



XII

ULUSLARARASI KATILIMLI
ULUSAL
TIBBİ GENETİK
KONGRESİ

7-11 Kasım 2018

Rixos Premium Belek, Antalya

BİLDİRİ KİTABI



Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

Davet;

Değerli Meslektaşlarımız;

Sizleri, Tıbbi Genetik Derneği tarafından 07 - 11 Kasım 2018 tarihleri arasında Rixos Premium Hotel, Antalya’da düzenlenecek olan “**13. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi**”ne davet etmekten mutluluk duyarız.

Hızla değişen ve ilerleyen teknolojik gelişmeler, genetik alanındaki yenilikleri de kaçınılmaz hale getirmekte ve multidisipliner toplantılarda bir araya gelerek bilgi paylaşımını ve güncel yaklaşımları değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Kongrenin asıl amacı, katılımcıların, yurtiçi ve yurtdışından gelecek olan alanında önemli bilim insanlarıyla tanışma fırsatını bulması, meslektaşlarımızın, bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra projelerini sunabilecekleri ortak bir platformda buluşturmasıdır.

Bilgi ve deneyimleriniz ile zenginleşebilecek bu kongreye katılımınızdan ve Antalya’nın en güzel zamanı olan sonbaharda sizleri ağırlamaktan mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla,

Tıbbi Genetik Derneği Yönetim Kurulu

İçindekiler;

	<u>Sayfa</u>
Davet	2
Bilimsel Program	4-11
Kurullar	12-14
Ana Konular	15
Sözel Bildiriler	16-153
Poster Bildiriler	154-347
Panel Özetleri	348-351



www.tibbigenetik2018.org



ULUSLARARASI KATILIMLI

XIII ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ

7-11 Kasım 2018
Rixos Premium Belek, Antalya

BİLİMSEL PROGRAM



TH
techno health
LABORATUVAR DIAGNOSTİK SAĞLIK İZ. SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.

**GEN
ERA**

www.tibbigenetik2018.org



XIII ULUSLARARASI KATILIMLI
ULUSAL
TIBBİ GENETİK
KONGRESİ

7-11 Kasım 2018
Rixos Premium Belek, Antalya

BİLİMSEL PROGRAM
7 Kasım 2018-Çarşamba

13:30-18:00	Kayıt	
13:30-15:30	Kurs-1 Yeni Nesil Dizi Analiz <i>Oturum Başkanı: Pınar Toydemir</i>	Kurs-2 Non Invaziv Genetik Testler <i>Oturum Başkanı: Seher Başaran</i>
	Yeni Nesil Dizi Analizinde Tarihçe, Temel Prensipler, Güncel Gelişmeler ve Kullanılan Platformlar <i>Naci Çine Kocaeli Üniversitesi</i> Yeni Nesil Dizi Analizinde Klinik Uygulamalar-1 Hedefli Diziler- Klinik Ekzom-Mitokondriyal Genom <i>Selma Demir Trakya Üniversitesi</i> Yeni Nesil Dizi Analizinde Klinik Uygulamalar- 2 WES-WGS <i>Pınar Bayrak Toydemir Utah Üniversitesi Molecular Genetics and Genomics ARUP Laboratories</i> Tartışma-Soru-Cevap	NIPT'de Temel Prensipler ve Kullanılan Platformlar <i>Altuğ Koç Dokuz Eylül Üniversitesi</i> NIPT'de Güncel Gelişmeler-Tek Gen Hastalıkları <i>Ayça Aykut Ege Üniversitesi</i> NIPT'de Algoritmalar, Kılavuzlar ve Genetik Danışma <i>Seher Başaran İstanbul Üniversitesi</i> Tartışma-Soru-Cevap
15:30-16:00	KAHVE ARASI	
16:00-18:00	<i>Oturum Başkanı: Ayça Aykut</i> Transkriptom Analizi-Prensipler ve Klinik Uygulamalar <i>Ekim Taşkıran Hacettepe Üniversitesi</i> Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Klinik Yorumlanmasına Yaklaşım <i>Gülsüm Kayhan Gazi Üniversitesi</i> Yeni Nesil Dizi Analizinde Standartlar ve Kılavuzlar Eşliğinde Algoritmalar ve Raporlama <i>Okay Çağlayan Bilim Üniversitesi</i> Tartışma-Soru-Cevap	<i>Oturum Başkanı: Taha Bahsi</i> Non-Invaziv Kanser Tanısında Temel Prensipler ve Kullanılan Platformlar <i>Asude Durmaz Ege Üniversitesi</i> Non-Invaziv Kanser Tanısı: Kimlere Yapalım? <i>Ozge Ozer Kaya İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> Non-Invaziv Kanser Tanısında Algoritmalar, Kılavuzlar ve Genetik Danışma <i>İbrahim Şahin Diskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> Tartışma-Soru-Cevap

8 Kasım 2018-Perşembe

9:00-18:00 | **Kayıt**

9:00-10:30

Kurs-3 Biyoinformatik Analiz
Oturum Başkanı: *Oya Uyguner*

Genom Veritabanları (Ensembl, NCBI, UCSC Genome Browser), Proteom Veritabanları (Uniprot, Interpro), Yolak Veritabanları (KEGG), Fonksiyonel Analizlere Giriş, Network Analizine Giriş)
Sibel Uğur İşeri İstanbul Üniversitesi

Laptopunuzu alın gelin! - Aktif Veri Tabanlarının Kullanımı
Göven Toksoy-Ayşe Evrim Bayrak İstanbul Üniversitesi

Tartışma-Soru-Cevap

Kurs-4 Murat Derbent

Dismorfoloji Kursu
Oturum Başkanı: *Altuğ Koç*

Dismorfik Hastaya Yaklaşım
Özlem Giray Bozkaya Dokuz Eylül Üniversitesi

Dismorfolojide Veritabanlarının Kullanımı
Tahir Atik Ege Üniversitesi

Dismorfik Olgu Nasıl Sunulmalıdır; Örneklerle anlatım
Umut Altunoğlu İstanbul Üniversitesi

Diziden fenotipe (Reverse Genetics)
Kadri Karaer Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi

Tartışma-Soru-Cevap

10:30-11.00 | **KAHVE ARASI**

11:00 -13:00

Oturum Başkanı: Mehmet Ali Ergun
aCGH çalışmalarında karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri
Birsen Karaman İstanbul Üniversitesi

SNP array çalışmalarında karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri
Yaman Sağlam Maltepe Üniversitesi

Yüksek Ölçekli Dizileme sonuçlarının Biyoinformatik analizi ve teknik olarak yorumu
Yeşim Aydın Son ODTU

Büyük Veriden Klinik Rapora: En Güncel Teknikler ve Uygulamalar
Pınar Bayrak Toydemir Utah Üniversitesi

Oturum Başkanı: Beyhan Tüysüz

Sendrom tanısı: Sevim Balcı Korsan
Oturumu

Hadi Bil Bakalım? (Telefon Uygulaması)
Nur Semerci Yıldırım Beyazıt Üniversitesi / Özgür Coğulu Ege Üniversitesi

İskelet Sisteminin Genetik Hastalıklarında Yeni Yöntemlerle Tanı
Pelin Özlem Simşek Kiper Hacettepe Üniversitesi

Dismorfik Olgularda Genetik Test Algoritması
Beyhan Tüysüz İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi

13:00-13:30 | **ÖĞLE YEMEĞİ**

SALON A

13:30-14:00

Açılış Töreni

14:00-15:00

Keynote Lectures

Oturum Başkanları: Mehmet Ali Ergun - Oya Uyguner

From Genes to Genomes in Medical Genetics Research and Diagnostics
Joris Veltman Newcastle Üniversitesi

15:00- 15:30 | **KAHVE ARASI**

15:30- 17:30

Panel 1: Hassas Tıp

Oturum Başkanları: Memnune Yüksel Apak - Ergül Tunçbilek

Omik Verilerinin Üretilmesi Paylaşımı ve Kullanımı 4P
Mehmet Alikasıfoğlu Hacettepe Üniversitesi

Bireyselleştirilmiş Tıp
İlter Güney Marmara Üniversitesi

Farmakogenetikte Uygulamalar
Aslı Toylu Akdeniz Üniversitesi

18:00 | **AÇILIŞ KOKTEYL - Toplantı Salonları Fuaye Alanı**

9 Kasım 2018-Cuma	
08:00-09:00	SALON C Sözel Sunumlar - Prenatal Tanı <i>Oturum Başkanı: Emin Karaca -Kanay Yararbaş</i>
09:00- 10:00	SALON A Panel 2: Fenotipten Genotipe DNA Tamir Mekanizmaları <i>Oturum Başkanları: Cihangir Özkinay - Nursel Elçioğlu</i> DNA Tamir Mekanizmaları <i>Ferda Ozkinay Ege Üniversitesi</i> Fascinating Insights into the Genetics of Accelerated Aging Phenotypes <i>Bernd Wollnik Göttingen Üniversitesi</i>
10:00- 10:30	KAHVE ARASI
10:30 -12:30	Panel 3: Genetik Teknolojiler ve Kliniğe Katkıları <i>Oturum Başkanları: Gönül Oğur - M.Ali Ergün - Burçak Vural</i> Somatik Mozaizm ve Deep Sequencing <i>Pınar Bayrak Toydemir Utah Üniversitesi</i> Germline Mozaik Kopya Sayı Varyasyonlarının Kromozomal Mikroarray (KMA) ile Tanımlanması <i>Sibel Kantarcı Cytogenetics and Genomics Quest Diagnostics Nichols Institute</i> From Chromosomal Imbalances to Intragenic Copy Number Variants in Constitutional Genome Diagnostics <i>Nicole De Leeuw Nijmegen Genome Diagnostics</i> Clinical use of NGS multigene diagnostic in Germany <i>Oliver Bartsch Johannes Gutenberg-Universitesi</i>
12:30-13:00	ÖĞLE YEMEĞİ
13:00-13:30	SALON A Qiagen Uydu Sempozyumu "Clinical Bioinformatics Solutions by QIAGEN" <i>Rick Dixon PhD Sales Manager/ Bioinformatics Enterprise Solutions EMEA</i>
13:30 - 14:00	SALON B Genera-Digital PCR Uydu Sempozyumu "Droplet Dijital PCR: Moleküler tanıda hassas, doğru ve güvenilir miktar tayini." <i>Ayça Ülgen</i> Panel 5: Kansere ve Genetik <i>Oturum Başkanı: Güven Lüleci-Kıvanç Çeçile</i> Genetic Predisposition to Breast Cancer <i>Dijana Plaseska Karanfijska Macedonian Academy of Sciences and Arts, Research Centre for Genetic Engineering and Biotechnology</i> Akciğer Kanseri'nde Translasyonel Tıp <i>Tuncay Göksel Ege Üniversitesi</i> Kolorektal Kansere Tedavisine Genetik Yaklaşım <i>Ömür Berna Çakmak Öksüzoğlu Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> Solid Tümörlerde Genetik Tanı <i>Ajlan Tükün Düzen Laboratuvarlar Grubu</i>
14:00 -15:30	SALON A Panel 4: Fenotipten Genotipe / Genotipten Fenotipe Tartışmaya Hazır Mısınız? <i>Oturum Başkanı: Hülya Kayserili -Derya Erçal-Beyhan Tüysüz</i> Fenotipten Genotipe <i>E. Ferda Perçin Gazi Üniversitesi</i> Genotipten Fenotipe <i>Yasemin Alanay Acıbadem Üniversitesi</i>

X'E BAĞLI OHDO SENDROMU: KLİNİK EKZOM ANALİZİ İLE TANI ALAN BİR OLGU SUNUMU

Sahin AVCI, Esra YÜCEL, Serpil ERASLAN, Hülya KAYSERİLİ

TİP 2 KENNY-CAFFEY VE OKKÜLT MAKÜLER DİSTROFİ'Lİ BİR OLGU VE SENDROMİK OLGULARDA TANI BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERDEN "DUAL DIAGNOSIS"IN ÖNEMİ

Akif AYAZ, Yavuz BAYRAM, Alper GEZDIRICI, Elif YILMAZ GÜLEÇ

AYNI AİLEDE İKİ ULTRA-NADİR RESESİF HASTALIK VE PSÖDODOMINANT KALITIM

Ecenur TUC, Fuat Barış BENGÜR, Yasemin ALANAY

15:30 -16:00 KAHVE ARASI

	SALON A	SALON B
16:00 -18:00	Panel 6: Hematogenetik <i>Oturum Başkanı: Beyhan Durak Aras - Fevzi Altuntaş</i> MRD'In Genetik Bulguların Klinikte Uygulanması <i>Mehmet Ertem Ankara Üniversitesi</i> CAR-T Hücreleri <i>Olga Meltem Akay Koç Üniversitesi</i> Lösemilerde Güncel Yaklaşım <i>Güray Saydam Ege Üniversitesi</i> Hematolojide Genetik Tanı Sitogenetik-FISH <i>Şibel Berker Karaözüm Akdeniz Üniversitesi</i> Hematolojide Moleküler Genetik Tanı <i>Müge Sayitoğlu İstanbul Üniversitesi</i>	Panel 7: Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında (DSD) Multidisipliner Yaklaşım <i>Oturum Başkanı: Haluk Akın - Gökay Bozkurt</i> DSD Klinik Sınıflandırma <i>Samim Ozen Ege Üniversitesi</i> DSD Tanısında Genetik Algoritma <i>Hüseyin Onay Ege Üniversitesi</i> DSD Genetik Danışma <i>Hatice Ilgın Ruhi Ankara Üniversitesi</i>

	SALON A	SALON B
18:00 -20:00	Sözel Sunumlar - Biyoinformatik ve Yeni Yöntemler <i>Oturum Başkanı: Gözde Yeşil - Güven Toksoy</i>	Sözel Sunumlar - Nadir Genetik Hastalıklar-1 <i>Oturum Başkanı: Ercan Mihçı - Eda Utine</i>
	SALON C Sözel Sunumlar - Kanser <i>Oturum Başkanı: Şehime Temel - Oğuz Çilingir</i>	SALON D Sözel Sunumlar - Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik <i>Oturum Başkanı: Burak Durmaz - Kadri Karaer</i>

10 Kasım 2018 - Cumartesi

	SALON A
08:30-9:15	10 Kasım Mustafa Kemal Atatürk'ü Anma Programı
9:15-11:15	Panel 8: Prenatal Tanı ve Üreme Sağlığı Genetiği <i>Oturum Başkanı: Zerrin Çelik - Şefik GÖRAN</i> Türkiye'de Prenatal Tanı Uygulamaları <i>Seher Başaran İstanbul Üniversitesi</i> Prenatal Tanıda Mozaisizm Algoritmaları <i>Meral Yirmibeş Karaoğuz Gazi Üniversitesi</i> De Novo Mutations in Male Infertility <i>Jonis Veltman Newcastle Üniversitesi</i> Preimplantasyon Genetik Tarama ve Tanı <i>Muhterem Bahçe MBGENLAB</i>

11:15 -11:30 KAHVE ARASI

11:30-13:00	Panel 9: Fonksiyonel Genetik <i>Oturum Başkanı: Haydar Bağış - Yusuf Tunca</i> Rare Begets Common <i>Bruno Reversade A*Star Experimental Therapeutics Centre/Singapur Üniversitesi /Academic Medical Center, VU University Medical Center/Koç Üniversitesi</i> Metabolomik ve Proteomik <i>Serpil Eraslan Koç Üniversitesi</i> Transkriptomun 3' sonu <i>A. Elif Erson Bensan ODTÜ</i>
--------------------	---

13:00 -13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

	SALON A	SALON B
13:30-14:00	Roche Uydu Sempozyum "Roche Sample Prep Solutions: Library Prep and Target Enrichment for efficient NGS" <i>Markos Mihalatos, Ph.D. International Product Manager, Sample Prep Reagents</i>	Genoks Uydu Sempozyum <i>Prof. Dr. Cengiz Yakicier</i>
14:00-15:30	Panel 10: Nörogenetikte Güncel Yaklaşımlar <i>Oturum Başkanı: Ayfer Ülgenalp, Dilek Aktas</i> Sendromik Olmayan Zihinsel Yetersizliğe Yaklaşım- <i>Eda Utine Hacettepe Üniversitesi</i> Epilepsi Genetiği <i>Nerses Bebek İstanbul Üniversitesi</i> SMA Tedavisinde Yenilikler <i>Göknur Haliloğlu Hacettepe Üniversitesi</i>	Panel 11: Sık Görülen Genetik Hastalıklarda Doğru Tanı Doğru Yönetim <i>Oturum Başkanı: İlhan Sezgin - Engin Yılmaz - Özgür Coğulu</i> Kardiyogenetik <i>Hakan Gürkan Trakya Üniversitesi</i> Hemoglobinopatiler <i>Özge Özalp Yüreğir Sağlık Bilimleri Üniversitesi</i> FMF <i>Hilmi Tozkır Trakya Üniversitesi</i>

15:30- 16:00 KAHVE ARASI

	SALON A	SALON C	SALON D
16:00 -18:00	Panel 12 : Uzmanlık Eğitimi <i>Oturum Başkanı: Ferda Perçin - Hatice Ilgın Ruhi</i> UEMS, EBMG, EU Exam in Medical Genetics & CME Registry <i>Béla Melegh Pécs Üniversitesi</i> Laboratory Genetics And Genomics Certification by the American Board of Medical Genetics and Genomics (ABMGG) <i>Sibel Kantarcı Cytogenetics and Genomics Quest Diagnostics Nichols Institute</i> Türkiye'de Tıbbi Genetik Uzmanlık Eğitiminde Son Durum? Avrupa'da Klinik Genetik&Genomik Uzmanlığı ile Board Sınavları Yapılanması <i>Hülya Kayserili Koç Üniversitesi</i> Avrupa Klinik Genetik Board Pilot Sınavı Deneyimi <i>Dr. Zafer Yüksel (Dr. Ayşegül Kuşkuçcu ve Dr. Elif Yılmaz Güleç'in katkılarıyla)</i> <i>Sonic Healthcare, Frankfurt/Almanya</i>	Sözel Sunumlar - Nadir Genetik Hastalıklar-2 <i>Oturum Başkanı: Hilmi Tozkır -Özge Özalp Yüreğir</i>	Sözel Sunumlar - Multifaktoriyel Hastalıklar <i>Oturum Başkanı: Nejat İmirzalıoğlu- Fahri Uçar</i>

20:00 GALA YEMEĞİ - DIAMOND SALON

11 Kasım 2018-Pazar

SALON A

- 9:00-10:00** **Panel 13: Genetik, Hukuk ve Etik**
Oturum Başkanı: Mehmet Seven - Nurettin Başaran
Hassas Kişisel Veriler
Kemale Aslanova İstanbul Aydın Üniversitesi
Tıbbi Etik Işığında Genetik Araştırmalarda Kişisel Verilerin Mahremiyeti
Nesrin Çobanoğlu Gazi Üniversitesi
- 10:00-11:00** **Panel 14: Kalite ve Akreditasyon**
Oturum Başkanı: Selman Yıldırım - Sıtkı Öztaş
Laboratuvar Kalite Standardizasyonu ve Akreditasyon
Kanay Yararbaş Acıbadem Üniversitesi
EAB-Avrupa Biyoteknoloji Derneği
Munis Dündar Erciyes Üniversitesi
- 11:00-11:30** **KAHVE ARASI**
- 11:30- 12:30** **Panel 15: Dünyada Genom Projeleri Ne Aşamada ve Biz Neredeyiz?**
Oturum Başkanı: Ahmet Dursun - Öztürk Özdemir - Rengül Çetin Atalay
Şimdiye Kadar Dünyada Genom Projeleri ve Türk Genom Projesi
Uğur Özbek Acıbadem Üniversitesi Türk Genom Projesi
Ulusal Genetik Konsorsiyumu
Munis Dündar Erciyes Üniversitesi
- 12:30- 13:00** **Kapanış ve Ödül Töreni**



Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc



www.tibbigenetik2018.org



ULUSLARARASI KATILIMLI
XIII ULUSAL
TIBBİ GENETİK
KONGRESİ

7-11 Kasım 2018

Rixos Premium Belek, Antalya

TH
techno health
LABORATUAR DIAGNOSTİK SAĞLIK HİZ. SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.

 **GEN**
ERA

KURULLAR

ONUR KURULU

Sevim Balcı

Memnune Yüksel Apak

Ergül Tunçbilek

Cihangir Özkınay

Güven Lüleci

Nurettin Başaran

Işık Bökesoy

DÜZENLEME KURULU

Mehmet Ali Ergun

Mehmet Alikaşifoğlu

Oya Uyguner

Beyhan Durak Aras

Ayça Aykut

Altuğ Koç

Taha Bahsi

SEKRETERYA

Ayça Aykut

Taha Bahsi

Bilimsel Kurul

Abdülğani Tatar	Göknur Haliloğlu
Ahmet Dursun	Gönül Oğur
Ahmet İlter Güney	Gözde Yeşil
Ajlan Tükün	Gülen Eda Utine
Altuğ Koç	Gülsüm Kayhan
Arda Çetinkaya	Güray Saydam
Arda Kekili	Güven Lüleci
Asım Cenani	Güven Toksoy
Aslı Toylu	Hakan Gürkan
Asude Durmaz	Haluk Akın
Ayça Aykut	Hatice Ilgın Ruhi
Ayfer Ülgenalp	Haydar Bağış
Aynur Acar	Hilmi Tozkır
Ayşe Elif Erson Bensan	Hülya Kayserili
Ayşe Evrim Bayrak	Hüseyin Onay
Bela Melegh	Işık Bökesoy
Bernd Wollnik	İbrahim Şahin
Beyhan Durak Aras	İlhan Sezgin
Beyhan Tüysüz	İlter Güney
Birsen Karaman	Joris Weltman
Bruno Reversade	Kadri Karaer
Burak Durmaz	Kanay Yararbaş
Burçak Vural	Kemale Aslanova
Cavidan Nur Semerci	Kıvanç Cefle
Cihangir Özkınay	Koray Boduroğlu
Derya Erçal	Latif Bakır
Dijana Plaseska Karanfiliska	Mahmut Selman Yıldırım
Dilek Aktaş	Mehmet Ali Ergun
Ekim Taşkiran	Mehmet Alikışıfoğlu
Elçin Bora	Mehmet Ertem
Emin Karaca	Mehmet Seven
Ercan Mihçı	Memnune Yüksel Apak
Ergül Tunçbilek	Meral Yirmibeş Karaoğuz
Fatma Sılan	Muhterem Bahçe
Ferda Özkınay	Munis Dündar
E. Ferda Perçin	Müge Sayitoğlu
Feride İffet Şahin	Naci Çine
Fevzi Altuntaş	Nejat İmirzalıoğlu
Gökay Bozkurt	Nerses Bebek

Nesrin Çobanoğlu
Nicole de Leeuw
Nur Semerci
Nurettin Başaran
Nurten Akarsu
Nursel Elçioğlu
Oğuz Çilingir
Okay Çağlayan
Olga Meltem Akay
Oliver Bartsch
Osman Demirhan
Oya Uyguner
Ömür Berna Çakmak Öksüzoğlu
Özden Altıok Clark
Özge Özer Kaya
Özge Özalp Yüreğir
Özgür Çoğulu
Özlem Giray Bozkaya
Öztürk Özdemir
Pınar Bayrak Toydemir
Rengül Çetin Atalay
Samim Özen
Santiago Munne
Seher Başaran
Selma Demir
Selman Yıldırım
Serpil Eraslan

Sevilhan Artan
Sevim Balcı
Sıtkı Öztaş
Sibel Berker Karaüzüm
Sibel Kantarcı
Sibel Uğur İşeri
Şefik Güran
Şefik Turan
Şehime Temel
Taha Bahsi
Tahir Atik
Tuncay Göksel
Turgut Ulutin
Uğur Özbek
Uğur Yavuzer
Umut Altunoğlu
Yaman Sağlam
Yasemin Alanay
Yeşim Aydın Son
Yoris Veltman
Yusuf Özkul
Yusuf Tunca
Zerrin Yılmaz Çelik

ANA KONULAR

Hassas Ve Öngörücü Tıp

Genetik Hafıza

İkinci Nesil Dizi Analizi

Üçüncü Nesil Dizi Analizi

Dördüncü Nesil Dizi Analizi

Non İnvaziv Prenatal Testler

Preimplantasyon Genetik Tarama Ve Tanı

Mikroarray Uygulamaları

Onkogenetik

Dismorfoloji

Kromatinin Yeniden Modellenmesi

Vezikuler Trafik Hastalıkları

Proteinopatiler

Ribozomopatiler

Siliopatiler

Yaşlanma Sendromları

Klinikte sık görülen tek gen hastalıkları; yeni bilgiler?

Genetik Tarama Programları(Yenidoğan/Evlilik Öncesi)

Genetik'de Güncel Tedaviler

Genom Düzenleme Teknolojileri

SÖZEL BİLDİRİLER

S-001 - MATERNAL KANDA ERKEN DÖNEM PREEKLAMPSİ İLE MİR518B ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

Selin DEMİRER¹, Meryem HOCAOĞLU², Ayşe Evrim BAYRAK¹,

¹İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum, İstanbul, Türkiye,

Preeklampsi (PE), maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biri olup, hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte çeşitli semptomlarla ilişkili hamileliğe özgü bir hastalıktır. miR-518’inde yer aldığı C19MC mikroRNA’larının plasental trofoblastlarda ve maternal plazmada birinci trimesterde preeklampsi ve intrauterine gelişim geriliği (IUGR) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, 20. ve 34. gebelik haftası arasındaki gebelerin maternal lökositlerinde miR518b ifade düzeyleri ile preeklampsi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya, Mayıs 2017 – Mart 2018 tarihlerinde İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran erken dönemdeki preeklampsili gebeler dahil edildi. Preeklampsi tanısı Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti’ nin (ACOG) 2013 klavuzu kriterleri ile belirlendi. Bu kriterlere göre araştırma grupları, erken dönemde hafif preeklampsili gebeler (ort GH: 30.4±3.9, ort yaş: 30.5±6.1, n=24), ağır preeklampsili gebeler (ort GH: 30.2±2.8, ort yaş: 30.8±4.8, n=16) ve sağlıklı kontrol grubu gebeleri (ort GH: 28.6±0.8, ort yaş: 28.2±5.5, n=26) olarak belirlendi. Maternal kandan ayrıştırılan lökositlerden total RNA izolasyonunun ardından miR-518b ifade düzeyi, cDNA sentezi, SYBR-Green eş zamanlı kantitatif PCR ve RNU-6 kontrol miRNA değerleri kullanılarak $\Delta\Delta Ct$ yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Erken dönem hafif ve ağır preeklampsi gebeler ile kontrol gebeler arasında doğum ağırlığı, doğum haftası, IUGR ve doğum şekli yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p<0.0001$). Ağır ve hafif preeklampsi ile kontrol grubu arasında yapılan analiz sonuçlarına göre miR-518b ifade düzeyinin kontrole göre ağır preeklampsili gebelerde 4.6 kat, hafif preeklampsili gebelerde ise 2 kat arttığı belirlendi ($p=0.023$). Ayrıca preeklampsi ciddiyetine göre, IUGR ile miR-518b ifade düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde hafif durumda fark bulunmazken ağır klinik durumda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IUGR gözlenen vakalarda miR-518b ifade düzeyinin gözlenmeyenlere göre 1.5 kat arttığı belirlendi (sırasıyla, 6.22±7.91 ve 4.21±4.6, $p>0.05$).

Maternal kan lökositlerinde miR-518b ifade düzeyleri ile preeklampsi ciddiyeti arasındaki ilişki ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-27357

ANAHTAR KELİMELER: PREEKLAMPSİ, MATERNAL KAN, MİR518B, İFADE DÜZEYİ, RÖLATİF KANTİTASYON

S-002 - TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA TROMBOFİLİK GEN POLİMORFİZMLERİ VE MUTASYONLARI ÜZERİNE KAPSAMLI BİR ÇALIŞMA

Mustafa Tarık ALAY¹, Nedim KARAGENÇ¹, Onur TOKGÜN¹, Aydın DEMİRAY¹, Hakan AKÇA¹,

¹Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Trombofiliye yatkınlık oluşturan gen polimorfizmleri ve mutasyonları tekrarlayan gebelik kaybı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu konuda yapılan sadece kısıtlı sayıda çalışma kapsamlı parametreler ve yeterli sayıda hasta içermektedir. Bizim çalışmamız 2 mutasyon ve 7 polimorfizm içermektedir, bunlar sırasıyla: Faktör V Leiden (G1691A) ve Protrombin G20210A mutasyonları ; MTHFR C667 , MTHFR A1298C , PAI-1 4G/5G, PAI 4G/5G, Beta- fibrinojen G455A , FXIII V34L ve gp IIIa L33P polimorfizmleri. Bu çalışmada bizler bu 9 parametrenin tekrarlayan gebelik kaybı üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü'ne 2017-2018 yılları arasında trombofili testi için başvuran 370 hastayı kapsamaktadır. Faktör V Leiden (G1691A) ve Protrombin G20210A mutasyonları ; MTHFR C667 , MTHFR A1298C , PAI-1 4G/5G, PAI 4G/5G, Beta- fibrinojen G455A , FXIII V34L ve gp IIIa L33P polimorfizmleri bu çalışma kapsamında değerlendirildi . Bu hastaların 292 tanesi tekrarlayan gebelik kaybıdır. Kontrol grubu olarak trombofili ile başvuran tekrarlayan gebelik kaybı olmayan hastalar seçildi. Bu çalışmanın istatistiksel analizi içinse tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Sonuçları analiz ettiğimizde ,Protrombin G20210A mutasyonu , MTHFR C667 , MTHFR A1298C polimorfizmleri istatistiki olarak anlamlı($p>0.05$) olarak bulunurken, Faktör V mutasyonu , PAI-1 4G/5G, PAI 4G/5G, Beta- fibrinojen G455A , FXIII V34L ve gp IIIa L33P polimorfizmleri istatistiki olarak anlamlı olarak bulunmadı($p<0.05$).

Bizim elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılan çalışmalardan daha fazla sayıda hasta içerdiği için daha anlamlı veriler içerebilir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda Faktör V mutasyonlarının trombofili üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamız da literatürde yapılan son çalışmalara benzer bir şekilde FV mutasyonlarının tekrarlayan gebelik kayıplarında önemli bir rolünün olmayabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın sonucu MTHFR polimorfizmlerinin ve F2 mutasyonlarının taranmasının tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenini anlamada yararlı olabileceğini göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELER: TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI, MUTASYON, POLİMORFİZM,TROMBOFİLİ

S-003 - KROMOZOMAL HETEROMORFİZMLER VE ÜREME SAĞLIĞI

Sözel Bildiri / Multifaktöriyel Hastalıklar

Yasemin KARACA¹, Lamiya MARDAN², Erhan PARILTAY¹, Haluk AKIN¹, Özgür ÇOĞULU¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

1, 9 ve 16. kromozomların perisentromerik bölgeleri ile Y kromozomunun uzun kolunun distalinde ve akrosentrik kromozomların kısa kollarında yer alan heterokromatin, bireyler arasında farklılıklar göstermektedir. Heteromorfizm adını alan bu değişiklikler bugüne kadar pek çok klinik tabloyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı heteromorfizm sıklıklarını belirlemek ve fertilitate problemleri ile heteromorfizm arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya toplam 1866 olgu alındı. Bu olguların 768'i tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), 602'si infertilite, 224'ü başarısız IVF ve 272'si kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Olguların tümünün karyotipleri retrospektif olarak değerlendirildi. 1., 9., 16. ve Y kromozomlarının heterokromatin bölgelerinin değerlendirilmesinde 16p baz alınarak 1-5 arasında seviyelendirme yapıldı ve en yaygın görülen seviyelerin üzeri qh+ olarak kabul edildi. Akrosentrik kromozomlardaki değişikliklerde "homoloğunun iki katı" kuralı esas alındı. Belirtilen kromozomlara ait heteromorfizm sıklıkları ve bunların birbirleriyle ve belirtilen endikasyonlarla ilişkileri değerlendirildi.

Genel grupta heteromorfizm sıklıkları 1qh+, inv(9), 9qh+, 16qh+, Yqh+, Yqh-, 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozom değişiklikleri için sırasıyla %15.3, %2.1, %10.4, %14.1, %9.5, %9.2, %7.8, %8.3, %9.3, %11.7, %10.2 idi. Tüm gruplarda en sık görülen heteromorfizm (Y kromozomu hariç) 1qh+ olarak saptandı [başarısız IVF: 35(%15.60); TGK: 118(%15.40); infertilite: 97(%16.10); kontrol: 35 (%12.90)]. Erkeklerde en sık Yqh+ değişikliği görüldü. Inv(9) genel grupta literatürle uyumlu olarak %2.1 sıklıkta tespit edildi. D ve G grubu kromozomlar arasında en sık heteromorfizm tüm gruplarda 21. kromozomda gözlemlendi [başarısız IVF: 36(%16.1); TGK: 83(%10.8); infertilite: 71(%11.8); kontrol: 29(%10.7)]. Gruplar arasında heteromorfizm sıklıkları açısından anlamlı farklılık görülmedi. Başarısız IVF grubunda 1qh+ ile Yqh+, 16qh+ ile Yqh+ ve 16qh+ ile 22. kromozom heteromorfizmleri; TGK grubunda 1qh+ ile Yqh+, 13.-21. kromozom heteromorfizmleri, 15.-22. kromozom heteromorfizmleri; infertilite grubunda 1qh+ ile 16qh+, 13.-22. kromozom heteromorfizmleri, 15.-22. kromozom heteromorfizmleri, 14.-15. kromozom heteromorfizmleri; kontrol grubunda 16qh+ ile 14. kromozom heteromorfizmleri arasında anlamlı birliktelik görüldü. 15.-21. kromozom heteromorfizmleri tüm gruplarda anlamlı ölçüde birliktelik gösterdi.

Sonuç olarak bazı heteromorfizmlerin birliktelik göstermesi, bu bölgelerin heterokromatin dinamiklerinin birbirleriyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir ve heterokromatin üzerine yapılan moleküler çalışmalarda yol gösterici olabilir. Heteromorfizmler arasındaki

birlikteliklerin belli endikasyonlarda anlamlılık göstermesi ise bu klinik tabloları söz konusu birliktelikler açısından inceleyen ileri araştırmaları gerekli kılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: HETEROMORFİZM, İNFERTİLİTE, TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI

S-004 - PRENATAL DÖNEMDE TANI ALAN NADİR BİR OLGU: NON-MOZAİK TETRAZOMİ 9P

GİZEM KÖK¹, MUHSİN ÖZGÜR ÇOĞULU², ERHAN PARILTAY², EMİN KARACA², HİLMİ BOLAT², FIRAT ÖKMEN³, HÜSEYİN EKİCİ³, METEHAN İMAMOĞLU³, HALUK AKIN²,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ²EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ³EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KADIN DOĞUM AD,

Tetrazomi 9p nadir görülen kromozomal bir anomalidir. Kromozomal dengesizlik, fazladan bulunan 9 numaralı kromozomun kısa koluna ait materyal nedeniyledir. Fazla kromozom; izokromozom ya da izodisentrik kromozom yapısında olabilir. Klinik görünümün şiddeti, materyalin mozaiklik oranına ve içeriğine göre değişkenlik göstermektedir. Burada, prenatal dönemde tanı konulan ve elektif terminasyonuna karar verilen tetrazomi 9p'ye ait bir olgu sunulmaktadır.

Ultrasonografide (USG) NT artışı (5.1 mm) saptanan 29 yaşındaki 13 haftalık gebeye koryonik villus örnekleme (CVS) ve plasental mozaikliği dışlamak ve doğrulama yapmak amacı ile 17. haftada amniyosentez yapıldı. Girişimsel işlemlerden elde edilen materyalden sitogenetik, FISH ve mikroarray yöntemleri uygulanarak, marker kromozom araştırıldı. Gebeliğin 17. ve 23. haftalarında yapılan ultrason incelemeleri ile fetal anomaliler tarandı. Aileye verilen genetik danışma sonrası, aile isteği ile gebelik sonlandırıldı.

CVS ve amniyotik sıvıdan yapılan karyotip incelemesi, 47,XY,+mar olarak sonuçlandı. Saptanan marker kromozomun 9 numaralı kromozom izlenimi vermesi nedeniyle 9p-9q telomerik prop ile FISH incelemesi yapıldı ve marker kromozomun her iki ucunda 9p telomerik proba ait sinyal saptandı. İzokromozom 9p olarak kabul edildi. Mikroarray incelemesi, arr[GRCh37]9p24.3p11.2x4 sonucunu verdi. Ayrıca 9q13'de dar bir bölge, parsiyel trizomik olarak değerlendirildi. Olgunun 17 ve 23. gebelik haftasında yapılan USG incelemelerinde; bilateral ventrikülomegali, unilateral yarık damak ve dudak, mikrognati, parsiyel atriyoventriküler septal defekt, sola deviye fetal aks, 4. ventrikül ile ilişkili olan sisterna magna saptandı. Terminasyon sonrası yapılan fetal incelemede hipertelorizm, düşük ve arka yerleşimli kulak, yarık damak ve dudak, mikrognati, kısa boyun, boyun ödemi ve hipospadi gözlemlendi.

Olgudaki klinik görünümünün ağırlığı, marker kromozomun mozaik olmamasına ve 9q'a ait materyal içermesine bağlanmıştır. Olgu nadir görülen kromozomal bir anomali olması nedeni ile, literatüre katkıda bulunmak amacı ile sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: TETRAZOMİ, 9P, MOZAİZM, İZOKROMOZOM

S-005 - REKÜRREN ANÖPLOİDİLERİN SAPTANDIĞI HABİTÜEL ABORTUS ÇİFTİ: NON-DİSJUNCTION'A YATKINLIK NASIL AÇIKLANABİLİR?

MEHMET KOCABEY¹, ELÇİN BORA¹,

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Gebelik kayıplarının ilk trimesterde yaklaşık %50'si, ikinci trimesterde ise yaklaşık %20'si genellikle otozomal kromozomal anomaliler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. En sık görülen anomaliler sırasıyla 16,22,21,15,13,14. kromozomları içeren trizomilerdir. 13, 18 ve 21 numaralı kromozomlar ise klinikte daha önemlidir. Herhangi bir spontan abortusa yapılacak olan sitogenetik incelemenin değeri özellikle yaşarla bağdaşan trizomiler açısından olası anormal sonucun, çiftin gelecekteki tıbbi yönetiminde değişiklik yaratıp yaratmayacağı ile ilişkilidir. Bu sunumda ardışık gebelik kayıplarında farklı anöploidiler saptanan bir çift üzerinden tekrarlayan anöploidilerin olası mekanizmalarını ve klinik olgu yönetiminde düşünülmesi gereken seçenekleri tartışmayı amaçladık.

Otuz beş yaşında kadın ve 37 yaşında erkek çift, 8 haftalık G2A2 gebelikte fetal kalp atımı (FKA) saptanamaması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Küretaj materyalinden kantitatif floresan PCR (QF-PCR) ile moleküler inceleme ve kromozom analizi yapılması planlandı. QF-PCR sonucu trizomi 21 ile uyumlu idi. Sitogenetik analiz sonucu 48,XY,+7,+21 olarak saptandı. Habitüel abortus tanısıyla eşlere yapılan kromozom analizinde kadın olguda 45,X[5]/46,XX[95] düşük mozaikliği görüldü. Olgunun mozaik Turner sendromu ile ilişkili herhangi bir bulgusu yoktu. Erkek olgu 46,XY olarak saptandı. Takipleri sırasında doğal yollarla oluşan G3A3 gebelik de 8. haftada FKA negatif olması nedeniyle sonlandırıldı ve kromozom analizi 47,XX,+16 olarak saptandı. Ailenin nondisjunction yatkınlığı olduğu düşünülerek yardımcı üreme teknikleri ve preimplantasyon genetik tarama (PGT) önerildi. Ailenin yardımcı üreme teknikleri yoluyla elde edilen 4 embriyosundan yapılan PGT analizinde ise kompleks kromozomal anomali saptanmıştı.

Kromozomal anomali saptanan bir abortus öyküsünün sonraki gebeliklerde riski artırıp arttırmadığı tartışmalı bir konudur. Fakat herhangi bir çiftte rekürren trizomi öyküsünün birkaç sebebi olabilir. Olasılık, trizomik gonadal mozaikizm veya mayotik hataya sebep olabilecek faktörlerin varlığı değerlendirilebilir. Trizomi riskini kesin olarak arttırdığı bilinen maternal yaş üzerinden yorum yapıldığında; azalan oosit rezervinin tetikleyici faktör olabileceği düşünülmektedir. Olgumuzda periferik kanda saptadığımız 45,X mozaikliği, oosit rezervini azaltarak tetikleyici faktör olabilir. Fakat yaş ilişkili X kromozomu kaybı da mozaikliğin altındaki neden olabilir. Son derece invaziv olması nedeniyle uygulanamayacak olan over biyopsisi bu hipotezi kanıtlamanın tek yoludur. Aileye ayrıntılı genetik danışma verilerek anksiyeteleri azaltılmaya çalışılmış, tüm gebeliklerinde prenatal tanı önerilmiş, preimplantasyon genetik taramanın avantajları ile kısıtlılıkları anlatılmıştır. Eşlerde mayotik hataya yol açma ihtimali olan diğer faktörlerin (rekombinasyon ilişkili gen mutasyonları, oosit-sperm gelişimini düzenleyen genler, toksik çevresel ajanlar...) değerlendirilmesi düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: ANÖPLOİDİ, ÇİFT TRİZOMİ, TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER, TEKRARLAYAN TRİZOMİ

S-006 - FAZLADAN KROMOZOM, FAZLADAN SEVGİ

Beyhan DURAK ARAS¹, Sevgi IŞIK¹, Ece Elif ÖCAL², Didem ARSLANTAŞ³,

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik AD., ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Halk Sağlığı AD. , ³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Halk Sağlığı AD.,

Down Sendromu (DS) her 700 canlı doğumda bir görülen, kromozom anomalisi nedeniyle meydana gelen genetik bir sendromdur. Klinik bulguları heterojenite göstermektedir. Down Sendromlu bireyler özel eğitimler ile toplumun etkin bir parçası olabilmektedirler. Çalışmamızda yaptığımız anket ile toplumun DS hakkındaki bilgi düzeyini ölçmeyi amaçladık.

21 Mart Dünya DS Farkındalık Günü'nde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniklerine başvuran, rastgele seçilmiş 18 yaş üstü bireyler ile sözlü onamları alınarak anket çalışması yapılmıştır.

Yaşları 18-81 arasında değişen (40.37±15.05), 163'ü (%57,6) kadın, 120'si (%42,7) erkek birey çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Olguların 117'si (%41,3) lisans ve üstü öğrenime, 75'i (%26,5) 51 ve üzeri yaşa sahip bireylerdir. Tüm olguların %89,8'i DS'nu daha önce duyduklarını belirtmişlerdir. Olguların %70'inin DS'lu bireylerin eğitim ile topluma kazandırılacaklarını bildikleri, %14,1'inin ise DS'lu bireylere karşı ön yargılı oldukları gözlenmiştir. Down Sendromu için prenatal tanı testlerinin varlığını bilmeleri açısından cinsiyetler, yaş grupları ve öğrenim durumlarına göre yapılan gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Kadın bireylerde erkeklere göre ve üniversite ve üzeri eğitim görmüş bireylerde prenatal tanı testlerini bilme sıklıkları daha fazla ($p<0,001$ ve $p<0,001$) olup, 51 yaş ve üzeri bireylerin bu testleri bilme sıklıklarının düşük olduğu ($p<0,0001$) saptanmıştır. İleri anne yaşının risk faktörü olduğunu ve trizomi 21 öyküsü olan ailelerde DS riskinin topluma göre daha yüksek olduğunu bilme sıklıkları açısından cinsiyet, yaş ve çalışma durumlarına göre önemli bir fark gözlenmemiş olup, üniversite ve üzeri eğitim gören bireylerde bu riskleri bilme sıklıklarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p=0,001$) belirlenmiştir.

Çalışmamız sonucunda üniversite ve üzeri öğrenim gören bireylerin prenatal tanı testleri, ileri anne yaşı ve trizomi 21 öyküsünün DS riskini arttırdığı konusundaki farkındalıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca prenatal tanı testlerinin varlığını bilme sıklığının genç nüfusta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Artık bilginin daha kolay ulaşılabilir olması ve sosyal medyanın etkisi ile genç nüfusta bu sıklığın arttığını düşünmekteyiz. Ancak toplumda görülme sıklığı yüksek genetik bir hastalık olan DS için toplumun tüm kesimlerinin farkındalıklarının yüksek olması medikal ve sosyal boyuttaki sorunların çözümünü kolaylaştırabilecektir. Böylelikle DS'lu bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesinin artırılması ve DS'lu bireylerin topluma kazandırılması söz konusu olacaktır. Sonuç olarak DS hakkında daha fazla farkındalık yaratacak eğitim programlarına ve sosyal projelere ihtiyaç olduğu görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: DOWN SENDROMU, ANKET, ESKİŞEHİR

S-007 - ALAGILLE SENDROMU VE GONADAL MOZAİSİZM

Merve SAKA GÜVENC¹,

¹Tepecik EAH Tıbbi Genetik ,

Bu olguda ailede mutasyon saptanmasa bile hasta çocuk öyküsü olan ailelerde gonadal mozaizim varlığının önemi ve prenatal tanının sonraki gebeliklerde mutlaka önerilmesi amaçlanmıştır.

Alagille sendromu (ALGS), sıklığı 1/30000 olarak bildirilen otozomal dominant kalıtılan multisistemik bir hastalıktır. ALGS JAG1 ve NOTCH2 genlerinde ki mutasyonlardan kaynaklanır. Sendromun 5 ana bulgusu kolestaz, kardiyak hastalık, iskelet anomalileri, okuler anomaliler ve karakteristik yüz görünümüdür. Kelebek vertebra, kolestaz bulguları olan kız çocuğunda yapılan JAG1 gen analizinde c.3164-3167delTAAG heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Ailenin bir sonraki gebeliği için prenatal tanı yapılmış ve aynı mutasyon tespit edilmiştir. Anne ve babada JAG1 geninde mutasyon saptanmamıştır. Analiz sonuçları ailede gonadal mozaizim olduğunu düşündürmektedir.

Ailenin ilk çocuğunda JAG1 gen analizinde c.3164-3167delTAAG heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Ailenin bir sonraki gebeliği için prenatal tanı yapılmış ve aynı mutasyon tespit edilmiştir. Anne ve babada JAG1 geninde mutasyon saptanmamıştır.

Analiz sonuçları ailede gonadal mozaizim olduğunu düşündürmektedir. ALG sendromunda bireylerin yaklaşık % 30-50'sinde kalıtsal bir patojen varyant vardır ve yaklaşık % 50-70'inde de novo patojenik varyant vardır. de novo patojenik varyantı olan bir çocuğun anne-babaları için, Alagille sendromuna sahip olan çocuk nüks riski, germline mozaizim olasılığı nedeniyle genel popülasyondan daha yüksektir. Etkilenen bir aile üyesindeki patojenik varyantın bilinmesi durumunda, gebelik riskinin artması nedeniyle doğum öncesi test yapılması önerilir.

ANAHTAR KELİMELER: PRENATAL TANI, ALAGILLE SENDROMU, JAG1 GENİ

S-008 - NON-İNVASİF PRENATAL TANI (NIPT)'DA MİKRODELESYON VE MİKRODUPLİKASYON SAPTANMIŞ OLAN 2 OLGUNUN YÖNETİMİ

Kadri Murat ERDOĞAN¹

¹Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi İzmir/ Türkiye ,

Noninvazif prenatal test (NIPT) sık görülen anöploidileri saptamak için etkin bir tarama aracı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, nadir kromozomal anormallikleri ve kopya sayısı değişikliklerinin tespitindeki kullanımı tartışmalıdır. Burada kliniğimize başvuran iki vaka ile NIPT'nin kopya sayısı değişiklikleri için kullanılabilirliği tartışılacaktır.

Olgu1: Dış merkezde NIPT'de dup (16p13.11-p12.3,4.04M)-M için risk saptanmış 17 haftalık gebe kliniğimize başvurdu. Ayrıntılı obstetrik USG ile değerlendirildi. Genetik danışma sonrası invazif prenatal tanı için amniyosentez yapıldı. Olgu 2: Dış merkezde NIPT'de del (10q25.2-q26.3, 22.30) için yüksek risk saptanmış, 19 haftalık gebe kliniğimize başvurdu. Ayrıntılı obstetrik USG ile değerlendirildi. Genetik danışma sonrası invazif prenatal tanı için amniyosentez yapıldı.

Olgu 1: Fetal mikroarray analizi normal olarak geldi. Maternal periferik kandan yapılan mikroarray analizinde arr[hg19] 16p13.11p12.3(15,450,289-18,770,811)x3 saptandı. Olgu 2: Fetal mikroarray analizi normal olarak geldi. Maternal mikroarray analizi sonucu arr[hg19] 3q26.1(162,521,296-162,831,325)x1 arr[hg19] 8q24.23(137,677,895-137,849,821)x0 saptandı ve normal olarak değerlendirildi.

