali tespit edilmişti. 6 hastada (%7,6) tek taraflı hidronefroz, 3 hastada (%3,8) çift toplayıcı sistemi ve 2 hastada (%2,5) böbrek taşı vardı, sistografi yapılan 56 hastanın 27 (%48,2)'sinde mesane divertikülü, 18 hastada (%32,1) mesane duvarı trabekülasyonu ve 3 (%5,3) hastada ise VUR saptanmıştı (129). Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise, 3 hastada (%7,1) nefrokalsinozis, 2 hastada (%4,8) VUR, 4 hastada (%9,5) renalagenezi tespit edilmiştir. Nefrokalsinozis ve VUR oranları literatürdeki çalışmalar ile benzerlik gösterirken renal agenezi sıklığı daha fazla bulunmuştur.

WS'lu hastaların endokrin sistem değerlendirmesine yönelik Shraga ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 14 (%41) hastada boy kısalığı saptanmış olup, bu hastaların izlemde 2 (%5)'sinde GH eksikliği olduğu tespit edilmişti. 8 (%23,5) hastada hafif hiperkalsemi, 5 (%14,7) hastada puberte prekoks ve 2 (%5,8) hastada hipotiroidi saptanmıştı (130). Kim YM ve ark. tarafından WS'lu hastaların endokrin disfonksiyonlarının saptanması amacı ile yapılmış olunan 102 hastanın dahil edildiği bir çalışma grubunda 3 (%2,9) hastada puberte prekoks, 9 (%8,8) hastada hipotiroidi, serum kalsiyum düzeylerinin incelendiği 55 hastanın ise 12 (%21,8)'sinde hiperkalsemi saptanmıştır (131). Bizim çalışma grubumuzda 7 hastada (%16,6) hiperkalsemi, 9 (%21,4) hastada hipotiroidi, 2 hastada (%4,7) büyüme hormonu eksikliği 2 hastada (%4,7) ise puberte prekoks saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzer nitelikte olduğu saptanmıştır.

Williams sendromlu hastaların kas iskelet bulguları incelendiğinde Morris ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda çocuk hastaların %50'sinde erişkin hastaların ise %90'ında eklem kontraktürü olduğu saptanmıştır. Hastaların %20'sinde skolyoz, %20'sinde kifoz, %40'ında ise lordoz saptanmıştır (35,37). Elizabeth ve ark.'nın yapmış olduğu 20 hastadan oluşan bir çalışmada ise 4

(%20) hastada skolyoz, 6 (%30) hastada lordoz saptanmıştır. 9 (%45) hastada metakarpofalangeal yada interfalangeal eklemde katılık, 4 (%20) hastada ise eklem hareket açısında artış, 11 (%55) hastada ise supinasyon kısıtlılığı olup, radioulnar sinostozis olduğu düşünülmüştür (119). Bununla birlikte çalışmamızda 17 (%40.5) hastada hipermobilité, 3 (%7.1) hastada kontraktür, 11 (%26.2) hastada skolyoz 4 (%9.5) hastada kifoz saptanmıştır.

Çalışmamızda klinik takiplerinde DEXA değerlendirmesi olan hastaların DEXA sonuçları ve kemik metabolizmasına yönelik yapılan incelemede hastaların ortalama boy uzunlukları 133,65 cm iken, boya göre ortalama z skoru değerlendirmesi -1.23 olarak hesaplandı. 3 (%15) hastanın z skoru -2'den küçük olduğu saptandı. Hastaların ortalama ağırlıkları 39.05 kg iken ağırlığa göre ortalama z skoru değerlendirmesi -0.29 olarak saptandı. Morris ve ark. ve Patau ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda WS'lu hastalarda erişkin dönem hedef boylarının düşük olduğu gösterilmiştir (35, 36). Partsch ve ark 1990-1997 yılları arasında yapmış olduğu prospektif bir çalışmada 244 WS'lu çocukların verileri derlenmiş olup, hastaların yaşamın ilk bir yılında büyüme hızının normalin 1-2 cm altında olduğunu kızların final boylarının 152.4 ± 5.7 cm, erkeklerin ise final boylarının 165.2 ± 10.9 cm olduğunu ortaya koymuşlardır (132).

Hastaların DEXA sonuçları değerlendirildiğinde lumbal vertebra için 5 (%25) hastada düşük KMY izlenirken, femur boynu için 14 hastada (%70) düşük KMY izlenmiştir. Williams sendromunda sıklıkla boy kısalığı görülmesi nedeniyle elde edilen bu sonuçların boy kısalığı nedeniyle düşük çıkıp çıkmadığı sorusunu yanıtlayabilmek için hastaların boya göre olan z skorları dikkate alınarak KMY tekrar hesaplandığında lumbal vertebra için 2 hastanın sonuçlarının normal aralığa yükseldiğini, 3 (%15) hastanın ise boya göre düzeltilmiş KMY'nun da düşük olduğu, femur boynu için ise 5 hastanın sonuçlarının normal aralığa yükseldiği, ancak hala 9 (%45) hastanın boya göre düzeltilmiş KMY değerinin de düşük olduğu izlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar WS'lu hastalarda düşük KMY'nun sık bir şekilde görüldüğünü göstermekte olup, bu durum ile ilgili literatür taraması yapıldığında Shaikh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada WS'lu hastalarda KMY düşük olduğu saptanmış olup kısa boylu hastalarda bu KMY'daki düşüklüğün arttığı saptanmıştır (133). Bizim

çalışmamızda hastalarda görülen boy kısalığının KMY değerini normalden daha düşük gösterme ihtimali dikkate alınarak hastaların boya göre olan z skoruna göre KMY değerleri düzeltilmiş olup yine de hastaların KMY lumbal vertebra için %15 femur boynu için %45 oranında düşük olarak saptanmıştır. Cherniske ve ark., Waxler JL ve ark. ve Stagi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarda da KMY WS'lu hastalarda düşük olarak tespit edilmiştir (119, 134, 135). Bu veriler dikkate alındığında bizim çalışmamızda elde ettiğimiz WS'lu hastalarda KMY düşüklüğü ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzer niteliktedir.

Shaikh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KMY'da saptanmış olunan düşüklüğün sebebini anlamaya yönelik yapılan incelemede hastaların D vitamini değeri ve serum kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, PTH ve diğer kemik turn overında etkili faktörlerde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (142). Tarafımızca yapılan çalışmada ise KMY değeri boya göre düzenlendikten sonrasında halen düşük olarak saptanan 10 hastanın (lumbal vertebra ve/veya femur boyun) D vitamini düzeyleri incelendiğinde 1 (%10) hastanın 25 (OH) D vitamini değerinin 20-30 ng/ml, 7 (%70) hastanın 10-20 ng/ml, 2 (%20) hastanın ise > 10 ng/ml olup, KMY düşük olan bütün hastaların serum D vitamini düzeyini Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Metabolik ve Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu göre yetersiz olduğu saptandı (111). Bu hastaların günlük güneşlenme süreleri incelendiğinde D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan 2 hastanın günlük 30 dakika ve daha kısa süre olduğu saptanmıştır. D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arasında olan hastanın ise günlük ortalama 2 saat kadar güneşlendiği saptanmıştır. D vitaminin ciltten sentezlenmesinde güneşlenmenin etkisi dikkate alındığında elde edilen bu verilerin tutarlı olduğu saptanmıştır (101).

Kemik mineralizasyonunda etkili olduğu bilinen ALP düzeyi açısından hastalar incelendiğinde ALP değeri düşük olan 6 hastanın 5'inde KMY düşük olarak saptanmıştır. Yapılan araştırmada elde edilen bu ALP düşüklüğü ile KMY'nun düşüklüğü arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte veri saptanmamıştır. Hastaların serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri ile KMY arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KMY üzerine fiziksel aktivitenin olumlu etkilerinin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (136, 137). Çalışmamızda KMY düşük olan 10 hastanın 9'unda fiziksel aktivitenin günlük 4 saatten az olduğu saptanmıştır. Shaikh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların fiziksel aktivitesine yönelik güvenilir verilerinin olmaması nedeniyle değerlendirememişler ancak WS'lu hastaların muhtemelen normal popülasyondan daha az fiziksel aktivitesinin olduğu düşünülmüştür (133).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Williams Sendromu kendine has fenotipik özellikleri olan birçok sistemin etkilendiği kromozom 7q11.23 de izlenilen mikrolelesyon sonrası ortaya çıkan bir kromozomal hastalıktır. Williams sendromunun kendine özgü özellikleri sayesinde klinik olarak şüphe edilmesi ardından yapılan FISH testi ile tanı doğrulanmaktadır. Birçok sistemin etkilenmesine sebep olabilen Williams Sendromu'nda eşlik eden sistem tutulumlarının bilinmesi erken tanı konulması hastaların yaşam kalitesine belirgin ölçüde katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada Williams Sendromu'nda görülen bulguların kliniğimiz tarafından izlenmekte olunan hastalardaki dağılımı ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik yapılan incelemede hastaların fenotipik, dental, okuler, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, üriner ve kas iskelet sistemi özellikleri gibi özellikleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Hastaların bir bölümünde yapılmış olunan DEXA sonuçlarının değerlendirmesi ile Williams sendromlu hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğunun sık görülebilmekte olduğunu ortaya konulmuştur. Hastaların kemik metabolizmasına etki edebilecek faktörleri değiştirilebilir faktörler (kalsiyumdan kısıtlı beslenme, D vitamini kullanımı, fiziksel aktivite, güneşlenme gibi) ve serum kalsiyum, fosfor, PTH ve ALP değerleri incelendiğinde D vitamini düşüklüğü, fiziksel aktivitenin azlığı düşük KMY a sebep olabileceği saptanmış olup hastaların bu yönlerde desteklemesi gerektiği düşünülmektedir. Williams sendromlu hastalarda görülen bu düşük kemik mineral yoğunluğuna yönelik literatürde kısıtlı veri olmakla birlikte bu konuya yönelik daha çok çalışma yapıp hastaların bu klinik özelliğinin daha iyi tanımlanması sağlanarak hastaların klinik iyilik halinin arttırılması sağlanabilir.

7. ÖZET

Williams Sendromlu Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Giriş-Amaç: Genetik hastalıklara neden olan mutasyonlar genom mutasyonları, kromozom mutasyonları ve gen mutasyonları olarak 3 ana başlıkta değerlendirilmektedir. Mikrodelesyon sendromları kromozom analizi ile saptanamayacak kadar küçük boyutlu submikroskopik kromozomal parça kopmalarıdır. Kromozomun etkilenen bölgesine göre sınıflanabilen mikrodelesyon sendromları arasında Williams, velokardiyofasiyal, Prader-Willi, Angelman gibi sendromlar en iyi bilinenleridir. Williams sendromu (WS) kromozomun 7q11.23 lokalizasyonunda gerçekleşen mikrodelesyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Williams sendromu; tipik yüz görünümü (elf yüzü), kardiyovasküler hastalık (supravalvuler aort stenozu (SVAS), periferik pulmoner stenoz (PPS), hipertansiyon (HT)), boy kısalığı, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, endokrin bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipotirodizm, erken puberte) bağ dokusu hastalıkları ve kokteyl tipi kişilik olarak adlandırılan kendine has bir kişilik ile karakterizedir.

Hastalarda çoklu gen kayıpları sonucu oluşabilecek ve önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilecek birçok sistem etkilenmektedir. Çalışmanın amacı; klinik bulgular ile tanı alan ve FISH analizi ile doğrulanan WS'lu olguların antropometrik ölçümlerinin, fenotipik özelliklerinin (boy kısalığı, mikrosefali, temporal darlık, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, büyük kulak, epikantal katlantı, öne kalkık burun, malar hipoplazi, uzun filtrum, kaba ses, dolgun yanaklar, klinodaktili, tırnak hipoplazisi vb. gibi), dental anomaliler (malokluzyon, adonti, mikrodonti), göz anomalilerinin (strabismus, hipermetropi, iriste yıldız görünümü vb. gibi) tanımlanması ve eşlik eden ek hastalıkların (kardiyak anomaliler, hipotrioidi, çölyak hastalığı, renal anomali, erken puberte vb. gibi) saptanması ile hastalığın klinik seyrinin tartışılmasıdır. İlave olarak WS'lu hastalarda tanımlanan hiperkalsemi nedeniyle, hastalar normokalsemik oldukları dönemde bile kalsiyumdan fakir diyet ve D vitamini kısıtlamasına

yönlendirilebilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın kemik mineral metabolizmasını değerlendirmeye yönelik olarak kalsiyum içerikli gıdalardan kaçınıp kaçınmadığı, D vitamini kullanım süresi, günlük güneş maruziyeti, egzersiz/yürüyüş sıklığı kaydedilmiş ve hastaların serum kalsiyum, fosfor, alkaleen fosfataz, 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] düzeyleri ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için yapılmış olan dual enerji x ışını absorpsiyometresi (DEXA) (femur-vertebra) sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan, WS tanısı almış 19 kız, 23 erkek olmak üzere toplam 42 hasta dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 1) WS klinik tanısı ile uyumlu olması, 2) Hastadaki klinik bulgulara yönelik başka etiyolojinin gösterilmemiş olması, 3) FISH analizi ile tanının doğrulanmış olması olarak belirlenmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri; 1) WS tanısı doğrulanmamış hastalar 2) Düzenli takipten çıkmış olan hastalar olarak belirlenmiştir

Hastaların fenotipik özellikleri, antropometrik ölçümleri, eşlik eden kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, üriner sistem, gastroenterolojik sistem, kas iskelet sistem değerlendirmesi ve kemik metabolizmasına yönelik klinik ve laboratuvar değerleri dosya kayıt bilgilerinden kaydedilmiştir. İlave olarak bu hastaların içinden 12 erkek 8 kız hasta olmak üzere toplam 20 hastanın KMY verileri de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların kardiyovasküler özellikleri incelendiğinde %33,3'ünde supravavüler aort darlığı, %21,4'ünde periferik pulmoner stenoz, %19,0'unda VSD, %14,3'ünde mitral kapak hastalıkları, %11,9'unda hipertansiyon, %9,5'inde aort yetmezliği, %7,1'inde ASD ve 7,1'inde aort koarktasyonu görülmüştür. Hastalardaki üriner sistem değerlendirmesinde 4 hastada (%9,5) renal agenezi 3 hastada (%7,1) nefrokalsinozis, 2 hastada (%4,8) VUR tespit edilmiştir. Hastaların endokrin sistem değerlendirmesi incelendiğinde 9 hastada (%21,4) hipotiroidi, 7 hastada (%16,6) hiperkalsemi, 2 hastada (%4,7) büyüme hormonu (GH) eksikliği 2

hastada (%4,7) ise puberte prekoks saptanmıştır. Hastaların gastrointestinal sistem incelemesinde %40,7'sinde tekrarlayan karın ağrısı şikayeti bulunurken, %21,4'ünde kabızlık, %19,0'unda GÖR ve %4,9'unda çölyak hastalığı olduğu gözlenmiştir.

Hastaların diş özelliklerine ait bulgulara bakıldığında, 25 hastada (n=25/42, %59,5) malokluzyon, 21 hastada (n=21/42, %50) enamel hipoplazi, 15 hastada (n=15/42, %35,7) mikrodonti ve 7 hastada (n=7/42, %16,7) adonti olduğu belirlenmiştir. Hastaların göz değerlendirmesinde 23 hastada (n=23/42, %54,8) iriste yıldız görünümü olduğu görülürken, 13 hastada (n=13/42, %31) strabismus, 5 hastada (n=5/42, %11,9) hipermetropi ve 4 hastada (n=4/42, %9,5) miyopi özellikler gözlenmiştir. Kas-iskelet özelliklerinden hipermobilitesi olan hasta sayısı 17 (n=17/42, %40,5), skolyozu olan hasta sayısı 11 (n=11/42, %26,2) kifozu olan hasta sayısı 4 (n=4/42, %9,5) ve kontraktürü olan hasta sayısı ise 3 (n=3/42, %7,1) olarak saptanmıştır

Takip edilmekte olunan tüm hastaların kemik metabolizmasına yönelik değerlendirmede serum kalsiyum değerinin 9,10 mg/dl ile 10,90 mg/dl (ort. $10,06 \pm 0,51$) arasında değişmekte olduğu, fosfor değerlerinin 1,90 ile 6,10 (ort. $4,76 \pm 0,96$) arasında, D vitamini değerinin 6,50 ile 41,60 (ort. $20,02 \pm 6,72$) arasında değişmekte olduğu saptanmıştır. Hastaların PTH düzeyinin 13,05 pg/ml ile 143 pg/ml (ort. $49,85 \pm 26,58$) arasında ALP düzeylerinin ise 53 UI/L ile 459 UI/L (ort. $152,20 \pm 81,96$) arasında değişmekte olduğu saptanmıştır.

KMY ölçümü yapılan hastaların yaş dağılımının 4 ile 18 yaş (ortalama $11,45 \pm 4,93$) arasında olduğu boy uzunluklarının 6 cm ile 174 cm (ort. $133,65 \pm 26,24$) arasında değiştiği, boya göre z skoru değerlendirmesinin -3,56 ile 0,72 (ort. $-1,24 \pm 0,96$) arasında olduğu saptanmıştır. Hastaların KMY değerlendirildiğinde lumbal vertebra için sonuçların -3,8 ile 2,0 ($-0,5 \pm 1,3$) arasında olduğu, bu sonuçların boya göre düzeltilmesi sonrasında -3,06 ile 2,64 (ort. $0,16 \pm 1,34$) arasında dağılım gösterdiği saptanmıştır. Femur boyun için KMY sonuçları incelendiğinde -3,86 ile 0,4 (ort. $-1,31 \pm 1,09$) arasında sonuçlar elde edilirken, boya göre bu sonuçlar düzenlendiğinde -2,77 ile 1,03 (ort. $-0,84 \pm 1,05$) arasında sonuçlar elde edilmiştir. Lumbal vertebra için kemik mineral yoğunluğu (KMY) 5 (%25) hastada düşük izlenirken, boya göre düzeltilmiş lumbal vertebra için KMY

hesaplandığında ise 3 (%15) hastada düşük olduğu, hastaların femur boynu için KMY incelendiğinde 14 hastada (%70) düşük izlenirken. boya göre düzeltilmiş KMY hesaplandığında ise 9 (%45) hastada düşük KMY izlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız ile multidisipliner bir yaklaşımla izlenen ve çoklu sistem değerlendirmesi yapılmış WS tanılı hastalarımızın fenotipik, klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek, verilerimizi ulusal ve uluslararası çalışmalarla karşılaştırarak literatüre katkı sağlanacağı düşünülmektedir. Çocukluk dönemindeki WS'lu hastalarda şimdiye kadar tanımlanan klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak çalışmamızda Türk popülasyonundaki KMY ile ilgili veriler ilk olarak değerlendirilmiştir. Literatürde konuyla ilgili nadir çalışmalar da mevcuttur. Bulgularımız sonucu konunun aydınlatılabilmesi için olgu sayısı arttırılmış yeni ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Sonuç olarak verilerimiz doğrultusunda WS'lu hastalara etkin bir genetik danışmanlık ve klinik izlem imkanı sunulabilmektedir. Bu sayede hastalığa eşlik edebilecek komplikasyonların erken tanısı, uygun şekilde yönetimi ile önlemlerin alınması yaşam kalitesini arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Williams Sendromu, Mikrodelesyon Sendromu, Kemik Mineral Yoğunluğu, DEXA

8. ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Patients with Williams Syndrome

Introduction – Objective: The mutations that cause genetic diseases are evaluated under 3 main headings as genome mutation, chromosome mutation and gene mutation. Microdeletion syndromes are submicroscopic chromosomal part ruptures that are too small to be detected by chromosome analysis. Among the microdeletion syndromes that can be categorized by the effected area of the chromosome, Williams, velocardiofacial, Prader-Willi, Angelman syndromes are the best known ones. William syndrome (WS) occurs as a result of microdeletion at the localization 7q11.23 of the chromosome. Williams syndrome is characterized by; typical facial appearance (elf face), cardiovascular disease (supravalvular aortic stenosis (SVAS), peripheral pulmonary stenosis (PPS), hypertension (HT), short stature, growth retardation, mental retardation (MR), endocrine disorders (hypercalcemia, hypercalciuria, hypothyroidism, early puberty) connective tissue diseases and an unique personality also called cocktail type.

In patients, many systems that may cause significant mortality and morbidity are effected as a result of multiple gene losses. The aim of the study is the discussion of the clinical course of the disease by identifying anthropometric measurements, phenotypic features (short stature, microcephaly, temporal stenosis, hypertelorism, nasal root hoarseness, big ear, epicantal fold, prominent nose, malar hypoplasia, long filtrum, coarse voice, plump cheeks, clinodactyly, nail hypoplasia, etc.), dental anomalies(malocclusion, adonti, microdontics), eye anomalies(strabismus, hyperopia, star appearance in the iris, etc.), and accompanying additional diseases (cardiac anomalies, hypothyroid, celiac disease, renal anomaly, early puberty etc.) in patients with WS, diagnosed with clinical findings and confirmed by FISH analysis. In addition, due to the hypercalcemia defined in patients with WS, patients can be directed to calcium-poor diet and vitamin D restriction even in the period that they are normocalcemic. In our study,

whether calcium-containing foods were avoided in order to evaluate bone mineral metabolism of our patients, duration of vitamin D use, daily sun exposure, exercise / walking frequency were recorded and serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, dual energy x-ray (which were made to evaluate the 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] levels and bone metabolism) absorptiometry [(DEXA) femur-vertebra] results are aimed to be examined.

Materials and Methods: A total of 42 patients, including 19 girls and 23 boys diagnosed as WS, who were followed up by Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases and Child Genetic Science between 2004-2019, were included in the study. The study was approved by Akdeniz University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

Criteria for inclusion in the study was determined as; 1) To be compatible with WS clinical diagnosis, 2) No other etiology was shown for the clinical findings in the patient, 3) The diagnosis was confirmed by FISH analysis. Exclusion criteria from the study determined as; 1) Patients with unconfirmed diagnosis of WS, 2) Patients who were off the regular follow-up.

Clinical and laboratory values of patients' phenotypic features, anthropometric measurements, concomitant cardiovascular system, endocrine system, urinary system, gastroenterological system, musculoskeletal system evaluation and bone metabolism were recorded from the registration file information. In addition, the BMD (Bone Mineral Density) data of 20 patients, 12 male and 8 female, were evaluated.

Findings: When the cardiovascular characteristics of the patients in the study group were examined, supraaortic stenosis in 33.3%, peripheral pulmonary stenosis in 21.4%, VSD in 19.0%, mitral valve diseases in 14.3%, hypertension in 11.9%, aortic failure in 9.5%, ASD in 7.1% and aortic coarctation in 7.1% was observed. In the urinary system evaluation of the patients, renal agenesis was detected in 4 patients (9.5%), nephrocalcinosis in 3 patients (7.1%), and VUR in 2 patients (4.8%). When the endocrine system evaluation of the patients were examined, hypothyroidism in 9 patients (21.4%), hypercalcemia in 7 patients (16.6%), growth hormone (GH) deficiency in 2 patients (4.7%), and puberty precox in 2 patients (4.7%) had been determined. In the gastrointestinal

system examination, 40.7% of patients had recurrent abdominal pain, while 21.4% had constipation, 19.0% had GER and 4.9% had celiac disease.

Considering the dental features of patients, malocclusion in 25 patients ($n = 25/42$, 59.5%), enamel hypoplasia in 21 patients ($n = 21/42$, 50%), microdontia in 15 patients ($n = 15/42$, 35%, 7) and adontias in 7 patients ($n = 7/42$, 16.7%) were found. In the eye evaluation of the patients, star iris in 23 patients ($n = 23/42$, 54.8%), strabismus in 13 patients ($n = 13/42$, 31%), hyperopia in 5 patients ($n = 5/42$, 11.9%) and myopia features were observed in 4 patients ($n = 4/42$, 9.5%). Of the musculoskeletal features, the number of patients with hypermobility 17 ($n = 17/42$, 40.5%), the number of patients with scoliosis 11 ($n = 11/42$, 26.2%), the number of patients with kyphosis 4 ($n = 4/42$ (9.5%) and the number of patients with contractures was 3 ($n = 3/42$, 7.1%).

In the evaluation of bone metabolism of all patients being followed-up, serum calcium values ranged from 9.10 mg/dl to 10.90 mg/dl (avg. 10.06 ± 0.51), phosphorus values ranged between 1.90 and 6.10 (avg. 4.76 ± 0.96), and vitamin D value ranged between 6.50 and 41.60 (avg. 20.02 ± 6.72). While the PTH level of the patients was changing between 13.05 pg/ml and 143 pg/ml (avg. 49.85 ± 26.58), the ALP levels were between 53 UI/L and 459 UI/L (avg. 152.20 ± 81.96).

While the age distribution of patients with BMD measurements ranged from 4 to 18 years (avg. 11.45 ± 4.93), their height varies between 6 cm and 174 cm (avg. 133.65 ± 26.24) and Z-score according to height was between -3.56 and 0.72 (avg. -1.24 ± 0.96). When BMD was evaluated, for lumbar vertebrae, the results were between -3.8 and 2.0 (-0.5 ± 1.3), after correction of these results by height, it was found to be varied between -3.06 to 2.64 (avg. 0.16 ± 1.34). When the BMD results for the femoral neck are examined, results between -3.86 and 0.4 (avg. -1.31 ± 1.09) were obtained, and when these results are adjusted according to the height, results between -2.77 and 1.03 (avg. -0.84 ± 1.05) were obtained. While the bone mineral density (BMD) for lumbar vertebra was low in 5 (25%) patients, it was low in 3 (15%) patients when BMD were calculated for lumbar vertebra adjusted to height, it was low on 14 (70%) patients when BMD was examined for femoral neck of patients and lastly it was low on 9 (45%) patients when BMD adjusted to height was calculated.

Results: With our study, it is thought that we will contribute to the literature by comparing our data, which were gathered by examining the phenotypic, clinical and laboratory findings of our patients with WS, who were followed-up with a multidisciplinary approach, and who had multiple system evaluations, with national and international studies. In addition to the clinical and laboratory findings described so far in patients with WS in childhood, the data on BMD in the Turkish population were evaluated first. There are also rare studies on the subject in the literature. As a result of our findings, it is clear that new and further studies are needed to increase the number of cases. In conclusion, we can offer effective genetic counseling and clinical monitoring to patients with WS based on our data. In this way, early diagnosis of complications that can accompany the disease, taking appropriate measures with proper management will increase the quality of life.

Key Words: Williams Syndrome, Microdeletion Syndrome, Bone Mineral Density, DEXA

9. KAYNAKLAR

1. Levy AP, Marion RW. İnsan genetiği ve dismorfoloji /kalıtım şekilleri Kiper PÖŞ.Nelson Pediatriinin Temelleri 7. Baskı Ankara, Güneş Tıp Kitapevi 2015; 146.
2. Levy AP, Marion RW. İnsan genetiği ve dismorfoloji / kromozomal hastalıklar. Kiper PÖŞ. Nelson Pediatriinin Temelleri 7. Baskı Ankara, Güneş Tıp Kitapevi 2015; 156.
3. Firth HV, Hurst JA. Deletions and duplications. Chapter 5. In: Firth HV, Hurst JA (eds). Oxford Desk Reference Clinical Genetics. New York: Oxford University Press 2005; 520-2.
4. Pober BR. Williams-Beuren Syndrome. N Engl J Med 2010; 362(3): 239-52. doi: 10.1056/NEJMra0903074
5. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams Syndrome. J Child Neurol 2002; 17(4): 269-71. doi: 10.1177/088307380201700406
6. Morris CA, Braddock SR and COUNCIL ON GENETICS. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. J Am Acad Pediatr 2020; 145(2): e20193761. doi: 10.1542/peds.2019-3761
7. Pober BR, Dykens EM. Williams syndrome: An overview of medical, cognitive, and behavioral features. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 1996; 5: 929-43.
8. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation 1961; 24: 1311-8. doi: 10.1161/01.cir.24.6.1311
9. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. Circulation 1962; 26: 1235-40. doi: 10.1161/01.cir.26.6.1235
10. Burn J. Williams syndrome. J Med Genet 1986; 23(5): 389-95. doi: 10.1136/jmg.23.5.389

11. Morris CA. Williams syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes*. John Wiley & Sons. New Jersey USA, 2nd ed. 2005; 655-65.
12. Friedman WF, Mills LF. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supraaortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 1969; 43(1): 12-8. PMID: 4974318
13. Sadler LS, Robinson LK, Verdaasdonk KR, Gingell R. The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47(4): 468-70. doi: 10.1002/ajmg.1320470406
14. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1192-204. PMID: 11331709
15. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5(1): 11-6. doi: 10.1038/ng0993-11
16. Preus M. The Williams syndrome: objective definition and diagnosis. *Clin Genet* 1984; 25(5): 422-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.1984.tb02011.x
17. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 131–51. PubMed PMID: 12796854
18. Palacios-Verdú MG, Segura-Puimedon M, Borralleras C, Flores R, Del Campo M, Campuzano V, Pérez-Jurado LA. Metabolic abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *J Med Genet* 2015; 52: 248–55. PubMed PMID: 25663682.
19. NLM Citation: Morris CA. Williams Syndrome. 1999 Apr 9 [Updated 2017 Mar 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
20. Roy AL. Biochemistry and biology of the inducible multifunctional transcription factor TFII-I: 10 years later. *Gene* 2012; 492: 32–41. PubMed PMID: 22037610.

21. Caraveo G, van Rossum DB, Patterson RL, Snyder SH, Desiderio S. Action of TFII-I outside the nucleus as an inhibitor of agonist-induced calcium entry. *Science* 2006; 314: 122–5. PubMed PMID: 17023658
22. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ, Sommer A, et al. GTF2I hemizygosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 45–59. PubMed PMID: 14556246.
23. Mervis CB, Dida J, Lam E, Crawford-Zelli NA, Young EJ, Henderson DR, et al. Duplication of GTF2I results in separation anxiety in mice and humans. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 1064–70. PubMed PMID: 22578324.
24. Malenfant P, Liu X, Hudson ML, Qiao Y, Hrynychak M, Riendeau N, et al. Association of GTF2i in the Williams-Beuren syndrome critical region with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1459–69. PubMed PMID: 22048961.
25. Crespi BJ, Hurd PL. Cognitive-behavioral phenotypes of Williams syndrome are associated with genetic variation in the GTF2I gene, in a healthy population. *BMC Neurosci* 2014; 15: 127. PubMed PMID: 25429715.
26. Jabbi M, Chen Q, Turner N, Kohn P, White M, Kippenhan JS, Dickinson D, Kolachana B, Mattay V, Weinberger DR, Berman KF. Variation in the Williams syndrome GTF2I gene and anxiety proneness interactively affect prefrontal cortical response to aversive stimuli. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e622. PubMed PMID: 26285132.
27. Osborne LR, Soder S, Shi XM, Pober B, Costa T, Scherer SW, Tsui LC. Hemizygous deletion of the syntaxin 1A gene in individuals with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 449–52. [letter]. PubMed PMID: 9311751.
28. Lam PP, Leung YM, Sheu L, Ellis J, Tsushima RG, Osborne LR, Gaisano HY. Transgenic mouse overexpressing syntaxin-1A as a diabetes model. *Diabetes* 2005; 54: 2744–54. PubMed PMID: 16123365

29. Meng X, Lu X, Li Z, Green ED, Massa H, Trask BJ, Morris CA, Keating MT. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet* 1998a; 103: 590–9. PubMed PMID: 9860302
30. Hoogenraad CC, Akhmanova A, Galjart N, De Zeeuw CI. LIMK1 and CLIP-115: linking cytoskeletal defects to Williams syndrome. *Bioessays* 2004; 26: 141–50. PubMed PMID: 14745832
31. Osborne LR, Campbell T, Daradich A, Scherer SW, Tsui LC. Identification of a putative transcription factor gene (WBSCR11) that is commonly deleted in Williams-Beuren syndrome. *Genomics* 1999; 57: 279–84. PubMed PMID: 10198167.
32. Tassabehji M, Hammond P, Karmiloff-Smith A, Thompson P, Thorgeirsson SS, Durkin ME, Popescu NC, Hutton T, Metcalfe K, Rucka A, Stewart H, Read AP, Maconochie M, Donnai D. GTF2IRD1 in craniofacial development of humans and mice. *Science* 2005; 310: 1184–7. PubMed PMID: 16293761.
33. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M, Perez Jurado LA. Hemizygoty at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 533–42. PubMed PMID: 16532385.
34. Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Gorlin's syndromes of the head and neck. Oxford University Press. New York USA, fifth ed., 2010; 1143–51.
35. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113(2): 318–26. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80272-5
36. Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams- Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 751–5. doi: 10.1007/BF01959084
37. Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA. Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 102–7. doi: 10.1002/ajmg.1320370619

38. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118(5): 1606-15. doi: 10.1172/JCI35309
39. Asante-Korang A, Anderson RH. Echocardiographic assessment of the aortic valve and left ventricular outflow tract. *Cardiol Young* 2005; 15: 27-36. doi: 10.1017/s1047951105000995
40. Schinader DJ, Moore JW. Aortic stenosis. In Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescent*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia USA, 7th ed., 2008; 968-87.
41. Stamm C, Friehs I, Ho SY, Moran AM, Jonas RA, del Nido PJ. Congenital supra-aortic stenosis: a simple lesion? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(2): 195-202. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00647-3
42. Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Cardiovascular abnormalities, interventions, and long-term outcomes in infantile Williams syndrome. *J Pediatr* 2010; 156: 253-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.08.042
43. Zalzstein E, Moes CA, Musewe NN, Freedom RM. Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 219-23. doi: 10.1007/BF02310569
44. Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, Brunelle F, Decramer S, Landthaler G, et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 434-8. doi: 10.1093/ndt/gfp522
45. Broder K, Reinhardt E, Ahern J, Lifton R, Tamborlane W, Pober B. Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83(5): 356-60. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990423)83:5<356::aid-ajmg2>3.0.co;2-x
46. Rein AJ, Preminger TJ, Perry SB, Lock JE, Sanders SP. Generalized arteriopathy in Williams syndrome: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(7): 1727-30. doi: 10.1016/0735-1097(93)90394-g

47. Chapman CA, du Plessis A, Pober BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11(1): 63–5. doi: 10.1177/088307389601100116
48. Kaplan P, Wang PP, Francke U. Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol* 2001; 16(3): 177-90. doi: 10.1177/088307380101600305
49. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49(6): 576-608. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01887.x
50. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141(6): 615-22. doi: 10.1002/ajmg.b.30344
51. Marler JA, Elfenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138(4): 318-27. doi: 10.1002/ajmg.a.30970
52. Goldman SE, Malow BA, Newman KD, Roof E, Dykens EM. Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and young adults with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53(2): 182-8. doi: 10.1111/j.1365-2788.2008.01140.x
53. Sforzini C, Milani D, Fossali E, Barbato A, Grumieri G, Bianchetti MG, et al. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(11): 899-902. doi: 10.1007/s00467-002-0889-z
54. Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, Loche S, Capolino R, Tozzi A, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007; 150(1): 62-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.060

55. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 63(1): 301-4. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960503)63:1<301::AID-AJMG49>3.0.CO;2-P
56. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49(1): 28-31. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb04320.x
57. Hertzberg J, Nakisbendi L, Needleman HL, Pober B. Williams syndrome--oral presentation of 45 cases. *Pediatr Dent* 1994; 16(4): 262-7. PMID: 7937257
58. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling Second Edition 2012 Harold Chen (Authors). Springer; 2157.
59. Tassabehji M, Metcalfe K, Hurst J, Ashcroft GS, Kielty C, Wilmot C, et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum Mol Genet* 1998; 7(6): 1021–8. doi: 10.1093/hmg/7.6.1021
60. Sugitani H, Hirano E, Knutsen RH, Shifren A, Wagenseil JE, Ciliberto C, et al. Alternative splicing and tissue-specific elastin Misassembly act as biological modifiers of human elastin gene frameshift mutations associated with dominant cutis laxa. *J Biol Chem* 2012; 287(26): 22055–67. PubMed PMID: 22573328.
61. Mégarbané H, Florence J, Sass JO, Schwonbeck S, Foglio M, de Cid R, et al. An autosomal-recessive form of cutis laxa is due to homozygous elastin mutations, and the phenotype may be modified by a heterozygous fibulin 5 polymorphism. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1650–5. PubMed PMID: 19194475.
62. Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, Loker J, Moore C, Leppert M, Keating M. A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993b; 90: 3226–30. PubMed PMID: 8475063.

63. Olson TM, Michels VV, Lindor NM, Pastores GM, Weber JL, Schaid DJ, et al. Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: localization to chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 869-73. PubMed PMID: 8364568
64. Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 461–84. PubMed PMID: 11701637.
65. Micale L, Turturo MG, Fusco C, Augello B, Pérez Jurado LA, Izzi C, et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 317–23. PubMed PMID: 19844261.
66. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ, et al. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 45–59. PubMed PMID: 14556246.
67. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, Peregrine E, et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005; 353: 1694–701. PubMed PMID: 16236740.
68. Van der Aa N, Rooms L, Vandeweyer G, van den Ende J, Reyniers E, Fichera M, Romano C, Delle Chiaie B, et al. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 94–100. PubMed PMID: 19249392.
69. Dixit A, McKee S, Mansour S, Mehta S, Tanteles G, Anastasiadou V, et al. 7q11.23 microduplication: a recognizable phenotype. *Clin Genet* 2013; 83: 155–61. PubMed PMID: 22369319.
70. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, et al. 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 2916–35. PubMed PMID: 26333794.
71. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 478–81. PubMed PMID: 8256809.

72. Mulik VV, Temple KI, Howe DT. Two pregnancies in a woman with Williams syndrome. *BJOG* 2004; 111: 511–2. PubMed PMID: 15104621.
73. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206
74. Rosen HN. Bone physiology and biochemical markers of bone turnover. UpToDate. Accessed 20.08.2017
75. Junqueira LC, Mescher AL. *Basic Histology*. 13th ed. Mc Graw-Hill Med Pub 2013; 138-58.
76. Adler CP. Normal anatomy and histology of bones and bone tissue. In *Bone Diseases Edited By Adler CP*. New York, NY: Springer-Verlag 2000; 1-30.
77. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014; 29(11): 2520–6.
78. Frost HM. *Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases*, Thomas, Springfield, Ill. 1973.
79. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec* 1990; 226(4): 414–22. doi: 10.1002/ar.1092260402
80. Petrtyl M, Hert J, Fiala P. Spatial organization of the haversian bone in man. *J Biomech* 1996; 29(2): 161–9. doi: 10.1016/0021-9290(94)00035-2
81. Mirzaali MJ, Schwiedrzik JJ, Thaiwichai S, et al. Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. *Bone* 2015; 87:159-60.
82. Marotti G, Cane V, Palazzini S, et al. Structure-function relationships in the osteocyte. *Ital J Min Electro Metab* 1990; 4: 93-97.
83. Moe SM, Drueke T, Lameire N, Eknoyan G: Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: A new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(1): 3–12. doi: 10.1053/j.ackd.2006.10.005

84. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, Klein E, Weiner S. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006; 1(3): 106–11. doi: 10.1116/1.2354575
85. Campbell AK. Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990; 49(1): 51–6. doi: 10.1079/pns19900008
86. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM, Prothero LS, MacKenzie L, De Smet P, et al. Calcium signalling - An overview. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12(1): 3–10. doi: 10.1006/scdb.2000.0211
87. Robertson WG, Marshall RW. Calcium measurements in serum and plasma—Total and ionized. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979; 11(3): 271–304. doi: 10.3109/10408367909105859
88. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 23–30. doi: 10.2215/CJN.05910809
89. Weaver CM, Martin BR, Plawecki KL, Peacock M, Wood OB, Smith DL, Wastney ME. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(3): 577–81. doi: 10.1093/ajcn/61.3.577
90. Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential: Parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 196–208. doi: 10.1196/annals.1402.088
91. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2(2): 203–16. doi: 10.1023/a:1010062929140
92. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45: 139–67. doi: 10.1007/978-1-4020-6191-2_6
93. Kronenberg HM. NPT2a—The key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 1022–4. doi: 10.1056/NEJMe020098
94. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of Nutrition* 2005; 135(11): 2738–48. doi: 10.1093/jn/135.11.2739S

95. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108(2): 201-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.036
96. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553
97. Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(4): 137-43. doi: 10.4274/jcrpe.v2i4.137
98. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(4): 854-8. doi: 10.1093/ajcn/68.4.854
99. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5387-91. doi: 10.1210/jc.2004-0360
100. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 447-52. doi: 10.1210/jc.2010-2230
101. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460(2): 213-7. doi: 10.1016/j.abb.2006.12.017
102. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1080-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
103. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1137-42. doi: 10.1136/ard.2007.069831
104. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatrici, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi* 1993; 427-32. 73
105. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydın A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010; 49(7): 395-400. doi: 10.1007/s00394-010-0097-8

106. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118(3): 641-53. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
107. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65(10): 1348-52. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348
108. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-73. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
109. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862
110. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894
111. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik ve Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, D Vitamini, 2019;
112. Misra MI, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
113. Çoker M. Çocuk Kemik Sağlığı. *J Curr Pediatr* 2008; 6.
114. The International Society for Densitometry. 2013 ISCD Official Positions – Adult. Middletown, CT: The International Society for Densitometry, 2013.<http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>(Accessed on September 21, 2013).
115. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006; 9(1): 84-90.

116. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14
117. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, Mahboubi S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(3): 1265-73. doi: 10.1210/jc.2009-2057
118. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr 1993; 123(3): 393-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81738-x
119. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. Am J Med Genet A 2004; 131(3): 255-64. doi: 10.1002/ajmg.a.30400
120. Kapp ME, von Noorden GK, Jenkins R. Strabismus in Williams syndrome. Am J Ophthalmol 1995; 119(3): 355-60. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71180-8
121. Weber SL, Souza RB, Ribeiro LG, Tavares MF, Goldchmit M. Williams Syndrome: Ophthalmological examination and review of systemic manifestations. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014; 51(4): 209-13. doi: 10.3928/01913913-20140423-01
122. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. Clin Genet 1996 ; 49(1): 28-31. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb04320.x
123. Axelsson S, Bjornland T, Kjaer I, Heiberg A, Storhaug K. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. Acta Odontol Scand 2003; 61(3): 129-36. doi: 10.1080/00016350310001451
124. Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. Am J Cardiol 2010; 105(6): 874-78. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.069

125. Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(1): 9-14. doi: 10.1007/s00246-008-9323-z
126. Cunniff JL, Frias CI, Kaye J, Moeschler SR, Panny TL. Trotter Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192-204.
127. Stagi S, Lapi E, Cecchi C, Chiarelli F, D'Avanzo MG, Seminara S, de Martino M. Williams-Beuren syndrome is a genetic disorder associated with impaired glucose tolerance and diabetes in childhood and adolescence: New insights from a longitudinal study, *Horm Res Paediatr* 2014; 82(1): 38-43.
128. Partsch CJ, Siebert R, Caliebe A, Gosch A, Wessel A, Pankau R. Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 ; 137(1): 52-4. doi: 10.1002/ajmg.a.30865
129. Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J Jr, Pinheiro MS, Kim CA, Hisano M, Bruschini H, Srougi M. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol* 2014; 10(5): 804-9.
130. Shrager YL, Gothelf D, Kadir SP, Katz U, Moses DM. Endocrine manifestations in children with Williams–Beuren syndrome. *Acta Paediatrica* 2018; 107(4): 678-84. doi: 10.1111/apa.14198
131. Kim YM, Cho JH, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren Syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21(1): 15-20. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.15
132. Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1999; 134(1): 82-9. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70376-8
133. Shaikh S, Waxler JL, Lee H, Grinke K, Garry J, Pober BR, Stanley TL. Glucose and lipid metabolism, bone density, and body composition in individuals with Williams syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89(5): 596-604. doi: 10.1111/cen.13829

134. Waxler JL, Guardino C, Feinn RS, Lee H, Pober BR, Stanley TL. Altered body composition, lipedema, and decreased bone density in individuals with Williams syndrome: A preliminary report. *Eur J Med Genet* 2017; 60(5): 250-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.02.007
135. Stagi S, Manoni C, Scalini P, Chiarelli F, Verrotti A, Cecchi C, Lapi E, et al. Bone mineral status and metabolism in patients with Williams-Beuren syndrome. *Hormones (Athens)* 2016; 15(3): 404-12. doi: 10.14310/horm.2002.1683
136. Braun SI, Kim Y, Jetton AE, Kang M, Morgan DW. Prediction of bone mineral density and content from measures of physical activity and sedentary behavior in younger and older females. *Prev Med Rep* 2015; 2: 300-5. doi: 10.1016/j.pmedr.2015.04.012
137. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa E. Physical activity and lifestyle effects on bone mineral density among young adults: sociodemographic and biochemical analysis. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(7): 2261-70. doi: 10.1589/jpts.27.2261

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

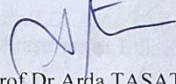
27.04/2020

Sayı : 70904504/241
Konu :

Sayın
Doç.Dr.Banu NUR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, Daha önce onayı verilen (22.05.2019/KararNo470) "Williams Sendromlu Hastaların Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi" adlı araştırmanın başlığının "Williams Sendromlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi konulu 24.03.2020 tarihli dilekçesiniz görüşülerek; kurul üyeleri bilgilendirilmiş olup, uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Banu NUR
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Williams Sendromlu Hastaların Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 470	Tarih: 22.05.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ASLININ AYNI SIDIR

Mehmet ATEŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Bülge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz BURSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAK
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (Arş.Yür.)

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

Ek 2. Williams Sendromlu Hasta Tanımlama

1. KISIM

Adı-Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Anne-Baba arasında Akrabalık Var mı EVET/HAYIR

(Evet ise belirtiniz.....)

Kaç Haftalık Doğdu: A) 36 hafta ve öncesi

B)37 ve 40 hafta arası

C) 40 hafta ve sonrası

Yenidoğan Döneminde Sarılık Öyküsü var mı ? EVET/HAYIR

Herhangi bir diyet uyguluyor mu EVET/HAYIR

(Evet ise tanımlayınız.....)

Yemek seçimi sırasından kalsiyum içerikli gıdalardan kaçınıyormusunuz?

EVET/HAYIR

Daha öncesinde -D vitamini- kullanımı var mı? EVET/HAYIR

Süt çocukluğu döneminde D vitamini kullanımı var ise ne kadar süre belirtiniz

- A) 2 ay ve/ veya daha az
- B) 2-6 ay
- C) 6 -12 ay
- D) 1 yıldan uzun süre

Günlük ortalama aktif olduğu süre

- A) 0-2 saat
- B) 2-4 saat
- C) 4 saatten daha fazla

Günlük ortalama güneşlenme süresi

- A) 15 dk
- B) 30 dk
- C) 1 saat
- D) 2 saat

Daha önce herhangi bir sebeple kemik kırığı oldu mu

EVET/HAYIR

Eşlik Eden Hastalıklar;

Hipotiroidi : EVET/HAYIR

Çölyak Hastalığı: EVET/HAYIR

Böbrek Hastalığı: EVET/HAYIR

Diş Anomalisi var mı/Diş-diş eti cerrahisi geçirdi mi:

EVET/HAYIR

(Evet ise tanımlayınız.....)

2. KISIM (İlgili Hekim Tarafından Doldurulacaktır)

Hastanın zeka ve motor değerlendirmesi:

(Hastanın daha öncesinde psikometri değerlendirmesi yoksa yönlendiriniz)

Konuşma Geriliği VAR/YOK

Dışa Dönük Karakter VAR/YOK

Kraniofasial Bulgular

Hipertelorizm: VAR/YOK

Temporal Darlık: VAR/YOK

Burun Kökü Basıklığı VAR/YOK

Epikantus VAR/YOK

Büyük kulak/ kulak lobları belirgin VAR/YOK

Anteverted Burun Delikleri VAR/YOK

Uzun Filtrum VAR/YOK

Malar Hipoplazi VAR/YOK

Dolgun Yanak VAR/YOK

Mikrognati VAR/YOK

Kaba Ses VAR/YOK

Klinodaktili VAR/YOK

Tırnak Hipoplazisi VAR/YOK

Göz Bulguları

İriste yıldız görünümü	VAR/YOK
Strabismus	VAR/YOK
Hipermetrop	VAR/YOK
Miyop	VAR/YOK

Dental Bulgular

Malokluzyon	VAR/YOK
Enemal hipoplasi	VAR/YOK
Anodonti	VAR/YOK
Mikrodonti	VAR/YOK

Muskuloskeletal Bulgular

Hipermobilite	VAR/YOK
Kontraktür	VAR/YOK
Skolyoz	VAR/YOK
Kifoz	VAR/YOK