

Kronik diyare nedeniyle başvuran çocuklarda
Konjenital Sükröz İzomaltaz Enzim Eksikliği

CSID

Prevalansı ve Gen Varyantlarının
Klinik Prezantasyonu

Dr. Hasret Ayyıldız Civan

S.B.Ü. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birimi



GİRİŞ

Monosakkarit + Monosakkarit

Disakkarit

Glikoz + Glikoz

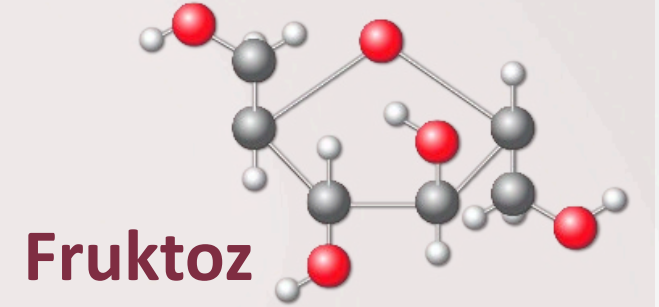
Tahıllarda bulunur

Maltoz

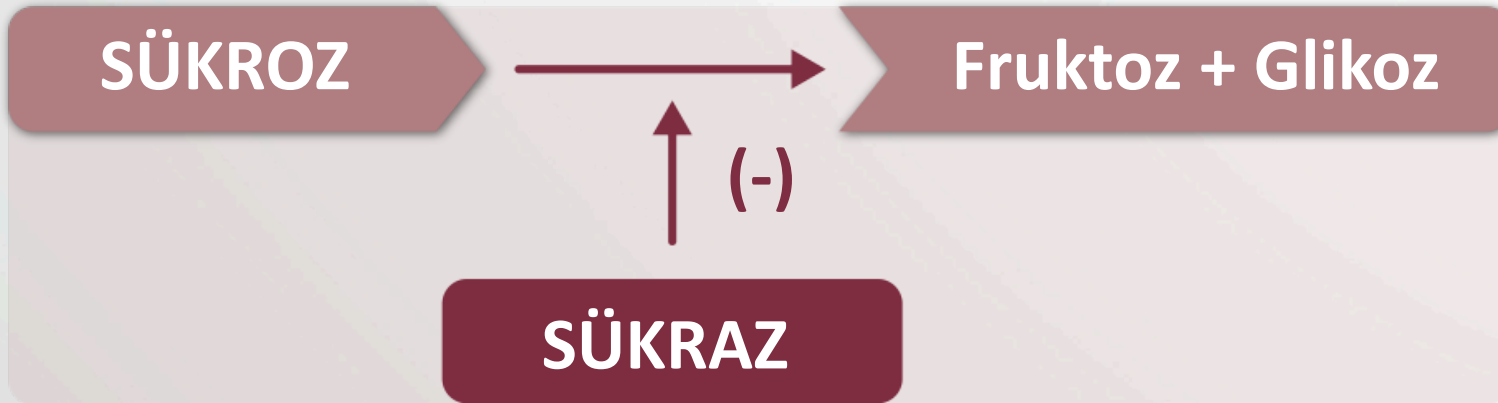
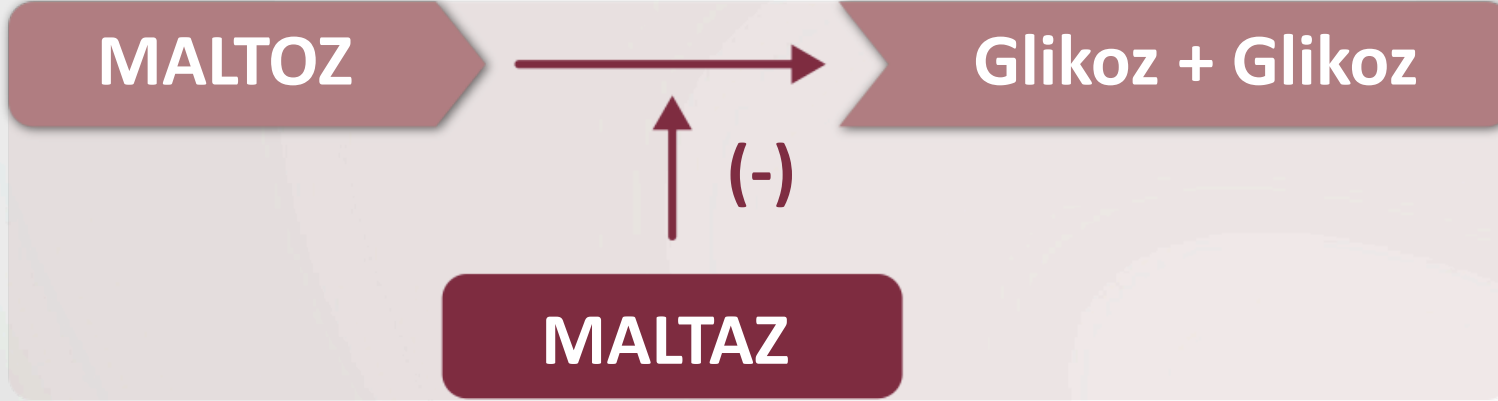
Fruktoz + Glikoz

Meyvelerde bulunur, çay şekeri olarak kullanılır

Sükroz



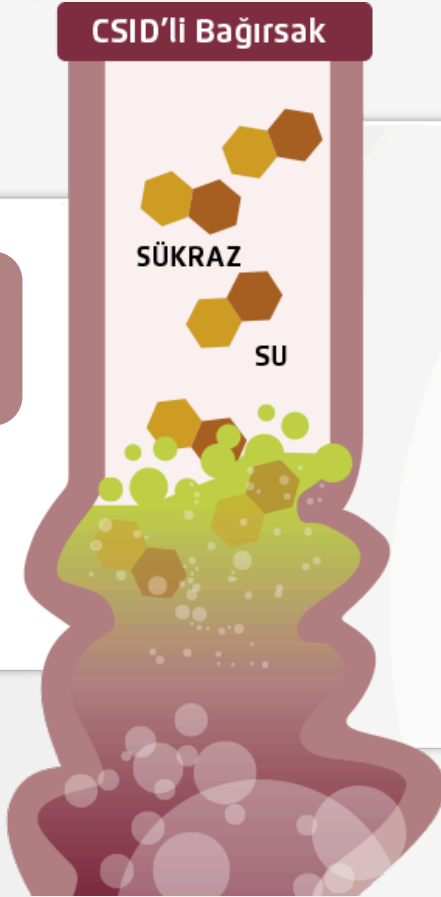
GİRİŞ



SÜKRAZ - İZOMALTAZ ENZİM EKSİKLİĞİ

CSID: Sükraz-izomaltaz enzim eksikliği

Konjenital sükraz-izomaltaz eksikliği (CSID) ilk olarak 1960 yılında Weijers ve meslektaşları tarafından tanımlanmış



Otozomal Resesif

Sükroz ve izomaltaz parçalanamaz

İnce barsak fırçası kenarlarında bulunan Disakkaridazların eksikliği

GENETİK

- **OTOZOMAL RESESİF**
- 3. kromozom üzerinde bulunan ve sükröz-izomaltaz enzim proteinini kodlayan SI genindeki **homozigot veya bileşik heterozigot** mutasyon
- Tanımlanmış 55 farklı mutasyon var

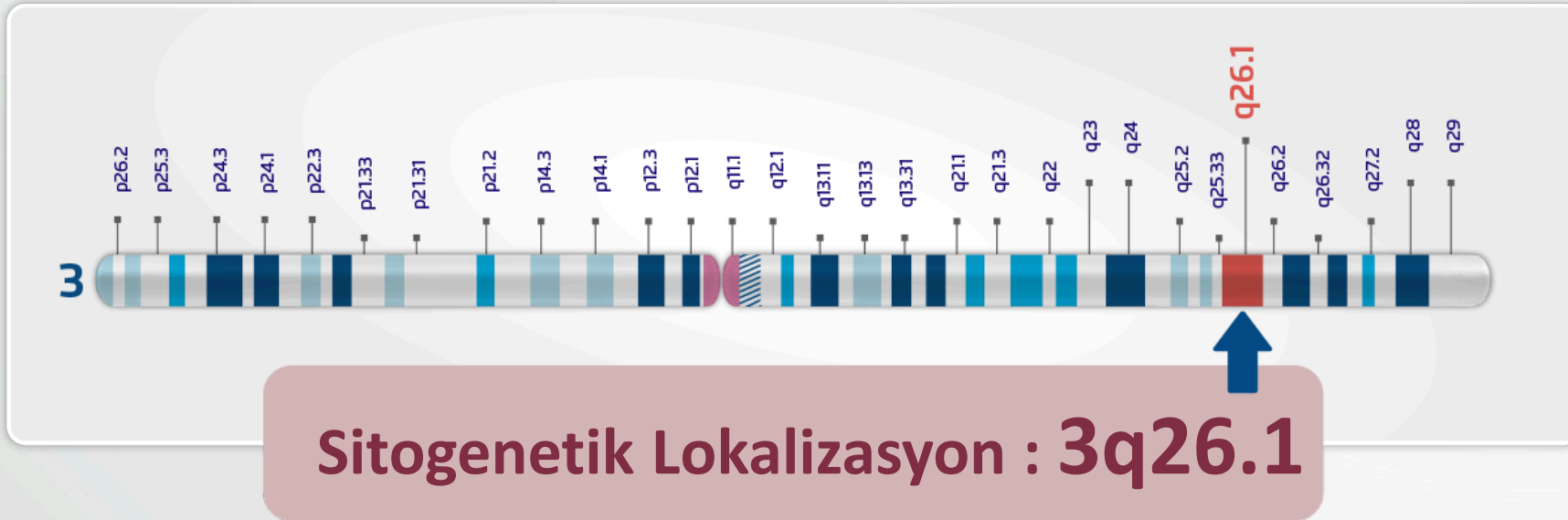


TABLE 3. Molecular defects in patients with CSID

	Molecular phenotype				
	I	II	III	IV	V
Location	Golgi	RER	Brush border	Brush border	RER, basolateral membrane
Form	High-mannose precursor	High-mannose and complex precursors	Mature enzyme (catalytically altered sucrase subunit)	Complex precursor (intracellular)	High-mannose precursor
Intracellular degradation products	Present	Present	Absent	Present (sucrase subunit)	?
Microvillus membrane	Absent	Absent	Present (both subunits)	Present (isomaltase subunit only)	Absent
Sucrase activity	0	0	0	0	0
Isomaltase activity	Low	0	Normal	Normal	0

RER, rough endoplasmic reticulum.

Adapted from Sterchi EE, Lentze MJ, Nail HY. Molecular aspects of disaccharidase deficiencies. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1990;4:79-96; and from Fransen AM, Hauri HP, Ginsel LA. Naturally occurring mutations in intestinal sucrase-isomaltase provide evidence for the existence of an intracellular sorting signal in the isomaltase subunit. *J Cell Biol* 1991;115:45-57.

CSID FENOTİPLERİ

FENOTİP A

%52

Sükroz (<2 gram)
ve Nişasta

Bazıları, ayrıca
Laktoz
intoleranslı

Kolon kanseri ve diğer bağırsak bozukluklarında istatistiksel olarak anlamlı artış

FENOTİP B

%7

Sükroz (<2 gram)
Sınırlı Nişasta

Bazıları, ayrıca
Laktoz
intoleranslı

Çok az Sükroz ve sınırlı nişasta

FENOTİP C

%38

Sükroz (< 2gram)
Neredeyse
Normal Nişasta

Çok azı
Laktoz
intoleranslı

Bu grup, CSID hastalarında **en şiddetli semptomlara**, kolon kanserinde artışa ve diğer bağırsak bozukluklarına sahip gibi görünmektedir.

FENOTİP D

%2

Sükroz
(<2 gram)

Nişasta ve
Laktoz
intoleranslı

Genellikle Anzakar'da bulunur. Semptomatik hale gelmeden sakaroz, laktoz veya nişasta alamazlar.

FENOTİP E

%1

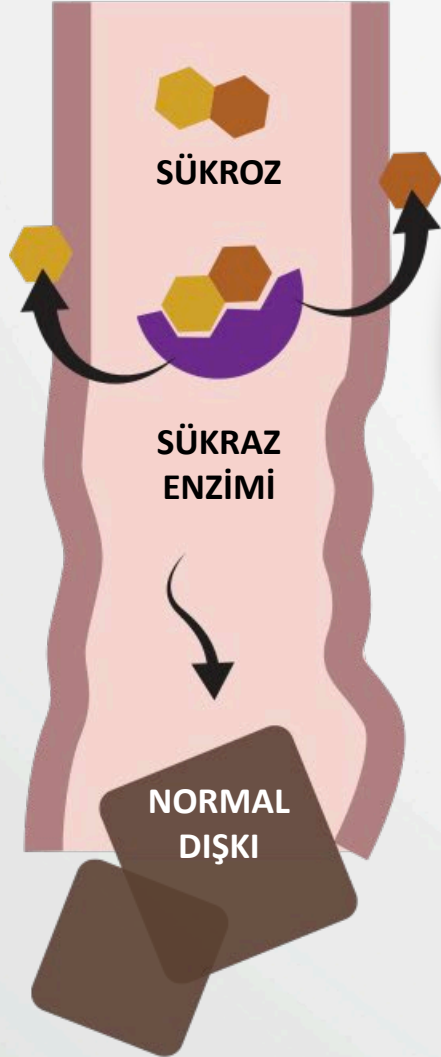
Sükroz
(<1 gram)

Nişasta ve
bazıları Laktoz
intoleranslı

Semptomatik hale gelmeden sakaroz veya nişasta alamaz. Sükroz alımına karşı son derece hassastırlar.

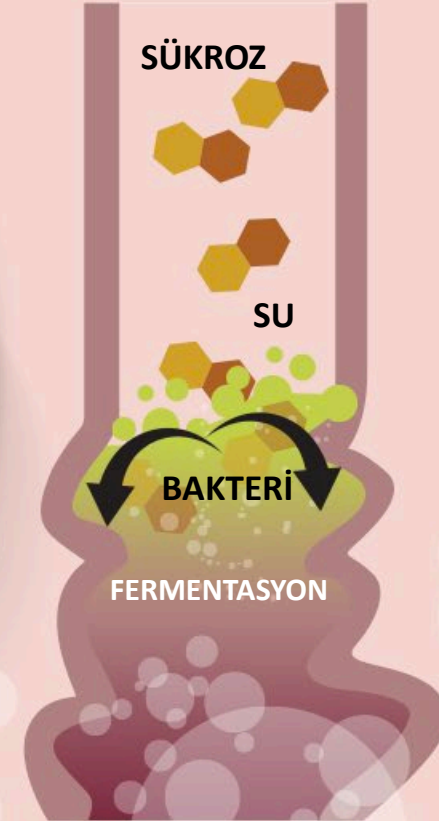
PREZENTASYON

Normal Bağırsak



SÜKRAZ ENZİMİ
olmadan vücut şekeri
gerektiği gibi ememez;
bu durum
İSHAL, GAZ, ŞİŞKİNLİK
ve **KARIN AĞRISINA**
neden olur.

CSID'li Bağırsak



Gazlar organik asitler,
diğer ozmotik olarak aktif moleküller

PREZENTASYON

Ek gıdaya başladıktan sonra

- **Sulu dışkılama (en sık)**
- **Karın ağrısı**
- **Gaz ve şişkinlik**
- **Bulantı ve kusma**
- **GÖR**
- **Malnutrisyon**
- **Büyüme geriliği**



- Yüksek barsak geçiş hızı
- Düşük kolonik absorpsiyon hızı
- Düşük amilaz seviyesi
- Yüksek sükröz ve nişasta içeren bebek beslenmesi



**GENETİK
VARYASYON**



DIYET



**BAĞIRSAK
MOTİLİTESİ**



IRK

PREVALANS



Avrupa'da
1/500-1/2000

Grönland
Eskimoları'nda
%10



Alaska
Yerlileri'nde
yaklaşık
%3



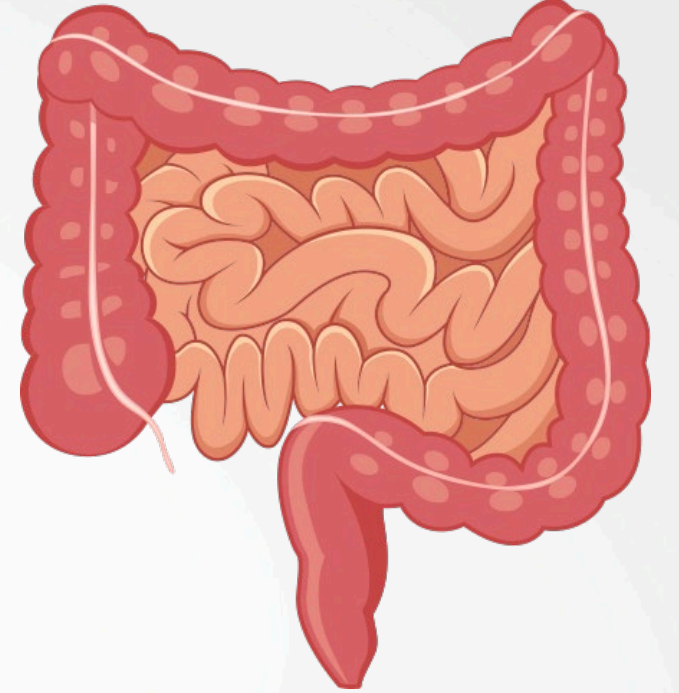
Afrika ve
Amerika'da
daha nadir



TANI

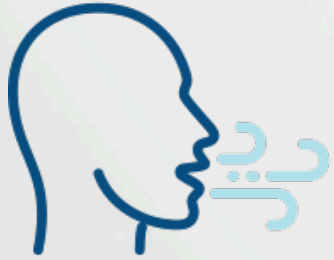
İnce Barsak Biyopsisi CSID teşhisi için altın standart

- Gastroskopi sırasında distal duodenum veya proksimal jejunumdan elde edilir.
- Test, yalnızca belirli sayıda laboratuvar tarafından gerçekleştirilir.
- İnvaziv
- Homojen tutulum olmayabileceği için biyopsiler gerçek enzim eksikliğini yansıtmayabilir.
- Örneğin yeterli donma ve çözünmeyi yakalaması zor



Hidrojen Nefes Testi

- Enzim eksikliğinde ekshale edilen havadaki Hidrojen miktarı artmış olarak bulunur



Yalancı pozitif:

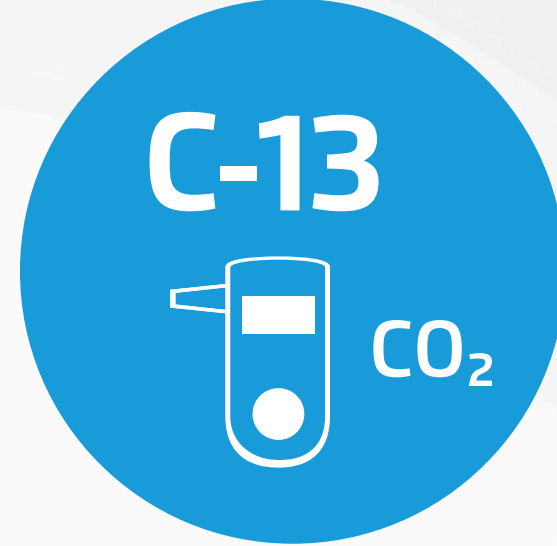
aşırı bakteri üremesi

Yalancı negatif:

**antibiyotik kullanımı,
gecikmiş mide boşalması**

Karbon-13 İşaretli Sükroz Nefes Testi

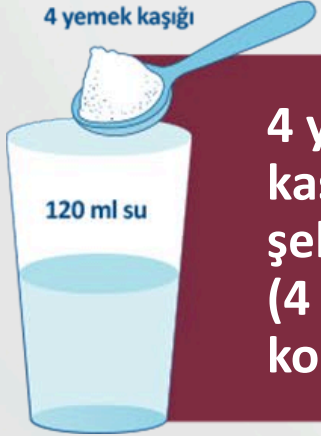
- Non invaziv
- Ekshale edilen havadaki C13 işaretli CO₂ artışı varsa CSID lehine bilgilendirici test
- Sükroz eksiliği olan hastalar sükroz yüklemesine bağlı ciddi semptomlar yaşayabilir.



TANI

4-4-4 ORAL SUKROZ YÜKLEME TESTİ

Açlık sonrası



4 yemek kaşığı toz şeker 120 ml (4 ons) suya konur.



4 saat içinde hasta, gaz, şişkinlik, abdominal distansiyon (şişme) veya ishal gibi CSID ile ilişkili GI semptomlarını yaşayacaktır.



- Bu test bebekler, küçük çocuklar, geriatric hastalar ve diyabet gibi eşlik eden koşullara sahip olanlar için uygun değildir.
- Hastalar şekere çok duyarlıysa ciddi semptomları olabilir.

TANI

Tedaviden Tanıya

**Sükraz enzimi dışardan
verilerek tedavi yanıtı alınıyorsa**

CSID

düşünülebilir.



Genetik mutasyon



SI gen mutasyonu araştırılır



TEDAVİ

- Pirinç nişastası
- Mısır nişastası
- Eksojen sükröz enzimi (SUCRAID)
- 3-4 yaşında tolerans artıyor
- Tedavi Ömür boyu



ÇALIŞMANIN AMACI

4 haftadan uzun süren kronik diyare nedeniyle başvuran çocuklarda,

- **CSID prevalansını,**
- **Gen varyantlarını**
- **Hastaların klinik prezentasyonlarını**

değerlendirmeyi amaçladık.



ETİK

- S.B.Ü. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 15 Haziran 2021 tarihli toplantısında onaylanmıştır.
- Çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alınmıştır.



ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine dört haftadan uzun süren ishal şikayeti nedeniyle başvurup

- Enfeksiyöz nedenler
- Çölyak hastalığı
- Besin alerjisi
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı



Dışlanmış

- Tek başına anne sütü veya standart formula mama almayan
- Tamamlayıcı beslenmeye geçmiş
- 6 ay ve üzerindeki bebekler ile 18 yaşına kadar olan çocuk hastalar

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Tanılı kronik ishalleri hastalığı olan hastalar



OLGU RAPOR FORMU

HASTANIN ADI SOYADI:	PROTOKOL NO:
T.C KİMLİK NO	CNSİYETİ
DOĞUM TARİHİ:	
HİKAYE:	
Karın ağrısı	
Sulu ishal	
Karın şişkinliği	
Gaz sancısı	
Besin reddi	
Yetersiz beslenme	
Büyüme geriliği	
Bulantı-kusma	
Kabızlık	
Sikayetleri ne zaman başladı?	
Ailede benzer hastalık var mı?	
Akraba evliliği?	
Doğum şekli?	
Aşılama durumu?	
Ailede alerjik hastalık var mı?	
Ailede çölyak hastalığı var mı?	
Ailede böbrek taşı öyküsü var mı?	

BESLENME HİKAYESİ:

Anne sütü
Mama
Ek gıda
Basit şeker tüketim miktarı
İnek sütü tüketim miktarı

FİZİK BAKI:

Boy (SDS)
Vücut ağırlığı (SDS)
Baş çevresi
Organomegali
Döküntü
Perianal döküntü

LABORATUVAR:

Hemogram
Üre
Kreatinin
Glukoz
AST
ALT
FT4-TSH
FERRİTİN
Lipid paneli
F1
F2
Fx5
Total IgE
IgA
Transglutaminaz IgA
Transglutaminaz IgG
Kalsiyum
B12
D vit. Düzeyi
Demir -DBK
Dışkı PH

GEREÇ VE YÖNTEM

- Çalışma Haziran 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.
- EDTA'lı 1 tüpe kan alınarak ve MNG kargo ile İzmir Multigen laboratuvarına gönderilerek CSID gen mutasyonu çalıştırıldı.
- Bu çalışma için kullanılacak laboratuvar kiti TRPHARM firmasının koşulsuz katkılarıyla temin edilmiştir.

SI geninin tüm eksonları ve ekson-intron bileşkeleri Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemi ile analiz edildi.



GEREÇ VE YÖNTEM

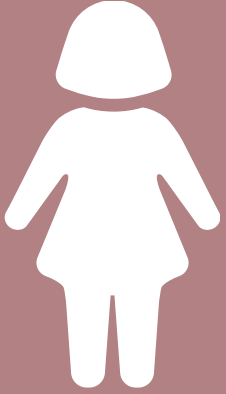
İstatistiksel Görüş:

Veriler SPSS analiz yazılımına girilerek

- Frekansları karşılaştırmak için **ki-kare testi**,
- Ortalamaları karşılaştırmak için **Student t-testi**
- Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonları göstermek için **Pearson korelasyon testi**,
- Non-parametrik değişkenleri içeren korelasyon analizleri için **Spearman korelasyon testi** kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 94 çocuk dahil edilmiştir.



34 kız
%36,6



59 erkek
%63,4

BULGULAR

		Toplam	CSID
Hasta Grubu	Toplam	94 (%100)	11 (%100) / (%11,7)
	CSID	11 (%117)	11 (%100) / (%100)
	Kontrol	83 (%88,3)	0 (%0) / (%0)
Cinsiyet	Kız	34 (%36,6)	4 (%33,4) / (%11,8)
	Erkek	59 (%63,4)	7 (%66,6) / (%11,8)
Yaş		7,1±12,9 / 4(1-122)	6,6±4,7 / 5(1-15)

BULGULAR

Karın Ağrısı	Var	61 (%65,6)
	Yok	32 (%34,4)
Sulu İshal	Var	83 (%88,3)
	Yok	11 (%11,7)
Karın Şişkinliği	Var	50 (%53,8)
	Yok	43 (%46,2)
Gaz Sancısı	Var	58 (%62,4)
	Yok	35 (%37,6)
Besin Reddi	Var	44 (%48,9)
	Yok	46 (%51,1)
Yetersiz Beslenme	Var	60 (%65,2)
	Yok	32 (%34,8)
Büyüme Geriliği	Var	61 (%69,3)
	Yok	27 (%30,7)
Bulantı-Kusma	Var	23 (%25,6)
	Yok	67 (%74,4)
Kabızlık	Var	14 (%15,7)
	Yok	75 (%84,3)

BULGULAR

		Toplam	CSID
Hasta Grubu	Toplam	94 (%100)	11 (%100) / (%11,7)
	CSID	11 (%117)	11 (%100) / (%100)
	Kontrol	83 (%88,3)	0 (%0) / (%0)
Karın Ağrısı	Var	61 (%65,6)	6 (%54,5) / (%12)
	Yok	32 (%34,4)	5 (%45,5) / (%11,6)
Sulu İshal	Var	83 (%88,3)	11 (%100) / (%11,7)
	Yok	11 (%11,7)	5 (%0) / (%0)
Karın Şişkinliği	Var	50 (%53,8)	6 (%54,5) / (%12)
	Yok	43 (%46,2)	5 (%45,5) / (%11,6)
Gaz Sancısı	Var	58 (%62,4)	7 (%63,6) / (%12,1)
	Yok	35 (%37,6)	4 (%36,4) / (%11,4)
Besin Reddi	Var	44 (%48,9)	4 (%44,4) / (%9,1)
	Yok	46 (%51,1)	5 (%55,6) / (%10,9)
Yetersiz Beslenme	Var	60 (%65,2)	7 (%70) / (%11,7)
	Yok	32 (%34,8)	3 (%30) / (%9,4)
Büyüme Geriliği	Var	61 (%69,3)	9 (%81) / (%14,8)
	Yok	27 (%30,7)	2 (%19) / (%7,4)
Bulantı-Kusma	Var	23 (%25,6)	3 (%27,2) / (%13)
	Yok	67 (%74,4)	8 (%72,8) / (%11,9)
Kabızlık	Var	14 (%15,7)	2 (%20) / (%14,3)
	Yok	75 (%84,3)	8 (%80) / (%10,7)

BULGULAR

		Total	CSID
Hasta Grubu	Total	94 (%100)	11 (%100) / (%11,7)
	CSID	11 (%117)	11 (%100) / (%100)
	Kontrol	83 (%88,3)	0 (%0) / (%0)
Ailede Benzer	Var	24 (%26,4)	4 (%36,3) / (%16,6)
	Yok	67 (%73,6)	7 (%63,4) / (%10,4)
Akraba Evliliği	Var	39 (%42,9)	6 (%54,5) / (%15,4)
	Yok	52 (%57,1)	5 (%45,5) / (%9,6)
Doğum Şekli	NSVD	51 (%55,4)	6 (%54,5) / (%11,8)
	C/S	41 (%44,6)	5 (%45,5) / (%12,1)

TEDAVİ

- Sağlık Bakanlığı TİTCK'na yurtdışı ilaç başvurusu
- Hasta ile ilgili klinik bilgi
- Laboratuvar sonuçları
- Genetik mutasyon sonucu
- Düşünölen tedaviyi destekleyen makaleler
- Verilecek ilaç bilgisi
- Ebeveyn aydınlatılmış onam formu

TEDAVİ

Etiketteki dozlama önerileri:

- <15 kg hastalar için öğünler veya atıştırmalıklar ile 1 mL
- >15 kg olanlar için 2 mL yemek veya atıştırmalıklarla birlikte
- Dozlar, verilen dozun yarısı olacak şekilde bölünmelidir.
- Yarısı yemeğin başlangıcı ve diğer yarısı yemek bittiğinde
- İntragastrik ortam daha yüksek bir pH'a tamponlanır ve pepsin diğer proteinler tarafından kısmen bozunabilir.
- **Sucraid®** asla ısıtılmamalıdır
- Sıcak içeceklere veya bebek formülüne koyulmaz.
- **Sucraid®** 2°C- 8°C 'de soğutulmalıdır, ısı ve ışıktan korunmalıdır.



Y.E
Kabızlık
Baş ağrısı
Uyku bozukluğu

BULGULAR

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları

Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterozygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterozygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterozygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterozygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterozygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterozygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterozygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterozygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterozygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterozygous	+

P_ = Pathogenic;
VUS= Variant of unknown significance;
Comp= Compound

HASTA 1 SONUÇ: 9 YAŞ, 9 AYLIK KIZ HASTA

SI (NM_001041) c.853G>T (p.E285X) Heterozigot Patojenik (P)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	+1,06	+1,25
Boy (SDS)	0,35	0,02

HASTA 2 SONUÇ: 1 YAŞ, 1 AYLIK KIZ HASTA

SI (NM_001041) c.2923T>C(p.Y975H) Heterozigot Patojenik (P)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterozygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterozygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterozygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterozygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterozygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterozygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterozygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterozygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterozygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterozygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

Ağırlık
(SDS)

ÖNCEİ
-1,7

SONRASI
-0,7

Boy
(SDS)

ÖNCEİ
-1,3

SONRASI
ÖLÇÜLEMEDİ

HASTA 3 SONUÇ: 2 YAŞ, 3 AYLIK KIZ HASTA

SI c.4951G>A (p.V1651I) Heterozigot Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-0,44	-0,23
Boy (SDS)	-1,27	-0,76

HASTA 4 SONUÇ: 1 YAŞ, 9 AYLIK KIZ HASTA

SI (NM_001041) c.853G>T (p.E285*) Homozigot Patojenik (P)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

ÖNCESİ

SONRASI

Ağırlık
(SDS)

-1,3

-0,4

Boy
(SDS)

-0,06

ÖLÇÜLEMEDİ

HASTA 5 SONUÇ: 2 YAŞ, 9 AYLIK ERKEK HASTA

SI c.315G>T (p.W105C) Heterozigot Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS)
+ Olguda ayrıca heterozigot c.2737-1G>C

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-2,29	-1,8
Boy (SDS)	-1,06	-0,8

HASTA 6 SONUÇ: 4 YAŞ ERKEK HASTA

SI p.N1801=(c.5403C>T) Heterozigot Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-1,2	-0,2
Boy (SDS)	-1,02	-0,73

HASTA 7 SONUÇ: 10 YAŞ, 4 AYLIK KIZ HASTA

SI geninde Heterozigot c.1020+12G>A değişikliği ve Heterozigot c.3331A>G değişikliği saptanmıştır.

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-2,36	-1,8
Boy (SDS)	-1,39	-1,3

HASTA 8 SONUÇ: 4 YAŞ, 6 AYLIK ERKEK HASTA

SI c.4239C>T (p.D1413=) Heterozigot Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-3,2	-2,4
Boy (SDS)	-2,98	-2,4

HASTA 9 SONUÇ: 15 YAŞ, 6 AYLIK ERKEK HASTA

SI c.4239C>T (p.D1413=) Heterozigot Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS)

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-1,6	-1,1
Boy (SDS)	-0,23	-0,1

HASTA 10 SONUÇ: 12 YAŞ ERKEK HASTA

SI geninde Heterozigot c.119-6C>T değişikliği saptanmıştır.

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

	ÖNCESİ	SONRASI
Ağırlık (SDS)	-2,08	-1,6
Boy (SDS)	-0,74	-0,6

HASTA 11 SONUÇ: 7 YAŞ, 5 AYLIK ERKEK HASTA

SI (NM_001041) geninde heterozigot c.2395A>G (p.I799V) değişikliği saptanmıştır.

SI gen mutasyonlu hastaların özellikleri ve semptomları							
Olgu	Sulu diyare	Karın ağrısı	Şişkinlik	Kusma	Büyüme geriliği	Mutasyon tipi	Tedaviye yanıt
1	+	+	+	+	-	P_heterezygous	+
2	+	-	+	+	+	P_heterezygous	+
3	+	+	+	+	+	VUS_heterezygous	+
4	+	-	+	-	+	P_homozygous	+
5	+	-	-	-	-	VUS_heterezygous	+
6	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
7	+	-	-	-	+	Comp_heterezygous	+
8	+	-	-	-	+	VUS_heterezygous	+
9	+	+	-	-	+	VUS_heterezygous	+
10	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+
11	+	+	+	-	+	VUS_heterezygous	+

P_ = Pathogenic; VUS= Variant of unknown significance; Comp= Compound

Sucraid[®]
(sacrosidase) Oral Solution

ÖNCESİ

SONRASI

Ağırlık
(SDS)

-1,39

ÖLÇÜLEMEDİ

Boy
(SDS)

-0,8

ÖLÇÜLEMEDİ

TARTIŞMA

- CSID sukraz-izomaltaz geni mutasyonlarının neden olduğu nadir bir kalıtsal hastalık olarak kabul edilir.
- CSID'nin Türk popülasyonunda gerçek prevalansı hala bilinmemektedir.





Our Cases with Sucrase Isomaltase Deficiency

Miray Karakoyun^{1*}, Erhan Kilicoglu¹, Yasemin Ozdemir Sahan¹, Masallah Baran², Fatih Unal² and Sema Aydogdu²

¹Ege University Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Division, Gaziantep Pediatric Hospital, Turkey

²Ege University Department of Pediatrics, Pediatric Cardiology Division, Tepecik Training Hospital, Turkey

*Corresponding author: Miray Karakoyun, Ege University Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Division, Gaziantep Pediatric Hospital, Turkey, Tel: 5058699891; E-mail: miraykarakoyun@hotmail.com

Rec date: Oct 26, 2015, Acc date: Nov 5, 2015, Pub date: Nov 11, 2015

Copyright: © 2015 Karakoyun M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

TARTIŞMA

- 6 ay ile 9 yaş arası 4 hasta (2 kız, 2 erkek)
- Semptomlar diyete gıda veya formülün eklenmesinden sonra
- **Büyüme geriliği, kilo alımında azalma, sulu ishal ve kusma**
- Dört hastaya daha önce GERD, çölyak hastalığı, laktoz intoleransı ve gıda alerjisi tanısı konuldu ancak **standart tedaviye yanıt vermediler.**
- Hematoloji, böbrek, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını içeren rutin klinik laboratuvar değerlendirmeleri, renal tübüler fonksiyon normaldi.
- 4 hastanın tümü **sakrosidaz oral solüsyonu ile tedaviye yanıt verdi.**

TARTIŞMA

ORIGINAL ARTICLES

Disaccharidase Activities in Children: Normal Values and Comparison Based on Symptoms and Histologic Changes

Gupta, Sandeep K.; Chong, Sonny K. F.; Fitzgerald, Joseph F.

Author Information

Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: March 1999 - Volume 28 - Issue 3 - p 246-251

Luminal Substrate "Brake" on Mucosal Maltase-glucoamylase Activity Regulates Total Rate of Starch Digestion to Glucose

Quezada-Calvillo, Roberto^{*†}; Robayo-Torres, Claudia C[‡]; Ao, Zihua[‡]; Hamaker, Bruce R[‡]; Quaroni, Andrea[§]; Brayer, Gary D^{||}; Sterchi, Erwin E[¶]; Baker, Susan S[#]; Nichols, Buford L[†]

Author Information

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: July 2007 - Volume 45 - Issue 1 - p 32-43
doi: 10.1097/MPG.0b013e31804216fc

2 çalışma, 1000 biyopsi materyali
Normal histoloji

Enzim aktivitesi <%10
Enzim düzeyi < -1SDS

Disakkaridaz eksikliği
%11-13

Bizim çalışmamızda
CSID sıklığı
%11,3

TARTIŞMA

Table 1

Genotypic and phenotypic features of all reported patients with CSID and *SI* mutations.

Case (reference)	Genotypic features					Sex (F/M)	Clinical
	Nt(AA) change (NM 001041.4)	Mutation type	Zygotic type	Domain of mutation	Geographical origin		Diarrh
						19/60	29/29

**Bizim çalışmamızda da CSID saptanan hastaların
4 kız / 7 erkek olduğu görüldü.**

TARTIŞMA

- Biyopsi ile CSID tanısı konulmuş 31 Hasta
- 27 hastada sükröz ve izomaltaz aktivitesi düşük
- 3 hastada sükröz düşük, izomaltaz normal
- 56 Mutasyon
- %59'unda en sık ilk 4 mutasyon
- %41'inde en az 1 allelde mutasyon

Four Mutations in the *SI* Gene Are Responsible for the Majority of Clinical Symptoms of CSID

Stefanie Uhrich, Zaining Wu, Jie-Yu Huang, and C. Ronald Scott

TABLE 1. Frequency distribution of *SI* gene mutations

Mutation	Exon	Domain	No. mutant alleles	Allele frequency
c.1730T>G p.Val577Gly	16	Isomaltase	8	0.14
c.3218G>A p.Gly1073Asp	27	Sucrase	17	0.31
c.3370C>T p.Arg1124X	28	Sucrase	3	0.05
c.5234T>G p.Phe1745Cys	46	Sucrase	5	0.09
Single mutations	1–26	Isomaltase	16	0.29
Single mutations	26–48	Sucrase	7	0.13

Quality of Life Research
<https://doi.org/10.1007/s11136-021-02819-z>

The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency

Heather Smith¹ · Beverly Romero²  · Emuella Flood² · Anne Boney¹

Accepted: 8 March 2021
© The Author(s) 2021

35 çocuk, 8 yetişkin

Sucraid+ düşük şükroz ve nişastalı diyet ile yaşam kalitesinde artış

**Heterozigot hasta sayısı fazla, klinik cevap çok daha iyi,
diyet kısıtlılığı gerekmedi.**

TARTIŞMA

Case Reports > BMC Pediatr. 2002 Apr 25;2:4. doi: 10.1186/1471-2431-2-4.

Congenital sucrase–isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis

John W Belmont¹, Barbara Reid, William Taylor, Susan S Baker, Warren H Moore, Michael C Morriss, Susan M Podrebarac, Nancy Glass, I David Schwartz

Review > J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995 Jul;21(1):1-14.

doi: 10.1097/00005176-199507000-00001.

Congenital sucrase–isomaltase deficiency

W R Treem¹

Affiliations + expand

PMID: 8576798 DOI: 10.1097/00005176-199507000-00001

Hastalarımızın %**73**'ünde BÜYÜME GERİLİĞİ vardı.

(11 hastamızın 8'inin vücut ağırlığı -1SDS altındaydı.)

3 hastamızın vücut ağırlığı 0-(-1)SDS arasındaydı.

Table 2. Mutations in congenital sucrase-isomaltase deficiency (CSID), their rs number, allele frequency in the general population (non-Finnish Europeans), position in SI, biosynthetic pattern, activity and CSID genotype.

Amino Acid Change	SNP	Allele Frequency	SI Domain	Biosynthetic Pattern	Activity		CSID Genotype	References
					Sucrase	Isomaltase		
W105C	rs138564183	0.00007054	Isomaltase trefoil 1	Wild type-like	reduced	reduced	Compound heterozygote with W931X	[16]
Q117R	rs121912612	n.d.	Isomaltase	Wild type-like	reduced	reduced	Homozygote	[13]
L340P	rs267607049	n.d.	Isomaltase	Wild type-like	normal	normal	Homozygote	[15]
D536V	rs376816463	0.0002731	Isomaltase	Wild type-like	reduced	inactive	Compound heterozygote with V577G	[16]
V577G	rs121912615	0.002710	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with D536V or G1073D	[6,7,16]
S594P	rs765433197	0.0001091	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with splice site (c.26887 + 1G > C)	[6,16]
L620P	rs121912613	n.d.	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Homozygote	[12]
C635R	n.d.	n.d.	Isomaltase	Partial trafficked	reduced	reduced	Homozygote	[17]
T694P	n.d.	n.d.	Isomaltase	n.d.	n.d.	n.d.	Heterozygote	[6]
L741P	rs1167931116	0.00006486	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with F1745C	[16]
R774G	rs147207752	0.001401	Isomaltase	Wild type-like	reduced	reduced	Heterozygote	[18]
F875S	n.d.	n.d.	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Heterozygote	Unpublished
Q930R	rs150927256	0.0004030	Isomaltase	Wild type-like	normal	normal	Compound heterozygote with R1544C	[16]
W931R	rs914403158	0.000008899	Isomaltase	ER-located	reduced	reduced	Compound heterozygote with T1606I	[16]
W931X	rs1314243578	n.d.	Isomaltase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with W105C	[16]
G1073D	rs121912616	0.002313	Sucrase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with R1544C, D577 or R1124X/Heterozygote	[6,7,16]
Q1098P	rs121912611	0.00003882	Sucrase	ER-located/cis-Golgi	inactive	inactive	Homozygote	[19]
R1124X	rs200451408	0.0001629	Sucrase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with G1073D	[16]
C1229Y	rs121912614	0.000008825	Sucrase	Partial trafficked	inactive	reduced	Compound heterozygote/Heterozygote	[6,7]
R1367G	rs143388292	0.0005431	Sucrase	n.d.	n.d.	n.d.	Compound heterozygote with frame shift (.1648delC)	[6]
C1531Y	n.d.	n.d.	Sucrase	Partial trafficked	inactive	reduced	Compound heterozygote with G1073D	[16]
R1544C	rs1340078396	0.00001776	Sucrase	ER-located	reduced	reduced	Compound heterozygote with Q930R	[16]
T1606I	rs376062850	0.00003900	Sucrase	ER-located	reduced	reduced	Compound heterozygote with W931R	[16]
F1745C	rs79717168	0.001581	Sucrase	ER-located	inactive	inactive	Compound heterozygote with L741P or C1229Y/Heterozygote	[6,7,16]

Abbreviations: ER: endoplasmic reticulum; rs number: clustered RefSNP; n.d.: not determined; SNP: single nucleotide polymorphism.

TARTIŞMA

Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency

TABLE 1. Presenting symptoms in 65 patients with CSID (22)

Symptom	No. patients (%)
Diarrhea	62 (95)
Bloating/gas	55 (85)
Abdominal pain	43 (66)
Irritability	43 (66)
Diaper rash	40 (62)
Failure to thrive	39 (60)
Nausea/vomiting	22 (34)
Irritable bowel syndrome	12 (18)

		Toplam	CSID
Hasta Grubu	Toplam	94 (%100)	11 (%100) / (%11,7)
	CSID	11 (%117)	11 (%100) / (%100)
	Kontrol	83 (%88,3)	0 (%0) / (%0)
Karın Ağrısı	Var	61 (%65,6)	6 (%54,5) / (%12)
	Yok	32 (%34,4)	5 (%45,5) / (%11,6)
Sulu İshal	Var	83 (%88,3)	11 (%100) / (%11,7)
	Yok	11 (%11,7)	5 (%0) / (%0)
Karın Şişkinliği	Var	50 (%53,8)	6 (%54,5) / (%12)
	Yok	43 (%46,2)	5 (%45,5) / (%11,6)
Gaz Sancısı	Var	58 (%62,4)	7 (%63,6) / (%12,1)
	Yok	35 (%37,6)	4 (%36,4) / (%11,4)
Besin Reddi	Var	44 (%48,9)	4 (%44,4) / (%9,1)
	Yok	46 (%51,1)	5 (%55,6) / (%10,9)
Yetersiz Beslenme	Var	60 (%65,2)	7 (%70) / (%11,7)
	Yok	32 (%34,8)	3 (%30) / (%9,4)
Büyüme Geriliği	Var	61 (%69,3)	9 (%81) / (%14,8)
	Yok	27 (%30,7)	2 (%19) / (%7,4)
Bulantı-Kusma	Var	23 (%25,6)	3 (%27,2) / (%13)
	Yok	67 (%74,4)	8 (%72,8) / (%11,9)
Kabızlık	Var	14 (%15,7)	2 (%20) / (%14,3)
	Yok	75 (%84,3)	8 (%80) / (%10,7)

TARTIŞMA

65 hastadan

- 53'ü 1 yaşından önce
- 7'si 1-10 yaş arasında
- 5'i 10 yaşından sonra semptomların başladığını
- 17'sinde ilk 1 yıl
- 30'unda 1 ile 5 yıl arasında
- 10'unda 5 ile 10 yıl arasında
- 8'inde 10 yaşından sonra teşhis konulmuştur.

Elementer mama ile beslenme

**K.H. içerikli gıdayı azaltma
(basit şeker)**

**Disakkaritlerin kolon bakterileri
için prebiyotik görevi**

TARTIŞMA

11 hastamızdan

- 1 hastada doğumdan itibaren
- 4 hastada 4. aydan itibaren
- 4 hastada 6. aydan itibaren
- 1 hastada 12. aydan itibaren semptomlar başlamıştı.

- 1 yaş altında tanı alan yoktu
- 2 hasta 2 yaş altında
- 5 hasta 2-6 yaş arasında
- 4 hasta 7 yaş üzerinde tanı almıştı

> J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002 Oct;35(4):551-6. doi: 10.1097/00005176-200210000-00017.

Disaccharidase activities in dyspeptic children: biochemical and molecular investigations of maltase–glucoamylase activity

Wikrom Karnsakul¹, Ursula Luginbuehl, Dagmar Hahn, Erwin Sterchi, Stephen Avery, Partha Sen
Dallas Swallow. Buford Nichols

Dispeptik yakınması olan 44 hastanın 22'sinde en az 1 veya daha fazla sükröz, izomaltaz ve laktaz eksikliği saptanmıştır.

Hastalarımızın %55'inde DİSPEPTİK YAKINMA vardı. (6/11)

TARTIŞMA

> [Pediatrics](#). 1972 Jun;49(6):847-53.

Congenital sucrase–isomaltase deficiency. Observations over a period of 6 years

| [Antonowicz](#), [J D Lloyd-Still](#), [K T Khaw](#), [H Shwachman](#)

PMID: 5041318

DOI: 10.1136/adc.53.8.677 • Corpus ID: 23003466

Sucrase-isomaltase deficiency. A follow-up report.

[A. Kilby](#), [E. Burgess](#), +1 author [J. Walker-smith](#) • Published 1 August 1978 • Medicine • Archives of Disease in Childhood

Nine children with sucrase-isomaltase deficiency were assessed up to 10 years after diagnosis. All children continued to have episodes of diarrhoea associated with sucrose ingestion. Sucrose tolerance tests showed that malabsorption of sucrose persists into adolescence. Three older patients were unaware of their condition and were eating normal diets with unrestricted amounts of sucrose. They complained of gastrointestinal symptoms which improved after sucrose restriction.

Sükroz kısıtlı diyet faydası %10

%60-%75 hastada diyet kısıtlılığına rağmen şikayetler devam

TARTIŞMA

8th Starch Digestion Consortium Workshop

JPGN • Volume 55, Supplement 2, November 2012

TABLE 3. Persistence of symptoms in 65 patients with CSID treated with Sucraid (22)

Symptom frequency	Diarrhea, %	Bloating/gas, %	Nausea/vomiting, %	Abdominal pain, %
0 times per week	46	43	96	91
1 time per week	28	18	4	9
2-3 times per week	12	13	0	0
>3 times per week	14	26	0	0



Bizim **tüm hastalarımız tedavi alırken ve diyet kısıtlaması yokken** ishal, şişkinlik, bulantı-kusma, karın ağrısı tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

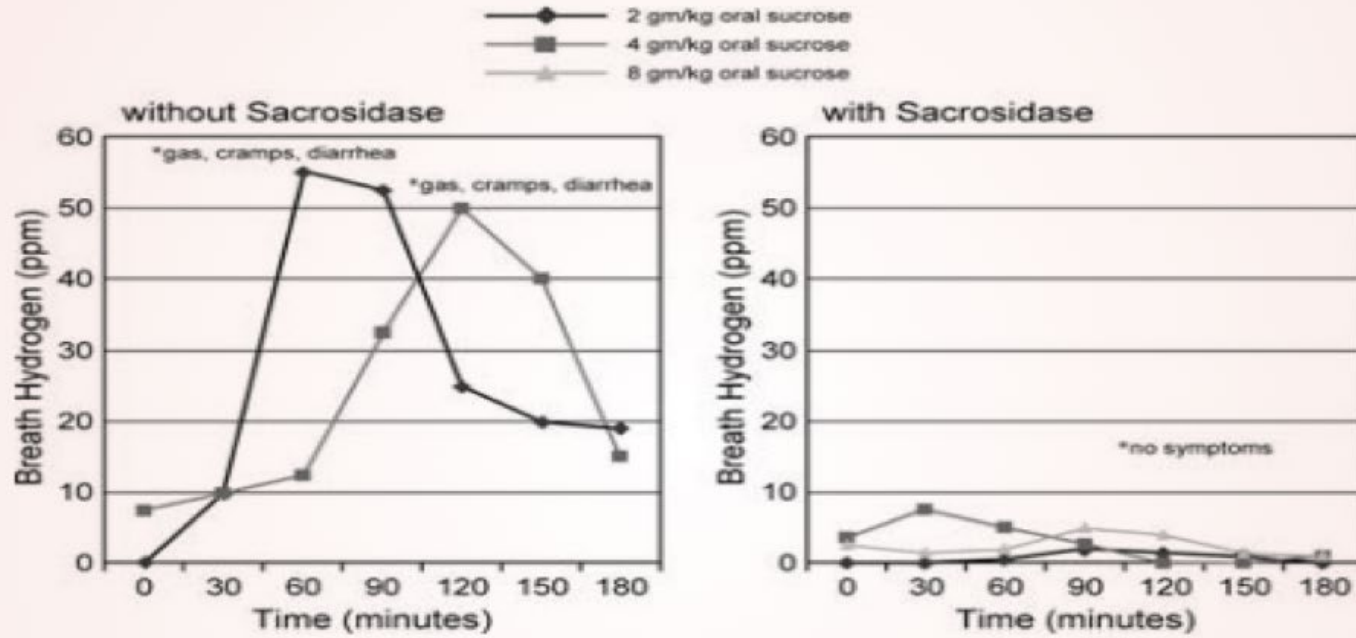


FIGURE 2. Results of sucrose breath hydrogen studies on the first child with CSID treated with sacrosidase under an orphan drug grant from the Food and Drug Administration.

Bizim tüm hastalarımızda tedavi sonrası ishal, şişkinlik, bulantı-kusma, karın ağrısı tamamen düzeldi.

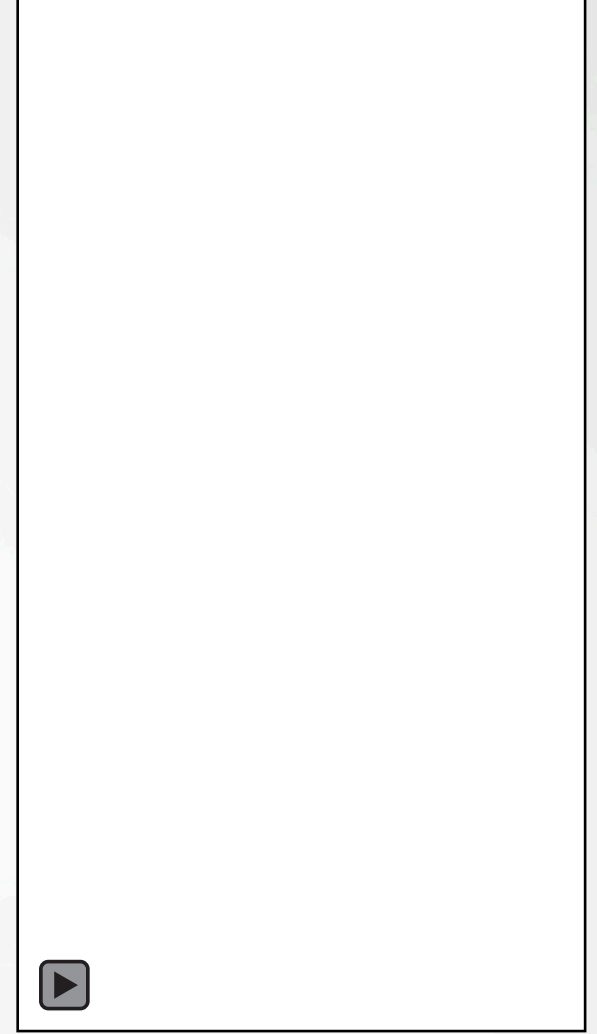
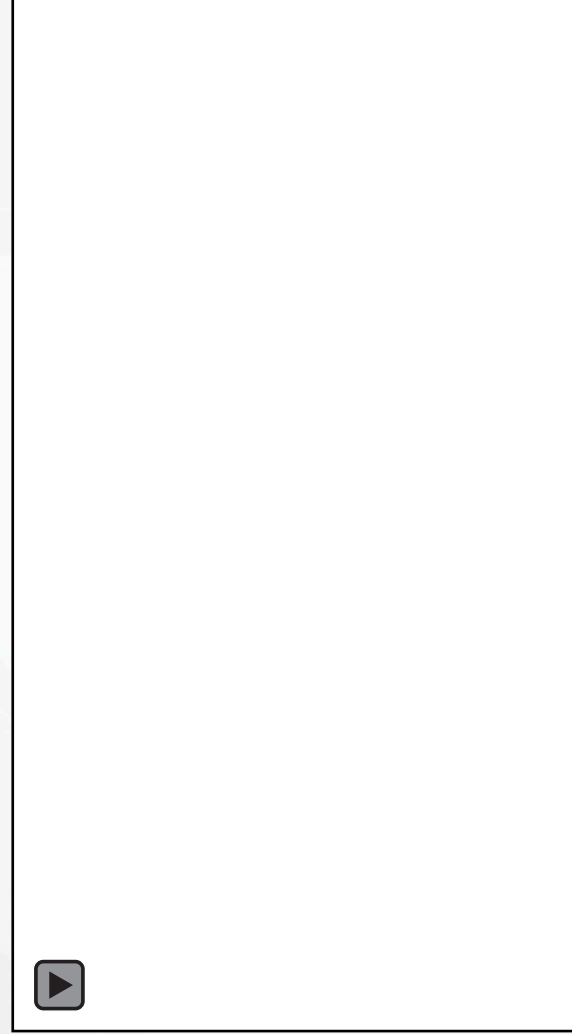
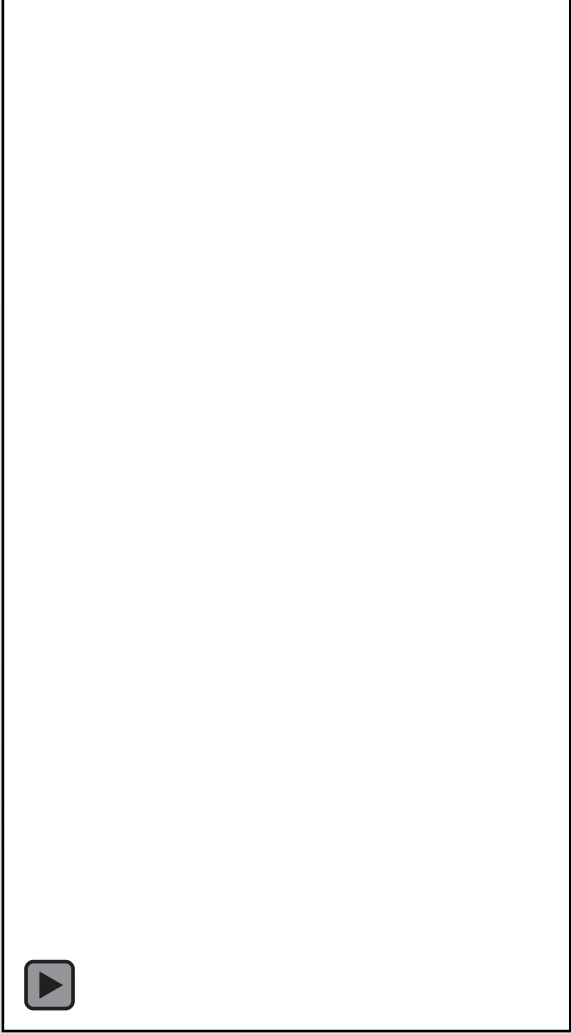
KISITLILIKLAR

- Tek merkez deneyimi (Türkiye kohortu yok)
- Örneklem grubu ve Hasta sayısı az
- Takip süresi kısa (3 ay)
- Homozigot ve Heterozigot mutant hastalar arasında klinik farklılık karşılaştırılmadı.
- Genetik-histopatolojik bulgu korelasyonu yapılamadı

SONUÇ

- CSID sıklığı tahminimizden yüksek olabilir.
- Geniş semptom yelpazesi vardır.
- Çölyak hastalığı, kistik fibroz, besin alerjisi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, GÖR ile karıştırılabilir.
- Hastaların tedavi cevabı genellikle iyidir.
- **Özellikle heterozigot mutant hastaların tedavi cevabı oldukça iyidir.**
- Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarının bazılarında (IBS, Toddler's diyare ve Fonksiyonel dispepsi) SI geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır.

MUTLULUK KAYNAĐIMIZ



Teşekkürler

Prof. Dr. Ayşe Selimođlu

Dr. Cansu Altuntaş

Dr. Tolga Tuncel

Dr. Ergöl Sarı

Dr. Didem Gülcü Taşkın

Bilun Uyanık Ağca

NOT ALL
Angels

HAVE WINGS.
Some have
STETHOSCOPES.