NIPT'nin sık görülen anöploidilerde olduğu gibi kopya sayısı değişikliklerinin tarama testinde kullanımında etkin olacağı muhtemeldir. Ancak şu an için NIPT'nin kromozomal kopya sayısı değişiklikleri için kullanımı bir süre daha tartışılmalı görünmeye devam edecek gibi görünmektedir. Sonuç olarak, daha fazla bireyin yer aldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: NON-İNVASİF PRENATAL TANI, MİKRODELESYON, MİKRODUPLİKASYON, MİKROARRAY

S-009 - GEBELERDE NON İNVAZİV PRENATAL TESTİ (NIPT) SONUÇLARIMIZ

DURAN CANATAN¹, GÜLSÜM YAZICI¹, DUYGU GİZEM ÇELİK¹,

¹ANTALYA GENETİK TANI MERKEZİ,

Son yıllarda anne kanında bebeğin hücre dışı serbest fetal DNA denen genetik materyal gösterilmeye başlanmıştır. Hücre dışı serbest fetal DNA, hücre dışında olup küçük parçacıklar halindedir ve anne kanında serbest olarak dolaşmaktadır. Maternal kandaki hücre dışı serbest fetal DNA oranı, gebelik haftası ile artmakta ve 10. cu haftadan sonra genel olarak %13-20 arasında değişmektedir. Bu fetal genetik materyal parçalanmış plasenta hücrelerinden kaynaklanır ve sürekli olarak anne kanına salınır. Bu yöntem tarama testi olarak kabul edilmektedir ve genel olarak “ Girişimsel Olmayan Doğum Öncesi Tanı Testi veya Non-invasive prenatal test” (NIPT) olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışmada amacımız merkezimize ikili, üçlü veya dördü biyokimyasal tarama testi yaptırarak veya yaptırmadan gelen gebelerin NIPT tarama testi sonuçlarını sunmaktır.

Merkezimize beş yıl içinde,288 gebe NIPT tarama testi için başvurmuştu. Gebelerin yaş dağılımı 22-47 yıl ve yaş ortalaması 34.7±7.8 yıldır. Gebelik haftası dağılımı 9-27hafta arasında , ortalama 15.2 ±3.5hafta idi. 114 Gebe (%39.5) ikili, üçlü veya dördü tarama testi yaptırdıktan sonra, 174 gebe (%60.5) ise hiçbir test yaptırmadan başvurmuştu. Tüm gebelerden EDTA lı kan örnekleri alınarak NIPT testi için yurt dışına gönderildi. NIPT testinde Trizomi 21,18,13, X ve Y kromozomlarına bakıldı

Gebelerin 283’ünde (%98.3) trizomi ve gonadal anomali bulunmadı. Beş gebede (%1.7) sonuç pozitif. Bu beş gebenin üçünde Trizomi 21 (%1.04) birinde Trizomi 13 (%0.34) ve birinde XXY (%0.34) bulundu. Tarama yapılan 114 gebenin ikisinde (%1.75) Trizomi 21 pozitif bulunur iken, tarama yaptırmadan gelen 174 gebenin üçünde (%1.72) 1 Trizomi 21, 1 Trizomi 13 ve 1 XXY bulundu. Trizomi bulunan gebeleri yaşı 35 üzerinde idi. Amniosentez ile kromozom analizi yapılarak test konfirme edildi.

Tarama testi yaptırarak gelen tüm gebelerde bebeğin Trizomi olasılığı nedeni ile aşırı endişe ve korku vardı. Ancak %1.75 inde test pozitif bulundu. Bu nedenle tarama testleri tartışmalıdır. İkili, üçlü, dördü tarama testlerine gerek kalmadan, tüm gebelere özellikle otuz beş yaş üstü olanlara, gebeliğin 10.cu haftasından itibaren NIPT tarama testi önerilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: GEBE, NIPT

S-010 - ANOMALİLİ EBEVEYN KARYOTİPİNİN FETÜSTE OLASI FARKLI YANSIMASI

Arda KEKİLLİ¹, Tufan ÇANKAYA¹,

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Dokuz Eylül Üniversitesi,

Fetüste görülen kromozom anomalileri genellikle ebeveyn karyotipi ile uyumlu olmakla birlikte bir diğer alternatif de-novo olarak ortaya çıkmasıdır. Burada ebeveynde görülen karyotip anomalisinin fetüste görülen farklı yansımalarının klasik sitogenetik bilgilerimiz ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Yirmi dokuz yaşında önceden primer infertilite tanısı bulunan olgu, in vitro fertilizasyon (IVF) sonucu oluşan, G1P0A0, 16 haftalık gebelik ile takip edilmektedir. Yapılan abdominal ultrasonografide ikiz eşi tekinde ense kalınlığının 3.7 mm olduğu tespit edilmiştir. Amniyosentez örnekleri her iki fetüsten alınmıştır. Örnekler kantitatif floresan PCR (QF-PCR) ve sitogenetik analiz ile incelenmiştir. Yardımcı üreme teknikleri ile gebe olduğu için kimerizm analizi ile ebeveynlik doğrulanmıştır. Saptanılan kromozomal anomali neticesinde ebeveynlerden periferik kandan kromozom analizi çalışılmıştır.

Her iki ikiz eşinde QF-PCR yöntemiyle bakılan beş ayrı kromozoma ait “marker”larda (13,18,21,X ve Y kromozomlarına ait) herhangi bir anormal bulgu gözlemlenmemiştir. NT kalınlığına sahip ikiz eşine yapılan karyotip analizinde 46,XX,t(7;14)(q11.2;q11.2) saptanmıştır. Diğer ikiz eşinin sitogenetik analizinin normal olduğu gözlemlenmiştir. Ebeveyn karyotip analizinde paternal 46,XY,t(14;21)(q11.2;q11.2) olduğu saptanmış, anne karyotipi normal bulunmuştur. Doğum sonrası yapılan fizik muayenede her iki ikizde herhangi bir “major” anomali saptanmamıştır.

Sunulan olgu ile sitogenetik anomalilerin alternatif kalımları olabileceği gösterilmiştir. Bu durum sadece olasılık açısından muhtemel bir durum olabileceği gibi kromozomların belirli bölgelerden kırılmaya yatkın olabileceğini ve kırılan bölgenin tekrar kırılmaya yatkın olabileceğini de gösterebilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: KROMOZOMAL ANOMALİ, AMNİYOSENTEZ, ALTERNATİF KALITIM, TRANSLOKASYON, PRENATAL TANI

S-011 - MİSSENS MUTANTLARIN İŞLEVSEL İNCELEMESİNDE HESAPSAL BİYOLOJİNİN KATKISI ÜZERİNE: VAKA TEMELLİ GENEL BİR BAKIŞ

Kerem TERALI¹, Şehime G. TEMEL²

¹ TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ, TIP FAKÜLTESİ, YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTE, ² TIP GENELLERİ BÖLÜMÜ, TIP FAKÜLTESİ, ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

İnsan genlerinde eş anlamlı olmayan tek nükleotid polimorfizmleri, mutant protein yapılarının bulunmamasından dolayı patobiyolojik bazın net olamayacağı fenotiplerle sonuçlanabilir. Protein bilimindeki birleştirici temalardan biri, işlevin, yapıya göre sıralamaya göre daha yüksek düzeyde korelasyon göstermesidir. Dolayısıyla protein yapıları, genetik çeşitliliği insan hastalığına potansiyel olarak bağlayan “moleküler fenotipler” olarak düşünülebilir. Hatalı mutantların yapısının ve işlevinin deneysel olarak incelenmesi, zaman alıcı ve düşük maliyetli bir iştir. Böyle bir araştırma, vahşi tip proteinlerde amino asit ornatımlarının modellenmesine izin veren ve aynı zamanda metal iyonları dahil olmak üzere mutant proteinlerin bağlanma partnerleriyle etkileşimlerinin analiz edilmesine yardımcı olan çeşitli silis aletlerinin kullanılmasıyla da kolaylaştırılabilir ,

Burada kendi tecrübelerimize göre, akondroplazi, Marfan sendromu ve Treacher – Collins sendromu gibi otozomal dominant bozuklukları olan üç klinik olgu sunulmaktadır. Her durumda tek genetik değişim, hastalık fenotipinden sorumlu gende eş anlamlı olmayan tek nükleotid polimorfizmdir (akondroplazi için FGFR3'te c.1138G> A [p.G380R]; c.7828G> C [p.E2610Q] Marfan sendromu için FBN1 ve Treacher – Collins sendromu için POLR1D'de c.299T> C [p.L100P]).

İlk olarak, insan sağlığına ilgi duyulan vahşi tip proteinlerin önceden belirlenmiş rolleri kısaca açıklanmıştır. Daha sonra, mutant muadillerine karşılık gelen üç boyutlu modeller oluşturmak için gereken adımlar, araçlar ve teknikler (bütün proteinler veya bunların alanları) açıklanmaktadır. Son olarak, yukarıda bahsedilen bağ dokusu hastalıklarının altında yatan moleküler mekanizmaları daha iyi anlamak için öngörülen modellerin kullanımı tartışılmıştır.

Çalışmalarımız, patojenik yanlış mutasyonların yapısal sonuçlarına dair yeni görüşler sağlar ve in vitro ve / veya in vivo türden daha fazla araştırmanın rasyonel tasarımına izin verir.

ANAHTAR KELİMELEER: BİLGİSAYAR BİYOLOJİSİ, MİSANS SÖZLEŞMESİ, AKONDROPLAZYA, MARFAN SENDROMU, HAZIRLIK

S-012 - MAKİNE ÖĞRENME YÖNTEMLERİ İLE KOPYA SAYISI VARYASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; KAVRAM ISPATI

Erhan PARILTAY¹, Aslı ECE SOLMAZ¹,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD,

Kopya sayısı varyasyonları (CNV) genomik yapısal varyasyonlarının oldukça sık görülen formlarından biridir. CNV'ler FISH, microarray, masif paralel sekanslama gibi yöntemlerin kullanımı ile daha yaygın olarak tespit edilmeye başlanılmıştır. Başta büyüme gelişme geriliği olmak üzere birçok klinik tablo ile ilişkilendirilmiş olmalarına rağmen sağlıklı bireylerde de oldukça sık rastlanırlar. Bunun yanında bireyde tespit edilen varyasyonların klinik yorumu güçlükler içermektedir. Veri tabanlarında bulunmayan ve ilk kez tespit edilen değişikliklerin değerlendirilmesinde CNV'nin kalıtılmış veya de-novo olması önem taşımaktadır. Ancak yine de önemli bir CNV grubu etkisi bilinmeyen olarak tanımlanmaktadır. Makine öğrenme ya da yapay zeka teorileri eskiye dayansa da son yıllarda veri işleme imkanlarının artması ile tekrar önem kazanmıştır. Başta büyük veri setleri olmak üzere birçok kompleks durumda kullanım alanı bulmaktadır. Bu çalışmada makine öğrenme yöntemleri kullanılarak kopya sayısı varyasyonlarının klinik yorumuna ulaşılabilirliğin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada dbVar veri tabanında bulunan ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays consortium) veri seti kullanılmıştır. Bu veri setindeki klinik veri etiketi bulunan 11989 varyant bilgisi kullanılmıştır. Veriler, Microsoft Azure Machine Learning Studio ile bulut hesaplama teknolojisi kullanılarak analiz edilmiştir. Veri setinin yüzde yetmiş eğitim seti olarak kullanılırken yüzde otuzu test verisi olarak kullanılmıştır. Eğitim modeli olarak farklı algoritmalar denenmiş ve çok sınıflı karar ormanı en yüksek veri keskinliğine ulaşmıştır.

Makine öğrenme analizi sonucunda toplamda %89.241 ve ortalamada %96.4137 doğruluğa ulaşılmıştır. Patojenik olarak tarif edilen örnekler %93.2 oranında patolojik %5.6 belirsiz etki, %1.2 benign olarak işaretlenirken, benign örnekler ise %90.3 oranında benign, %5.3 patojenik ve %4.4 belirsiz etki olarak işaretlenmişlerdir.

Bu çalışma daha geniş ölçekli yapılması planlanan kopya sayısı varyasyonlarının makine öğrenme yöntemi kullanılarak analiz ve klinik yorumlanmasına dair çalışmanın ilk basamağını oluşturmaktadır. Temel olarak iyi düzenlenmiş ve seçilmiş bir veri grubunda analizin çalışma başarısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mevcut veri grubu klinik kullanım ve genomun tamamı için analiz yapmaya yeterli değildir. Daha büyük veri setleri ve sağlıklı popülasyon verilerinin eklenmesi ile veri keskinliğinin artırılması planlanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: KOPYA SAYISI VARYASYONLARI, MAKİNE ÖĞRENME, VERİ MADENCİLİĞİ

S-013 - TÜM EKZOM DİZİLEMEİNİN ZAYIF NOKTALARI

Gven TOKSOY¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,

Tüm ekzom dizileme (TED), Tıbbi Genetik çalışmalarında patojenik varyant saptama ve ilişkili gen tanımlama amacı ile her geçen gün daha sıklıkla uygulanmaya başlamıştır. Klinik genetikte tanıya olan katkısının olgu gruplarına baēlı olarak %10 ile %60 arasında olduēu bildirilmektedir. TED ile mutasyon saptanmamasında biyolojik (dokusal mozaisizm), tekniēin doēal limitler (derin intronik, regülatör ve intergenik bölgelerin kapsanmaması, büyük boyutlu translokasyon, delesyon ve duplikasyonlar, UPD vd) ve yöntem içerikli sorunlar etkin rol oynamaktadır. Bu çalışmada, patojenik varyant saptanmayan TED örneklerindeki olası teknik ve yöntemsel kısıtlılıklar, uygulamanın başı olan kütüphane hazırlıēından sonuç aşamasına kadar geçen süreç için araştırıldı ve ideal bir algoritma belirlenmeye çalışıldı.

En başta gelen sorunlar kapsanmayan ekzonik bölgeler, yetersiz tekrar sayısı, varyant aēırma parametrelerinin karşılanmaması olarak belirlendi.

TED incelemesinde mutasyon saptanmayan örneklerde test verilerinin özellikle bu açılardan tekrar deēerlendirilmesi önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: TÜM EKZOM DİZİLEME, YENİ NESİL DİZİLEME, BİYOİNFORMATİK ANALİZ

S-014 - UORF OLUŞTURAN 5'UTR YERLEŞİMLİ VARYANTLARIN VE OLASI PATOJENİTE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİNİN IN SILICO ANALİZİ

Cağrı GÜLEC¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

5'UTR, bir mRNA'nın protein kodlamasına katılan kısmının önünde yer alan ve kodlamaya katılmayan bölgeyi tanımlar. Proteinin kodlamasına katılmasalar da, 5'UTR'lerin, açık okuma çerçevesi (uORF) barındırabildikleri ve translasyon ile bağımsız küçük peptidler kodlayabildiği bilinmektedir. Translasyona uğramaları durumunda uORF'lerin, mRNA tarafından kodlanan esas proteinin translasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle 5'UTR'de bulunan varyantlar yeni bir uORF oluşturarak veya önceden var olan bir uORF'nin kaybına neden olarak patojenik özellik kazanabilir. Bu çalışmada, 5'UTR yerleşimli bilinen ve hipotetik varyantların oluşturabileceği uORF'leri tanımlamayı ve belirli özelliklerinin patojenik olma olasılığı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla, bilinen varyantların patojenite göstergelerinden biri olarak kabul edilen minör allel frekans (MAF) değerleri ve bu varyantlar nedeniyle ortaya çıkan uORF'lerin uzunluğu, başlangıç ve sonlanma konumları gibi bazı özellikleri değerlendirdik.

Bilinen transkriptlerin 5'UTR'lerine ait diziler ve varyant bilgileri Biomart ile elde edildi. Python 3.2 ile 5'UTR'lerin, her bir bazı diğer üç bazla değiştirilerek hipotetik varyantlar oluşturuldu ve bu hipotetik değişim sonucu ortaya çıkan potansiyel uORF'ler belirlendi. Potansiyel uORF oluşturan 5'UTR varyantlarının bilinen varyantlarla karşılaştırılması Galaxy platformunda gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler RStudio ile yapıldı.

Baz değişimi yoluyla, 14.979 gende uORF oluşturan 840.318 hipotetik varyant elde edildi. Bu varyantlardan 3.610 gende bulunan 41.639 tanesinin (yaklaşık % 5), SNP veri tabanında bilinen varyant olarak kayıtlı olduğu belirlendi. Hastalık ilişkisi göz önüne alındığında, 3.610 genden 800 tanesinin (yaklaşık % 22) MIM genleri arasında yer aldığı görüldü. Verilerin istatistik analizi sonucunda, uORF'lerin sonlanma kodonları ile esas ORF'nin başlama kodonu arasındaki mesafenin, MAF değeri 0,01'den küçük olan varyantlarda, MAF değeri 0,01'den büyük olan varyantlara göre daha geniş bir dağılım gösterdiği belirlendi (p=0,0001).

Devam eden çalışmamızın ön verileri, uORF oluşturan varyantların konumu ve oluşan uORF'nin uzunluğundan çok, uORF'nin sonlandığı nokta ile esas ORF arasındaki uzaklığın patojenite açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın tamamlandıktan sonraki sonuçlarının, benzer başka çalışmaların sonuçları ile birlikte, 5'UTR'lerde özellikle yeni nesil dizileme yöntemi ile sıklıkla saptanan, ancak kolayca yorumlanamayan yeni varyantların patojenitesinin daha doğru bir şekilde öngörülmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KODLANMAYAN VARYANTLAR, UTR, TRANSLASYON

S-015 - ZİHİNSEL ÖĞRENME YETERSİZLİĞİNİN EŞLİK ETTİĞİ MİKROSEFALİ OLGULARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME UYGULAMALARI

Sevcan MERCAN¹, Barış SALMAN², Nihan Hande AKÇAKAYA², Sibel A UGUR İSERİ³,

¹A)kafkas Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi B) İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, ²İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü , ³İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü ,

Zihinsel öğrenme yetersizliği 18 yaşına kadar ortaya çıkan bireyin zihinsel işlevleri ile kavramsal, sosyal ve pratik uyum becerilerinin anlamlı olarak sınırlı olması durumudur. Mikrosefali ise yaş ve cinsiyet skalasına göre hesaplanan baş çevresi ölçümünün anlamlı oranda düşük olmasıdır. Mikrosefali izole olabileceği gibi zihinsel öğrenme yetersizliği, gelişim geriliği, görme, işitme ve hareket bozuklukları ve epilepsi ile birlikte de gözlenir. Bu fenotip genetik bileşenleri olduğu kadar gebelikte maruz kalınan virüs ve kimyasallar ile yetersiz beslenme gibi pek çok çevresel etmene de bağlı olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu projede, ebeveynleri akraba olan ve zihinsel öğrenme yetersizliğinin eşlik ettiği mikrosefali tanısı almış hasta bireylerde tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing; WES) yöntemi ile ilişkili gen varyantları araştırılmıştır.

Bu bağlamda hasta ve sağlıklı aile bireylerinin periferik kan örnekleri toplanmış ve genomik DNA izolasyonları yapılmıştır. Sadece hasta bireylerde WES yapılarak ham genom verileri elde edilmiştir. Laboratuvarımızda geliştirilmiş biyoinformatik analiz süreçleri ile veri analizi gerçekleştirilmiştir. Anotasyonunu sağladığımız ekzom verisi uygun kalıtım modeli ile allel frekans filtreleri kullanılarak beş basamaklı olarak nadir hastalık varyantlarının tespitine yönelik analiz edilmiştir. İlk olarak veri datasında, hastaların fenotipi ile de uyumlu olduğu düşünülen bilinen otozomal resesif primer mikrosefali genleri araştırılmıştır. Ardından, resesif kalıtım modeline göre homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyantlar, X-kromozomuna bağlı kalıtım modeline göre özellikle erkek olgularda resesif hemizigot varyantlar ve dominant kalıtım modeline göre heterozigot varyantlar araştırılmıştır. Heterozigot varyant analizinde özellikle varyantın de novo veya bir ebeveynin bu varyant açısından mozaik olmasına öncelik verilmiştir.

Sonuç olarak 2,5 yaşındaki kız hastada AP4M1 geninde homozigot nonsense varyasyon, 11 yaşındaki farklı bir kız hastada ise TRIO geninde heterozigot missense varyasyon tespit edilmiştir. Dismorfik bulguları ön planda seyreden erkek hastada SOX11 geninde heterozigot missense varyasyon tespit edilirken 10 yaşındaki kız hastada ise WDR62 geni homozigot nonsense varyasyon bulunmuştur. Tüm ekzom dizileme neticesinde elde edilen hastalık ilişkili olası varyantların konfirmasyonu ve ailesel segregasyon Sanger dizilemeyle gerçekleştirilmiştir.

WES yönteminin etkinliğini, fenotiple doğru olarak ilişkilendirilmiş hastaların ve aile bireylerinin varlığı, hastalığın kalıtım modelinin bilinmesi, hastalığın şiddeti ve varyantın

toplumdaki frekansı artırmaktadır. Bu bileşenler dikkate alınarak yapılan çok boyutlu analizlerle olası patojenik varyantların tespiti büyük oranda sağlanabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: WES MICROCEPHALY MENTAL LEARNIN ABILITY

S-016 - MİRNA EKSPRESYON PROFİLLEME ÇALIŞMALARINA META-ANALİZ YAKLAŞIMI

Elif PALA¹, Tuba DENKÇEKEN²,

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., Gaziantep, ²SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., Gaziantep,

Meta-analiz; aynı konuda farklı yer, zaman ve merkezlerde yapılmış olan araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeye yardımcı bir yöntemdir. Bu yöntem hastalıkların tanısını ve gidişatını öngörebilecek ayrıca tedavisine katkı sağlayabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesini mümkün kılmaktadır. miRNA'lar ile ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarının sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu doğrultuda amacımız miRNA ve meta-analiz çalışan araştırmacılara zaman kazandıracak kolaylaştırıcı bazı programlar sunmaktır.

Meta-analiz çalışmalarının en çok zaman alan kısmı ön filtreleme aşamasıdır. Bu işlemin sonucunda binlerce çalışma elde edilebildiğinden araştırmacılar çeşitli elektronik ve manuel yöntemler kullanmaktadır. Rayyan, özetlerin ve başlıkların ilk taramasını hızlandırmak için geliştirilen kullanımı kolay, ücretsiz bir programdır. Program sayesinde filtrelemede esas olan; araştırmanın tipi, dili ve duplike olup olmadığının tespiti de kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir. Makine öğrenme işlevi sayesinde seçim kalıbınıza dayalı etiketler için önerilerde bulunmakta, dâhil/hariç etmeyi kriterlerinizden öğrenmekte ve dâhil etmeniz gerektiğini düşündüğü makalelere bir değerlendirme sunmaktadır. miRNA profillemeye çalışmalarında teknolojik platformların farklılığı, küçük örneklem büyüklüğü, yeni miRNA'ların devam eden keşfi, veri analizi için farklı yöntemlerin kullanılması gibi nedenlerden dolayı tutarsızlıklar bulunabilmektedir. Gen ifadesi meta-analizleri için tercih edilen yöntem, ham veri setlerinin birleştirilmesidir ancak bunların kaynaklarda bulunmamasından dolayı pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle öncelikli yaklaşım farklı ifadenmiş miRNA'ların listelerini ilgili çalışmalardan toplamaktır. Ücretsiz R Studio programında paket olarak bulunan Robust Rank Aggregation (RRA), birkaç sıralı gen listelerinin kümelenmesi için çalışmalarda verilen p değerleri üzerinden olasılık modeli kullanan ve sıralamada tüm elementlerin anlamlı olasılık hesaplamalarını kolaylaştıran özel olarak tasarlanmış bir metottur. miRNA'lar gelişimi sırasında veri tabanına eklenebilmekte, silinebilmekte veya isimleri değişebilmektedir. Bu nedenle en sık kullanılan veri tabanı olan MiRBase sürümlerindeki miRNA isimlerinde tutarsızlıklar ve araştırmalarda çakışmalar olabilmektedir. Meta-analiz gibi büyük miRNA setleri ile yapılan çalışmalarda tespit edilen miRNA'ların isimleri standardize edilerek güncellenmelidir. miRNAmeConverter, R Studio programındaki Bioconductor paketinde bulunan ve özellikle büyük miRNA setleri ile yapılan çalışmalarda, miRNA isimlerini güncel haline çevirmek için kullanılan halka açık, ücretsiz tek araçtır.

miRNA meta-analiz çalışmalarında Rayyan incelenecek olan çalışmaları filtrelemede, RRA istatistiksel analizde, miRNAmeConverter ise miRNA isimlerini güncellemede kullanılabilir uygulamalardır.

Rayyan, RRA ve miRNAmeConverter, zaman kazandırıcı, kolay ve araştırmacının yükünü önemli derecede hafifletme potansiyeline sahip olmasından dolayı kullanımını önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: MİRNA, META-ANALİZ, R STUDIO

S-017 - TRANSKRİPTOM VE YOLAK ANALİZİ KULLANARAK GLİOBLASTOMANIN MOLEKÜLER TEMELİNİN ARAŞTIRILMASI

Didem SEVEN¹, Arif EKİCİ², Altay SENCER³, Andre REIS², Nur BUYRU¹,

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ABD, ²FRIEDRICH ALEXANDER UNIVERSITY INSTITUTE OF HUMAN GENETIC, ³İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRURJİ ABD,

Ortalama sağ kalım süresi yaklaşık 12 ay olan glioblastoma merkezi sinir sistemi tümörleri arasında en agresif ve en yaygın olanıdır. Glioblastomanın sebebi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, insan sitomegalovirüs enfeksiyonu, iyonize ışınlar, petrokimyasal maddeler, lastik maddesine maruz kalmanın risk artışına neden olduğu bildirilmiştir. Temel kanser yolları glioblastomada da değişim gösterse de, glioblastoma için özel bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu çalışmada, glioblastomaya moleküler olarak daha detaylı bir bakış sağlayabilmek için, RNA dizileme ile farklı ifade edilen genleri saptamayı amaçladık.

Tümör ve tümöre komşu olan normal beyin dokusu ameliyat sırasında taze olarak İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji AD'da gerçekleşen cerrahi operasyonlarda alınmış, tümör ve normal doku değerlendirmesi Patoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. RNA izolasyonu ve cDNA çevriminin ardından yeni nesil dizileme yapılacak 12 çift örneğin kütüphaneleri Ampliseq Transcriptome Human Gene Expression Kit ile oluşturulmuştur. Emülsiyon PCR Ion One Touch System ile gerçekleştirilirken, dizilemede Ion S5 dizileme sistemi kullanılmıştır. Doğrulama işlemi 26 çift örnekte RT PCR yöntemi ile Quant Studio Cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Principal Component Analizi sonucuna göre RNA dizilemesi gerçekleşen 12 çift örneğin 3 çifti tümör- normal dokunun birbirine yakınlık göstermesi nedeniyle dışlanarak analize 9 çift örnek ile devam edilmiştir. 9 çiftin Dseq analizi sonucu, 3062 anlamlı farklılaşmış ifade gösteren gen ($p < 0,001$), Ingenuity Pathway Analiz kullanılarak incelenmiştir. IPA ile üst düzenleyiciler ve en çok değişiklik gösteren hedef genler, yollar tespit edilmiştir. Beyin dokusunda veya tümörde görevli olabilecek üst düzenleyici/ hedef genler ve teknik doğrulama için seçilen 54 gen, RT PCR ile çalışılmıştır. Pearson Korelasyon analizinde yeni nesil dizileme ile gerçek zamanlı PZR'de çalışılan genlerin uyumlu olduğu gözlenmiştir (0,88).

Glioblastomada en çok değişim gösteren yollar arasında, Aksonal Rehberli Sinyal İletim Yolu, GABA ve Glutamat reseptör sinyal iletim yolları bulunmaktadır. Bu yolların yanı sıra, Tümör oluşumunda önemli etkiye sahip ERBB2, TGFB1 gibi temel düzenleyicilerin ifadesi değişmiştir. Glioblastoma oluşumunda etkili olabilecek ve literatürde daha önceden belirtilmemiş olan MED1, ACER3 gibi düzenleyicilerin ifade değişimlerinin yanında hedef genlerden FAM180A ve DMBX1 genlerinin ifadesi artmıştır, KCNV1 geninin ise azalmıştır. İfadesi değişen ve çalışmamızda tespit edilen genlerin bir biyobelirteç aday olabileceğini ve fonksiyonel çalışmalarla bu genlerin doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: GLİOBLASTOMA, RNASEQ, DÜZENLEYİCİ GEN

**S-018 - KALITSAL METABOLİK HASTALIĞI OLAN BİR AİLEDE SNP
MİKROARRAY YÖNTEMİ İLE ADAY GEN LOKUSUNUN HARİTALANMASI VE
C19ORF70 GEN MUTASYONUNUN SAPTANMASI**

**MERVE EKŞİ¹, RIZA KÖKSAL ÖZGÜL², ALİ DURSUN², DİDEM YÜCEL
YILMAZ²,**

¹Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ;Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma B.D , Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.B.D, Ankara,Turkey, ²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ;Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma B.D ,

Bu çalışmada kompleks fenotip sergileyen, ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapılmış ve metabolik hastalığı olan bir ailede genomboyu genotiplendirme ve homozigotluk haritalaması analizleri ile hastalıktan sorumlu gen lokusunun bulunması ve belirlenen aday gende hastalık nedeni olan mutasyonun saptanması hedeflenmiştir. Ailede yer alan iki hasta kardeşin belirgin klinik bulguları mikrosefali, pontoserebellar hipoplazi, hepatopati, 3-metil glutakonik asiduri, laktik asidoz ve dismorfik bulgular şeklindedir.

Çalışma kapsamında birinci derece akraba evliliği olan bir ailede, iki hasta kardeş, anne ve babanın yer aldığı toplam dört birey için Affymetrix 250K SNP çip teknolojisi kullanılarak genom boyu genotiplendirme yapılmıştır. Affymetrix GTYPE programı tarafından oluşturulan genotip dosyaları VIGENOS programına aktarılarak tüm aile bireyleri için genom boyu analiz yapılmıştır. Mutasyon taraması için otomatik DNA dizi analiz yöntemi kullanılmıştır.

Otozomal çekinik kalıtım modeli esas alınarak yapılan haplotip analizleri sonucunda, etkilenmiş çocuklarda homozigotluk gösteren ve 5Mb'dan büyük 4 farklı kromozom bölgesi saptanmıştır. Bu homozigot bölgelerde yer alan aday genler, hastaların klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde 19. kromozomda yer alan C19orf70 geninin hastalıkla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. C19orf70 geni DNA dizi analizi ile incelendiğinde, IVS3-2A>G splaying mutasyonu hasta bireylerde homozigot, anne ve babada ise heterozigot olarak saptanmıştır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda QIL1 proteinini kodlayan C19orf70 genindeki IVS3-2A>G mutasyonunun psikomotor retardasyon ile uyumlu ağır mitokondriyal ensefalopati, hepatopati, 3-metil glutakonik asidüri, laktik asidoz ve kas güçsüzlüğüne neden olduğu bildirilmiştir. MICOS (Mitochondrial Contact Site and Cristae Organizing System) kompleks proteinlerinden biri olan QIL1 proteini MICOS kompleks stabilitesi için çok önemlidir. Mitokondriyal hastalıklar tanı, izlem, tedavi ve patogenez açısından pek çok bilinmezi barındıran nadir hastalıkların başında gelmektedir. Bu çalışmada SNP çipleri kullanılarak homozigotluk haritalaması yöntemi ile hastalıktan sorumlu gen lokusu belirlenerek, MICOS kompleksinde yer alan hastalıktan sorumlu C19orf70 geninde bulunan patojenik mutasyon başarılı bir şekilde gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: KALITSAL METABOLİK HASTALIK, SNP MİKROARRAY, GENETİK HARİTALAMA, C19ORF70, MICOS

S-019 - MYOTONİK DİSTROFİ TİP 1 TANISINDA KOLAY VE ETKİLİ BİR YÖNTEM OLARAK DTP-PCR KULLANIMI

BERK ÖZYILMAZ¹

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ,

Miyotonik Distrofi Tip I (DM1), “dystrophia myotonica-protein kinase” (DMPK) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir üçlünükleotid tekrar hastalığıdır. Genin 15. Ekzonunun 3’ UTR’ sine denk gelen bölgedeki CTG üçlü nükleotidlerinin tekrar artışı, DMPK geninde mRNA düzeyinde değişikliklere sebep olur, bu da anormal “splicing” ile sonuçlanır. Anormal splicing DM1 hastalarındaki temel bulgular olan miyotoni ve enderin düzensizliklere sebep olur. Artmış CTG üçlü nükleotidlerinin kromatin yapısında ve komşu genlerde epigenetik değişikliklere de yol açtığı gösterilmiştir. Hastalık klinik olarak diğer nöromusküler hastalıklarla benzer özellikler gösterdiğinden ve premutasyon taşıyıcılarının saptanması, genetik danışma açısından önemli olduğundan, hastalığın moleküler genetik tanısı ayrıca önem arz etmektedir. GC nükleotidlerinden zengin DNA bölgelerinin PCR’ da amplifikasyonu güç olduğundan DM1 tanısı günümüzde geleneksel olarak Southern blot analizi ile yapılmaktadır. Southern blot analizi ise, tecrübe, yüksek oranda iş gücü ve çok miktarda DNA gerektiren bir yöntemdir, bu nedenle rutin analiz ve tarama yaklaşımları için uygun değildir. Bu çalışmada bölümümüze Miyotonik Distrofi Tip I klinik tanısıyla yönlendirilen 94 hastanın "Direct Triplet-Primed PCR” (dTP-PCR) yöntemi ile analizinin sonuçları sunulmaktadır.

Bölümümüzde DM1 klinik tanısıyla yönlendirilen hastalarda rutin olarak dTP-PCR analizi uygulanmaktadır. Bu yöntem fragman analizi yöntemini temel alan, kapiller elektroforez cihazının kullanıldığı kolay ve etkili bir yöntemdir.

Rutin olarak analiz edilen 94 hastanın 50’ sinde (%53) DMPK geninde iki allelden birinde 180 üzerinde CTG tekrar artışı saptanmıştır.

DM1 hastalığının moleküler genetik tanısı hem hastadaki nöromusküler hastalık etyolojisinin belirlenmesi ve ortaya çıkabilecek diğer bulguların öngörülebilmesi açısından, hem de premutasyon taşıyıcılarının belirlenip, sonraki nesilde “full penetran” hasta bireylerin ortaya çıkmasının önlenmesi açısından önemlidir. Tanı ve tarama amaçlı kullanımda zahmetli ve özel şartlar gerektiren Souther Blot analizi yerine, basit, az maliyetli ve özel bir altyapı gerektirmeyen dTP-PCR yönteminin kullanımını önermekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: DMPK, DTP-PCR, MYOTONİK, DİSTROFİ

S-020 - MENTAL RETARDASYON VE/VEYA MULTİPL KONJENİTAL ANOMALİ'Lİ OLGULARIN YENİ NESİL DİZİLEME TEKNİĞİ İLE GENETİK ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Hasan TAŞLIDERE¹, Ahmet Okay ÇAĞLAYAN², Murat GÜNEL³, Tahir ATİK⁴,
Ferda ÖZKINAY⁴, Özgür ÇOĞULU⁴, Asude DURMAZ⁴,**

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²İstanbul Bilim Üniversitesi, ³Yale Üniversitesi, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Mental retardasyon (MR) zekayı etkileyen tüm yeteneklerin kaybı ve ilerlememesi sonucu oluşan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamasının anlamlı derecede altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Günümüzde MR yerine intellectual disability (ID) terimi kullanılmaya başlanmıştır. ID yaklaşık olarak popülasyonun %1-3 'ünü etkilemektedir.

Bu çalışmada genetik bir sebepten olduğu tahmin edilen tanısı konulamamış ID ve/veya multipl konjenital anomalisi olan 8 olgu yeni nesil dizileme tekniği ile araştırılmıştır.

Çalışmada 3 tanesi X'e bağlı kalıtım paterni, 1 tanesi otozomal resesif kalıtım paterni gösteren toplamda 4 olguda (%50) tanı konulmuştur. Olgularda bulunan mutasyonlar IQSEC2 (p.Val900Ile), PLAG2G6 (p.Leu542Phe), AGTR2 (p.Tyr189X), FRMPD4 (p.Asp1033Asn) genlerinde bulunmuştur. Tanı konulan olgularda saptanan mutasyonların hepsi ilk defa çalışmamızda saptanmıştır. Ayrıca rastlantısal olarak 2 olgu ve ebeveynlerinde ACMG tarafından bildirilmesi önerilen genlerden 2 tanesinde (PMS2 ve MSH2) mutasyon saptanmıştır.

Bu çalışma, ülkemizde tanısı konulamamış ID ve/veya multipl konjenital anomalisi olan olguların yeni nesil dizileme ile etiyojilerini aydınlatmaya çalışılmıştır. Olgulardaki genetik etiyojisinin aydınlatılması, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesine ve sağlıklı nesillerin yetişmesine katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ, MULTİPL KONJENİTAL ANOMALİ, MENTAL RETARDASYON, MUTASYON

S-021 - KLİNİK TANIDA YENİ NESİL DİZİLEMENİN ÖNEMİ

ALPER HAN CEBİ¹

¹KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD,

Yeni nesil dizilemenin birden fazla gen mutasyonuna bağlı ortaya çıkan klinik olgularda tanıya olan desteğini ortaya koymak.

17 yaşında erkek hasta sık akciğer enfeksiyonu geçirmesi, gelişme geriliği ve kardeş ölüm öyküsü nedeni ile polikliniğimize geldi. Hastanın öyküsünde anne babasının teyze çocukları olduğu, 2 kardeşinin 1 yaş içerisinde vefat ettiği, amcası ve teyzesinin birbiri ile evli olduğu ve bu evlilikten 8 çocuklarının olduğu. 6 çocuğun 1 yaş içerisinde vefat ettiği 1 kuzenin nötropeni nedeni ile takip edildiği öğrenilmiştir.

Sistemik muayenesinde gelişme geriliği mevcut olan hastanın 2 yaşında iken sol üst akciğer lob operasyonu olduğu toraks bt: sol ac alt lobda ,sağ ac orta lob ve sağ ac alt lobda ,sol ac alt lobda daha belirgin kalın duvarlı bazılarının içerisinde sekresyonlar da bulunan enfekte bronşiektaziler izlenmektedir. Beyin mrg: posterior fossada ve interhemisferik fissürde araknoid kistler, hafif ventrikülomegali, bilateral mikrooftalmi

Hastanın kromozom analiz ve array cgh sonuçları normal olarak değerlendirildi. Yapılan tüm ekzom sekanslama sonucu mikroftalmiye neden olan prss56 geninde c.571g>t(p.d191y) homozigot, respiratuvar sistemde ve beyin ependiminde silia motilitesinde görevli mcıdas geninde c.904c>t(p.r302w) homozigot ve nötropeniye yol açan cd40 geninde c.779c>t(p.p260l) homozigot değişiklikleri tespit ettik. Anne ve baba her üç gen için heterozigot taşıyıcı iken nötropeni nedeni ile takip edilen kuzen cd40 geni için homozigot aynı değişikliği taşımaktaydı.

ANAHTAR KELİMELEER: KLİNİK TANI, YENİ NESİL DİZİLEME

S-022 - NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUĞU OLAN OLGULARDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE SAPTANAN OCLN GEN VARYANTLARI

Tülay ÖNCÜ ÖNER¹, Aycan ÜNALP², Erhan BAYRAM³, Semra Hız KURUL⁴, İsmail KAYTAN², Sultan CİNGÖZ¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bölümü, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına,

Tüm ekzom dizileme (WES), nörogelişimsel bozuklukların (NDD) genetik nedenlerini tanımlamak için kullanılan güçlü bir yöntemdir. Kromozom 5'in uzun kolunda yer alan OCLN geni, dokuz ekzon'a ek olarak alternatif bir ekzon içermektedir. OCLN, sıkı bağlantı paraselüler permeabilite bariyerinin sitokinle regülasyonu için gerekli olan, okludin adlı bir integral membran proteinini kodlar. Okludinin kortikal gelişim malformasyonlarının patogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. OCLN'deki homozigot mutasyonların, konjenital enfeksiyonu andıran sendromlara neden olduğu ve bu nedenle psödo-TORCH sendromları olarak isimlendirildiği bildirilmiştir. Bu sendrom, aynı zamanda otozomal resesif bir nörolojik bozukluk olan BCL-PMG (band-like calcification with simplified gyration and polymicrogyria) olarak da adlandırılmaktadır.

Nörogelişimsel bozuklukları olan 25 farklı ailede tüm ekzom dizileme analizi gerçekleştirilmiştir. İki farklı ailede, OCLN geninde homozigot resesif varyantlar tespit edilmiştir. Her iki hastada ciddi mental retardasyon, mikrosefali, epilepsi ve hipotoni bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, ilk olguda ince korpus kallozum, serebral ve serebellar atrofi, diyabet insipitus ve bilateral optik atrofi gözlenmiştir. İkinci olguda ise nonketotik hiperglisinemi, korpus kallozum agenezi ve lateral ventriküllerin dilatasyonu gözlenmiştir. Saptanan mutasyonların validasyonu Sanger dizileme ile yapılmıştır.

OCLN geninde iki probandda iki farklı resesif varyant tespit edilmiştir. Aile 1'deki proband, nadir bir homozigot frameshift delesyon varyantına (c.173_194del22; p.Tp58Phefs) (maxAAF: 0.0019; CADD skoru yok) sahiptir. Aile 2'deki proband ise, rs766112658 olarak tanımlanan homozigot nadir missense mutasyonuna (c.199A> T; p.I167Phe) (maxAAF: 0.0005; CADD skoru: 27.2) sahiptir. Her iki varyasyon da üçüncü ekzonda yer almaktadır. rs766112658 ExAC'taki 121412 allel verisi arasında Avrupalı popülasyonda (non-Finnish) 3 allelde gözlenmiştir. rs766112658'in in silico tahmini varyantın zararlı olduğu yönündedir [Mutation Taster "Disease causing" (probability:0.999); SIFT "Damaging" (score:0.03); PROVEAN "Deleterious" (score:-2.68); SNAP "Effect" (score:47; accuracy:71%)].

İki ailede tanımladığımız her iki varyant da nadirdir ve patojenik olduğu tahmin edilmektedir. Nadir missense varyant gnomAD veritabanındaki bir olguda homozigot olarak gözlenmiştir. İki hastada örtüşen fenotip, OCLN geniyle ilişkili olabilir. İki hastadaki farklı fenotipler ise diğer genlerdeki patojenik veya olası patojenik varyantlarla ilişkili olabilir. Nörogelişimsel

hastalıkların genetik temelini belirlemesi, sınıflandırılması, doğru tanı ve genetik danışmanlık yapılmasına imkan sağlayabilir ve birincil önleyici tedbirleri kolaylaştırabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: TÜM EKZOM DİZİLEME, OCLN GENİ, NÖROGELİŞİMSEL HASTALIKLAR

S-023 - ARALARINDA AKRABALIK BULUNMAYAN AİLELERDE OTOZOMAL RESESİF HASTALIKLARIN TANISINDA TÜM EKZOM DİZİLEMENİN KULLANIMI

Busranur CAVDARLI^{1, 2},

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Tüm exome dizilemesi (WES), fenotipik ve/veya genotipik heterojeniteye sahip hastalıkların tanımlanması için kullanımı giderek yaygınlaşan bir yöntemdir. WES verilerinin analiz edilmesindeki en önemli noktalar, tanı konulmamış hastanın klinik bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları hakkında bilgi sahibi olmaktır. Ebeveyn akrabalığı veya aile içinde fazladan etkilenmiş bir birey öyküsü, araştırılan hastalığın kalıtım modelini belirlemek için önemli bir ipucu olabilir. Ancak, akraba olmayan ailelerde otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtsal hastalıklar için sorumlu genleri araştırdıktan sonra; ailede sadece bir hasta etkilenmiş olsa bile otozomal resesif hastalıklar için bileşik heterozigotluk araştırılmalıdır. Burada, analiz sırasında tüm olasılıkların akılda tutulması gerektiğini vurgulamak için, exome sekanslama ile otozomal resesif kalıtılan hastalık tanısı konan aralarında akrabalık bulunmayan üç aile sunulmuştur.

İlk ailede konjenital miyopati, hafif öğrenme güçlüğü, hipotoni nedeniyle takipli, ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan ve ailesinde başka etkilenmiş birey olmayan 7,5 yaşında erkek hasta; ikinci ailede iktiyozis ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen, amcasında benzer hastalık bulguları olan ve ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan 22 yaşında erkek hasta; üçüncü ailede ise nöromotor gelişme geriliği, hipotoni, mikrosefali ve korpus kallosum hipoplazisi ile takipli ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan ve ailesinde başka etkilenmiş birey olmayan 4 yaşındaki kız hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra periferik kanlarından DNA elde edilmiştir. WES; “xGen Exome Research Panel v1.0 (Integrated DNA Technologies)” kullanılarak Novaseq 6000(Illumina) platformunda uygulanmıştır. Analizler Verita Trekker® ve Enliven® varyant sınıflandırma ve yorumlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. Allel frekansı %5'in altında tespit edilen varyantlar 1000 Genom, GnomAD ve ExAC gibi veritabanlarına göre filtrelenmiştir. Datanın yorumlanma kuralları “American College of Medical Genetics and Genomics”'in önerileri ve klavuzlarına göre belirlenmiştir.

Birinci ailede etkilenmiş bireyde “Miyofibriler myopati, 8 ”e yol açan PYROXD1 geninde; ikinci ailede “Otozomal resesif iktiyozis, 2”ye yol açan ALOX12B geninde; üçüncü ailede ise “Pontoserebellar hipoplazi, 6 ”ya yol açan RARS2 geninde birleşik heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Saptanan tüm mutasyonlar sanger dizileme ile teyit edilmiş ve aile çalışmaları yapılarak allel dağılımları belirlenmiştir.

WES analizleri sırasında hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile aile öyküsü çok önemlidir. Aile öyküsü veya pedigrinin yönlendirdiği kalıtım tipine uygun varyantlar yorumlandıktan

sonra diğerk olası kalıtım kalıplarına göre de analizler derinleştirilmelidir. Raporlama öncesinde aile çalışması ile varyantların allel dağılımları belirlenmelidir.

ANAHTAR KELİMELEK: BİYOİNFORMATİK, WES, COMPOUND HETEROZİGOT, OTOZOMAL RESESİF KALITIM

S-024 - POLİTİYOFEN (PT) İLE POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONSUZ MUTASYON TESPİTİ: İLK SONUÇLAR

Altuğ KOC¹

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİMDALI,

Amacımız mutasyonların tespitini temel moleküler genetik laboratuvarlarında yapabilecek, hızlı ve duyarlı, “Renk Değişimine Bağlı DNA Analizi”ne dayanan, özgün bir platform geliştirmektir. Bu bildiri ile işaretlemeye gerek kalmadan DNA analizi sağlayan, konjuge kopolimerler ve bunların mikroakışkan platformlara uygulaması ile elde edilen ilk sonuçlarımızın paylaşılması planlanmıştır.

Genetik alanında, medikal tedavinin hızlı ve doğru bir şekilde planlanabilmesi için kolay ulaşılabilir, maliyeti düşük, duyarlılığı yüksek yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Moleküler genetik uygulamalarında yaygın olarak kullanılan “Kantitatif Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GÇ-PZR)” ve Yeni Nesil Dizi Analizi gibi yaklaşımların mutasyon duyarlılık seviyeleri %1 civarındadır. Bu teknikler diğer laboratuvar çalışmaları ile kıyaslandığında görece pahalı ve emek yoğunudur. Çalışma için yeni sentezlenen “poli(3-alkoksi-4-metiltiyofen)”in tek zincirli (ssDNA) ve çift zincirli (dsDNA) DNA molekülüne uygulandığında çıplak gözle ayırt edilebilecek, kolorimetrik değişimler gösterdiği tespit edilmiş ve çalışmada kullanılmıştır.

Yedi örnekte ssDNA konsantrasyonu gradyan şekilde arttırılarak spektrofotometre ile absorbans değişimleri incelenmiştir. Prototip olarak MEFV genine ait M694V mutasyonu taşımadığı altın standart tanı yöntemleri ile gösterilmiş 5 örnekte, yeni metodun denemesi yapılmış ve sonuçlar altın standart test sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Bildiride sunulan yeni yöntemin ssDNA ve dsDNA’yı ayırt edebildiği görülmüş, gerçek hasta örnekleri ile yapılacak başarılı validasyon çalışmaları sonrasında tıbbi genetik çalışmaları için yeni bir araç geliştirilebileceği ön görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: POLİTİYOFEN, SSDNA, DSDNA

S-025 - MERKEZİMİZDE TÜM EKZOM SEKANS ANALİZİ VE MİTOKONDRIAL GENOM ANALİZ SONUÇLARIMIZ

DURAN CANATAN¹, GÜLSÜM YAZICI¹, DUYGU GİZEM ÇELİK¹,

¹ANTALYA GENETİK TANI MERKEZİ,

İnsan genomu yaklaşık olarak 180.000 ekzon içermektedir. Bütün ekzonlar genomun sadece %2'sine yakın bir kısmını oluştururlar. Fakat buna rağmen, hastalıklarla ilgili olduğu bilinen değişikliklerin yaklaşık %85'i bu bölgelerde yer alır. Tüm Ekzom Dizileme (WES) testi ile, ileri dizileme teknikleri kullanılarak ekzom etkili bir şekilde incelenebilmektedir. WES incelemek için belirli bir geni ya da gen grubunu seçmek zorunda kalmadan, binlerce genin kodlayıcı bölgeleri aynı anda test edilebilmektedir. Günümüzde bu yöntem, hem yaygın hem nadir hastalıklarla ilgili genetik varyantların araştırılmasında, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile ilişkili durumların tanımlanmasında ve farmakogenetikte kullanılabilir. Mitokondriyal bozukluklar, kalıtsal metabolik hastalıkların yaygın bir nedenidir ve mitokondriyal DNA veya nükleer DNA'yı etkileyen mutasyonlara bağlı olabilir. Mevcut tanı yaklaşımı, mitokondriyal DNA ve aday nükleer genlerin hedeflenen yeniden boyutlandırılmasını içerir, genellikle adım adım ilerler ve zaman alıcı ve maliyetlidir. Son zamanlarda, mitokondriyal DNA sekansındaki varyasyonların, tüm ekzom sekans verilerinden elde edilebildiğini ve patojenik nokta mutasyonlarını saptamak için kapsamlı bir tek tanı testinin olasılığını göstermektedir. Bu çalışmada amacımız merkezimize başvuran tanısı konmamış olgularda Tüm Ekzom Analizi (WES) ve/veya Mitokondriyal Genom Analiz (MİTO) sonuçlarını sunmaktır.

Merkezimize son iki yıl içinde, tanısı konamamış 71 olgu WES ve/veya MİTO testi yapılması için başvurdu. Olguların 35'i erkek (%49.2), 36'sı kız (%50.8) idi. Yaş dağılımı 0-48 yıl ve yaş ortalaması 8.1±6.0 yıldı. Olguların 44'üne (%61,9) WES yapıldı, 27 (%38.1) olguya ise WES+MİTO yapıldı. Olguların 62'sine (%87,3) solo test ve 8'ine (%12,7) Trio test uygulandı.

Olguların 52'si (%73,2) nörolojik sorun ile başvurmuştu, bu olguların 38 nin tanısı (%73.0) konuldu, 14 olgunun (%27) tanısının genetik olmadığı tespit edildi. Olguların 11'i (%15,4) metabolik sorun ile , başvurdu, bunların 9'una (% 81,8) tanı kondu, 2 sine (%18,2) genetik tanı konulamadı. Olguların 6 sı (%8.4) davranış bozukluğu sorunları ile başvurmuştu ikisine tanı kondu, dördünün genetik sorunu olmadığı saptandı. Olguların 3'ü (%4,2) hematolojik sorun ile başvurdu, 2 sine tanı tanı kondu.

Son yayınlarda tüm ekzom analizinin hem zaman hem ekonomik olarak uygun olduğu belirtilmiştir. Bazı olgularda hemen bazı olgularda konvansiyonel testler ile sonuç alınamaz ise önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: TÜM EKZOM SEKANS, MİTOKONDRIAL GENOM

S-026 - AKCİĞER KANSERİNİN KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ MOLEKÜLER TANI VE İZLEMİNDE LİKİT VE VOLATİL BİYOPSİLER

Aslı Tetik Vardarlı¹, Levent Pelit², Tugberk Nail Dizdas², Ceyda Aldag³, Korcan Korba², Caglar Celebi¹, Ertan Baysal², Ayça Aykut⁴, Eda Tayfur¹, Ozlem Goksel⁵, Yasemin Baskin⁶, Cumhuri Gunduz¹, Tuncay Goksel⁵

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir, Türkiye

Akciğer kanserinde (AK) en uygun tedavi seçeneğinin belirlenebilmesi için, hastalığın gerçek zamanlı moleküler yapısının ortaya konması ve değişikliklerin izlenmesi gerekmektedir. Tanı sırasında elde edilen tümör örneklerinde yapılan bu analizler invaziv yöntemlere ihtiyaç duyması nedeniyle genellikle tekrarlanamamaktadır. Bu moleküler analizlerin tekrarlanabilmesi ve izlenebilmesi için yeni non-invaziv analiz yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Devam etmekte olan bu projede, Akciğer kanseri hastalarının tanı ve takibinde sürücü mutasyonların belirlenmesi yeni nesil dizileme (NGS) ile sadece rutin bronkoskopik doku örnekleriyle değil, aynı zamanda “Likit Biyopsi” olarak kan ve Volatil Biyopsi olarak “eksale soluk havası kondensatı” (EBC) örneklerinde de araştırılmaktadır

Genomik DNA, akciğer kanserli hastaların (8 olgu); EBC (4 olgu), plazma (8 olgu) ve FFPE doku (3 olgu) örneklerinden Invitrogen PureLink™ Genomik DNA Kiti (Thermo Fisher) kullanılarak ekstrakte edildi. DNA hedeflerinin (KRAS, EGFR, BRAF, PIK3CA, AKT1, ERBB2, PTEN, NRAS, STK11, MAP2K1, ALK, DDR2, CTNNB1, MET, TP53, SMAD4, FBX7, FGFR3, NOTCH1, ERBB4, FGFR1, FGFR2) amplifiye edilebilmesi için Ion Ampliseq Colon and Lung Cancer panel v2 (Thermo Fisher Scientific) kullanılmıştır. 22 gende bin sekiz yüz kırk bir tane kozmik mutasyon, Ion Torrent PGM cihazında, NGS protokolüne göre Ion PGM™ Hi Q™ Sekanslama Kiti ve 318™ Çip kullanılarak sekanslanmıştır.

Sekans analiz sonuçlarına göre; plazma örneklerinde, 3 hastada (C001, C008, C010) PIK3CA (c.3141T>A) mutasyonu ve 1 hastada (C002) EGFR (c.2361G>A) mutasyonu vardı. EBC örneklerinde, Hasta C001 için PIK3CA mutasyonu (c.3141T> A) ve Hasta C007 için, FGFR2'de yeni bir mutasyon ve TP53'te başka bir mutasyon (c.729C> A) saptanmıştır. Hasta C003' ün tümör DNA örneğinde PIK3CA (c.3141T>A) mutasyonu saptanmıştır.

Bu çalışmada, akciğer kanserli hastaların EBC örneklerinde ve plazmasında hotspot mutasyonları tespit edilebilmiştir. İnvaziv olmayan bu yöntemler akciğer kanserinde hotspot mutasyonların saptanmasında umut verici olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: AKCİĞER KANSERİ, YENİ NESİL DİZİLEME, VOLATİL BİYOPSİ, LİKİT BİYOPSİ, HOTSPOT MUTASYON

S-027 - ASTIMDA BİYOBELİRTEÇLER OLARAK KAN MİKRORNA'LARININ VE EKSALE VOLATİL ORGANİK BİLEŞİKLERİNİN ÖNEMİ

Özlem GÖKSEL¹, Roya GASIMLI², Bakiye GÖKER BAĞCA², Levent PELİT³, Tuğba YAVUZ, Tugberk Nail DİZDAŞ, Ertan Baysal, Umut Can Uzun³, FETHULLAH BAYRAM³, Füsun PELİT³, Tuncay GOKSEL¹, Durmus OZDEMİR⁴, Cumhuriyet GUNDUZ²

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Allerjik Hastalıklar Ve Astım Ünitesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, ³Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ⁴Izmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü,

Hava yollarının çevresel maruziyet ve genetik faktörler ile yakından ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanan astım, gerçekte gerek altta yatan mekanizmalar, gerekse sergilenen fenotipler ile çeşitlilik gösteren heterojen, kompleks klinik bir sendromdur. Astım pek çok farklı şekilde alt gruplarına ayrılabilir ancak astım subgruplarına en güçlü yaklaşım hasta gruplarını altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmalara göre yapılandırmaktır. Bu çalışmada, farklı astım fenotiplerine sahip hastaların soluk havası Volatil Organik Bileşiklerin (VOC) analizleri ve periferik kan mikroRNA biyomarkerları yolu ile astımda moleküler endotipleme yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 22 sağlıklı ve 31 astımlı olgunun soluk havasındaki uçucu organik bileşiklerin (VOC) analizleri iğne tuzaklı örnekleme sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin kemometrik olarak değerlendirilmesi “principal component analysis” ve “hierarchical cluster analysis” analizleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 21 astımlı olgu ve 24 sağlıklı kontrolün kan örneğinden miRNA’ları da içeren total RNA’lar izole edilmiş, cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Astım ilişkili (Let-7e, miR106a, miR10a, miR126, miR133a, miR145a, miR155, miR17, miR19a, miR21, miR221, miR708) miRNA’ların ekspresyon değişimleri housekeeping miRNA’larla (SNORD61 ve RNU6-6p) normalize edilerek qRT-PCR cihazı ile araştırılmıştır. miRNA genlerinin ekspresyonlarına ait kat değişimleri 2- $\Delta\Delta$ CT yöntemi ile hesaplanmıştır.

n-pentan, 2-methylpentan, 2-metil hekzan ve terpinolen tüm olgularda belirtme sınırının altında bulunmuştur. İzopropanol, 2,4-dimetil heptan ve 4-metil 2-pentanal bileşikleri sadece sağlıklılarda; 2,6,10-trimetil dodekan, 2-undekanal, 1,7-dimeil naftalen bileşikleri ise sadece astımlı olgularda saptanmıştır. Olgularda gözlenme sıklıkları çok düşük olduğundan bu bileşikler kemometrik hesaplamaların dışında tutulmuştur. Kemometrik değerlendirmede 2,3-dimethyl heptane, 2-octenal, 4-methyl-2-pentenal, benzyl alcohol, isopropanol ve octane bileşiklerinin sağlıklı olgularda; acetic acid, allyl methyl sulphide, ethylbenzene ve tridecane bileşiklerinin ise astımlı olgularda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Oktan bileşiğinin sağlıklı olguları; asetik asit bileşiğinin ise astımlı olguları ayırmak için biyobelirteçler olabileceği belirlenmiştir. Astımlı olgu grubunda sağlıklı kontrollere göre miR106a, miR10a, miR126, miR17, miR19a ve miR221’in ekspresyon seviyesi 4.16, 2.71, 2.68, 2.26, 10.97 ve 2 kat artış gösterirken miR708’in ekspresyon seviyesi sağlıklı kontrole göre 2.74 kat azalmıştır.

Sonuç olarak elde edilen veriler hedef miRNA'ların ve VOC'lerin astımlı ve sağlıklı olguların ayırımında kullanılabileceğini göstermektedir. Veri sayısının artması ile birlikte daha iyi bir ayırım başarı yüzdesinin elde edileceği öngörülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: ASTİM, MİRNA, VOLATİL ORGANİK BİLEŞİKLER

S-028 - TEDAVİYE FARMAKOGENETİK YAKLAŞIM

Aylin KÖSELER¹, Şehime G. TEMEL^{2, 3},

¹Pamukkale Üniversitesi, ²Uludağ Üniversitesi ,

Bu çalışmada, toplam 300 kişinin katılımıyla CYP2D6*3,*4 and *6, CYP2C19, ve CYP2C9 alleleri belirlenmesi amaçlanmıştır.

Alleller DNA dizi analizi yöntemiyle belirlendi

CYP2D6*3 allele frekansları 0.08, CYP2D6*4 allel frekansı 0.21 ve aynı zamanda CYP2D6*6 allel frekansı 0.03 olarak belirlendi. CYP2C9*2 ve *3 frekansları ise sırasıyla 0.26 ve 0.4; CYP2C19*2 ve *3 frekansları ise 0.24 ve 0.12 olarak saptandı.

Bu çalışma ilaç metabolize eden enzimleri Türk popülasyonundaki frekansını belirlenmesi ve olası ilaç tedavilerinde ilaç-ilaç etkileşimlerinin vey an etkilerinin önemini ve kişiselleştirilmiş tedavinin önemini vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: FARMAKOGENETİK, İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

S-029 - MİTOKONDRIYAL KALITIM GÖSTEREN TANI KONULAMAMIŞ NADİR NÖROLOJİ, PSİKİYATRİ, METABOLİZMA HASTALARINDA MİTOKONDRIYAL DNA (MTDNA)'NİN TARANMASI

Emine Begüm Genç Öncül¹, Duygu Duman², Fatma Tuba Eminoğlu³, Seyda Erdoğan⁴, Süleyman Aktuna⁵, Berker Duman⁶, Mustafa Türker Duman⁷,

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, ⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, ⁵Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ⁷Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ana Bilim Dalı,

Erken klinik bulgu veren mitokondriyal hastalıklardan çoğunlukla nDNA'daki bozukluklar sorumludur. Bu nedenle teşhis koyulamayan hastalarda mtDNA etkisi ikinci planda düşünülmekte, hastalar uzun süre tanısız kalmakta ve hastalığa neden olan gen ve değişiklik bilinmemektedir. Çalışmada, Nöroloji, Psikiyatri ve Metabolizma hastalıkları kliniklerinde mitokondriyal hastalık olduğu düşünülen fakat spesifik bir teşhis koyulamayan hastalarda, Yeni Nesil Sekans tekniği ile mitokondri genomu taranarak mitokondriyal hastalık düşünülen vakalarda mtDNA etkisinin gerçek oranının belirlenmesi, mitokondriyal hastalıklara özgü Türkiye'de sık görülen mutasyonların ve mtDNA genlerinin spesifik bir hastalıkla ilişkili olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Serum laktat/pürivat oranları, MRI bulguları, EKO, görme ve işitme testleri yapılan ve mitokondriyal hastalık olduğu düşünülen yirmibeş olgu, anne ve babalarından DNA örnekleri toplanmış ve bu 25 olgunun mitokondri genomu Yeni Nesil Sekans(Illumina Miseq) yöntemiyle taranarak, saptanan değişiklikler için olgu ve aile bireylerinde Sanger Dizileme ile doğrulanma yapılmıştır. Saptanan değişiklikler CentoGene ve Human Gene Mutation Database programlarına göre sınıflandırılmış, Polyphen/SIFT/Provean veri tabanlarında araştırılarak patojenitesi, fenotip/genotip ilişkisi belirlenmiştir.

25 hastada toplam 15 farklı varyant saptanmıştır. Hastalardan 14'ü mtDNA değişiklikleri açısından normal bulunmuş, saptanan varyantlardan 2'si Class 1, dördü Class 2 ve 9 varyant ise Class 3 varyant olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızla birlikte hastalardan ikisi kesin Leigh tanısı almıştır (Class 1; mt-ATP6 m.9185 T>C p.L220P %88 homoplazmik; mt-ND5 m.13513 G>A p.D393N %34 heteroplazmik mutasyon). Diğer Leigh ön tanılı hastalarda literatürde daha önce bu hastalıkla ilişkisi bildirilmeyen 5 yeni (mt-ND1 m.3316 G>A p.A4T %93 homoplazmik benign; MT-ND1 m.4025 C>T p.T240M %93 homoplazmik benign; mt-ATP6 m. 8633 A>G p.Y36C %82 heteroplazmik patojenik; mt-TV m.1646 T>C %37 heteroplazmik patojenik; mt-CYB m.15446 C>T p.L234F %90 homoplazmik patojenik) değişiklik tanımlanmıştır. Diğer bir hastada mt-CO3 m.9840 T>A p.S212T %76 heteroplazmik varyantı literatürde ilk kez tanımlanmıştır. Yapılan kas biyopsisinde Kompleks I,II,III değerleri normalken, Kompleks-IV değerinin düşük olması ve daha önce bu gende tanımlanan farklı varyantların Kompleks-IV eksikliğiyle ilişkilendirilmiş olması nedeniyle varyantın hastalık etmeni olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız sonucunda mitokondriyal kaynaklı olduğu düşünölen 25 hastanın mtDNA'sında 10 değişiklik bulunmuştur.Elde edilen sonuçlar Leigh şüphesiyle çalışmaya alınan 7 hastanın 5'inde (yaklaşık %70) hastalığın mtDNA mutasyonlarından kaynaklı olduğunu göstermiştir. Çalışmamız mitokondriyal hastalıklarda mtDNA kaynaklı mutasyonların önemini ortaya koymaktadır. Özellikle Leigh ön tanılı hastalarda mtDNA taramasının öncelikli klinik testler arasında olması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: MİTOKONDİRİYAL HASTALIKLAR, MİTOKONDİRİYAL DNA (MTDNA), HETEROPLAZMİ, HOMOPLAZMİ, YENİ NESİL SEKANSLAMA

S-030 - FABRY OLGULARINDA RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

Özlem SEZER¹, Oğuzhan BAHADIR¹, Serdar CEYLANER²,

¹SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, Tıbbi Genetik Bölümü, ²İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,

Fabry hastalığı (FH, OMIM #301500) a-galaktozidaz A enzimini kodlayan, X-kromozomu (Xq22.1) üzerindeki GLA geninde meydana gelen mutasyon ile ortaya çıkan, progresif, yaşamı tehdit eden, multisistemik nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Tahmini insidansı 1/117,000' dir. Yüksek riskli popülasyonlarda insidansın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Enzim defekti sonucu globotriaosylceramide (GL-3) vücutta birikir. Bu birikim hastalığın klinik bulgularını meydana getirir. Ekstremitelerde şiddetli ağrı atakları, koyu renkli damarsal cilt lezyonları, terleme bozuklukları, karakteristik göz bulguları, karın ağrısı, diyare, bulantı-kusma ve idrarda protein olması ana klinik bulgularıdır. Kalp, böbrek ve beyin tutulumu hastalığın etkilediği ve yaşamı tehdit eden ya da yaşam kalitesini önemli derecede etkileyebilen komplikasyonlarıdır. Çalışmamızda, tıbbi genetik polikliniğimize FH öntanısı ile konsülte edilen hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı şehir, konsülte edilen klinik, bulunan mutasyon, hastaların takip ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü 'ne 21.10.2016-21.10.2018 tarihleri arasında FH ön tanısı ile başvuran olgu dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda, 352 olgu değerlendirilmiştir (ort 38.6y; 1-76y). 147 Erkek (ort 39,2y;1-75y). 205 kadın (ort 38,1y;3-76y). ilk değerlendirmede 289 olgu, mutasyon bulunan 10 olgunun aile taramasında 63 olgu irdelenmiştir (3,5/100) . Olgular 14 farklı şehir ve 15 farklı klinikten konsülte edilmiştir. Toplam 42 olguda mutasyon saptanmıştır. 4 ayrı mutasyon tipi; D170N(1), D313Y(12), P205S(11), S126G(18) değerlendirilmiştir. 15 olgu tedavi görmekte, 22 olgu takipte, 5 olgu takipsizdir.

FH tahmin edilenden daha sık görülen, doğumsal X geçişli metabolik bir hastalıktır. Etkilenme derecesinin hastalığın erken tanı ve tedavisine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca doğru tanı, riskli aile bireylerinin tanı ve takibinde önemlidir. Fabry hastalığı fenotopik olarak heterojendir ve teşhisi uzun yıllar alabilir. FH araştırılması ve tanımlanmasının, böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, nöropatik ağrı, prematür serebrovasküler hastalık, hipohidrosis-anhidrosis, anjiokeratom gibi yüksek riskli hastalık gruplarında önemli olduğu, pediatri, nefroloji, kardiyoloji, nöroloji, hematoloji, oftalmoloji ve ilgili diğer uzmanlık alanlarının hastalık taramasındaki rolleri ve farkındalıkları önemlidir. Riskli olan popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, FH prevalansının bu gruplarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle FH ile ilgili farkındalığın artırılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: FABRY HASTALIĞI, FARKINDALIK

S-031 - TÜRK TOPLUMUNDA FABRY HASTALIĞI; ALFA GALAKTOSİDAZ GEN MUTASYON PROFİLİ

Hüseyin ONAY¹, Hilmi BOLAT¹, Esra ER², Mahmut ÇOKER², Ferda ÖZKINAY³,

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

Fabry Hastalığı X'e bağlı olarak kalıtılan multisistemik, lizozomal depo hastalığı olup insidansı dünya genelinde yaklaşık olarak 1/40-70 bin'dir. Xq22.1 lokusunda yer alan alfa galaktosidaz A (GLA) geninde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar lizozomal bir enzim olan alfa galaktosidaz A (α-Gal A) enziminin tam veya kısmi eksikliğine sebep olmaktadır. Fabry hastalığının tanısı erkeklerde enzim analizi ile büyük oranda konulabilirken, taşıyıcı olan kadınlarda genetik tanı birinci basamak test olarak kabul edilmektedir. Taşıyıcı kadınlar da yüksek oranda klinik bulgu göstermektedir. Son yıllarda Fabry hastalarında genotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, kliniğin erken safhasında hastalığın tanısının konması ve en erken dönemde tedavisinin düzenlenmesi iyi bir klinik gözlemin yanı sıra beraberinde genetik analizinin de önemini artırmıştır. Bu çalışmada amacımız Fabry hastalığı açısından ülkemizdeki referans merkezlerinden birisi olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda moleküler tanı almış olgulardaki mutasyon spektrumunu sunmak ve mutasyon özelliklerini belirleyerek Türkiye'de Fabry hastalığının moleküler etiyojisine bütüncül bir bakış sağlayabilmektir.

Aralık 2012-Eylül 2018 tarihleri arasında Fabry Hastalığı ön tanısı ile EÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran olgulara GLA gen dizi analizi (Çalışmanın zamanına göre Sanger ya da Yeni Nesil Dizi Analizi) yapılmıştır. Mutasyonların değerlendirilmesine HGMD, ClinVar ve ExAC veritabanları ile Alamut, MutationTaster, PolyPhen, SIFT ve Varsome analiz programları kullanılmıştır

Belirtilen süre içinde toplam 347 aileden 453 olguda mutasyon analizi yapılmıştır. Aralarında akrabalık olamayan 39 aileden 55 bireyde (32 kadın, 23 erkek) mutasyon saptanmıştır. Toplamda 5 tanesi yeni olmak üzere 26 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan tanımlı olanlar: 14 missense mutasyon (c.167G>A, c.335G>T, c.206T>C, c.352C>T, c.427G>A, c.613C>A, c.647A>G, c.680G>A, c.812G>A, c.823C>T, c.937G>T, c.983G>T, c.989A>G, c.1010T>C), 4 nonsense mutasyon (c.679C>T, c.708 G>A, c.1024C>T, c.1196G>A), 1 frameshift mutasyon (c.844delT), 1 küçük delesyon (c.1072_1074delGAG), 1 küçük delesyon/insersiyon (c.963_964delinsCA) mutasyonlarıdır. Üç missense (c.512G>T, c.613C>G, c.1226C>T) ve 2 insersiyon (c.722_723insA, c.848_849insA) mutasyonu tarafımızca ilk kez literatüre bildirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, ülkemizdeki önemli referans merkezlerinden birinin 6 yıllık GLA geni mutasyon spektrumu sunulmuştur. Sonuçlar tekrarlayıcı mutasyonların olmadığını ve mutasyonların çoğunlukla ailelere özel olduğunu göstermektedir. Ayrıca olgularda mutasyon

saptama oranının %11,23 olması Fabry hastalığı tanı kriterlerine uyumda zorluk yaşandığını göstermektedir

ANAHTAR KELİMELEER: FABRY, GLA, ALFA GALAKTOSİDAZ A, MUTASYON

S-032 - TÜRK BİR AİLEDE NADİR GÖRÜLEN MİSSENS DMD MUTASYONU

**Onur TOKGÜN¹, Burcu ALBUZ¹, Mustafa Tarık ALAY¹, Nedim KARAGENÇ¹,
Çağdaş ERDOĞAN², AYDIN DEMİRAY¹, Hakan AKÇA¹,**

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,

Duchenne müsküler distrofi, iskelet ve kalp kaslarının fonksiyonlarını kaybettiği X kromozomuna bağlı resesif bir genetik hastalıktır. DMD, hücre içi bir kas proteini olan distrofin yokluğundan kaynaklanır. Bu noksanlık ise normal distrofin translasyonunu bozan genetik bir mutasyon sonucu gözlenmektedir. DMD geni X kromozomunun Xp21 bandında lokalize olmaktadır ve bu genetik hastalık resesif olarak kalıtıldığı için öncelikle erkeklerde ifade edilmektedir. DMD olgularının yaklaşık üçte ikisi DMD genindeki delesyon veya duplikasyon nedeniyle oluşmaktadır. Geri kalan genetik değişimler ise küçük delesyonlar, insersiyonlar, splice bölgelerinin değişimi ve tek nükleotit varyantlarıdır. Bu değişimler arasında patojenik missen varyantlar oldukça nadir gözlenmektedir. Bu çalışmada Türk ailesine ait bireylerde DMD geni mutasyon paternlerini göstermeyi amaçladık.

Genomik DNA örnekleri ailesel DMD öyküsüne sahip bir Türk ailesinin 8 bireyinden izole edilmiştir. Bir taşıyıcısı için DMD geninin multipleks-ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemi ile bütün delesyon ve duplikasyonları hariç tutulduktan sonra, DMD geninin tüm kodlama ve splay bölge dizileri Yeni Nesil Dizileme ile analiz edilmiştir.

Ailenin 8 bireyinden gerçekleştirilen analiz sonucunda 2 bireyin hasta diğer bireylerin ise şüpheli taşıyıcı bireyler olduğu gözlemlendi. Proband örneğinde gerçekleştirilen MLPA analizinde herhangi bir delesyon/duplikasyon gözlenmemiş iken NGS analizi sonucunda probandın ablası ve büyükannesi dışındaki bireylerin patojenik c.10018 T > C (p. Cys3340Arg) mutasyon taşıdıkları saptandı. Ayrıca, c.10018T>C(p.Cys3340Arg) dışında 4 adet missens mutasyon c.2645 A>G (p.Asp882Gly), c.5234G>A (p.Arg1745His), c.8810G>A (p.Arg2937Gln) ve c.7096A>C (p.Lys2366Gln) belirlenmiştir. Bu varyantlar in silico algoritmaları, çevrimiçi veri tabanlarına göre benign olduğu düşünülmekte iken ve literatürdeki yayınlarda polimorfizm olarak rapor edilmiştir.

Bu çalışmada nadir bir patojenik mutasyon olan exon 69' da gözlenen c.10018T>C(p.Cys3340Arg) mutasyonu probandın ablası ve büyükannesi dışındaki bireylerde gözlenmiştir. Sistein 3340 substitüsyonu DMD hastalarında mental retardasyon ve elektoretinografi b-dalga yokluğu ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. DMD'de özellikle genetik danışmanlık için prenatal / preimplantasyon genetik tanısında taşıyıcı durumunun belirlenmesi oldukça önemlidir. NGS'nin DMD için ilk genetik tanı testi için kullanılabilirliğini ve NGS'in MLPA negatif hastalarda mutasyonları tespit etme avantajına sahip olmak için bir adım önde olduğunu göstermekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: DMD, NGS, MLPA

S-033 - “NOVEL” TİROİD STİMÜLE EDİCİ HORMON RESEPTÖRÜ (TSHR) MUTASYONU SAPTANAN KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGUSU

Duygu ONUR CURA¹, Ayfer ÜLGENALP²,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, PhD Öğrencisi, İzmir/TÜRKİYE, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE,

Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptörü (TSHR) geni tiroid stimüle edici hormona (TSH) yanıt olarak adenilat siklazı aktive eden fonksiyonel bir reseptörü kodlar ve bu reseptör tiroid metabolizmasının ana denetleyicisidir. Bu genin mutasyonlarında birçok farklı klinik fenotip görülebilir. Somatik aktive edici mutasyonlar toksik tiroid nodülüyle, germline aktive edici mutasyonlar non-otoimmün hipertiroidizmle ilişkilendirilmiştir. Kalıtsal TSH direncine bağlı hipotiroidizm olgularında bu genin inaktive edici mutasyonları bildirilmiştir. Ayrıca hiperfonksiyone tiroid karsinomu ile ilişkili mutasyonları da mevcuttur.

Dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidi tanılı 8 yaşında kız hasta hastalığın patogeneze yönelik moleküler analiz için tarafımıza yönlendirildi. Tedavi öncesi bakılan TSH: 11,9 µIU/ml (0,38-5,33 µIU/ml) ve fT4: 1,2 ng/dL (0,5-1,51 ng/dL) olarak saptandı. Yapılan tiroid sintigrafisinde her iki tiroid lobunda aktivite dağılımı homojen ve iyot tutulumu hafif azalmıştı. Aile ağacı incelendiğinde başta hastanın babası olmak üzere heriki ebeveynin üst kuşaklarında geç başlangıçlı hipotiroidi öyküsü mevcuttu. Saptanan mutasyonun parental kaynağını araştırmak için ebeveynlerden TSHR gen analizi istendi.

Tiroid hastalıklarına yönelik yeni nesil dizileme analizi ile incelenen genlerden TSHR geni (ENST00000541158.2) 6. ekzonunda, patojenik, çerçeve kaymasına sebep olan, heterozigot c.404_405delAC (T136Wfs*3) mutasyonu tespit edildi.

“Novel” c.404_405delAC mutasyonu, çoğu inaktive edici mutasyonda olduğu gibi TSHR proteininin ekstraselüler lösinden zengin tekrar bölgesinde (LRRs) yer alır. Bu mutasyon 3 aminoasit sonra “stop codon” oluşturarak güdük protein oluşumuna neden olmaktadır. TSH bağlayıcı bölgede bulunan bu mutasyonlar reseptör-ligand ilişkisinde azalmaya neden olur. İnaktive edici TSHR mutasyonları otozomal resesif kalıtım göstermekle birlikte kompanse hipotiroidi kliniği olan heterozigot mutasyona sahip olgular da bildirilmiştir. Saptanan bu mutasyon hastalığın moleküler patogeneze ışık tutmakta, fenotip-genotip korelasyonuna katkıda bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: TSHR GENİ, KONJENİTAL HİPOTİROİDİ, GÜDÜK PROTEİN, İNAKTİVE EDİCİ MUTASYON

S-034 - DİGEORGE SENDROMLU VAKALARIN DETAYLI KLİNİK VE GELİŞİM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhsin ELMAS¹, Başak GÖĞÜŞ¹,

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi TIBBİ GENETİK,

22q11.2 delesyon sendromlu (22q11.2DS) bireyler aşağıdakileri içeren bir dizi bulguya sahiptir: 1) Konjenital kalp hastalığı (bireylerin% 74'ünde), özellikle konotrunkal malformasyonlar (Fallot tetralojisi, kesintili aortik ark, ventriküler septal defekt ve trunkus arteriozus) 2) Palatal anormallikler (% 69), özellikle velopharyngeal yetersizlik, submukozal yarık damak, bifid uvula ve yarık damak 3) Karakteristik yüz özellikleri 4) Öğrenme zorlukları (% 70) -90%) 5) immün sistem yetmezlikleri (% 77) gibi bulgular görülmektedir. Bu çalışmanın amacı kesin Digeorge sendromu olan bireylerin detaylı klinik, radyolojik, laboratuvar bulgularının (50 civarı parametre) karşılaştırılması ve sık görülen bu mikrodelesyonun daha iyi tanınmasının ve farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Araştırmaya yapılan FİSH analizi sonucu 22q11,2 delesyonu saptanan 7 hasta dahil edilmiştir. Hastaların prenatal, natal ve postnatal dönem bulguları, doğum kiloları, doğum şekilleri, motor, dil ve sosyal gelişim basamakları değerlendirildi. Hastaların doğum APGAR skorları tespit edildi. Hastaların geçirdikleri ameliyatlar, nöbet hikayeleri ve kronik hastalıklar tespit edildi. Pedigrileri çizilerek analiz edildi. Dismorfolojik bulguları, radyolojik ve laboratuvar bulguları saptandı. Toplamda 50 civarı parametre araştırıldı.

Hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar parametreleri sorgulandı. Bir hastada prenatal dönemde oligohidramniyoz saptandı. Bir hastanın annesinde preeklampsi varlığı tespit edildi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 2331 gr tespit edildi. SGA 3 hastada tespit edildi. APGAR skoru 3/7 hastada 7'nin altındaydı. Pedigri analizleri yapıldı. bir hastanın ebeveynleri arasında 3. derece kuzen evliliği tespit edilid. Ailede DiGeorge sendromlu başka etkilenen bireyler saptandı. 2/7 hastada epilepsi bulundu. Ayrıca, OMIM'in "clinical synopsis" bölümünde toplam 30 parametre karşılaştırıldı. Hastaların kardiyolojik, radyolojik ve laboratuvar bulguları tablo içinde detaylı karşılaştırıldı.

Çalışmamızda görüldüğü gibi, aynı delesyona sahip bireyler arasında klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları arasında farklılıklar gözlenmektedir. Aynı mikrodelesyona sahip hastaların fenotipinde ve kliniğinde saptanan bu farklılıklar "variable expressivite" (değişken ekspressivite) den kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden; Sendromik bireyleri değerlendirirken ayrıntılı bir yaklaşım gereklidir. Önemli bir husus mikrodelesyon sendromlarının aile kalıtım şeklidir. Her birey ayrı bir vaka olarak ele alınmalıdır. Ayrıca teşhis için multidisipliner ve bütünsel bir yaklaşım önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Dİ GEORGE SENDROMU, 22Q11,2 DELESYON SENDROMU, VELOKARDİYOFASİYAL SENDROM

S-035 - HEDEFLİ EKZOM DİZİLEME: NON SENDROMİK KRANİYOSİNOSTOZ İLE İLİŞKİLİ TCF12 VE AXIN2 GENLERİNDE İKİ YENİ MUTASYON

Elanur YILMAZ¹, Ercan MIHÇI², Banu NUR², Özgül ALPER¹,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Kraniyal kemiklerin farklılaşması ve birbirleriyle olan etkileşimlerini sağlayan sütür bölgelerinin embriyonik gelişim sürecinde erken kapanması, kraniyofasiyal biçim bozukluklarının en yaygın ikinci formunu oluşturan, sendromik olan ya da olmayan kraniyosinostozun gelişmesiyle sonuçlanır. Tanı alan olguların %75'ini oluşturan sendromik olmayan kraniyosinostozun prevalansı 0.4 - 1/1000 olarak belirlenmiştir. Hem klinik hem de genetik olarak multifaktöriyel özelliklerin karakteristiğine sahip, heterojen bir hastalık olan sendromik olmayan kraniyosinostozun genetik nedenleri büyük çoğunlukla bilinmemekle birlikte, 60'a yakın gende varyantlar/mutasyonlar tanımlanmıştır. Projemizde, hedefli ekzom dizileme analizi kullanarak, sendromik olmayan kraniyosinostozun kapsamlı genetik taramasının yapılması amaçlanmıştır.

Bilinen kraniyosinostoz sendromları dışlanarak sendromik olmayan kraniyosinostoz tanısı alan, normal karyotip ve yabancı tip FGFR2 ekzon IIIa/IIIc dizisine sahip olan 21 olgu, 519 gen içeren Dismorfoloji ve Displazi Araştırma gen paneli kullanılarak yeni nesil dizilemeye alınmıştır. Elde edilen moleküler genetik veriler, klinik bulgularla karşılaştırılarak olası genotip-fenotip ilişkisinin aydınlatılması hedeflenmiştir.

Yeni nesil dizileme analizini takiben yapılan filtreleme analizleri sonucunda dört olguda (~%20), fenotiple uyumlu olası patolojik varyantlar tespit edilmiştir. Bilateral koronal sinostozu olan iki olguda TCF12 [NM_207036.1] genine ait biri yeni olmak üzere, iki farklı heterozigot patojenik varyasyon (p.M260fs*5; c.778_779delAT ve p.P369fs*26; c.1102_1108delTCACCTC) tespit edilmiştir. Unilateral (sağ) koronal sinostozu, kapalı fontanellere ve sol frontal kemik displazisine sahip olan bir diğer olguda ise ERF [NM_006494.3] genine ait patojenik bir mutasyon (p.G299fs*9; c.891_892delAG) bulunmuştur. Sagittal sinostozu olan diğer bir olguda ise, daha önce sadece fare modelleriyle kraniyosinostozu olan etkisi gösterilmiş AXIN2 [NM_004655.4] gen mutasyonu (p.L349fs*24; c.1045_1046delCT) saptanmıştır.

Ekzom analizi sonucunda; çalışma grubumuzda literatürle uyumlu olarak TCF12'nin kraniyosinostozdaki tanı yüzdesi yaklaşık %10 ve ERF geninin tanı yüzdesi ise %5 olarak belirlenmiştir. AXIN2 geninin insanda kraniyosinostoz nedeni olabileceği ise literatürde ilk defa gerçekleştirmiş olduğumuz proje kapsamında gösterilmiştir. Gerek genetik gerekse de fenotipik olarak oldukça heterojen bir hastalık olan sendromik olmayan kraniyosinostozun aydınlatılmasında kapsamlı genetik araştırmalar oldukça büyük önem taşımaktadır. Elde ettiğimiz veriler ışığında, özellikle sendromik olmayan kraniyosinostoz tanısı konan olgularda, erken kapanan sütürün çeşidine göre moleküler genetik analizler yapılmasının (postnatal, prenatal) tanı süresini hızlandıracağını düşünmekteyiz. Acknowledgement: Bu çalışma,

Akdeniz Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından [Proje # TDK-2015-933] desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: SENDROMİK OLMAYAN KRANİYOSİNOSTOZ, MOLEKÜLER GENETİK, YENİ NESİL DİZİLEME, EKZOM DİZİLEME

S-036 - OKULO AURİKULO VERTEBRAL SPEKTRUM ETYOLOJİSİNDE GENETİK NEDENLERİN ARAŞTIRILMASI

Naz GÜLERAY¹, Can KOŞUKCU², Sümeyra OĞUZ¹, Gizem ÜREL DEMİR³, Zihni Ekim TAŞKIRAN¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER³, Gülen Eda UTİNE³, Yasemin ALANAY⁴, Koray BODUROĞLU³, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoinformatik Anabilim Dalı, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Okulo-aurikulo-vertebral spektrum (OAVS) birinci ve ikinci farengal arkların gelişimsel defektleri sonucunda oluşan, genetik ve fenotipik heterojenite gösteren nadir bir hastalıktır. Ana klinik bulgular mikrotia, preauriküler skin tag, hemifasiyel mikrozomi, epibulbar dermoid ve vertebral anomalilerden oluşmaktadır. Kardiyak, renal ve radyal defekt benzeri iskelet bulguları da bu spektrum dahilinde görülebilir. Tanı için görüş birliğine varılmış herhangi bir kriter bulunmamakla birlikte ; genellikle mikrotia ya da hemifasiyel mikrozomi ve skin tag birlikteliği minimal kriter olarak kabul edilmektedir. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği nedeniyle etyoloji heterojendir. Etiyolojide kopya sayısı değişiklikleri de tanımlanmış ve yakın zamanda MYT1 geni mutasyonları da spektrum ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalarda ilk basamakta kopya sayısı değişikliklerini saptamaya yönelik Affymetrix CytoScan Optima platformunda mikrodizin analizleri yapılmıştır. Sonrasında ABI Prism 3500 cihazında Sanger dizileme yöntemi ile MYT1 geni dizi analizleri tamamlanmıştır. Ek olarak iki hastada da tüm ekzom dizileme gerçekleştirilmiştir.

Çeşitli klinik ve moleküler bulgulara sahip 23 OAVS hastası önce Tasse tarafından önerilen minimal tanı kriterleri yönünden değerlendirilmiş ve kriterleri karşıladıkları görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 7 yaş 8 ay olup çalışma grubunun % 65,2' lik bölümünü erkekler oluşturmuştur (Erkek/Kız oranı 15:8). Hastalarda karakteristik bulguların yanısıra orta ve iç kulak bulguları da saptanmıştır. Ayrıca gelişme geriliği, epilepsi ve davranış anomalileri de hastalarda gözlenmiştir. Mikrodizin analizi sonucunda, üç hastada 8., 15, ve 16, kromozomlarda kopya sayısı değişiklikleri (bir delesyon, iki duplikasyon) saptanmıştır. Ek olarak hastaların birinde X ve 4. kromozomlar arasında de novo dengesiz translokasyon gösterilmiştir. MYT1 geni dizi analizi sonucunda klinik olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Tüm ekzom dizileme gerçekleştirilen iki hastada da başka çalışmalarda OAVS aday geni olarak nitelendirilen RNF213 ve EFTUD2 genlerinde daha önce literatürde bildirilmemiş heterozigot mutasyonlar saptanmıştır.

16p13.11 bölgesi duplikasyonu, X kromozomu anöploidileri ve monogenik değişiklikler önceki çalışmalarda da OAVS moleküler etyolojisinde tanımlanmış durumdadır. Bu çalışmada, hastalarda farklı kromozomlarda kopya sayısı değişikliklerinin yanısıra tek gen değişikliklerinin gösterilmesi spektrumdaki geniş genetik heterojeniteyi desteklemektedir. Bu çalışma, OAVS benzeri kompleks fenotipik bulgulara sahip hastalıklarda genetik etyolojinin

tanımlanmasında mikrodizin analizi ve tüm ekzom dizileme gibi genom boyu ölçeğinde gerçekleştirilen yöntemlerin önemini ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: OAVS, MİKRODİZİN ANALİZİ, 16P13.11, EFTUD2, RNF213

S-037 - KRANİOFRONTONAZAL SENDROM: NADİR GÖRÜLEN ATRİYAL SEPTAL DEFEKTLİ İKİ KARDEŞ

Güneş ÇAKMAK GENC¹, Ayça ÇELİKMAKAS¹, Ahmet DURSUN¹,

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Kraniofrontonazal sendrom (CFNS; OMIM 304110) EFNB1 (OMIM 300035) genindeki mutasyonlarla oluşan, X'e bağlı kalıtılan ve nadir görülen bir gelişimsel bozukluktur. Kraniofasiyal anomaliler, sert-kıvrıkcık saç, tırnaklarda oluklaşma ve çeşitli iskelet bozuklukları tipik bulgular arasında yer alır. Literatüre göre, CFNS'de kalp defekti olan az sayıda vaka tanımlanmıştır. Biz burada moleküler CFNS tanısı konmuş ve atriyal septal defekti (ASD) olan iki kardeşi sunduk ve literatürle tartıştık.

Kraniosinostoz nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen 4 yaşındaki kız hastada brakisefali, hipertelorizm, bifid burun, maloklüzyon, sert-kıvrıkcık saç yapısı, dar omuzlar, pektus ekskavatum ve umbilikal herni saptandı. Görüntüleme ile kraniosinostoz, ASD ve hafif pulmoner stenoz (PS) olduğu gösterildi. 13 yaşındaki ikinci olgumuz probandın kız kardeşiydi. Fizik muayenede brakisefali, hipertelorizm, bifid burun, maloklüzyon, sert-kıvrıkcık saç yapısı, dar omuzlar, pektus ekskavatum ve sprengele deformitesi saptandı. Hastamızın ASD ve mental gerilik tanısı olduğunu öğrendik.

Sitogenetik çalışmalar iki hastanın da 46,XX kromozom yapısında olduğunu gösterdi. Moleküler analiz sonucunda EFNB1 geninde ekzon 5'te heterozigot c.635_636delTG delesyonu saptanmıştır.

CFNS insidansı 1:100,000-1:120,000 arasında değişen çok nadir bir genetik sendromdur. EFNB1 genindeki mutasyonlar, frontonazal nöral krestin normal gelişimini bozar. X'e bağlı kalıtılan ve heterozigot kadınların hemizigot erkeklerden daha şiddetli etkilendiği birkaç durumdan biridir. Ayrıca fenotip bireyler arasında oldukça değişkendir. Literatürü incelediğimizde, CFNS'de kalp defekti tanımlanan sadece dört vaka belirledik. ASD, patent duktus arteriyozus (PDA) ve dekstrokarde CFNS'de şimdiye kadar bildirilen kalp defektleri arasındadır. Literatürde koronal kraniosinostoz ve konjenital diyafragma hernisi olan bir hastada hastalarımızla aynı mutasyonun saptandığı görüldü. Genotip-fenotip korelasyonu kurulabilmiş herhangi bir çalışma mevcut değildir. Sonuç olarak, bu olgular kardiyovasküler deformiteler açısından değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: KRANİOFRONTONAZAL SENDROM, KRANİOSİNOSTOZ, EFNB1, ATRİYAL SEPTAL DEFEKT

S-038 - OHDO SENDROMUNDA KAT6B MUTASYONLARI

Süleyman ATAR¹, Gizem ÜREL DEMİR¹, Özlem AKGÜN DOĞAN¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER¹, Gülen Eda UTİNE¹, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹, Koray BODUROĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi,

KAT6B gen mutasyonları literatürde Genitopatellar sendrom ve Ohdo sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Her iki sendrom da global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik, hipotoni, patellar agenezi/hipoplazi ve erkeklerde kriptorşidizm ile karakterizedir. Konjenital kalp defektleri, dental anomaliler, işitme kaybı ve hipotiroidi her iki fenotipte de yaygındır. Özellikle Ohdo sendromunda alt ekstremit eklemlerinde sertlik, uzun el ve ayak baş parmakları, maske yüz, blefarofimozis, pitozis, lakrimal kanal anormallikleri gözlenir. Kalıtım şekli otozomal dominanttır ve vakaların çoğu de novo mutasyonlar sonucudur.

Hasta 1: Üç yaşında kız hasta kliniğimizde global gelişme geriliği nedeni ile değerlendirildi. Konuşması yoktu, annesini tanııyordu. Fizik muayenesinde mikrosefali ve bilateral diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Dikkat çeken diğer bulgu ise el başparmaklarının uzun olmasıydı. Hastanın kraniyal görüntülemesinde korpus kallosum agenezisi mevcuttu. Konjenital hipotiroidi nedeni ile L-tiroksin kullanan hastanın göz değerlendirilmesinde optik atrofi tespit edildi. Ekokardiyografisinde aortopulmoner kollateraller ve patent duktus arteriozus görüldü. Mikrodizin analizinde herhangi bir delesyon ve ya duplikasyon tespit edilmedi. Hasta 2: Kliniğimizde global gelişme geriliği ve çoklu konjenital anomalileri nedeni ile takipli olan erkek hasta, 6 yaşında yapılan son değerlendirmesinde Fallot tetralojisi nedeni ile şant yapılmış, yarık damak nedeni ile opere olmuştu. Zihinsel yetersizlik ve motor basamaklarda gerilik nedeni ile özel eğitim alan hasta hipotiroidi nedeni ile L-trioksin kullanmaktaydı. Hastanın konuşması ve yürümesi yoktu. Fizik muayenede palpebral aralıkları dar ve yukarı eğilimli, kulak heliks anomalisi, parmaklarda çomaklaşma, kamptodaktili ve eklem kontraktürü, pes ekinovarus, umblikal herni, hipospadias, bifid skrotum ve kriptorşidizm saptandı.

Her iki hastamızda KAT6B'ye yönelik yapılan gen dizi analizinde mutasyon tespit edildi.

KAT6B analizi hastalarda belirlenecek majör ve minör özelliklere göre planlanır. Majör özellikler uzun el ve ayak başparmağı, maske yüz, blefarofimozis/pitozis, lakrimal kanal anomalileri ve patellar hipoplazi/agenezidir. Minör özellikler ise konjenital kalp defekti, dental anomaliler (hipoplastik diş/dişlerin geç çıkması), işitme kaybı, tiroid anormallikleri, yarık damak, genital anomaliler (erkeklerde kriptorşidizm), hipotoni, global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik şeklinde belirlenmiştir. Ohdo sendromunda klinik bulgular geniş bir yelpaze içinde değişkenlik göstermektedir, ancak zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri ve çoklu konjenital anomaliler varlığında bu sendrom mutlaka akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: KAT6B, OHDO SENDROMU, GENİTOPATELLAR SENDROM

S-039 - KIBRIS'TA NİSPETEN “YAYGIN” NADİR GENETİK HASTALIKLARIN PATOGENEZİNİN ALTINDA YATAN VARYANTLAR

Mahmut Cerkez ERGOREN¹, Sehime Gulsun TEMEL², Munis DUNDAR³,

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, ²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Akdeniz'in üçüncü büyük adası olan Kıbrıs, insanlık tarihi boyunca birçok medeniyete ev sahipliği yapmıştır. Bugün Kıbrıslı Türkler ve Kıbrıslı Rumlar, Kıbrıs'ta iki büyük etnik grup oluştururken ve Maronitler, Ermeniler ve Latinler gibi küçük gruplarda nüfusun diğer etnik grubunu oluşturmaktadırlar. Kıbrıslı Türk paternal soyları, her ne kadar otokton özelliğinde olsa da, Kıbrıslı Türkler ve Kıbrıslı Rumlar, Güneydoğu Anadolu'lular, Lübnanlılar gibi komşu Yakın Doğu nüfusları arasında bazı Y-DNA haplotiplerini paylaşmaktadırlar. Ada'nın geçmişindeki medeniyetlerle olan ilişkisine bakıldığında, Kıbrıslı Türk nüfusu'nun genetik özelliklerinin, göçler, genetik karışım, genetik sürüklenme vb. gibi faktörlerden etkilenmesi bir sürpriz olmamalıdır. Araştırmacıların popülasyonda hastalığa neden olan DNA dizi varyantlarının paterni hakkında bilgi sahibi olabilmeleri için, popülasyondaki genetik varyasyonun araştırılması son derece önemlidir. Son yirmi yılda, sadece klinik semptomlara dayanarak teşhis edilmesi zor olan 7,000 nadir monogenik hastalığa neden genlerin yaklaşık yarısının tespit edildiği bildirilmiştir. Nadir genetik bozukluğu olan bireylerin %50'sinden fazlası yaşam kalitesini iyileştirmek için ne yazık ki henüz teşhis ve tedavi edilememektedir. Genel olarak, klinik özellikler, bir durumu diğerinden ayırt etmek için kullanılır; bununla birlikte, bazı durumlarda bu klinik özellikler diğer bazı genetik koşullarla örtüştürülerek karıştırılabilirler. Çalışmamızda, Kıbrıslı Türklerde nispeten “sık görülen” nadir hastalıkların ilginç veya sıradışı klinik fenotiplerinden yola çıkarak, potansiyel olarak yeni gen varyantlarının tanımlanmasını giden yolu aydınlatmayı amaçladık.

Bu çalışmada, nadir genetik hastalıkların genetik etiyolojisini incelemek için, tüm-ekzom dizilemeyi (WES) içeren en yeni yüksek verimli genomik teknoloji kullanılmıştır. Buna göre, WES, üçlü segregasyonların yanı sıra bazı çalışmalarda daha büyük sayıda bireye sahip pedigrilerde çalışılmıştır ve ayrıca, patojenik varyantları seçmek için geliştirilmiş in-house biyoinformatik yazılımı kullanıldı.

Sonuç olarak, Treacher–Collins sendromu, triko-rhino-falangeal sendrom 1, Joubert sendromu, geç başlangıçlı glutarik asidüri tip 1, amiyotrofik lateral skleroz gibi nispeten sık görülen nadir gözlenen genetik hastalıklarda için Kıbrıs Türk popülasyonuna özgü yeni gen varyantları tanımlanmıştır.

Genel olarak, bu çalışma, altta yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve etkili koruyucu ilaç stratejilerinin geliştirilmesi için, kesin tanıda, belirli bir popülasyondaki nadir hastalığa neden olan varyantların ortaya konmasının önemini vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: NADİR HASTALIKLAR, VARYANT, KIBRIS, TREACHER-COLLINS SENDROM, TRIKO-RHINO-FALANGEAL SENDROM TİP 1, JOUBERT SENDROMU, GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1, AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

S-040 - HBB GENİNDE DE-NOVO YENİ BİR MUTASYONUN TANIMLANMASI

Semih AŞIKOVALI¹, Birsen BAYSAL², Hüseyin ONAY¹, Ferda ÖZKINAY¹, Hale ÖREN²,

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik A.D, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD,

Beta talasemi; beta globin zincirinin üretimindeki yetersizlikle karakterize, genellikle otozomal resesif kalıtılan bir tek gen hastalığıdır. 11p15.5 bölgesinde HBB genindeki mutasyonlar hastalığa neden olur. Bugüne kadar bu bölgede 250 den fazla tanımlanan mutasyonun 40 kadarının heterozigot durumda da hastalık yapıcı olduğu ve dominant kalıtım özelliklerine sahip olduğu açıklanmıştır. Dominant kalıtıma sahip mutasyonlar genellikle genin 3. ekzonuna yerleşmişlerdir. Bu çalışmamızda HBB geni 2.ekzonunda de-novo ve heterozigot durumda klinik bulgulara sebep olan bir mutasyonu paylaşmayı amaçladık.

İki yaşındaki kız olgu, 4 aylıktan itibaren devam eden kronik non-immun hemolitik anemi sebebiyle hemoglobinopati açısından genetik mutasyon taraması açısından genetik polikliniğimize sevk edildi. Enzim eksikliği veya membran defekti testlerinde patolojik bir bulgu saptanmamıştı. Hb: 8,8 g/dL, Hct: %27, MCV:90 fL, MCH:29 pg, MCHC:32 g/dL ve retikülositi %10'du. Periferik yaymada eritrositlerde belirgin anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve %5 oranında normoblastlar vardı.

Yapılan hemoglobin elektroforezinde HbF: %40 ve HbA2:%0.8 olarak saptandı. Olguya yapılan alfa talasemi ve beta talasemi reverse hibridizasyon testlerinde mutasyon bulunamadı. Olgunun annesinin tam kan sayımı sonuçları Hb: 13,5 g/dL, MCV: 86,2 fL, RBC: 4,8x10⁶ /µL, ferritin: 53,81 ng/ µL, hemoglobin elektroforezi sonuçları ise HbA: %90,6, HbA2:%2,7, HbF:% 0.3 şeklindeydi. Olgunun babasının tam kan sayımı sonuçları Hb: 15,1 g/dL, MCV: 81,9 fL, RBC: 5,2x10⁶ /µL, hemoglobin elektroforezi sonuçları ise HbA: %88,6 HbA2: %2 HbF: % 0.2 şeklindeydi. Önce olgumuza daha sonra anne ve babasına HBB dizi analizi uygulandı. Yapılan HBB dizi analizi sonucunda olgunun HBB geni 2. ekzonunda daha önce tanımlanmamış heterozigot c.295_300delinsTGTGACAAGCTGCAC değişikliği saptandı. Ebeveynlerinin dizi analizi sonucu normaldi.

Beta talasemide klinik bulguları olan hastalarda genellikle biallelik mutasyonlar saptanır ve mutasyonların anne ve babadan kalıtıldıkları görülür. Çok nadir de olsa bu gende de-novo, heterozigot durumda talasemi klinik bulgularına sebep olan mutasyonlar saptanabilir. Açıklanamayan kronik non-immun hemolitik anemilerde hemoglobinopati genetik taraması tanı açısından yardımcı olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: TALASEMİ, HEMOGLOBİNOPATİ

S-041 - ÜROFASİAL SENDROM

Taha BAHSİ¹, Kadri KARAER²,

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ,

UROFASİAL SENDROM: LRIG2 GENİNDE TANIMLANMAMIŞ AYNI MUTASYON SAPTANAN 2 AYRI OLGU SUNUMU Taha Bahsi, Kadri Karaer 1.Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği 2. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D. Ürofasiyal sendrom (UFS)(OMIM#615112, 236730), otozomal resesif kalıtılan, prenatal veya infantil başlangıçlı üriner mesane işeme disfonksiyonuna ekspresyon ile oluşan anormal yüz hareketlerinin (ağız ve gözlerin köşelerinde anormal ko-kontraksiyondan kaynaklanan) ve sıklıkla bağırsak disfonksiyonunun (kabızlık ve / veya enkoprezis) eşlik ettiği bir hastalıktır. İdrar yapma problemi ve anormal yüz hareketleri ile başvuran, aralarında akrabalık bulunmayan hastaların ön tanısında Urofasiyal Sendrom düşünüldü. Yapılan LRIG2 tüm gen dizi analizi sonucunda, her iki hastada da aynı varyant homozigot saptandı (c.133C>T/L446P). İnsiliko değerlendirmeler sonrasında 6 farklı varyant tarama programında (DANN, GERP, LRT, MutationAssessor, MutationTaster and PROVEAN) bu değişiklik muhtemel patojenik olarak değerlendirildi. Klinik ve moleküler çalışmaları sonucunda hastaların Ürofasiyal Sendrom tanısı doğrulanmış oldu. İki farklı hastada da nadir görülen bir hastalığın aynı mutasyonunu taşımaları ise genetik kayma ya da kurucu etkisi ile açıklanabileceği düşünüldü. Hastalar, Ürofasiyal sendromun nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile sunuldu.

ANAHTAR KELİMELEER: ÜROFASİAL,LRIG2,C.133C>T, MUTASYON

S-042 - NOONAN SENDROMLU OLGULARDA AYRINTILI GÖZ MUAYENE BULGULARI: ÖN ÇALIŞMA VERİLERİ

Sevinç ŞAHİN ATİK¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Noonan sendromu (NS), otozomal dominant kalımlı nadir bir genetik hastalıktır. Boy kısalığı, doğumsal kalp defektleri ve hafif mental yetersizliğin yanısıra, dismorfik yüz bulguları olan bir kraniofasial sendromdur. Bu çalışmada Noonan sendromlu olguların oftalmolojik bulgularının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Klinik bulgularla NS düşünülen ve PTPN11 gen dizi analizi ile heterozigot mutasyon belirlenen 5 olgu, ayrıntılı oftalmolojik değerlendirmeye alındı. Tüm olguların eksternal oküler bulguları, göz hareketleri ve şaşılık olup olmadığı değerlendirildi. Refraksiyon muayenelerinin yanısıra biyomikroskopik muayene ile ön ve arka segment bulguları not edildi. Ön segment görüntüleme cihazı ile ön segment parametreleri ve optik koherens tomografi ile retina sinir lifi kalınlıkları değerlendirildi.

Çalışmaya 3 erkek, 2 kız NS olgusu dahil edildi. Yaş ortalamaları 11,8yıl (10-15)'di. Olguların tümünde sendromun bilinen dismorfik bulgularından olan hipertelorizm ve pitozis mevcuttu. Üçünde refraksiyon kusuru, 4 olguda görme bozukluğu saptandı. Olguların 3'ünde korneal sinirlerde belirginleşme, 2'sinde keratokonus, 3 olguda strabismus belirlendi. Olguların 4'ünde optik sinirde çukurluk/disk oranı artmış olarak bulunmasına rağmen, hepsinde göz tansiyonları normal olarak ölçüldü. Santral kornea kalınlığı 2 olguda ince olarak bulundu. Retina sinir lifi kalınlıkları 2 olguda ince olarak tespit edildi.

Nispeten sık görülen bir kraniofasial sendrom olan NS'da olguların ayrıntılı göz muayenesi, normal popülasyondan farklı özellikler göstermektedir. Bu açıdan göz muayene bulguları ve olgular üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: NOONAN, HİPERTELORİZM, PİTOZİS

S-043 - SGCG MUTASYONU EŞLİĞİNDE ATP8A2 GENİNDE SAPTANAN YENİ BİR MUTASYON

ASLIHAN KIRAZ¹, 38210²,

¹KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ, TIBBİ GENETİK DEPARTMANI,

CAMRQ sendromu serebellar ataksi, mental retardasyon ve dengesizlik ile karakterize, klinik olarak heterojen bir grup genetik bozukluktur. Otozomal resesif olarak kalıtılan sendromun dört varyantı tanımlanmıştır. CAMRQ4 13q12 kromozomunda ATP8A2 genindeki (605870) homozigot mutasyondan kaynaklanır. Sıklığı 1/1 000 000 dan az olan CAMRQ4 hastalarının 4'ü Türkiye'den rapor edilmiştir. Limb-girdle kas distrofisi, özellikle omuz, üst kol, pelvik ve baldırları da içeren proksimal kas gruplarındaki kasların zayıflamasına ve kaybına neden olan bir grup hastalıktır. Sarkoglikan kompleksini etkileyen gen mutasyonlarının neden olduğu Limb-girdle kas distrofisi formlarına sarkoglikanopati denir. Limb-girdle musküler distrofi tip 2C olan kişilerde SGCG geninde yaklaşık 40 mutasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada ATP8A geninde yeni mutasyon saptanan ve nadir iki hastalığı eş zamanlı olarak taşıyan bir aile sunulmuş, genetik danışma sürecinde yaşanan tecrübelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Anne-baba akrabalığı olan ve farklı genetik tetkikler yapıldıktan sonra, MMR, hipotoni etyolojisi nedeni ile yönlendirilen hastaya tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Etkilenen hastadan, ebeveynlerinden ve kardeşinden kan örnekleri alındı.

Tüm ekzom dizileme sonucunda saptanan ATP8A2 geni, c.578C>A p.Ser193Tyr homozigot mutasyonu ve SGCG geni, c.784T>C p.Tyr262His homozigot mutasyonu (rs776357413) saptandı. Bulunan mutasyonlar ilgili bölgelere sanger dizileme uygulanarak diğer aile bireylerinde de doğrulandı. Tüm ekzom dizileme sonucunda saptanan ATP8A2 geni, c.578C>A p.Ser193Tyr homozigot mutasyonu daha önce literatürde bildirilmemiş olup; CAMRQ4 kliniği olan iki kardeşte de saptanması nedeniyle hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yine aynı hastanın ekzom analizi sonucunda daha önceden hastalık etkeni olarak tanımlanmış SGCG geni, c.784T>C p.Tyr262His homozigot mutasyonu (rs776357413) saptandı.

Vakamızda olduğu gibi tanısı konulamayan hastalarda ekzom analizi uygulanması kliniğin netleşmesi ve tekrar çocuk düşünen aileler için umut olması açısından anlamlıdır. Ayrıca etkin bir genetik danışma sürecinde testin ulaşılabilirliğinin yanı sıra aileye ulaşılabilirlik ve ailenin maddi olanakları da sonraki gebeliklerin sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: CAMRQ4, TÜM EKZOM DİZİLEME, ATP8A2, SGCG

S-044 - CSC-KT'NİN MUTASYON SPEKTRUMUNUN GENİŞLETİLMESİ

**Ayşe GÜREL¹, Sümeyra OĞUZ¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE²,
Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞIFOĞLU¹,**

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Sirküferensiyal Deri Katlantıları-Kunze tipi (CSC-KT, OMIM #156610, #616734), fazla derinin genelde ekstremitelerde oluşturduğu derin deri katlantıları, zihinsel yetersizlik, yarık damak ve dismorfik görünüm ile karakterize olan nadir bir hastalıktır. Bu sendrom ilk olarak 1969'da Ross tarafından Michelin Lastik Bebek Sendromu (MTBS) olarak adlandırılmıştır. Genelde otozomal dominant kalıtılmasına rağmen, otozomal resesif kalıtımın mevcut olduğu hastalar da bildirilmiştir. CSC-KT genetik heterojeniteyle karakterizedir, MAPRE2 veya TUBB geninin mutasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.

Yedi yaşındaki hastamız, kırk yaşındaki annenin dördüncü gebelikten 4. çocuğu olarak dünyaya geldi. Anne ve baba sağlıklı ve ikinci derece kuzendi. Hastanın fenotipik muayenesinde uzun ve düz yüz, alında hipertrikoz, hipertelorizm, mikroftalmi, kısa palpebral fissürler, epikantus, geniş ve basık nazal kök, mikrostomi, düşük yerleşimli küçük displastik kulaklar, heliks anomalisi, düşük saç çizgisi, üst ekstremitelerde bilateral deri katlantıları, ayakta 2 ve 3. parmaklarda üst üste binme ve skolyoz gibi dismorfik özellikler saptandı. Hastanın gelişim basamakları öyküsünde ağır mental ve motor gecikmeyi destekleyen bulgular gözlemlendi; desteksiz yürüme mevcut değildi ve sadece birkaç kelimesi vardı. Kranial BT'inde beyin sapı ve vermiyan hipodisgenezi ve bilateral ventrikülomegali; kranial MRG'inde de Dandy Walker malformasyonu saptandı.

Karyotip analizi normal olan hastanın MAPRE2 dizilemesi yeni bir homozigot missense mutasyon gösterdi. Anne ve babanın ise heterozigot MAPRE2 mutasyon taşıyıcıları olduğu saptandı.

CSC-KT çoğunlukla tipik ve tanınabilir bir klinik fenotipi olan, genetik heterojeniteyle karakterize bir hastalıktır. Bu hasta, CSC-KT'de düşünülen muhtemel resesif kalıtım paternini ve klinik fenotipin hem resesif hem de de novo mutasyonla görülebileceği fikrini desteklemektedir. MAPRE2 mutasyonlarının patofizyolojisini aydınlatılmak için başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: CSC-KT, CSCSC, MICHELIN LASTİK BEBEK SENDROMU, MAPRE2, GENETİK HETEROJENİTE

S-045 - ELP2 GENİ İLİŞKİLİ NÖROLOJİK DİSFONKSİYONU OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN BİR TÜRK AİLENİN KLİNİK VE GENETİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa DOĞAN¹, Recep ERÖZ²,

¹Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Elongator kompleks transkripsiyon uzaması, histon asetilasyonu ve tRNA modifikasyonu için gerekli olan, yüksek oranda korunan protein alt birimlerinden oluşan bir protein kompleksidir (ELP 1–6). Bu kompleksi etkileyen mutasyonlar, nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. OR geçişli mental retardasyon ile ilişkilendirilen ELP2 mutasyonlu hastalar hakkında literatürde sınırlı klinik bilgi mevcuttur. Bu çalışma ile ELP2 geninde homozigot fonksiyon kaybettiren mutasyon saptadığımız 3 kardeşin klinik ve genetik bulgularını, daha önce rapor edilen vakaların fenotipik spektrumları ile birlikte literatüre katkı amaçlı sunmayı planladık.

Hastalarda kranial MRI, electromyogram, electroencephalogram gibi nörodiagnostik testler, rutin biyokimyasal ve metabolik testler çalışıldı. Periferik kan örneklerinden DNA elde edilerek karyotip analizi çalışıldı. Array-CGH analizi Cytoscan Optima Assay (Affymetrix) ile çalışıldı. Tüm ekzom dizi analizi Illumina-Miseq cihazında yapıldı.

Tüm ekzom analizi sonucunda 3 hasta kardeşin tamamında ELP2 geni Ekzon 13'te c.1385G>A(p.Arg462Gln) varyanti homozigot olarak saptandı. Sanger dizileme ile varyantlar konfirme edildi, ebeveynlerin bu varyant için heterozigot taşıyıcı oldukları gösterildi. Eldeki verilerle birlikte c.1385G>A varyantı “muhtemel patojenik” olarak sınıflandırıldı ve hastaların klinikleri ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalarımızdaki nörolojik disfonksiyonun mekanizması, Elongator protein fonksiyonunun bozulmasına bağlı olabilir. ELP2, Elongator kompleksinin alt birimlerinden biridir. ELP2 ile ilişkili nörolojik bozuklukların fenotipini daha doğru bir şekilde değerlendirmek için vakalarımızın katkı vereceğini düşünüyoruz. Bu bağlamda, ELP2 geni ile ilişkili nöronal disfonksiyonun nasıl geliştiğini açıklamak için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç olduğunu söylemeliyiz.

ANAHTAR KELİMELER: ELP2 GENİ, ELONGATOR KOMPLEX, MENTAL RETARDASYON, NÖROLOJİK DİSFONKSİYON

**S-046 - AKRABALIĞI OLMAYAN İKİ AİLEDE AYNI NOVEL TGFBI
MUTASYONU OLAN LATTICE KORNEAL DİSTROFİ**

Esra ATAMAN¹, Mehmet KOCABEY², Elçin BORA², Zeynep ÖZBEK³, İsmet DURAK³, Ayfer ÜLGENALP⁴,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Moleküler Tıp AD; Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD; Dokuz Eylül Üniversitesi Moleküler Tıp AD,

Geç başlangıçlı unilateral Lattice korneal distrofi tanısı almış iki Türk ailesinde TGFBI geninde patojenik değişim (mutasyon) olup olmadığının araştırılmasıdır.

Olgular Göz Kliniği'nde unilateral ve geç başlangıçlı Lattice korneal distrofi tanısı almıştır. Yöntem: Olguların periferik kanından DNA eldesi yapıldı. TGFBI geni tüm kodlayıcı ekzonları (17 ekzon) ve ekzon-intron bileşikleri Sanger yöntemi ile dizi analizine alındı.

Unilateral lattice korneal distrofisi olan her iki probandda TGFBI geni ekzon 14'te heterozigot c.1864A>T (p.N622Y) değişimi saptandı. Olgulardan birinin ailesine ulaşılamadı. Diğer olgunun ailesinde Lattice korneal distrofi tanısı alan olgular ve normal olgularda aynı analiz yapıldı. Bu değişimi Lattice korneal distrofisi olan olguların taşıdığı, normal olanların taşımadığı görüldü. Ayrıca, in silico programlar ile yapılan modellemelerde (MutationTaster, SIFT/Provean, PolyPhen 2) bu değişimin patojenik bir değişim olabileceği sonucu bulundu.

Aynı novel patojenik değişimin iki farklı ailede görülmesi, Türk toplumu için Lattice korneal distrofi fenotipinde önemli olabilir. Daha kesin sonuçlar için sağlıklı kontrollerde çalışılıp, benign değişim (polimorfizm) olmadığı söylenebilir. Gereğinde protein fonksiyon deneyleri ile desteklenebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: LATTİCE KORNEAL DİSTROFİ, TGFBI GENİ

S-047 - HOKPP'DA T704M MUTASYONU VE YENİ BİR KLİNİK ANTİTE

Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹,
Fethi Sırrı ÇAM¹,

¹Celal Bayar Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Periyodik paraliziler, iskelet kaslarındaki kendiliğinden düzelen ve ani başlangıçlı epizodik ataklarla karakterize bir grup hastalıktır. Hipokalemik ve hiperkalemik periyodik paraliziler, karakteristik fenotiplerine ve atak esnasındaki potasyum düzeylerine göre tanımlanırlar. Hipokalemik periyodik paralizide (HoKPP) atak esnasında serum potasyum düzeyi 2.5mmol/L nin altında iken hiperkalemik periyodik paralizide (HperPP) potasyum düzeyi artmış ya da normaldir. Paramyotonia konjenita (PK), bu gruptaki üçüncü hastlık olup myotoni ve periyodik paraliz birlikte görülmektedir. SCN4A genindeki T704M mutasyonu, HperPP'de rastlanan en sık mutasyon olup bu gendeki diğer bazı mutasyonlar ise PK'ya yol açmaktadır. Diğer yandan, HoKPP olgularının az bir kısmında, SCN4A geninin farklı mutasyonları bildirilmiştir. Bu çalışmada, HoKPP kliniği gösteren ve SCN4A geninde T704M mutasyonu taşıyan büyük bir Türk aile incelenmiştir.

Kliniğimize başvuran probandda, 3 yaşında başlayan ataklar halinde gelen ve karbonhidrat alımı, soğuk maruziyeti ve egzersizle tetiklenen tekrarlayıcı paralizitik atak öyküsü bulunmaktaydı. Atak esnasında serum potasyum düzeyi 1.8 mEq/L'ydi. Ataklar esnasında, koku halusinasyonu ve ataktan sonraki birkaç gün boyunca göz hareketlerini takiben diplopi şikayeti kaydedildi. Calinor tablet kullanımı ve tetikleyici faktörlerden kaçınarak atak sıklığı haftada birden ayda bire kadar azaltıldı. Özgeçmişinde, endometriozis operasyonu, hashimato hastalığı ve herediter anjiyoödem vardı.

Hastadan yapılan SCN4A geni dizi analizinde T704M mutasyonu saptandı. Aile öyküsünde çizilen pedigrinde, anne, abla, kuzen, dayı, dede ve dedesinin annesinde ve diğer uzak akrabalarında toplam 17 bireyde benzer öykü kaydedildi. Yapılan aile taramasında tüm bireylerde T7014M mutasyonu saptandı.

Periyodik paralizilerde, klinik bulgular, tetikleyici faktörler ve mutasyonlar literatürde birçok yayında özetlenmiştir. T704M mutasyonu, HyperPP olgularında en sık rastlanan mutasyon olarak belirtilmiştir. Fakat, bu çalışmada sunduğumuz ailede bu mutasyon, HoKPP kliniği ile prezente olmuştur. Ayrıca, hastalarda görülen halusinasyon ve diplopi şikayeti, daha önce literatürde, periyodik paralizi olgularında hiç bildirilmemiş atipik semptomlardır. Bu çalışma, T704M mutasyonunun, fenotipik değişkenliğini göstererek SCN4A mutasyonlarında genotip-fenotip korelasyonu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

ANAHTAR KELİMELER: HOKPP SCN4A

S-048 - GENÇ MEME KANSERLİ HASTALARDA HORMONAL VE ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI

Kanay YARARBAS¹

¹Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi,

Bir "risk faktörü", meme kanseri gelişme riskini artıran herhangi bir "şey"dir. Temel olarak, iki ana risk kategorisi, bireyin kontrolü dışında olan risk faktörleri ve kontrol edilebilir olanlardır. Meme kanseri için kontrol edilemeyen risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve genetik özellikler ile tıbbi öyküdür. Bununla birlikte, kilo, fiziksel aktivite ve alkol tüketimi gibi kontrol edilebilecek bazı risk faktörleri sayılabilir. Hormonal risk faktörleri arasında östrojen maruziyeti ile ilişkilendirilebilecek, kontraseptif kullanımı, menarş, doğum yaşı, emzirme öyküsü, yardımcı üreme yöntemi sayılabilir. Çevresel etkiler arasında Çernobil gibi bilinen ve bilinmeyen etkiler de önemli olabilir.

"Genç" olarak kategorize edilen ve bu çalışma için seçilen meme kanseri hastaları, 50 yaşın altındakilerdi. NCCN yaş kriterine uygun olarak genetik danışmanlık için refere edilmişlerdi. Tüm hastalar sigara ve alkol tüketimi, aile ve tıbbi öykü gibi bireysel alışkanlıklarına ve ayrıca menarş, kontraseptif kullanım öyküsü gibi hormonal durumlarına göre kategorize edildi. Sonuçlar ayrıca, BRCA statüsü ve diğer genlerin araştırma sonuçları ile ayrı ayrı kategorize edildi.

Tüm hastalar 50 yaş ve daha küçüktü. Kişisel öyküler kategorize edildi. İlk önce 1986'da Çernobil zamanı ve sonrasında neredeydiler sorgulandı. Hastaların çoğu İstanbul ve Türkiye'nin kuzey bölgelerinde idi. Menarş yaşı, hamilelik, emzirme durumu herhangi bir kategori altında anlamlı bir şekilde toplanmadığı gözlemlendi. Sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları, hormon kullanımı ve PKOS gibi hormonal risk faktörleri için aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar, kalıtsal kanser duyarlılığına herhangi bir mutasyonun taşınmasının genetik riskleri ile birlikte değerlendirildi.

Birçok kadın meme kanseriyle karşı karşıyadır, tahmini oran sekizde birdir. Her ne kadar artan yaş kanserlerin çoğu için ana risk faktörü olsa da, bu çalışma genç hastalarda yapıldı. Genç kanser hastalarının kendilerine sordukları asıl soru "neden ben?" ... Bunların bir kısmının kalıtsal yatkınlığa bağlı olduğunu biliyor olsak da, test edilenlerin sadece yüzde 10 ila 15'i. Yani daha fazla risk faktörü olmalı. Çernobil felaketinin sonuçlarının, çevredeki ve Türkiye gibi yakın ülkelerdeki başlıca şüphelilerden biri olduğu görülmektedir. Sonra kontraseptif kullanımı ve yardımcı üreme teknikleri kullanımı öyküsü gibi hormonal riskler geliyor. Sonuç olarak, tüm bu risk faktörleri, genetik test sonuçlarının yanı sıra kapsamlı bir genetik danışma oturumunda dikkate alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: GENÇ MEME KANSERİ, ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

S-049 - KALITSAL KANSER SENDROMLU AİLELERDE GENETİK DANIŞMANLIK VE HASTA YÖNETİMİNİN ÖNEMİ

Taha Resid ÖZDEMİR¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,

Kalitsal kanser sendromları, tüm malignitelerin % 5-10'unu oluşturmaktadır. Genellikle genç yaşta ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda görülmektedir. Lynch Sendromu (LS) ve Adenomatöz Polipozis Sendromları [örneğin, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), MUTYH-ilişkili Polipozis (MAP)], kalitsal kanser sendromlarının önemli bir kısmından sorumlu tutulmaktadır. Bu grupta yer alan hastalarda uzun süreli izlem ve/veya profilaktik cerrahi önerilmektedir. Bu çalışmada, kalitsal kanser sendromundan şüphelenilen hastalarda genetik danışmanlık, teşhis ve hasta yönetiminin önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

Bu çalışmamızda üç farklı aile, üç farklı kalitsal kanser sendromu açısından değerlendirilmiştir. İlk aileden sebace karsinom (SK) tanısı almış olan bir hasta tıbbi onkolog tarafından; ikinci ve üçüncü ailelerden kolorektal karsinom (KRK) tanısı almış olan birer hasta genel cerrahi kliniğinden genetik tanı merkezimize genetik danışmanlık almaları için yönlendirilmiştir. Yapılan ayrıntılı değerlendirmede olguların tümünde ailelerinde kanser öyküsünün olduğu öğrenilmiş olup, değerlendirme sonucunda SK tanılı hastada LS'ye yönelik, KRK tanılı hastalarda ise FAP ve MAP'a yönelik genetik testlerin yapılmasına karar verilmiştir. Bu amaçla, yanlış eşleşme tamir genlerinde (MMR) ve APC, MUTYH genlerinde yeni nesil dizileme (NGS)/Sanger dizileme ve delesyon/duplikasyon analizleri yapılmıştır.

Sebace karsinom tanılı hastada MSH2 geninde ekzon3-16 heterozigot delesyon saptanmıştır. İkinci ailede yer alan KRK tanılı hastada, APC geninde p.Asn1546Lysfs*19 heterozigot yeni (novel) patojenik varyant ve üçüncü ailede yer alan KRK tanılı diğer hastada ise MUTYH geninde p.Pro295Leu homozigot patojenik varyant saptanmıştır.

Patojenik varyantların tespit edilmesinden sonra hastalara tekrar ayrıntılı genetik danışmanlık verilmiş olup izlem altına alınmaları için ilgili birimlere yönlendirilmiştir. Bununla birlikte yüksek risk altındaki diğer aile üyelerine de aynı varyant açısından araştırma önerilmiştir. Çünkü bu tür olgular erken tanı koyma şansını artıran ve kanser riskini azaltması beklenen izlem programlarından yararlanabilmektedir. Sonuç olarak, kalitsal kanser sendromundan şüphelenilen hastalar genetik danışmanlık almaları için mutlaka yönlendirilmelidir. Kalitsal kanser sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı ve hasta yönetimi, ilgili uzmanlık ve tıbbi genetikçiler arasında disiplinler arası işbirliğini gerektirmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: LYNCH SENDROMU, ADENOMATÖZ POLİ POZİSENDROMLARI, GENETİK DANIŞMANLIK, YENİ NESİL DİZİLEME, YENİ MUTASYON

S-050 - YÜKSEK PSA'NIN AYIRICI TANISINDA HMGB1

Zeliha YILDIRIM¹, Mehmet SOLAKHAN², Hülya ÇİÇEK¹, Necla BENLİER³, Özlem Nuray SEVER³, Nuri ORHAN⁴, Mustafa YILDIRIM²,

¹Gaziantep Üniversitesi, ²Bahçeşehir Üniversitesi, ³Sanko Üniversitesi, ⁴Gaziantep Medikal Park Hastanesi,

Bu çalışmada; Bu iki hastalığın tanısında serumda ölçülen HMGB1 düzeylerinin tanısal rolü hem prostatit hem de prostat kansinom tanısı açısından incelendi.

Çalışmaya toplam 78 örnek dahil edildi, 30 prostatit hastası (% 38.5), 25 prostat kansinomu hastası (% 32) ve 23 sağlıklı kişiden (% 29.5) oluşuyordu. HMGB1, prostatit grubunda 11.9 ± 2.6 (dağılım 6.7-18.4) ng / ml, prostat kanseri grubunda 15.1 ± 4.5 (dağılım 8.4-24.8) ng/ml, kontrol grubunda 9.2 ± 3.1 (dağılım 4.7-18.7) ng/ml olarak bulundu. HMGB1 normal aralık göstermediği için gruplar arasındaki fark Friedman testi kullanılarak araştırıldı. Üç grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Gruplar çift olarak karşılaştırıldığında, prostatit grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$). Prostat kansinom grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Prostatit grubu ve prostat kansinom grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p = 0.006$). Serum total prostat spesifik antijen (tPSA) düzeylerinin ölçümü, elektro kimyasal ışınlama yöntemi ile otomatik olarak gerçekleştirildi. PSA ile HMGB1 ($p = 0.276$) arasındaki fark orta düzeyde olsa da, yüksek oranda pozitif korelasyon bulundu ($p = 0.009$).

Çalışmada, yüksek PSA ve yüksek HMGB1'in dikkate değer bir şekilde korele olduğunu gösterdik. Serumda ölçülen HMGB1 değeri, prostat kansinomlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Bu nedenle HMGB1'in prostat kansinomunun erken tanısında, ayrıca prostatit ve prostat kansinomunun ayırımında yararlı bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: PROSTAT KANSERİ, PROSTATİTİS , HMGB1, PSA, TANI

S-051 - KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA EGFR MUTASYONLARININ METASTAZ İLE İLİŞKİSİ

Aydın DEMİRAY¹, Hakan AKÇA¹, Arzu YAREN¹,

¹Pamukkale Üniversitesi,

Akciğer kanserleri kanser nedeni ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Akciğer kanser vakalarının %85 'ini küçük hücre dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Türk popülasyonunda Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin EGFR gen mutasyon oranı %30-45 arasında yer almaktadır. EGFR gen mutasyonu sıklıkla ekzon 18-21 arasında görölmektedir. Bu mutasyonlar EGFR geninin kendi kendini otoposforillemesi ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda birçok adaptör protein fosforillenerek tümörün daha agresif karakterde olmasında rol almaktadır. Tümör hücrelerinin invazif ve metastatik karakterde olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle sağkalım üzerine tirozin kinaz inhibitörleri tedavi stratejisinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada ileri evre akciğer kanserli hastalarda tanı anı veya tirozin kinaz inhibitör tedavisinden önce gelişen metastazların EGFR gen mutasyonları ile ilişkisi incelenmiştir.

2015-2017 yılları arasında Pamukkale Üniversitesine başvurmuş 107 KHDAK tanılı hastanın tümör hücrelerinden pyrosequencing yöntem ile EGFR mutasyonu tespit edilen hastalar anılmıştır. Bu hastaların tanı anı veya platinium tabanlı kemoterapi sırasında gelişen metastazları incelenmiştir. Ayrıca tanı anındaki primer tümör yerleşim yeri ile EGFR mutasyonları arasında ilişki incelenmiştir. Araştırmada SPSS 17.0 programında tek yönlü ANOVA kullanılmıştır.

EGFR mutasyonuna sahip KHDAK tanılı hastalardan yapılan analiz sonucu egfr mutasyon tipleri ekzon 18 19 hasta (%17,8), ekzon 19 50 hasta (%46,7), ekzon 20 4 hasta (%3,7), ekzon 21 34 hasta (%31,8), primer olarak tümör hücrelerinin sağ veya sol akciğer yerleşimli olarak istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Ancak uzak organ metastazları olarak incelendiğinde EGFR mutasyon tiplerine göre anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Beyin metastazı ekzon 19 ve 21 mutasyonuna sahip (sırasıyla 4,4 hasta) , karaciğer metastazı ekzon 19 ve 20 (sırasıyla 3,1 hasta), lenf nodu metastazı ekzon 19 ve 21 (sırasıyla 2,1 hasta) bulunmuştur. Ayrıca ekzon 18 en çok diğer akciğer metastazı (9 hasta), ekzon 19 ve 21 iki veya daha fazla uzak organ metastazı (sırasıyla 16,12 hasta) bulunmuştur.

Bu çalışmada ekzon 19 delesyon mutasyonlarının EGFR geninin kendi kendini fosforilmesine neden olmakta beraber birçok adaptör proteini aktive ettiğini ancak bunun yanında diğer nokta mutasyonlarının konformasyonel değişim ile beraber spesifik adaptör proteinlerinin aktive olduğunu düşündürmektedir. Bu neden ile metastaz basamaklarının daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu yönde çalışmaların konuyu daha iyi aydınlatacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: AKCİĞER KANSERİ, EGFR, METASTAZ

**S-052 - BİR KALITIMSAL KANSER AİLESİNDE ÜÇ FARKLI FENOTİPE YOL
AÇAN ÜÇ GENOTİP**

**Esra ARSLAN ATEŞ¹, Ayberk TÜRKYILMAZ², Ceren ALAVANDA³, Özlem
YILDIRIM⁴, Mehmet Ali SÖYLEMEZ⁵, Bilge Bilgen GEÇKİNLİ⁵, Ahmet İlter
GÜNEY^{5, 3},**

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, ²Marmara
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Genetik AD, ⁴İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik
AD, ⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Ailesel kanser sendromları, nadir, tüm malignitelerin yaklaşık % 5 kadarından sorumlu kansere
yatkınlık sendromlarıdır. çoğu otozomal dominant kalıtım özelliği gösterirken bialelik MUTYH
mutasyonlarının sebep olduğu nadir bir ailesel kolorektal kanser formu olan MUTYH-ilişkili
polipozis otozomal resesif durumlar da mevcuttur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda
monoallelik MUTYH mutasyonlarının da polipozis olmaksızın kolon kanserine neden
olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu çalışmada hem MAP hem meme kanseri vakalarının
bulunduğu iki gende üç farklı mutasyonun saptandığı kansere yatkın bir ailenin sunulması
planlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: KALITIMSAL KANSER SENDROMLARI, MUTYH, BARD1

S-053 - BRCA1 VE BRCA2 GENLERİNDE MEME VE OVER KANSER İLE İLİŞKİLİ YENİ VARYANTLARIN SAPTANMASI VE ANALİZLERİ

Lamiya ALIYEVA¹, Niyazi KAYA¹, Zeynep KURT¹, Ahmet KABLAN¹, Şebnem OZEMRI SAĞ¹, DİLEK PIRIM¹, ELIF UZ YILDIRIM¹, Sehime G. TEMEL^{1, 3},

¹ULUDAG UNIVERSITESI,

BRCA1 ve BRCA2 genlerinin tümör süpresör gen olmalarının yanı sıra hücre döngüsünde ve DNA tamir mekanizması ile kromozom stabilitesinde rol aldıkları bilinmektedir. Bu genlerdeki fonksiyonel varyantların meme ve over kanseri geliştirme riskini arttırdığı farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Erken yaş meme ve over kanser öyküsü veya aile öyküsü pozitif olan hastalara BRCA1 ve BRCA2 geni mutasyon analizi yapılmaktadır. Bu çalışmada hastalardan alınan kandan BRCA1&BRCA2'nin tüm ekzon dizilemesi yapılarak bu genlerde fenotiple ilişkili olabilecek yeni varyantların saptanması ve analizleri amaçlanmıştır.

Altı aylık süreçte (2018 Mart-2018 Eylül) kliniğimize meme ve over kanser tanısı ya da aile hikayesi ile başvuran 125 hastanın (117 Kadın, 8 Erkek) kanından izole edilen DNA'dan BRCA1 (35 amplikon) ve BRCA2 (56 amplikon) genlerinin tüm exonları ve exon-intron bağlantı bölgeleri BRCA MASTR Plus Dx Assay (Multiplicom) kiti kullanılarak çoğaltılıp, Miseq (Illumina) cihazında dizi analizi yapılmıştır. Sophia DDM veri analiz platformu ve Sophia Genetics'in MOKA yazılımı varyant analizi ve anotasyonunda kullanılmıştır. Varyant Sınıflandırılması farklı veri tabanları, in silico araçlar ve ACMG varyant patojenite klasifikasyonuna göre yapılmıştır. Allel frekansları Haploview programı ile hesaplanmıştır.

Yapılan analizde BRCA1 geninde 4 intronik ve BRCA2 geninde ise 3 intronik, 3 ekzonik yeni varyant olmak üzere toplam 98 varyant (60 ekzonik, 38 intronik) saptanmıştır. Bu varyantlardan BRCA1 geninde 18'i nadir (MAF<0.01) ve 18'i yaygın (MAF≥0.05), BRCA2 geninde ise 37'i nadir ve 19'u yaygın varyanttır. BRCA2 geninde saptanan 3 ekzonik varyantın in-sliko analizlerde 2'sinin patojenik, 1'inin klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyant olduğu tespit edilmiştir. Yeni patojenik ve VUS varyantlara sahip hastalar over ve meme kanseri öyküleri ile kliniğimize başvurmuş olup, olgularda BRCA1 ve BRCA2 genlerinde hastalıkla ilişkili olabilecek başka varyantlar saptanmamıştır. Tespit edilen yeni varyantlar Sanger dizileme metodu ile valide edilmiştir.

Çalışmamızda yapılan BRCA1 ve BRCA2 genleri tüm ekzon analizleri hastalıkla ilişkili olabilecek yeni varyantlar ortaya çıkarmasının dışında birçok nadir varyantın da saptanmasını sağlamıştır. BRCA2 geninde saptanan her iki yeni patojenik varyantın protein fonksiyonuna etkisinin yüksek olduğu ve over kanser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalara gerekli genetik danışmanlık hizmeti verilmiş olup varyantların fonksiyonel önemini ortaya çıkarmak amaçlı öncelikle öngördürücü veritabanı analizlerine ek olarak fonksiyonel çalışma planlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: BRCA1, BRCA2, YENİ NESİL DİZİLEME, NADİR VARYANTLAR, MEME KANSERİ, OVER KANSER

S-055 - NÖROFİBROMATOZİS ÖN TANISI OLAN HASTALARDA NF1 GENİ VARYASYONLARININ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Sinem YALÇINTEPE¹

¹TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Nörofibromatozis 1 (NF1), cafe au lait lekeleri, aksiller ve inguinal çillenme, kutanöz nörofibromlar, iriste Lisch nodülü ve koroidal hamartomlarla karakterizedir ve otozomal dominant kalıtılmaktadır. Tanısı klinik bulgular ve moleküler yöntemlerle konmaktadır. NF1 geni 17. kromozomda yer almakta ve 57 ekzondan oluşmaktadır. Ocak 2017- Haziran 2018 arasında merkezimize nörofibromatozis ön tanısıyla yönlendirilen ve yeni nesil dizi analizi ile moleküler analizleri yapılan hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Nörofibromatozis ön tanısıyla (cafe au lait lekeleri, yaygın nörofibromlar, hamartom bulguları ile) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi Polikliniği'ne yönlendirilen 27 olgunun (20 kadın, 7 erkek, yaş ortalaması:12) periferik venöz kanından genomik DNA elde edilmiştir. DNA örneklerinden NF1 geni Illumina MiSeq sistemi ile dizilenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 27 olgudan 14'ünde (% 52) patojenik varyasyon (8 missense, 5 terminasyon-bir novel, 1 delesyon), 5'inde klinik önemi bilinmeyen varyasyon saptanmıştır. Patojenisite değerlendirmeleri ACMG 2015, Human Genome Mutation Database, ClinVar ve Leiden Open Variation Database kullanılarak yapılmıştır.

Nörofibromatozis birçok sistemde çeşitli klinik bulgulara yol açan multisistemik bir hastalıktır. NF1 geninin büyük bir gen olması ve novel varyantların genin farklı bölgelerinde saptanabilmesi dikkate alınarak genin tamamının dizilenmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı öngörüsündeyiz. Hastalığın bulguları iyi bilinmeli, dikkatli fizik muayene yapılarak tanısı konulmalı ve komplikasyonları açısından yakın takip edilmelidir. Erken tanı ile hem hastalarda gelişebilecek problemlerin izlemi ve tedavisi hem de genetik danışma verilmesi sağlanabilecektir.

ANAHTAR KELİMELER: NÖROFİBROMATOZİS, YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ, PATOJENİK VARYASYON

S-056 - T-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (T-ALL) HASTALARINDA YÜKSEK TUBB2A GEN ANLATIMI VE SİRNA ARACILI MODÜLASYONU

Khusan KHODZHAEV¹, Müge SAYITOĞLU², Deniz TUĞCU², Yuk Yin NG², Yücel ERBİLGİN², Tiraje ÇELKAN², Nazan SARPEN², Gönül AYDOĞAN², Çetin TİMUR², Özden HATIRNAZ NG²

¹İstanbul Üniversitesi,

Mikrotübüllerin, hücre iskeleti yapısı, hareketi ve hücre içi taşımada görevlidir ve farklı genler tarafından kodlanan α - ve β -tubulin izotipleri mevcuttur. Bölünmekte olan hücrelerde mitotik iğ ipliklerini oluşturdukları için kanser tedavisinde bazı anti-mitotik ilaçların hedeflerindedir. Çalışmamızda çocukluk çağı T-ALL hastalarında anlamlı anlatım değişimi gösteren TUBB2A geninin hastalardaki anlatımının ve prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

TUBB2A'nın baskılanması ile hücre canlılığına olan etkileri araştırılmıştır. Gen anlatımı değişimi analizlerinde önceki mikroarray verilerimiz kullanılmış (GSE46170), R yazılımı ile analiz edilmiştir. Tubulin β izotiplerinden olan TUBB2A geninin anlatım seviyesi 48 (11 kız ve 37 erkek) çocukluk çağı T-ALL hastası örneklerinde doğrulanmıştır. TUBB2A anlatım seviyesi T-ALL hücrelerinde (Molt-4) özgün siRNA ile baskılanmış ve hücre canlılığı akım sitometrisinde Annexin V işaretlenerek incelenmiştir.

Mikroarray analizleri, TUBB2A geninin kontrol timositleri ve T-ALL hastaları arasında anlamlı kat değişimi gösterdiğini saptamıştır (düzeltilmiş $p < 0.05$) ve bu sonuçlar qPCR ile doğrulanmıştır ($p < 0.05$). Tanı anında beyaz kan hücreleri yüksek ($> 50\,000/\text{mcL}$) olan ($p = 0.035$) ve yüksek risk grubu hastalarında TUBB2A gen anlatımının artmış olduğu ($p = 0.026$) bulunmuştur. Yüksek TUBB2A anlatımı gösteren hastalarda genel sağ kalımın ($p = 0.043$) ve hastalısız sağ kalımın ($p = 0.044$) daha kısa olduğu belirlenmiştir. Cox regresyon analizlerinde ise, hastaların genel sağ kalım sürelerinin TUBB2A anlatımının yüksek olmasının, nüks etme ($p = 0.182$) ve tedaviye yanıtızsızlık ($p = 0.011$) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. 0.5 mM siRNA uygulaması sonuçlarına göre, TUBB2A geni, sadece transfeksiyon ajanının kullanıldığı örneklerle göre yaklaşık %50 oranında baskılanmıştır. Hücre canlılığı analizine göre, 48. saate siRNA uygulanmış hücrelerin apoptoz oranı (PI+AnnexinV+) artarken, 72. saate hücre canlılığında bir farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir.

Artmış TUBB2A anlatımının T-ALL hastalarında kötü prognoz ve azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan anti-mitotik ajanların çoğu hücre iskeleti yapısına katılan tubulinleri hedef almaktadır ve bazı tubulin izotiplerinin değişen anlatımlarının tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir. TUBB2A geni baskılandığında 48. saate hücre canlılığında azalma gözlenirken 72. saate bu fark kapanmıştır. Bunun nedeni hücre iskeletinin farklı tubulin izotiplerinin kombinasyonlarından oluşması ve TUBB2A baskılandığında diğer izotiplerin öne çıkarak iskelet yapısının stabil hale dönmesini sağlaması olabilir. İleri çalışmalarda prognostik öneme sahip bu genin yüksek anlatımının fonksiyonel öneminin ve farklı ilaçlara olan yanıt üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmaktadır. Bu çalışma BAP-TYL-2016-21490 projesi tarafından desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: T-ALL, MİKROARRAY, SİRNA

S-057 - KÜÇÜK HÜCRELİ VE ADENOKARSİNOM TANILI AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA PERİFER KANDA FHIT GEN BÖLGESİNİN FISH YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Narmin BAKHSHALİYEVA¹, Ayşe ÇIRAKOĞLU², Esin BİL TUNCA³, Gül ÖNGEN⁴, Yelda TARKAN ARGÜDEN²,

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

KHAK ve adenokarsinom olgularının perifer kanında FISH yöntemi ile FHIT gen bölgesinin incelenmesi ve prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Tedavi almamış 30 adenokarsinom ve 24 KHAK olgusu ile 20 sağlıklı bireyin periferik lenfositlerinden hazırlanan preparatlara, özel olarak tasarlanmış ve kalite-kontrolü yapılmış olan 3p14.2 bölgesindeki FHIT genine özgü prob kullanılarak interfaz FISH yöntemi uygulanmış ve en az 200 hücre değerlendirilmiştir.

Yapılan inceleme sonucunda, FHIT gen bölgesinde, monoallelizm ve biallellik delesyonlar, monozomi ve yeniden düzenlenmeler gibi anomaliler açısından adenokarsinom ve KHAK grubu arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Monoallelizm delesyona uğrayan hücre sayıları, hem adenokarsinom hem de KHAK hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (her iki grup için $p<0,001$). Biallellik delesyona sahip hücreler sadece adenokarsinom olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Monozomi gözlenen hücre sayıları hem adenokarsinom hem de KHAK hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$). Yeniden düzenlenme oluşan hücre sayıları açısından değerlendirildiğinde, hem adenokarsinomlar hem de KHAK hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Elde edilen bulgular, hastaların evre ve metastaz durumlarına göre de karşılaştırılmıştır. Adenokarsinom grubunda monozomik hücre sayılarının, metastazı olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülürken ($p<0,05$), KHAK grubunda böyle bir fark saptanamamıştır. Evre düzeyine göre bakıldığında ise adenokarsinom ve KHAK hasta grupları arasında FHIT geni anomalileri bakımından bir fark görülmediğinden, iki grubun sonuçları birleştirilerek değerlendirilmiştir ($p>0,05$). Evre II'de olan hastalarda monozomik hücrelerin oranı, IV. evrede olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda FISH yöntemiyle FHIT gen anomalilerinin hem KHAK, hem de adenokarsinom tanılı akciğer kanser grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Yaptığımız literatür araştırmasında FHIT geninin akciğer kanserli hastaların perifer kanı veya tümör dokusunda FISH yöntemiyle incelenmesine dair bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamız FHIT geninin akciğer kanserindeki olası prognostik önemini göstermek için bir ön çalışma olup, bundan sonra perifer kanı ve tümör doku örneklerini paralel çalışarak FHIT

geninin akciğer kanseri patogenezindeki rolünü daha ayrıntılı incelemeyi planlamaktayız. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23831

ANAHTAR KELİMELEER: KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ, ADENOKARSİNOM, FLUORESANS İN SİTU HİBRİDİZASYON, FHIT

S-058 - KOLOREKTAL KANSERLERİN GENETİK ALTYAPISININ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI

Selma DEMİR¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Ülkemizde ve tüm dünyada sık görülen kanser türlerinden olan kolorektal kanserler, kolon ve rektumu tutan, sporadik ya da kalıtsal olarak görülebilen kanserlerdir. Kalıtsal kolorektal kanserler daha nadir olup, famiyal adenomatöz polipozis (FAP), ve MUTYH-ilişkili polypozis (MIP) ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCK) olarak sınıflandırılmaktadır. APC genindeki patojenik varyasyonlar otozomal dominant kalıtsal FAP'a neden olurken, MUTYH genindeki patojenik varyantlar otozomal resesif geçişli MIP fenotipine neden olurlar. HNPCK'leri ise DNA mismatch onarım genlerindeki (mismatch repair genes, MMR) defektlerden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada Mart 2016- Nisan 2018 tarihleri arasında kolorektal kanserinin genetik altyapısını araştırmak için merkezimize yönlendirilen 32 olguda Yeni Nesil Dizi Analizi ile taranan kanserle ilişkili genlerde belirlenen varyasyonların sunulması amaçlanmıştır.

Genomik DNA, periferik kan çekirdekli hücrelerinden üretici firmanın protokolüne uygun olarak izole edilmiştir. İlgili genleri kapsayan kütüphanelerin hazırlanması için TruSight Rapid Capture Library Preparation (Illumina) kit ve Onco-GeneSGKit IVD –CE kitleri kullanılmıştır. Elde edilen kütüphaneler Illumina MiSeq sisteminde dizilenmiş ve verilerin analizinde Illumina MiSeq Software ile Genomize Seq yazılımlarından faydalanılmış ve verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde IGV (Broad Institute) programı kullanılmıştır.

32 olgunun 12'sinde (% 37,5) patojenik/olasılıkla patojenik varyasyon tesbit edilmiştir. Belirlenen bu P/OP varyantların 10 tanesi kolorektal kanseri ile doğrudan ilişkili MSH, MLH, APC, MUTYH genlerinde belirlenmiş iken, 2 olguda kansere yatkınlıkla ilgili diğer genlerde (BRCA1 ve ATM) patojenik/ olasılıkla patojenik varyasyon tesbit edilmiştir. Olgulardan birinde ise hem BRCA2 hem de APC geninde patojenik varyasyon tesbit edilmiştir.

Bu çalışma kolorektal kanserlerin genetik altyapısının belirlenmesinde Yeni Nesil Dizi Analizi yöntemi ile pek çok kanserle ilişkili genin aynı anda taranmasının etkili ve hızlı bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Kalıtsal kolorektal kanser sendromlarının yanı sıra, kanserle ilişkili diğer genlerdeki patojenik varyasyonların belirlenmesi ve genetik danışma, olguların klinik takibi ve kanserin erken taranmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: KOLOREKTAL KANSER, GENETİK, YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ

S-059 - PEDIATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TEŞHİSEL TESTLERİN GEÇERLİLİĞİ

İPEK YILMAZ¹, EBRU ARSLAN¹, BARIS YILMAZ², ÇETİN TİMUR², YAĞMUR ACIYİYEN³, Ayça ÇINAR³, Rumeysa EREN³, SEÇİL PALA³, BENGİNUR SÖKMEN³, PINAR ATA¹

¹MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ²MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, ³MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ,

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tipik klinik, biyolojik ve prognostik özellikler gösteren farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. ALL olguları, yarısından fazlasına çocuklarda rastlanılan neoplastik bir hastalıktır. Erişkin yaş grubunda ise hastalığın insidansı 1-2/100000 arasında değişmektedir. Ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Down sendromu, Bloom sendromu, nörofibromatozis tip1 hastalarında sıklığın arttığı gözlenmiştir. Spesifik genleri aktive eden kromozomal translokasyonlar insan lösemileri özellikle de ALL için, tanımlayıcı karakteristik bir özelliktir. Çocuk Akut Lenfoblastik Lösemisinin en sık formu olan prekürsor B hücreli ALL vakalarının yaklaşık %25'i t(12;21) (p13;q22) kromozomal translokasyonu tarafından oluşturulan TEL-AML1 füzyon genini taşır. Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bölümünde 2005-2018 yılları arasında tedavi altında olan ALL hastalarının sitolojik, moleküler ve klinik durumlarının incelenmesi ve gelen hasta profilinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

ALL teşhisi ile tedavi görmüş ve kliniğimize 2005-2018 yılları arasında başvuran 51 hasta dosyası incelenmiştir. Füzyon geni TEL/AML1 t(12;21) (p13;q22) analizi moleküler eş zamanlı PCR tekniği ile çalışılmıştır. Hasta verileri IBM SPSS 11.0 ile karşılaştırmalı olarak frekans ve korelasyon değerleri analiz edilmiştir.

Yüzde 61,5 'i (n=32) erkek, %36,5'i (n=19) kız olan hastaların yaş aralığı 0-16 arasında değişmekle birlikte %17,6'sı (n=9) 4 yaşında tanı almıştır. Hastaların %84,31'ine preB ALL, %13,72'sine T ALL tanısı konulmuştur. Flowsitometrik fenotip analizinde %86,3 oranında CD10, %84,3 oranında CD79A ve %62,7 oranında TdT pozitifliği görülmüştür. Yüzde 21,6 oranında t(12;21) translokasyon pozitifliği bulunmuştur. Yapılan çalışmada hastalarda en sık görülen semptom ve klinik bulguların halsizlik (%35,3), ateş (%33,3), hepatomegali (%39,2), lenfadenopati (%31,4) olduğu gözlenmiştir. Kemik iliğinde saptanan blast oranı ile risk sınıflandırması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

Down Sendromu varlığı PreB ALL hastalarında mortalite açısından risk faktörüdür ve olgularımızın %2'si Down Sendromludur. Ancak çalışmamızda Down sendromlu hastaların klinik seyrinde ağır bulgular tespit edilmemiştir. ALL tanısında t(12,21) translokasyonunun geçerli teşhisel değeri bilinmekle birlikte çalışmamızda hastaların sadece %21,6 'sında tespit edilmiştir. Ayrıca CD79A ve TdT pozitifliğinin tanısal değerlendirme açısından önem taşıdığı sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: ALL, TEŞHİSEL TEST GEÇERLİLİĞİ, TRANSLOKASYON ANALİZİ

S-060 - MULTİGEN PANEL İLE SAPTANAN VARYANTLARIN KALITSAL KANSERLER İLE İLİŞKİSİ

**Neslihan DÜZKALE¹, Nilnur EYERCİ², Ömür Berna ÇAKMAK ÖKSÜZOĞLU³,
Olcay KANDEMİR³, Cihangir ÖZASLAN³,**

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, ²Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, ³Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi,

Yüksek penetrans gösteren genlerdeki patojenik varyantların belirlenmesi, kalıtsal kanserlerin tanı, tedavi ve sağkalımı için yararlıdır. Kalıtsal kanserler için genetik testler, eski tarama yöntemlerinden çok daha fazla mutasyonu tanımlayabilen multigen panellerin ortaya çıkmasıyla hızla gelişmiştir. Özellikle kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu (HBOC) tüm hastaların % 5 - 10' unu temsil eder ve BRCA1 / 2 genlerinde yüksek riskli patojenik alleller ile ilişkilidir, ancak vakaların sadece % 25'ini oluşturur. Bu çalışmanın amacı, bu ailelerin kanser yatkınlığında rol oynayan genlerini bulmak için Yeni Nesil Dizileme panelinin kullanılmasıdır.

Kalıtsal kanser tanısı konan 25 hastada, kanser yatkınlığında yer alan 25 geni içeren multigen panel yardımı ile yeni patojenik allelleri bulmayı amaçladık. BRCA1 ve BRCA2 genleri için MLPA incelemesi [Multiplex ligation-dependent probe amplification (SALSA MLPA P002-D1 BRCA1/P045-C1 BRCA2-CHEK2 kit) yapıldı. Bunun için BRCA Hereditary Cancer MASTR Plus, (Multiplicom) ile Miseq Sequencing System (İllumina) kullanılarak tüm hastalar çalışıldı. Sekans sonuçları Seqgenomize, (<https://seq.genomize.com/>) CNV Calculator v1.2.1(Multiplicom) ile analiz edildi.

Kanser hasta grubunda varyantların % 13.2 (7/53) patojenik variant, % 60 (32/53) ise, klinik önemi bilinmeyen varyantlardı (VUS). En yoğun variant görülen genler % 20,8'i (11/53) BRCA2, % 9,4'ü (5/53) CHECK2, %7,5 (4/53) MSH6 dır. 10 yeni varyant tespit edildi. En çok tekrarlayan varyant, BLM geninin 8. Ekzonun 1928G>A p.Arg643His değişimi, 25 hastanın 3'ünde bulunmuştur. Bu panel ile bakılan hastalar da, 25 genin 10'unda hiçbir variant görülmedi.

Sonuç olarak, yeni patojenik varyantların saptanması, kalıtsal kanserin kalıtsallığının açıklanmasına katkıda bulunarak bireysel klinik yönetimi değiştirebilir. Multigen panel testi, kanser hastalarında tek gen yaklaşımlarına kıyasla, germline varyantlarını tanımlamak için daha etkili bir yöntemdir ve bu nedenle klinik laboratuvarlarda yer almalıdır. Ancak, Türkiye de gelecekteki test uygunluğu ve varyant sınıflandırma süreçlerini belirlemek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: MULTİGEN PANEL, KALITSAL KANSER, YENİ NESİL DİZİLEME

S-061 - GLİAL TÜMÖRLERDE GÖZLENEN 1P/19Q POLİZOMİLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Ayşegül Cınar KUSKUCU¹, Emre Can TÜYSÜZ², Sezin GÜRKAN¹, Kaan YALTIRIK³, Ferda ÖZKAN⁴, Ömer Faruk BAYRAK¹, Uğur TÜRE³,

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Yeditepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji, ³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Ve Sinir Cerrahisi AD, ⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

Beyinde glial hücrelerden köken alan glial tümörlerin genetik belirteçleri, tanı ve prognozunun belirlenmesinde önemli rol alır. Bu belirteçlerden 1p/19q delesyonu glial tümörlerde tanı kriterlerinden olup aynı zamanda artmış yaşam süresi ve kemoterapi ve/veya radyoterapiye karşı duyarlılık ile ilişkilidir. Tanı aşamasında FISH yöntemi ile delesyon açısından incelenen 1p/19q bölgelerindeki sayısal artışların da klinik bir önemi olduğuna dair son yıllarda yapılmış birkaç çalışma mevcut olmakla birlikte prognozla ilişkisine açıklık getirilememiştir. Bu çalışmada 221 glial tümör tanısı almış hastada 1p/19q polizomisi ve klinik süreçlerinin retrospektif analizi sunulacaktır.

Glial tümör (Oligodendroglioma, Astrositoma, Oligoastrostoma) tanısı almış 221 hastanın formalinle fikse edilmiş parafine gömülü blok kesitlerinde FISH çalışması yapılmış ve olgular 1p36.13-p3631 ile 19q13.2-q13.33 bölgeleri incelenmiştir. Elde edilecek bulguların klinikopatolojik verilerle (hastanın yaşı cinsiyeti, tümörün patolojik türü, grade'i p53, Ki67 ve EGFR analizleri, tümörün tekrarlaması ve lokasyonu) ilişkisinin anlamlandırılmasında Chi-Kare testi kullanılmıştır.

Glial tumor tanısı almış 221 hastanın WHO2007 kriterlerine göre; 50'si Grade II Oligodendroglioma,13'ü Grade III Oligodendroglioma, 38'i Grade II Astrositoma,11'i Grade III Astrositoma, 75'i Grade II Oligoastrostoma,18'i Grade III Oligoastrostoma,ve 16'sı Grade IV GBM'di. 221 hastanın, 76'sında 1p/19 delesyonu, 48'inde 1p/19q polizomisi ve 97'sinde 1p/19q için normal sinyal pateni gözlemlendi. Delesyon saptanan olguların 63'ü oligodendroglioma ve 13'ü Grade II oligoastrostomaydı. Polizomi saptanan olgular grade III oligoastrostoma ve grade IV glial tümör tanısı almıştı. Univariante analiz sonucunda iyi prognostik faktör sayılan 1p/19q delesyonunun aksine, 1p/19q polizomisinin p53 ekspresyonu ile pozitif korelasyonu olduğu saptandı (p=0.0009).

Glial tümörlerde yaşam süresinin düşmesine, 1p/19q polizomisinin, P53 ekspresyonunun artmasına ve sıklıkla temporal bölgede lokalize olmasına sebep olduğu, 1p/19q delesyonunun ise tam tersi bir etkisi olduğu saptandı. Ayrıca, 1p/19q polizomisi ile birlikte P53 pozitifliği görülen hastaların en kötü prognoz gösteren hasta grubu olduğu tespit edildi. Son olarak biyoinformatik analizler 1p36.13-p36.31 ve 19q13.2-q13.33 bölgesinde lokalize olan SRM, ICMT ve FTL genlerinin ekspresyonlarındaki artışın glial tümörlerde azalmış yaşam süresi ile ilişkili olduğu belirlendi. Bu sonuçlar, 1p/19q polizomilerinin kötü prognoz belirteci olarak yüksek potansiyeli olduğunu desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELER: GLİAL TÜMÖR, 1P/19Q POLİZOMİSİ,PROGNOZ

S-062 - KRANİOSİNOSİTOZLU HASTALARA MOLEKÜLER GENETİK YAKLAŞIM VE NONSENDROMİK VAKALARDA ARRAY CGH İLE TÜM GENOM ANALİZİ. (TEZ SUNUMU)

ALPER GEZDİRİCİ¹, MUSTAFA ÖZEN²,

¹İSTANBUL SBÜ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EAH,

Kraniosinotiz; kafatası üzerindeki bir veya daha fazla sütürün erken füzyonuyla karakterize bir kraniofasyal malformasyondur. Dünya genelinde canlı doğumların yaklaşık olarak 1/2000-2500'ü kraniosinotizden etkilenir. Sütürlerin erken kapanması, şekil açısından bozukluk ortaya koyabildiği gibi, beyin gelişimini de doğrudan etkileyebildiği için, hastalığın erken ve doğru tanısı çok önemlidir. Kraniosinotiz tüm ırksal gruplarda görülür ve tüm vakaların %85'inden fazlası non-sendromiktir. Bugüne kadar TWIST, EFNB1, FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 genlerindeki mutasyonların kraniosinotizde rol oynadıkları gösterilmişken, %85 non-sendromik vakalardaki genetik etkenler ise hala daha tam olarak çözüme kavuşturulabilmiş değildir. Bu çalışmanın amacı, kraniosinotiz vakalarına genetik yaklaşım ve yüksek çözünürlüklü aCGH yöntemi kullanılarak nonsendromik kraniosinotiz izole vakalarda yeni gen ve gen bölgeleri tespit edebilmektir.

Çalışmamıza dahil olan 10 hastadan 2'si kraniosinotiz sendromlarından sırasıyla Craniofrontonasal sendrom ve Apert sendromu tanısı aldı. Bu hastalarımıza sendromlarla ilgili olarak sırasıyla EFNB1 ve FGFR2 gen dizi analizleri Sanger sekans yöntemi ile uygulandı. Geriye kalan 8 nonsendromik vakada ise 60 mer, toplamda 411.056 prob içeren, çözünürlüğü 5.3 KB olan "SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 2x400K (Agilent Technologies)" çipi kullanılarak aCGH uygulandı ve çeşitli bölgelerde delesyon ve duplikasyonlar tespit edildi.

Sendromik hastalardan ilkinde EFNB1 geninde literatürde daha önceden tanımlanmamış bir mutasyon c.401 T>C(p.Ile134Thr) tespit edildi. Diğer hastamızda ise FGFR2 geninde sık görülen c.755C>G (p.Ser252Trp) mutasyonu tespit edildi. Nonsendromik vakalarımızda ise aCGH sonucunda çeşitli lokalizasyonlarda delesyonlar ve duplikasyonlar tespit edildi.

Elde edilen verilerin, kraniosinotize yol açan yolakları aydınlatılmak adına ön bilgiler sağlayarak kraniosinotizle ilgili yapılacak olan gelecekteki çalışmalara katkı yapacağı öngörüldü.

ANAHTAR KELİMELER:KRANİOSİNOSİTOZİS,NONSENDROMİK,KARŞILAŞTIRMALI GENOMİK HİBRİDİZASYON , ARRAY CGH

S-063 - XP22.31 KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN PATOJENİK ROLÜ VE LİTERATÜRE BAKIŞ

Gülsüm KAYHAN¹, Mehmet Ali ERGÜN¹, E. Ferda PERÇİN¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd,

Entelektüel yetersizlik (EY) veya otizm etyolojisinde kopya sayısı değişiklikleri önemli rol oynamaktadır. Bu hastalıklarda rekürren mikrolelesyon/duplikasyonlar saptanabilmektedir. Bu çalışmada EY veya otizimli hastalarda saptanan rekürren Xp22.31 kopya sayısı değişikliklerinin klinik etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Entelektüel yetersizlik/ otizm ± ek anomalisi olan 600 hastada yapılan array CGH (Agilent 8x60K ISCA) analizinde Xp22.31 kopya sayısı değişikliği saptanan hastalar değerlendirilmiştir.

Altı hastada (3 erkek, 3 kız) duplikasyon (%1), 2 erkek hastada delesyon (%0.33) olmak üzere toplam 8 hastada (%1.3) Xp22.31 bölgesinde 565-1820 kb boyutlarında kopya sayısı değişikliği saptandı. Üç hastada duplikasyon bölgeleri yalnızca VCX, PNPLA4, MIR651 genlerini içerirken, delesyon veya duplikasyon saptanan 5 hastada STS, VCX, VCX2, HDHD1, PNPLA4 ve MIR651 genlerini içermekteydi.

Delesyonlu iki erkek hastada hafif-orta düzeyde iktiyozis bulgusu eşlik etmekte olup EY/otizm ve iktiyozisin birlikte olduğu olgularda Xp22.31 bölgesinin interstisyel delesyonları ön tanımlar arasında düşünülmelidir. Xp22.31 bölgesindeki duplikasyonlarının klinik anlamı konusunda ise literatürde görüş birliğine varılamamıştır. Bizim hastalarımızda olduğu gibi literatürde de duplikasyonlu hastalarda EY/otizm, mikrosefali ve boy kısalığı bulgularının ortak olması nedeniyle patojen olarak yaklaşanlar olduğu gibi, çoğunlukla sağlıklı ebeveynlerden kalıtılması nedeniyle benign olduğunu öne sürenler de olmuştur. Geniş hasta ve kontrol gruplarında yapılan son çalışmalarda, bu duplikasyonun nadir bir populasyon varyantı olma olasılığının tamamen dışlanamadığı belirtilmekle birlikte, hastalardaki anormal fenotipe katkıda bulunan bir risk faktörü veya tamamlayıcı (modifier) etken olabileceği öne sürülmüştür. Bu hastalarda olası diğer genetik etyolojilerin ekartasyonu için ileri moleküler analizlerin yapılması, rekürren Xp22.31. duplikasyonlarının klinik etkisinin netleşmesine katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: XP22.31 DELESYONU, XP22.31 DUPLİKASYONU, ENTELEKTÜEL YETERSİZLİK, OTİZM, İKTİYOZİS

S-064 - GASTROİNTESTİNAL TUTULUMLU BEHÇET HASTALARININ SİTOGENETİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sükrive YILMAZ¹, Sinem Nihal ESATOĞLU², Dilhan KURU¹, Ayşe SALİHOĞLU³, Ayşe ÇIRAKOĞLU¹, Gülen HATEMİ², Yelda TARKAN-ARGÜDEN¹, Ali İbrahim HATEMİ⁴, Ayhan DEVİREN¹, Aykut Ferhat ÇELİK⁵

¹Ü-C,CTF, TIBBİ BİYOLOJİ AD, ²Ü-C,CTF, İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalı, ³Ü-C,CTF, İç Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, ⁴Ü-C,CTF, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ⁵Ü-C,CTF, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Behçet sendromu(BS) ile ilişkili, sınırlı sayıda ki sitogenetik çalışmada, kromozom anomalilerinin ve kırık sıklığının arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında %2 malignite gözlenmiş ve bu hastaların da %20'si MDS ile ilişkili bulunmuştur. MDS ile ilişkili Behçet hastalarının çoğunda gastrointestinal(GİS) tutulumu da olduğu ve trizomi 8 sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilen gastrointestinal tutulumlu Behçet hastalarında var olabilecek kromozom anomalilerinin saptanması amaçlandı.

Mart 2013 ve Şubat 2016 arasında 30 GİS-Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrolden 5 ml heparinli perifer kanı alınarak, pokeweed, PMA ve Phytohemaglütinin ilave edilmiş medyum kullanılarak hücre kültürü yapıldı. GTL bantlama yapılarak hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda tarandı, metafazlar analiz edildi ve ISCN 2016'ya göre değerlendirildi. DEB indüklemeli kültür de yapılarak kromozom kırıkları incelendi. Olgulara ait demografik ve klinik özellikleri tıbbi dosyalarından alındı.

Kromozom analizi yapılan 30 olgunun 12'sinde klonal anomaliler saptandı. Bu olguların 10'unda kromozom sayı anomalileri tespit edildi. En sık gözlenen sayı anomalileri sırasıyla monozomi 21, 19, -X ve monozomi 18,20 ve 16 olarak bulundu. İki hastada gözlenen kromozom yapı anomalileri ise t(5;10)(q33;p13) ve del(8)(q11q13)'tir. Bizim çalışmamızda DEB indüklemeli kromozom kırık analizinde kromozom kırık oranında artış gözlenmedi.

Yaptığımız literatür incelemesinde GIS-Behçet hastalarında saptanan karyotiplerle ilgili az sayıda veriye rastladık. Bu nedenle kromozom bulgularının bu hastalık grubu için önemli olduğunu ve vaka sayısının artırılarak bu çalışmaların devam ettirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Dengeli translokasyon taşıyan olgunun ileri moleküler incelemelerine devam etmekteyiz. Çalışmamızda en sık gözlediğimiz anomaliler monozomilerdir. Literatürde daha önce bildirilmeyen bu bulguların FISH ile teyid edilmesi uygun olacaktır. Denman ve ark. larının çalışmasında Behçet hastalarında kromozom kırık oranının normalden yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Fakat, çalışmamızda DEB indüklemeli kromozom kırık analizinde kromozom kırık oranında artış gözlenmemiştir.

ANAHTAR KELİMELER: SİTOGENETİK, BEHÇET SENDROMU, SİTOKİNLER, POKEWEED, PMA

S-065 - SMITH-MAGENIS SENDROMU TANILI BİR OLGU

**Muhammer Özgür CEVİK¹, Özden ÖZTÜRK¹, Hilal AYDIN², Halime SAYGILI¹,
Haydar BAĞIŞ¹,**

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²T.C. Sağlık Bakanlığı
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi
Polikliniği,

Smith-Magenis sendromu tanısı koyulan bir hastanın olgu sunumu ve bu nadir hastalıkla ilgili bilgileri bilimsel çevreler ile paylaşmak.

Smith-Magenis sendromu (SMS), vücudun birçok bölümünü etkileyen gelişimsel bir bozukluktur. Bu durumun temel özellikleri, mental retardasyon, gecikmiş konuşma ve dil becerileri, kendine özgü yüz özellikleri, uyku bozuklukları ve davranış problemleridir. SMS, 17p11.2 interstisyel delesyonunun veya RAI1 (retinoic acid induced 1) gen mutasyonunun neden olduğu, karakteristik yüz özellikleri, gelişim geriliği, işitme kaybı, oftalmolojik bozukluklar, uyku ve davranış bozuklukları ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Fiziksel özellikleri arasında brakisefali, geniş alın, midfasiyal hipoplazi, kısa burun, derin yerleşimli gözler, mikrognati, geniş kare yüz, sinofriz, geniş burun kökü, diş anomalileri ve küçük el ve ayaklar bulunur. Yüz özellikleri yaşla birlikte belirginleşir. Tipik olarak hiperaktivite, dikkat eksikliği, öfke nöbetleri, saldırganlık ve kendine zarar verici davranışlara sahiptirler. Kendine zarar verme davranışı, başını vurma, kendine sarılma, kendini ısırma, yüzünü tokatlama ve daha değişik şekillerde olabilir. Uyku bozukluğu, olguların %85'inde vardır ve melatoninin anormal sirkadyen ritim göstermesine bağlıdır. Prevelansı 1/15000 ile 1/25000 arasındadır. Olguların çoğu sporadiktir, kalıtılmaz.

Polikliniğimize epilepsi ve mental retardasyon nedeniyle başvuran 15 yaşındaki erkek olgu, aralarında akrabalık bulunmayan anne babanın çocuğuydu. Özgeçmişinde sağ inguinal herni operasyonu vardı. Olguda hiperaktivite, dikkat eksikliği, uyku bozuklukları ile kendine sarılma, tırnak yeme, saldırganlık davranışları vardı ve hasta hiperaktivite nedeniyle ilaç (olanzapin) kullanıyordu. Fizik muayenesinde geniş yüz, geniş alın, sinofriz, derin yerleşimli gözler, downslant palpebral fissur, geniş burun kökü, düşük kulak, kısa filtrum, kalın dudaklar, prognatizm, düşük ense saç çizgisi ve boğuk seslilik mevcuttu. Beyin MR'ında frontotemporal bölgede atrofi, odyometriye işitme kaybı, kulaklarda tipanostomi tüpü ve göz muayenesinde sağ göz -9, sol göz -11,5 derece miyop vardı. Nöbetleri bir yıldır olup EEG'si normaldi. Kromozom analizi 46,XY ve Fragile X fragman analizi testi 44 CGG olarak raporlandı. Olguya yapılan array CGH sonucunda 17p11.2 delesyonu saptanarak klinik bulgular ile birlikte hastaya Smith Magenis sendromu tanısı konuldu.

Smith-Magenis sendromuna özgü tekrarlayan kendi kendine sarılma davranışsal bir özelliktir. Rutin karyotip analizi dikkatli bir göz için tanı koydurucu olsa da, erken tanı, tedavi ve prognozda 17p11.2 bölgesindeki mikrodelesyonları tarayan CGH-array ve de aynı bölgedeki RAI1 gen mutasyonu mevcudiyeti tanıya yardımcıdır.

**ANAHTAR KELİMELEER: SMITH MAGENİS SENDROMU, NADİR HASTALIKLAR,
RAII**

S-066 - EPİLEPSİ , HİPOTONİ VE DİSMORFİK ÖZELLİKLER İLE PREZENTE OLAN DE NOVO İNTERSTİSYEL 4P DELESYONU

**NILGÜN DUMAN¹, KANAY YARARBAŞ², CEYHAN SAYAR³, DERYA
özCİĞERCİ³, DİLARA FÜSUN İÇAĞASIOĞLU¹,**

¹BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ²ACIBADEM MEHMET AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ, ³ACIBADEM LABGEN GENETİK TANI MERKEZİ,

ANAHTAR KELİMELER: 4P DELESYONU, MİKROARRAY, EPİLEPSİ, HİPOTONİ,
DİSMORFİK ÖZELLİKLER

S-067 - SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZLER SONUCU 47,X,İDİC(Y)(Q11.22)X2 OLARAK TESPİT EDİLEN, NÖROMOTOR GECİKME VE DİSMORFOLOJİK BULGULARI OLAN BİR OLGU

Cemal EKİCİ¹, Selcen KORKMAZ¹, Şengül YÜKSEL¹, Ahmet KOÇ¹,

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya,

Bu çalışmada, dört SRY gen kopyası olmasına karşın cinsiyet gelişiminin etkilenmediği ayrıca Y kromozom q bölge delesyonu ve p bölge amplifikasyonunun eşlik ettiği mozaik olmayan izodisentrik kromozom yapısına sahip nöropsikiyatrik bozuklukları ve dismorfolojik bulguları olan bir erkek çocuk hasta sunulmuştur.

Olgumuz dört yaşındadır. Sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu olarak miadında 2600 gram olarak doğmuş, gebelik boyunca ve doğum esnasında herhangi bir sıkıntı yaşanmamıştır. Yürümesinde gecikme (ilk adım 22 ay), konuşmada gecikme (ilk anlamlı kelime 30 ay) ve uyaranlara yeterli cevap vermemesi şikayetleri ile doktora başvurulmuş ve nöromotor gecikme tanısı konulmuştur. Yapılan fiziksel muayenede boy 106 cm (50-75p), kilo 19,6 kilogram (75-90p) ve baş çevresi 50,1 cm (25-50p) olarak belirlenmiştir. Dismorfolojik olarak yapılan muayenede çukur damak, bitemporal darlık, dolikosefali, kifoz, dirseklerde hiperekstansiyon tespit edilmiş.

Hafif anemi (10,7 g/dL) dışında diğer laboratuvar sonuçları normal bulunmuştur. Üriner sistem USG'si normal ve dış genital gelişimi erkek morfolojisi sergilemektedir. Periferik kandan yapılan karyotip analizinde 47,X, idic(Y)(q11.22)x2 sonucu bulunmuştur. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile metafaz ve interfaz hücrelerine SRY ve CEP X/Y problemleri kullanılarak aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur; CEP X/Y 47,X, idic(Y)(q11.22)x2. ish idic(Y)(q11.22)x2(DXZ1+, DYZ3++++). SRY 47,X, idic(Y)(q11.22)x2. ish idic(Y)(q11.22)x2(SRY++++, DXZ1+, DYZ1-). Ayrıca SNP-array CGH yöntemi ile arr[GRCh37]Yq11.22q11.23(15634354_28609922)x0, arr[GRCh37]Yp11.32q11.2(10701_8875193)x4, arr[GRCh37]Yq11.21q11.22(14543044_15571838)x4 olarak tespit edilmiştir.

Literatür verilerine göre izodisentrik (Y) olgularının genellikle mozaik oldukları ve cinsiyet gelişim bozukluklarının eşlik ettiği görülmektedir. Ayrıca çok nadir olarak sunulan y kromozom tetrazomilerinde nöromotor gerilik ve çok geniş dismorfolojik yelpazenin olduğu görülmektedir. Sunduğumuz olguda mozaiklik bulunmaması, cinsiyet gelişim bozukluğunun eşlik etmemesi, dismorfolojik bulguların varlığı ve nöromotor gelişme geriliği nadir görülen kombinasyonlardır. Bu olgu ile y kromozomu yapısal anomalisi olan hastaların klinik belirtilerinin ortaya konulmasında ve tedavi takibinde faydalı olacağını düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: İZODİSENTRİK (Y), SRY, NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

S-068 - TETRAZOMİ 1P36'DA KLİNİK BULGULAR

**Erdem KINDIŞ¹, Naz GÜLERAY¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE²,
Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞIFOĞLU¹,**

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Kopya sayısı değişiklikleri tüm genomda bulunur ve bazılarının patolojik etkileri bulunmazken bazıları patolojik sonuçlar doğurur.1p36 bölgesinde bulunan kopya sayısı değişiklikleri her zaman patolojik sonuçlarla ilişkilidir.1p36 mikrodelyasyon sendromu en sık görülen mikrodelyasyon sendromlarından biridir.Bununla birlikte,aynı bölgeye ait bildirilmiş, başka bir yeniden düzenlenmenin eşlik etmediği, sadece iki tane mikroduplikasyon ve sadece bir tane mikrotriplikasyon vakası mevcuttur.Bu çalışmada pür mikrotriplikasyonu bulunan ikinci hastanın aynı kromozom bölgesinde yeniden düzenlenmesi olan hastalar ile benzer ve farklı yönleri tartışılmıştır.

Hastanın ikinci derece kuzen olan sağlıklı ebeveyninden term olarak doğduğu öğrenildi.Bize ilk olarak beslenme problemleri ve hipotoni nedeni ile yönlendirilen hastanın dokuz aylıkken yapılan fizik muayenesinde baş çevresi 43cm(3-10p),boyu 70 cm(10-25p) ve kilosu 6300 gr(<3p) olarak bulundu.Ayrıca brakisefali,yukarı eğimli palpebral fissür,basık burun köprüsü,hipertelorizm,uzun filtrum gibi dismorfik bulgularla birlikte global gelişme geriliği ve hipotoni bulguları saptandı.Santral sinir sistemine yönelik manyetik rezonans görüntülemesinde, genişlemiş subaraknoidal boşlukla birlikte subdural hemoraji görüldü. Ekokardiyografide hem sekundum tip atriyal septal defekt hem sol ana pulmoner arterde darlık görüldü.

Mikroarray analizinde 1p36.33p36.32'da 2.445kb büyüklüğünde triplikasyonu saptandı.Bu bölge PEX10,PANK4 gibi tetrazomi 1p36 patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen genleri de içeren 27 OMIM geni içermektedir.

1p36 yeniden düzenlenmesi olan hastalar arasında klinik heterojenite olduğu bilinmektedir.Hipotoni,gelişme geriliği,nöbet öyküsü hastaların çoğunda bulunan klinik özelliklerdendir.Bu hastada gelişme geriliği,hipotoni gibi bulgular daha önce mikrotriplikasyon bildirilen hasta ile benzer klinik özellikler olmakla birlikte nöbet öyküsü yoktur.Ayrıca yine farklı olarak bu hastada kardiyak anomaliler mevcuttur.Bir diğer farklılık ise triplike olan bölgelerin büyüklüğüdür.Tetrazomi 1p36 hastaları arasındaki klinik farklılıklara triplikasyon görülen segmentin farklı büyüklüklerde olması katkıda bulunmuş olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: MİKROTRİPLİKASYON,TETRAZOMİ 1P36,KOPYASAYISI DEĞİŞİKLİKLERİ

S-069 - KROMOZOMAL KIRIK SENDROMLARININ AYIRICI TANISINDA SİTOGENETİK İNCELEMEDE SAPTANAN ARTMIŞ KROMOZOMAL KIRIK ORANIN ÖNEMİ

**Zehra CENGİSİZ¹, Aşlı Ece SOLMAZ¹, Deniz Yılmaz KARAPINAR², Haluk AKIN¹,
Özgür ÇOĞULU³,**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ana Bilim Dalı, ³1.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı 2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Ana Bilim Dalı,

Kromozomal kırılma sendromları, otozomal resesif geçişli bir grup nadir görülen genetik sendromdur. En yaygın olanlar Fanconi anemi, Nijmegen kırılma sendromu, Bloom sendromu ve Ataksi telanjyektazidir. Bu grup hastalıkların ortak özelliği kansere yatkınlık yapmaları ve kromozomal instabiliteye ve kırılmalara neden olmalarıdır. Bu sendromların tanısında sitogenetik incelemeler önemlidir. Çalışmamızda, Fanconi anemisi açısından incelenmek üzere gönderilen ve DEB (diepoksibütan) testi sonrası kontrol-kırık oranı normal ancak artmış kromozomal kırık oranı saptanması üzerine tekrar değerlendirilme sonucu Bloom sendromu düşünülen bir olgu sunulmaktadır.

Dış merkezden Fanconi aplastik anemisi açısından değerlendirilmek üzere DEB testi için gönderilen 17 yaşındaki erkek olguya sitogenetik inceleme ve DEB testi uygulanmıştır. Bu amaçla 72 saatlik kültür sonucu yapılan sitogenetik analizde kromozomal anomaliye rastlanmamıştır. Aynı analizde incelenen 50 metafazda 34 kromozomal kırık saptanmıştır. Hastanın 72 saatlik kültür öncesi DEB ile indüklenen kan örneğinden yapılan incelemede ise 50 metafazda 49 kromozomal kırık saptanmıştır. DEB testinde saptanan oran 0,3 olarak bulunmuştur. Olgunun tekrar değerlendirilmesi sonucu klinik bulgular eşliğinde olguda Bloom sendromu düşünülmüştür.

Spontan kromozomal kırılma ve yeniden düzenlenmeler, özellikle Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve Ataxia Telangiectasia sendromunda görülür. DEB testi oranının normal çıkması ve kontrol ve DEB testinde saptanan artmış kırık sayısı diğer kromozomal kırık sendromları açısından yeniden değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bu olgu, erken tanının önemli olduğu kromozomal kırılma sendromlarında, DEB testi ve sitogenetik inceleme sonuçlarının, sadece bir laboratuvar sonucu olarak ele alınmayıp hastaların klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: DEB TESTİ, FANKONİ ANEMİSİ, BLOOM SENDROMU

S-070 - 3Q27.3Q29 İNTERSTİSYEL DELESYONLU YENİ BİR AİLE

Gülsüm KAYHAN¹, Ayşe SAVAS¹, Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ¹, Ferda Emriye PERÇİN¹,

¹GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

3q27.3q29 bölgesini etkileyen mikrodelesyonlar oldukça nadir görülmekte olup karakteristik yüz görünümü, marfanoid habitus, entelektüel yetersizlik, psikoz ve duyu durum bozukluklarına neden olduğu daha önceden bildirilmiştir. Burada 3q27.3q29 bölgesinde 7,4 Mb ve 442 kb'lık iki ayrı delesyona sahip bir aile sunulmaktadır.

Sekiz ve on iki yaşlarında iki erkek kardeşten birinde davranış bozuklukları, EEG bozukluğu, hipospadias ve ince yapı; diğerinde cilt kuruluğu, boy kısalığı saptandı. Her ikisinde de entelektüel yetersizlik eşlik etmekteydi. Babada davranış problemleri, ince yapı ve strabismus bulunmaktaydı.

Her iki çocukta ve babada sitogenetik, FISH ve mikroarray (Agilent Array SNP+CGH 4x180K) analizleri sonucunda 3. kromozomun q27.3q29 ve q29 bölgesinde sırasıyla 7,4 Mb ve 442 kb boyutlarında iki ayrı delesyon tespit edildi.

Üç hastada da aynı delesyonu taşımalarına rağmen ortak olmayan klinik bulgular gözlenmesi, ekspresyon farklılığı, eksik penetrans, yaş ilerledikçe bulguların değişmesi veya kaybolması ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede delesyonu olan olgularda gözlenen psikiyatrik bulgular için literatürde SST(somatostatin) geni aday olarak gösterilmiş olmakla birlikte, bizim hastalarımızda bu genin intakt olması, delesyon bölgesinde bu bulgulardan sorumlu farklı gen veya genler olabileceğini ya da fenotipin pozisyon etkisine bağlı olarak açığa çıkabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: 3Q27.3Q29,MİKRODELESYON

S-071 - MULTİPL KONJENİTAL ANOMALİ / MENTAL RETARDASYON HASTALARINDA CNV'LERİN BELİRLENMESİNDE HASTA SEÇİM KRİTERLERİNİN ÖNEMİ

Sule ALTINER¹, Nüket YÜRÜR KUTLAY²,

¹Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Gelişme geriliği / entelektüel yetersizlik önemli bir hastalık grubudur. Genetik faktörler de dahil olmak üzere etiyoloji heterojendir. Son yıllarda, genomik kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) tanımlanabileceği karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Array-CGH), bu hasta grubunda % 10-20 tanı gücü ile ilk sırada kullanılan genetik testtir (Bartnik ve arkadaşları, 2014). Bu çalışmada, hastaların kliniği ile ilişkilendirilebilecek CNV'leri belirlemeyi amaçladık. Ayrıca, çalışmanın ana amacı iyi seçilmiş bir hasta grubunda array-CGH'in tanısal gücünü arttırmanın yollarını araştırmaktır.

En az 550 bant düzeyinde konvansiyonel sitogenetik analiz, subtelomerik FISH ve erkek hastalarda, bunlara ek olarak Frajil X tanısına yönelik fragman analizi testleri rutin olarak yapılmış ve normal olarak raporlanmış, multipl konjenital anomali ve/veya mental retardasyonu olan, 30 hastanın örneği; bu çalışma kapsamında array CGH yöntemi ile incelendi.

Array-CGH ile sekiz olguda (% 27) patojenik kopya sayısı değişiklikleri saptandı. Üç olguda iyi tanımlanmış mikrolelesyon sendromları (17q12, 1q43-44 ve 14q11-q22 Delesyon Sendromları) varken diğer üç olguda penetrans eksikliği ve ekspresyon farklılığı olduğu bilinen mikrolelesyonlar (3pter-p25 Delesyon Sendromu bölgesinde CNTN4 delesyonu, 15q11.2 ve 16p11.2 Delesyon Sendromları), bir olguda GATA4 genini kapsayan 8p23.1 delesyonu ve bir olguda OCRL geni delesyonu nedeniyle Lowe Oculocerebrorenal Sendromu saptandı.

Bu çalışmada hastaların kliniği ile ilişkili olabilecek genomik değişiklikler yaklaşık% 27 oranında tespit edilmiştir. Bu oranın literatür verilerinden daha yüksek olmasında, hasta seçim kriteri olarak belirlenen entelektüel yetersizliğe eşlik eden en az bir farklı semptom varlığının ve anne-baba akrabalığı olmamasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların sonucunda array-CGH'in maliyet etkinliği artmaktadır. Çalışmamızda iyi tanımlı mikrolelesyon sendromları, patojenik CNV saptanan hastaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Bu nedenle maliyet etkinliği artırmak için tüm iyi tanımlı mikrolelesyon sendrom bölgelerini içeren array-CGH ilk basamak test olarak önerilebilir. Halka hibridizasyon gibi maliyeti düşürücü yöntemlerin geliştirilmesi ya da rekabet ortamı yaratan platform çeşitliliği artışı ile yakın gelecekte test kullanımının artacağını varsayabiliriz.

ANAHTAR KELİMELER: ARRAY-CGH, MULTİPL KONJENİTAL ANOMALİ, MENTAL RETARDASYON, HALKA HİBRİDİZASYON

S-072 - 15Q13.3 BÖLGESİNDE 414 KB BÜYÜKLÜĞÜNDE DUPLİKASYON SAPTANAN OLGU

Halil ÖZBAS¹, Kuyaş Hekimler ÖZTÜRK¹,

¹SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD,

İşitme kaybı endikasyonu ile başvuran ve Mikroarray testi ile 15q13.3 bölgesinde 414 kb duplikasyon saptanan olgunun incelenmesi

Kopya sayısı varyantları zihinsel engellilik, çoklu konjenital anomaliler ve kraniyofasiyal anomalilerle ilişkilendirilmektedir. 15q13 bölgesi değişiklikleri özellikle duplikasyonları literatürde oldukça değişken fenotiplerle ilişkilidir. Sınır zeka ve öğrenme güçlüğü, yarık damak ve yarık dudak ile ilişkilendirildiği gibi sağlıklı toplumlarda da bulunduğu veri tabanlarında yer almaktadır. Bu bölgede bulunan kolinerjik reseptör, nöronal nikotinik, alfa polipeptit 7 (CHRNA7) geni ayrıca epilepsi ile de ilişkilendirilmiştir. 15q13.3 duplikasyonu ile ilişkili problemlerin, aynı ailenin üyeleri arasında bile geniş ölçüde değişkenlik göstermesi ekspresyon değişkenliği; bazı 15q13.3 duplikasyona sahip olan kişilerin herhangi bir tıbbi, gelişimsel veya davranışsal sorunu olmaması penetrasyon azlığı ile açıklanmaktadır. 15q13.3 duplikasyonu tespit ettiğimiz olgumuzda literatürden farklı olarak işitme kaybı vardır. 17 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden doğan olgumuz doğuştan işitme kaybına ek olarak 8 aya kadar görme kaybı varken daha sonra görme kaybı azalarak tama yakın görmeye ulaşmıştır. Hastanın diğer sistem muayene bulguları normal idi. Anne baba arasında akraba evliliği (kuzen çocuğu evliliği) olan ailede ikinci gebelikte fetüsün 37. haftada IU ex olması üzerine bir kaç ay sonra aile genetik bölümüne başvurdu. Ex olan fetüsün cinsiyetinin erkek olduğu ve mikrosefali olduğu öğrenildi.

Olgumuzdan, eş zamanlı olarak İşitme kaybı için GJB2 geni tüm gen dizi analizi ve karyotip analizi planlandı. GJB2 geninde patolojik bir mutasyon saptanmadı ancak c.79G>A p.Val27Ile rs2274084 varyasyonu tespit edildi. Karyotip analizinde 13. kromozomun satellit bölgesinde kısalık olduğunun görülmesi ve kliniğin açıklanamamış olması nedeni ile Anne, baba karyotip analizi ve olgumuzdan mikroarray testi yapıldı. Anne babanın karyotip analizi normal olarak değerlendirildi. Olgumuza yapılan Mikroarray analizi sonucunda 15q13.3 bölgesinde 414 kb büyüklüğünde duplikasyon saptandı. Aynı duplikasyonun anne babada olup olmadığının araştırılması için Mikroarray testi istendi

15q13 bölgesi değişiklikleri oldukça değişken bir fenotiple ilişkilidir. Olgumuzdaki klinik tablonun 15q13 duplikasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda araştırmalarımız devam etmektedir. 15q13.3 duplikasyonunun düşük penetranslı olduğu dikkate alınırsa anne babanın 15q13.3 duplikasyonu taşıyıcısı veya “de novo” bir varyasyon olabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: İŞİTME KAYBI, 15Q13.3 DUPLİKASYONU, MICROARRAY

S-073 - 9Q21.33Q22.31 BÖLGESİNDE NADİR BİR İNTERSTİSYEL DELESYON: BİR OLGU SUNUMU

Abdullah SEZER¹, Gülsüm KAYHAN¹, Mehmet Ali ERGÜN¹, Ferda Emriye PERÇİN¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Ankara,

Mikrosefali, gelişme geriliği, konuşma-dil gelişiminde gecikme, spesifik konuşma kusurları ve davranış problemlerinin bildirildiği ve Gorlin sendromu ile ilişkili olan PTCH1 geninin korunduğu 9q22 delesyonları oldukça nadirdir. Burada 9q21.33q22.31 bölgesinde 6,6 Mb boyutunda interstisyel delesyonu olan bir hasta sunulmaktadır

7 yaşındaki erkek hasta kliniğimize entelektüel yetersizlik, konuşma kusurları, davranışsal problemler ve dismorfik özelliklerin varlığı sebebiyle yönlendirildi. Fizik muayenede hastada kısa yapı, mikrosefali, üçgen yüz, kalın ve küçük kulaklar, 5. el parmaklarında klinodaktili ve ayakta brakidaktili varlığı görüldü. Hastanın eşlik eden beslenme güçlüğü ve kronik kabızlık problemleri bulunmaktaydı.

Kromozomal mikrodizin (Agilent 8x60K ISCA) analizi sonucunda hastada 9q21.33q22.31 bölgesinde 6,6 Mb boyutunda mikrodilesyon tespit edildi. Delesyon bölgesi PTCH1 genini içermemekle birlikte, bölgede 82 gen bulunmaktadır.

9q22'yi içeren mikrodilesyonlar çok nadir olmamakla birlikte, literatürde mikroarray analizi yapılarak PTCH1 geninin korunduğu gösterilmiş ve klinik bilgisi ile beraber sunulan 3'ü ailesel olmak üzere toplam 9 vaka bildirimini bulunmaktadır. Literatür hastaları dahil edilerek yapılan genotip-fenotip korelasyonu ile davranış problemleri 9. kromozomun 90. Mb (hg19) ve 93. Mb arasındaki yaklaşık 3,1 Mb'lık delesyon bölgesine sınırlandırılabilirken, hastalardaki konuşma-dil gelişiminin gecikmesi ve spesifik konuşma problemlerinin 93. Mb ila 95. Mb arasındaki yaklaşık 2,1 Mb'lık delesyon segmentinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Diğer fenotipik özellikler ile genotipler arasında ilişki kurulamamıştır.

ANAHTAR KELİMELER: 9Q22 İNTERSTİSYEL DELESYONU, 9Q21.33Q22.31, KONUŞMA PROBLEMLERİ, ENTELEKTÜEL YETERSİZLİK, ARRAY CGH

S-074 - SİTOGENETİKTEN KLİNİĞE BAKIŞ: 40019 PERİFERİK KANDAN KROMOZOM ANALİZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ömer Faruk KARACORLU¹, Mehmet Buğrahan DÜZ¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Hasan TAŞLIDERE¹, Fatih Mehmet ERDEM¹, Bayram TAŞKIN¹, Ece KESKİN¹, Begüm VARDAR¹, Ceyhun Cihan AKSOY¹

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye,

Bu çalışmada, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi Postnatal Sitogenetik Laboratuvarında Ağustos 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında sitogenetik analiz işlemleri yapılmış olan 40019 periferik kandan kromozom analizi raporunun sistematik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Postnatal sitogenetik çalışmalarla büyüme ve gelişme gerilikleri, multiple konjenital anomaliler, sayısal kromozom anomalileri(anöploidiler), fertilité problemleri, habitüel abortuslar, pubertal problemler, ambiguous genitalya olguları, ailesinde kromozom anomalisi olan bireyler gibi birçok klinik durum aydınlatılabilmektedir. Kromozomların sayısında veya yapısında görülen bu değişikliklerin yol açtığı klinik durumların doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için en sık kullanılan yöntem olan periferik kandan kromozom analizinin yapılabilmesi bir dizi seri çalışma ile mümkündür. Periferik kandan elde edilen örnek sonrası yapılacak kültür, yayma, boyama ve bantlama işlemleri kalite standartlarına göre olmalı ve metafaz plakları ISCN kriterlerine göre analiz edilerek hastanın karyotipi uygun bir genetik danışmanlık notu ile raporlandırılmalıdır.

40019 periferik kandan kromozom analizi raporundan endikasyon, yaş, cinsiyet, ve sonucuna göre elde edilen veriler sıklıklarına göre değerlendirildi. En sık başvuru nedeninin 14797(%37) ile habitüel abortus ve eşlerinin olduğu bunu 5148(%12,9) ile infertilite vakalarının izlediği tespit edildi. Diğer sık kromozom analizi nedenleri ise;1312(3,3%) Down sendromu,1124(%2,8) sendromik/dismorfik bebek,1100(%2,7) boy kısalığı,1058(%2,6) anomalili çocuk öyküsü/neonatal ölüm şeklindeydi. Yaş gruplarına göre en sık başvuru 27552(%68,9) ile18-44 yaş grubunda idi. Hastaların 20680(%51,7)'si kadın cinsiyetteydi. Kromozomal anomaliler içerisinde en sık görülen anöploidiler oldu. 1008 Klasik Trizomi 21'in yanı sıra, 15'i 21q21q translokasyonuna sahip olan toplam 28 robertsonian translokasyon içeren Down sendromu olgusu da raporlandı. İkinci sık görülen anöploidi ise 219 vaka ile (47,XXY) Klinifelter sendromu oldu. Turner sendromu olanların 75'i 45,X karyotipine sahipken, 14'ü 46,X,i(Xq) yapısına, 21'i 45,X/46,X,i(Xq) mozaikliğine sahipti. En sık karşılaşılan yapısal anomali ise 409(%1) vakada görülen resiprokal translokasyonlardı. 96 adet robertsonian translokasyon taşıyıcısının 69'u rob(13;14) yapısına sahipti. Polimorfik olduğu bilinen 9. kromozoma ait perisentrik inversiyonun sıklığı ise 725(%1,8)di.

Sitogenetik çalışmalar yeni nesil platformlara rağmen klinik genetikte ilk başvuru olan tanı yöntemi olarak önemini korumaktadır. Periferik kandan kromozom analizi deneyim ve tecrübe gerektiren hassas bir çalışma olmasının yanında tanı koyduruculuğu ve fiyat performans etkinliğiyle birçok hastalıkta altın standart olarak değerlendirilmektedir. Laboratuvarımızda

Çalışılan 40019 analizi incelediğimiz derlememizde, sayısal ve yapısal anomalilerin yanı sıra polimorfizm ve mozasizmlerin de endikasyon ve sonuçlara göre değerlendirilmesi yapılmış olup sunulması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: SİTOGENETİK, KROMOZOM ANALİZİ, ANPLODİLER, TRANSLOKASYONLAR, POLİMORFİZMLER

S-075 - DE NOVO İNTERSTİSYEL 12Q15Q22 DELESYONLU NADİR BİR OLGUDA GENOTİP FENOTİP KORELASYONU

ÖMER SALİH AKAR¹, ASLIHAN SANRI², METHİYE GÖNÜL OĞUR¹,

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GENETİK BD,

12q interstisyel delesyonları, içerdiği gen ve boyutlarına bağlı olarak oldukça farklı klinik bulgular ortaya çıkaran nadir bir sendromdur. Bu hastalarda büyüme, gelişme geriliği, hipotoni, fasyal dismorfizm, ayakta 2-3. parmakta sindaktili ve ellerde brakidaktili tanımlanmıştır. 12q15 bölgesini kapsayan delesyon ise sadece 14 olguda tanımlanmıştır.

Anne baba arasında akrabalık olmayan 2 aylık erkek hasta büyüme ve gelişme geriliği, hipotonisite ve dismorfizm nedeniyle başvurdu. Antenatal dönemde bilateral ventrikülomegali ve megasisterna magna saptanmıştı. 2 aylıkken kilosu 3p'de, boyu ve BÇ 3-10p'deydi. Hastada midfasyal hipoplazi, geniş ön fontanel, yüksek alın, mikrognati, uzun filtrum, frontal belirginleşme, yüksek damak arkı, hipertelorizm, strabismus, sağ mikroftalmi ve ptozis, basık burun kökü, dolgun burun ucu ve düşük yerleşimli kulaklar vardı. Ayrıca pectus excavatum, rocker bottom feet ve ayak 2-3. parmaklar arasında parsiyel sindaktili görüldü. Tonusu azalmıştı. İşitme kaybı yoktu. Korneal bulanıklık vardı. Beyinde ventrikülomegali ve kalpte PFO saptandı. Hasta son görüldüğünde 19 aylıkken kilo, boy ve baş çevresi 3p altında idi. Ancak destekli oturabiliyordu.

Karyotip analizinde derivatif 12. kromozom görüldü ve bu derive kromozomun 12q15-q22 arasındaki interstisyel bir delesyondan kaynaklandığı düşünüldü. Hastaya array-CGH analizi yapıldı ve bu bölgede 23.3 Mb'lık interstisyel bir delesyon saptandı. Anne-babanın karyotip analizi normal olarak değerlendirildi. Hasta bu haliyle 46,XY,del(12)(q15q22)dn olarak raporlandı.

In the literature, deletions of the 12q15 region have been defined in only 14 cases. In these patients, developmental delay, growth retardation, hypotonia, facial dysmorphism and 2-3. syndactyly of toes were described. In our patient, these findings were also present. Also additionally ventriculomegaly, nystagmus and corneal dystrophia were present in our patient. The CNOT2 involved in mRNA processing, KCNMB4 involved in the control of smooth muscle tone and neuronal excitability, PTPRB involved in cell division and differentiation were critical for typical fascial features. Corneal dystrophia in our patient also could be associated with PACD, CNA1 and DCN gene deletions. We report a case that refines the genotype-phenotype correlation of a very rare syndrome.

ANAHTAR KELİMELER: DİSMORFİZM, GELİŞİMSEL GERİLİK, İNTERSTİSYEL 12Q15Q22 DELESYONU

**S-076 - 14Q32.2 BÖLGESİNDEKİ MATERNAL DELESYONA BAĞLI GELİŞEN
KAGAMI-OGATA SENDROMU (KOS14)**

Fuat Barış BENGÜR¹, Cumhuri Gökhan EKMEKÇİ², Kanay YARARBAŞ³, Suna LAHUT⁴, İlyas Çağlar YILGÖR⁵, Ahmet ALANAY⁵, Methiye Gönül OĞUR⁶, Yasemin ALANAY⁷,

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Labgen Laboratuvarı, ³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ⁴Acıbadem Maslak Omurga Sağlığı Merkezi Çalışma Koordinatörü, ⁵Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Omurga Sağlığı Merkezi, ⁶19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ⁷Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Kagami-Ogata sendromu (KOS14, MIM#608149) dünyada yaklaşık 60 olguda tanımlanmış ultra nadir (1/100.000'den az) bir sendromdur. KOS14; kromozom 14'ün paternal uniparental dizomisine (UPD14), 14q32.2'ün imprintinge uğrayan bölgesinin maternal kopyadaki delesyonuna, imprinting bölgesi içinde yer alan IG-DMR ve/veya MEG3-DMR (DMR; differentially methylated region) hipermetilasyonuna bağlı olarak gelişir. Etkilenmiş bireyler prenatal polihidramniyos, büyüme geriliği, ayırt edici yüz görünümü, dar ve çan şeklindeki toraks ve toraks görüntülemesinde patognomonik kabul edilen bebeklik döneminde kostalarda "elbise askısı/coat hanger" görüntüsü ile karakterizedir. İnfant dönemini atlatan hastaların yaklaşık yarısında kifoskolyoz gözlenir. Literatürde az sayıda erişkin yaşlara ulaştığı bildirilen bireyler vardır. Bu sunumun amacı, maternal kopyadaki 14q32.2'de delesyon nedeniyle KOS14 tanısı almış bir kız çocuğun tartışılmasıdır.

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın ilk çocuğu olarak miadında doğan hasta ilk kez 2.5 yaşında pediatrik genetik polikliniğine başvurdu. Prenatal öyküsünde gebeliğin 24. haftasından itibaren polihidramniyos saptandığı, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği ve mekanik ventilasyon desteği aldığı öğrenildi. İlk aylarda solunum sıkıntısı nedeniyle sık hastaneye yatırıldığı, trakeostomi ve PEG uygulandığı not edildi. İlk muayenede hipoksiye sekonder global gelişme geriliği bulguları, yüksek alın, bitemporal darlık, derin yerleşimli gözler, geniş ve belirgin burun kökü, ince burun ucu, çadırımsı üst dudak, dar ve yüksek damak yanı sıra ciddi kifoskolyozu mevcuttu. Şiddetli hipotoni nedeniyle olası kas hastalıkları açısından tetkiki planlandı ancak hasta takipten çıktı.

Hasta 5 yaşında kifoskolyoz ameliyatı için başvurduğunda tekrar değerlendirildi ve paternal UPD14 ön tanısıyla UPD analizi ve kromozomal mikroarray (KMA) istendi. Kromozomal mikroarrayde arr[hg19] 14q32.2q32.31 bölgesinde 1.08 MB'lık bir delesyon saptandı. Delesyon saptanan bölgeden 6 STR markerı hem annede hem hastada analiz edildi ve hastadaki 3 markerın babanın kopyasında olduğu, annenin kopyasında olmadığı gözlemlendi.

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olan bir bebekte özellikle toraks darlığı ve kostalarda “elbise askısı/coat hanger” görüntüsü saptandığında ayırıcı tanıda KOS14 mutlaka düşünülmelidir. Kromozomal mikroarray ile delesyon saptanmaması durumunda dahi, paternal UPD ve diğer mekanizmalar açısından tetkik planlanmalıdır. Klinik olarak KOS14 düşünülen vakalarda, kromozomal mikroarray ve metilasyon analizinin bir arada yapılması tanı süresini kısaltacaktır. Yaşamın ilk yılındaki hipoksik ataklar nedeniyle global gelişme geriliği göstermekle birlikte, başarılı bir kifoskolyoz ameliyatı sonrası rehabilitasyona devam eden hastamızın bundan sonraki izlemi KOS14 ile ilgili literatüre katkıda bulunacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: UNİPARENTAL DİZOMİ, KAGAMI-OGATA SENDROMU, KOS14, İMPRİNTİNG

S-077 - EKTODERMAL DİSPLAZİ-SİNDAKTİLİ TİP 1 SENDROMU VE PVRL4 GENİNDE NOVEL FRAMESHİFT BİR MUTASYON

**ZEHRA MANAV KABAYEĞİT¹, MUSTAFA ALTAN¹, LAMIYA MARDAN¹,
GÖKAY BOZKURT¹,**

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Ektodermal displaziler (ED'ler) saç, tırnak, diş ve ter bezleri gibi ektoderm kökenli dokulardaki değişikliklerle seyreden ve heterojen özellik gösteren bir grup genetik hastalıktır. Ektodermal displazi sindaktili sendromu (EDSS1), ED'nin nadir görülen bir formu olup, Poliovirüs Reseptör Related-4 (PVRL4) genindeki hücre adezyon molekülü Nectin-4'ü kodlayan homozigot ya da bileşik heterozigot missense ve nonsense mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu bildiri ile EDSS1 tanısı alan ve PVRL4(NECTIN4) geninde homozigot mutasyon saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

29 yaşında kadın olgu, ciltte gerginlik ve maske yüz görünümü nedeniyle Genetik Polikliniği'ne konsulte edildi. Fizik muayenesinde; total alopesi, konik hipoplazik diş yapısı, tırnak yapısında bozulma, el ve ayaklarda kutanöz sindaktili saptandı. Anne-babası arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu, ailede benzer bulguları olan başka bir olgu yoktu. Olgudan EDSS ön tanısı ile PVRL4 geni çalışılması planlandı.

Olguya ait periferik kan örneğinden elde edilen DNA PCR ile çoğaltıldı ve NGS targeted sekanslama yapılarak PVRL4 geninin kodlama yapan ekzonları ile ekzon-intron bağlantı bölgeleri analiz edildi ve c.988_989insG (V330Gfs*5) homozigot mutasyonu saptandı. Saptanan değişim daha önce literatürde bildirilmemiş bir değişim olmakla birlikte çerçeve kaymasına sebep olarak erken stop kodon oluşturduğundan patojenik etkili olduğu öngörülmektedir.

EDSS1, PVRL4 genindeki homozigot/kompaund heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gen 9 ekzon içerir, 510 amino asit büyüklüğündeki nektin-4 proteinini kodlar ve bu protein özellikle adherens kavşaklarında hücre-hücre adezyonu oluşturmak için kadherinler ile işbirliği yapar. Literatürde farklı etnik kökenlerden birkaç ailede PVRL4 geninde patojenik olduğu bilinen mutasyonlar tanımlanmıştır. Etkilenen olgularda, saç, kaş ve kirpiklerde seyreklik/yokluk, geniş aralıklı konik ve peg-shaped dişler, bilateral kutanöz sindaktili, hiperhidrozis, palmoplantar keratoderma ve düz, kalınlaşmış hipoplastik el ve ayak tırnakları görülmüştür. Sunduğumuz olgu EDSS1'in klinik özelliklerini taşımakla birlikte, saptanan değişim daha önce literatürde yer almaması nedeniyle önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: PVRL4, NECTIN4, EKTODERMAL, DİSPLAZİ,SİNDAKTİLİ

S-078 - MARFAN SENDROMU KLİNİK TANILI 10 PEDIATRİK OLGUDA FBN1 GEN MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Emine İpek CEYLAN¹, Esra IŞIK², Aslı ECE SOLMAZ¹, Tahir ATİK², Ferda ÖZKINAY², Özgür ÇOĞULU², Hüseyin ONAY¹,

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

Marfan sendromu(MFS) FBN1 genindeki mutasyonlara bağlı oluşan otozomal dominant kalıtsal multisistemik bir bağ doku hastalığıdır. FBN1 geni 15. kromozomun uzun kolunda q21.1 lokusunda yer alır ve ekstrasellüler matriks yapısında bulunan fibrillin-1 proteinini kodlar. Marfan sendromunun başlıca klinik bulguları kardiyovasküler, iskelet ve oküler sistem tutulumuna bağlı ortaya çıkar. Yüksek klinik varyasyon nedeniyle tanısında revize Ghent(Ghent2) kriterleri kullanılmaktadır. Marfan sendromunun insidansı yaklaşık 1/5000-10000 olarak verilmesine rağmen klinik varyasyonun yüksek olması ve olguların moleküler tanısındaki zorluklar nedeniyle tam insidansı bilinmemektedir. Bu çalışmada 2016-2018 yılları arasında Ghent-2 kriterlerine göre Marfan sendromu olarak takip edilen 10 pediatrik olgunun Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik laboratuvarında FBN1 gen mutasyonlarının araştırılması ve genotip-fenotip korelasyonu amaçlanmıştır.

Klinik bulgular ile deneyimli bir genetik uzmanı tarafından Marfan Sendromu tanısı konulan 10 olgunun FBN1 geninin tüm ekzon ve ekzon-intron bileşikleri yeni nesil DNA dizi analizi yöntemi ile dizilenmiştir. Bulunan mutasyonlar klinik bulgular ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan yaş ortalaması 12,8 olan 10 olgunun 7'sinde(%70) FBN1 gen mutasyonu tespit edilmiştir. Oküler sistem tutulumu ve Ghent 2 kriterlerine göre sistemik skoru >7 olan 3 olguda daha önce tanımlanmış olan heterozigot c.2585G>A (p.C862Y), c.529T>C (p.C177R) ve c.6037+2 T>C mutasyonları saptanmıştır. Bu 3 olgunun 2'sinde MFS aile hikayesi mevcuttu. Aort dilatasyonu ve Ghent skoru >7 olan 4 olguda ise c.6821 G>T (p.C2274F), c.1528_1531dup, c.7027delG (p.V2343Cfs*55) ve c.5077_5078insT (p.S1693Mfs*10) mutasyonları ilk kez bu çalışmada saptanmıştır.

Marfan sendromu özellikle kardiyovasküler bulguları nedeniyle hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açan multisistemik bir hastalıktır. Pediatrik olgularda Marfan sendromunun kesin tanısının konulması gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi, doğru genetik danışma ve ailelere prenatal veya preimplantasyon genetik tanı seçeneklerinin sunulabilmesi açısından önemlidir

ANAHTAR KELİMELER: MARFAN SENDROMU, FBN1, MUTASYON

S-079 - BİRT -HOGG -DUBÉ SENDROMU: ÜÇ OLGU SUNUMU

Ahmet KABLAN¹, Ahmet ALKAYA¹, Lamiya ALİYEVA¹, Eda HAŞAL², Emel BÜLBÜL BAŞKAN², Aşlı GÖREK DİLEKTAŞLI³, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ¹, Şehime GÜLSÜM TEMEL¹,

¹Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik AD, ²Uludağ Üniversitesi Dermatoloji AD, ³Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları,

Birt-Hogg-Dubé Sendromu (BHDS) kıl folikülünün benign tümörleri, pulmoner kistler, spontan pnömotoraks ve renal tümörler ile karakterize otozomal dominant bir genodermatozudur. Folikülün adlı proteini kodlayan, 17. kromozomun p11.2 bölgesinin 14. ekzonunda yer alan follikülin (FLCN) geninde birçok germline mutasyonun hastalığa neden olduğu saptanmıştır. Literatüre göre dünyada 100 den fazla bildirilmiştir.

Dermatolojiden polikliniğimize yönlendirilen ikisi anne ve kız olmak üzere BHDS tanısı alan üç olguyu literatür ışığında sunduk. Olgu 1; 55 yaşında kadın, 10 yıldır olan, giderek yüz ile boyuna yayılan et benleri şikayeti olan, özgeçmişinde, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve gut, soygeçmişinde ise halada kolon karsinomu mevcuttu. Hastanın tomografisinde, her iki akciğer parankiminde multiple-multisentrik kistler, bilateral böbreklerde multipl kist ile uyumlu hipodens lezyonlar saptandı. Genetik analizde hastanın FLCN geni 11.ekzonunda c.1285dupC (p.His429Profs*) varyasyonunu heterozigot olarak buldu. Hastada ayrıca klinik önemi bilinmeyen (VUS) ekzon 7'de c.653G>A, (p.Arg258His) değişimi saptandı. Olgu 2; 76 yaşında kadın, yaklaşık 50 yıldır yüzde yaygın et beni şikayeti olan, özgeçmişinde 10 yıl önce kolon kanseri ve 2 aydır araştırılan kistik akciğer hastalığı mevcuttu. Soygeçmişinde; oğlunda berrak hücreli renal karsinom, üçüncü olgumuz olan kızında spontan pnömotoraks, parotiste onkositoma ile yüzde benzer et benleri mevcuttu. Olgunun tomografisinde bilateral akciğer parankimde kistler, buzlu cam dansiteleri izlendi. Olgunun abdomen ultrasonda ise karaciğerde kist ile uyumlu hipodens alan izlendi. Genetik analizde FLCN geninde Olgu 1'de saptanan 11.ekzondaki değişim saptandı. Olgu 3; Olgu 2'nin kızı olan 54 yaşında kadın, 30 yıldır yüz ve boyunda et benleri şikayetine ek olarak özgeçmişinde; 15 yıl önce spontan pnömotoraks ve 10 yıl önce parotiste onkositoma öyküsü mevcuttu. Genetik analizinde annede bulunan genetik değişim saptanmıştır. Ailesel olan Olgu 2-3 e ek olarak ilk olguda da 11.ekzondaki değişim saptanmıştır. Japon popülasyonunda yapılan bir çalışmada FLCN geni c.1285dupC (p.His429Profs*) varyasyonu olguların çoğunluğunda saptanan varyasyonlar arasında olup, bu varyasyonun FLCN geni hotspot bir mutasyon olacağı düşünülmüştür.

Vakalarımızda birbirinden bağımsız olmalarına rağmen aynı varyasyon gözlenmiştir. Bu değişimin Türk toplumu için de hotspot bir varyasyon olabileceği daha geniş çalışmalarla gösterilebilir. Hastalığın en sık semptomu cilt tutulumu olsa da akciğer ve renal tutulumları hayatı tehdit edicidir. Otozomal dominant patternli bu hastalık bazı kaynaklarda kanser predispozisyonu yapan sendromlar arasında gösterilmekte olup hastalığın optimal zamanda teşhisi hayati önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: BİRT -HOGG -DUBÉ SENDROMU, NADİR

S-080 - UZUN QT SENDROMU - 2 OLGU SUNUMU

Avça YILDIZ¹, Elçin BORA¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İzmir, Türkiye,

Konjenital uzun QT sendromu (UQTS), elektrokardiyogramda uzamış QT intervali ile karakterize ventriküler miyokardiyal repolarizasyon bozukluğudur. Kalp kası hücre membranındaki iyon kanallarını kodlayan genlerdeki bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Tip 1 uzun QT sendromu, KCNQ1 gen mutasyonu sonucunda oluşur ve UQTS'lerinin %30-35'ini oluşturur. Tip 2 uzun QT sendromu ise KCNH2 mutasyonu sonucu oluşur ve UQTS hastalarının % 25-40'ını oluşturur. Bu bozukluk özellikle sempatik aktivitenin arttığı durumlarda senkop ataklarına veya "torsade de pointes" olarak adlandırılan spesifik bir tip ventriküler taşikardi sonucu ani kardiyak ölüme neden olmaktadır. Hastalık aritmiler öncesinde asemptomatik seyredebilmektedir. Asemptomatik hastalıkta tanı klinisyenin farkındalığı ve dikkati ile doğrudan ilişkili olup klinisyenlerin hastaların muayenesinde soygeçmiş sorgulamayı önemsemeleri ve gerektiğinde genetik konsültasyonu istemeleri, tanı alan hastalar ve asemptomatik yakınları açısından hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu bildiri ile tip 1 ve tip 2 UQTS tanısı alan iki hastanın klinik bulgularının ve hastalarda tespit edilen patojenik varyasyonların bu bulgularla ilişkisinin, literatürdeki bilgiler ışığında sunulması amaçlanmıştır.

İlk olgumuz 40 yaşında, kadın hastadır. Miyomektomi nedeniyle aldığı anestezi sırasında solunum ve kalp atışı durma öyküsü olan hasta, etiolojinin araştırılması için bölümümüze yönlendirildi. Hastanın EKG'sinde uzun cQT intervali ve negatif T dalgası mevcuttu. Hastanın Soygeçmişini incelendiğinde, kardeşinin 30 yaşında, annesinin 44 yaşında ve teyzesinin 39 yaşında uykuda ani ölüm öyküsü olduğu görülmüştür. İkinci olgumuz 51 yaşında, erkek hastadır. Septal hipertrofik kardiyomyopati tanısı ile kardiyoloji kliniğinde izlenmekte olan hastanın, erkek kardeşinde 42 yaşında ani ölüm öyküsü mevcuttu.

İlk olgunun KCNH2 geninin (ENST00000262186) 2. Ekzonuna ait patojenik heterozigot c.172G>A (E58K) değişimi saptandı. İkinci olgunun ise KCNQ1 geninin (ENST00000155840) 15. Ekzonunda muhtemel patojenik, heterozigot c.1768G>A (A590T) değişimi tespit edildi. Her iki hastaya da segregasyon analizi için aile taraması önerildi ve test sonuçlarına uygun genetik danışmanlık verildi.

Konjenital UQTS klinik olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Sunduğumuz iki olguda saptanan patojenik değişimler (varyasyonlar), olgularımızın UQTS tanısı ile kardiyoloji takibine girmelerini sağlamıştır. Hastalara uygun tedavi başlanmış ve ani kardiyak ölümlerin önüne geçmek amacıyla ICD uygulanmıştır. Ayrıca semptomatik ve asemptomatik aile bireylerinin saptanması için aile taraması başlatılmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızla UQTS hastalarında ve ailelerinde genetik tanının önemi ortaya konmuş ve 2 yeni olgu sunularak, literatüre katkı sağlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: UZUN QT SENDROMU, ANİ ÖLÜM, GENETİK DANIŞMA, KCNQ1, KCNH2

S-081 - CRB1 VE C2ORF71 GENLERİNDE MUTASYON SAPTANAN ERKEN BAŞLANGIÇLI RETİNİTİS PİGMENTOZA OLGUSU

Hande ÖZKALAYCI¹, Özlem GİRAY BOZKAYA²,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İzmir, Türkiye, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik BD, İzmir, Türkiye,

CRB1 genindeki homozigot mutasyonlar Leber Konjenital Amarozisten, Otozomal Resesif Retinitis Pigmentoza'ya kadar bir grup herediter retinal distrofi hastalığında etkili olmaktadır. C2ORF71 genindeki homozigot mutasyonlar da Retinitis Pigmentoza ile ilişkilidir. Bu bildiriye, CRB1 ve C2ORF71 genlerinde mutasyon saptanan olgu ve ailesi klinik verileriyle tartışılacaktır.

On yaşında erkek olgu göz polikliniğinden Bilateral Korneal Distrofi ve Bilateral Koryoretinal Distrofi tanılarıyla tarafımıza yönlendirildi. Olgunun 9 aylıkken karanlıkta göremediği farkedilmişti. Ayrıca yüksek hipermetropisi mevcuttu. Motor ve mental gelişimi yaşıyla uyumlu olan olgumuzun özgeçmişinde ek önemli bir öykü bulunmuyordu. Anne ve babası arasında uzaktan akrabalık mevcuttu. Elli üç yaşındaki anneannenin 5-6 yaşlarında başlayan retinitis pigmentoza hastalığı vardı ve son 1-2 yıldır gündüz görmesinde de bozulmalar başlamıştı. Hastanın anneannesinin iki kız kardeşi ve bir erkek kardeşinde de olgumuzdan farklı olarak otuz yaşından sonra başlayan tanısı tam da bilinmeyen göz hastalıkları mevcuttu.

Olgumuza retinitis pigmentoza ile ilişkili 58 gen, yeni nesil dizi analizi yöntemiyle çalışıldı. CRB1 geninde muhtemel patojenik, novel, heterozigot I1003S (c.3008T>G) ve muhtemel patojenik, heterozigot A161V (c.482C>T) mutasyonları saptandı. Ayrıca C2ORF71 geninde patojenik, heterozigot c. 2756_2768del mutasyonu görüldü. Anne, baba, kardeş, anneanne ve anneannenin kız kardeşinden gen analizi için örnek alındı.

Bu bildiriye retinitis pigmentoza ile ilişkili CRB1 ve C2ORF71 genlerinde patojenik değişimler saptanan bir ailede etkilenen genlerin fenotipe yansımaları tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: CRB1, C2ORF71, RETİNİTİS PİGMENTOZA

S-082 - HEREDİTER SPASTİK PARAPAREZİ TANILI YİRMİ OLGUDA ÜÇ YENİ MUTASYON

MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, SELÇUK DAŞDEMİR², AYSEL KALAYCI YİĞİN², MEHMET ALİ AKALIN³, MEHMET SEVEN²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

Herediter spastik parapareziler (HSP) üst motor nöron hastalıklarının hem genetik hem de klinik olarak heterojen bir grubunu oluşturur. Bugüne kadar, HSP kliniği ile ilişkilendirilebilen 76'dan fazla gen bildirilmiş olup, otozomal dominant (OD) HSP kliniğine sahip bireylerin yaklaşık %50'sinde SPAST, ATL1 ve REEP1 genlerinde mutasyon bildirilmiştir. Bu çalışma saf tip OD-HSP tanısı konulan hastaların genetik etyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapıldı.

Hasta grubu 6 ailedeki toplam 23 bireyden oluşturuldu. Çalışmanın ilk aşamasında ATL1, SPAST ve REEP1 genlerine yönelik Sanger dizileme (SD), ikinci aşamada ise bu genlerde mutasyon tespit edilemeyen toplam üç hastaya tüm ekzom dizileme (TED) yapıldı.

ATL1 geninde; 6 hastada daha önce bildirilmiş c.776C>A mutasyonu, 6 hastada yeni c.470T>C mutasyonu, SPAST geninde; 3 hastada yeni c.1072G>C mutasyonu, 2 hastada ise yeni c.1099-1G>C mutasyonu saptandı. Mutasyon tespit edilemeyen üç hastaya TED yapıldı. Bir hastada KIAA0196 geninde daha önce bildirilmiş c.1859 T>C mutasyonu tespit edildi ve aynı ailedeki 3 hastada bu mutasyon SD ile doğrulandı. Toplam 3 bireyde yapılan SD ve TED'de HSP ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir varyant tespit edilemedi. SD ve TED birlikte kullanılarak çalışmaya dâhil edilen 23 bireyden 20'sinin (%87) moleküler genetik etiyolojisi belirlendi.

HSP'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle SD ve TED ile tüm mutasyonlar tespit edilememektedir. Hastalığa neden olabileceği düşünülen diğer mutasyonların gösterilebilmesi için ileri genetik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, SD ve TED yöntemlerinin birlikte kullanımı HSP'nin genetik etyolojisinin büyük oranda aydınlatılmasına ve uygun genetik danışma verilmesine imkân sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: HEREDİTER SPASTİK PARAPAREZİ, ADAY MUTASYON, TÜM EKZOM DİZİLEME, GENETİK HETEROJENİTE

S-083 - GLOMUVENÖZ MALFORMASYONLARI OLAN VE GLMN GEN MUTASYONU SAPTANAN İLK NOONAN SENDROMU HASTASI

Filiz HAZAN¹,

¹DR. BEHCET UZ CUCUK HASTANESİ TIBBİ GENETİK. IZMİR,

Noonan Sendromu, otozomal dominant kalıtılan, fasiyal dismorfik bulgular, konjenital kalp hastalığı ve kısa boy ile karakterize olan, sık görülen bir genetik sendromdur. Bu sendromdan, RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal yolağında görevli bazı genlerin mutasyonu sorumludur. Glomuvenöz Malformasyonlar (OMIM 138000), çocukluk çağında görülen multipl, mavi yumuşak papul ve nodüller ile karakterize olan, hamartom hastalığıdır. GLMN gen mutasyonları, otozomal dominant kalıtılan bu sendromdan sorumludur. Burada, Glomuvenöz Malformasyonları olan ilk Noonan sendromu olguyu sunmaktayız.

Kısa boy nedeni ile Genetiğe yönlendirilen 9 yaşındaki kız hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. 1 sağlıklı kardeşi olan hastanın gelişimi yaşlıları ile uyumluydu. 9 yaşında hastanın boyu 122 cm (3-10p), kilosu 23000 gr (10p) ve baş çevresi 52.5 cm di. Fizik muayenede pekyus ekskavatus, 10 adet cafe-au-lait lekeleri ve 6-8 adet venöz malformasyonu (mavi renkte yumuşak doku papulleri) vardı. Hastanın babasının bacaklarında da multipl venöz malformasyonu vardı. Hastanın rutin kan değerleri, ekokardiyografi ve batın ultrasonografisi normaldi. Klinik bulguları ile hasta, Noonan sendromu ve venöz malformasyon sendromu olarak değerlendirildi.

Hastada PTPN11 geninde de-novo heterozigot c.836A>G (p.Y279C) mutasyonu ve GLMN geninde heterozigot c.108C>A (p.C36X) mutasyonu saptandı. GLMN gen mutasyonu, hastanın babasında da saptandı.

Hastamız, Glomuvenoz malformasyonu olan ilk Noonan sendromu hastasıdır. Ayrıca hasta ve babası, GLMN mutasyonu gösterilmiş ilk Türk hastalardır.

ANAHTAR KELİMELER: GLOMUVENÖZ MALFORMASYONLAR, GLMN,NOONAN SENDROMU

S-084 - LATERAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ HASTALARDA GENETİK ANALİZLER

Yesim KESİM¹, Barış SALMAN¹, Sibel UĞUR İŞERİ¹, Çağla AKI², Nerses BEBEK², Betül BAYKAN²,

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı,

Otozomal dominant lateral temporal lob epilepsisi (ODTLE), işitsel aura ile birlikte görülen fokal nöbetlerle karakterize edilen kalıtsal bir epileptik sendromdur. LGI1 (Leucine rich glioma inactivated) gen mutasyonlarının ODTLE ailelerinin %50' sinden sorumlu olduğu bilinmektedir ancak fenotipten sorumlu olan farklı genler de tanımlanmıştır. Çalışmanın ilk kısmında epilepsi polikliniğinden izlenen 26 LTLE (13 kadın, 13 erkek) tanılu olgudan oluşan bir kohort LGI1 geni açısından incelenmiştir. LGI1 gen mutasyonu tespit edilmeyen hastalar ise daha kapsamlı incelemeye olanak sağlayacak olan uluslararası Epi25 projesi (<http://epi-25.org>) kapsamında tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi ile çalışılmıştır. Epi25 projesi nadir ve yaygın epilepsilerde genetik altyapıyı araştırmayı hedeflemektedir. Çalışmamızın bu kısmında ODTLE vakalarının genetik nedenlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Tüm hastaların klinik, nöroradyolojik ve EEG incelemeleri İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. İşitsel auralı fokal epilepsi bulunan ve beyin MR görüntülemesinde serebral lezyonu olmama kriterlerini sağlayan 26 LTLE tanılu hastanın olduğu bir grup çalışmaya dahil edilmiştir. LGI1 geni tüm ekzonları ve ekzon-intron sınırları Sanger dizileme yöntemi ile taranmıştır. LGI1 gen mutasyonu açısından negatif olan hastalar Epi25 projesi kapsamında tüm ekzom sekanslama ile çalışmış ve veri analizi ekibimizin geliştirdiği biyoinformatik yaklaşımlarla yapılmıştır.

LGI1 gen analizinde aile öyküsü negatif bir hastada yeni heterozigot bir varyant (NM_0320133:c.1013T>C, p.Phe338Ser) tanımlanmıştır. (Kesim et al., 2015, PMID: 26773249)..Ekzom dizileme yapılan ve epilepsi aile öyküsü negatif olan bir bireyin veri analizinde heterozigot novel RELN gen varyantı tespit edilmiştir. Diğer bağımsız bir bireyde ise TBC1D24 geninde rs545689324 kodlu bir varyant tespit edilmiştir. Yeni genlerde yapılan analizler ve segregasyon çalışmaları devam etmektedir.

ODTLE gibi nadir hastalıklarla ilişkili klinik analizi iyi yapılmış vakalarda tüm genom yaklaşımları ile yeni gen/ gen varyantlarının tanımlanması çok önemlidir. Çalışmamızda LGI1 ve RELN genlerinde yeni varyantlarının tanımlanması tanıyı desteklemek ve hastaya genetik danışma imkanının sağlanması ve ayrıca yeni tedavi hedeflerinin ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına ışık tutacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: NÖROGENETİK, LATERAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ, TÜM EKZOM SEKANSLAMA

S-085 - NPHP1 HOMOZİGOT GEN DELESYONU SAPTANAN JOUBERT SENDROMU TİP 4 TANILI İKİ OLGU SUNUMU

SİNEM KOCAGİL¹, MUSTAFA CAHİT EREN¹, MUHSİN ELMAS², COŞKUN YARAR³, EBRU ERZURUMLUOĞLU¹, OĞUZ ÇİLİNGİR¹, SEVİLHAN ARTAN¹,

¹ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ²AFYON KOCATEPE UNIVERSITY TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ³ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK NÖROLOJİ ANABİLİM DALI,

Joubert Sendromu birden çok alt tipi olan ve 34 gen ile ilişkilendirilmiş nadir görülen genetik bir hastalıktır. Çoğu alttip biallelik nokta mutasyonları ile seyretmesine rağmen JS'nin daha nadir bir varyantı olan ve renal bulguların da eşlik ettiği alt tip olan JBTS4, NPHP1 geninin homozigot delesyonları ile ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada nöromotor gelişim geriliği olan ve Kraniyel MRG'de klasik Molar Diş Görünümü tespit edilen 2 olgunun klinik bulguları ile mikrodizin analiz sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

İlk olgumuz 7 yaşında erkek hasta, nöromotor gelişim geriliği, kronik böbrek hastalığı, ataksik yürüyüş, intansiyonel tremor, ayna hayali hareket bozukluğu, okulomotor apraksi olması nedeni ile kliniğimize yönlendirilmiştir. Olgunun baş boyun kontrolünün 1 yaş, desteksiz oturmasının 3 yaş, yürüme ve konuşmasının ise 4 yaş civarında olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenede hafif sinofri, uzun kirpikler, aşağı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, geniş burun köprüsü, tübüler burun, sırtta çok sayıda cafe-au-lait lekeleri ve hindfoot deformitesi saptanmıştır. Yapılan kraniyel MRG'de molar diş bulgusu izlenmiştir. İkinci olgumuz ise 10 yaşında erkek hasta, nöromotor gelişim geriliği, ataksik yürüyüş nedeni ile tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgunun baş boyun kontrolünün 3 yaş civarı, desteksiz oturmasının yine 3 yaş civarı olduğu öğrenilmiş olup olgunun yürüyemediği, konuşmasının ise 6 yaşından itibaren tek kelimeler şeklinde olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde hafif sinofri, uzun kirpikler, yukarı çekik palpebral fissürler, geniş burun köprüsü, tübüler burun, ince üst dudak, hiper mobil eklemler, dismetri, disdiadokokinezi ve hindfoot deformitesi saptanmıştır. Kraniyel MRG' de Molar Diş Bulgusu görülmüştür.

Her iki olguda da normal kromozom kuruluşunun saptanması sonrasında gerçekleştirilen mikrodizin analizinde, her iki olguda 102.261 kb büyüklüğünde MALL ve NPHP1 genlerini içeren homozigot delesyon (arr2q13(110862477-110964737)x0) saptanmıştır.

JBTS4 , JS'li olguların yaklaşık %1-2'sini kapsayan alt tipidir. Tanımladığımız iki olgu şu ana kadar homozigot NPHP1 geni delesyonu olup JBTS4 tanısı almış ilk Türk vakalardır. Bunun yanı sıra aynı bölge delesyonuna sahip olgular arasındaki klinik farklılığın belirlenmesinde epigenetik faktörler ve olası modifiye edici genler üzerinde ileri analizler yapılması hastalığın genetik altyapısının aydınlatılması açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELELER: JOUBERT SENDROMU, NPHP1, MİKROARRAY ANALİZİ, RENAL TUTULUM, KLİNİK HETEROJENİTE.

S-086 - AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) SEMPTOMLARI TAŞIYAN HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME METODU İLE MEFV GENİNDEKİ YAYGIN VE YENİ VARYANTLARIN TARANMASI

Niyazi KAYA¹, Zeynep KURT¹, Lamiya ALİYEVA¹, Ahmet KABLAN¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ¹, Elif YILDIRIM UZ¹, Dilek PİRİM¹, Şehime G TEMEL¹,

¹Uludag Üniversitesi,

MEFV (Mediterranean fever) geni lökositler, monosit ve fibroblastlarda bulunan ve inflamasyon sürecinde rol aldığı bilinen 781 aminoasitten oluşan pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin proteinin fonksiyonu tam olarak netleşmemiş olsa bile şimdiye kadarki çalışmalar bu proteinin kemotaktik inhibitörü olarak rol oynadığını göstermiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi semptomları gösteren hastaların büyük çoğunluğunda MEFV geninde pirin proteinin fonksiyonuna etki eden varyantlar saptanmıştır. Klasik AAA fenotipinin yanı sıra atipik veya ek bulgularla seyreden hastalarda MEFV geninde patojenitesi henüz bilinmeyen nadir ve yeni varyantların olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kliniğimize AAA semptomları ile başvurmuş olan hastalarda tüm MEFV gen dizilemesi yapılarak yaygın ve yeni varyantların taraması yapılarak fenotip genotip ilişkilendirmeleri amaçlanmıştır.

Kliniğimize AAA semptomları ile başvurmuş olan 1514 hastanın (673 Erkek, 841 Kadın) hastaların kanından izole edilen DNA'dan MEFV geninin tüm ekzonları (1-10) 23 ampikon olarak çoğaltılıp, FMF MASTR Dx Assay (Multiplicom) kiti kullanılarak Illumina MiSeq sistemine uyumlu reaktif kitlerle tüm gen dizi analizi yapılmıştır. Ham veri Sophia DDM veri analiz platformunda analiz edilmiş, varyant anotasyonu için Sophia Genetics'in MOKA yazılımı kullanılmıştır. Varyant Sınıflandırılması in silico tahminleme algoritmaları (SIFT, PolyPhen, MutationTaster), farklı biyoinformatik veritabanları (ClinVar, dbSNP, HGMD, VarSome) ve ACMG varyant patojenite klasifikasyonu göz önüne alınarak yapılmış olup allel frekansları Haploview programı ile hesaplanmıştır.

MEFV geninde 14 tanesi daha önce toplumsal veri tabanında (1000G, Exac, ESP) rastlanmayan yeni varyant olmak üzere 75'i ekzonik (7 yeni varyant) ve 30'u intronik (7 yeni varyant) toplam 105 varyant saptanmıştır. Bu saptanan varyantlardan 86 tanesi nadir ($MAF < 0.01$), 4 tanesi yaygın olmayan ($0.01 \leq MAF < 0.05$) ve 15 tanesi yaygın ($MAF \geq 0.05$) görülen varyanttır. Yeni bulunan 7 ekzonik varyant içinde 5 klinik önemi bilinmeyen (VUS) yanlış anlamlı, 1 muhtemel benin sessiz ve 1 muhtemel patojenik yanlış anlamlı varyant belirlenmiştir. Saptanan muhtemel patojenik varyanta sahip hastada semptomlar erken yaşta (2 yaş) başlamış olup klasik AAA fenotipine tam olarak uymadığından hasta takibe alınmıştır. VUS varyant ve muhtemel benin varyant saptanan hastalarda semptomlar atipik fenotipten klasik AAA fenotipine kadar geniş bir spektrum göstermektedir.

Çalışmamızda daha önce saptanmamış olan ve AAA ile ilişkilendirilmemiş birçok varyant saptanmıştır. Bu varyantların hastalığın patojenitesindeki rolünü aydınlatmak için varyantların fonksiyonel çalışmalar yapılacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA), MEFV GENİ, YENİ VARYANT, AAA SEMPTOMLARI, YENİ NESİL DİZİLEME

S-087 - NADİR VE ÖZEL BİR GRUP İSKELET DİSPLAZİSİ: DESBUQUOİS DİSPLAZİSİ VAKA SERİSİ

Sümevra OĞUZ¹, Süleyman ATAR², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Yasemin ALANAY², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Desbuquois displazisi (DBQD, OMIM #251450), şiddetli prenatal ve postnatal büyüme geriliği (boy -5SD altında), eklem laksitesi, kısa ekstremite ve progresif skolyoz ile karakterize multiple dislokasyon grubuna ait otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren iskeletin nadir bir genetik hastalığıdır. Ana radyografik bulguları; metafizyel genişleme gösteren kısa uzun kemikler, proksimal femurda ‘Swedish key’ görünümü (büyük trochanter) ve delta falanks ile birlikte ileri karpal ve tarsal kemik yaşıdır. Desbuquois displazisi klinik ve radyografik bulguları ile heterojen bir gruptur ve karakteristik el bulgularının bulunup (tip 1) bulunmamasına (tip 2) göre iki ana gruba ayrılmasına rağmen bu bulgular moleküler temel için ayırt ettirici özellikler değildir. Ayrıca, özellikle postnatal büyümenin belirgin geri olmadığı ve bulguların daha hafif olduğu fakat el anomalilerinin belirgin olduğu Koreli ve Japon hastalarda ‘Kim varyant’ tipi de tanımlanmıştır. DBQD tip 1 ve Kim varyant tipi CANT1 ve DBQD tip 2 ise XYLT1 mutasyonları nedeniyle oluşmaktadır. Bazı DBQD tip 2 hastalarında ise genetik etiyoloji bilinmemektedir.

Kliniğimize sendromik yüz görünümü, şiddetli büyüme geriliği ve eklem laksitesi gibi şikayetler nedeniyle yönlendirilen, klinik ve radyografik özellikleri nedeniyle Desbuquois displazisi düşünülen dokuz farklı aileden on hastada moleküler genetik tanı amacıyla CANT1 geni tüm kodlayan ekzon ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri dizi analizi ile incelenmiştir.

Tüm hastalarda CANT1 geninde mutasyon saptanarak segregasyon çalışması ile anne ve babalarının taşıyıcı oldukları gösterilmiştir. Dokuz hastada missense ve bir hastada daha önce bildirilmeyen yeni bir nonsense değişiklik saptanmıştır. İki farklı aileden üç bireyde saptanan ekzon 2’deki p.W125C ile beş farklı aileden beş bireyde saptanan ekzon 4’teki p.R300C missense değişikliklerinin Türk populasyonu için hotspot bölgeler olabileceği düşünülmüştür. Vaka serimizde sadece bir hastada ekzon 3’te mutasyon saptanmıştır. Ayrıca ekzon 2 ve 3 mutasyonlarının şiddetli osteoporoz ile birlikteliği dikkat çekmiştir.

Desbuquois displazisi, şiddetli büyüme geriliği, ileri kemik yaşı ve eklem laksitesi-dislokasyonu olan hastalarda özellikle akraba evliliğinin de ülkemizde sık görülmesi nedeniyle akılda tutulmalıdır. DBQD alt tiplerinin el bulgularının varlığına göre yapılmasına karşın normal el bulguları olan hastalarda da CANT1 mutasyonu saptanabilmektedir. Klinik ve genetik heterojenitesi belirgin olmayan bu otozomal resesif hastalık, konjenital dislokasyonları bulunan hastalarda klinikte kolaylıkla tanınabilen bir fenotiptir.

ANAHTAR KELİMELELER: DESBUQUOİS DİSPLAZİSİ, CANT1, DNA DİZİ ANALİZİ, DİSLOKASYON

S-088 - 6 OLGUDA STUVE-WIEDEMANN SENDROMU'NUN KLİNİK VE MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Levli SENTÜRK¹, Çağrı GÜLEÇ¹, Hülya KAYSERİLİ², Tugba KALAYCI¹, Zehra Oya UYGUNER¹, Umut ALTUNOĞLU¹,

¹Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, ²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD,

Stuve-Wiedemann sendromu (SWS), beslenme güçlüğü ve uzun kemiklerin konjenital eğrilmesi ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif bir iskelet hastalığıdır. Solunum yetmezliği, hipertermi ve otonomik disfonksiyon nedeniyle ölüm oranı yüksektir. LIFR'deki bialelik mutasyonlardan kaynaklanır. Burada sunulan 6 olgu ile SWS'nin klinik ve moleküler tanısına katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu çalışmada fetal ve postnatal toplam 6 olgu bildiriyoruz. Bir olgu hariç tüm olguların prenatal ve postnatal iskelet bulguları SWS ile geniş ölçüde uyumluydu. Otonomik disfonksiyon tüm olgularda vardı. 2 olgu solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Tüm olgularda prenatal ve postnatal klinik bulgular SWS ile geniş ölçüde uyumluydu. Akrabalık olan beş olguda anterior ultrasonografide femurda belirgin eğrilik tespit edildi. İki olgu solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. 6 olguda dört farklı mutasyon tespit edildi, bunlardan biri literatürde daha önce bildirilmemişti. Bir hasta başlangıçta perioral ağrı hissinde azalma ve kendine zarar verme davranışı nedeniyle Herediter duysal ve otonomik nöropatiler grubunda değerlendirildi. Olgunun belirgin iskelet bulguları yoktu ve klinik exome analizi ile SWS tanısı aldı.

Antenatal ultrasonografide özellikle (ebeveynlerin akraba olduğu durumlarda) femur eğriliği olan tüm olgularda ayırıcı tanıda SWS mutlaka düşünülmelidir. Bazı hastalarda, genç yaşta bile iskelet bulguları hafif olabilir ve sendrom daha çok duysal semptomlarla prezente olabilir. Daha önce Türk popülasyonuna spesifik olarak bildirilen p.Arg692 *, olgularımızın üçünde, kurucu mutasyon olarak tespit edildi.

ANAHTAR KELİMELER: SWS, STUVE-WIEDEMANN, ANTENATAL, KURUCU, KLİNİK

S-089 - YEDİ HEMOFİLİ B HASTASINDA MUTASYON SPEKTRUMU VE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Esra IŞIK¹, Tahir ATİK¹, Bilçağ AKGÜN¹, Hüseyin ONAY², Kaan KAVAKLI³, Ferda ÖZKINAY¹,

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

Hemofili B (HB) yaklaşık olarak 30.000 canlı erkek doğumda bir görülen, X'e bağlı kalıtsal kanama bozukluğudur. Klinik bulgular koagülasyon faktörü 9'un aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterir. Bugüne kadar F9 geninde 1200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların yaklaşık %70'ini nokta mutasyonları oluşturur. Bu ön çalışmada Türkiye'deki HB hastalarında F9 gen mutasyon dağılımının belirlenmesi ve yeni mutasyonlar tanımlayarak genotip-fenotip ilişkisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde HB tanısı ile F9 dizi analizi yapılmış hastalar çalışmaya alınmıştır. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Saptanan varyantlar FIXVDB (Factor IX Gene Variant Database) ve HGMD (Human Gene Mutation Database) veri tabanlarında araştırılmıştır. Varyantların patojeniteleri ACMG 2015 kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

Hemofili B tanılı 7 hastanın moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların 4'ünün orta ve 3'ünün ağır HB fenotipinde olduğu görülmüştür. Olguların 3'ünde (%42,8) missense, 2'sinde (%28,6) nonsense ve 2'sinde (%28,6) kırılma bölgesi mutasyonu saptanmıştır. Belirlenen varyantların 2 tanesi (c.521-1G>A ve c. 89-2_89-1insT) novel mutasyondur.

Bu çalışma HB hastalarının moleküler genetik analiz sonuçlarına yönelik bir ön çalışmadır. İki mutasyon literatürde ilk kez bu çalışma ile bildirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: HEMOFİLİ B, F9 GENİ, MUTASYON SPEKTRUMU

S-090 - MTM1 GENİNDE PATOJENİK VARYANT SAPTANAN BİR AİLEDE PRENATAL TANI DENEYİMİ

ÖZGÜR KIRBIYIK¹

¹TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ,

Miyotubuler Miyopati insidansı, erkek doğumlarda 1/50.000'dir. MTM1 genindeki mutasyonlar ile ortaya çıkan hastalık, erkek çocuklarda doğumla birlikte belirgin zayıflık, hipotoni, solunum yetmezliği ve şiddetli bir fenotip ile karakterizedir. Antenatal başlangıç belirtileri sık görülür ve azalmış fetal hareketler ve polihidramniyoz şeklindedir.

Akraba evliliği yapmış olan ve yenidoğan döneminde ölen 2 erkek çocuk öyküsü bulunan çiftimiz genetik danışma almak amacıyla başvurdu. Kaybettikleri çocuklarında hipotoni ve solunum yetmezliği olduğu öğrenildi. Sorgulandığında çocuklarda belirgin dismorfik bulgu olmadığı anlaşıldı. Otozomal resesif veya X linked kalıtılan bir antite düşünülerek parental inherited panel çalışıldı.

İnherited panel çalışması sonucunda anne adayında MTM1 geninde daha önce tanımlanmamış c.1493delT (p.Leu498TyrfsTer4) (NM_000252) heterozigot varyantı tespit edildi. Klinik uyuma ek olarak aynı bölgede daha önce tanımlanmış stop kodon oluşturan mutasyon bulunması ve çerçeve kaymasına yol açarak prematür stop kodon oluşturması nedeniyle varyantın patojenik olduğu düşünüldü. Ayrıntılı genetik danışmanlık verilerek prenatal tanı planlandı.

Bu çalışmanın sunulmasının amacı, elimizde klinik olarak etkilenmiş bireylere ait materyaller bulunmasa da günümüzde ulaşılabilen kapsamlı moleküler testlerin ebeveynlere uygulanması ile genetik tanı imkanı olduğuna vurgu yapmaktır.

ANAHTAR KELİMELER: MTM1, PRENATAL TANI, MİYOTÜBÜLER MİYOPATİ

S-091 - İMMUN YETMEZLİKTEN GLİKOZİLASYON DEFEKTİ TANISINA:WES ETKİSİ

Ash ECE SOLMAZ¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Hastalıklara klinik bulgularla tanı koymak klasik tıbbın temel prensibi olarak yıllardır uygulanmaktadır. Son yıllarda artan genetik bilgi ve testlere ulaşılabilirlik tanı sürecine etki etmektedir. Tüm ekzom dizi analizi (WES) sonrası klinik tanıdan genetik mutasyon saptama yerine bazı durumlarda genetik mutasyondan klinik tanıya ulaşma yani ters fenotipleme olguları hayatımıza girdi.

Polikliniğe önceki iki çocukları immun yetmezlik öntanısı ile ex olan bir çift başvurdu. Kadın 29 yaş ve erkek 40 yaş olup ikisi de sağlıklıydı. Aralarında bilinen akrabalık olmamakla birlikte aynı köylülerdi. İlk çocuk kız olup 14 aylıkken ex olmuş. Olgudaki bulgular hayatın ilk aylarında başlayan tekrarlayan sistemik enfeksiyonlar, yaygın dermatit, kronik gastroenterit ve gelişme geriliği olarak bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında Omenn sendromu ön planda düşünülmüştür. KİT planlanamadan ex olmuştur. Ailenin 2. çocuğu erkek olup onda da doğumdan sonra aynı bulgular olması üzerine takip edilmeye başlanmıştır. 9 aylıkken KİT yapılmıştır. Bu çocuktan çalışılan immun yetmezlik panelinde klinikten sorumlu olabilecek bir mutasyon saptanmamıştır. İkinci çocuk da 11 aylıkken ex olmuştu.

Aileye tüm ekzom dizi analizi önerildi ve 2. çocuğun KİT öncesi saklanmış olan kanından çalışıldı. WES sonucu DOLK geninde homozigot c.815T>C (p.Leu272Pro) değişikliği saptandı. Anne ve babanın aynı mutasyon açısından taşıyıcı olduğu gösterildi. DOLK geni glikozilasyon defekti tip 1m- CDG1M'den sorumludur. CDG1Mde görülen iktiyoz, saçlar, kaş ve kirpikte seyreklik, hipotoni ve büyüme geriliğinin olgularda da saptandı. Olgunun kliniği tekrar değerlendirildiğinde glikozilasyon defektiyle uyumlu olduğu düşünüldü. İmmun yetmezlik de bu grup hastalıkta tariflenmiş bir bulgudur. Aileye saptanan değişikliğin çocuklardaki hastalıkla uyumlu olabileceği anlatıldı ve genetik danışma verildi. Aile sonraki gebeliği için preimplantasyon genetik tanı yaptırmayı planladı.

Klinik öntanısı immun yetmezlik olan hastada tüm ekzom dizi analizi ile metabolik bir hastalık olan glikozilasyon defekti tip 1m saptanmıştır. Bu aile fenotipten genotipe giden klasik yaklaşımın aksine genotipten fenotipe tanı koyma yaklaşımına önemli bir örnektir. Klinik tanısı kesinleşmemiş olgular için tüm ekzom dizi analizinin oldukça güçlü bir araç olduğunu vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: WES, EKZOM SEKANSLAMA, TERS FENOTİPLEME

S-092 - REVERSE GENETİK İLE TANI KOYULAN NADİR BİR SPASTİK PARAPLEJİ AİLESİ

Ceren ALAVANDA¹, Esra ARSLAN ATEŞ², Bilgen Bilge GEÇKİNLİ¹, Ayberk TÜRKYILMAZ¹, Özlem YILDIRIM³, Mehmet Ali SÖYLEMEZ¹, Safiye Güneş SAĞER⁴, Ahmet İlter GÜNEY¹, Pınar ATA¹, Ahmet ARMAN¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bilim Dalı, ⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,

SPPRS(Spastic Paraplegia and Psychomotor Retardation with or without Seizures, OMIM:#616756)otozomal resesif kalıtmı nadir bir nörogelişimsel hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulguları olan spastisite ve nöromotor gelişim geriliğine bazı olgularda epilepsi eşlik edebilmektedir. HACE1 genindeki bialelik mutasyonlar hastalıktan sorumludur. Spastisite, nöromotor gelişim geriliği ve/veya epilepsi ile başvuran iki kardeşin kliniğinden sorumlu genetik etyolojinin aydınlatılması ve fenotip ile ilişkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Gelişme geriliği, yürüyememe, kas güçsüzlüğü nedeni ile tarafımıza yönlendirilen 16 ve 6 yaşında iki erkek kardeş tarafımızca değerlendirildi.Büyük kardeşte epilepsi, iletim tipi işitme kaybı ve nörojenik mesane olup kardeşlerin her ikisinde gelişme basamaklarında gecikme mevcuttu.Anne-baba arasında birinci kuzen evliliği olan hastaların sağlıklı bir kız kardeşleri bulunmaktaydı. Hastaların dismorfolojik muayenelerinde brakisefali, mikrosefali, düşük ön saç çizgisi, uzun kirpikler, belirgin burun kökü, dar ve yüksek damak, kısa ve düz filtrum kaydedildi. Ek olarak büyük kardeşte pektus karinatum,hafif jinekomasti, 4- 5. el parmaklarında bilateral kamptodaktili,küçük kardeşte tapering fingers, inverted nipple, pes ekinovalgus mevcuttu. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri negatif, babinski bilateral ekstansör, alt ekstremitelerde üst ekstremitelere göre belirgin spastisite saptandı.Metabolik testleri normal olan hastalarda Kraniyal MR ve EKO'da patoloji saptanmadı. 16 yaşındaki olgunun EEG'sinde generalize epileptiform anomali kaydedildi. Olguların öncesinde yapılan karyotip analizi, frajil X CGG tekrar sayısı, subtelomerik FISH ve array-CGH analizleri normal olarak raporlanmıştı.

Klinik değerlendirme sonrası, olası otozomal resesif/ X'e bağlı spastik parapleji ve epilepsi sendromları açısından büyük kardeşe tüm ekzom dizileme yapıldı ve HACE1 geninde novel homozigot c.2581G>C(p.Ala861Pro) mutasyonu saptandı.İn siliko analizlerde patojenik olduğu ön görülen mutasyon, evrimsel süreçte korunmuş bir bölgede yer almaktaydı. Mutasyonun ailede hastalıkla uyumlu olarak segregе olduğu gösterildi.

Spastisite, nöromotor gelişim geriliği ve/veya epilepsi ile başvuran iki kardeşin kliniğinden sorumlu genetik etyoloji ters fenotipleme yapılarak tanımlanmış ve genotip-fenotip ilişkisi bağlamında tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: TÜM EKZOM DİZİLEME, SPASTİSİTE, EPİLEPSİ, HACE1

S-093 - PDE11A MUTASYONLARI CAMP/PKA/PCREB SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNDEN BENİN KEMİK TÜMÖRLERİNE YOL AÇABİLİR Mİ?

Vehap TOPÇU¹, Büşranur ÇAVDARLI^{2, 3},

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Tüm ekzom dizileme (TED) için seçilen hastaların klinik bulgularına göre şüphe edilen ön tanımlara yönelik ilişkili genlerde yapılan incelemede sebep varyant bulunamayabilir. Ancak, filtreleme sonucunda geriye kalan varyantlardan yeterli patojenite kriteri taşıyanlar, buldukları genlerin hastanın kliniğini ne kadar açıklayabileceği noktasında gözden geçirilmelidir. Sunulacak olgunun kemik sintigrafisinde osteopoikilozisbulgusu not edilmiş olup, Buschke-Ollendorff sendromuna (çoklu subkutanöz nevi veya nodül, osteopoikili) yönelik planlanan LEMD3 dizi analizinde sebep varyant bulunamadı. İzole benin kemik tümörü, farklı genetik hastalıkların ortak bulgusu olabileceğinden, multigenik etyolojiye yönelik TED çalışması planlandı.

Periferik kandan DNA izole edildi. SureSelect Human All Exon V6 capture kit (Agilent Technologies) kullanılarak, Novaseq 6000 platformunda (Illumina) TED yapıldı. Analizde, Verita Trekker® Variation Site Detection System and the Enliven® Variation Site Annotation Interpretation System (Berry Genomics) kullanıldı. Gelen varyantlar, 1000 Genomes phase 3, ExAC database version 0.3 and gnomAD veritabanlarına karşı filtre edilerek allel frekansı %5'in altında olanlar tutuldu. Varyantlar, American College of Medical Genetics and Genomics recommendations and guidelines kullanılarak yorumlandı.

“Dense bone dysplasia” panelinde (14 gen) sebep varyant bulunamadı. PDE11A heterozigot c.1829delA değişimi muhtemel patojenik varyant olarak değerlendirildi. Probandın mutasyonu annesinden aldığı gösterildi. PDE11A mutasyonları “Pigmented nodular adrenocortical disease, primary, 2 (MIM #610475)” hastalığına yol açmaktadır. Ancak hastanın ultrasonografik incelemesinde sürrenal kitle gözlenmemiş. Plazma renin, aldosteron, metanefrin ve normetanefrin düzeyleri normal gelmiş. OMIM’de “Pigmented nodular adrenocortical disease (PNAD)” aramasında 10 hastalık gelmektedir. Bunlardan, bir tümör baskılayıcı gen olan PRKAR1A, PNAD tip 1’e yol açmaktadır. PRKAR1A, Carney complex ile de ilişkili olup bu hastalıkta %1 sıklığında osteokondromiksoma benin tümörü gözlenmektedir. PRKAR1A mutasyonları protein kinaz A’nın cAMP’ye aşırı duyarlılığını netice vermekte olup kemik tümörlerinin büyümesinin, Parathormon (PTH) kronik uyarılmasına bağlı gelişebileceği söylenmiştir. PTH, osteoblastları cAMP/PKA yolağı üzerinden uyararak CREB fosforilasyonunu, pCREB’in promotere bağlanmasını ve gen transkripsiyonunu gerçekleştirmektedir. PDE11A inaktive edici mutasyonlarının hücrede yüksek cGMP, cAMP, pCREB düzeylerine yol açtığı deneysel olarak gösterilmiştir (Horvart et al., 2006). PDE11A ve PRKAR1A aynı sinyal yolağında etkili proteinlerdir.

Kemik tümörleri, osteoblastlarda yüksek cAMP ve pCREB düzeylerinin neden olduğu aşırı uyarılmaya bağlı gelişmiş olabilir. Adrenal bezlerin yapısal ve hormonal değerlendirilmesi bilgisayarlı tomografi ile ve 24 saat idrar kortizol ölçümüyle yapılmalıdır. PDE11A mutasyonlarında inkomplet geçiş söz konusu olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: OSTEOPÖİKİLOZİS, PDE11A, CAMP/PKA/PCREB

S-094 - TECPR2 VE NKX6-2 GENLERİNDE FENOTİP İLE İLİŞKİLİ İKİ VARYANT; İKİ KERE DÜŞÜNÜN: TAHMİN ALGORİTMALARI YA DA AİLE TARAMASI?

EVREN GÜMÜŞ¹,

¹HARRAN ÜNİVERSİTESİ,

WES analizi sonucu gözlenen fenotip ile ilişkili olabilecek iki varyantın, tahmin algoritmaları ve aile taraması yardımıyla yorumlanması.

Akraba evliliği yapmış olan sağlıklı ebeveynlerin (23 yaşındaki anne ve 25 yaşındaki baba) ikinci çocukları mikrosefali, hipotoni ve beslenme güçlüğü nedeniyle ünitemize danışıldı.

Yapılan WES analizi sonucu iki varyant tespit edildi; TECPR2 geninde homozigot c.715 G>A ve NKX6-2 geninde homozigot c.771 G>C. Tahmin algoritmalarına göre bu varyantlar muhtemel patojenik olarak değerlendirildi. Ebeveynler bu iki varyant için de heterozigottu. Sağlıklı kardeşten yapılan analiz sonucu; TECPR2 genindeki c. 715 G>A varyant için heterozigot, NKX6-2 genindeki varyant için homozigottu.

Aile tarmasındaki şansımızdan dolayı, hastamızın tanısı spastik parapleji tip 49 olarak konuldu. Bir vaka örneği üzerinden, WES analizinde fenotiple ilişkili olabilecek iki varyantın tespiti durumundaki yaklaşımı açıklamaya çalıştık.

ANAHTAR KELİMELEER: AİLE TARAMASI, TAHMİN ALGORİTMALARI, NKX6-2, TECPR2, VARYANT

S-095 - COQ4 GENİNDE YENİ TANIMLANMAMIŞ MUTASYONA BAĞLI PRİMER KOENZİM Q10 EKSİKLİĞİ

Özlem AKGÜN DOĞAN¹, Can KOSUKCU¹, Zihni Ekim TASKIRAN¹, Pelin Özlem ŞİMSEK KİPER¹, Gülen Eda UTİNE¹, Koray BODUROĞLU¹, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ,

Primer koenzim Q10(CoQ10) eksikliği, neonatal ensefalopatiden geç başlangıçlı ve yavaş ilerleyen ataksi, distoni, spastisite ve epilepsinin eşlik ettiği formlara kadar çok geniş spektrumda bulgular ile karakterize bir grup mitokondriyal hastalıktır. Hastalık kliniğinden CoQ10 sentezinde görev alan COQ2(MIM 609825),COQ4(MIM 612898),COQ6(MIM 614647),COQ8A(MIM 606980),COQ8B(MIM 615567),COQ9(MIM 612837),PDSS1(MIM 607429), ve PDSS2(MIM 610564) genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan COQ4 genindeki homozigot/bileşik heterozigot mutasyonlar şu ana kadar 9 aileden toplam 12 bireyde bildirilmiştir. Burada, neonatal başlangıçlı dirençli epilepsi ve nöromotor gelişme geriliği bulguları nedeniyle izlenen ve tüm ekzom sekanslama(WES) analizinde COQ4 geninde daha önce bildirilmemiş homozigot patojenik varyant saptanan 2 kardeş sunulacaktır.

Olgu1, aralarında akrabalık bulunan ebeveynlerin ikinci çocuğu olarak 36 haftalık 3190gr(25-50p) doğmuş ve beslenme gücülüğü nedeniyle 6 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Bir aylıkken günde 3-4 kez olan göz kırpması ve sabit bakma şeklinde nöbetleri fark edilen hastaya anti-epileptik tedavi başlanmıştı. Fizik muayenesinde herhangi bir dismorfik bulgu saptanmayan hastanın hipotonisitesi ve nöro-motor gelişme geriliği yaşla birlikte ilerlemiş, nöbet sayısı ve sıklığı ise uygun anti-epileptik tedaviye rağmen artmıştı. Hasta 2 yaşında status epileptikus nedeniyle eksitus olmuştu. Olgu2, aynı ailenin üçüncü çocuğu olarak miadında3350gr(10-25p) doğmuş, beslenme gücülüğü ve üçüncü günde başlayan nöbetler nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 6 gün izlenip, anti-epileptik tedavi ile taburcu edilmişti. Fizik muayenede herhangi bir dismorfik bulgusu olmayan hastanın iki yaşına kadar olan izleminde, ilerleyici aksiyel hipotonisite, global gelişme geriliği, yutma disfonksiyonu ve anti-epileptik tedaviye rağmen artmış nöbet sayısı ve sıklığı mevcuttu. Her iki hastanın idrar-kan aminoasit ve idrar organik asit incelemeleri normal olarak saptanmıştı. Beyin MRG incelemelerinde her iki hastada da serebellar atrofi, EEG çalışmalarında ise yüksek amplitüdü yavaş dalga paterni ve zemin aktivitesinde düzensizlik rapor edilmişti.

Ailede akrabalık ve benzer şekilde etkilenmiş kardeş öyküsü nedeniyle yapılan WES analizinde COQ4 geninde daha önce tanımlanmamış homozigot missense patojenik varyant saptanarak, hastalara primer CoQ10 eksikliği tanısı konuldu.

Yenidoğan döneminden başlayan epilepsi, hipotonisite ve global gelişme geriliği gibi bulguların görüldüğü hastalarda ayırıcı tanı listesi oldukça geniş ve zorlayıcıdır. Bu grup hastalarda akraba evliliği öyküsü ile birlikte benzer bulguları taşıyan etkilenmiş kardeş varlığında WES analizi, tanının konularak olası tedavilere erken dönemde başlanması ve ailelere uygun genetik danışma verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: KOENZİM Q10,COQ4,NEONATAL EPİLEPSİ

S-096 - MELATONİN ERİŞKİN FİBROBLAST VE HUVEC' LERDE ANJİYOGENEZ VE YARA İYİLEŞMESİNİ İNHİBE ETMEKTEDİR

SEFİK GÜRAN¹, ZEHRA DİLŞAD ÇOBAN², ORHAN FERMANLI³, KÜBRA/ŞEYMA FEYZA FERMANLI/KURT³, PINAR ELÇİ⁴, MERAL SARPER⁴, MURAT PARLAK⁵, MERVAN/EDA/ SENA BETÜL AYDOĞAN/ARIKAN/SARI⁵, MUSTAFA TÜRK⁵, RAHŞAN ILIKÇI SAĞKAN⁶

¹SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Ankara, ²SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ADepartment of Medical Biology, Ankara, Turkey. Ankara, ³Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kırıkkale, ⁴SBU, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Ve Kök Hücre Laboratuvarı, Ankara, ⁵Kırıkkale Üniversitesi, Biyomühendislik Fakültesi, Kırıkkale, ⁶SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Allarji Ve İmmünoloji BD. Ankara

Epifiz bezi tarafından salgılanan melatonin vücudun sirkadiyen ritminde düzenleyici bir role sahiptir. Melatonin bazı tümör tipleri üzerinde onkostatik etkilere sahiptir. İnsan meme kanser hücrelerinin proliferasyonu ve metastazını baskılar. Melatonin ayrıca antioksidan, anti-inflamatuar, antiapoptotik ve yaşlanma karşıtı rollere sahiptir. Bilindiği gibi anjiyogenez yara iyileşmesinde önemlidir. Melatonin kemik defektlerinin onarımı sırasında anjiyojenik etkiye sahiptir. Melatonin insan nöroblastoma hücrelerinde VEGF geninin downregülasyonu ile anjiyogenezini inhibe etmektedir. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında melatoninin anjiyogenez ve yara iyileşmesi üzerindeki rolü net değildir. Çalışmamızda melatoninin anjiyogenez ve yara iyileşmesi üzerinde olası rolü veya rolleri erişkin fibroblastlar ve HUVEC' ler üzerinde açıklanmaya çalışılmıştır.

İnsan normal dermal fibroblast (ATCC/PCS-201-010) ve insan umbilikal ven endotel hücreleri-HUVEC (ATCC/PCS-100-010) hücre kültürü çalışmaları için kullanıldı. MTT analizi ile her iki hücre tipinde melatonin için LD50 dozu bulundu (10-3M, 10-6M). Melatonin çözeltileri fibroblast ve HUVEC hücre kültürleri üzerine eklenerek, "hücre canlılığı analizi-cell viability assay" ve "hücre göçü analizi-cell migration assay" çalışmaları yapıldı. Çalışılan hücrelerde gen ekspresyon farklılıklarının bulunması için RT-PCR yöntemi ile çalışıldı. Anjiyojenik rolleri olan genler (VEGFA, VEGFB, VEGFC, FGF2, FGF3, FGF6, FGF11, IGF, PDGFA, PDGFD) bu panelde çalışmaya alındı. Melatoninin anjiyogenez üzerindeki olası rolünü bulmak için döllenmiş civciv yumurtalarında bulunan korio-allantiok membran (CAM) üzerine farklı konsantrasyonlardaki melatonin solüsyonları eklendi. Moleküllerin anjiyogenik rolünü bulmaya yarayan "tüp oluşum testi-tube formation assay" yapıldı. Bu çalışmada farklı konsantrasyonlardaki melatonin solüsyonları insan umbilikal endotel hücreleri-HUVEC'ler üzerine eklenmiş, elde edilen sonuçlar analiz edildi.

Melatonin her iki hücre tipinde 10-3M ve 10-6M konsantrasyonlarında hücre canlılığını azalttı. Melatonin aynı konsantrasyonlarda fibroblastlar/HUVEC' ler üzerindeki hücre proliferasyonunu azalttı. CAM modeli ile yapılan çalışmada 10-3M konsantrasyonunda melatoninin antianjiyogenik rolü saptandı. Melatonin 10-6M konsantrasyonda bu etkiyi göstermedi. Melatonin, fibroblastlar/HUVEC' ler üzerindeki VEGFA, VEGFB ve VEGFC genlerini içeren VEGF gen ailesinin ekspresyonunu azalttı. Melatoninin anjiyogenik rolünü

ortaya koyacak “tüp oluşumu testi” sonuçlarına göre melatonin 10-3M ve 10-6M konsantrasyonlarında HUVEC'lerde hücre proliferasyonunda bir değişiklik yapmadı.

Melatonin her iki hücre tipinde hücre canlılığı/proliferasyon/migrasyon-hücre göçü süreçlerini inhibe etmektedir. Anjiyogenez CAM deneylerinde gözlemlendiği gibi melatonin tarafından inhibe edilmektedir. Melatonin antianjiyogenik etkiyi VEGF gen ailesi üzerinden yapmaktadır. Sonuçlarımız melatoninin belirli koşullar altında gelecekteki olası klinik uygulamalarında antianjiyogenik ajan olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: MELATONİN, HÜCRE CANLILIGI, HÜCRE GÖÇÜ, TÜP OLUŞUM ANALİZİ, KORYO-ALLANTOİK MEMBRAN MODELİ

**S-097 - DENEYSEL OTOİMMÜN MİYASTENİA GRAVİS FARE MODELİNDE
İNFLAMAZOM KOMPLEKSLERİNİN EKSPRESYON SEVİYESİ**

**Prof. Dr. Burçak VURAL¹, Prof. Dr. Erdem TÜZÜN², Uzm. Vuslat YILMAZ², Ceyda
Nur BALTACI¹,**

¹İstanbul Üniversitesi-Genetik Anabilim Dalı-DETAE, ²İstanbul Üniversitesi-Sinirbilim
Anabilim Dalı-DETAE,

Bu çalışma ile İnflamazom komplekslerinin MG hastalığına olan etkisine ilişkin önemli veriler elde ederek MG patogenezi aydınlatmayı hedeflemekteyiz.

YÖNTEM: 1- DOMG(Deneysel otoimmün Myasthenia Gravis) modeli oluşturmak. 2- RNA izolasyonu 3- cDNA sentezi 4- Q-PCR

AChR-CFA(hasta) ve CFA(kontrol grubu) farelerinin serumlarında anti-AChR IgG antikoru ELISA metodu ile ölçüldü. 1/500 ve 1/1000 olmak üzere 2 konsantrasyonda antikor tespiti yapıp DOMG modeli doğrulandı. DOMG modeli ve kontrol grubu farelerinden elde ettiğimiz total lenf ganglionuna RNA izolasyonu yapıp, qPCR ile caspase-1, NLRP3, Il-1B, GADPH, P2X7R ve Akt-1 gen ekspresyonu seviyeleri incelendi. DOMG modellenmiş fare grubunda NLRP3, IL-1 β , P2X7R ve kaspaz-1 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenirken Akt geninin ekspresyonunda anlamlı bir farklılık görülmedi.

İnflamazomlar kaspaz-1'in aktivasyonunu regüle edip enflamatuvar yanıtı oluşturan multimerik protein kompleksleridir. Çalışmamızda DOMG modellenmiş fare grubunda NLRP3 inflamazomu ve kaspaz-1 ekspresyonunun artışı MG hastalığında inflamazomların rolünü açıkça gözler önüne sermektedir. P2X reseptörleri, inflamazomları aktive eden önemli bir sinyaldir. Çalışmamızda DOMG modellenmiş fare grubunda gözlemlediğimiz P2X7R geni ekspresyonundaki artış ile bu bulguyu doğrulamaktayız.

ANAHTAR KELİMELER: MİYASTENİA GRAVİS(MG), İNFLAMAZOMLAR, DOMG, OTOİMMÜNİTE, NLRP3

**S-098 - TİP 2 DİYABETTE LENTİVİRUS ARACILI GLP-1 GEN NAKLİNİN
PANKREASIN BETA HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ PROLİFERATİF VE
FARKLILAŞTIRICI ETKİSİ**

Mükerrem Hale TASYÜREK¹, Hasan Ali ALTUNBAŞ², Salih ŞANLIOĞLU¹,

¹Akdeniz Üniversitesi Gen Ve Hücre Tedavi Merkezi, ²Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji
Ve Metabolizma Bilim Dalı,

Glukagon-benzeri-peptid-1(GLP-1), glukoz indüklü insülin sekresyonunu artırıcı özellikleri ve beta hücre kitlesini arttırabilme potansiyeliyle Tip 2 Diyabet (T2DM) tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmektedir. GLP-1 etkisiyle gastrik boşaltımın yavaşlaması ve gıda alımının azalması uzun vadede kilo kaybına sebep olur. Pankreatik alfa hücrelerinden glukagon salınımının baskılanması GLP-1'in diyabet tedavisine ilişkin yararlı etkilerinden bir diğeridir. T2DM hastalarında ise glukoz verilen inkretin yanıtı azalmış olup, hastalık düşük GLP-1 sekresyonuyla birlikte seyrederek.

Stabil GLP-1 sentez ve sekresyonu sağlamak amacıyla GLP-1 kodlayan 3. jenerasyon HIV tabanlı lenviral vektörler (LentiGLP-1) üretildi. Bu vektörlerin terapötik etkinliği, yüksek yağlı diyet/düşük doz STZ uygulamalı deneysel T2DM sıçan modelinde test edildi. Beta hücre gelişim mekanizmasını açığa çıkarmak amacıyla sıçanların pankreatik doku kesitlerinde immünohistokimyasal analizler gerçekleştirildi.

Elde edilen bulgular, diyabetik SD sıçanlara intraperitoneal (ip) LentiGLP-1 vektör uygulamasının, insülin direncini kırdığını, glukoz toleransını geliştirdiğini ve kan şekeri seviyesini düşürdüğünü gösterdi. LentiGLP-1 enjekte diyabetik deneklerde kolesterol düzeyi değişmeksizin serum trigliserid seviyesinde bir azalma gözlemlendi. Artan pankreatik beta hücre kitlesi, azalan kan şekeri seviyeleriyle korelasyon gösterdi. Pankreatik kesitlerde gözlenen insülin pozitif hücre kümeleriyle birlikte, pankreatik dokunun asiner bölgelerinde Ki67 pozitif hücreler gözlemlendi.

Bu çalışmayla, LentiGLP-1 vektörünün T2DM hastalarında yeni bir gen tedavi metodu olarak değerlendirilebileceği ve GLP-1 gen naklinin pankreatik hücrelerde proliferasyonu indükleyerek beta hücre geri kazanımına etki ettiği belirlendi. TUBITAK-112S114 Referans: Tasyurek, H. M., Altunbas, H. A., Balci, M. K., Griffith, T. S., & Sanlioglu, S. Therapeutic potential of lentivirus-mediated glucagon-like peptide-1 (glp-1) gene therapy for diabetes. Human gene therapy. 2018.

ANAHTAR KELİMELER: BETA HÜCRELERİ, GEN TEDAVİ, GLP-1, LENTİVİRUS, TİP 2 DİYABET

S-099 - ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER TANILI TÜRK HASTALARDA APP, PSEN1 VE PSEN2 MUTASYON SIKLIĞI VE HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

**NADİDE CEMRE RANDA¹, ELÇİN BORA¹, ESRA ATAMAN¹, ÖZLEM ÖZ¹,
GÖRSEV YENER², AYFER ÜLGENALP¹,**

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ABD, ²DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ABD,

Bu çalışmada, 81 EBAH tanılı ve APP, PSEN1 ve PSEN2 gen analizi yapılmış olan olguda, mutasyon oranları, saptanan mutasyonlarla ortaya çıkan klinik bulgular incelenmiş; benzer veya farklı mutasyon taşıyan hastalar arasındaki prognoz farkları araştırılmıştır. Mutasyon saptanan hastalar literatürle karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmaya, Ocak 2014–Ocak 2017 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı ile başvuran ve APP, PSEN1 ve PSEN2 dizi analizi yapılan 81 hasta dahil edildi. Dizi analizinde mutasyon saptanan erken başlangıçlı Alzheimer hastaları, genotip-fenotip korelasyonu yapmak amacıyla başlangıç yaşı ve prognoz açısından önce mutasyon saptanmayan hasta grubuyla, sonra da kendi aralarında APP, PSEN1 ve PSEN2 gruplarına ayrılarak karşılaştırıldı. Daha sonra da elde edilen veriler literatürle karşılaştırıldı.

Bu çalışmada, erken başlangıçlı Alzheimer hastalarında mutasyon bulunma oranı %13.58 (81 hastanın 11'i), PSEN1 mutasyon oranı %63 (11 hastadan 7'si) ve PSEN2 mutasyon oranı %36 (11 hastadan 4'ü) olarak saptanmış ve APP geninde ise hiç mutasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalardaki başlangıç yaşını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.038); ancak, PSEN1 ve PSEN2 mutasyon taşıyan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (p:0.06).

Literatürle karşılaştırdığımızda, mutasyon sıklığı sırayla PSEN1, APP ve PSEN2 gen mutasyonlarıdır. Çalışmamızda PSEN1 oranı literatürle uyumludur. Hiç APP mutasyonu saptanmaması ve PSEN2 sıklığı ise literatürle uyumlu değildir. Bu durum, hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir veya APP mutasyonları toplumumuzda sık olmayabilir. Başlangıç yaşları açısından karşılaştırdığımızda da yine sonuçlar literatürle uyumludur.

ANAHTAR KELİMELER: PSEN1, PSEN2, ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALIĞI

S-100 - D VİTAMİNİ METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ GENETİK FAKTÖRLERİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU OLUSUMUNA ETKİSİ

Deniz KIRAC¹, Füsün MAYDA DOMAÇ²,

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye, ²Erenköy Ruh Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye,

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gece uykusu sırasında üst solunum yolu kollapsı nedeniyle oluşan ve nefes almanın azalması veya durması ile tekrarlayan epizodlar şeklinde gözlenen yaygın bir hastalıktır. OUAS gündüz aşırı uyku hali gözlenmesi ve kan oksijen saturasyonunda azalmaya neden olduğu gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile de yakından ilişkilidir. D vitamini eksikliği ve D vitamini metabolizması ile ilişkili genlerdeki bazı varyasyonların birçok hastalık ile ilişkili olduğu belirlendiğinden OUAS oluşumunda da aynı faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada D vitamini seviyesi, vitamin D reseptörü (VDR), vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) gen varyasyonları ve diğer risk faktörleri ile OUAS arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya OUAS tanısı almış olan 50 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan 50 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Alınan kanlardan öncelikle DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş daha sonra VDR genindeki BsmI (rs1544410) ve FokI (rs2228570); VDBP genindeki rs7041 ve rs4588 varyasyonları gerçek zamanlı PZR (GZ-PZR) cihazı ile incelenmiştir. D vitamini seviyesi, sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ) vb. gibi diğer risk faktörleri ile ilgili bilgiler de ayrıca çalışmaya katılan bireylerden temin edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında cinsiyet, VKİ, D vitamini, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit seviyeleri ile sigara içme durumu, epworth uykululuk ölçeği, gündüz aşırı uyku hali (EDS), apne-hipopne indeksi (AHI) ve bel çevresi değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Gruplar arasında genotipler açısından karşılaştırma yapıldığında BsmI varyasyonunun AA genotipi, rs4588'in CA genotipi ve FokI'in CC genotipi hasta grubunda, FokI'in TC genotipi, BsmI'in GA genotipi kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Risk faktörleri ile genotipler arasındaki ilişki incelendiğinde ise VKİ, bel çevresi, AHI, EDS, D vitamini ve trigliserit seviyeleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılıklar tespit edilmiştir.

Sonuç olarak VDR, VDBP polimorfizmleri, D vitamini eksikliği ve diğer bazı risk faktörlerinin OUAS ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olup yapılacak olan diğer çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi OUAS oluşum sürecindeki mekanizmaların aydınlatılması açısından yararlı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: OUAS, VDR, VDBP, D VİTAMİNİ, GZ-PZR

S-101 - TOMM40 GENİNDEKİ (RS1160985 VE RS157581) POLİMORFİZMİ VE ALZHEİMER HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ

Mustafa Fahmi Rajab¹, Emine Begüm GENCER ÖNCÜL², Hakkı TAŞTAN³, Duygu DUMAN⁴, Ebru Bilge DİRİK⁵, Mustafa Türker DUMAN⁶,

¹Ankara Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü, ²Biyoteknoloji Enstitüsü, ³Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji, ⁴Ankara Üniversitesi/Tıp Fakültesi/ Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ⁵Ankara Atatürk EAH Nöroloji Kliniği, ⁶Ankara Üniversitesi/Fen Fakültesi/ Biyoloji Bölümü/ Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı,

Bu çalışmada, Türk popülasyonunda TOMM40 genindeki rs1160985 ve rs157581 Polimorfizimlerini hasta ve sağlıklı popülasyonda inceleyerek, bu gendeki polimorfizmlerin AH'na yatkınlık yapıp yapmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. TOMM40 geni ve Alzheimer hastalığı ilişkisinin Türk popülasyonunda daha önce hiç araştırılmamış olması bu çalışmaya özgünlük kazandırmaktadır.

38 Alzheimer tanılı hasta ve 100 sağlıklı bireylerden elde edilen kan örneklerinden DNA izole edilmiştir. Polimorfizimleri incelemek için PCR/ RFLP yöntemi kullanılmıştır. rs1160985 C>T polimorfizmini incelemek için, F5'-GTACCCTGCTAGGCTCGAAA-3' ve R5'-GCTGGCATCATCTCTCTGTG-3' primer çifti kullanılarak 225 bp lik bölge çoğaltıldı ve AccI restriksiyon enzimiyle kesildi. TOMM40 geni ekzon içi polimorfizmi olan rs157581 T>C değişikliğini belirlemek için ise F5'-GGGTGGTAGGGAAGGAAGAG-3' ve R5'-GAGTAATTGGGCCGAGTGTG-3' primer çiftleri kullanılarak PCR yapılmıştır. PCR ile çoğaltılan T>C polimorfizmini içeren 224 bp'lik bölge EcoRII restriksiyon enzimi ile kesilerek RFLP analizi yapılmıştır. Sonradan kesim ürünleri %3 lük agaroz jel elektroforezi ile analiz edilerek genotipler belirlenmiştir.

Hasta grubunda TOMM40 rs1160985 CC genotipine sahip (% 31.57) birey, CT (% 52.63), TT(% 15.78) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise CC genotipine sahip (%42) birey, CT (% 40), TT (% 18) birey olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda TOMM40 genindeki rs1160985 polimorfizmi için T minör aleli heterozigot C/T pozisyonunda hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek oranla bulunmuştur, fakat elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (OR:1.19, P=0.553). TOMM40 rs157581 TT genotipine sahip (% 71) birey, TC(% 29), CC (% 0) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TOMM40 rs157581 TT genotipine sahip (% 65), TC(% 33), CC(% 2) olduğu görülmüştür. TOMM40 polimorfizmi rs157581, genotip ve alel sıklıkları açısından hasta ve kontrollerde karşılaştırılmış fakat anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (OR: 0.75, P=0.432).

Elde edilen sonuçlar TOMM40 genindeki polimorfizmlerle Alzheimer hastalığı arasında bir ilişkiyi doğrulamamaktadır, yine de TOMM40 geninin AH için risk faktörü olmadığını söylemek mümkün değildir. Sonuçların anlamlı çıkmamasının bir nedeni hasta grubunun sayısının yeterli olmaması olabilir. Özellikle rs116085 polimorfizmi için bulunan OR yüksekliğinin anlamlı olabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer neden ise bu çalışmada seçilen polimorfizmler olabilir, gendeki başka

değişikliklerin, özellikle promoter bölgedeki ekspresyonu etkileyebilecek varyasyonların incelenmesi ve hastalarda gözlenen kandaki TOMM40 ekspresyonu düşüklüğünü de açıklayabileceği için daha anlamlı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: ALZHEİMER HASTALIĞI, TOMM40, POLİMORFİZM, MİTOKONDİRİ, HAFIZA

S-102 - ANKİLOZAN SPONDİLİT'TE MİKRO RNA EKSPRESYONU

AYBERK TÜRKYILMAZ¹, FIRAT AKBAŞ², İLKER YAĞCI², PINAR ATA¹,

¹MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON AD,

AS tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerde, periferik kan mononükleer hücrelerinde T ve B hücre farklılaşması/uyarımı ile ilişkili mikro RNA'ların ekspresyon düzeylerini belirleyerek hastalık etyolojisi ile ilişkisinin açıklanmasını, hastalık tanısında biyobelirteç ve tedavide hedef molekül olma potansiyelinin saptanmasını amaçladık.

Çalışmaya AS tanılı 50 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri göz önünde bulundurulduktan sonra, hastaların periferik kan mononükleer hücreleri ayrıştırılarak RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve kantitatif real-time PCR yöntemi ile ekspresyon analizi gerçekleştirildi. Hastaların klinik bulguları, hastalık aktivitesi düzeyleri uygun laboratuvar ve ölçüm parametreleri ile kaydedildi.

T ve B hücre farklılaşması/uyarımı ile ilişkili mikro RNA'ların hasta ve sağlıklı kontrol grubunda çalışılması sonrası miR-142-5p ve miR-143'ün ekspresyon düzeyinin iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p<0.05$). Anlamlı farklılık bulunan miRNA'ların ekspresyon düzeyi; hastalık aktivitesini gösteren BASDAI, BASMI, BASFI skorlamaları, ESH düzeyi, HLA-B27 durumu, ekstrapinal bulgu varlığı ve semptom süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Yüksek CRP seviyeleri olan hastalarda miR-143 ekspresyon düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Güncel literatürde AS ile ilgili miRNA ekspresyon çalışmaları sınırlı olmakla birlikte benzer etyolojiyi paylaşan, otoimmün ve inflamatuvar süreçlerin ön planda sorumlu olduğu hastalıklarda miR-142-5p ve miR-143'ün etyolojide önemli rol alabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda ekspresyon düzey farklılıkları anlamlı bulunan miR-142-5p ve miR-143'ün etiyolojide etkili ve özellikle miR-142-5p'nin tanısal biyobelirteç ve hedef tedavi molekülü olabileceği düşünülmüştür. Hedef genlerin mRNA ekspresyon analizleri ve hücre kültürü çalışmalarıyla araştırılması durumunda anti-miR moleküller tedavi seçeneği olabileceklerdir.

ANAHTAR KELİMELER: MİKRORNA, ANKİLOZAN SPONDİLİT, EPİGENETİK, ANTI-MİR TEDAVİ

S-103 - TÜRK DEMANS HASTALARINDA FRONTO-TEMPORAL DEMANS İLE İLİŞKİLİ BAŞLICA GENLERDEKİ MUTASYON SIKLIĞI

Gamze GÜVEN¹, Ebba LOHMANN², Jose BRAS, John Hardy, Rita Guerreiro³, Raphael GIBBS, Andrew Singleton⁴, Hakan GÜRVİT, Başar BİLGİÇ, Haşmet HANAĞASI, Murat EMRE², Patrizia RIZZU, Peter HEUTINK⁵, Nihan Erginel-Unaltuna¹, Walter Just^{6, 7, 7}

¹İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, ²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, ³University College London, Nöroloji Enstitüsü, Moleküler Nörobilim AD, Londra, Uk, ⁴National Institute On Aging, National Institutes Of Health, Laboratory Of Neurogenetics, Maryland, USA, ⁵DZNE, German Center For Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany, ⁶University Of Ulm, Institute Of Human Genetics, Ulm, Germany, ⁷,

Dünyada ve Türkiye’de yaşam süresinin uzaması ve buna bağlı olarak yaşlı nüfusun artması ile birlikte demans yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Demansın en sık görülen türlerinde (Alzheimer hastalığı, Fronto-temporal demans) giderek artan sayıdaki gende görülen mutasyonlar hastalığın kalıtsal formundan sorumlu tutulmaktadır. ‘Microtubule-associated protein tau’ (MAPT), ‘granulin’ (GRN) ve ‘chromosome 9 open reading frame72’ (C9ORF72) gen mutasyonları fronto-temporal demansın (FTD) başlıca bilinen genetik nedenlerindedir. Son çalışmalar bu genlerdeki mutasyonların diğer demans formlarıyla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Türk demans hasta grubunda gerçekleştirilen bu kapsamlı çalışmanın hedefleri MAPT, GRN, C9ORF72 ve FTD ile ilişkili diğer genlerdeki (CHMP2B, FUS, TARDBP, SQSTM1, VCP gibi) patojenik mutasyonları ve yeni varyantları belirlemektir.

Farklı demans spektrumunda 93 indeks hastadan oluşan çalışma grubumuzun moleküler incelemesinde ekzom dizileme, genom boyu genotipleme ve Sanger dizileme yöntemleri birarada kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda MAPT geninde patojenik bir mutasyon (c.1907C> T, p.P301L) ve yeni bir missense varyant (c.38A> G, p.D13G), GRN geni 6.ekzon kırılma bölgesinde muhtemelen patojenik TGAG delesyonu belirledik. Bununla birlikte üç hastada C9ORF72 geninde GGGGCC tekrar artışı saptadık.

Özetle, hasta grubumuzda MAPT, GRN ve C9ORF72 genlerindeki mutasyon sıklıklığını % 5.2 olarak belirledik. Çalışmamız sonunda saptanan varyantların sıklığı gözönünde bulundurulduğunda, Türkiye’de bu genler için standart bir moleküler tarama prosedürü uygulanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: DEMANS, MAPT, GRN, C9ORF72, MUTASYON, EKZOM DİZİLEME

S-104 - İDYOPATİK BOY KISALIĞI VE İDYOPATİK BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA BÜYÜME HORMONU VE BÜYÜME HORMONU RESEPTÖR GENİ POLİMORFİZMLERİ

Elif YILMAZ GÜLEÇ¹, Ayhan DEVİREN², Oya ERCAN³,

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞT VE ARŞ HASTANESİ, TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ, ²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,

Birçok endokrin hastalığında, ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin bozukluk üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Hipotalamo-pitüiter büyüme ekseninde yer alan genlerin polimorfizmlerinin de büyüme ve boy uzaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Büyüme hormonu geni (GH1) intron 4'teki bir tek nükleotid polimorfizminin (SNP) boy kısalığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, büyüme hormonu reseptörü geni (GHR) ekzon 3 kaybı (GHRd3) polimorfizminin hem fizyolojik şartlarda hem de tedavi sırasında büyüme hormonuna (GH) yanıtı olumlu yönde etkilediğine dair bir çok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda bu polimorfizmlerin popülasyonumuzdaki çocuklardaki etkilerini araştırmayı planladık.

Çalışmamızda, Türk popülasyonunda GH1 intron 4'teki bu SNP'nin (IVS4+90A>T) sıklığını ve boy kısalığı ile ilişkisini inceledik; ek olarak GHRd3 polimorfizminin, toplumsal boy dağılımına ve ilk yıl GH tedavisi cevabına etkilerini araştırdık. Çalışmamıza, idyopatik izole büyüme hormonu eksikliği (IGHD) olan 39 çocuk, idyopatik boy kısalığı (ISS) olan 10 çocuk ve normal boyda 50 kontrol katıldı.

Tüm gruplarda GH1 polimorfizminin 'T' allel sıklığı daha yüksek bulundu; IGHD grubunda 'A' alleli taşıyan genotiplerin oranı, ISS ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek (p:0.027) bulundu (sırasıyla %57.9, %20, %34). GHRd3 polimorfizminin homozigot d3d3 genotipinin sıklığı, kontrol grubunda % 6 bulundu ki bu oran toplumsal boy ortalaması ile uyumluydu. GHRd3 allel taşıyıcılığı açısından ISS ile kontrol grubu arasında anlamlı fark (p:0.006) bulunmuştur (sırasıyla %10, %58). Hiçbir grupta GHRd3 polimorfizminin 1. yıl GH tedavisine cevap üzerine etkisi bulunmamıştır.

Sonuç olarak, GH1IVS4+90A>T polimorfizmi 'A' alleli ile boy kısalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve GHRd3 polimorfizmi, toplumsal ve hasta grupları arasında boy dağılımı üzerine etkiliyken, GH tedavisine cevapta etkisiz bulunmuştur. Çalışmamızda incelediğimiz polimorfizmler, Türk toplumunda ilk kez birlikte araştırılmıştır. Gen polimorfizmlerinin özellikle boy kısalığı ve hormon tedavisine cevapta önemini vurgulamayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELEER: BOY KISALIĞI, BÜYÜME HORMONU, POLİMORFİZM, GHRD3, BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

**S-105 - İNTERLÖKİN-1 A RS1143634 VE İNTERLÖKİN-1B RS1800587
POLİMORFİZMLERİNİN KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDAKİ ALLEL
DAĞILIMLARININ BELİRLENMESİ**

**Hafize ÖZTÜRK ÖZENER¹, Beste TACAL ASLAN², Başak Funda EKEN³, Ömer
Birkan AĞRALI¹, Hatice Selin YILDIRIM¹, Korkut ULUCAN³, Leyla KURU¹,**

¹Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ³Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ,

Periodontitis, genel olarak dişeti iltihabı ve alveolar rezorpsiyon ile karakterize edilen karmaşık bir hastalıktır. Kronik periodontitis ağrısız, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Herhangi bir hastalığın doğrulanmış belirteçleri, gende nedensel varyantların varlığına işaret etmektedir, eğer nedensel varyantlar belirlenirse, bu tip varyantlar periodontitis yatkınlığı için de bilgilendirici olur. Bu çalışmanın amacı da kronik periodontitisli Türk hastalarda rs1143634 IL1-A ve rs1800587 IL1-B gen polimorfizmlerini incelemektir.

Çalışmamıza kronik periodontitis (KP) teşhisi konan 29 hasta ve 15 sağlıklı birey katılmıştır. Tüm hastalar sistemik olarak sağlıklı ve sigara kullanmamaktadır. DNA izolasyonu için periferik kan örnekleri gönüllülerden toplanmış, DNA izolasyonu ticari olarak sağlanan İnvitrogen (Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) DNA izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genotipleme işlemi gerçek zamanlı PZR (RT-PCR) metodu ile belirlenmiştir.

KP'li hastalarda rs1143634 polimorfizmi için CC ve CT genotiplerinin sayı ve yüzdeleri sırasıyla 12 (%41) ve 16 (%55) bulunurken, bir bireyde (%4) TT genotipi bulunmuştur. C ve T alleleri sırasıyla 40 (%69) ve 18 (%31) olarak bulunmuştur. rs1800587 polimorfizmi için ise CC, CT ve TT genotiplerinin sayı ve yüzdeleri sırasıyla 9 (%31), 17 (%59), 3 (%10) olarak bulunurken, C ve T allelerinin dağılımları sırasıyla 35 (%60) ve 23 (%40) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise rs1143634 polimorfizmi için 15 (%100) CC genotipi bulunup, CT ve TT genotipi tespit edilmemiştir. Dolayısıyla allel dağılımı olarak %100 C alleli mevcuttur. rs1800587 polimorfizmi için ise 7 (%47) olmak üzere CC ve CT genotipi eşit oranda saptanmıştır. TT genotipine ise 1 bireyle %6 oranında karşılaşılmıştır. Allel dağılımları C ve T alleli sırasıyla %70 ve %30 olarak belirlenmiştir.

Çalışma kohortumuzda rs1143634 ve rs1800587 polimorfizmleri için CC, CT ve TT genotipleri ile; C ve T allellerinin dağılımları birbirine yakın oranlarda bulunmuştur. Bunun yanında C allelinin çalışma kohortumuzda daha baskın olduğu gözlenmiştir. Bu iki polimorfizmin KP üzerine artırıcı ya da azaltıcı etkisi arasındaki bağlantı ilişkilendirilmiştir. Bu verilerin ileride yapılacak olan çalışmalarla birlikte KP genetik tanısında biyomarker olarak kullanılacağına inanmaktayız. Çalışmamız kronik periodontitisli ve sağlıklı bireylerden alınan örneklerle artarak devam edecektir.

ANAHTAR KELİMELEER: GENETİK RİSK, KRONİK PERİODONTİTİS, İNTERLÖKİN-1, POLİMORFİZM

S-106 - MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE MİR-142-5P İFADE DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Gizem CELEBİ¹, Filiz GEYİK², Cenk Eray YILDIZ³, Gkiozde MOUMIN⁴, Mustafa YILDIZ⁴, Evrim KOMURCU-BAYRAK²,

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, ³İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

Dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan Miyokard İnfarktüsü (MI) farklı mekanizmalarla düzenlenen patofizyolojik bir süreçtir. miRNA'lar kodlamayan RNA grubunda olup gen anlatımı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Aterom plak gelişiminde rol alan inflamatuvar kan hücrelerindeki miRNA ifadesindeki değişimler hastalık tanı ve takibine için önem taşımaktadır. Bu çalışmada, miR-142-5p ifade düzeylerinin ateroskleroz ve miyokard infarktüsü ile ilişkisini belirlenmesi amaçlandı. Bunun için, inflamasyon ile ilişkili miR-142-5p ifade düzeyleri, kardiyolojik değerlendirme skorlarına göre değerlendirilmiş çalışma popülasyonunda MI ve ateroskleroz ciddiyeti araştırıldı.

Kardiyoloji Enstitüsünde MI tanısı ile takip edilen hasta (MI) grubu (n= 76) ile MI geçirmemiş (non-MI) kontrol grubu olarak koroner anjiyografi sonucunda sonucunda lezyon gözlenmeyen aortik veya mitral kapak bozukluğu nedeni ile ameliyat olan bireylerin (n=102) periferik kanlarından ayrıştırılan lökositlerde miR-142-5p ifade düzeyleri kantitatif RT-PCR yöntemi ile belirlendi. Tüm çalışma popülasyonunda, koroner anjiyografi kullanılarak GENSINI ve SYNTAX skorları ile ateroskleroz ciddiyetleri belirlendi. miRNA ifade düzeyi ile klinik veriler arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Ayrıca, biyoinformatik araçlar kullanılarak miR142-5p'nin hedef genleri belirlenerek aterosklerozdaki muhtemel rolü araştırıldı.

MI geçirmiş hastalardaki miR-142-5p ifade düzeyleri (8.03±8.9) kontrol grubuna göre (14.2±19.4) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (p=0.048). Yaş ve cinsiyete göre yapılan lojistik regresyon analizinde ise miyokard infarktüsünde miR-142-5p ifade düzeyindeki azalmanın daha anlamlı olduğu (p=0.022) belirlendi. Ateroskleroz ciddiyeti ile ilgili skorlar ile ifade düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Biyoinformatik analizlerde, miR-142-5p'nin infarktüs esnasında uyarılan TGF- sinyal yolağındaki TGFBR2 ve SMAD3 genlerini regüle ettiği tespit edildi.

Sonuç olarak, TGF- yolağında görev yapan miR-142-5p'nin MI ile ilişkili olduğu bulundu. miR-142-5p'nin MI patogenezindeki rolünü anlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: TSA-2017-25306)

ANAHTAR KELİMELELER: MİR-142-5P, İFADE DÜZEYİ, MİYOKARD İNFARKTÜSÜ, ATEROSKLEROZ

S-107 - UCMA-GST FÜZYON PROTEİN'İN İNSAN OSTEOLAST HÜCRELERİNDEKİ IL-6 EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

HAMZA MALİK OKUYAN¹, MENDERES YUSUF TERZİ¹,

¹HATAY MUSTAFA KEMAL UNİVERSİTESİ,

UCMA (Upper Zone of Growth Plate and Cartilage Matrix-Associated) vitamin K bağımlı protein ailesinin en yeni üyelerinden biridir. Güncel makalelerde, UCMA'nın Osteoartrit (OA) ve inflamasyon gibi bazı patolojik koşullarla ilişkili olduğu rapor edilmektedir. OA dünyada en yaygın görülen kronik eklem hastalığıdır. OA patofizyolojisi ile ilgili son gelişmelere rağmen OA'nın etkin bir tedavisi henüz yoktur, güncel tedavisi ise istenmeyen yan etkilerle sınırlıdır. IL-6, IL-1 β gibi enflamatuvar mediyatörlerin rol aldığı OA patogeneziinde kondrositlerin yanı sıra osteoblastlar da etkin rol oynamaktadır. Bununla birlikte, UCMA'nın Osteoartrit dahil diğer bir çok insan hastalığı ile ilişkili moleküler fizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, UCMA-GST (UCMA-Glutathione S-transferase) füzyon protein'in insan osteoblast hücrelerinde IL-6 ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, UCMA-GST füzyon proteininin hücre canlılık üzerindeki etkisini belirlemek için MTT testi kullanıldı. Osteoblast hücreleri, UCMA-GST füzyon proteinine maruz bırakıldı (500 ng/ml, 1000 ng/ml, 48 Saat). Daha sonra, hücrelerden total RNA izolasyonu yapıldı ve cDNA sentezi gerçekleştirildi. GAPDH, UCMA, TNFSF11 ve IL-6 genlerinin mRNA seviyeleri gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile analiz edildi. Gen ekspresyon verilerinin analizinde Qiagen çevrimiçi web sitesi kullanılmıştır.

Bulgularımız, UCMA-GST füzyon protein'in IL-6 mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığını, TNFSF11 ve UCMA mRNA ekspresyon seviyelerinde ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Ayrıca, UCMA-GST füzyon protein'in uyguladığımız doz ve süreye bağlı olarak hücre canlılığı üzerinde etkisi olmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular ilk defa, UCMA-GST füzyon proteininin osteoblast hücrelerinde IL-6 mRNA ekspresyon seviyeleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, UCMA'nın farklı doz ve maruziyet sürelerinde yapılacak ileriki çalışmalar, bu proteinin OA patogenezi ile ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: UCMA, OSTEOARTRİT, UCMA-GST FÜZYON PROTEİN, OSTEOBLAST

S-108 - ŞİZOFRENİ HASTALARINDA RASD1 GENİ MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ceren Damla DURMAZ¹, Halil Gürhan KARABULUT¹, Hatice ILGIN RUHİ¹,

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Şizofreni kronik seyirli ve tekrarlayan psikoza karakterize psikiyatrik bir hastalıktır. Şizofreninin toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1 olarak belirtilmektedir. Günümüzde şizofreni tanısında rutin olarak kullanılan biyolojik bir marker bulunmadığından şizofreni tanısı klinik olarak koyulmaktadır. Post mortem beyin dokularından yapılan çok sayıda anatomik ve histokimyasal çalışmalara, patolojik incelemelere ve fonksiyonel nörogörüntülemelere rağmen şizofreninin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Dexas1 RASD1 geni tarafından kodlanan ras süper ailesine mensup küçük bir GTPazdır. Dexas1 proteini glutaminerjik post sinaptik terminalde oluşan Dexas1-NOS1AP-NOS1 üçlü kompleksinin bir bileşenidir. NOS1, NMDAR aracılı kalsiyum akışı ile aktive olur ve nitrik oksit üretilir. Oluşan NO Dexas1'in S-Nitrozilasyonunu sağlar. S-Nitrozilasyon sonrası aktive olan Dexas1 hücre içinde işlevlerini gerçekleştirir. Dexas1, G α i proteinlerini aktive ederek adenilsiklazı ve dolayısıyla ERK/MAPK/CREB sinyal yollarını inhibe eder.

Bu çalışmada; Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBAUM) Hücre Serisi Biyobankası'ndan elde edilen 200 şizofreni tanılı hastaya ait DNA materyalinde RASD1geni tüm gen dizi analizi yapıldı. Böylelikle, şizofreni hastalığı ile ilişkilendirilen NOS1, NOS1AP, NMDAR gibi moleküller ile yakın ilişkisi bulunan ve daha önce tüm gen dizi analizi ile şizofreni hastalarında hiç araştırılmamış olan RASD1 geni incelenerek literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

Şizofreni tanılı 200 hastaya ait DNA örneğinde yapılan RASD1 tüm gen (promoter, 5'UTR, her iki ekzon, intron ve 3'UTR bölgesi) dizi analizi sonucunda olguların %87'sinde RASD1 geninde en az bir varyant saptanmıştır. Bir tanesi 5'UTR, bir tanesi intronik bölge, bir tanesi 2. ekzon ve altı tanesi 3'UTR bölgesinde olmak üzere toplam 9 farklı varyant tespit edilmiştir. Bu dokuz varyantın sekiz tanesi dbSNP veri tabanında daha önce tanımlanmış değişiklikler arasında yer alırken, 3'UTR bölgesinde bulunan NM_016084.4:c*32G>A değişikliği ilk kez bu çalışmada tanımlanmıştır.

Bu çalışmada 200 şizofreni hastasının DNA örneğinde RASD1 geninin tamamı Sanger dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir. Olgularda saptanan bu varyantlar in-sliko analizler ve MAF skorları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak şizofreni ile ilişkilendirilememiştir. Dexas1 proteininin fonksiyonları, şizofreni ile ilişkisi gösterilen bazı proteinlerle etkileşimi ve rol aldığı sinyal yolları düşünüldüğünde, RASD1 geni ile ilgili gen, transkript ve protein düzeyinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların daha faydalı olabilmesi için hastaların post-mortem beyin dokuları çalışılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: RASD1, DEXRAS1, ŞİZOFRENİ, NOS1, NOS1AP

S-109 - ÖSTROJENİN FASİOSKAPULOHUMERAL MUSKÜLER DİSTROFİ (FSHD)'DE B-KATENİN, DUX4 VE PAX3/7 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Ceren HANGÜL¹, Esin GÜVENİR ÇELİK², Hacer KAYA², Onur EROĞLU³, Hilmi UYSAL⁴, Sibel BERKER KARAÜZÜM¹,

¹Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Moleküler Biyoloji Ve Genetik ABD, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Fakültesi, ³Biyoteknoloji Araştırma Ve Uygulama Merkezi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, ⁴Nöroloji ABD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,

FSHD, en sık görülen kas distrofilerinden biri olup otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Bu hastalığın başlangıç yaşı ve semptomları bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Klinik bulgular erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli seyrederken, menapoz sonrası kadın hastaların bulgularının ağırlaştığı dikkat çekmektedir. Buradan yola çıkarak bu çalışmada FSHD ve östrojen arasındaki olası ilişkinin belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

FSHD tanılı iki erkek ve iki dişi bireye ait toplam 4 hücre hattında western blot yöntemi uygulanarak östrojen ile muamele etmeden; östrojen ile 10 nM dozda 30 dakika ve 4 saat muameleden sonra DUX4, PAX3/7 ve B-katenin proteinlerinin ekspresyon düzeyleri belirlendi.

Östrojen muamelesi sonrasında B-kateninin hem artan hem de azalan ekspresyon düzeyine ulaşıldı. DUX4 proteininde ise östrojen muamelesi sonrasındaki 30 dakikada artış ve 4 saatte azalma gözlemlendi. PAX3/7 proteinine bakıldığında 56 kDa'lık varyantından daha küçük ve daha büyük varyantlarında östrojenle muamele sonrası hem artış hem azalış gözlemlendi. 56 kDa'lık varyantta ise sadece östrojen uygulamasından 4 saat sonra elde edilen örneklerde bant gözlenirken; östrojen uygulanmayan ve östrojen uygulamasından 30 dakika sonra elde edilen örneklerde bant gözlenmedi .

Bu çalışma ,östrojenin FSHD patofizyolojisinde anahtar rol oynayan DUX4, PAX3/7, B-katenin protein seviyeleri üzerinde etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. FSHD hücrelerinde, B-katenin ve PAX3/7 protein düzeylerinin östrojenden etkilendiğini gösteren ilk çalışmadır.

ANAHTAR KELİMELER: FASİOSKAPULOHUMERAL MUSKÜLER DİSTROFİ(FSHD), ÖSTROJEN, DUX4, B-KATENİN , PAX3/PAX7

S-110 - PGRN RS5848 POLİMORFİZMİ TÜRK FTLD KOHORTU İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜMÜDÜR?

EBRU ERZURUMLUOĞLU¹, BELGİN DEMET ÖZBABALIK ADAPINAR², OĞUZ ÇİLİNGİR¹, EMİLİA QOMİ EKENEL³, SEVİLHAN ARTAN¹,

¹ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD., ESKİŞEHİR, ²ESKİŞEHİR ACIBADEM HASTANESİ, NÖROLOJİ BÖLÜMÜ, ESKİŞEHİR, ³ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, FEN FAKÜLTESİ, BİYOLOJİ AD., ESKİŞEHİR,

Frontotemporal lobar dejenerasyonu (FTLD), klinik, patolojik ve genetik olarak heterojen progresif beyin hastalıkları grubunu tanımlamaktadır. rs5848 (c.*78C>T) polimorfizminin, miR-659 için bir bağlanma noktası olması ve T alleleline daha etkin bir şekilde bağlanması nedeniyle, Progranulin (PGRN)'nin translasyonel baskılanmasında artışa neden olduğu düşünülmektedir. PGRN, granülün prekürserü olan ve downregülasyonu ile nörodejenerasyona yol açabileceği düşünülen bir proteindir. Bu bağlamda çalışmamızda FTLD spektrumunun rs5848 polimorfizmi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

NGS yöntemiyle MAPT, PGRN, CHMP2B, VCP, TARDBP ve FUS genlerinin sekanslanmış, patojenik bir mutasyon tespit edilmeyen 100 FTLD hastası (71 bvFTD, 6 svFTD, 10 PPNA, 6 FTLD-MND, 4 CBD, 2 PSP ve 1 FTLD-park) ve nörolojik/psikiyatrik olarak patolojik bir bulgusu olmayan, yaşla uyumlu 100 kontrol olgusu bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda rs5848 polimorfizmi için, TT genotipi hasta grubunda %18, kontrol grubunda ise %12 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı açısından fark gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). T allelini taşıyan hastaların FTLD için daha yüksek bir riske sahip olduğu gözlenmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR= 1.286, % 95 CI: 0.556-2.974, $p > 0.05$).

Farklı demans gruplarında yapılan çalışmalarda rs5848 ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar bu polimorfizmi demans için yüksek risk faktörü olarak değerlendirirken, bazılarında bu veriler doğrulanamamıştır. Bu farklılığın temel nedeni diğer polimorfizm çalışmalarında da olduğu gibi popülasyon farklılığı olabileceği gibi diğer genetik faktörlerin hastalık üstündeki baskın etkisi de olabilir. Çalışmamız Türk FTLD kohortunda rs5848 polimorfizminin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamız sonucunda bu polimorfizmin Türk FTLD vakaları için risk oluşturmadığı ancak hasta ve kontrol grupları arasındaki anlamlı farka dayanarak yatkınlık faktörü olarak değerlendirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte FTLD vakalarında rs5848 polimorfizmi CC ve TT genotipini taşıyan olguların serum PGRN düzeylerinin de değerlendirilmesiyle daha net sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir (TÜBİTAK-1001, Proje No: 114S346).

ANAHTAR KELİMELEER: RS4858, POLİMORFİZM, FTLD

S-111 - RANK/RANKL SİNYAL YOLAĞININ EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA ARAŞTIRILMASI

Rasime KALKAN¹, Muhammed ALTARDA¹, Özgür TOSUN¹, Pınar TULAY¹,

¹Yakın Doğu Üniversitesi,

Genetik ve çevresel faktörler menstrual periyotların başlangıç ve bitiş zamanlarını belirlemektedir. Bilindiği gibi östrojen miktarının menopoza döneminde azalması beraberinde osteoporozu getirmektedir ve RANK/RANKL yolağı osteoklastogenezde önemli role sahiptir. Literatürde menopoza döneminde gerçekleştirilmiş olan pek çok çalışma bulunmakla beraber çalışmamız menopoza döneminde RANK/RANKL yolağındaki genetik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 35 post-menopoz ve 30 pre-menopoz olgu dahil edilmiş olup DNA izolasyonu sonrası ESRRA, RANKL, NFATC1, FOS genleri promotör metilasyonu MS-HRM yöntemi ile araştırılmıştır. Metilasyon ve hasta yaşı, kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki Pearson Ki-kare, Fisher Kesin Ki Kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir ($p < 0.05$).

Tüm menopoz grubu olgularının kemik mineral yoğunluk sonuçları normaldir. Menopoz grubunun yaş ortalaması $56,7 \pm 4,9$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $33,5 \pm 6,9$ olarak saptanmıştır. ESRRA genin unmetilasyonu ile RANKL ve NFATC1 metilasyonu arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.005$). RANKL geni metile olan olguların %57,7'sinde ESRRA geninin unmetile olduğu ve ESRRA geninin metile olduğu olgularda RANKL geninin %17 oranında unmetile olduğu saptanmıştır ($P=0,032$). Bilindiği üzere RANKL ekspresyonu menopoz dönemindeki termoregülasyon ile ilişkili olup epigenetik değişikliklerinin termoregülasyon üzerindeki etkisini doğrulamaktadır. RANKL geninin unmetilasyonu ile FOS ve NFATC1 unmetilasyonu arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.005$). NFATC1 geni menopoz grubu olgularının; %31,4 metile ve %68,8'inde ise unmetile olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %63,3'inde metile, %36,7 'inde unmetile saptanmıştır. Genin; menopoz döneminde unmetile olup kontrol grubunda metile olarak saptanmış olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p= 0,010$). NFATC1 osteoblastogenezde önemli bir rol oynamaktadır ve osteoporozu neden olmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubunda osteoporoz beklenmemekte ve gen %63,3 oranında metile olarak saptanmıştır. RANKL stimülasyonu NFATC1 ekspresyonunu artırmaktadır. Bu ise RANKL geninin unmetile olduğu durumlarda NFATC1'in de unmetilasyonunun artırmasını doğrular niteliktedir ($p \leq 0,030$). Bunun yanında RANKL ve FOS genleri arasında da istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmış olup FOS geninin unmetile olduğu 16 olgunun hiçbirinde RANKL geninin metile olmadığı ve 13 olguda ise her iki genin de unmetile olduğu saptanmıştır ($p= 0,022$). Bilindiği gibi FOS, RANKL yolağında görev almaktadır bu sebeple her iki genin aynı anda unmetile olması anlamlıdır.

Çalışmamız post-menopoz döneminde RANK/RANKL yolağının epigenetik değişikliklerinin incelendiği mevcut literatür bilgisi ile ilk çalışma olma özelliğindedir.

ANAHTAR KELİMELER: MENOPOZ, METİLASYON, ESRRA, RANKL, NFATC1, FOS

S-112 - CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA GENETİK DANIŞMANLIK
Hatice ILGIN RUHİ¹

¹DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS, FACULTY OF MEDICINE, ANKARA
UNİVERSİTY, ANKARA, TURKEY

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) son derece heterojen nedenlerle ortaya çıkan ve kısaca kromozomal, gonadal, anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu durumlar olarak tanımlanır. Sıklığı 4500 yenidoğanda bir olarak verilmektedir. Sınıflandırma kromozomal kuruluşa göre yapılır ve buna göre CGB'ler cinsiyet kromozomal CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu nedenle tanı sürecinde ilk yapılması gereken sitogenetik inceleme olup, kromozomal cinsiyet ortaya konmalıdır. Eş zamanlı olarak detaylı klinik değerlendirme, laboratuvar ve görüntüleme teknikleri ile altta yatan nedeni ortaya çıkarmaya yönelik veriler toplanır ve tanı için daha özgün testler planlanabilir. Tanının tam olarak konması daha etkin genetik danışmanlık verilmesini sağlayacaktır. Son zamanlarda ileri genetik testlerin cinsiyet gelişim bozukluğu olan hasta gruplarında da uygulandığı görülmektedir. Bu testlerle hastalardaki tanı oranlarının %50'lere ulaştığı izlenmektedir. Ancak, her zaman bu olanaklar elde olmayabilir. Bu nedenle 46,XY CGB olguları öncelikle klinik, laboratuvar ve görüntüleme elde edilen bulguların rehberliğinde daha sıklıkla karşılaştığımız *SRY*, *NR0B1*, *SRD5A2*, *AR* genlerinde olabilecek patolojik varyantlara yönelik taranabilirler. 46,XX olgularında ise konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmelidir. Buradaki sunuda olgu örnekleri üzerinden cinsiyet gelişim bozukluklarında genetik danışmanlık konusu ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozuklukları, cinsiyet kromozomal CGB, 46,XY CGB, 46,XX CGB, genetik danışmanlık

Genetic Counseling in Disorders of Sex Development

Disorders of sex development (DSD) are described as atypical situations including chromosomal, gonadal, anatomical sex development and, the genetic causes of DSD are extremely heterogeneous. The frequency is 1 in 4500 newborns. The classification is made according to karyotype and, DSDs are divided into three groups as sex chromosomal DSD, 46,XY DSD and 46,XX DSD. Therefore, the first investigation to be done in the diagnostic process is cytogenetic examination and chromosomal sex should be revealed. Simultaneously, detailed clinical evaluation, laboratory and imaging techniques are performed to reveal the underlying cause. More specific tests can be planned for molecular diagnosis in the light of the information collected. The accuracy of diagnosis will enable more effective genetic counseling. Recently, advanced genetic tests have been performed in patients with DSD. With these tests, the rate of diagnosis in patients is observed to reach up to 50%. However, these opportunities may not always exist. For this reason, 46, XY DSD cases can be screened for pathological variants that may occur in *SRY*, *NR0B1*, *SRD5A2*, *AR* genes which are more frequently encountered with the guidance of clinical, laboratory and imaging findings. Congenital adrenal hyperplasia should be excluded in 46,XX DSD cases. In this presentation, genetic counseling in DSD has been discussed via cases.

Keywords: Disorders of sex development, Sex chromosomal DSD, 46,XY DSD, 46,XX DSD, Genetic counseling

S-113 - HEMATOLOJİDE GENETİK TANI: SİTOGENETİK ve FISH

Sibel Berker Karaüzüm¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Hematolojik kanserlerde genetik bilginin önemi, ilk kez Kronik Myeloid Lösemi(KML)li olguların kemik iliği örneğinde, sadece bu hastalığa sahip bireylere özgül ve bugün bir biyomarkır olarak kabul edilen Philadelphia kromozomunun tanımlanması ile başlamıştır. Klinik ve hematolojik bulguları ile KML düşünülen bir hastada kesin tanıyı koyduran bu genetik abnormalite, diğer hematolojik malignansilerde de genetik değerlendirmenin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Günümüzde pek çok hematolojik malignansinin tanısında, alt gruplarının oluşturulmasında, prognozun belirlenmesinde, spesifik tedavinin seçiminde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde genetik analizler rutin uygulamalarda yerini almış ve hatta pek çok kılavuzda genetik abnormaliteler “kriter” olarak kullanılır hale gelmiştir.

Hematolojik kanserlerde tanı konulma aşamasında, kemik iliği örneğinde genetik değişikliklerin kromozomal düzeyde belirlenmesi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Malign hücrenin kromozom sayısı ve yapısı hakkında en doğru sonuca ulaşılabilmesi için kemik iliği örneğinden elde edilen materyalde hem yeterli sayıda metafaz olması, hem de var olan metafazların çözünürlüğünün yüksek olması gerekmektedir. Son yıllarda ticari olarak geliştirilen yeni hücre kültürü ortamları bu koşulları sağlayabilecek düzeye gelmiştir. Diğer taraftan malign hücreler, in vitro ortamda in vivo ortamda olduğu gibi davranmayabilmekte, ya da incelenen hücre popülasyonu heterojen olduğundan, sağlıklı hücreler, malign hücrelere üstünlük sağlayarak üreyebilmekte veya Kronik Lenfoblastik Lösemi (KLL)’de olduğu gibi proliferasyona girmeksizin, apoptozdan kaçabilmektedir. Bazen de malign hücrenin sahip olduğu kromozomal abnormalite; subkromozomal düzeyde bir delesyon ya da duplikasyon, veya kriptik bir translokasyon, maskelenmiş bir translokasyon ya da varyant translokasyon olarak ortaya çıkabilmekte ve bu olgularda konvansiyonel inceleme sırasında herhangi bir abnormalite görülememektedir. Bu durumda konvansiyonel sitogenetiğin tamamlayıcısı olarak Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) tekniğinden yararlanılmaktadır. Bu teknik metafaz elde edilemeyen durumlarda, ya da metafaz gerektirmeyen durumlarda 24 saat gibi kısa bir süre sonunda, çok fazla sayıda interfaz hücresinin değerlendirilmesine olanak sağlayarak tek başına bile bilgi verici olabilmektedir. Kromozom analizinde şüphelenen bir bulgunun doğrulanmasında, kromozomal yeniden düzenlenmelerin kırık noktalarının belirlenmesinde ve bazen sitogenetik raporun yeniden güncellenmesinde, kanserde sık gözlenen double minüt ya da homojen boyanan bölge(HSR) lerin orijinlerinin belirlenmesinde FISH yöntemi kullanılmaktadır. FISH yöntemini uygularken en önemli iki noktadan birisi doğru prob seçimi, diğeri ise kullanılan her prob için her laboratuvarın kendi cut-off değerini belirlemesidir. Ancak, bu tekniğin en büyük kısıtlaması sadece hedefe yönelik analize imkan vermesidir. FISH yöntemi ile belirli bir kromozomal bulguyu hastalık sürecinde takip ederken, karyotipik evolüsyonla ortaya çıkabilecek ilave bulguların gösterilebilmesi için kromozom analizi elzemdir. Ayrıca, prognozu etkileyen aday kromozom anomalilerinin belirlenebilmesi için hala sitogenetik analize ihtiyaç vardır Her iki testin avantaj ve dezavantajları birlikte değerlendirildiği zaman, konvansiyonel sitogenetik ve FISH’in beraber kullanımının rutin uygulamada doğru sonuca gitmek için kaçınılmaz olduğu ortaya çıkmaktadır.

S-114 - NON-INVASIVE CANCER DIAGNOSIS: WHO SHOULD BE DONE?

Özge ÖZER KAYA¹

¹Tepecik EAH GHTM, Izmir

Recent advances in oncology bring us closer to the goals of treatment, which is the use of treatment strategies that take account of the change between individuals. Cancers are tumors that occur due to the accumulation of molecular changes in genes that control cell viability, growth, proliferation and differentiation. At present, the molecular profile of cancers is typically evaluated using samples of the primary tumor or a single metastatic lesion. Therapeutic strategies are then defined according to this molecular profile.

However, the molecular profile of tumors develops dynamically over time. Liquid biopsy is a term that refers to the sampling of non-solid biological tissue, most commonly blood, as well as saliva, urine, cerebrospinal fluid, and other body fluids. Non-invasive samples from cancer patients are used for the extraction of circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor DNA (ctDNA), and ultimately other tumor-derived materials (eg, exosomes).

The possible uses for non-invasive cancer screening methods include detection of cancers in the high-risk group, minimal residual disease monitoring, determination of metastasis before radiological imaging, detection of response to treatment, identification of targeted agents, finding of new driver mutations. Careful assessment of potential mutations is important to avoid unnecessary treatment of patients and to ensure the development of drugs in the appropriate patient population.

Some TP53 / KRAS mutations were also detected in some healthy individuals who did not develop cancer during follow-up. Lung cancer is usually captured in the advanced stage due to the lack of screening. Many cfDNA studies are aimed at early detection and monitoring of recurrence. The discrepancy between studies is often explained by the use of different technologies, small tumor size and unseen tumor regions. Many studies have demonstrated the usefulness of ctDNA in advanced NSCLC conditions. Tissue biopsy should be considered when ctDNA results are negative.

POSTER BİLDİRİLER

P-001 - AİLESİNDE NONSENDROMİK MENTAL RETARDASYONLU BİREYLER BULUNAN GEBELERDE PRENATAL GENETİK UYGULAMALAR: YENİ NESİL DİZİLEME

Zeynep OCAK¹, Ayse KAFKASLI², Nihal YOZGATLI¹, Emrullah CALISIR¹, Mursel CALISKAN¹,

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul, ²Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum ABD, İstanbul,

Son yıllarda, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile açıklanamayan ve yüksek heterojenite gösteren mental retardasyonlarda, sorumlu genlerin tespit edilmesi amacıyla eski, zaman alıcı ve pahalı metotlardan ziyade yüksek kalitede veri sunabilme özelliğine sahip yeni nesil dizileme yöntemleri tercih edilmektedir.

Kliniğimize ikili tarama testi sonucunda down sendromu için yüksek risk bildirilen 11 haftalık gebe, kadın doğum polikliniğinden refere edildi. Anamneze göre, çiftin ailelerinde tanı konmamış zeka geriliği bulunan hasta bireyler mevcuttu. Babanın 13 yaşındaki erkek kardeşinde prenatal ve natal döneminde bir özellik olmadığı, motor gelişiminin sınırdan seyrettiği, psikososyal ve dil gelişim alanlarında gerilik olduğu öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde; kraniyal sinirler intakt, kas gücü ve tonus tam, yürüyüşü normal idi. Kaba motor ve ince motor gelişimi yaşına uygun bulundu. Kaslarda atrofi veya psödohipertrofi saptanmadı. Duyu muayenesi normal, derin tendon refleksleri bilateral normoaktif bulundu, patolojik refleks tespit edilmedi. Nonsendromik mental retardasyonların genetik açıdan oldukça heterojen olması ve indeks vakada prenatal tanı için kısıtlı süre bulunmasından dolayı bu kişiye ekzom çalışması planlandı. Hasta bireylerden diğerinin ensafalit sekeli olduğu gözlemlendi. Illumina uyumlu adaptörler (Agilent SureSelect Human All Exon V6) ile kütüphaneler oluşturulmuş ve Illumina Novaseq 6000 platformunda dizilenmiştir. Analiz edilen bölge içinde kodlama yapan ekzonlar boyunca yakınında bulunan +/-10 intronik bazlar dahil olmak üzere analiz edilmiştir. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde IGV 2.3.51 programı kullanılmıştır. Ekzom sekanslamasında verilerin değerlendirilmesinde ise “Ingenuity Pathway Analysis” programı kullanılmıştır.

Hastanın ekzom dizileme verilerinin analizi sonucunda, X'e bağlı resesif geçiş gösteren Duchenne musküler distrofi (DMD) geninin 71. ekzonunda p.Trp3416* varyasyonu tespit edildi. Bu gene ait c.10247 G>A p.(Trp3416*) varyantının bir erken stop kodonu oluşturduğu gözlemlendi. Bu varyant Sanger Sekanslama yöntemi ile konfirme edildi. DMD, çocukluk çağında en sık görülen musküler distrofi formudur. DMD genindeki mutasyonlar da kognitif bozukluğun bir nedeni olarak kabul edilir. Becker Musküler Distrofi’li erkek çocuklarda görülen davranış ve bilişsel işlev bozukluklarına ait az sayıda çalışma bulunmaktadır. Açıklanamayan mental retardasyon olgularında DMD gen çalışmaları da göz önüne alınmalıdır. Ancak prenatal tanı için başvuran kişinin ailesinde kas tutulumu için herhangi bir ipucu bulunmayan mental retardasyonlu bireyler var ise kısa zamanda yüksek veri sağlanması nedeniyle ekzom analizi yapılması planlanabilir.

ANAHTAR KELİMELER: NONSENDROMİK MENTAL RETARDASYON, DMD, NGS

**P-002 - FARKLI GENLER,FARKLI MUTASYONLAR,FENOTİPTE FARKLILIK
YARATIYOR MU ?: ALPORT SENDROMU**

Pınar ATA¹, Ceren ALAVANDA¹, Ayberk TÜRKYILMAZ¹, Özlem YILMAZ¹, Nurdan YILDIZ², Harika ALPAY²,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,

Çalışmamızın amacı kliniğimize son bir yılda proteinüri ve/veya hematüri şikayetleri ile yönlendirilen olgulardan Alport Sendromu tanısı alan hastaların genotip-fenotip ilişkisini ortaya çıkarmaktır.

Hastalar anamnez, fizik muayene, aile ağacı analizi ve COL4A3, COL4A4, COL4A5 genetik analiz sonuçları ile değerlendirilmiştir. QIAamp DNA Mini Kit(Hilden,Germany) kullanılarak yapılan DNA izolasyonu sonrası mutasyonların tespiti için Multiplicom ALPORT MastrDx yeni nesil dizileme kiti ve Illumina Miseq sistemi kullanılmıştır. Yapılan yeni nesil dizileme işlemi sonrası elde edilen veriler Sophia yazılımında bioinformatik olarak değerlendirilerek elde edilen dizi farklılıkları güncel mutasyon veri tabanlarında (HGMD, Mutation Taster, Exac, Polyphen) analiz edilmiştir.

Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında kliniğimize Alport Sendromu ön tanısı ile yönlendirilen 37 hastaya COL4A3, COL4A4, COL4A5 gen analizi yapıldı. Oniki hastada bu üç genden bir veya daha fazlasında güncel veri tabanlarında tanımlı mutasyonlardan COL4A5 geninde bulunan 6'sının 5'i missense [Hasta 1, c.4732 A>T (p.Ser1578Cys); Hasta 2, c.286 G>A (p.Gly96Arg); Hasta 3, c.2692A>G (p.Met898Val) ve c.1957 G>A(p. Gly653Arg) ; Hasta 4, c.3554 G>A (p.Gly1185Asp); Hasta 5 c.3071 G>A (p.Gly1024Gly)] özellikte idi. Bir hastanın ise COL4A5 geninde çerçeve kayması mutasyonu [Hasta 6, c.2870delC (p.Pro957Glnfs*39)] mevcuttu. Altı hastanın 5'i ekstrarenal bulgular açısından araştırıldığında sadece birinde Alport Sendromu ile uyumlu göz bulguları ve işitme kaybı saptandı. Hastaların üçünde saptanan COL4A3 geni mutasyonlarından 2'si missense [Hasta 7, c.364G>A (p.Gly1216Arg) ; Hasta 8, c.1015G>A (p.Gly339Arg)], biri RNA kırılmasını bozan mutasyon [Hasta 9, c.87+1G>A] şeklindeydi. Üç hastada da ekstrarenal bulgular saptanmadı. Bir hastada mutasyon hem COL4A5 hem de COL4A3 geninde mevcuttu. COL4A3 geninde 7 nükleotid'lik delesyon ve COL4A5 geninde ise nonsense mutasyon saptandı [Hasta 10, COL4A3 c.4347_4353delCCGACAC ve COL4A5 c.1102G>T (p.Gly368*)]. Hastanın KBB muayenesinde özellik saptanmamakla beraber göz muayenesinde saptanan lenste benek tarzı opasiteler Alport Sendromu ile ilişkilendirildi. Hastaların ikisinde mutasyon COL4A4 geninde saptanan mutasyonların biri missense mutasyon [Hasta 11 COL4A4 c.4263 C>T (p.Gly1421Gly)] diğeri ise çerçeve kayması mutasyonu [Hasta 12 COL4A4 c.4444delC] idi. Bu iki hastanın da göz ve KBB muayenelerinde özellik saptanmadı.

Oniki hastanın fenotipine sebep olan genetik etyoloji aydınlatılmış olmakla beraber hem hastaların hem de risk altındaki aile bireylerinin segregasyonu ve takipleri ile genotip-fenotip ilişkisi daha net değerlendirilecek ve literatüre katkıda bulunacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: ALPORT SENDROMU, HEMATURI/PROTEINURI, EKSTRARENAL BULGULAR, COL4A3/COL4A4/COL4A5 MUTASYONLARI

P-003 - KRONİK MYELOİD LÖSEMİ'DE PRİMER DİRENÇTE ROL OYNAYAN MİRNA'LARIN BELİRLENMESİ AMACIYLA YAPILMIŞ İN-SİLİCO ÇALIŞMA

Merve SOĞANCI¹, Seda BAYKAL KÖSE¹, Zeynep YÜCE¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Mikro RNA'lar (miRNA) 21-24 nükleotid uzunluğunda, gen ifadesini post-transkripsiyonel olarak düzenleyen, kısa RNA dizileridir. miRNA'lar; metastaz, apoptoz, proliferasyon veya anjiyogenez gibi tümör oluşumları sırasında önemli süreçleri modüle ettikleri için kanserde önemli rol oynarlar. Biyoinformatik, en temel tanımıyla biyolojik bilginin bilgisayar yazılımları yardımıyla incelenmesi, işlenmesi, saklanması ve kullanımı için veritabanlarının oluşturulmasıdır. Biyoinformatik veri tabanları dizileri keşfetmek, hedeflerini belirlemek, işlevlerini detaylandırmak, fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rollerini anlamak için kritik bir araçtır. Çalışmamızda kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde primer dirençte rol alan miRNA'ların belirlenmesi, deney kurgumuzun ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu benzeri çalışmalarda mikrodizin sonuçları ve veri tabanı taramaları yüzlerce olası miRNA tanımlamaktadır. Doğrulama ve ıslak laboratuvar çalışmaları için bu sayının daraltılması gerekir. İyi bir araştırma deney tasarısının, deney gruplarının, ve çalışılacak örnek sayısının doğru belirlenmesiyle ancak mümkündür. Bu çalışmada, primer dirençli bir KML hücre hattında mRNA ve miRNA mikrodizin verileri temel alınarak, in-vitro deneylerden önce, araştırılacak miRNA havuzunun daraltılması için kullanılmış olan in-silico metodoloji anlatılmıştır.

KML hücre hattı K562'den klonal seçilim ile imatinib dirençli K562-IR alt klonu elde edilmiştir. K562-IR hücrelerinde apoptoza direnç, değişmiş adezyon özellikleri ve fenotipik değişimler mevcuttur. K562 ve K562-IR hücrelerinde mikrodizinleme yöntemi ile mRNA ve miRNA ekspresyon analizleri yapılmış (Almanya/Berlin ATLAS Biolabs GmbH) ve sonuçlar veri tabanları ile değerlendirilmiştir. Veri tabanı çalışmaları sonucunda oluşturulan miRNA potansiyel hedef genleri, mRNA ekspresyon karşılaştırmaları (transkriptom) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda miRNA mikrodizin analizinde ekspresyonu artan miRNA'nın hedef genlerinden transkriptom veri tabanı ile çakışanlar arasında ekspresyonu azalan genler seçilmiştir. Dirençli hücre hattında özellikle farklılaşma yolları incelenmek istendiğinden, seçilen genler yine biyoinformatik veri tabanları kullanılarak hücre farklılaşmasına odaklanan gen ontolojileri incelenmiştir. Kullanılan veri tabanları: • miRDB (<http://mirdb.org/miRDB/>, Release: 03 Nisan 2012) : • WebGestalt: <http://www.webgestalt.org/option.php>, Organism:hsapiens; Method of interest: ORA analysis; Functional database: Gene Ontology/Biological Process; Gene ID type: Gene symbol; Reference Set for Enrichment Analysis: illumina humanht 12 v4

İn silico çalışmalarımız sonucunda başlangıçtaki 196 miRNA'lık havuzumuz, araştırılmak istenen biyolojik özelliğe göre sınırlandırılmış ve imatinib direncinde fenotipik değişiklikler ve farklılaşma ile ilişkilendirilen miRNA'ların sayısı sadece dört adede indirilmiştir: hsa-miR-202-3p, hsa-miR-495-3p, hsa-miR-610, hsa-miR-1273h-3p.

Mikrodizin sonuçları yüzlerce gene işaret etmekte, gen sayısının çalışılabilir bir seviyeye indirilmesi gerekmektedir. Burada sunulan in-silico metodoloji ıslak laboratuvar çalışmaları için yol gösterici niteliktedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KRONİK MYELOİD LÖSEMİ, İMATİNİB, MİCRO RNA, BİYOİNFORMATİK

P-004 - MEME KANSERLİ OLGULARDA BRCA1 VE BRCA2 GEN MUTASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep OCAK¹, Erkan DOĞAN², Mursel CALISKAN¹, Emrullah CALISIR¹,

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul, ²Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji ABD, İstanbul,

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kanser çeşitlerinde ölümlerle sonuçlanan vakalar arasında birinci sıradadır. Bu çalışmada 2017 Eylül-2018 Eylül tarihleri arasında Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne onkoloji servisinden refere edilen 31 olgunun BRCA1/BRCA2 sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu olgular 45 yaş öncesi meme kanseri tanısı alan ve herhangi bir yaşta bir veya daha fazla yakın akrabalarında meme kanseri olan kişileri içermektedir.

Genomik DNA, enzimatik olarak fragmente edilmiştir. Nextera XT (Illumina) kiti kullanılarak hedef dizilerin kütüphanesi hazırlanmıştır. Analiz edilen bölgeler 479.17X ile bazların %98.83'ü >20X ile kapsamaktadır. MiSeq cihazında (Illumina) 2X151bp Paired-end yöntemi ile analiz edilmiştir. Human Gene Mutation Veritabanında (HGMD) belirtilen referans dizisine göre varyantların annotasyonu yapılmıştır. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde ise IGV 2.3.51 programı kullanılmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda, BRCA1 genine ait olgunun birinde HGMD'de tanımlı heterozigot p.Cys61Gly (c.181T>G) varyasyon, diğer bir olguda ise HGMD'de daha önce tanımlanmamış heterozigot p.Pro977Ala (c.2929C>G) varyasyon saptanmıştır. Hastaların BRCA1 geninde bulunan benign varyasyonlar ise şunlardır; p.Ser1613Gly (c.4837A>G), p.Pro871Leu, p.Glu1038Gly, p.Gln356Arg, p.Lys1183Arg, p.Ser1040Asn, p.His1746Asn (c.5236C>A), p.Met1628Thr (c.4883T>C), p.Asp693Asn. 23 vakanın BRCA1 geninde ise varyasyon bulunamamıştır. BRCA2 genine ait varyasyon taraması yapılan bir hastada HGMD'de tanımlı heterozigot p.Thr1251Asnfs*14 (c.3751dupA) varyasyon tespit edilmiştir. Üç hastada ise HGMD'de tanımsız 4 farklı varyasyon p.Ile3224Val (c.9670 A>G), p.Thr1653Ala (c.4957A>G), p.Leu667* (c.1998delT), p.Thr2097Met (c.6290C>T) heterozigot olarak tespit edilmiştir. Hastaların BRCA2 geninde bulunan benign varyasyonlar ise şunlardır; p.Asn372His;(c.1114A>C), p.Val2466Ala; (c.7397C>T), p.Asp1420Tyr;(c.4258G>T). Diğer 27 vakanın BRCA2 geninde ise varyasyon bulunamamıştır.

Mevcut risk faktörlerinden çok az bir bölümü değiştirilebilir nitelikte olduğu için meme kanseri görülme sıklığını azaltmaya yönelik etkili stratejilerin geliştirilmesi oldukça güçtür. Ailede bilinen varyasyon varlığında, diğer aile üyeleri ilgili gen varyasyonları açısından incelenmelidir. BRCA1 veya BRCA2 geninde patojenik bir varyasyon bulunursa, kanser riskinin yönetimi amacıyla genetik danışmanlık ile hastaya çeşitli opsiyonlar hakkında bilgi verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: BRCA1, BRCA2, NGS

P-005 - ERKEN-BASLANGIÇLI EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ TANILI 67 OLGUDA HEDEF GEN PANELİ ANALİZLERİ

Deniz SÜNNETÇİ-AKKOYUNLU¹, Bülent KARA², Naci ÇİNE¹, Elif Büşra YILMAZ³, Bilge DURSUN³, Nurhan KÜLCÜ³, Gülüşan UZUNER³, Nisa DEVRİM³, Hakan SAVLI¹,

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Nöroloji Bölümü, ³Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik Ve Moleküler Biyoloji AD,

Epileptik Ensefalopati (EE), süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminin en yaygın ve şiddetli heterojen hastalığı olarak bilinmektedir. EE'nin genetik ve fenotipik heterojenitesi tanıyı güçleştirirken aynı zamanda tedaviyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Hedef gen paneli dizi analizleri, klinikte hastalığa sebebiyet veren genetik defektlerin ortaya çıkarılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda, EE'li çocuklarda gerçekleştirilen hedef gen paneli analiz tecrübemizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, nörologlar tarafından değerlendirilip Kasım 2017-Eylül 2018 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilen 67 proband (36 erkek/36 kız çocuk), özel olarak tasarlanmış, 55 bilinen EE geni içeren gen paneli ile analiz edilmiştir. On dokuz hasta West sendromu, 2 hasta süt çocukluğunun malign migratuvar parsiyel nöbeti (SMMPN), 2 hasta Dravet sendromu tanılı olup, geri kalan 44 hasta spesifik bir tanı ile gelmemiştir. Saptanan varyantların patojenisitesinin değerlendirilmesinde ebeveyn testi, segregasyon analizleri ve bilgisayar ortamı kullanılmıştır. Varyantlar Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) klavuzlarına göre sınıflandırılmıştır.

On sekiz hastada (%26.87) patojenik (P) ve olası patojenik (LP) varyant saptanmıştır. Bu varyantlardan 5'i de novo olarak karşımıza çıkmıştır. Dokuz P ve 3 LP varyant yeni mutasyon iken, 2 P ve 4 LP varyant daha önce bildirilmiştir. On yedi hastada (%25.37) patojenisitesi kesin olmayan varyant (VUS) tespit edilmiştir. P/LP varyantlar SCN1A (4), PCDH19 (2), PLCB1 (2), STXBP1 (2), WWOX (1), SCN8A (1), KCNQ2 (1), SCN2A (1), SPTAN1 (1), NECAP1 (1), FGF12 (1) ve SLC35A2 (1) genlerinde gözlemlenmiştir. West sendromu ve Dravet sendromunda ağırlıklı olarak SCN1A mutasyonu saptanırken, SMMPN'de ağırlıklı olarak PLCB1 mutasyonuna rastlanmıştır. STXBP1 mutasyonlu hastalarda Vigabatrin tedavisi belirgin bir şekilde etkili bulunmuştur.

Çalışmamızda saptanan P ve LP varyantların tanısallık değeri (26.87 %), önceki EE çalışmalarındaki benzer bulunmuştur. VUS'ların patojenisitesinin aydınlatılabilmesi için fonksiyon analizlerinin yapılması önerilmektedir. Hedef gen paneli analizlerinin, EE'nin genetik sebeplerini ortaya koymada ve tedavide gene yönelik antiepileptik ilaçları önermede oldukça etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: ERKEN BAŞLANGIÇLI EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ, HEDEFLENMİŞ YENİ NESİL DİZİLEME, ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

P-006 - EXOM SEKANSLAMA İLE DİLATE KARDİYOMİYOPATİLİ AİLE BİREYLERİNİN KALP NAKLİ GEREKSİNİMİNİN YÖNETİMİ

Zeynep OCAK¹, Mehmet BALKANAY², Denyan MANSUROGLU³, Oguz KONUKOGLU³, Nihal YOZGATLI^{1, 3, 3},

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul, ²Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi ABD, İstanbul, ³Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, İstanbul,

Literatürde ekzom analizi için değerlendirmeye alınan hastaların daha çok tanı konulamayan vakalardan seçildiği gözlenmiştir. Böylelikle tespit edilen patojenik varyant preimplantasyon/prenatal dönemde araştırılabilmekte ve ailenin benzer bir durumla karşılaşmasının önüne geçilebilmektedir. Ekzom testleri daha çok sağlıklı gebelik planlamada kullanılsa da solid organ veya kemik iliği nakli planlanan bu tür hastalarda da nakil öncesi ve sonrasında yaşanabilecek süreçlerin öngörülebilmesi için de hayati önem taşımaktadır.

Kardiyovasküler cerrahi servisinde kalp nakli için bekleme listesinde bulunan 13 yaşında erkek hastanın dilate kardiyomiopatiye ek olarak vitiligo ve öğrenme güçlüğü bulunması nedeniyle genetik açıdan değerlendirilmesi istenmiştir. Anne-baba arasında 3. derecede kuzen evliliği bulunan ailenin 3. çocukları olan hastamızın fizik muayene ve yapılan tetkikleri incelendiğinde hastamızda vitiligo, mental retardasyon (hafif-orta), epilepsi, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve dilate kardiyomiopati olduğu gözlenmiştir. Hastamızın ablasında da benzer şikâyetlerin bulunduğu ve ek olarak böbrek yetmezliği nedeniyle üç yıldır diyaliz tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Hastamızın da böbrek fonksiyonları yönünden yeniden değerlendirilmesi önerilerek nakil programı takvimini olumsuz etkilememesi için her iki kardeşe ekzom analizi yapılması planlanmıştır.

Illumina uyumlu adaptörler (Agilent SureSelect Human All Exon V6) ile kütüphaneler oluşturulmuş ve Illumina Novaseq 6000 platformunda dizilenmiştir. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde IGV 2.3.51 programı kullanılmıştır. Ekzom sekanslamasında verilerin değerlendirilmesinde ise “Ingenuity Pathway Analysis” programı kullanılmıştır. Hastanın ekzom dizileme verilerinin analizi sonucunda, XPNPEP3 geninin 6. ekzonunda 4 bp’lik homozigot c.931_934delAACA delesyonu tespit edilmiştir. XPNPEP3 genindeki bu varyasyonun protein fonksiyon kaybına neden olduğu ve bu protein yokluğunun otozomal resesif geçiş gösteren Nephronophthisis-Like Nephropathy-1 (NPHPL1) (OMIM:613159) ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. NPHPL1, yaşamın ilk üç yılında terminal böbrek yetmezliğinin en sık görülen genetik nedeni olarak bildirilmektedir.

Çalışmasını yaptığımız bu ailenin her iki çocuğuna da 13 yaşına gelinceye kadar herhangi bir tanı konulamamıştır. Yapılan ekzom analizleri ile her iki kardeşe Nefronofitizis tanısı konularak tedavi algoritmaları yeniden şekillendirilmiştir. Ancak bu dönemde erkek hastamız ex olmuştur. Sendromik özelliklere de sahip nakil adayı hastaların karşılaşılabilecekleri sorunlar açısından multidisipliner yaklaşımla bir genetik uzmanı tarafından da değerlendirilmesi önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KALP NAKLİ, NEFROFİTİZİS , EKZOM

P-007 - KLİNİK HETEROJENİTEDE TÜM EKZOM DİZİLEMESİNİN YERİ

Süleyman ATAR¹, Can KOŞUKCU¹, