



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ HASTALARDA
YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE
HEDEFLENMİŞ MOLEKÜLER GENETİK TANI VE
SORUMLU YENİ GENLERİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Doç. Dr. Samim ÖZEN

Danışman

Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genetik Doktora Programı

İzmir

2020

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ HASTALARDA YENİ NESİL DİZİ
ANALİZİ YÖNTEMİ İLE HEDEFLENMİŞ MOLEKÜLER GENETİK TANI
VE SORUMLU YENİ GENLERİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Doç. Dr. Samim ÖZEN

Danışman
Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Genetik Doktora Programı

İzmir
2020

TEZ ONAY SAYFASI

Kurum Adı :Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anabilim Dalı :Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Program :Genetik Doktora

Tez Konusu : Osteogenezis İmperfektalı Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Hedeflenmiş Moleküler Genetik Tanı ve Sorumlu Yeni Genlerin Araştırılması

Danışman :Prof.Dr.M.Özgür ÇOĞULU

Tezi Hazırlayan :Doç.Dr.Samim ÖZEN

Değerlendirme Kurulu Üyeleri :

Adı Soyadı :Prof.Dr.M.Özgür ÇOĞULU

Başkan(Danışman) :

Üye / İmza :Prof.Dr.F.Ferda ÖZKINAY

Üye / İmza :Prof.Dr.Şükran DARCAN

Üye / İmza :Prof.Dr.Ayfer ÜLGENALP

Üye / İmza :Prof.Dr.Hüseyin ONAY

Üye / İmza :Prof.Dr.Ayhan ABACI

Tezin Kabul Edildiği Tarih :21.01.2020

Önsöz

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Genetik Doktora eğitimim akademik hayatıma çok önemli katkılar sağladı. Çocuk Endokrinolojisi alanındaki uzmanlığım sonrası üzerine Genetik eğitimi almış olmam özellikle endokrin hastalıkların fizyopatolojisi ve genetiği konusunda bilgimin artması ile alanımda kendi adıma çok önemli gelişme kaydedebildim. Endokrin hastalıkların genetiği alanında çok sayıda ortak bilimsel çalışmaya katılma şansım oldu.

Eğitimim sırasında bilimsel katkıları ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri olan ve iyi bir eğitim almamı sağlayan Çocuk Genetik Bilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri başta olmak üzere tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Genetik doktora eğitimine beni yönlendiren ve eğitimim sırasında desteği hiç eksik olmayan Prof.Dr. Şükran Darcan ve Prof.Dr. Damla Gökşen'e

Tez danışmanlığımı yapan ve tezin başlangıcından yazılmasına kadar her aşamada desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. M. Özgür Çoğulu'ya,

Tezimin çalışmalarında emeklerini benim için harcayan ve eğitimim sırasında her zaman desteklerini sağlayan Prof.Dr. Ferda Özkınay, Prof.Dr. Hüseyin Onay, Doç.Dr. Tahir Atik, Uz.Dr. Ferda Evin, Uzm.Dr.Aysun Ata, Uz.Dr. Eren Er, Uz.Dr. Esra Işık, Dr. Bilçaç Akgün ve tüm genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Beni her konuda destekleyen, güvenen sevgili eşim Bediz'e, kızlarım Nehir ve Deniz'e,

Çok teşekkürler...

Doç.Dr. Samim Özen

İZMİR

Özet

Osteogenezis İmperfektalı Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Hedeflenmiş Moleküler Genetik Tanı ve Sorumlu Yeni Genlerin Araştırılması

Giriş: Osteogenezis imperfekta (OI), kemik kırılabilirliğine ve deformasyona neden olan benzer iskelet anomalilerini paylaşan fenotipik ve moleküler olarak heterojen bir herediter bağ dokusu bozuklukları grubudur. Osteogenezis imperfektaya neden olan 17 gen tanımlanmıştır. Klinik olarak dört tipe ayrılır. Ancak son yıllarda tanımlanan genlere paralel olarak alt tiplerin sayısı 19'a kadar artmıştır. Etiyolojinin yaklaşık %70-80'sini tip I kollajen proteinini kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlar oluşturur. Bu genler haricinde Tip I kollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda ve intrasellüler taşınmasında görev yapan diğer genler de hastalıktan sorumludur. Çalışmamızda OI kliniği olan olgularda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile moleküler genetik nedenin araştırılması ve genotip-fenotip ilişkisinin saptanması amaçlandı.

Yöntem: Osteogenezis imperfekta tanısıyla takipte olan ve genetik çalışmaları daha önce yapılmamış olgular çalışmaya alındı. Öncelikle hastaların klinik tiplendirilmeleri yapıldı. Demografik ve klinik özellikleri hastane dosyalarından elde edildi. İlk aşamada, OI'den en sık sorumlu olduğu bilinen *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki varyantlar dizi analizi ile araştırıldı. İkinci aşamada ise bu genlerde anlamlı varyant bulunmayan olgularda kollajen/kemik yapımında görev alan genleri kapsayan hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Illumina TruSight One) ile Illumina Nextseq550 cihazında yapıldı. OI'den sorumlu olan ve çalışılan panelde bulunan genler incelendi. Bulunan varyantların patojeniteleri ACMG/AMP kriterlerine göre belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 30 olgunun (Erkek/Kız:16/14) 8'inde (%26.6) anne ve babası arasında akraba evliliği var idi. Ailede etkilenmiş başka birey öyküsü 13'ünde (%43.3) saptandı. Hastaneye başvuru anında ortalama yaş:4.0±3.9 yıl, vücut ağırlığı SDS: -1.6 (-16.1+2.5) SD ve boy SDS: -2.3 (-15.4 - +1.2) SD olarak belirlendi. Klinik tiplendirme yapıldığında; olguların 12'si (%40) Tip I, 3'ü (%10.0) Tip II, 11'i (%37) Tip III ve 4'ü (%13.3) ise Tip IV olarak saptandı. Olguların 17'sinde (%56.6) kemik deformitesi saptanırken, 16'sı (%53.3) bağımsız mobil

olarak değerlendirildi. Olguların 22'sinde (%73.3) mavi sklera, 6'sında skolyoz (%20), 4'ünde dentinogenezis imperfekta (%13.3), 2'sinde işitme kaybı (%6.6) saptandı.

COL1A1 geninde 16 (%53.3) ve *COL1A2* geninde ise 3 (%10.0) hastada hastalık ile ilişkili varyant saptandı. Bir (%3.3) olguda ise her iki gende de varyant mevcuttu. Bu genlerde herhangi bir patojenik varyant bulunmayan 10 hastanın 5'inde (%16.7) hedeflenmiş dizi analizi sonucunda 3 farklı gende (*SERPINF1*, *FKBP10* ve *P3H1*) varyant bulundu. Araştırılan tüm genlerde saptanan varyantların 12'si (%40) daha önce literatürde bildirilmemiş olup *in-silico* analiz programlarına göre hastalık yapıcı olarak değerlendirildi. Klinik olarak OI olan 5 (%16.7) hastada ise Oİ ile ilişkili olduğu bilinen ve panel listesinde bulunan toplam 15 gende hastalık yapıcı bir varyant saptanmadı. Herhangi bir gende varyant saptanmayan olgularda ileri genetik analizler devam etmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda 30 olgunun 25'inde (%83.3) genetik etiyoloji belirlenmiştir. Ayrıca panelin içerdii Oİ genlerinin çalışılması ile 12 olguda i hastalık ile ilişkili olduğu düşünölen yeni varyant saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır. Osteogenezis imperfekta gibi genetik heterojen hastalıklarda hedeflenmiş dizi analizi çalışmaları mutasyon saptama oranının yükseltilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: hedeflenmiş dizi analizi paneli; osteogenezis imperfekta; yeni nesil dizi analizi

Abstract

Targeted Molecular Genetic Diagnosis by Next Generation Sequence Analysis Method and Investigation of Responsible Candidate Genes in Patients with Osteogenesis Imperfecta

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a phenotypically and molecularly heterogeneous group of inherited connective tissue disorders that share similar skeletal abnormalities causing bone fragility and deformity. About 17 genes responsible for OI have been identified to date. Osteogenesis imperfecta was divided into 4 types clinically, the number of subtypes has increased to 19 in parallel with the genes defined over the years. Mutations in the *COL1A1* and *COL1A2* genes encoding type I collagen are responsible for approximately 70-80% of the etiology. Apart from these genes, genes involved in posttranslational modification and intracellular transport of type I collagen were also responsible for the disease. The aim of this study was to investigate the molecular genetic etiology and to determine the relationship between genotype and phenotype with targeted next-generation sequence analysis for cases with OI phenotype.

Method: Patients with a diagnosis of OI and who had no molecular genetic cause were included in the study. Clinical typing of all patients was performed. Demographic and clinical characteristics were recorded. In the first step, mutations in *COL1A1* and *COL1A2* genes which are known to be the most responsible for OI were investigated. In the second step, a targeted next-generation sequence analysis panel (Illumina TruSight One) containing genes involved in collagen/bone synthesis was performed on the Illumina Nextseq550 platform in cases with no mutation in these genes. Genes responsible for OI and found in the panel were examined. Pathogenicity of determined variants was determined according to ACMG/AMP criteria.

Results: Of the 30 patients (Female/Male: 14/16) included in the study, 8 (26.6%) had a consanguineous marriage between their parents and 13 (43.3%) had a family history of affected individuals. The mean age at admission was 4.0 ± 3.9 years, and the body weight was evaluated as SDS: -1.6 (-16.1 - 2.5) SD and height as SDS: -2.3 (-15.4 - 1.2) SD. When the cases were grouped according to clinical types; 12 patients (40%) were evaluated as type 1, 3 (10.0%) as type 2, 11 (37%) as type 3, and

4 (13.3%) as type 4. While bone deformity was detected in 17 (56.6%) of the cases, 16 (53.3%) were evaluated as independently mobile. Blue sclera was detected in 22 (73.3%) patients, scoliosis in 6 (20%), dentinogenesis imperfecta in 4 (13.3%) and hearing loss in 2 (6.6%).

Mutation on *COL1A1* gene was shown in 16 patients (53.3%), and on *COL1A2* gene in 3 patients (10.0%). One (3.3%) patient existed a mutation in both genes. In 5 (16.7%) of 10 patients who possessed no mutations in these genes, 3 different genes' (*SERPINF1*, *FKBP10*, and *P3H1*) mutations were determined through targeted sequence analysis. Twelve (40%) of the mutations revealed in all analysed genes were not formerly reported in the literature and were assessed to be disease-specific with respect to in-silico analysis programs. In five (16.7%) patients, a disease-related mutation was not assessed in a total of 15 genes, which were accepted to be related with OI and were contained in the panel list. Advanced genetic analyzes are continuing in cases where no mutation is defined in any gene.

Conclusion: This study is a comprehensive analysis that indicates the clinical and molecular characteristics of OI disease and the genetic etiology was demonstrated in 25 (83.3%) of 30 cases by targeted sequence analysis method. Moreover, 12 new mutations were determined in OI genes and a remarkable contribution was provided to the literature.

Key words: next-generation sequence analysis; targeted sequence analysis panel osteogenesis imperfecta

İçindekiler

Önsöz	
Onay Sayfası	
Özet	
Abstract	
Tablolar Dizini	
Şekiller Dizini	
Kısaltmalar Dizini	
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tanı.....	3
2.2. Osteogenezis imperfektanın moleküler genetik etiopatogenezi	5
2.2.1. Kollajendeki Defektler	5
2.2.2. Kollajen İşlem Defektleri	6
2.2.2.1 Kollajen Postranslasyonel Modifikasyonu ve Katlanmasındaki Defektler	8
2.2.2.2..Kollajen Katlanması ve Çapraz Bağlanmadaki Defektler	11
2.2.3. Osifikasyon ve Mineralizasyondaki Defektler	12
2.2.4.. Osteoblast Gelişimindeki Defektler	14
2.2.5 Osteogenezis İmpfektanın Sınıflandırması	15
2.2.6.. Osteogenezis İmpfektanın Tıbbi Yönetimi	16
3. Gereç – Yöntem	18
3.1. Genetik Analizler	19
3.2. Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi	19
3.3. Veri Analizi	25
3.4. Doğrulama ve Segregasyon Analizleri.....	26
4. Bulgular	28

5. Tartışma	32
5.1. <i>COL1A1</i> ve <i>COL1A2</i> Gen Mutasyonları	33
5.2. <i>SERPINF1</i> Gen Mutasyonları	34
5.3. <i>P3H1</i> Gen Mutasyonları.....	35
5.4. <i>FKBP10</i> Gen Mutasyonları	35
6. Sonuç	37
Kaynaklar	38
Ekler	
Özgeçmiş	

Tablolar Dizini

Tablo 1. Osteogenezis imperfektanın klinik ve genetik tipleri ve ayırt edici özellikleri	4
Tablo 2. Amplifikasyon İçin PCR Miksi Hazırlanışı	26
Tablo 3. Ampfikasyon İçin PCR Koşulları	27
Tablo 4. Osteogenezis imperfekta ile ilgili mutasyona sahip olguların hastaların genotip ve fenotip özellikleri	30



Şekiller Dizini

Şekil 1. Tip I prokollajen molekülü boyunca spesifik pozisyonlardaki mutasyonlar, farklı klinik fenotiplere neden olur. α zincirlerinin sarmal bölgesini ve C-propeptit alanını etkileyen mutasyonlar, Ehlers-Danlos sendromu varyantı da dahil olmak üzere klasik osteogenezis imperfekta'ya neden olur. N-propeptit bölünme alanındaki mutasyonlar Ehlers-Danlos sendromu tip VII A / B'ye neden olur. C-propeptid bölünme bölgesinde mutasyonlar ise yüksek kemik kitlesi ile karakterize osteogenezisi imperfektaya yol açar. ... 6



Kısaltmalar Dizini

BRIL: kemikle sınırlı IFITM-benzeri

CRTAP: kırıkla ilişkili protein

CyPB: siklofilin B

DEXA: Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi

IFITM5: interferon-kaynaklı transmembran proteini 5

Oİ: Osteogenezis imperfekta

P3H1: prolil 3-hidroksilaz 1

PEDF: pigment epitheli derive faktör

SDS: standart deviasyon skoru

1. Giriş

Osteogenezis imperfekta (OI), kemik kırılabilirliğine ve deformasyona neden olan benzer iskelet anomalilerini paylaşan fenotipik ve moleküler olarak heterojen bir herediter bağ dokusu bozuklukları grubudur (Forlino, Cabral, Barnes, & Marini, 2011; Palomo, Vilaca, & Lazaretti-Castro, 2017; Rossi, Lee, & Marom, 2019). Geçmişte, bozukluğun, tip I kollajendeki defektlerin neden olduğu otozomal dominant kemik displazisi olduğu düşünülmekteydi, ancak son 10 yıl içinde çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan yeni nedensel genlerin keşifleri, ağırlıklı olarak kollajen kaynaklı patofizyolojinin hastalıkta etkili olduğunu düşündürmüştür. Osteogenezis imperfekta hastalarında, yapısal enzimatik ve intraselüler taşınımından şaperonlara kadar çok farklı fonksiyonlara sahip proteinlerdeki defektler tanımlanmıştır. Bozukluğun her formunun spesifik moleküler temeline dair bilgi, klinik tanıyı geliştirecek ve potansiyel olarak hedeflenmiş olan tedavi yaklaşımlarını hızlandıracaktır (Forlino & Marini, 2015a; Morello, 2018).

Otozomal resesif OI bozukluğu için ilk genin tanımlanması, bu kemik displazisinin genetiği ve mekanizması hakkında heyecan verici yeni bir bilgi patlaması başlatmıştır (Baldrige et al., 2008; Barnes et al., 2006; Marini et al., 2017). Osteogenezis imperfekta, 1/15.000-20.000 sıklıkta görülen oldukça nadir bir bozukluktur. Bu jeneralize bağ dokusu bozukluğu, iskelet kırılabilirliğine ve gelişme geriliğine yol açan kemikte önemli belirtilere sahiptir. Geçmişte, osteogenezis imperfekta, *COL1A1* ve *COL1A2*'deki mutasyonların neden olduğu, kemik, deri ve tendon ekstraselüler matrislerinin en bol proteini olan $\alpha 1(I)$ ve $\alpha 2(I)$ zincirlerini kodlayan otozomal dominant bir hastalık olarak biliniyordu (Marini et al., 2017; Marini, Forlino, et al., 2007). Her ne kadar olguların yaklaşık %85-90'ına kollajen genlerinin kendisinde bulunan yapısal ya da kantitatif mutasyonlar neden olsa da, bozukluğun günümüzde predominant olarak kollajene ilişkin bir bozukluk olduğu daha iyi anlaşılmaktadır (Forlino, A., Cabral, W.A., Barnes, A.M., Marini, 2011; Marini & Blissett, 2013; Marini et al., 2017). Osteogenezis imperfektaya yol açan tipler içinde resesif form, protein ürünleri katlanabilir veya posttranslasyonel değişiklikler için kollajenle etkileşime giren genlerdeki defektlerden kaynaklanır. Diğer iki nadir görülen defekt, esas olarak kemik mineralizasyonunu etkiler, fakat aynı zamanda kollajen üretimini de azaltır. Günümüzde en son tanımlanan genler,

osteoblast diferansiyasyonundaki primer defektlerle karakterizedir (Forlino & Marini, 2015b; Marini et al., 2017; Palomo et al., 2017; Rossi et al., 2019).

Osteogenezis imperfektada sınıflandırma, yeni genetik keşifler ile gelişmiştir. Osteogenezis imperfektada 1979 Sillence sınıflandırması (Van Dijk & Sillence, 2014a), Oİ'yi klinik ve radyografik özelliklere dayanarak, hafiften ölümcüle kadar dört alt tipe ayırmıştır. Kollajen defektlerinin tanımlanması, hafif Sillence tip I'in yapısal olarak normal kollajenin kantitatif eksikliğine ilişkin olabileceğini, diğer taraftan ölümcül (tip II), şiddetli (tip III) ve orta (tip IV) formların ise kollajen yapısını değiştiren mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir. Genetik bir sınıflandırma, her defektif gen için yeni bir tip içermiştir. Osteogenezis imperfektanın genetik tiplerini intraselüler veya ekstraselüler metabolik yollara göre sınıflandırma yapılması önerilmektedir (Marini et al., 2017; Rossi et al., 2019; Tournis & Dede, 2018).

Yeni nesil dizi analizi teknolojisindeki gelişmelerden sonra Oİ ile ilgili yeni genler ve yeni patojenik varyantların keşfi hızlanmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak yeni Oİ tipleri tanımlanmıştır (Lu, Campeau, & Lee, 2014; Robinson & Rauch, 2019; Rossi et al., 2019). Sillence'in sınıflaması sonrası klinik özelliklere göre tip V-VII (Rauch & Glorieux, 2005)'ye kadar sınıflama genişletilmiştir. Daha sonraki yıllarda da gelişen moleküler genetik testler ve sorumlu yeni genlerin saptanması ile genetik olarak da güncel olarak son zamanlarda tip XIX'a kadar sınıflandırılmıştır (Kang, Aryal A.C., & Marini, 2017; Rossi et al., 2019). Tablo 1'de Oİ'nin klinik ve genetik tiplerinin sınıflandırılması ve ayırt edici özellikleri verilmiştir (Rossi et al., 2019).

Bu çalışmada Oİ klinik tanısı olan hastalarda moleküler genetik etiyojinin hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile araştırılması ve genotip-fenotip ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanı

Tanı, büyük ölçüde klinik ve radyografik bulgulara dayanır. Hafif travmadan kaynaklanan fraktürler, uzun kemiklerin deformiteleri ve büyüme geriliği, ayırıcı özelliklerdir. Yaş ve şiddete bağlı olarak iskelet özellikleri, makrosefali, düz orta yüz bölgesi, dentinogenesis imperfekta, pektus karinatum/ekskavatam, skolyoz veya kifoz gibi omurga deformitelerini içerebilir. İskelet radyografileri, yaygın osteopeni, bazı uzun kemik deformiteleri, yetersiz tübülasyon, metafizyel düzensizlik, dar torasik apeks ve vertebral kompresyon kırıklarını gösterebilir. Osteogenesis imperfektada ayrıca sıklıkla mavi sklera, işitme kaybı, azalan solunum fonksiyonu ve kalp kapak yetmezliği de dahil olmak üzere iskelet dışı klinik bulguları olması yaygın bir bağ dokusu bozukluğuna işaret eder. Hafif klinik bulgulara sahip bazı Oİ tipleri, çocuklarda travmaya bağlı kırıklar, yetişkinlerde ise erken başlangıçlı osteoporoz ile karışabilir. Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kemik yoğunluğu tanısal değildir. Ancak hastalığın tanı ve takibinde klinisyenlere yardımcı görüntüleme yöntemidir (Forlino & Marini, 2016; Marini et al., 2017; Morello, 2018; Rossi et al., 2019; Van Dijk & Silience, 2014b).

Oldukça heterojen klinik özelliklere sahip Oİ'de klinik ve radyolojik olarak her hastaya ayırıcı tanı yapmak zordur. Genetik teknolojilerin gelişimi ile moleküler genetik tanı Oİ için ilk basamak tanı testlerinden biri olmuştur. Genetik tanı için ilk olarak hastalığın çoğundan sorumlu *COL1* genleri için birinci taramanın yapılması önerilir; bunu daha sonra negatif sonuç alınması durumunda diğer Oİ genlerinin tam bir dizileme sekansı izler. Moleküler tanı; erken tanı, prognoz ve ailedeki diğer bireylerin saptanması, tedavi seçimi ve ilaçlara verilen değişken yanıtları belirlemek için çok yararlıdır (Forlino & Marini, 2016; Morello, 2018; R. Patel & Camacho, 2019; Rossi et al., 2019).

Tablo 1. Osteogenezis imperfektanın klinik ve genetik tipleri ve ayırt edici özellikleri

OI tipi	Kalıtım	Gen	Mekanizma	Klinik Şiddeti ve ayırt edici özellikler
I	OD	<i>COL1A1</i>	Kollajen sentez ve yapı bozukluğu	İlimli, normal ya da kısa boy; küçük deformite/deformite yok
II	OD OR (nadir)	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> OR genler (aşağıda)	Kollajen sentez ve yapı bozukluğu	Ağır, ölümcül, minimal kalvarial mineralizasyon, kosta tesbihleri, uzun kemik deformitleri
III	OD OR (nadir)	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> OR genler (aşağıda)	Kollajen sentez ve yapı bozukluğu	Şiddetli, ilerleyici kemik deformitleri
IV	OD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Kollajen sentez ve yapı bozukluğu	İlimli-orta, boy kısalığı
V	OD	<i>IFITM5</i>	Kemik mineralizasyon bozuklukları	Değişken ağırlıkta, ön kolda interosoz membran kalsifikasyonu, hiperplastik kallus formasyonu
VI	OR	<i>SERPINF1</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	İlimli-ağır, mineralize olmamış osteoidler, biyopside lamellerde balık kabuğu görünümü
VII	OR	<i>CRTAP</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	Ağır yada ölümcül, rizomeli
VIII	OR	<i>LEPRE1</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	Ağır yada ölümcül, rizomeli, koksava, "popcorn" metafizler
IX	OR	<i>PPIB</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	Ağır, kısa eğrilmiş femur, tibiada anterior açılanma
X	OR	<i>SERPINH1</i>	Kemik mineralizasyon bozuklukları	Ağır
XI	OR	<i>FKBP10</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	İlimli-ağır, eklem kontraktürleri, biyopside bozulmuş lameller yapı ve balık pulu görünümü
XII	OR	<i>SP7</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	İlimli
XIII	OR	<i>BMP1</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	İlimli
XIV	OR	<i>TMEM38B</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	İlimli-ağır
XV	OR	<i>WNT1</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	İlimli-ağır, beyin malformasyonları
XVI	OR	<i>CREB3L1</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	Ağır, perinatal kırıklar, tubuler kemikte çoklu kırıklar, kemiklerde akrodeon benzeri görünüm
XVII	OR	<i>SPRAC</i>	Kollajen postranslasyonel modifikasyon ve katlamadaki defektler	İlerleyici ağır
XVIII	OR	<i>FAM64A</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	İlimli-ağır, dismorfik bulgular, gelişimsel gerilik
XIX	X'e bağımlı	<i>MBTPS2</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	İlimli- ağır, pektus deformitesi
Sınıflandırılmamış	OR	<i>PLOD2</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	İlimli-ağır, eklem kontraktürleri
Sınıflandırılmamış	X'e bağımlı	<i>PLS3</i>	Osteoblast gelişim bozuklukları	Kırıklar ile birlikte osteoporoz

2.2. Osteogenezis imperfektanın moleküler genetik etiopatogenezi

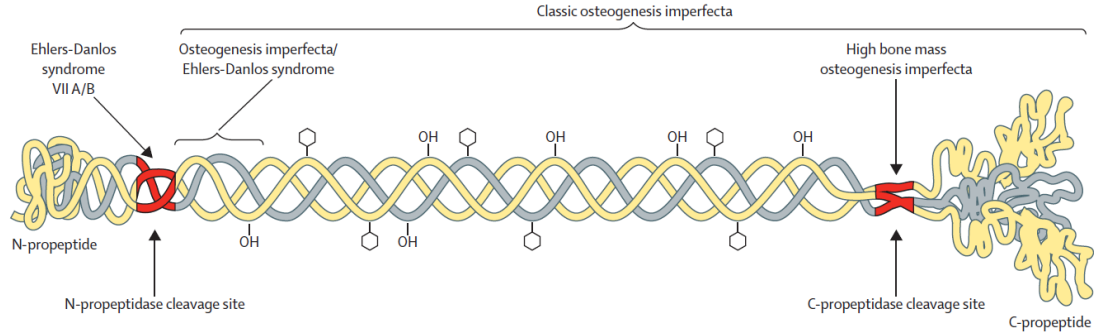
2.2.1.Kollajendeki Defektler

Tip I kollajen, iki $\alpha 1(I)$ ve bir $\alpha 2(I)$ zincirini içeren bir heterotrimerdir. Sarmal etki alanını kuşatan N-terminali ve C-terminali globüler propeptitleri ile bir prokollajen molekülü olarak sentezlenir. Sarmal alanlar, kesintisiz Gly-Xaa-Yaa üçlülerini içerir, çünkü küçük glisin yan zinciri, iç sarmal alanda bulunur (Forlino & Marini, 2016; R. Patel & Camacho, 2019; Van Dijk & Sillence, 2014b).

Prokollajen zincirleri, C-propeptitlerinde birleşir ve N-terminaline doğru katlanırlar. Katlanmamış zincirler, çoklu posttranslasyonel değişikliklere uğrarlar. Her iki zincirin sarmal bölgeleri boyunca prolin ve lizin rezidüleri, prolil 4-hidroksilaz 1 (prolin halkası karbon-4 üzerinde etki eden) ve lizil hidroksilaz 1 (LH1) üzerinde hidroksilatlanır; hidroksilizin rezidüleri de daha sonra glikozile edilebilir (Ishikawa & Bächinger, 2013). Buna karşın kırıldakla ilişkili protein (CRTAP) ve siklofilin B (CyPB) içeren bir kompleksin bir parçası olarak hareket eden prolil 3-hidroksilaz 1 (P3H1), $\alpha 1(I)$ Pro986 ve $\alpha 2(I)$ Pro707 diskret prolin rezidülerinin karbon-3'ünü hidroksilleyerek etki gösterir. Uygun kollajen katlanması için çok önemli olan peptit prolil bağlarının izomerizasyonu, spesifik peptidil prolil *cis-trans* izomerazları (PPIaz) ile katalizlenir (Forlino & Marini, 2016; Ishikawa, Wirz, Vranka, Nagata, & Bächinger, 2009; Weis et al., 2010).

Tip I kollajende, Oİ'ye neden olan en yaygın yapısal defektler, sarmal etki alanındaki glisin alt üniteleridir (Şekil 1) (Forlino & Marini, 2016). Glisin alt üniteleri sarmal katlanmayı geciktirir, enzimlerin değiştirilmesi için erişim süresini uzatır. Her α zinciri, farklı bir genotip-fenotip ilişkisine sahiptir. $\alpha 1(I)$ zincirinde yüklü ya da dallı yan zincirler ile alt üniteler, sarmal stabiliteyi engeller ve ağırlıklı olarak ölümcüldür. $\alpha 1(I)$ 'in karboksil ucuna yakın iki büyük ligand bağlayıcı bölgedeki alt üniteler, kollajen monomer ve kollajen olmayan matris proteinleri arasındaki önemli etkileşimlere işaret ederek, sadece ölümcül sonlanımlara sahiptir. $\alpha 2(I)$ zincirinde ikameler, temel olarak ölümcül değildir ancak zincir boyunca sekiz ölümcül küme, kollajen fibriller üzerindeki proteoglikan bağlayıcı alanlarla uygun hale getirilir. Son olarak klasik Oİ'ye neden olan mutasyonların %5'inden azı, zincir kenetlenmesini ya da katlanmasını bozan prokollajen C-propeptidinde meydana gelir (Şekil 1) (Forlino

& Marini, 2016; Hoyer-Kuhn, Netzer, & Semler, 2015; Lim, Grafe, Alexander, & Lee, 2017a; Pace et al., 2008).



Şekil 1. Tip I prokollajen molekülü boyunca spesifik pozisyonlardaki mutasyonlar, farklı klinik fenotiplere neden olur. α zincirlerinin sarmal bölgesini ve C-propeptit alanını etkileyen mutasyonlar, Ehlers-Danlos sendromu varyantı da dahil olmak üzere klasik osteogenezis imperfekta'ya neden olur. N-propeptit bölünme alanındaki mutasyonlar Ehlers-Danlos sendromu tip VII A/B'ye neden olur. C-propeptid bölünme bölgesinde mutasyonlar ise yüksek kemik kitlesi ile karakterize osteogenezis imperfektaya yol açar (Forlino & Marini, 2016).

İntraselüler metabolizma ve matriks yapısı için gerekli olan kollajenin primer yapısal defekti, azalmış normal yapıdaki kollajene bağlı durumdan daha ciddi sonuçlara neden olur. Endoplazmik retikulum stresi ve mutant matriksi, kemik oluşumunu başlatan osteoblastların bozulmuş matürasyonuna yol açar. Heterozigot “null” *COL1A1* allelleri, yapısal olarak normal kollajenin azalmış bir miktarının (yaklaşık yarısı) sentezlenmesiyle sonuçlanır ve hastalığın en hafif formuna neden olur. Homozigot “null” $\alpha 2(I)$ mutasyonları, şiddetli Oİ'den kardiyak defektlerle ilgili olan hafif Ehlers-Danlos sendromu benzeri hastalığa kadar çeşitli semptomlara neden olurken; heterozigotlarda, belirgin Oİ fenotipi yoktur (Forlino & Marini, 2016; Gioia et al., 2012).

2.2.2. Kollajen İşlem Defektleri

Sekresyondan sonra prokollajen molekülleri, N-propeptitlerin ve C-propeptitlerin spesifik proteazlar tarafından çıkarıldığı ekstraselüler bir matürasyon işlemine tabi tutulur. Kollajen sarmalları, çapraz bağlarla daha fazla stabilize edilebilmek için spontan olarak dokudaki fibrillere birleştirilir. Propeptid klevaj alanlarını değiştiren mutasyonlar, Oİ'nin nadir ve farklı tiplerine neden olur (Forlino & Marini, 2016; Fransiska Malfait et al., 2013; Rossi et al., 2019).

N-propeptid klevaj alanı, hem *COL1A1*, hem de *COL1A2*'de; sarmal bir substrat yapının olmasını gerektiren metalo-enzim ADAMTS-2 ile ayrılır. Defektif N-propeptit işleminin bir sonucu olarak Ehlers-Danlos sendromu VII A'ya veya *COL1A2* etkilenmişse Ehlers-Danlos sendromu VII B'ye neden olur (Şekil 1). Ehlers-Danlos sendromu tip VII olguları, şiddetli eklem hipermobilitesi, konjenital bilateral kalça çıkığı, skolyoza neden olan ligamentöz laksite ve eklem çıkıkları ile doku hiperlaksitesi göstermektedir. Aynı zamanda bazı hastalarda kemik kırıkları ile sonuçlanan hafif osteopeniyi de içerir (Byers et al., 1997). Defektif N-propeptit işleminin ikinci nedeni, kombine osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromuna neden olan bitişik N-propeptid klevaj alanını açan, $\alpha 1(I)$ veya $\alpha 2(I)$ kollajen sarmal bölgesinin ilk 85 rezidüsündeki dominant mutasyonları kapsar. *COL1A1*'in bu bölgesindeki mutasyonlar, orta-ciddi Oİ'ye neden olur. Klinik olarak, kombine osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu olan hastalar, büyük ve küçük eklemlerin laksitesine sahiptirler. Bu hastalarda olan paraspinal ligamentöz laksite, erken ve ağır skolyoza yol açar. Konjenital kalça çıkığı aynı zamanda kombine *COL1A2* osteogenezis imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromunda da bildirilmiştir. Dermal kollajen fibrilleri, Ehlers-Danlos sendromu tip VII'te olduğu gibi çok incedir (Cabral et al., 2005). Üçüncü tip defektif N-propeptid işlemi, ADAMTS-2 aktivitesini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanan resesif kalıtıma sahiptir (Ehlers-Danlos sendromu VIIC). Bu bozukluk, diğer defektif N-propeptid işlemlerinden daha ciddidir ve aşırı cilt kırılabilirliği, karakteristik yüz görüntüsü, eklem laksitesi, sarkık cilt, umbilikal herni ve mavi sklera ile karakterize olan tip II ve tip I kollajenlerin defektif işlemlerinden kaynaklanır (F Malfait, 2005). Her iki prokollajen N-proteinaz allelini de içermeyen farelerde, cilt kollajen fibrilleri, transvers kesitlerde yaşlanma ve biçimsiz kıvrımlarla birlikte azalmış bir çap göstermiştir (LI et al., 2001).

Benzer şekilde, C-propeptitin işlem defektleri, klevaj alanındaki ikameler ile dominant bir forma ve işlem enzimindeki defektlerle resesif bir forma sahiptir. Oldukça beklenmedik bir şekilde ve paradoksal olarak bu defektler, bir bütün halinde yüksek kemik yoğunluğuna sahip Oİ'ye yol açar. *COL1A1* ve *COL1A2*'deki C-propeptid klevaj alanının her iki rezidüsündeki (Ala-Asp), dominant mutasyonların düzensiz kollajen fibrilleri ve ekstraselüler matrikse pC-kollajenin dahil edilmesine yol açtığı raporlanmıştır (Asharani et al., 2012; Forlino & Marini, 2016; Lindahl et

al., 2011; Steiner, Adsit, & Basel, 2019). *COL1A1* (Asp1219Asn) ve *COL1A2* (Ala1119Thr) mutasyonları olan prepubertal çocuklar, az sayıda fraktür, normal boy, beyaz sklera, normal dişler ve hem dominant hem de resesif Oİ için genellikle raporlanan negatif Z skoru ile kıyaslandığında sırasıyla 3 ve 0 olan artmış DEXA-Z skorlarına sahiplerdir. Bu mutasyonlara sahip çocukların kemik dokusu, bozuklukla birlikte kemiğin standart hipermineralizasyonunun ötesinde, mineralizasyonda da önemli artışlar göstermiştir (Byers & Pyott, 2012; Forlino, A., Cabral, W.A., Barnes, A.M., Marini, 2011; Palmieri et al., 2008).

C-propeptidinin klevajı, dört farklı C-proteazı ve bir arttırıcı protein yoluyla modülasyonla N-propeptidinden daha komplekstir. Temel C-proteaz enzimi BMP1/mTLD'nin mutasyonları, substrat defektlerinden daha şiddetli osteogenezis imperfekta ile sonuçlanır, çünkü bu enzimler aynı zamanda diğer prokollajenleri işler ve çapraz bağların başlatıcısı olan lizil oksidazı aktive eder (Marini & Blissett, 2013; Steiglit, Keene, & Greenspan, 2002). “Knock-out” *Bmp1* fareleri, C-propeptid'in tutulumundan dolayı dikenli tel görünümünde kollajene sahip olur. Mutant bir zebra balığı, BMP1'in temel olarak osteoblast gelişiminden ziyade matür kollajen fibrillerini oluşturma yeteneğini etkilediğini ortaya koymuştur.

2.2.2.1 Kollajen Postranslasyonel Modifikasyonu ve Katlanmasındaki Defektler

Prokollajen, sentez esnasında, prokollajen katlaması, sekresyon ve ekstraselüler matris düzeneği için önemli olan bazı postranslasyonel modifikasyonlara uğrar ve geçici olarak düzenlenir. Bu önemli işlem aşamalarının çoğu, endoplazmik retikulumda meydana gelir. Bir multi-protein kompleksinin tanımlanması ile araştırmacıların nadir Oİ formlarını daha iyi anlamalarına ve farklı proteinlerdeki mutasyonların klinik olarak benzer bozukluk formlarına neden olabileceği bir mekanizmayı tanımlamalarına yardımcı olmuştur (Forlino & Marini, 2015a; Marini et al., 2017; Rossi et al., 2019).

Kollajen proлил 3-hidroksilasyon kompleksi, Oİ'nin nadir görülen tiplerini anlamak için bir kapı açmıştır. Tip I kollajende $\alpha 1(I)Pro986$ 'nın 3-hidroksilasyonuna neden olan enzim P3H1, CRTAP ve CyPB 1:1:1 oranında üç proteinden oluşan bir kompleksin bir parçası olarak izole edilmiştir. P3H1, katalitik olarak aktif bir bileşendir; diğer taraftan CRTAP, yardımcı bir proteindir ama katalitik bir etki alanı

yoktur. CRTAP, küçük bir miktarının salgılanmasına rağmen baskın olarak endoplazmik retikulumda bulunur. CyPB, iyi bilinen bir peptidil-prolil *cis-trans* izomerazdır. *Trans* prolin konfigürasyonu, protein katlanması için gereklidir; prolil izomerizasyonu, kollajen katlanması için hız sınırlayıcıdır. Kollajen 3-hidroksilasyonunun kollajen fibril oluşumunda rolü olduğu öne sürülmüş olsa da kesin işlevi halen bilinmemektedir (Forlino & Marini, 2015a; Ishikawa & Bächinger, 2013; Ishikawa et al., 2009).

CRTAP'da bir "null" mutasyon Oİ tip VII'ye neden olurken, *LEPRE1*'deki (P3H1'i kodlayan) bir "null" mutasyon tip VIII'e yol açar. Bu tiplerin her ikisi de kollajen sarmal bölgesinin aşırı modifikasyonu ile karakterize şiddetli ya da ölümcül Oİ tipleridir (Forlino et al., 2011; Forlino & Marini, 2015a; Marini, 2018). Kompleksin aynı zamanda neonatal fraktürler ve geniş ama yeterince tübüler olmayan uzun kemikler, beyaz sklera ve rizomeli (ekstremitelerin proksimal segmentinin kısaltılması) ile birlikte kıkırdakta da eksprese edilmesinden ötürü etkilenen bireylerde osteokondrodistrofi vardır. Süt çocukluğu döneminden sonra yaşayan bireylerde kayda değer bir büyüme eksikliği, çok düşük kemik mineral yoğunluğu (Z skoru ≤ -6) ve bulböz metafizler vardır (Marini, Cabral, Barnes, & Chang, 2007; Marini, Forlino, et al., 2007). *LEPRE1* olgularının yaklaşık yarısında, Gana ve Nijerya'da ve Afrikalı-Amerikanlar arasında bulunan ve homozigot formda neredeyse eşit oranda ölümcül olan bir Batı Afrikalı kurucu (founder) allel bulunmaktadır (Cabral et al., 2012). CRTAP ve *LEPRE1* mutasyonları, ciddi şekilde azalmış ya da yok edilmiş Pro986 3-hidroksilasyona neden olur (Marini, Cabral, & Barnes, 2010). *LEPRE1* veya CRTAP'taki bir "null" mutasyon, mutant hücrelerde her iki proteinin de yokluğuyla sonuçlanır, çünkü bu proteinler, bu gen defektlerinin benzer klinik sonlanımından sorumlu olan, kompleks içerisinde karşılıklı olarak destekleyicidirler. CRTAP mutasyonları aynı zamanda, olasılıkla bir miktar CRTAP'ın salgılanmasından dolayı, renal ya da pulmoner anomalilere de neden olabilirler. CRTAP veya P3H1 defekti olan tüm olgular, fazla hidroksilasyona ve daha sonra sarmal lizin rezidülerinin glikosilasyonuna izin veren kollajen katlanmasındaki bir gecikmeden ötürü, aşırı modifiye edilmiş kollajen α zincirlerinin biyokimyasal özelliğini paylaşırlar. Kollajen defektlerinin neden olduğu dominant Oİ'de, aşırı modifikasyon için pozitif biyokimyasal testler de bildirilmiştir (Marini, Forlino, et al., 2007).

Kompleksin üçüncü elemanındaki mutasyonlar, siklofilin B (*PPIB* ile kodlanır), biyokimyasal ve fenotipik olarak P3H1 ve CRTAP eksikliğinden farklıdır. Bu olgular oldukça nadir görülür, sadece sekiz olgu bildirilmiştir ve ağır fenotip (tip IX) vardır. Etkilenen bireyler, P3H1 ve CRTAP olgularından ayrılır, öyle ki beyaz sklera ve geniş, yeterince tübüler olmayan uzun kemikleri paylaşımlarına rağmen rizomeliye sahip değildirler. Hastalığın ölümcül formuna sahip olan bebeklerde $\alpha 1(I)Pro986$ 3-hidroksilasyonu, normal seviyelerin yaklaşık %30'una kadar azalmıştır (ancak hiçbir zaman yok olmaz). Orta şiddette fenotipe ve normal Pro986 3-hidroksilasyona sahip olan farklı aileden iki çocuk raporlanmıştır. Ayrıca, CRTAP ve P3H1 proteini miktarı *PPIB*-sıfır hücrelerde sadece biraz azalır, bu da CyPB'nin 3-hidroksilasyon için gerekli olmamasına rağmen, kollajen sarmalının PPIaz aktivitesi boyunca katlanması için gerekli olduğunu gösterir (Barnes et al., 2010; Marini et al., 2010; Marini, Reich, & Smith, 2014b).

CyPB eksikliğinin ayırıcı fenotipik sonuçları, endoplazmik retikulumdaki kollajenöz olmayan proteinlerle çoklu etkileşimlerini temsil etmektedir (Şekil 2). CyPB ve LH1 arasındaki etkileşim, ilk olarak *PPIB*-sıfır hücrelerde kollajen değişikliği üzerindeki etkisi ile anlaşılmıştır. LH1, fibril oluşumu esnasında hem glikosilasyon, hem de ekstraselüler kollajen çapraz bağlantıları için önemli olan üçlü sarmal lizin rezidülerini hidroksilatlar. Kollajen, kompleksin normal şekilde çalıştığını öne süren şekilde normal 3Hyp içeriğe sahip olsa da kollajen, hidroksilizin içeriğini azaltmıştır. Benzer şekilde bir “knock-out” *Ppib* faresindeki hücreler yoluyla sentezlenen kollajen; kollajenin çapraz bağlanması için önemli olan sarmal lizin 87 rezidüsünün azalmış hidroksilasyonunun önemli bir ortak özelliği ile birlikte lizin hidroksilasyonunda ve glikosilasyonunda doku ve rezidüye özgü değişiklik paternleri göstermiştir. Veriler, LH1 aktivitesi üzerinde CyPB'nin doğrudan etkisini desteklemektedir. Dolayısıyla CyPB, hem kollajen katlanması için ana PPIaz olarak, hem de kollajen modifikasyonunu ve çapraz bağlanmayı etkileyerek LH1 aktivitesinin desteklenmesinde kollajeni etkiler (Cabral et al., 2014; Pyott et al., 2011).

Resesif mutasyonlar için ikisi Bedevilerde ve biri 11 yaşında bir Arnavut kız çocuğunda olmak üzere *TMEM38B*'de (tip XIV), üç olgu yayınlanmıştır (Rubinato et al., 2014; Shaheen et al., 2012). *TMEM38B*, kalsiyumun inositol trisfosfat aracılı

salımı ile senkronize edilmiş bir trimerik endoplazmik retikulum-membranı katyon kanalını oluşturan TRIC-B'yi kodlar (Cabral et al., 2016). Bedevi olguda görülen mutasyon, proteinin kesilmesini öngörürken, Arnavut olgudaki defekt, *TMEM38B* genini içeren büyük bir genomik delesyondur. Etkilenen Bedeviler, doğumdan itibaren çok sayıda uzun kemik fraktürleri, kemik deformiteleri ve jeneralize osteopeniye sahiplerdir. Mavi skleranın yanı sıra normal diş, yüz görünümü ve işitme olduğu raporlanmıştır. Benzer bir fenotip, hafif işitme kaybı ile bir Arnavut kız çocuğunda bildirilmiştir (Rubinato et al., 2014; Shaheen et al., 2012). Kollajen metabolizmasında bulunan endoplazmik retikulumdaki multipl proteinler, değişmiş kollajen modifikasyonu beklentisine yol açacak şekilde kalsiyuma bağımlıdır (Cabral et al., 2016).



2.2.2.2. Kollajen Katlanması ve Çapraz Bağlanmadaki Defektler

Endoplazmik retikulumda bulunan immünofilin adlı protein de normal kollajen sentezi için çok önemlidir. PPIaz FKBP65, *FKBP10* tarafından kodlanır. CyPB ile olduğu gibi, FKBP65'de kollajen modifiye edici enzimler yoluyla prokollajen üzerinde hem doğrudan, hem de dolaylı etkilere sahiptir. *FKBP10*'daki mutasyonlar, üç farklı otozomal resesif Oİ tipine neden olur. FKBP65 eksikliğinin ilk olarak, olguların tümünde normal sklera ve dişler ile birlikte kısa boy, uzun kemik fraktürleri, platispondili ve skolyoz ile progresif deformasyondan orta şiddete kadar resesif Oİ'ye (tip XI) neden olduğu gösterilmiştir. İkinci olarak *FKBP10* mutasyonları, şiddetli Oİ ve büyük eklemlerin konjenital kontraktürleri, kısa boy, pterijyum ve skolyoz ile birlikte farklı bir hastalık olan Bruck sendromu Tip I'e neden olur. *FKBP10* mutasyonlarının üçüncü tipi ise Kuskokwim Sendromu, osteogenezis imperfekta ve Bruck sendromu ve sadece kontraktürler ile giden fenotipik bozukluğun arasında bir kliniğe neden olabilir. Kuskokwim sendromu, Alaska'daki Yupik Eskimolarında görülen ve minör iskelet özelliklerine sahip olan bir konjenital kontraktür bozukluğudur. Kuskokwim sendromunda rezidüel FKBP65 (normal hücrelerdeki miktarın yaklaşık %5'i), ağır kemik displazisini önlemek için yeterlidir(Forlino et al., 2011; Rossi et al., 2019; Van Dijk et al., 2011).

Kemikte, telopeptid lizinlerin hidroksilasyonu, fibrillerde stabiliteyi ve gerilim kuvvetini sağlamak için kollajen molekülleri arasında çapraz bağlar oluşturmak amacıyla gereklidir. FKBP65'in kollajen telopeptid lizinlerini hidroksilatlayan *PLOD2* tarafından kodlanan enzim olan lizil hidroksilaz 2 (LH2) ile birleştirilmiş şekline ihtiyaç duyar. *FKBP10* ya da *PLOD2* mutasyonları olan Bruck sendromuna neden olabilir. Kemik kollajeninde azalan hidroksialisin-kaynaklı çapraz bağlar nedeni ile fenotip ortaya çıkar. Yine *FKBP10* mutasyonuna sahip hücrelerin, ekstraselüler matriks içinde azalan miktarda kollajene sahiptir. Mutant hücrelerde kollajen telopeptid lizin hidroksilasyonu, minimum seviyeye indirgenmiştir. Bu veriler, FKHP65 ve LH2 arasında doğrudan bir etkileşimi, LH2'deki peptidil-prolil bağlarını izomerleştirmeyi destekler (Barnes et al., 2012, 2013; Forlino et al., 2011; Rossi et al., 2019; Schwarze et al., 2013; Valadares, Carneiro, Santos, Oliveira, & Zabel, 2014).

HSP47, endoplazmik retikulumda bulunan ve *SERPINH1* tarafından kodlanan kollajene özgü bir şaperondur. Endoplazmik retikulum ve golgi arasında proteinin işlenmesine aracılık eder ve üçlü sarmal kollajene bağlanır. Katlanmış kollajeni stabilize etme ve cis-Golgi'ye aktarmak üzere işaretleme işlevi görür (Koide et al., 2006). *Serpinh1* “knock-out” fareleri yaşam ile bağdaşmaz (Widmer et al., 2012). Raporlanan her iki *SERPINH1* mutasyonu—daksund tipi (kısa bacaklı) köpeklerde ve resesif şiddetli Oİ olan bir çocukta (tip X)—“null”defektlerden daha çok rezidüel aktiviteye sahip olan homozigot yanlış anlamlı (missense) mutasyonlarıdır (Christiansen et al., 2010; Drögemüller et al., 2009).

2.2.3. Osifikasyon ve Mineralizasyondaki Defektler

Tip V ve VI osteogenezis imperfekta, endokondral kemik osifikasyonu veya mineralizasyonunda primer defektlere neden olur. Dominant olarak kalıtsal tip V ve resesif olarak kalıtsal tip VI; fenotipik, radyografik ve histolojik özelliklere ve normal tip I kollajen posttranslasyonel modifikasyona dayanarak klinik olarak tanımlanmıştır (Ben Amor, Glorieux, & Rauch, 2011; Forlino, A., Cabral, W.A., Barnes, A.M., Marini, 2011; Rossi et al., 2019; Thomas & DiMeglio, 2016). Tüm ekzom dizilemesi, tip V için interferon-kaynaklı transmembran proteini 5’de (*IFITM5*) ve tip VI için *SERPINF1* genlerinde mutasyonları göstermiştir. Bu genlerdeki mutasyonlar mineralizasyon üzerinde ters etkilere sahip olmasına rağmen - tip VI’da azalmış kemik mineralizasyonu ve tip V’de artmış ektopik osifikasyon gözlenir (T.-J. Cho et al., 2012; Forlino et al., 2011; Semler et al., 2012).

Osteogenezis imperfekta tip tip V hastaları, yeni bir başlangıç kodonu oluşturan ve proteinin N-terminaline beş rezidü ekleyen 5'-UTR'de (c. - 14C → T) bir nokta mutasyonu olan *IFITM5*'te heterozigot mutasyona sahiptir. Etkilenen bireyler, ön kolun interosseöz membranının osifikasyonu, radyal kafa dislokasyonu ve bir subefizyal metafizeal radyodens bant da dahil olmak üzere, ayırıcı özelliklere sahip orta derecede şiddetli kemik displazisine sahiplerdir. Tip V olguların yarıdan fazlasında, fraktür iyileşmesi esnasında hiperplazik kallus gelişir. Skleral renk tonu değişkendir, dişler ise normaldir. Tip V hastalarının tümü, kemik histolojisinde ayırıcı ağ benzeri lamelasyona sahiplerdir. Tip V, trabeküler osteoblastlardaki bir defekt ile osteoporotik bir fenotipin ve periosteal kemiği etkileyen hipertrofik kallustaki canlı kemik oluşumunun paradoksal bir ilişkisine sahiptir. Bu veriler,

IFITM5'in trabekülere karşın periosteal kemikte farklı şekilde çalıştığını göstermektedir (Kang et al., 2017; Moffatt et al., 2008).

IFITM5, aynı zamanda kemikle sınırlı *IFITM*-benzeri (*BRIL*) olarak da bilinir; *IFITM* ailesinin bir üyesidir. Ekstraselüler C-terminali olan tek bir transmembran domaine sahiptir. Sitoplazmik tarafta *BRIL*, sistein 52 ve 53'ün palmitoilasyonu yoluyla membrana bağlanır (Şekil 4). Baskın olarak osteoblast plazma membranında yer alır ve yaşam boyunca eksprese edilir, ancak ekspresyon yaşla azalır. *BRIL*, kondrositlerde veya osteositlerde tespit edilemez, fibroblastlarda ise düşük düzede eksprese edilir (Moffatt et al., 2008).

Ifitm5 “knock-out” farelerde ve *BRIL* alleli delesyonu olan insanlarda kemik displazisi görülmez. Bu nedenle, Oİ tip V'in muhtemel moleküler temeli, bu gendeki fonksiyon kazanım mutasyonudur. *Ifitm5*'in fonksiyon kazanımı mutasyonları alkalen fosfataz ekspresyonu ve mineral depozisyonunu artırır. Osteoblastlarda bilinen tek *BRIL* bağlanma ortağı *FKBP11*'dir; *BRIL* bağlaması, *FKBP11*–*CD81* ile *CD9*'un etkileşimini bozar. *CD9*–*FKBP11* kompleksinin, interferonla indüklenen genlerin ekspresyonunu arttırmasından ötürü tip V, bir immün bileşene sahip olabilir. Ayrıca *BRIL*, hem mineral oluşumunu, hem de kemik gelişimini düzenleyen sinyal iletim yollarını etkileyebilen C-terminal rezidüleri yoluyla kalsiyum bağlanmasını da düzenleyebilir (Barnes et al., 2013; Moffatt et al., 2008).

Bozuk mineralizasyon, “pigment epithelium-derived factor” (*PEDF*)'yi kodlayan *SERPINF1*'in homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlarına sahip tip VI osteogenezis imperfekta hastalarında da görülür. Bu hastalarda kırıklar ilk yıl genellikle yoktur, bunu, sık uzun kemik fraktürleri, vertebral kompresyonlar ve ciddi oranda azalmış kemik mineral yoğunluğu ile birlikte şiddetli progresif deforme edici kemik displazisi izler. Kemik histolojisi, artmış miktarda mineralize olmayan osteoidi ve polarize ışık altında “balık-pulu” lamellar paternini ortaya koyar. Bu hastalarda kemiklerde mineral birikmesindeki gecikme, tip VI'nın bifosfonatlara karşı düşük cevabının temelini oluşturur (S. Y. Cho et al., 2013; Rossi et al., 2019).

PEDF, serin proteaz inhibitörlerinin *Serpin* ailesine aittir ancak, proteaz inhibe edici aktivitesi yoktur. Büyüme plakası yoluyla kondrositleri, osteoblastları ve mezenkimal kök hücreleri içeren geniş bir hücre aralığı ile eksprese edilen potent bir

anti-anjiyojenik faktördür. Kemikte PEDF, kemik homeostazını sürdürmek ve osteoid mineralizasyonunu düzenlemek için birçok seviyede çalışır. PEDF, osteojenik genlerin ekspresyonunu ve mineral depozisyonunu destekleyerek osteoblast gelişimini olumlu yönde etkiler. PEDF'nin yokluğu, osteoklast RANK reseptörüne bağlanan RANKL'yi destekleyerek osteoklast sayısını ve kemik rezorpsiyonunu artırır (Forlino & Marini, 2015c; Quan et al., 2005).

PEDF'in tip I kollajen üzerindeki iki bölge ile etkileşime girmesi de söz konusudur. Bir bağlanma bölgesi, $\alpha 1(I)$ C-terminali ana ligand bağlanma bölgesi ile heparin ve heparan sülfat proteoglikan bağlanma bölgesiyle örtüşür. $\alpha 1(I)$ N-terminalindeki ikinci kollajen bağlanma bölgesi, integrin kollajen bağlanma bölgeleri ile çakışır. Önemli olarak, PEDF üzerindeki intakt bir kollajen bağlanma alanı, anti-anjiyojenik aktivite için gereklidir (Sekiya, Okano-Kosugi, Yamazaki, & Koide, 2011).

Heterozigot *IFITM5* mutasyonlarının Tip V ve VI Oİ ile ilişkisi gösterilmiştir. Ser40Leu nokta mutasyonun BRIL palnitolasyonunu etkileyerek hastalığa neden olur (Farber et al., 2014). Ser40Leu mutasyonu olasılıkla *SERPINF1* ekspresyonu için önemli bir BRIL fonksiyonunun kaybına neden olur (Tsukamoto et al., 2013). Bu mutasyon, tip VI için tipik olan ciddi progresif deforme edici osteogenezis imperfekta ve kemik histolojisine neden olur, ancak tip V'in klinik veya radyografik bulgularının hiçbiri yoktur. Fibroblastlar ve osteoblastlar, serum PEDF konsantrasyonları normal olmasına rağmen PEDF salgılamaz. Aksine, tip V'e neden olan *IFITM5* mutasyonuna sahip osteoblastlar, *SERPINF1* ekspresyonunu arttırmıştır. Bu veriler ayrıca, PEDF yolunun aşırı aktifleştirildiği bir fonksiyon kazanma mekanizmasına sahip olan tip V *IFITM5* mutasyon tipini de destekler (Forlino & Marini, 2015c; Sekiya et al., 2011).

2.2.4. Osteoblast Gelişimindeki Defektler

Osteoblast farklılaşmasında rol oynayan üç gen, Oİ fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir; *WNT1* (tip XV), *CREB3L1* (tip XVI) ve *SP7* (tip XII). Bu genlerdeki defektler, kollajen ekspresyonunda bir azalmaya neden olur (Forlino & Marini, 2015c; Rossi et al., 2019).

Üç gen arasında *WNT1*, osteogenezis imperfekta için en fazla destekleyici verilere sahiptir. Wnt, transmembran reseptörleri LRP5 ve LRP6'ya bağlanan salgılanmış glikoproteinler ailesidir ve kıvrık olan, kompleks bir intraselüler sinyal yolağını başlatır. Wnt bağlanması, sitozolik β -katenin'in proteasomal yıkımdan kaçmasını ve kemik oluşumunda yer alan çeşitli genlerin ekspresyonunu aktive ettiği çekirdeğin içine geçmesini sağlar. Heterozigot *WNT1* mutasyonları, erken başlangıçlı osteoporoz gösteren hastalarda tanımlanmıştır. *WNT1*'de homozigot anlamsız (nonsense), yanlış anlamlı (missense), çerçeve kayması ya da "splicing" mutasyonları; kısa boy, sık kırıklar ve vertebral kompresyonların eşlik ettiği şiddetli osteogenezis imperfekta hastalarında görülür. *WNT1* defekti olan bazı hastalarda beyin malformasyonları vardır. Bazı *WNT1* mutasyonları osteoblastlarla *in vitro* mineralizasyonu bozar (Laine et al., 2013; Marini, Reich, & Smith, 2014a; Mrosk et al., 2018).

Osteoblast seviyesinde baskın olarak işlev gören ikinci gen, endoplazmik retikulum stres transdüseri "eski astrositi spesifik olarak indükleyen madde"yi (OASIS) kodlayan *CREB3L1*'dir. Proteolizden sonra, OASIS'in N-terminali etki alanı, çekirdeğe geçer ve *COL1A1* promotörünü aktive eder (Forlino & Marini, 2015b; Marini et al., 2014a). *Oasis*-null faresinde azalan kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve gelişme geriliği ile birlikte şiddetli osteopeni vardır. *Oasis*^{-/-} osteoblastlar, azalmış *Colla1* ekspresyonuna ve genişlemiş endoplazmik retikuluma sahiptir. Ancak ölümcül kemik displazisi olan kardeşlerin fibroblastlarında bulunan *CREB3L1* içeren büyük bir homozigot delesyon, tip I kollajenin kalitatif ya da kantitatif defektlerine ya da artmış endoplazmik retikulum stres belirteçlerine neden olmamıştır (Symoens et al., 2013).

Potansiyel bir osteoblast mekanizmasına sahip olan üçüncü gen, osteriksi kodlayan ve Wnt yolaklarının hedef geni olan *SP7*'dir. Şiddetli otozomal resesif tip osteogenezis imperfektaya neden olmaktadır (Kang et al., 2017; Rossi et al., 2019).

2.3. Osteogenezis İmperfektanın Sınıflandırması

Hem klinik hem de genetik sınıflandırmalar, çoğu yeni genin spesifik tanısal özellikleri olmaması nedeniyle osteogenezis imperfektanın nadir formlarını kapsamak üzere ortaya çıkmıştır. Klinik sınıflandırmada, bozukluğun yeni formları,

klirik Őiddet ile Sillence tipleri I ila IV'e dahil edilmiştir (Forlino & Marini, 2015c; Marini & Blissett, 2013; Marini et al., 2017; Palomo et al., 2017; Rossi et al., 2019). ŐrneĐin, perinatal ŐlŐmcŐl form olan tip II Oİ, ŐlŐmcŐl kollajen mutasyonlarını ve bazı *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1* ve *SP7* mutasyonlarını iÇerir (Lim, Grafe, Alexander, & Lee, 2017b; Rossi et al., 2019). Bazı klinik sınıflandırmalar, temelde klinik olarak tanımlanan tipler V, VI ve VII'yi sũrdũrmũŐtũr. Bu sınıflandırma, olgunun yaşam boyunca zaman iÇinde deĐiŐen klinik hastalık Őiddetine göre yeniden tiplenmeye ihtiyaŐı gösterebilir. Aynı aile iÇinde farklı Oİ tiplerine sahip kardeŐlerini iÇeren Şekilde birÇok uyumsuz ve kafa karıŐtıran durumla sonuŐlanabilir (Lim et al., 2017b; Rossi et al., 2019).

Genetik bir sınıflandırmada Sillence tipleri yalnızca kollajen mutasyonları iÇin kullanılır ve her bir yeni gen keşfi iÇin numaralandırma devam eder. Bu Őrũntũ, yukarıda belirtilen sorunları ortadan kaldırır ve araştırma ve klinik yönetim iÇin klinik sınıflandırmadan daha iyi bir dũzenleme sağlar (Forlino & Marini, 2016; Marini & Blissett, 2013).

Hem klinik hem de genetik gereklilikleri yerine getirmek iÇin, fonksiyonel bir metabolik sınıflamanın en geniş kullanıma sahip olacağı ve yine de genetik tip numaralandırmanın korunmasına izin vereceği Öne sũrũlmektedir. Ehlers-Danlos sendromunun fonksiyonel metabolik yeniden gruplanması, hem klinisyenler hem de aileler iÇin başarılı olmuştur. Bu planda, ũrũnleri aynı yolakta bulunan ve paylaŐımlı mekanizmalara sahip olması muhtemel olan genler, beş fonksiyonel grupta dũzenlenmiŐtir: Bunlar;

Grup A: kollajen yapısında ya da iŐlenmesinde primer defektler (*COL1A1*, *COL1A2*, ve *BMP1*)

Grup B: kollajen modifikasyonu defektleri (*CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, ve *TMEM38B*)

Grup C: kollajen katlanması ve Çapraz bağlanma defektleri (*SERPINH1*, *FKBP10*, ve *PLOD2*)

Grup D: osifikasyon ya da mineralizasyon defektleri (*IFITM5* ve *SERPINF1*)

Grup E: kollajen yetersizliği ile osteoblast gelişimindeki defektler (*WNT1*, *CREB3L1* ve *SP7*) (Aglan et al., 2012; Forlino & Marini, 2016; Rossi et al., 2019) olarak sıralanabilir.

2.4. Osteogenezis İmperfektanın Tıbbi Yönetimi

Osteogenezis imperfekta, en iyi şekilde multidisipliner bir ekip tarafından yönetilir. Hastalık deneyimi olan bir terapist tarafından yapılan fizik rehabilitasyonu, fonksiyon için tartışmasız en önemli katkıdır. Kırılgan kemikler, zayıf kas ve fraktür ve kullanmama döngülerinin kombinasyonu bir hastanın özellikle yürüme gibi kaba motor becerilerini elde etmesi ve sürdürmesi için önemli zorluklara neden olur. Kas gücü ve eklem hareket açıklığına odaklanan fizyoterapi ve hidroterapi, kişinin fonksiyonlarını ve bağımsızlığını en üst düzeye çıkarmak için çok önemlidir. Çoğu şiddetli Oİ kliniği olan kişiler, öz bakım, transfer (yatak, tuvalet ve sandalye arasında bağımsız bir şekilde geçiş yapabilme kabiliyeti) ve bağımsız yaşam, eğitim ve meslek başarısı için ihtiyaç duyulan becerilerini elde edebilir. Hafif Oİ kliniğine sahip kişiler, genellikle sadece temas sporları dışında, çok yüksek seviyede işlev görebilir (Bregou Bourgeois et al., 2016; Forlino & Marini, 2016; Palomo et al., 2017; Rossi et al., 2019).

Solunum fonksiyonu bozukluğu, osteogenezis imperfektadaki morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Solunum fonksiyon kaybı, 60°'den fazla skolyoz ve solunum kaslarını ve göğüs duvarı hareketini değiştiren, solunum yolu enfeksiyonlarına ve yetmezliğine katkıda bulunan göğüs kafesi ve pektal deformiteyle ilişkilidir. Skolyozu olmayan pediatrik hastalar dahi, anormal kollajenin primer kardiyopulmoner etkisini destekleyen progresif bir kısıtlayıcı pulmoner hastalık gösterirler. Ana kardiyak belirtiler özellikle aortik ve mitral regürjitasyon olmak üzere valvüldür (Alharbi, 2016; Palomo et al., 2017; Rossi et al., 2019).

İşitme kaybının, hastaların yaklaşık %5'inde ilk veya ikinci on yılda başlamasından dolayı odyoloji muayenesi çocukluk döneminde başlamalıdır. İşitme kaybı, saf iletim tipi veya duyuşsal kayıplara sahip birkaç olgu ile çoğunlukla karma sensorinöraldir. Hastaların işitme cihazlarına veya koklear implantlara ihtiyacı olabilir. Stapedektomi, uzun süreli takipte iletim tipi kaybın restorasyonunu sağlar (Forlino & Marini, 2015c; Marini, 2018; Rossi et al., 2019).

Platibazi, baziler invajinasyon ve baziler impresyon da dahil olmak üzere kafa kaidesi anomalileri, boy SDS Z skorunun -3'ten az olan hastalarda sıktır. Foramen magnum kenarının kafatasına katlandığı baziler impresyon, bozukluğun en ciddi nörolojik komplikasyonudur. Beyin sapı, hidrosefali ve sirinksin baskısına neden olabilir (Forlino & Marini, 2016; Rossi et al., 2019).

Bu çalışmada;

1. Osteogenezis İmperfekta hastalarında, hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz yöntemi ile hızlı şekilde hastalığa sebep olan genlerdeki mutasyonları saptamak, yeni ve hızlı tanı aracı geliştirmek,
2. Oİ'ye neden olabilecek sorumlu yeni genleri saptamak,
3. Yeni Oİ tiplerinin tanımlanması,
4. Hastalığıdaki fenotip-genotip ilişkisini ortaya koyarak izlem ve tedavi olanaklarının geliştirilmesi amaçlanmıştır.

3. Gereç – Yöntem

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Genetik Bilim Dalları ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından izlenen, moleküler genetik nedeni bilinmeyen 0-18 yaş arası Oİ tanılı 30 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Klinik ve/veya radyolojik olarak Oİ tanısı almış olmak,
2. Kemik kırılma durumuna neden olabilecek Oİ dışında herhangi bir başka genetik sendromu veya bulgusu olmaması,
3. Hasta ve ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi,

Çalışma dışlanma kriterleri;

1. Osteogenezis İmperfekta dışında başka bir nedenle klinik veya genetik kesin tanısı konmuş kırılma kemik sendromu,
2. Başka kronik hastalık öyküsü olanlar veya ilaç (steroid, kemoterapi v.b) kullanımına bağlı kırılma kemik sendromu olduğu düşünülen hastalar,

3. Hasta ve/veya ailesinin çalışmayı kabul etmemesi.

Olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, anne/baba akrabalığı, aile öyküsü), fizik bakı bulguları, klinik tiplendirmeleri, aldıkları tedavi, tedaviye yanıtları, izlemdeki yıllık kemik kırıkları sayısı, kemik deformitleri, kemik grafileri bulguları hastanın arşiv dosyasındaki verileden elde edildi ve hasta dosyasına kaydedildi. Ayakta durabilen olguların boyları, ağırlık, boy standart deviasyon skorları (SDS) değerleri Demir K. ve arkadaşlarının geliştirdiği CEDDÇÖZÜM programı ile otomatik olarak hesaplandı (Demir et al., 2019).

Araştırma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (TGA-2018-20185). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan çalışma için onay (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar no: 16-2.1/16) alınarak başlanan bu çalışmada, tüm katılımcılardan gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta grubu ve ebeveynlerinden 2 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Örnekler, örnek toplama işlemi tamamlanıncaya kadar -20°C derecede saklandı.

3.1. Genetik Analizler

Her hastadan öncelikle hastalığın çoğundan sorumlu olan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerine ait dizi analizi yapıldı. Bu genlerde mutasyon saptanmayan hastalarda yeni nesil dizi analizi Nextseq550 platformu kullanılarak *IFITM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *BMP1*, *SP7* genlerinin tüm ekzonları hedef zenginleştirme ve örnek hazırlama kiti ile hazırlandı ve örnekler indekslendi. Daha sonra örnekler Nextseq550 cihazına yüklenerek 50X coverage ile okuma yapıldı. Sonuçlar IGV programı ile analiz edildi. Mutasyon saptanan hastaların mutasyonlarının olduğu ekzonlar çoğaltılarak Sanger dizi analizi ile doğrulandı. Ayrıca anne-baba kanları elde edilerek DNA'larından ilgili bölge çoğaltılıp Sanger dizi analizi ile mutasyonlar araştırıldı. Bu aşamalarda aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

3.2. Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi

Elde edilen DNA'lardan çalışılan gen bölgeleri TruSight One DNA zenginleştirme kiti ile çoğaltıldı. Protokole uygun olarak, aşağıda yazılı adımlar izlendi.

DNA tementasyonu

1. Örnekler için 2.5 ng/µl konsantrasyondaki DNA'dan 20 µl DNA 0.2'lik eppendorf tüp içine alındı.
2. Bu işlemden sonra 25 µl Tagment DNA (TD) Buffer eklendi.
3. 5 µl Tagment DNA Enzyme (TDE1) eklenip 10 kez pipetaj yapıldı.
4. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika santrifüj uygulandı.
5. PCR tüpleri thermocyclera yerleştirildi. Aşağıda verilen şartlarda inkübasyon uygulandı.

55⁰ C'de 5 dakika

10⁰ C'de ∞

Tegmente DNA'nın temizlenmesi

6. İnkübasyon işlemi yapıldıktan sonra örnekler üzerine 15 µl Stop Tagment Buffer (ST) ilave edildi ve 10 kez pipetaj uygulandı.
7. Oda ısısında 5 dakika süre ile inkübasyona bırakıldı.
8. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika santrifüj uygulandı.
9. Tüplerin üzerine 52 µl AMPure XP Beads eklenip 10 kez pipetaj yapıldı.
10. Oda ısısında 10 dakika inkübasyon uygulandı.
11. 280 x g hızında 20⁰C'de 1 dakika süre ile santrifüj uygulandı.
12. Manyetik stand üzerinde 2 dakika süre ile bekletildi.
13. Supernatant kısmı tüpten atıldı.
14. Manyetik standden kaldırmadan taze hazırlanmış %80'lik etanol 200 µl olacak kadar eklendi. Daha sonra 30 saniye bekletildi.
15. Supernatant kısmı tüpten alınarak atıldı.
16. 14 ve 15. basamaklar tekrarlandı.
17. Manyetik standden kaldırmadan oda ısısında 10 dakika süre ile kuruma işlemine bırakıldı.
18. Manyetik standden kaldırılıp 22.5 µl Resuspension Buffer eklendi ve 10 kez pipetaj uygulandı.
19. Manyetik standde 2 dakika süre ile bekletildi.
20. 20 µl supernatant yeni bir tüpe aktarıldı.

PCR amplifikasyonu

21. 19.basamakta elde edilen 20 µl ürüne aşağıdaki oranlarda belirtilen ve hazırlanan mikş eklendi.

20 µl 10x PCR Master Mix

5 µl İndex1

5 µl İndex 2

22. 280 x g hızda 20⁰C’de 1 dakika santrifüj edildi.

23. Daha sonra PCR tüpleri thermocyclera yerleştirilerek aşağıda verilen koşullarda inkübasyon sağlandı.

72⁰ C’de 3 dakika

98⁰ C’de 30 saniye

10 siklus

98⁰ C’de 10 saniye

60⁰ C’de 30 saniye

72⁰ C’de 30 saniye

72⁰ C’de 5 dakika

10⁰ C’de ∞ süre ile

PCR Pürifikasyonu

24. Ürün thermocyclerdan çıkarıldı ve 280 x g hızda 20⁰C’de 1 dakika süre ile santrifüj uygulandı.

25. Ürün üzerine 45 µl AMPure XP Bead konuldu ve 10 kez pipetaj uygulandı.

26. Oda ısısında 10 dakika süre ile inkübasyona bırakıldı.

27. Manyetik standde 2 dakika süre ile bekletildi.

28. Supernatant kısmı tüpten alınarak atıldı.

29. Manyetik standden kaldırmadan taze hazırlanmış %80’lik etanol 200 µl volümde eklendi.

30. Supernatant kısmı tüpten alınarak atıldı.

31. 28 ve 29. basamaklar tekrarlandı.

32. Manyetik standden kaldırmadan oda ısısında 15 dakika süre ile kuruma işlemine tabii tutuldu.

33. Manyetik standden kaldırılıp 40 µl Resuspension Buffer eklendi ve 10 kez pipetaj uygulandı.

34. Manyetik stand üzerinde 2 dakika süre ile bekletildi.

35. 38 µl supernatant yeni tüpe aktarıldı.
36. Ürünlerin DNA konsantrasyonu ölçümü için Qubit DNA konsantrasyon ölçme cihazı kullanıldı . Her bir örnekten en az 500 ng DNA içerecek ve toplam volüm 40 µl olacak şekilde birleştirildi.

İlk hibridizasyon

37. 36. basamakta elde edilen 40 µl ürüne aşağıdaki oranlarda belirtilen şekilde mikş katıldı.

50 µl Nextera Capture Target Buffer 1 (NCT1)

10 µl TruSight Content Set Custom Selected Oligos (CSO)

38. 280 x g hızda 20⁰C’de 1 dakika santrifüje edildi.

39. Daha sonra PCR tüpleri thermocyclera yerleştirildi. Aşağıda verilen koşullarda inkübasyon sağlandı.

95⁰ C’de 10 dakika

18 siklus

93⁰ C’de 1 dakika, her siklus 2⁰ C düşerek

58⁰ C’de 16-20 saat İlk yıkama

40. Ürün thermocyclerdan çıkarılarak 280 xg hızda 20⁰ C’de 1 dakika santrifüj edildi.

41. 250 µl Streptavidin Magnetic Beads (SMB) eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.

42. Oda ısısında 30 dakika inkübasyon uygulandı..

43. 280 x g hızda 20⁰C’de 1 dakika santrifüj edildi.

44. Manyetik standde 2 dakika bekletildi.

45. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.

46. 200 µl Wash Solution 1 (WS1) eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.

47. Manyetik stand üzerinde 2 dakika bekletildi.

48. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.

49. 200 µl Wash Solution 2 (WS2) eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.

50. Manyetik stand üzerinde 2 dakika bekletildi.

51. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.

52. Tekrar 200 µl WS2 eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.

53. PCR tüpü thermocyclera yerleştirilerek 42⁰C’de 30 dakika inkübasyonu sağlandı.

54. Ürün thermocyclerdan çıkarılarak hızlıca manyetik stande alınıp 2 dakika bekletildi.
55. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
56. 52-55. basamaklar tekrarlandı.
57. 200 µl Wash Solution 3 (WS3) eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
58. Manyetik stand üzerinde 2 dakika bekletildi.
59. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
60. 57-59. basamaklar tekrarlandı.
61. Ayrı bir PCR tüpünde aşağıdaki oranlarda mix hazırlandı.
28.5 µl Elute Target Buffer 1 (ET1)
1.5 µl 2N NaOH (HP3)
30 µl total volüm
62. 60. basamakta elde edilen ürüne 23 µl hazırlanan mix eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
63. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.
64. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika santrifüj edildi.
65. Manyetik standde 2 dakika bekletildi.
66. 21 µl supernatant yeni bir tüpe alındı.
67. Üzerine 4 µl Elute Target Buffer 2 (ET2) eklendi ve 10 kez pipetaj yapıldı.

İkinci hibridizasyon

68. 67. basamakta elde edilen 25 µl ürüne aşağıdaki oranlarda hazırlanan mix katıldı.
50 µl NCT1
10 µl CSO
15 µl ddH₂O
69. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika santrifüj edildi.
70. Bundan sonra PCR tüpleri thermocyclera yerleştirildi. Aşağıda verilen koşullarda inkübasyon işlemi yapıldı.
95⁰ C'de 10 dakika
18 siklus
93⁰ C'de 1 dakika, her siklus 2⁰ C düşerek
58⁰ C'de 16-20 saat

İkinci yıkama

71. Ürün thermocyclerdan çıkarılarak 280 xg hızda 20⁰ C'de 1 dakika santrifüj işlemi uygulandı.
72. 250 µl SMB eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
73. Oda ısısında 30 dakika süre ile inkübasyon işlemi yapıldı.
74. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika santrifüj edildi.
75. Manyetik stand üzerinde 2 dakika süre ile bekletildi.
76. Supernatant kısmı tüpten uzaklaştırılarak atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
77. 200 µl WS1 eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
78. Manyetik stand üzerinde 2 dakika bekletildi.
79. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
80. 200 µl WS2 eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
81. Manyetik stand üzerinde 2 dakika bekletildi.
82. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
83. Tekrar 200 µl WS2 eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
84. PCR tüpü thermocyclera yerleştirilerek 42⁰C'de 30 dakika inkübasyonu sağlandı.
85. Ürün thermocyclerdan çıkarılarak hızlıca manyetik stande alınıp 2 dakika bekletildi.
86. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
87. 52-55. basamaklar tekrarlandı.
88. 200 µl WS3 eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
89. Manyetik standde 2 dakika bekletildi.
90. Supernatant kısmı atıldı ve manyetik standden kaldırıldı.
91. 57-59. basamaklar tekrarlandı.
92. Ayrı bir PCR tüpünde aşağıdaki oranlarda mix hazırlandı.
28.5 µl ET1
1.5 µl 2N HP3
30 µl total volüm
93. 60. basamakta elde edilen ürüne 23 µl hazırlanan mix eklendi ve 20 kez pipetaj yapıldı.
94. 5 dakika süre ile oda ısısında inkübasyon uygulandı.
95. 280 x g hızda 20⁰C'de 1 dakika süre ile santrifüj işlemi uygulandı.

96. Manyetik standde 2 dakika süre ile bekletildi.
97. 21 µl supernatant yeni bir tüpe alındı.
98. Üzerine 4 µl ET2 eklendi ve 10 kez pipetaj yapıldı.

PCR amplifikasyonu

99. 98. basamakta elde edilen 25 µl üründen 20 µl alınarak aşağıdaki belirtilmiş olan oranlarda hazırlanan miks eklendi.

25 µl PMM

5 µl PPC (PCR Primer Cocktail)

100. 280 x g hızda 20⁰ C'de 1 dakika santrifüj işlemi yapıldı.

101. Daha sonra PCR tüpleri thermocyclera yerleştirilsi. Aşağıda belirtilen koşullarda inkübasyon işlemi sağlandı.

98⁰ C'de 30 saniye

12 siklus

98⁰ C'de 10 saniye

60⁰ C'de 30 saniye

72⁰ C'de 30 saniye

72⁰ C'de 5 dakika

10⁰ C'de ∞

102. Ürün thermocyclerdan çıkarılarak üzerine 90 µl AMPure XP Bead eklendi ve 10 kez pipetaj işlemi uygulandı.

103. 15 dakika süre ile oda ısısında inkübe edildi.

104. Manyetik stand üzerinde 5 dakika süre ile bekletildi.

105. Supernatant kısmı tüpten alınarak atıldı.

106. Manyetik standden kaldırmadan taze hazırlanmış %80'lik etanol 200 µl volümde eklendi ve 30 saniye süre bekletildi.

107. Supernatant kısmı tüpten alınarak atıldı.

108. 106 ve 107. basamaklar tekrarlandı.

109. Manyetik standden kaldırmadan oda ısısında 15 dakika kurumaya bırakıldı.

110. Manyetik standden kaldırılıp 30 µl Resuspension Buffer (RSB) eklendi ve 10 kez pipetaj yapıldı.

111. 2 dakika süre ile oda ısısında inkübasyon yapıldı.

112. 5 dakika süre ile manyetik stand üzerinde bekletildi.

113. 28 µl supernatant yeni tüpe aaktarıldı.
114. Qubit DNA konsantrasyon ölçme cihazı kullanarak ürünlerin DNA konsantrasyonu ölçüldü.
115. Son üründen 15 ng DNA içerecek şekilde uygun koşullarda Nextseq550 v2 300 siklus kite yüklendi.
116. Kartuş Nextseq550 cihazına yerleştirilip uygun program seçilerek çalıştırıldı.

3.3. Veri Analizi

Kullanılan panelin (TruSight One™) kapsadığı tüm 4800 gene ait kodlayıcı bölgeler referans genom ile karşılaştırılarak işaretlendi. İlk olarak, *COLIA1* ve *COLIA2* genleri değerlendirildi. Osteogenezis imperfektaya neden olduğu bilinen bu genlerdeki heterozigot, homozigot ya da birleşik heterozigot varyantlar arasından toplum veritabanlarında (NCBI dbSNP build141 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org>), Exome Aggregation Consortium (ExAC) (<http://exac.broadinstitute.org/>) ve NHLBI Exome Sequencing Project (ESP) Exome Variant Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) sıklığı %0.5'den fazla olarak tespit edilmiş olanlar elenerek, az olanlarla analiz sürdürüldü. Belirlenen varyantların protein yapısı düzeyinde etkisi MutationTaster (Schwarz, Rödelberger, Schuelke, & Seelow, 2010), Polyphen-2(Adzhubei, Jordan, & Sunyaev, 2013) ve SIFT (Pollard, Hubisz, Rosenbloom, & Siepel, 2010) *in silico* belirleme programları ile değerlendirildi. Türler arasında evrimsel korunmuşluk ele alınırken PhyloP algoritması ve GERP kullanıldı. Değerlendirilmeler yapılırken Varsome veri tabanı (<https://www.varsome.com/>) kullanıldı.

İkinci olarak, en sık hastalıktan sorumlu genler olan *COLIA1* ve *COLIA2* genlerinden herhangi birinde hastalık yapıcı varyant belirlenemeyen hastaların dizi analizi verileri sırasıyla paneldeki diğer Oİ genleri için de analiz edildi.

Son olarak, bu paneldeki Oİ ile ilişkili olduğu bilinen hiçbir gende mutasyon saptanmayan olgular, bu paneldeki geri kalan tüm genler için de değerlendirildi.

3.4. Doğrulama ve Segregasyon Analizleri

Elde edilen DNA'lardan çalışılan gen bölgeleri PCR yöntemi ile uygun primerler kullanılarak çoğaltıldı. PCR işlemi için kullandığımız malzemeler ise; PCR Master Mix (Thermo Scientific 0.05 U/ μ L), ddH₂O ve DNA Ladder'dır.

PCR reaksiyonu için örnek sayısına göre distile su, PCR Master Mix, forward ve revers primerler (Tablo 2) hazırlandı. Her bir örnek için 0.2 ml'lik PCR tüplerine dağıtılarak, üzerlerine hastaya ait DNA örneklerinden 5 μ l eklendi. ABI 2720 termal cycler ile uygun programlarda (Tablo 3) ekzonların amplifikasyonu gerçekleştirildi.

Tablo 2. Amplifikasyon İçin PCR Miksi Hazırlanışı

PCR Master Mix	12.5 μ l
ddH₂O	5 μ l
Forward Primer	1.25 μ l
Revers Primer	1.25 μ l
DNA	5 μ l
Toplam	25 μ l

Tablo 3. Ampfilikasyon İçin PCR Koşulları

	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5'	1
Denatürasyon	94 °C	30"	35
Bağlanma	57.5 °C	30"	
Uzama	72 °C	45"	
Son Uzama	72 °C	7'	1
Bekleme	4 °C	∞	

Amplifiye edilen bölgenin değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin amplifiye olup olmadığını anlamak için örneklerin yürütüleceği %2'lik agaroz jel hazırlığı yapıldı. 100 ml'lik erlenmeyer içine, 2 gr agaroz ve 100 ml 0.5XTBE konulup mikrodalga fırında ısıtılarak agarozun çözülmesi sağlandı. Çözelti berrak bir görünüm alınca, üzerine 16 µl etidyum bromür eklendi ve karıştırıldı ve ürünlerin yükleneceği kuyucukları oluşturmak için içine taraklar yerleştirilmiş tabağa dökülerek jel 20 dakika donmaya bırakıldı. Daha sonra parafilm üzerinde 5 µl Orange G ve 5 µl PCR ürünleri karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Amplifiye olan ürünlerin uzunluklarını değerlendirmek için örneklerin başı ve sonundaki kuyucuklara DNA ladder yüklendi. Örnekler 140 Volt akımda yürütüldü. Jel görüntüleme sistemi ile görüntüleri alındı.

Jel görüntüleri yorumlandıktan sonra uygun uzunlukta amplifiye olmuş ürünlere, dizi analizi bölümünde anlatıldığı şekilde çalışmanın devam eden basamakları uygulandı (PCR ürünlerinin birinci pürifikasyonu işlemi, Pürifikasyon ürünlerinin cycle sequencing işlemi, Ürünlerin ikinci pürifikasyon işlemleri, Örneklerin dizileme cihazına yüklenmesi).

4. Bulgular

Çalışmaya alınan 30 olgunun (Erkek/Kız:16/14) 8'inde (%26.6) anne ve babası arasında akraba evliliği var idi. Ailede etkilenmiş başka birey öyküsü 13'ünde (%43.3) saptandı. Hastaneye başvuru anında ortalama yaş: 4.0 ± 3.9 yıl, vücut ağırlığı SDS: $-1.6 (-16.1+2.5)$ SD ve boy SDS: $-2.3 (-15.4 - +1.2)$ SD olarak belirlendi. Klinik tiplendirme yapıldığında; olguların 12'si (%40) Tip I, 3'ü (%10.0) Tip II, 11'i (%37) Tip III ve 4'ü (%13.3) ise Tip IV olarak saptandı. Olguların 17'sinde (%56.6) kemik deformitesi saptanırken, 16'sı (%53.3) bağımsız mobil olarak değerlendirildi.

Olguların 22'sinde (%73.3) mavi sklera, 6'sında skolyoz (%20), 4'ünde dentinogenezis imperfekta (%13.3), 2'sinde işitme kaybı (%6.6) saptandı.

COL1A1 geninde 16 (%53.3) ve *COL1A2* geninde ise 3 (%10.0) hastada mutasyon saptandı. Bir (%3.3) olguda ise her iki gende de mutasyon mevcuttu. Bu genlerde mutasyon bulunmayan 10 hastanın 5'inde (%16.7) hedeflenmiş dizi analizi sonucunda 3 farklı gende (*SERPINF1*, *FKBP10* ve *P3H1*) mutasyon bulundu. Araştırılan tüm genlerde saptanan mutasyonların 12'si (%40) daha önce literatürde bildirilmemiş olup *in-silico* analiz programlarına göre hastalık yapıcı olarak değerlendirildi. Klinik olarak OI olan 5 (%16.7) hastada ise Oİ ile ilişkili olduğu bilinen ve panel listesinde bulunan toplam 15 gende hastalık yapıcı bir varyant saptanmadı.

COL1A1 gen mutasyonu saptanan olguların (n=16), 9'u kız, 7'si erkek idi. Başvuruda ortalama yaş 5.02 ± 4.21 yıl, ağırlık ve boy SDS sırası ile -1.05 ± 1.20 , -1.91 ± 1.73 idi. Klinik olarak Tip I: 7 (%43.8), Tip II: 2 (%12.5), Tip III : 7 (%43.8) idi. Olguların 14'ünde (%87.5) tekrarlayan patolojik kırıklar, 7'sinde (%43.7) ekstemitelerde deformite saptandı. Dört olgunun (%25) ancak destekli mobilizasyonu ya da oturabilme yetisi vardı. Diğer olgularda ise kendi başlarına mobilizasyonları tamdı. Tümünde mavi sklera ve 3'ünde (%18.7) dentinogenezis imperfekta mevcuttu.

COL1A2 geninde mutasyon saptananların (n=3, 1 kız, 2 erkek) ortalama başvuru yaşları: 3.42 ± 2.64 yıl, ağırlık SDS: -4.25 ± 2.33 , boy SDS: -3.09 ± 0.58 idi.

Olguların klinik tiplere dağılımı birer olgu ile Tip II, Tip III ve Tip IV idi. Olguların tümünde de 2 ve daha fazla tekrarlayan patolojik kemik kırıkları ve deformiteleri, 2'sinde mavi sklera, 1'inde ise dentinogenesis imperfecta saptandı.

Üç (2 kız/1 erkek) hastada *SERPINF1* geninde mutasyon saptandı. Olgularından birinde birleşik heterozigot Glu28Glyfs*37/Arg303Ter mutasyonuna sahipti ve bu hastanın Oİ fenotipi ağır deformiler, sık tekrarlayan kırıklar, ağır boy kısalığı ile Tip II Oİ ile uyumluydu.

Akraba evliliği öyküsü olan bir olguda *P3H1* geninde homozigot yeni c.446T>G* mutasyonu saptandı. Başvuru yaşı 0.2 yaş olan kız olguda ağırlık SDS: -0.36, boy SDS: - 2.12, ağırlık klinik bulgulara sahipti.

Bruck sendromu Tip I klinik tanısı olan erkek bir olguda *FKBP10* geninde daha önce tanımlanmış homozigot c.15dupC mutasyonu saptandı. Anne babası heterozigot olan olgunun benzer fenotipe sahip kardeşinde de aynı mutasyon gösterildi. Bu olgularda şiddetli osteogenesis imperfecta ve büyük eklemlerin konjenital kontraktürleri, kısa boy ve skolyoz mevcuttu.

Osteogenesis imperfecta ile ilgili mutasyona sahip olguların hastaların genotip ve fenotip özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Osteogenezis imperfekta ile ilgili mutasyona sahip olguların hastaların genotip ve fenotip özellikleri

Hasta	Yaş/Cins	Gen	Mutasyon (c.DNA)	Mutasyon (protein)	ACMG/AMP kriteri	ExAC*:# (Allel sıklığı)	Klinik Tip	Mobilizasyon	Başvuruda Kırık Sıklığı	Kemik deformitesi	Mavi Sklera	İşitme Kaybı	Dentinogenezis İmperfekta
1	8,3/K	COL1A1	c.120C>A	Cys40Ter	P	-	Tip IIII	Mobil	3 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
2	1,8/K	COL1A1	c.1283delG	Gly428Valfs*113	P	-	Tip II	Mobil	3 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
3	1,2/E	COL1A1	c.1283delG	Gly428Valfs*113	P	-	Tip II	Mobil	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
4	2,4/E	COL1A1	c.1699C>T	Pro567Ser	ÖBV	-	Tip IV	Mobil	3 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Var
5	6,1/K	COL1A1	c.1699C>T	Pro567Ser	ÖBV	-	Tip IV	Mobil	Yok	Yok	Var	Yok	Var
6	0,2/E	COL1A1 COL1A2	c.3677A>G c.2296G>C	Asp1226Gly Gly77Arg	ÖBV	-	Tip I	Mobil	2 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
7	0,7/K	COL1A1	c.626G>A	Gly209Asp	ÖBV	-	Tip II	Destekli yürüme	3 kez/yıl	Var, çok ağır, yaygın	Var	Yok	Yok
8	3,7/K	COL1A1	c.1057-2A>C		P	-	Tip III	Mobil	6 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
9	3,6/E	COL1A1	c.1081C>T	Arg361Ter	P	-	Tip I	Mobil	3 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
10	12,8/E	COL1A1	c.1299+1G>A	rs664907707	P	-	Tip I	Mobil	3 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
11	7,9/K	COL1A1	c.1299+1G>T	rs66490707	P	-	Tip I	Mobil	4 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
12	0,1/E	COL1A1	c.1353+2T>C	rs72648335	P	-	Tip III	Destekli yürüme	2 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
13	3,4/E	COL1A1	c.1405C>T	Arg469Ter	P	-	Tip I	Mobil	2 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Var
14	0,1/K	COL1A1	c.2596G>A	Gly866Ser	P	-	Tip II	Oturma	1 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
15	7,8/E	COL1A1	c.3235G>A	Gly1079Ser	P	-	Tip III	Mobil	3 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
16	10,6/K	COL1A1	c.350G>A	Gly1169Ser	ÖBV	-	Tip III	Destekli yürüme	3 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
17	3,0/K	COL1A1	c.1128delT	Gly37Ala		-	Tip I	Mobil	2 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
18	10,3/E	COL1A2	c.1972G>A	Gly658Ser	ÖBV	-	Tip III	Destekli yürüme	4 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Yok	Yok	Yok
19	0,9/K	COL1A2	c.3250G>T	Gly1084Cys	ÖBV	-	Tip IV	Destekli yürüme	2 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Var	Yok	Yok
20	0,3/K	COL1A2	c.928G>C	Gly310Arg	ÖBV	-	Tip II	Destekli oturma	3 kez/yıl	Var, alt ve üst ekstremitte	Var	Yok	Var
21	0,7/K	SERPINF1	c.80dupA c.907C>T	Glu28Glyfs*37 Arg303Ter	P	-	Tip III	İmmobil	4 kez/yıl	Var, çok ağır, yaygın	Yok	Yok	Yok

					P								
22	8,6/E	<i>SERPINF1</i>	c.317G>C	Arg106Pro	ÖBV		Tip I	Mobil	2 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Yok
23	0,5/K	<i>SERPINF1</i>	c.988C>T	Gln330Ter	P		Tip III	Destekli oturma	4 kez/yıl	Var, omurga	Yok	Yok	Yok
24	0,2/K	<i>P3H1</i>	c.446T>G	Leu149Arg	ÖBV		Tip III	Mobil	4 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Yok	Yok	Yok
25	8,3/K	<i>FKBP10</i>	c.15dupC	Ser8Glnfs*67	OP		Tip III	Destekli oturma	4 kez/yıl	Var, çok ağır, yaygın	Yok	Yok	Yok
26	3,4/E	---	---	---			Tip I	Mobil	3 kez/yıl	Yok	Yok	Yok	Yok
27	2,1/E	---	---	---			Tip III	Oturma yok	2 kez/yıl	Var, alt ekstremitte	Yok	Var	Yok
28	1,5/E	---	---	---			Tip I	Destekli oturma	3 kez/yıl	Var, çok ağır, yaygın	Var	Yok	Yok
29	2,4/E	---	---	---			Tip I	Mobil	2 kez/yıl	Yok	Yok	Yok	Yok
30	5,2/E	---	---	---			Tip IV	Mobil	4 kez/yıl	Yok	Var	Yok	Var

E: erkek, K: kız, OP: olası patojenik, ÖBV: önemi belirsiz varyant, P: patojenik,

* Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org>),

#ExAC veritabanındaki allel sıklığı tüm etnik grupları temsil etmemektedir.

5. Tartışma

Osteogenezis imperfekta, oldukça heterojen klinik ve genetik özelliklere sahip kollajen sentez ve yapı kusurları ile karakterize en sık görülen kırılğan kemik sendromları grubudur. Olguların bazıları intrauterin başlayan ve erken ölüm ile sonuçlanan ciddi kırıklar ile seyrederken, bazı hafif tiplerinde ancak erişkin dönemde kemik kırıkları ve osteoporoz fenotipi ile tanı konulabilir (2,5,59).

Klinik ve genetik heterojenitenin çok yüksek olduğu Oİ'de genetik etiyojinin tam olarak belirlenmesi, tekrarlayan kemik kırıklarına bağlı deformitelerin önlenmesi, uygun tedavi seçimi, hasta bireylerin etkin bir şekilde izlemi ve aile ve olguya kapsamlı genetik danışma verilebilmesi için çok önemlidir (Bregou Bourgeois et al., 2016; Palomo et al., 2017; Rossi et al., 2019).

Yeni nesil dizileme (YND) teknolojisinin genetik biliminde araştırma ve tanıda kullanıma girmesi ile birlikte, özellikle fenotipik bulgularla moleküler tanının tahmin edilemediği, genetik heterojenitesi yüksek olan hastalıklarda, aynı anda, kısa sürede ve nispeten daha ucuza çok sayıda genin araştırılabilmesi mümkün hale gelmiştir. Oİ gibi genetiği oldukça heterojen hastalıklarda YND teknolojisi kullanımı tanı için oldukça kullanışlıdır (Lim et al., 2017b; Rossi et al., 2019).

Bu çalışmada, klinik olarak Oİ tanısı alan 30 olguda moleküler etiyojinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle tüm olgulara yeni nesil dizileme ile hedeflenmiş mutasyon tarama yapıldı. Öncelikle *COL1A1* ve *COL1A2* gen dizileri incelendi. Bu genlerde mutasyon saptanamayan 10 olgu için bilinen 15 Oİ genini de içeren toplam 2761 genin kodlayıcı bölgelerini ve yakın komşuluğunu kapsayan genlerin analizi yapıldı.

Olgularımızın %25.8 inde ailesinde akraba evliliği, %41.5'inde ise ailede benzer olgu öyküsü vardı. İtalyan kökenli 364 olgunun *COL1A1* ve *COL1A2* gen mutasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada ailede benzer öykü oranı %57.7 oranında bildirilmiştir (85). Ancak bu çalışmada sadece OD kalıtılan bu 2 gen dışında diğer tipler çalışılmadığı için oran yüksek olabilir. Literatürde ailede benzer öykü oranı Kore popülasyonunda %53 (Lee et al., 2006) iken farklı toplumlarda %32-33 civarında bildirilmiştir (Lin et al., 2015; Venturi et al., 2006; Zhang et al., 2012). Bu farkın

sebebi toplumsal genetik farklılık olabileceği gibi, genetik analiz yöntemi farklılığı ve *de novo* mutasyon sıklığındaki değişkenliklere bağlı olabilir. Yine toplumdaki akraba evliliği sıklığı ve kurucu mutasyon sıklığına göre toplumlarda Oİ'dan sorumlu genlerin dağılımı değişken olabilir. Çalışmamızda *COL1A1* geninde %53.3 ve *COL1A2* geninde %10.0 ve %3.3 olguda ise her iki gende de mutasyon olmak üzere %63.3 olguda bu iki gende varyant saptandı. Daha önceki çalışmalarda bu iki gendeki mutasyonlar hastalığın %51-73'ünden sorumlu bulunmuştur (Ho Duy et al., 2016; Lin et al., 2015; R. M. Patel et al., 2015). Diğer yayınlara benzer şekilde *COL1A1* genindeki mutasyonlar, *COL1A2* gen mutasyonlarına göre çok daha sık saptandı (Steiner et al., 2019). Bu genlerde mutasyon bulunmayan 10 hastanın 5'inde (%16.7) hedeflenmiş dizi analizi sonucunda 3 farklı gende (*SERPINF1*, *P3H1* ve *FKBP10*) varyant saptandı. Hastaların 3'ünde (%10), *SERPINF1*, 1'inde (%3.3) *P3H1*, 1'inde de (%3.3) *FKBP10* genlerinde mutasyonlar bulundu. Abalı ve ark. ("55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Paris, France, September 10-12, 2016: Abstracts," 2016) tarafından ülkemizden yapılan çalışmalarda çalışmamızdakine benzer şekilde 89 hastanın %61.4'ünde *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde mutasyon saptanırken; hastaların 5'inde (%5.6) *FKBP10*, 2'sinde (%2.2) *LRP5* ve 1'er tanesinde de (%1.1) *P3H1*, *CRTAP*, *BMP1* ve *SPARC* genlerinde mutasyon saptanmıştır.

Mavi sklera, Oİ'deki ayırt edici klinik özelliklerden biridir ve Oİ tip I hastalarında sıklıkla gözlenir. Osteogenezis imperfekta tip III ve IV olan hastalarda doğumda mavi sklera görülebilir, ancak mavimsi renk artan yaşla birlikte kaybolur (Bregou Bourgeois et al., 2016; Forlino & Marini, 2015b; Rossi et al., 2019). Çalışma grubumuzda olguların 22'sinde (%73.3) mavi sklera mevcuttu.

Dentinogenezis imperfekta (Dİ) özellikle Tip III ve daha az olmak üzere Tip I Oİ'de bildirilmiştir (Andersson et al., 2017; Saeves et al., 2009). Çalışmamızda da olguların 5'inde (%16.6) Dİ saptandı. Dentinogenezis imperfekta başka bir çalışmada da daha ağır klinik tipe sahip (Tip III ve 4) olgularda ılımlı gruplara göre (Tip I) daha sık saptandığı bildirilmiştir (Lindh et al., 2015). Niteliksel mutasyona sahip olanlar (kollajen yapısında sorun) daha çok Dİ gelişimi riski altındadır. Çünkü yapısal olarak normal olmayan kollajen, minerilizasyon işlemi sırasında prederinin içindeki diş germ hücre gelişimini etkiler (Malmgren et al., 2017).

5.1. COL1A1 ve COL1A2 Gen Mutasyonları

Tip I kollajeni kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlar etiyolojinin çoğundan sorumludur. Bizim çalışmamızda *COL1A1* geninde: %53.3 ve *COL1A2* geninde %10.0 ve %3.3 olguda ise her iki gende de mutasyon olmak üzere %63.6 olguda bu iki gende mutasyon saptandı. Daha önceki çalışmalarda bu iki genedeki mutasyonlar hastalığın %51-73'ünden sorumlu bulunmuştur (Ho Duy et al., 2016; Lin et al., 2015; Mohd Nawawi et al., 2018; R. M. Patel et al., 2015). Diğer yayınlara benzer şekilde *COL1A1* genindeki mutasyonlar *COL1A2* gen mutasyonlarına göre çok daha sık saptandı (Lin et al., 2015; Mohd Nawawi et al., 2018; Zhang et al., 2012).

Oİ'deki kemik kırık ve deformiteleri genellikle erken yaşlardan itibaren ortaya çıkar ve genellikle uzun kemiklerde sık görülen kemik kırılmaları ve tekrarlanan kemik modellemesinden kaynaklanır (Rossi et al., 2019; Tournis & Dede, 2018). Bu, hastaların büyümesini ve boyunu, fonksiyonel ve mobilite durumlarını etkiler. Çalışmamızda *COL1A1* mutasyonu olan hastaların %25'i, *COL1A2* mutasyonu olanların ise tamamı yürümekte zorlanmakta idi. *COL1A1* mutasyonu olan hastaların %43.7'sinde, *COL1A2* mutasyonu olanların ise tamamında ekstremitelerde deformite saptandı. Nawawi ve ark. (Mohd Nawawi et al., 2018) yaptığı çalışmada tüm Oİ olguları içinde hastaların% 63.6'sının ortalama yaşta 9 yaşında kemik deformiteleri olduğunu ve yardımla yürümek zorunda kaldıklarını göstermişlerdir. Çalışmalar, kemik deformitelerinin, kalitatif mutasyon olan hastalarda, kantitatif mutasyonlara göre daha yaygın olduğunu göstermiştir (Lin et al., 2015; Mohd Nawawi et al., 2018). Hald ve ark. (Hald et al., 2016) kalitatif mutasyonlarla karşılaştırıldığında, kantitatif defektli Oİ hastalarının, kemik yapısındaki kollajen yetersizliğine rağmen normal protein yapısına sahip olduğunu gösterdi. Bu, kemik mineralizasyonunun gerçekleşmesini sağlar ve yalnızca kalitatif kusurlardan daha az kırılmaya neden olur (Forlino & Marini, 2016; Hald et al., 2016)

5.2. SERPINF1 Gen Mutasyonları

Çalışmalarda bazı toplumlarda *SERPINF1* ve *CRTAP* mutasyonları en sık resesif Oİ'dan sorumlu bulunmuştur. Hatta bazı mutasyonların toplumları için “founder-

kurucu etkiye” neden olduğunu bildirmişleridir (Bardai, Moffatt, Glorieux, & Rauch, 2016).

Çalışmamızda farklı aileden 3 hastada 4 farklı mutasyon saptandı. *SERPINF1* mutasyonuna sahip olgular daha ağır klinik tabloya ve erken başvuruya sahip idi.

Doğumdan itibaren kırıkları, yaygın deformitleri, ağır boy kısalığı olan süt çocuğunda (olgu 21) birleşik heterozigot c.80dupA (p.Glu28Glyfs*37)/c.907C>T (p.Arg303Ter) mutasyon bulundu. *In silico* analizlerde her iki mutasyonun da hastalık ile ilişkili olduğu düşünüldü. Olgunun mavi sklera, Dİ ve işitme kaybı saptanmadı. İzlemede tedaviye rağmen kırıkları tekrarladı, deformitleri arttı, bağımsız mobilasyonu hiç gelişmedi. Yine yaklaşık 6 aylık iken ağır klinik tablo ile başvuran başka hastada homozigot c.988C>T (p.Gln330Ter) mutasyonu saptandı. Bu hastada da vertebra ve alt ekstremitelerde kırıkları mevcuttu. Bizim olgulara benzer şekilde daha önce literatürde *SERPINF1* gen mutasyonlarının daha çok çerçeve kayması ve anlamsız mutasyon (nonsense) mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir (Al-Jallad et al., 2015; Becker et al., 2011). 8.6 yaşında başvuran tekrarlayan kırıkları olan ancak defromiteleri olmayan daha hafif klinik tabloya sahip bir hastada ise yanlış anlamlı (missense) homozgot c.317G>C (p.Arg106Pro) varyantı bulundu. Bu variant daha önce bildirimemişti ve önemi belirsiz variant olarak tanımlandı. Bu mutasyonlar PEDF protein fonksiyonunun kaybı yanında aynı zamanda dolaşımdaki PEDF üretimi de bozar (Rossi et al., 2019). Serumdaki PEDF konsantrasyonunun ölçümünün hastalarının klinik ağırlıklarını değerlendirmede potansiyel bir belirteç olabileceğini bildirdiler (Rauch, Hussein, Roughley, Glorieux, & Moffatt, 2012).

5.3. P3H1 Gen Mutasyonu

Çalışma grubumuzda 0.2 yaşında iken tekrarlayan kırıklar ile başvuran ve anne- baba akrabalığı olan kız olguda *P3H1* geninde homozigot c.446T>G (p.Leu149Arg) mutasyonu saptandı. *In silico* analizlerde hastalık ile ilişkili olduğu düşünülen varyant daha önce tanımlanmamış idi. Ağır klinik tabloya sahip olguda tekrarlayan kırıklar devam etti. Literatürde de *P3H1* gen mutasyonuna bağlı Oİ tip VIII de klinik tipler orta/ağır fenotipik özelliklere sahiptir (Mohd Nawawi et al., 2018). *P3H1* geninde Batı Afrika toplumunda yaklaşık 1/240 gibi oldukça yüksek c.1080+1G> T değişimi +taşıyıcılığı saptanmıştır. Homozigot durumda ağır hastalık – perinatal

ölümcül form ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonun kurucu mutasyon olduğu düşünülmüştür (42,103) Bizim 30 serilik olgularımızda bu değişime rastlanmadı.

5.4. FKBP10 Gen Mutasyonu

Konjenital eklem kontraktürleri, tekrarlayan kırıklar, göğüs deformitesi gibi Bruck sendromu kliniği ile başvuran 8.3 yaşında kız olguda homozigot c.15dupC (p.Ser8Glnfs*67) mutasyonu saptandı. Anne babasında akrabalık yok idi. *FKBP10* gen mutasyonları ağır Oİ ve Bruck sendromu ile ilişkilendirilmiştir (Forlino & Marini, 2015c; Rossi et al., 2019). Bruck sendromlu 2 erkek kardeşinde Shaheen ve ark. (Shaheen, Al-Owain, Sakati, Alzayed, & Alkuraya, 2010) *FKBP10* geninde bir homozigot 8-bp insersiyonluk mutasyon tanımlamıştır. Alanay ve ark. (Alanay & Krakow, 2010) ise Shaheen ve ark. yayınındaki olguların Bruck sendromu olabileceğini ve bisfonat tedavi almaları nedeni ile kliniğin daha hafif olmuş olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar *FKBP10* genindeki değişik mutasyonların hastalığın değişken ağılıktaki fenotopileri açıklayabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 5 (%16.6) hastada hedeflenmiş YNDA yönteminde kullanılan TruSight One™ kapsadığı genlerin herhangi birinde mutasyon saptanmadı. Bu olgularda sorumlu olabilecek panel dışı bilinen Oİ genleri ya da bugüne kadar bilinmeyen yeni genler olabilir.

6. Sonuç

Bu alışma Oİ hastalığının klinik ve moleküler özelliklerini ortaya koyan geniş kapsamlı bir araştırma olup hedeflenmiş dizi analizi yöntemi ile 30 olgunun 25'inde (%83.3) genetik etiyoloji belirlenmiştir. Ayrıca Oİ genlerinde 12 yeni varyant saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır. Ancak bu çalışmada hedeflenmiş dizi analizi panelinde Oİ ile ilişkili olabilecek herhangi bir yeni gen adayı saptanamamıştır. Mutasyon saptanamayan olgularda tüm ekzom dizileme gibi ileri genetik analizler planlanacaktır. Bu tür genetik heterojen hastalıklarda panel çalışmaları mutasyon saptama oranının yükseltilmesi açısından kritik öneme sahiptir.



Kaynaklar

- 55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Paris, France, September 10-12, 2016: Abstracts. (2016). *Hormone Research in Paediatrics*, 86(1), 1–556. <https://doi.org/10.1159/000449142>
- A., F., W.A., C., A.M., B., & J.C., M. (2011). New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 540–557. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51476377%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*, (SUPPL.76). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Aglan, M. S., Hosny, L., El-Houssini, R., Abdelhadi, S., Salem, F., ElBanna, R. A. S., ... Temtamy, S. A. (2012). A scoring system for the assessment of clinical severity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Children's Orthopaedics*, 6(1), 29–35. <https://doi.org/10.1007/s11832-012-0385-3>
- Al-Jallad, H., Palomo, T., Roughley, P., Glorieux, F. H., McKee, M. D., Moffatt, P., & Rauch, F. (2015). The effect of SERPINF1 in-frame mutations in osteogenesis imperfecta type VI. *Bone*, 76, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.008>
- Alanay, Y., & Krakow, D. (2010). Response to Shaheen et al. *The American Journal of Human Genetics*, 87(2), 308. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.015>
- Alharbi, S. A. (2016). A Systematic Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Molecular Biology*. <https://doi.org/10.4172/2168-9547.1000150>
- Andersson, K., Dahllöf, G., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Åström, E., & Malmgren, B. (2017). Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta – A retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 12(5), e0176466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176466>
- Asharani, P. V., Keupp, K., Semler, O., Wang, W., Li, Y., Thiele, H., ... Carney, T. J. (2012). Attenuated BMP1 Function Compromises Osteogenesis, Leading to Bone Fragility in Humans and Zebrafish. *The American Journal of Human Genetics*, 90(4), 661–674. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.026>
- Baldrige, D., Schwarze, U., Morello, R., Lenington, J., Bertin, T. K., Pace, J. M.,

- ... Lee, B. (2008). CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*. <https://doi.org/10.1002/humu.20799>
- Bardai, G., Moffatt, P., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2016). DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporosis International*, *27*(12), 3607–3613. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3709-1>
- Barnes, A. M., Cabral, W. A., Weis, M., Makareeva, E., Mertz, E. L., Leikin, S., ... Marini, J. C. (2012). Absence of FKBP10 in recessive type XI osteogenesis imperfecta leads to diminished collagen cross-linking and reduced collagen deposition in extracellular matrix. *Human Mutation*, *33*(11), 1589–1598. <https://doi.org/10.1002/humu.22139>
- Barnes, A. M., Carter, E. M., Cabral, W. A., Weis, M., Chang, W., Makareeva, E., ... Marini, J. C. (2010). Lack of Cyclophilin B in Osteogenesis Imperfecta with Normal Collagen Folding. *New England Journal of Medicine*, *362*(6), 521–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907705>
- Barnes, A. M., Chang, W., Morello, R., Cabral, W. A., Weis, M., Eyre, D. R., ... Marini, J. C. (2006). Deficiency of Cartilage-Associated Protein in Recessive Lethal Osteogenesis Imperfecta. *New England Journal of Medicine*, *355*(26), 2757–2764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063804>
- Barnes, A. M., Duncan, G., Weis, M., Paton, W., Cabral, W. A., Mertz, E. L., ... Marini, J. C. (2013). Kuskokwim Syndrome, a Recessive Congenital Contracture Disorder, Extends the Phenotype of FKBP10 Mutations. *Human Mutation*, *34*(9), 1279–1288. <https://doi.org/10.1002/humu.22362>
- Becker, J., Semler, O., Gilissen, C., Li, Y., Bolz, H. J., Giunta, C., ... Netzer, C. (2011). Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in Human SERPINF1 in Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, *88*(3), 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.015>
- Ben Amor, I. M., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2011). Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Osteoporosis*. <https://doi.org/10.4061/2011/540178>
- Bregou Bourgeois, A., Aubry-Rozier, B., Bonafé, L., Laurent-Applegate, L., Pioletti, D. P., & Zambelli, P. Y. (2016). Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Medical Weekly*, *146*.

<https://doi.org/10.4414/smw.2016.14322>

- Byers, P. H., Duvic, M., Atkinson, M., Robinow, M., Smith, L. T., Krane, S. M., ... Schwarze, U. (1997). Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. *American Journal of Medical Genetics*, 72(1), 94–105. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19971003\)72:1<94::AID-AJMG20>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19971003)72:1<94::AID-AJMG20>3.0.CO;2-O)
- Byers, P. H., & Pyott, S. M. (2012). Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annual Review of Genetics*, 46, 475–497. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110711-155608>
- Cabral, W. A., Barnes, A. M., Adeyemo, A., Cushing, K., Chitayat, D., Porter, F. D., ... Marini, J. C. (2012). A founder mutation in LEPRE1 carried by 1.5% of West Africans and 0.4% of African Americans causes lethal recessive osteogenesis imperfecta. *Genetics in Medicine*, 14(5), 543–551. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.44>
- Cabral, W. A., Ishikawa, M., Garten, M., Makareeva, E. N., Sargent, B. M., Weis, M., ... Marini, J. C. (2016). Absence of the ER Cation Channel TMEM38B/TRIC-B Disrupts Intracellular Calcium Homeostasis and Dysregulates Collagen Synthesis in Recessive Osteogenesis Imperfecta. *PLOS Genetics*, 12(7), e1006156. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006156>
- Cabral, W. A., Makareeva, E., Colige, A., Letocha, A. D., Ty, J. M., Yeowell, H. N., ... Marini, J. C. (2005). Mutations Near Amino End of $\alpha 1(I)$ Collagen Cause Combined Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome by Interference with N-propeptide Processing. *Journal of Biological Chemistry*, 280(19), 19259–19269. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414698200>
- Cabral, W. A., Perdivara, I., Weis, M., Terajima, M., Blissett, A. R., Chang, W., ... Marini, J. C. (2014). Abnormal Type I Collagen Post-translational Modification and Crosslinking in a Cyclophilin B KO Mouse Model of Recessive Osteogenesis Imperfecta. *PLoS Genetics*, 10(6), e1004465. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004465>
- Cho, S. Y., Ki, C.-S., Sohn, Y. B., Kim, S. J., Maeng, S. H., & Jin, D.-K. (2013). Osteogenesis Imperfecta Type VI with Severe Bony Deformities Caused by Novel Compound Heterozygous Mutations in SERPINF1. *Journal of Korean Medical Science*, 28(7), 1107. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.7.1107>

- Cho, T.-J., Lee, K.-E., Lee, S.-K., Song, S. J., Kim, K. J., Jeon, D., ... Kim, J.-W. (2012). A Single Recurrent Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Causes Osteogenesis Imperfecta Type V. *The American Journal of Human Genetics*, *91*(2), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.005>
- Christiansen, H. E., Schwarze, U., Pyott, S. M., AlSwaid, A., Al Balwi, M., Alrasheed, S., ... Byers, P. H. (2010). Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, Results in Severe Recessive Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, *86*(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.034>
- Demir, K., Konakçı, E., Özkaya, G., Kasap Demir, B., Özen, S., Aydın, M., & Darendeliler, F. (2019). New Features for Child Metrics: Further Growth References and Blood Pressure Calculations. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 0–0. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0127>
- Drögemüller, C., Becker, D., Brunner, A., Haase, B., Kircher, P., Seeliger, F., ... Leeb, T. (2009). A Missense Mutation in the SERPINH1 Gene in Dachshunds with Osteogenesis Imperfecta. *PLoS Genetics*, *5*(7), e1000579. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000579>
- Farber, C. R., Reich, A., Barnes, A. M., Becerra, P., Rauch, F., Cabral, W. A., ... Marini, J. C. (2014). A Novel IFITM5 Mutation in Severe Atypical Osteogenesis Imperfecta Type VI Impairs Osteoblast Production of Pigment Epithelium-Derived Factor. *Journal of Bone and Mineral Research*, *29*(6), 1402–1411. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2173>
- Forlino, A., Cabral, W.A., Barnes, A.M., Marini, J. C. (2011). New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat. Rev. Endocrinol.*, *7*(9), 540–557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>
- Forlino, A., Cabral, W. a, Barnes, A. M., & Marini, J. C. (2011). New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews. Endocrinology*, *7*(9), 540–557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2015a). Osteogenesis imperfecta. *Lancet (London, England)*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2015b). Osteogenesis imperfecta review 2015. *The Lancet*, *363*(15), 1377–1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2015c). Osteogenesis imperfecta review 2015. *The*

- Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0)
- Forlino, A., & Marini, J. C. (2016). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 387(10028), 1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
- Gioia, R., Panaroni, C., Besio, R., Palladini, G., Merlini, G., Giansanti, V., ... Forlino, A. (2012). Impaired Osteoblastogenesis in a Murine Model of Dominant Osteogenesis Imperfecta: A New Target for Osteogenesis Imperfecta Pharmacological Therapy. *STEM CELLS*, 30(7), 1465–1476. <https://doi.org/10.1002/stem.1107>
- Hald, J. D., Folkestad, L., Harsløf, T., Lund, A. M., Duno, M., Jensen, J. B., ... Langdahl, B. (2016). Skeletal phenotypes in adult patients with osteogenesis imperfecta—correlations with COL1A1/COL1A2 genotype and collagen structure. *Osteoporosis International*, 27(11), 3331–3341. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3653-0>
- Ho Duy, B., Zhytnik, L., Maasalu, K., Kändla, I., Prans, E., Reimann, E., ... Kõks, S. (2016). Mutation analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta. *Human Genomics*, 10(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0083-1>
- Hoyer-Kuhn, H., Netzer, C., & Semler, O. (2015). Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0361-x>
- Ishikawa, Y., & Bächinger, H. P. (2013). A molecular ensemble in the rER for procollagen maturation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1833(11), 2479–2491. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.04.008>
- Ishikawa, Y., Wirz, J., Vranka, J. A., Nagata, K., & Bächinger, H. P. (2009). Biochemical Characterization of the Prolyl 3-Hydroxylase 1·Cartilage-associated Protein·Cyclophilin B Complex. *Journal of Biological Chemistry*, 284(26), 17641–17647. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.007070>
- Kang, H., Aryal A.C., S., & Marini, J. C. (2017). Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Translational Research*. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.11.005>
- Koide, T., Asada, S., Takahara, Y., Nishikawa, Y., Nagata, K., & Kitagawa, K. (2006). Specific Recognition of the Collagen Triple Helix by Chaperone HSP47. *Journal of Biological Chemistry*, 281(6), 3432–3438. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509707200>

- Laine, C. M., Joeng, K. S., Campeau, P. M., Kiviranta, R., Tarkkonen, K., Grover, M., ... Mäkitie, O. (2013). WNT1 Mutations in Early-Onset Osteoporosis and Osteogenesis Imperfecta. *New England Journal of Medicine*, 368(19), 1809–1816. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215458>
- Lee, K.-S., Song, H.-R., Cho, T.-J., Kim, H. J., Lee, T.-M., Jin, H.-S., ... Koo, S. K. (2006). Mutational spectrum of type I collagen genes in Korean patients with osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*, 27(6), 599–599. <https://doi.org/10.1002/humu.9423>
- LI, S.-W., ARITA, M., FERTALA, A., BAO, Y., KOPEN, G. C., LÅNGSJÖ, T. K., ... PROCKOP, D. J. (2001). Transgenic mice with inactive alleles for procollagen N-proteinase (ADAMTS-2) develop fragile skin and male sterility. *Biochemical Journal*, 355(2), 271. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3550271>
- Lim, J., Grafe, I., Alexander, S., & Lee, B. (2017a). Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone*. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.004>
- Lim, J., Grafe, I., Alexander, S., & Lee, B. (2017b). Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone*, 102, 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.004>
- Lin, H.-Y., Chuang, C.-K., Su, Y.-N., Chen, M.-R., Chiu, H.-C., Niu, D.-M., & Lin, S.-P. (2015). Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0370-2>
- Lindahl, K., Åström, E., Rubin, C. J., Grigelioniene, G., Malmgren, B., Ljunggren, Ö., & Kindmark, A. (2015). Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics*, 23(8). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.81>
- Lindahl, K., Barnes, A. M., Fratzl-Zelman, N., Whyte, M. P., Hefferan, T. E., Makareeva, E., ... Marini, J. C. (2011). COL1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfecta. *Human Mutation*, 32(6), 598–609. <https://doi.org/10.1002/humu.21475>
- Lu, J. T., Campeau, P. M., & Lee, B. H. (2014). Genotype–Phenotype Correlation — Promiscuity in the Era of Next-Generation Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 371(7), 593–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400788>
- Maioli, M., Gnoli, M., Boarini, M., Tremosini, M., Zambrano, A., Pedrini, E., ...

- Sangiorgi, L. (2019). Genotype–phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *European Journal of Human Genetics*, 27(7), 1090–1100. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0373-x>
- Malfait, F. (2005). Total absence of the 2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. *Journal of Medical Genetics*, 43(7), e36–e36. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.038224>
- Malfait, Fransiska, Symoens, S., Goemans, N., Gyftodimou, Y., Holmberg, E., López-González, V., ... De Paepe, A. (2013). Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-78>
- Malmgren, B., Andersson, K., Lindahl, K., Kindmark, A., Grigelioniene, G., Zachariadis, V., ... Åström, E. (2017). Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Diseases*, 23(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/odi.12568>
- Marini, J. C. (2018). Osteogenesis imperfecta. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch113>
- Marini, J. C., & Blissett, A. R. (2013). New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(8), 3095–3103. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1505>
- Marini, J. C., Cabral, W. A., & Barnes, A. M. (2010). Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell and Tissue Research*, 339(1), 59–70. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0872-0>
- Marini, J. C., Cabral, W. A., Barnes, A. M., & Chang, W. (2007). Components of the Collagen Prolyl 3-Hydroxylation Complex are Crucial for Normal Bone Development. *Cell Cycle*, 6(14), 1675–1681. <https://doi.org/10.4161/cc.6.14.4474>
- Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., Paepe, A. De, ... Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17052. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., San Antonio, J. D., Milgrom, S., ... Byers, P. H. (2007). Consortium for osteogenesis imperfecta

- mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human Mutation*, 28(3), 209–221. <https://doi.org/10.1002/humu.20429>
- Marini, J. C., Reich, A., & Smith, S. M. (2014a). Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Current Opinion in Pediatrics*, 26(4), 500–507. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000117>
- Marini, J. C., Reich, A., & Smith, S. M. (2014b). Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: Lessons in the biology of bone formation. *Current Opinion in Pediatrics*. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000117>
- Moffatt, P., Gaumont, M.-H., Salois, P., Sellin, K., Bessette, M.-C., Godin, É., ... Thomas, G. (2008). Bril: A Novel Bone-Specific Modulator of Mineralization. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(9), 1497–1508. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080412>
- Mohd Nawawi, N., Selveindran, N. M., Rasat, R., Chow, Y. P., Abdul Latiff, Z., Syed Zakaria, S. Z., ... Abd Aziz, B. B. (2018). Genotype-phenotype correlation among Malaysian patients with osteogenesis imperfecta. *Clinica Chimica Acta*, 484, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.048>
- Morello, R. (2018). Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*, 71–72, 294–312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>
- Mrosk, J., Bhavani, G. S. L., Shah, H., Hecht, J., Krüger, U., Shukla, A., ... Girisha, K. M. (2018). Diagnostic strategies and genotype-phenotype correlation in a large Indian cohort of osteogenesis imperfecta. *Bone*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.029>
- Pace, J. M., Wiese, M., Drenguis, A. S., Kuznetsova, N., Leikin, S., Schwarze, U., ... Byers, P. H. (2008). Defective C-propeptides of the Pro α 2(I) Chain of Type I Procollagen Impede Molecular Assembly and Result in Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 16061–16067. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801982200>
- Palmieri, D., Astigiano, S., Barbieri, O., Ferrari, N., Marchisio, S., Ulivi, V., ... Manduca, P. (2008). Procollagen I COOH-terminal fragment induces VEGF-A and CXCR4 expression in breast carcinoma cells. *Experimental Cell Research*, 314(11–12), 2289–2298. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.04.016>

- Palomo, T., Vilaca, T., & Lazaretti-Castro, M. (2017). Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000367>
- Patel, R., & Camacho, P. M. (2019). Osteogenesis imperfecta. In *Metabolic Bone Diseases: A Case-Based Approach*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03694-2>
- Patel, R. M., Nagamani, S. C. S., Cuthbertson, D., Campeau, P. M., Krischer, J. P., Shapiro, J. R., ... Sutton, V. R. (2015). A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America - results from the linked clinical research centers. *Clinical Genetics*, *87*(2), 133–140. <https://doi.org/10.1111/cge.12409>
- Pepin, M. G., Schwarze, U., Singh, V., Romana, M., Jones-LeCointe, A., & Byers, P. H. (2013). Allelic background of LEPRE1 mutations that cause recessive forms of osteogenesis imperfecta in different populations. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *1*(4), 194–205. <https://doi.org/10.1002/mgg3.21>
- Pollard, K. S., Hubisz, M. J., Rosenbloom, K. R., & Siepel, A. (2010). Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Research*, *20*(1), 110–121. <https://doi.org/10.1101/gr.097857.109>
- Pyott, S. M., Schwarze, U., Christiansen, H. E., Pepin, M. G., Leistriz, D. F., Dineen, R., ... Byers, P. H. (2011). Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Human Molecular Genetics*, *20*(8), 1595–1609. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr037>
- Quan, G. M. Y., Ojaimi, J., Li, Y., Kartsogiannis, V., Zhou, H., & Choong, P. F. M. (2005). Localization of pigment epithelium-derived factor in growing mouse bone. *Calcified Tissue International*, *76*(2), 146–153. <https://doi.org/10.1007/s00223-004-0068-2>
- Rauch, F., & Glorieux, F. H. (2005). Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30072>
- Rauch, F., Hussein, A., Roughley, P., Glorieux, F. H., & Moffatt, P. (2012). Lack of Circulating Pigment Epithelium-Derived Factor Is a Marker of Osteogenesis Imperfecta Type VI. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(8), E1550–E1556. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1827>
- Robinson, M.-E., & Rauch, F. (2019). Mendelian bone fragility disorders. *Bone*, *126*,

- 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.021>
- Rossi, V., Lee, B., & Marom, R. (2019). Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Current Opinion in Pediatrics*, 1. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000813>
- Rubinato, E., Morgan, A., D'Eustacchio, A., Pecile, V., Gortani, G., Gasparini, P., & Faletra, F. (2014). A novel deletion mutation involving TMEM38B in a patient with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Gene*, 545(2), 290–292. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.05.028>
- Saeves, R., Wekre, L. L., Ambjørnsen, E., Axelsson, S., Nordgarden, H., & Storhaug, K. (2009). Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. *Special Care in Dentistry*, 29(2), 102–108. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00070.x>
- Schwarz, J. M., Rödelsperger, C., Schuelke, M., & Seelow, D. (2010). MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nature Methods*, 7(8), 575–576. <https://doi.org/10.1038/nmeth0810-575>
- Schwarze, U., Cundy, T., Pyott, S. M., Christiansen, H. E., Hegde, M. R., Bank, R. A., ... Byers, P. H. (2013). Mutations in FKBP10, which result in Bruck syndrome and recessive forms of osteogenesis imperfecta, inhibit the hydroxylation of telopeptide lysines in bone collagen. *Human Molecular Genetics*, 22(1), 1–17. <https://doi.org/10.1093/hmg/dd371>
- Sekiya, A., Okano-Kosugi, H., Yamazaki, C. M., & Koide, T. (2011). Pigment Epithelium-derived Factor (PEDF) Shares Binding Sites in Collagen with Heparin/Heparan Sulfate Proteoglycans. *Journal of Biological Chemistry*, 286(30), 26364–26374. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.252684>
- Semler, O., Garbes, L., Keupp, K., Swan, D., Zimmermann, K., Becker, J., ... Netzer, C. (2012). A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *The American Journal of Human Genetics*, 91(2), 349–357. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.011>
- Shaheen, R., Al-Owain, M., Sakati, N., Alzayed, Z. S., & Alkuraya, F. S. (2010). FKBP10 and Bruck Syndrome: Phenotypic Heterogeneity or Call for Reclassification? *The American Journal of Human Genetics*, 87(2), 306–307. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.05.020>
- Shaheen, R., Alazami, A. M., Alshammari, M. J., Faqeih, E., Alhashmi, N., Mousa,

- N., ... Alkuraya, F. S. (2012). Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *Journal of Medical Genetics*, 49(10), 630–635.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101142>
- Steiglitz, B. M., Keene, D. R., & Greenspan, D. S. (2002). PCOLCE2 Encodes a Functional Procollagen C-Proteinase Enhancer (PCPE2) That Is a Collagen-binding Protein Differing in Distribution of Expression and Post-translational Modification from the Previously Described PCPE1. *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), 49820–49830. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209891200>
- Steiner, R. D., Adsit, J., & Basel, D. (2019). COL1A1 / 2 -Related Osteogenesis Imperfecta. *GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA)*.
- Symoens, S., Malfait, F., D'hondt, S., Callewaert, B., Dheedene, A., Steyaert, W., ... Coucke, P. J. (2013). Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 154. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-154>
- Thomas, I. H., & DiMeglio, L. A. (2016). Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Current Osteoporosis Reports*.
<https://doi.org/10.1007/s11914-016-0299-y>
- Tournis, S., & Dede, A. D. (2018). Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism: Clinical and Experimental*.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>
- Tsukamoto, T., Li, X., Morita, H., Minowa, T., Aizawa, T., Hanagata, N., & Demura, M. (2013). Role of S-Palmitoylation on IFITM5 for the Interaction with FKBP11 in Osteoblast Cells. *PLoS ONE*, 8(9), e75831.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075831>
- Valadares, E. R., Carneiro, T. B., Santos, P. M., Oliveira, A. C., & Zabel, B. (2014). What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.003>
- Van Dijk, F. S., Cobben, J. M., Kariminejad, A., Maugeri, A., Nikkels, P. G. J., Van Rijn, R. R., & Pals, G. (2011). Osteogenesis imperfecta: A review with clinical examples. *Molecular Syndromology*. <https://doi.org/10.1159/000332228>
- Van Dijk, F. S., & Silience, D. O. (2014a). Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>

- Van Dijk, F. S., & Sillence, D. O. (2014b). Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *164*(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>
- Venturi, G., Tedeschi, E., Mottes, M., Valli, M., Camilot, M., Viglio, S., ... Tatò, L. (2006). Osteogenesis imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. *Clinical Genetics*, *70*(2), 131–139. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00646.x>
- Weis, M. A., Hudson, D. M., Kim, L., Scott, M., Wu, J.-J., & Eyre, D. R. (2010). Location of 3-Hydroxyproline Residues in Collagen Types I, II, III, and V/XI Implies a Role in Fibril Supramolecular Assembly. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(4), 2580–2590. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.068726>
- Widmer, C., Gebauer, J. M., Brunstein, E., Rosenbaum, S., Zaucke, F., Drogemuller, C., ... Baumann, U. (2012). Molecular basis for the action of the collagen-specific chaperone Hsp47/SERPINH1 and its structure-specific client recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(33), 13243–13247. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208072109>
- Zhang, Z.-L., Zhang, H., Ke, Y., Yue, H., Xiao, W.-J., Yu, J.-B., ... Fu, W.-Z. (2012). The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *30*(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0284-6>

EKLER

EK 1:

Olgu Rapor Formu

Araştırmanın adı: Osteogenezis imperfektalı hastalarda yeni nesil dizi analizi yöntemi ile hedeflenmiş moleküler genetik tanı ve sorumlu yeni genlerin araştırılması

Hasta no:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Doğum ağırlığı/boyu

Anne /baba akrabalığı (var ise ayrıntılı yazınız):

Ailede benzer olgu(var ise ayrıntılı yazınız):

İlk başvuru yaşı:

Başvuru yakınmaları:

Başvuruya kadar olan kırık sayısı:

Defromite varlığı (var ise açıklayınız)

OI fenotipik özellikleri:

Ağırlık (SDS):

boy (SDS):

VKİ (SDS):

Baş

çevresi (SDS):

Oturma boyu (SDS):

Kulaç Boyu:

Deformiteleri:

Mavi sklera:

Mental gerilik:

Motor gerilik:

Kemik mineral dansitesi (tanı anında):

Tedavi:

Klinik tip:

Genetik sonuç:



Ek 2:

Etik Kurul Belgesi



Ek 3:

BAP belgesi

“Osteogenezis imperfektalı hastalarda yeni nesil dizi analizi yöntemi ile hedeflenmişmoleküler genetik tanı ve sorumlu aday genlerin araştırılması” başlıklı çalışmamız, TGA-2018-20185 proje kodu ile Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.



Teşekkür

Eğitimim sırasında bilimsel katkıları ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri olan ve iyi bir eğitim almamı sağlayan Çocuk Genetik Bilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri başta olmak üzere tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Genetik doktora eğitimine beni yönlendiren ve eğitimim sırasında desteği hiç eksik olmayan Prof.Dr. Şükran Darcan ve Prof.Dr. Damla Gökşen'e

Tez danışmanlığımı yapan ve tezin başlangıcından yazılmasına kadar her aşamada desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. M. Özgür Çoğulu'ya,

Tezimin çalışmalarında emeklerini benim için harcayan ve eğitimim sırasında her zaman desteklerini sağlayan Prof.Dr. Ferda Özkınay, Prof.Dr. Hüseyin Onay, Doç.Dr. Tahir Atik, Uz.Dr. Ferda Evin, Uzm.Dr.Aysun Ata, Uz.Dr. Eren Er, Uz.Dr. Esra Işık, Dr. Bilçaç Akgün ve tüm genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Beni her konuda destekleyen, güvenen sevgili eşim Bediz'e, kızlarım Nehir ve Deniz'e,

Çok teşekkürler...

İzmir, 23.12.2019

Doç.Dr. Samim Özen

İZMİR

ÖZ GEÇMİŞ:

Doç.Dr. SAMİM ÖZEN

Kişisel Bilgiler

Doğum Yılı: 1975

Doğum Yeri: HAMBURG ALMANYA

İş Telefonu: [+90 232 390 1230](tel:+902323901230)

Fax Telefonu: [+90 232388636](tel:+90232388636)

Posta Adresi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı 35100
Bornova İZMİR

Eğitim Bilgileri

Doktora, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Türkiye 2012 - Devam Ediyor

Tıpta Yandal Uzmanlık, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri
Bölümü, Türkiye 2006 - 2009

Tıpta Uzmanlık, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ,
Türkiye 1999 - 2004

Doktora, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye 1993 - 1999

Yabancı Diller

İngilizce, B2 Orta Üstü

Yaptığı Tezler

Tıpta Yandal Uzmanlık, Tarımda kullanılan pestisitlerin erken ergenlik gelişimi
üzerine olan etkisi., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
2009

Araştırma Alanları

Tıp, Sağlık Bilimleri, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik
Endokrinoloji ve Metabolizma

Akademik Unvanlar / Görevler

Doç.Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 2013 -
Devam Ediyor

Mesleki Deneyim

Anabilim Dalı Akademik Kurul Üyesi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 2013 - Devam Ediyor

Anabilim Dalı Yürütme Komitesi Üyesi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 2017 - 2019

Anabilim/Bilim Dalı Başkanı, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 2014 - 2016

Verdiği Dersler

5 SINIF , Doktora, 2016 - 2017

Yönetilen Tezler

ÖZEN S., Kız çocuklarında poliklorinobifenillerin erken ergenliğe etkisi, Tıpta Uzmanlık, R.BURCU(Öğrenci), 2017

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- **New Features for Child Metrics: Further Growth References and Blood Pressure Calculations**

Demir K., Konakçı E., Özkaya G., Kasap D., Özen S., Aydın M., Darendeliler F. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2019 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Clinical and Molecular Spectrum of Patients with Disorders of Sex Development: A Single Center Experience**

ÖZEN S., ATA A., ONAY H., UZUN S., Goksen D., Ozkinay F., ÖZBARAN N. B. , ULMAN İ., DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.91, ss.596, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Gonadal Insufficiency and Affecting Factors in Patients with Bone Marrow Transplantation(BMT) for Non-malignant Indications in Childhood or Adolescence**

ER E., AKSOYLAR S., Mehdiyeva H., Ozek G., ÖZEN S., Goksen D., DARCAN Ş. HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.91, ss.335, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Targeted Molecular Genetic Diagnosis by Next Generation Sequence Analysis Method and Investigation of Responsible Candidate Genes in Patients with Osteogenesis Imperfecta**

ÖZEN S., Goksen D., IŞIK E., Gurkan F. E. , ONAY H., Akgun B., ATA A., ATİK T., Ozkinay F., DARCAN Ş., et al.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.91, ss.85, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Current Diagnosis and Treatment, and Clinical Challenges in the Management of Lipodystrophy Syndromes in Children and Youth**

Ozen S., Akinci B., Oral E.

Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2019 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Effect of Education on Impaired Hypoglycemia Awareness and Glycemic Variability in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus**

DEMİR G., ÖZEN S., Cetin H., DARCAN Ş., Goksen D.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.11, ss.189-195, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **A novel thyroid hormone receptor alpha gene mutation, clinic characteristics, and follow-up findings in a patient with thyroid hormone resistance.**

Korkmaz O., Ozen S., Ozdemir T., Goksen D., Darcan Ş.

Hormones (Athens, Greece), cilt.18, ss.223-227, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **A Neurofibromatosis Noonan Syndrome Patient Presenting with Abnormal External Genitalia**

Isik E., Onay H., Atik T., Solmaz A., Ozen S., Cogulu O., Darcan Ş., Ozkinay F.

Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2019 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Aromatase Deficiency in Two Siblings with 46, XX Karyotype Raised as Different Genders: A Novel Mutation (p.R115X) in CYP19A1 Gene**

Özen S., Atik T., Korkmaz Ö., Onay H., Gökşen Şimşek R. D. , Özkınay F. F. , Çoğulu M. Ö. , Darcan Ş.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.0, 2019 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey**

Abaci A., Catli G., Kirbiyik O., Sahin N. M. , Abali Z. Y. , Unal E., Siklar Z., Mengen E., ÖZEN S., GÜRAN T., et al.

JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION, cilt.42, ss.453-470, 2019 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Parental Perception of Terminology of Disorders of Sex Development in Western Turkey**

Tiryaki S., TEKIN A., YAGMUR I., ÖZEN S., Ozbaran B., GOKSEN D., DARCAN Ş., ULMAN İ., Avanoğlu A.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.10, ss.216-222, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Renal complications of lipodystrophy: A closer look at the natural history of kidney disease**

Akinci B., Unlu S. M. , Celik A., SİMSİR I., ŞEN S., NUR B., Keskin F. E. , Saydam B. O. , ÖZDEMİR N. K. , YUREKLI B. S. , et al.

CLINICAL ENDOCRINOLOGY, cilt.89, ss.65-75, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pump Therapy During Five Years of Treatment on Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus**

KORKMAZ Ö., DEMİR G., ÇETİN H., MECİDOV İ., Atik A., OZEN S., DARCAN S., GÖKŞEN D.

Journal of clinical research in pediatric endocrinology, cilt.10, ss.147-152, 2018 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Analysis of the GCK gene in 79 MODY type 2 patients: A multicenter Turkish study, mutation profile and description of twenty novel mutations**

Aykut A., Karaca E., Onay H., Goksen D., Cetinkalp S., Eren E., Ersoy B., ÇAKIR E. P. , BUYUKINAN M., Kara C., et al.

GENE, cilt.641, ss.186-189, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Parental Perception of Terminology of DSD in Western Turkey**

TİRYAKİ BİROL S., Tekin A., Yağmur İ., ÖZEN S., ÖZBARAN N. B. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş., ULMAN İ., AVANOĞLU A.

J Clin Research Pediatr Endocrinology, 2018 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Children and Adolescents: Analysis of Initial and Follow Up Basal Rates**

DEMİR G., DARCAN Ş., ÖZEN S., Isiklar H., Altinok Y. A. , Goksen D.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.90, ss.266, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Is Plasma C-Type Natriuretic Peptide Level Available for Typing and Diagnosis of Skeletal Dysplasia Cases?**

Cetin S. K. , Goksen D., ÖZEN S., Alper H., İŞİK E., ONAY H., DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.90, ss.172, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **A Rare Case of Diabetes Mellitus in an Adolescent: Partial Lipodystrophy**

ÖZEN S., ATA A., Goksen D., Akinci B., Tuncer C. A. , DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.90, ss.309, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The Effect of Polychlorinobiphenyls on Premature Puberty in Girls**

Guyen R. B. , ÖZEN S., Goksen D., Korkmaz O., DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.90, ss.521, 2018 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Reliability and Validity of the Diabetes Eating Problem Survey in Turkish Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus**

ALTINOK Y. A. , OZGUR S., MESERI R., ÖZEN S., DARCAN Ş., Goksen D.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.9, ss.323-328, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The spectrum of HNF1A gene mutations in patients with MODY 3 phenotype and identification of three germline mutations in Turkish population**

KARACA E., ONAY H., ÇETİNKALP Ş., aykut a., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., ATİK T., DARCAN Ş., tekin i., ÖZKINAY F. F.

Diabetes Metab Syndr, 2017 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Management of Childhood Thyroid Nodules: Surgical and Endocrinological Findings in a Large Group of Cases**

DIVARCI E., ÇELTİK Ü., Dokumcu Z., ERGUN O., OZOK G., ÖZEN S., SIMSEK D. G. , DARCAN Ş., Cetingul N., ORAL A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.9, ss.222-228, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Clinical presentations, metabolic abnormalities and end-organ complications in patients with familial partial lipodystrophy**

Akinci B., ONAY H., Demir T., Savas-Erdeve S., Gen R., Simsir I. Y. , Keskin F. E. , Erturk M. S. , Uzum A. K. , Yaylali G. F. , et al.

METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL, cilt.72, ss.109-119, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Persistent Mullerian Duct Syndrome with Transverse Testicular Ectopia: A Novel Anti-Mullerian Hormone Receptor Mutation**

Korkmaz O., Ozen S., Ozcan N., Bayindir P., Sen S., Onay H., Goksen D., Avanoğlu A., Ozkinay F., Darcan S.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.9, ss.179-181, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: CEDD Cozum/TPEDS Metrics**

Demir K., ÖZEN S., KONAKÇI E., Aydın M., Darendeliler F.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.9, ss.182-184, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Persistent Mullerian Duct Syndrome with Transverse Testicular Ectopia: A Novel Anti-Mullerian Hormone Receptor Mutation**

KORKMAZ Ö., ÖZEN S., ÖZCAN N., BAYINDIR P., ŞEN S., ONAY H., Goksen D., AVANOĞLU A., ÖZKINAY F. F. , DARCAN Ş.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.9, ss.179-181, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **EXOME RESULTS IN UNDIAGNOSED 46, XY DISORDER OF SEX DEVELOPMENT CASES WITH TARGETED NEXT-GENERATION SEQUENCING.**

Ozen S., Onay H., Atik T., Solmaz A. E. , Ozkinay F., Goksen D., Darcan Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.88, ss.198-199, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia**

MAYUKO T., ISHIZAWA M., ISOJİMA T., ÖZEN S., OKA A., OKATO M., KITANAKA S.

Scientific Reports, cilt.7, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Rapid Molecular Genetic Diagnosis with Next-Generation Sequencing in 46,XY Disorders of Sex Development Cases: Efficiency and Cost Assessment**

Ozen S., Onay H., Atik T., Solmaz A. E. , Ozkinay F., Goksen D., Darcan S.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.87, ss.81-87, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **PHENOTYPIC, HORMONAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF 5-ALPHA REDUCTASE TYPE 2 DEFICIENCY PATIENTS: A MULTICENTER STUDY FROM TURKEY**

Abaci A., Catli G., Kirbiyik O., Sahin N. M. , Abali Z. Y. , Unal E., Siklar Z., Ucakturk E. M. , ÖZEN S., GÜRAN T., et al.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.88, ss.551-552, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **EFFECTIVENESS OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION PUMP THERAPY DURING FIVE YEARS OF TREATMENT ON METABOLIC CONTROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

Korkmaz O., DEMİR G., Cetin H., Mecidov I., ÖZEN S., DARCAN Ş., Goksen D.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.88, ss.605-606, 2017 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Familial partial lipodystrophy linked to a novel peroxisome proliferator activator receptor -gamma (PPARG) mutation, H449L: a comparison of people with this mutation and those with classic codon 482 Lamin A/C (LMNA) mutations**

Demir T., ONAY H., Savage D. B. , Temeloglu E., Uzum A. K. , Kadioglu P., Altay C., ÖZEN S., DEMİR L., Cavdar U., et al.

DIABETIC MEDICINE, cilt.33, ss.1445-1450, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **An unusual manifestation: Papillary thyroid carcinoma in a patient with ataxia-telangiectasia**

ULUSOY E., Edeer-Karaca N., ÖZEN S., ERTAN Y., Goksen D., AKSU G., DARCAN Ş., KÜTÜKÇÜLER N.

TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS, cilt.58, ss.442-445, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Is anti-Mullerian hormone an indicator of potential polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with simple obesity?**

Korkmaz O., Goksen D., ÖZEN S., DARCAN Ş.

TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS, cilt.58, ss.406-412, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey**

Akinci B., ONAY H., Demir T., ÖZEN S., Kayserili H., AKINCI G., Nur B., Tuysuz B., Ozbek M. N. , Gungor A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.101, ss.2759-2767, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Inactivating Mutations in SRA1**

KOTAN GEDİK L. D. , COOPER C., DARCAN Ş., CARR I. M. , ÖZEN S., YAN Y., HAMEDANI M., GÜRBÜZ F., MENGEN E., ULUBAY A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.8, ss.125-134, 2016 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study**

Atay Z., Yesilkaya E., Erdeve S. S. , Turan S., AKIN L., Eren E., Doger E., Aycan Z., Abali Z. Y. , AKINCI A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.101, ss.1980-1988, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Anthropometric findings from birth to adulthood and their relation with karyotype distribution in Turkish girls with Turner syndrome**

Sari E., BERKET A., Yesilkaya E., Bas F., Bundak R., Aydin B. K. , DARCAN Ş., Dundar B., Buyukinan M., Kara C., et al.

AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A, cilt.170, ss.942-948, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Continuous Glucose Monitoring and Hypoglycemia Unawareness in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes**

DEMİR G., ÖZEN S., Cetin H., DARCAN Ş., Goksen D.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.212, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Prevalence of Melanocortin 4 Receptor Mutations in Turkish Obese Children**

Aykut A., Ozen S., Goksen D., Onay H., Atik T., Darcan S., Ozkinay F.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.334, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Management of Hypoparathyroidism: Follow-Up of 20 Patients**

DARCAN Ş., Ozcan N., ÖZEN S., Goksen D.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.192, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Persistent Mullerian Duct Syndrome with Transverse Testicular Ectopia: A Novel AMH Receptor Mutation**

Korkmaz O., ÖZEN S., Ozcan N., Bayindir P., ŞEN S., ONAY H., Goksen D., Avanoglu A., Ozkinay F., DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.277-278, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort**

GÜRAN T., Buonocore F., Saka N., Ozbek M. N. , Aycan Z., BEREKET A., Bas F., DARCAN Ş., Bideci A., Guven A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.101, ss.283-291, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Two Patients with Resistance to Thyroid Hormones**

Cakir E. D. P. , Gorukmez O., Ucakturk S. A. , Kibar A. E. , Sangun O., Erdem S., Ozen S.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.513-514, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Idiopathic Hypogonadotrophic Hypogonadism Caused by Inactivating Mutations in SRA1**

KOTAN L. D. , Cooper C., DARCAN Ş., Carr I., ÖZEN S., Yan Y., Hamedani M. K. , GÜRBÜZ F., Mengen E., TURAN İ., et al.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.86, ss.58-59, 2016 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Growth curves for Turkish Girls with Turner Syndrome: Results of the Turkish Turner Syndrome Study Group.**

DARENDELİLER F., YEŞİLKAYA E., BEREKET A., BAŞ F., BUNDAK R., SARı E., Küçükemre A., DARCAN S., DÜNDAR B., BÜYÜKİNAN M., et al.

Journal of clinical research in pediatric endocrinology, cilt.7, ss.183-91, 2015 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for developing metabolic abnormalities**

AKINCI B., YAVUZ S., ONAY H., ALTAY C., ILGIN Ş., SECİL O., ÖZEN S., DEMİR T.

Metabolism-Clinical And Experimental, cilt.64, ss.1086-1095, 2015 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Difficulties experienced by caregivers of patients diagnosed with osteogenesis imperfecta (OI): example of a hospital**

Arabacı L. B. , BOZKURT S., VARA S., ÖZEN S., DARCAN Ş., Simsek D. G.

JOURNAL OF THE PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION, cilt.65, ss.764-770, 2015 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Unexpected clinical features in a female patient with proopiomelanocortin (POMC) deficiency**

ÖZEN S., OZCAN N., Ucar S. K. , Goksen D., DARCAN Ş.

JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.28, ss.691-694, 2015 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children A Multicenter Study**

EDİZ Y., BEREKET A., DARENDELİLER F. F. , BAŞ F., POYRAZOĞLU Ş., AYDIN KÜÇÜKEMRE B., DARCAN Ş., DÜNDAR B. N. , MUAMMER B., KARA C., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.7, ss.27-36, 2015 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Unexpected clinical features in a patient with pro opiomelanocortin deficiency**

ÖZEN S., ÖZCAN N., KALKAN UÇAR S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş.

Journal of Pediatric Endocrinology, 2015 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring Corroborates the Success of Parathyroidectomy in Children**

ÇELİK A., DIVARCI E., Dokumcu Z., ERGUN O., ÖZEN S., GOKSEN D., DARCAN Ş., ERTAN Y.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.6, ss.158-162, 2014 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The Impact of Psycho-Educational Training on the Psychosocial Adjustment of Caregivers of Osteogenesis Imperfecta Patients**

Bozkurt S., Arabaci L. B. , Vara S., ÖZEN S., Goksen D., DARCAN Ş.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.6, ss.84-92, 2014 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Agricultural Pesticides and Precocious Puberty**

ÖZEN S., Goksen D., DARCAN Ş.

ENDOCRINE DISRUPTERS, cilt.94, ss.27-40, 2014 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus.**

GÖKŞEN D., Atik A., OZEN S., DEMİR G., DARCAN S.

Journal of clinical research in pediatric endocrinology, cilt.6, ss.74-8, 2014 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Multiple cutaneous hemangiomas in a patient with combined pituitary hormone deficiency**

Aykut A., Ozen S., Simsek D. G. , Onay H., Cogulu O., Darcan S., Ozkinay F.

JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.27, ss.171-174, 2014 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Are low maternal estriol levels a predictor for pro-opiomelanocortin (POMC) deficiency caused by POMC mutation during pregnancy?**

Aldemir O., ÖZEN S., Sanlialp C., Ceylaner S.

PRENATAL DIAGNOSIS, cilt.33, ss.1297-1298, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Three Patients Resembling Teebi-Shaltout Syndrome**

Aldemir O., Ozen S., Erdem S., Kiraz A., Akarsu N., ALANAY Y.

AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A, cilt.161, ss.2570-2575, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review.**

Ter H., LACHMANN H., ÖZEN S., WOO P., UZIEL Y., MODESTO C., KONÉ-PAUT I., CANTARINI L., INSALACO A., NEVEN B., et al.

Annals of the rheumatic diseases, cilt.72, ss.678-85, 2013 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III**

Komur M., Ozen S., Okuyaz C., Makharobhdze K., Erdogan S.

BRAIN & DEVELOPMENT, cilt.35, ss.392-397, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Diabetes Care Glycemic Control Complications and Concomitant Autoimmune Diseases in Children with Type 1 Diabetes in Turkey A Multicenter Study**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , AYCAN Z., ÖZEN S., SEMRA Ç., KARA C., ABALI S., DEMİR K., TUNÇ Ö., UÇAKTÜRK A., GÜLGÜN A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.5, ss.20-26, 2013 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Frequency and Risk Factors of Endocrine Complications in Turkish Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia**

Ozen S., Unal S., Ercetin N., Tasdelen B.

TURKISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, cilt.30, ss.25-31, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Aromatase Deficiency, a Rare Syndrome: Case Report**

Baykan E. K. , ERDOĞAN M., ÖZEN S., DARCAN Ş., SAYGILI L. F.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.5, ss.129-132, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Psychiatric Approaches for Disorders of Sex Development: Experience of a Multidisciplinary Team**

Ozbaran B., ÖZEN S., Goksen D., KORKMAZ O., ONAY H., OZKINAY F., Cogulu O., ERERMIS S., KÖSE S., Avanoglu A., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.5, ss.229-235, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Serum Adiponectin and hsCRP Levels and Non-Invasive Radiological Methods in the Early Diagnosis of Cardiovascular System Complications in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus**

Goksen D., Levent E., KAR S., ÖZEN S., DARCAN Ş.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.5, ss.174-181, 2013 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The effects of Pilates on metabolic control and physical performance in adolescents with type 1 diabetes mellitus**

TUNAR M., ÖZEN S., Goksen D., Asar G., BEDİZ C. Ş. , DARCAN Ş.

JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS, cilt.26, ss.348-351, 2012 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty**

ÖZEN S., DARCAN Ş., BAYINDIR P., KARASULU E., SIMSEK D. G. , GÜRLER T.

ENVIRONMENTAL MONITORING AND ASSESSMENT, cilt.184, ss.4223-4232, 2012 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Rare Types of Turner Syndrome: Clinical Presentation and Cytogenetics in Five Cases**

Akbas E., Altintas Z. M. , Celik S. K. , Dilek U. K. , Delibas A., Ozen S., Mamur B. A. , Uyaniker G. A.

LABMEDICINE, cilt.43, ss.197-204, 2012 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Wiedemann Rautenstrauch syndrome Report of a variant case**

ASLIHAN K., ÖZEN S., FİLİZ T., ALDEMİR Ö.

American Journal Of Medical Genetics Part A, cilt.158, ss.1434-1436, 2012 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents**

BUYUKINAN M., Ozen S., KOKKUN S., SAZ E. U.

JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.25, ss.83-87, 2012 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Distribution of Gene Mutations Associated with Familial Normosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism**

GÜRBÜZ F., KOTAN L. D. , Mengen E., Siklar Z., Berberoglu M., Dokmetas S., Kiliçli M. F. , Guven A., Kirel B., Saka N., et al.

JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, cilt.4, ss.121-126, 2012 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents**

Özen S., BERK Ö., Şimşek D. G. , DARCAN Ş.

JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, cilt.3, ss.192-197, 2011 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Renal anomalies associated with ectopic neurohypophysis**

Özen S., Fiiflmek D. G. , ÖNDER A., Darcan F.

JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, cilt.3, ss.56-59, 2011 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes**

SAZ E. U. , ÖZEN S., GOKSEN D. S. , DARCAN Ş.

MINERVA ENDOCRINOLOGICA, cilt.36, ss.99-105, 2011 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Effects of Environmental endocrine disruptors on pubertal Development**

Özen S., DARCAN Ş.

JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, cilt.3, ss.1-6, 2011 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in a Patient with X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita Caused by a Novel DAX-1 Mutation**

Darcan S., GOKSEN D., ÖZEN S., OZKINAY F., Durmaz B., LALLI E.

HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS, cilt.75, ss.153-156, 2011 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Primary Hyperparathyroidism in a Young Adult Presenting with Severe Hypertension**

ÖZEN S., ÇELİK A., ALPER H., SIMSEK D. G. , DARCAN Ş.

JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, cilt.23, ss.193-196, 2010 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Many admissions to the emergency departments with recurrent syncope attacks and seizures in an adolescent boy.**

OZEN S., SAZ E. U. , CELIK A., AYDIN A., SIMSEK D., DARCAN S.

European journal of pediatrics, cilt.168, ss.761-3, 2009 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **Are there any risks of hyperglycaemia during acute febrile illness at pediatric emergency department?**

SAZ E. U. , ÖZEN S., SIMSEK D. G. , DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH, cilt.72, ss.329, 2009 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia and risk factors**

Goksen D., AKSOYLAR S., ÖZEN S., Demirag B., Cetingul N., DARCAN Ş.

HORMONE RESEARCH, cilt.70, ss.188, 2008 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Precocious puberty in a patient with X linked adrenal Hypoplasia congenita due to DAX 1 mutation**

DARCAN Ş., Tanryverdi S., ÖZEN S., Goksen D., Durmaz B., Ozkinay F.

HORMONE RESEARCH, cilt.70, ss.237-238, 2008 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Insulin-like growth factor attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury**

OZEN S., AKISU M., BAKA M., YALAZ M., Sozmen E., BERDELI A., KULTURSAY N.

BIOLOGY OF THE NEONATE, cilt.87, ss.91-96, 2005 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study.**

TUNCA M., AKAR S., ONEN F., OZDOGAN H., KASAPCOPUR O., YALCINKAYA F., TUTAR E., OZEN S., TOPALOGLU R., YILMAZ E., et al.

Medicine, cilt.84, ss.1-11, 2005 (SCI Expanded İndekslerine Giren Dergi)

- **4 insulin-like growth factor attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing en-terocolitis**

AKISÜ M., ÖZEN S., BAKA M., YALAZ M., Sozmen E., BERDELİ A., KÜLTÜRSAY N.

Pediatric Research, cilt.56, ss.464, 2004 (SCI İndekslerine Giren Dergi)

Diğer Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- **The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Determination of Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Turner Syndrome**

Korkmaz O., SAVAŞ R., Levent E., ÖZEN S., Mecidov I., Goksen D., DARCAN Ş.
JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.6, ss.203-207, 2019 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Clinical Characteristics and Follow-up Findings of the Cases Pediatric Hashimoto's Thyroiditis- a Single Centre Experience**

Korkmaz O., ÖZEN S., Goksen D., DARCAN Ş.

KONURALP TIP DERGISI, cilt.11, ss.89-94, 2019 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy May Not Impact Final Height in Precocious Puberty of Girls With Onset of Puberty Aged 6 - 8 Years.**

Korkmaz O., Sari G., Mecidov I., Ozen S., Goksen D., Darcan Ş.

Journal of clinical medicine research, cilt.11, ss.133-136, 2019 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

- **Diagnostic and therapeutic approach in newborns with ambiguous genitale with disorder of sex development: consensus report of Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies.**

Çetinkaya M., Özen S., Uslu S., Gönç N., Acunas B., Akıncı A., Satar M., Berberoğlu M.

Turk pediatri arsivi, cilt.53, 2018 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome in a Case Evaluated Due to Multinodular Goiter**

KORKMAZ O., ÖZEN S., ONAY H., ÇELİK A., ERTAN Y., Goksen D., DARCAN Ş.

JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.5, ss.214-217, 2018 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Pediatric Bilateral Pheochromocytoma and Experience of Laparoscopic Cortical Sparing Adrenalectomy**

Altincik A., ÖZEN S., ÇELİK A., Dokumcu Z., DARCAN Ş., Abaci A., Bober E.

JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.5, ss.218-220, 2018 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Treatment and Follow-up in a Case with Diazoxide Treatment-Resistant Hyperinsulinemic Hypoglycaemia**

Goksen D., Murat N., Koroglu O. A. , Yasar B. E. , ÖZEN S., Yilmaz S., YALAZ M., KÜLTÜRSAY N., ERTAN Y., ÇELİK A., et al.

JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.4, ss.245-248, 2017 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **The spectrum of HNF1A gene mutations in patients with MODY 3 phenotype and identification of three novel germline mutations in Turkish Population**

KARACA E., ONAY H., ÇETİNKALP Ş., AYKUT A., Goksen D., ÖZEN S., ATİK T., DARCAN Ş., TEKİN I. M. , Ozkinay F.

DIABETES & METABOLIC SYNDROME-CLINICAL RESEARCH & REVIEWS, cilt.11, 2017 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Editorial**

ÖZEN S.

JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.4, 2017 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Tek Gen Hastalığına bağlı hipove hipertiroidiler**

ÖZEN S.

Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, cilt.12, ss.14-21, 2016 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

- **Editorial**

Ozen S.

JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, cilt.2, 2015 (ESCI İndekslerine Giren Dergi)

- **Serebral palsili çocuklarda inmemiş testis sıklığı ve etiyolojisi**

Huseynov F., DÖKÜMCÜ Ü. Z. , DİVARCI E., Serdaroğlu G., ÖZEN S., Özgönül F.

Çocuk Cerrahisi Dergisi, cilt.28, ss.90-94, 2014 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

- **Hastane enfeksiyonları sıklığı ve risk faktörleri**

ÖZÇETİN M., SAZ E. U. , KARAPINAR B., ÖZEN S., AYDEMİR S. Ş. ,
VARDAR f.

JOURNAL OF PEDIATRIC INFECTION, 2009 (Diğer Kurumların Hakemli
Dergileri)

- **Pediyatrik Acil Servislerde Triyaj Protokolleri**

SAZ E. U. , KARAPINAR B., ÖZEN S.

Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, cilt.18, ss.289-96, 2009 (Diğer Kurumların
Hakemli Dergileri)

- **Kayıı çekirdeğinin yol açtığı ağır siyanür zehirlenmesinde başarılı
tedavi**

SAZ E. U. , KARAPINAR B., ÖZEN S., UCAR S. K. , Tekgüç H.

Journal of the Turkish Society of Intensive Care, cilt.7, ss.166-69, 2009 (Diğer
Kurumların Hakemli Dergileri)

Kitap & Kitap Bölümleri

- **Çocuklarda Bulgudan Tanıya Algoritmalar**

Özen S.

Erken Telarş ve Menarş , Ergün Çil,Özlem Bostan,Erdal Eren,Fahrettin Uysal,
Editör, İstanbul Tıp Kitapevleri , İstanbul, ss.175-178, 2019

- **Çocuklarda Bulgudan Tanıya Algoritmalar**

Özen S.

Erken Puberte , Ergün Çil,Özlem Bostan,Erdal Eren,Fahrettin Uysal, Editör, İstanbul
Tıp Kitapevler , İstanbul, ss.171-174, 2019

- **Çocuklarda Bulgudan Tanıya Algoritmalar**

Özen S.

Gecikmiş Puberte, Ergun Çil,Özlem Bostan,Erdal Eren,Fahrettin Uysal, Editör,
İstanbul Tıp Kitapeveleri , İstanbul, ss.196-198, 2019

- **İyi ki doğdun iyi ki varsın metformin**

ÖZEN S.

Çocuk ve Ergenlerde İnsülin direnci ve tip 2 diaybette metformin kullanımı, Şevki
Çetinkalp, Editör, MD partner yenilikçi sağlık hizmetleri, 2018

- **Down Sendromu A'dan Z'ye**

Aşıkoyalı S., Durmaz A., Özen S.

Endokrinolojik Bozukluklar , Özgür Çoğulu, Editör, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara,
ss.81-84, 2018

- **YURDAKÖK PEDIATRİ**

ÖZEN S.

BOY KISALIĞI- SENDROMİK BOY KISALIKLARI, PROF. DR. MURAT TURDAKÖK, Editör, GÜNEŞ TIP KİTAPEVİ, 2017

- **Tıbbi genetik ve laboratuvar**

ÖZEN S.

Endokrin Genetik, Özgür Çoğlu, Editör, Ankara Nobel Tıp Kitapevi, İzmir, 2017

- **Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş**

Döneray H., Özen S.

Kızlarda Hipogonadizm Tedavisi , Peyami Cinaz, Editör, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, ss.73-74, 2014

- **Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş**

Döneray H., Özen S.

Erkeklerde Hipogonadizm Tedavisi , Peyami Cinaz, Editör, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, ss.70-72, 2014

- **Endocrine Disrupters**

ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş.

Agricultural Pesticides and Precocious Puberty, Litwack, G , Editör, ELSEVIER ACADEMIC PRESS INC,525 B STREET, SUITE 1900, SAN DIEGO, CA 92101-4495 USA, 2014

Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

- **Katılımcıların Örnek Olguları ve Genetik Sonuçlarının Uygulamalı Değerlendirilmesi**

ONAY H., ÖZEN S., ATİK T.

23. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Türkiye, 17 - 21 Nisan 2019

- **Konjenital Jeneralize Lipodistrofi Tip 1 Tanılı Bir Olguda Rekombinant İnsan Leptini (Metreleptin) Tedavi Deneyimi**

ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ONAY H., ER E., ATİK T., ATA A., DEMİR T., AKINCI B., DARCAN Ş.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **Persistan Müller Kanal Sendromu: AMH ve AMHR2 Mutasyon Spektrumu**

IŞIK E., ONAY H., ÜNAL E., ÖZEN S., DAĞDEVİREN ÇAKIR A., YILDIRIM R., ACAR S., MAMMADOVA J., ALTINCIK S. A. , EVLİAYOĞLU S. O. , et al.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Olguların Klinik ve Genetik Özelliklerinin Değerlendirilmesi-Tek Merkez Deneyimi**

ATA A., DARCAN Ş., ÖZKINAY F. F. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ONAY H., ÖZEN S., UZUN S., ÖZBARAN N. B. , ULMAN İ.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **3-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz (HSD3B2) Enzim Eksikliği Olan 2 Farklı Olgu Yeni Bir Mutasyon**

ONAY H., KÖK G., ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ECE SOLMAZ A., ULMAN İ., ÖZKINAY F. F.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **Wolfram Sendromunda Tip 1 (Wfs1) Gen Mutasyon Profili 6 Yıllık Moleküler Deneyim**

BOLAT H., AYKUT A., DURMAZ A., ÖZEN S., DARCAN Ş., ELMAS M., ÇİZMECİOĞLU F. M. , ALTINCIK S. A. , EVLİYAOĞLU S. O. , ONAY H., et al.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **Osteogenezis Imperfektalı Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi İle Hedeflenmiş Moleküler Genetik Tanı ve Sorumlu Aday Genlerin Araştırılması**

Özen S., Gökşen Şimşek R. D. , Işık E., Onay H., Ata A., Atik T., Özkınay F. F. , Darcan Ş., Çoğulu M. Ö.

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 7 - 09 Mart 2019

- **Is Plasma C-Type Natriuretic Peptide Level Available for Typing and Diagnosis of Skeletal Dysplasia Cases?**

ÇETİN S. K. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., ALPER H. H. , IŞIK E., ONAY H., DARCAN Ş.

57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology i, Atina, Yunanistan, 27 - 29 Eylül 2018, cilt.90, ss.172

- **Lipodistrofi hastalarında MRG ile böbrek hacim ölçümü**

ALTAY C., ARSLAN A., ÇAVDAR Ü., ŞİMŞİR I. Y. , ŞARER YÜREKLİ B. P. , ÖZEN S., DEMİR T., AKINCI B., SEÇİL M.

38. Ulusal Radyoloji Kongresi TURKRAD2017, Türkiye, 31 Ekim - 04 Kasım 2017

- **Nörofibromatosis-Noonan Sendromu Tanılı Bir Hastada Dış Genital Organlarda Virilizasyon**

Işık E., Onay H., Atik T., Ece Solmaz A., Özen S., Çoğulu M. Ö. , Darcan Ş., Özkınay F. F.

3. Çocuk Genetik Sempozyumu, Antalya, Türkiye, 11 - 13 Ekim 2017

- **Characteristics in 5-Alpha Reductase Type 2 Deficiency: A Multicenter Study from Turkey.**

ABACI A., ÇATLI G., KIRBIYIK Ö., ŞAHİN N. M. , ABALI Z. Y. , ÜNAL E., ŞIKLAR Z., MENGEN E., ÖZEN S., GÜRAN T., et al.

10th International Meeting of Pediatric Endocrinology, 10 - 17 Eylül 2017

- **PHENOTYPIC, HORMONAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF 5-ALPHA REDUCTASE TYPE 2 DEFICIENCY PATIENTS: A MULTICENTER STUDY FROM TURKEY.**

ABACI A., ÇATLI G., KIRBIYIK ö., ŞAHİN n., YAVAŞ ABALI Z., ÜNAL e., ŞIKLAR Z., UÇAKTÜRK MENGEN e., ÖZEN S., GÜRAN T., et al.

IMPE 2017, 14 - 17 Eylül 2017

- **MOLEKÜLER TANISI KONULAN RASOPATİ OLGULARINDA PTPN11, SOS1 VE BRAF GEN MUTASYON SPEKTRUMU**

Aşıkoyalı S., Aykut A., Durmaz A., Onay H., Hazan F., Özen S., Atik T., Çoğulu M. Ö. , Özkınay F. F. , Darcan Ş.

2. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

- **Investigation of androgen receptor (AR) gene mutation spectrum in the turkish patients with disorder of sex development**

ONAY H., ÖZEN S., DARCAN Ş., ATİK T., ANIK A., ERCAN O., EVLİYAOĞLU S. O. , HAZAN F., ABACI A., GÜVEN A. H. , et al.

ESHG, KOPENHAG, Danimarka, 27 - 30 Mayıs 2017

- **Mutation spectrum of GCK, HNF1A and HNF1B in MODY patients and 40 novel mutations**

ÖZKINAY F. F. , IŞIK E., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , Aykut A., KARACA E., ÖZEN S., ATİK T., SAYGILI L. F. , KARTAL E., GÜL U., et al.

ESHG, KOPENHAG, Danimarka, 27 - 30 Mayıs 2017

- **HOXC4 gene is possibly responsible for Lin Gettig syndrome**

ATİK T., IŞIK E., ÖZEN S., AKGÜN B., ONAY H., ERGÜNER B., SAVAS S., ÖZKINAY F. F.

ESHG, KOPENHAG, 27 - 23 Mayıs 2017

- **POU1F1 and PROP1 gene mutations in 4 cases of combined pituitary hormone deficiency**

DURMAZ A., ATİK T., DARCAN Ş., Aykut A., IŞIK E., CENGİZİS z., AKGÜN b., ÖZEN S., BUYUKINAN m., ÖZKINAY F. F.

European Human Genetics Conference, 27 - 30 Mayıs 2017

- **Influence of Aggregate Type on Compressive Strength of Concrete Mixture**

MARDANI A., ÖZEN S., YAZICI Ş.

3rd International Conference on Engineering and Natural Science (ICENS 2017), 3 - 05 Mayıs 2017, cilt.1, ss.226

- **5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği tanılı olguların fenotipik, hormonal ve moleküler genetik özellikleri: Çok merkezli ulusal veriler**

ABACI A., ÇATLI G., KIRBIYIK Ö., MURATOĞLU ŞAHİN N., YAVAŞ ABALI Z., ÜNAL E., ŞIKLAR Z., UÇAKTÜRK MENGEN E., ÖZEN S., GÜRAN T., et al. XXI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Antalya, Türkiye, 26 - 30 Nisan 2017

- **HOXC4 Geni LIN-GETTIG Sendromundan Sorumlu Gen Olabilir**

Atik T., Işık E., Özen S., Akgün B., Onay H., Çoğulu M. Ö. , Ergüner B., Savaş S., Özkınay F. F.

2. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

- **MODY Sendromlarından Sorumlu GCK, HNF1A ve HNF1B Genleri Mutasyon Spektrumu ve 40 Yeni Mutasyon**

ÖZKINAY F. F. , IŞIK E., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , AYKUT A., KARACA E., ÖZEN S., ATİK T., BOLAT H., SAYGILI L. F. , KARTAL E., et al.

2. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

- **Kombine Hipofizer Hormon Eksikliği Olan 4 Olguda POU1F1 ve PROP1 Gen Mutasyonları**

AKGÜN B., KARADEMİR Z., IŞIK E., DARCAN Ş., AYKUT A., DURMAZ A., ÖZEN S., BUYUKINAN M., ONAY H., ÖZKINAY F. F. , et al.

2. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

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

ONAY H., ÖZEN S., TÜRK SÖZEN t., DARCAN Ş., ATİK T., ANIK A., ERCAN O., EVLİYAOĞLU S. O. , HAZAN f., ABACI A., et al.

2. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

- **Seckel sendromlu olgu sunumu**

ÖZİŞİK H., ŞARER YÜREKLİ B. P. , ÖZEN S., SAYGILI L. F.

2. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017, ss.48

- **Moleküler Analiz İle 11-Beta Hidroksilaz Eksikliği Tanısı Almış 7 Türk Hasta: Üç Yeni Mutasyonun Tanımlanması**

ONAY H., IŞIK E., ÖZEN S., KAVASOĞLU A., YILDIRIM ŞİMŞİR I., ATİK T., ŞARER YÜREKLİ B. P. , YAVUZ H., BAŞOL İ., DARCAN Ş., et al.

2. Ege Endokrin ve Genetik Hastalıklar Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 23 - 25 Şubat 2017

- **Familiyal Parsiyel Lipodistrofide Klinik Prezantasyonlar, Metabolik Anormallikler ve Son Organ Komplikasyonları**

AKINCI B., ONAY H., DEMİR T., ERDEVE Ş., GEN R., YILDIRIM ŞİMŞİR I., KESKİN F., ERTÜRK M., ÜZÜM A., FİDAN YAYLALI G., et al.

39. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, Antalya, Türkiye, 3 - 07 Mayıs 2017

- **Turkish Version of the Diabetes Eating Problem Survey Revised on Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus**

ALTINOK Y., ÖZGÜR S., ÖZEN S., DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

ISPAD 2016, 26 - 29 Ekim 2016

- **Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı çocuk ve ergenlerde sürekli ciltaltı insülin infüzyon pompa tedavisinin uzun süreli metabolik kontrol üzerine etkinliği**

KORKMAZ Ö., DEMİR G., ÇETİN H., MACİDOV İ., ALTINOK Y., ÖZEN S., DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

XX. ULUSAL PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ & DİYABET KONGRESİ, Türkiye, 5 - 09 Ekim 2016

- **Çocukluk Çağı Lipodistrofilerinde Klinik ve Genetik Özellikler Çok Merkezli Çalışma**

ÖZEN S., ONAY H., DEMİR T., ÖZBEK M. N. , TÜYSÜZ B., NUR B., KAYSERİLİ KARABEY H., AKINCI G., ATİK T., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , et al.

XX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Türkiye, 5 - 09 Ekim 2016

- **SÖZEL SUNUM BAŞKANLIĞI**

ÖZEN S.

XX. ULUSAL PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ & DİYABET KONGRESİ, Türkiye, 5 - 09 Ekim 2016

- **Impact of continuous glucose monitoring systemson metabolic control and glycemc variability in wellcontrolled diabetes**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., DEMİR G., ÇETİN H., DARCAN Ş.

42nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 26 - 29 Ekim 2016, cilt.17, ss.36-164

- **EXOME RESULTS IN UNDIAGNOSED 46,XY DISORDER OF SEX DEVELOPMENT CASES WITH TARGETED NEXTGENERATION SEQUENCING.**

ÖZEN S., ONAY H., ATİK T., solmaz a. e. , ÖZKINAY F. F. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş.

10th International Meeting of Pediatric Endocrinology, 14 Eylül 2016 - 17 Eylül 2016

- **Persistent Mullerian Duct Syndrome with transverse testicular ectopia a novel AMH receptor mutation**

KORKMAZ Ö., ÖZEN S., özcan n., bayındır p., ŞEN S., ONAY H., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , AVANOĞLU A., ÖZKINAY F. F. , DARCAN Ş.

55.ESPE, 10 - 12 Eylül 2016

- **Prevalence of melanocortin 4 receptor MC4R mutations in Turkish obese children**

AYKUT A., ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ONAY H., ATİK T., DARCAN Ş., ÖZKINAY F. F.

55.ESPE, 10 - 12 Eylül 2016

- **Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism caused by inactivating mutattion in SRA1**

KOTAN GEDİK L. D. , DARCAN Ş., ÖZEN S., YAN Y., hamadani m., GÜRBÜZ F., MENGEN E., TURAN İ., ULUBAY A., AKBAY G., et al.

55.ESPE, 8 - 10 Eylül 2016

- **Wolfram Syndrome Three Cases**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , MECİDOV İ., ÖZEN S., ONAY H., DARCAN Ş.

55th Annual Meeting European Society for Paediatric Endocrinology, 10 - 12 Eylül 2016, cilt.86

- **Parental View on the Terminology of Disorders of Sexual Differentiation**

TİRYAKİ BİROL S., TEKİN A., YAĞMUR İ., ÖZEN S., ÖZBARAN N. B. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş., ULMAN İ., AVANOĞLU A.

27th ESPU Congress, 22 - 25 Haziran 2016

- **Yenidoğan döneminde nadir görülen bir hastalık: infantil arteryal kalsifikasyon**

ERGİN F., TEREK D., Balta E. Ö. , LEVENT R. E. , ÖZEN S., ALTUN KÖROĞLU Ö., YALAZ M., AKISÜ M., KÜLTÜRSAY N.

24. Ulusal Neonatoloji KONGresi, Türkiye, 17 - 20 Nisan 2016

- **diyabet tedavisinde teknoloji**

ÖZEN S.

Ege Üniversitesi Diyabet tedavisinde teknoloji okulu, Türkiye, 11 - 15 Kasım 2015

- **Diyabete Özgü Yeme Bozukluğu Ölçeği Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması Diabetes Specific Eating Problem Survey Revised Anketinin Tip 1 Diabetes Mellituslu Adölesanlarda Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Saptanması**

YASEMİM ALTINOK A., ÖZEN S., DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, İstanbul, Türkiye, 20 - 25 Ekim 2015

- **Tip 1 Diyabetes Mellitus Çocuk ve Ergenlerde Sürekli Cilt Altı Glukoz Ölçüm Sistemi Uygulamasının Glukoz Değişkenliği Üzerine Etkisi**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., DEMİR G., ÇETİN H., DARCAN Ş.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. İstanbul, 2015, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **Hipoparatiroidili Olgularda Klinik İzlem ve Tedavi Deneyimlerimiz**

DARCAN Ş., ÖZCAN N., ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. İstanbul, 2015, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **İnmemiş Testis AMH Reseptör Direnci**

KORKMAZ Ö., ÖZEN S., ÖZCAN N., PETEK B., ŞEN S., ONAY H., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , AVANOĞLU A., DARCAN Ş.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. İstanbul, 2015, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **Wolfram sendromu Üç olgu**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , İLKİN M., ÖZEN S., DARCAN Ş.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. İstanbul, 2015, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **2014 Yılı SWEET Analiz Sonuçları ile Çocuk ve Ergenlerde Diyabetes Mellitus Metabolik Kontrol Durumu**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÇETİN H., DEMİR G., ÖZEN S., DARCAN Ş.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. İstanbul, 2015, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **Hipergonadotropik hipogonadizmde yeni moleküler mekanizmalar**

ÖZEN S.

19. ulusal pediatrik endokrinoloji kongresi, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **Tip 1 Diyabetes Mellitus lu Çocuk ve Ergenlerde Yağ Protein Sayımının Glisemik Değişkenlik Üzerine Etkisi**

YASEMİN A., KORKMAZ Ö., ELİF B., ÖZEN S., DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi., Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **CUL7 geninde yeni bir mutasyon sonucu oluşan 3Msendromlu bir olgu**

Işık E., Atik T., Hanson D., Ooı J. E. , Özen S., Çoğulu M. Ö. , Özkınay F. F.

2. ULUSAL ÇOCUK GENETİK SEMPOZYUMU, Samsun, Türkiye, 22 - 24 Ekim 2015

- **Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Ergenlerde Sürekli Cilt Altı Glukoz Ölçüm Sistemleri ile Hipoglisemi Duyarsızlığının Saptanması ve Eğitimin Etkinliği**

DEMİR G., ÖZEN S., ÇETİN H., DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, İstanbul, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015, ss.4

- **46 XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olgularında Yeni Nesil Dizi Analiz Yöntemi ile Hızlı Moleküler Genetik Tanı**

ÖZEN S., ONAY H., ATİK T., ASLI ECE S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZKINAY F. F. , DARCAN Ş.

19. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, Türkiye, 22 - 25 Ekim 2015

- **VDR Gene Analysis Results of Four Patients with Hereditary 1 25 Dihydroxyvitamin D Resistant Rickets**

ÇAKIR E., ALDEMİR Ö., UÇAKTÜRK A., EREN E., ÖZEN S.

54th Annual Meeting ESPE, 1 - 03 Ekim 2015

- **Next generation sequencing as a rapid molecular diagnosis in a patients with 46 XY disorders of sex development**

ÖZEN S., ONAY H., ATİK T., ASLI ECE S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZKINAY F. F. , DARCAN Ş.

54th annual meeting of ESPE, 1 - 03 Ekim 2014

- **Primary Adrenal Insufficiency in Children without Congenital Adrenal Hyperplasia Molecular and Clinical Characterisation of a Nationwide Cohort**

GÜRAN T., FEDERİCA B., AYCAN Z., BEREKET A., BAŞ F., DARCAN Ş., BİDECİ A., TURAN S., GÜVEN A., TARIM Ö. F. , et al.

Horm Res Paediatr 2015;84(suppl 1):1-622, 1 - 03 Ekim 2015

- **Insulin resistance in adolescent with screen addiction and attention deficit hyperactivity disorders**

ÖZGE K., DARCAN Ş., ÖZBARAN N. B. , EMSAL A., YASEMİN A., ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D.

54TH ANNUAL MEETING OF ESPE, 1 - 03 Ekim 2014

- **Remission in gabergolin with recurrent hypercortisolism after pituitary surgery in Cushing disease**

ÖZEN S., ÖZCAN N., İLKİN M., TURHAN T., CELAL Ç., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş.

54TH ANNUAL MEETING OF ESPE, 1 - 03 Ekim 2014

- **The Diagnostic Treatment and Follow Up Features of Childhood Thyroid Malignancies A Preliminary Report**

BİDECİ A., EDİZ Y., BERBEROĞLU M., ŞIKLAR Z., DARCAN Ş., ÖZEN S., BAŞ S., EREN E., AYDIN H. M.

54th Annual Meeting ESPE, 1 - 03 Ekim 2015

- **Distribution of Mutations in Genes Known to be Associated with Familial Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism in a Large Cohort**

KOTAN L. D. , EDA M., GÜRBÜZ F., ELİF Ö., SELMA T., KOR Y., ÇAKIR E., ABACI A., DEMİR K., TEOMAN A., et al.

54th Annual Meeting ESPE, 1 - 03 Ekim 2015

- **GH Treatment in Survivors of Paediatric Brain Tumors**

DARCAN Ş., ÖZCAN n., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , TURHAN T., KANTAR M., ÇETİNGÜL N., ÖZEN S.

European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE 2015), İspanya, 1 - 03 Ekim 2015

- **Remission with Cabergolin with Recurrent Hypercortisolism after Pituitary Surgery in Cushing s Disease**

ÖZEN S., ÖZCAN n., İLKİN m., TURHAN T., CELAL ç., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş.

European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE 2015), 1 - 03 Ekim 2015

- **Aetiological Spectrum and Clinical Characteristics of 129 Children with Gonadotropin Independent Precocious Puberty A Nationwide Cohort Study**

ATAY Z., EDİZ Y., ŞENAY E., AKIN L., EREN E., AYCAN Z., AKINCI A., ŞIKLAR Z., ÖZEN S., KARA C., et al.

54th Annual Meeting ESPE, 1 - 03 Ekim 2015

- **Treatment of survivors in pediatric brain tumor**

DARCAN Ş., ÖZCAN N., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , TURHAN T., ÇETİNGÜL N., ÖZEN S.

54TH ANNUAL MEETING OF ESPE, 1 - 03 Ekim 2014

- **Olgular ile Turner Sendromu**

ÖZEN S.

Turner sempozyumu, Türkiye, 12 - 13 Eylül 2015

- **Diabetes and School Programs in Turkey**

ÖZEN S.

111. Annual Conference of German Society of Paediatrics, 2 - 04 Eylül 2015

- **Chromosomal Abnormalities in 344 Patients who Were Referred to Cytogenetics Laboratory with Pre Diagnosis of Short Stature Turner Syndrome and Sex Developmental Disorders**

Afroz R., Atik T., Merve Tekin İ., Turan C., Torun H. O. , Özen S., Çoğulu M. Ö. , Gökşen Şimşek R. D. , Darcan Ş., Özkınay F. F.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015, cilt.7, ss.91

- **VDR Gene Analysis of Four Patients with Hereditary 1 25 Dihydroxyvitamin D Resistant Rickets**

ESRA DENİZ Ç., ALDEMİR Ö., UÇAKTÜRK A., EREN E., ÖZEN S.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Genetic Analysis of Lipodystrophies and Novel Mutations**

ONAY H., AKINCI B., ATİK T., DEMİR T., ÖZEN S.

I. Ege Endokrinolojik hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Cinsiyet Gelişim Bozukluklarına Klinik Yaklaşım**

ÖZEN S.

I. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Genotype Phenotype Correlation and Follow Up Features in Cases with Congenital Hyperinsulinism CHI**

ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , İLKİN M., SEAN E., ALTUN KÖROĞLU Ö., DARCAN Ş.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015, cilt.7, ss.91

- **Genetic Analysis of Lipodystrophies and Recently Found Mutations**

ONAY H., AKINCI B., DEMİR T., ÖZEN S.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Lipodistrofili Çocuk**

ÖZEN S.

I. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Familial Partial Lipodystrophy Linked to a Novel Peroxisome Proliferator Activated Receptor PPARG Mutation H449L**

DEMİR T., ONAY H., DAVID S., AYŞE K., ŞENAY E., ALTAY C., ÖZEN S., DEMİR L., AKINCI B.

. I. Ege Endokrinolojik hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Melanocortin 4 Receptor Mutation and Obesity**

ILGIN Ş., ÖZEN S., ONAY H., ERDOĞAN M., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZGEN İ. T. , SAYGILI L. F. , DARCAN Ş., ÇETİNKALP Ş.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015, cilt.7, ss.43

- **Genotype Phenotype Correlation of Congenital Adrenal Hyperplasia Cases Having Complex Multiple Mutation Detected in CYP21A2 Gene**

BOLAT H., ÖZEN S., ONAY H., ELİF S., ABACI A., HÜSEYİN ANIL K., Can Ş., ATİK T., DARCAN Ş., ÖZKINAY F. F.

. I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015, cilt.7, ss.88

- **The Case of Transient Neonatal Diabetes Mellitus Associated with 6q24**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., ÖZCAN N.

I. Ege Endokrinoloji ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Fibrous dysplasia in McCune Albright Syndrome treatment and follow up**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., ÖZCAN N., DARCAN Ş.

ICCBH (7TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON CHILDREN'S BONE HEALTH, 25 - 30 Haziran 2015

- **Fibrous dysplasia in McCune Albright Syndrome treatment and follow up ICCBH**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., ÖZCAN N., DARCAN Ş.

7TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON CHILDREN'S BONE HEALTH, Salzburg, Avusturya, 25 - 30 Haziran 2015

- **Annede tiroid fonksiyon bozukluklarında yenidoğan ve çocuklukta sonuçları**

ÖZEN S.

Ege Perinatoloji Derneği, Türkiye, 19 Mart 2015

- **Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for metabolic complications**

AKINCI B., KÖSEOĞLU F., ONAY H., YAVUZ S., ALTAY C., YILDIRIM ŞİMŞİR I., ÖZİŞİK S., DEMİR L., KORKUT M., YILMAZ N., et al.

ENDO 2015, California, Amerika Birleşik Devletleri, 5 - 08 Mart 2015

- **A case of Swyer syndrome with gonadoblastoma and dysgerminoma**

ŞARER YÜREKLİ B. P. , ÖZDEMİR KUTBAY N., ÖZEN S., KARACA E., KAMURAN A., SAYGILI L. F.

endo 2015, 5 - 08 Mart 2015

- **MELANOKORTİN 4 RESEPTÖR MUTASYONU VE OBEZİTE**

YILDIRIM ŞİMŞİR I., ÖZEN S., ONAY H., ERDOĞAN M., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZGEN A. G. , SAYGILI L. F. , DARCAN Ş., YILMAZ C., ÇETİNKALP Ş.

1. EGE ENDOKRİN HASTALIKLARI VE GENETİK SEMPOZYUMU, İzmir, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Melanokortin 4 Reseptör Mutasyonu ve Obezite**

ILGIN Y. Ş. , özen s., ONAY H., ERDOĞAN M., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZGEN A. G. , SAYGILI L. F. , ÇETİNKALP Ş.

1.Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Melatonin 4 Reseptörü Mutasyonu ve Obezite**

YILDIRIM ŞİMŞİR I., ÖZEN S., ONAY H., ERDOĞAN M., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , SAYGILI L. F. , DARCAN Ş., YILMAZ C., ÇETİNKALP Ş.

1. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **CYP21A2 Geninde Kompleks Çoklu Mutasyon Saptanan Konjenital Adrenal Hiperplazili Olguların Genotip Fenotip Korelasyonu**

BOLAT H., ÖZEN S., ONAY H., SÖBÜ E., ABACI A., KORKMAZ H. A. , CAN P. Ş. , ATİK T., DARCAN Ş., ÖZKINAY F. F.

1. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Lipodistrofilerin Genetik Analizi ve Saptanan Yeni Mutasyonlar**

ONAY H., AKINCI B., ATİK T., DEMİR T., ÖZEN S.

1. Ege Endokrin Hastalıkları ve Genetik Sempozyumu, Türkiye, 25 - 27 Şubat 2015

- **Obez Çocukta Yaklaşım ve Beslenme Nasıl Olmalı**

ÖZEN S.

51. Türk Pediatri Kongresi, Türkiye, 17 - 21 Mayıs 2015

- **HNF1A Gen Mutasyonuna Bağlı Diyabeti Olan Olguların Klinik ve Moleküler Özellikleri ile Dört Yeni Mutasyonun Tanımlanması**

KARACA E., ONAY H., AYKUT A., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÇETİNKALP Ş., ÖZEN S., ATİK T., DARCAN Ş., TEKİN İ. M. , ÖZKINAY F. F.

11. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ, Türkiye, 24 - 27 Eylül 2014

- **Çocukluk çağı tiroid nodüllerine yaklaşım**

DİVARCI E., ÇELTİK Ü., DÖKÜMCÜ Ü. Z. , ÇELİK A., ERGÜN M. O. , ÖZOK M. G. , ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , DARCAN Ş., ÇETİNGÜL N., et al.

32. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Trabzon, Türkiye, 17 - 20 Eylül 2014, cilt.28, ss.104

- **KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANISI İLE TAKİPLİ OLGULARIMIZ**

Kartal Baykan E., Saygılı F., ERDOĞAN M., Özen S., Çetinkalp Ş., Darcan Ş., Özgen A. G.

36. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, Antalya, Türkiye, 21 Mayıs 2014, ss.1

- **Serebral palsili çocuklarda inmemiş testis sıklığı ve etiolojisi**

HUSEYNOV F., DÖKÜMCÜ Ü. Z. , DİVARCI E., SERDAROĞLU G., ÖZEN S., ÖZGÖNÜL F., ÇELİK A.

31. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, 30 Ekim - 02 Kasım 2013, cilt.27, ss.50

- **Incidence and etiology of undescended testis in children with cerebral palsy**

HUSEYNOV F., DÖKÜMCÜ Ü. Z. , DİVARCI E., SERDAROĞLU G., ÖZEN S., ÖZGÖNÜL F., ÇELİK A.

4th World Congress of Pediatric Surgery, Berlin, Almanya, 13 - 16 Ekim 2013

- **Osteogenesis Imperfekta Tanılı Hastalara Bakım Verenlerde Psikoeğitimin Psikososyal Uyum Üzerine Etkisi**

BOZKURT S., BAYSAN ARABACI L., VARA S., ÖZEN S., DARCAN S., GÖKSEN D.

xvii. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Türkiye, 1 - 05 Ekim 2013

- **Mental Retardasyon Mikrosefali Multipl Lentiges Lisch Nodülü Kardiyak Kemik ve Genital Anomaliler ile Karakterize Bir Olgu**

Çoğulu M. Ö. , Durmaz B., Atik T., Onay H., Özen S., Darcan Ş., Özkınay F. F.

1. Ulusal Çocuk Genetik Sempozyumu, İzmir, Türkiye, 26 - 27 Eylül 2013

- **Coping With Osteogenesis Imperfect What kind of difficulties are families living with**

BAYSAN ARABACI L., BOZKURT S., VARA S., ÖZEN S., GÖKŞEN D.,
DARCAN S.

6. International Conference on Children's Bone Health, Türkiye, 22 - 25 Haziran
2013

- **The effect of psychoeducation in families with Osteogenesis Imperfecta**

BOZKURT S., BAYSAN ARABACI L., VARA S., ÖZEN S., DARCAN S.,
GÖKŞEN S.

International Conference on Children's Bone Health, 22 - 25 Haziran 2013

- **İlk Başvuru Bulgusu Pseudo Bartter Sendromu Olan Kistik Fibrozisli
Bir Adolesan ve Moleküler Genetik Analizi**

ATİK T., ÖZEN S., ONAY H., ESEN Ş., DEMİR E., ÖZKINAY F. F.

56. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Türkiye, 28 Kasım - 02 Aralık 2012

- **46 XX Karyotipli Farklı Cinsiyette Büyütülen Kardeş 2 Olguda
Aromataz Eksikliği CYP19A1 Geninde Yeni Mutasyon**

Özen S., Atik T., Korkmaz Ö., Onay H., Gökşen Şimşek R. D. , Özkınay F. F. ,
Çoğulu M. Ö. , Darcan Ş.

XVI. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, İzmir, Türkiye, 6 - 10 Kasım
2012

- **Ailesel Osteogenesis İmperfekta Tip IV ve HNF1A Mutasyonuna Bağlı
Diyabet Birlikteliği**

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., KORKMAZ Ö., ATİK T., ONAY H.,
ÖZKINAY F. F. , DARCAN Ş.

XVI. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, Türkiye, 6 - 10 Kasım 2012

- **A rare disorder: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome**

Kiraz A., Ozen S.

European Biotechnology Congress, İstanbul, Türkiye, 28 Eylül - 01 Ekim 2011,
cilt.22

- **Surgical Management Strategies In Childhood Thyroid Nodules**

DİVARCI E., ÇELİK A., ERGÜN M. O. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S.,
DARCAN Ş.

3rd World Congress of Pediatric Surgery (WOFAPS) 2010 New Delhi, Yeni Delhi,
Hindistan, 15 Haziran 2010

- **Çocukluk Çağı Tiroid Nodüllerinde Cerrahi Tedavi Stratejileri**

DİVARCI E., ÇELİK A., ERGÜN M. O. , ÖZEN S., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. ,
DARCAN Ş.

27. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Malatya, Malatya, Türkiye, 28 Ekim 2009,
ss.51

- **Intraoperative Parathormone (Pth) Monitoring Corroborates Success Of Parathyroidectomy In Children**

DİVARCI E., ÇELİK A., ERGÜN M. O. , GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S.,
DARCAN Ş.

10th EUPSA Congress 2009, Graz, Graz, Avusturya, 17 Haziran 2009

- **Can Toll-like reseptor 2 polymorphism affect the phenotype of heterozygous**

BERDELİ A., BAKKALOĞLU A., BESBAS N., TOPALOĞLU R., ÖZEN S.,
AKTAY A., DEMİRKAYA E., ÖZALTIN F.

The 5th International Congress on Familial Mediterranean Fever and Systemic
Autoinflammatory Diseases, Rome, İtalya, 04 Nisan 2008

- **TLR2 gene Arg753Glu polymorphism in FMF patients with secondary Amyloidosis**

BERDELİ A., BAKKALOĞLU A., ÖZEN S.

EULAR 2006, Amsterdam, Hollanda, 21 Haziran 2006

- **Kloral Hidrat Entoksikasyonu Multisistemik Tutulum Bulguları Gösteren Bir Olguda Başarılı Yoğun Bakım ve Hemodiyaliz Uygulaması**

ÖZEN S., TEKGÜL H., TÜRKÖĞLU E., ERTAN P., ATİK T., SAZ E. U. ,
KABASAKAL S. C. , MİR M. S.

1. Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresi, Edirne, Türkiye, 11 - 14 Mayıs
2004

- **Primer İmmun Yetmezlikli Üç Olgumuzda Malinite**

AKSU G., ÖZTÜRK C., GENEL F., AKSOYLAR S., KANTAR M., ATİK T.,
ÖZEN S., ÇETİNGÜL N., KÜTÜKÇÜLER N.

XVII. Ulusal İmmunoloji Kongresi, Türkiye, 8 - 11 Ekim 2003

Bilirkişi Raporları

- **Prader willinin nöregelişimsel temelleri**

ÖZEN S.

TÜBİTAK, ss.20, İzmir, 2018

Desteklenen Projeler

ONAY H., ÖZEN S., TÜBİTAK Projesi, Monogenik Diyabetes Mellitusu Olan Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Hedeflenmiş Moleküler Genetik Tanı, Sorumlu Yeni Genlerin Tespiti ve Monogenik Diyabet Kit Dizaynı: MODY-TURK, 2018 - Devam Ediyor

GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ÖZEN S., DARCAN Ş., ATIK ALTINOK Y. H. , DEMİR G., BASA E. G. , Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU ÇOCUK VE ERGENLERDE YAĞ – PROTEİN SAYIMININ GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK ÜZERİNE ETKİSİ, 2018 - 2019

DARCAN Ş., GÖKŞEN ŞİMŞEK R. D. , ALPER H. H. , KIZILCAN ÇETİN S., ÖZEN S., IŞIK E., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, OSTEKONDRODİSPAZİLERDE SERUM C - TİP NATRİÜRETİK PEPTİD PLAZMA DÜZEYİ, 2018 - 2018

Özen S., Demir K., Diğer Özel Kurumlarca Desteklenen Proje, Çocuk Endokrinoloji Alanında Ölçümleri Değerlendirilmesinde Kullanılan Akıllı Uygulama , 2017 - 2018

ONAY H., ÖZEN S., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ OLGULARDA CYP11B1 GENİNDEKİ MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI, 2016 - 2018

Özen S., Onay H., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLGULARINDA CYP21A2 GENİNDEKİ MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI, 2016 - 2018

ÖZEN S., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, KIZ ÇOCUKLARINDA POLİKLORİNOBİFENİLLERİN ERKEN ERGENLİK ÜZERİNE ETKİSİ, 2016 - 2017

ÖZEN S., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, 46, XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGULARINDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZ YÖNTEMİ İLE HIZLI MOLEKÜL GENETİK TANI, 2015 - 2016

Özen S., Gökşen Şimşek R. D. , Darcan Ş., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, Tıp 1 Diyabetli Çocuk ve Ergenlerde Sürekli Cilt Altı Glukoz Ölçüm Sistemleri ile Hipoglisemi Duyarsızlığının Saptanması ve Eğitimin Etkinliği, 2015 - 2016

Özen S., Aykut A., Özkınay F. F. , Gökşen Şimşek R. D. , Darcan Ş., Onay H., Yükseköğretim Kurumları Destekli Proje, Alilesel obez olgularda MC4R gen değişkenliklerinin saptanması, 2014 - 2016

Bilimsel Dergilerdeki Faaliyetler

Journal of Clinical Reserch in Pediatric Endocrinology , Yardımcı Editör, 2017 - Devam Ediyor

The Journal of Pediatric Research , Editör, 2015 - Devam Ediyor

Bilimsel, Dernek Organizasyon ve Kuruluşlarındaki Üyelikler / Görevler

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği , Yönetim Kurulu Üyesi, 2017 - Devam Ediyor

Avrupa Çocuk Endokrioloji Birliği, Asli Üye, 2009 - Devam Ediyor

Milli Pediatri Derneği İzmir Şubesi , Yönetim Kurulu Üyesi, 2015 - 2018

Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği , Yönetim Kurulu Üyesi, 2014 - 2017

Katıldığı Bilimsel Toplantılar

63. Milli Pediatri Kongresi , Gazimagusa, Kasım, 2019

1. Ulusal Çocuk ve Ergen Diyabet Sempozyumu , Ankara, Ekim, 2019

The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, Eylül, 2019

XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Antalya, Nisan, 2019

3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempzoyumu, İzmir, Mart, 2019

15.ULUDAĞ PEDİATRİ KİŞ KONGRESİ, Bursa, Mart, 2019

7.Temel Endokrin Kursu , İzmir, Kasım, 2018

The 57th Annual ESPE Meeting , Vienna, Eylül, 2018

21. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Antalya, Nisan, 2018

Bilimsel Hakemlikler

TÜBİTAK Projesi, Mart 2019

The Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology , Hakemli Bilimsel Dergi, Ocak 2018

The Journal of Pediatric Research, Diğer İndekslerce Taranan Dergi, Ocak 2018

Etkinlik Organizasyonlarındaki Görevler

Özen S., Pediatrik Endokrinoloji İleri Kursu 2018, Çalıştay Organizasyonu, Türkiye, Kasım 2019 - Kasım 2019

Özen S., XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, Antalya, Türkiye, Nisan 2019 - Nisan 2019

Özen S., XXII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, Antalya, Türkiye, Nisan 2018 - Nisan 2018

Özen S., XXI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, Antalya, Türkiye, Nisan 2017 - Nisan 2017

Özen S., Pediatrik Endokrinoloji İleri Kursu , Çalıştay Organizasyonu, Türkiye, Aralık 2016 - Aralık 2016

Özen S., XX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, Antalya, Türkiye, Ekim 2016 - Ekim 2016

Özen S., Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Bahar Okulu , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, Antalya, Türkiye, Nisan 2016 - Nisan 2016

Özen S., XIX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Bilimsel Kongre veya Sempozyum Organizasyonu, İstanbul, Türkiye, Ekim 2015 - Ekim 2015

Bilimsel Araştırma / Çalışma Grubu Üyelikleri

Genex, Ege Üniversitesi, Turkey, www.ege.edu.tr, 2019 - Devam Ediyor

Tulip- Türkiye Lipodistrofi Çalışma Grubu , Dokuz Eylül Üniversitesi, Turkey, <http://www.european-lipodystrophies.org/en/turkish-lipodystrophy-study-group.asp>, 2015 - Devam Ediyor

Davetli Kongre ve Sempozyum Faaliyetleri

XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi - Genetik Kursu , Davetli Konuşmacı, Antalya, Türkiye, 2019 - 2019

XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi , Davetli Konuşmacı, Antalya, Türkiye, 2019 - 2019

Atıflar

Toplam	Atıf	Sayısı	(WOS):1070
h-indeksi (WOS):14			

Davetli Konuşmalar

Çocuklarda Obezite, Egzojen mi Monogenik mi , Konferans, 63. Milli Pediatri Kongresi, Türkiye, Ekim 2019

Ödüller

Ata A., Er E., Gürkan F., Özen S., Darcan Ş., Gökşen Şimşek R. D. , Beş Yaşından Önce Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanısı Alan Olguların Tedavi ve Uzun Süreli İzlemi , Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği , Ekim 2019

ÖZEN S., sözel sunu 2.lık ödülü Osteogenezis İmparfektalı Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Hedeflenmiş Moleküler Genetik Tanı ve Sorumlu Aday Genlerin Araştırılması, Çocuk endokrin ve Diyabet Derneği, Nisan 2019

ÖZEN S., Cinsiyet gelişim bozukluklarının klinik ve genetik özellikleri- tek merkez deneyimi, 3. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, Mart 2019

ÖZEN S., en iyi orjinal yayım, ESPE Avrupa Çocuk Endokrin Derneği, Eylül 2018

Özen S., Darcan Ş., Gökşen Şimşek R. D. , Reliability and Validity of the Diabetes Eating Problem Survey in Turkish Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus., Journal Of Clinical Research İn Pediatric Endocrinology, Nisan 2018

Özen S., Onay H., Atik T., Ece Solmaz A., Özkınay F. F. , Gökşen Şimşek R. D. , Darcan Ş., Hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile tanı konulamayan 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu olgularında ekzom sonuçları: sorumlu yeni genler, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Derneği , Nisan 2017

Kotan L. D. , Darcan Ş., Gürbüz F., Özen S., Turan İ., Yüksel B., Akkuş G., Topaloğlu A. K. , Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Inactivating Mutations in SRA1 , Journal Of Clinical Research İn Pediatric Endocrinology - Yayım 1.Lik , Nisan 2016

Özen S., Onay H., Darcan Ş., Gökşen Şimşek R. D. , Atik T., Ece Solmaz A., 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olgularında Yeni Nesil Dizi Analiz Yöntemi ile Hızlı Moleküler Genetik Tanı. , Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği , Kasım 2015

Özen S., Onay H., Atik T., Akıncı B., Genetic Analysis of Lipodystrophies and Novel Mutations. Sözel bildiri ödülü, 1. Ege Endokrin Hastalık

Doç.Dr. Samim Özen

samim.ozen@ege.edu.tr

samimozen@gmail.com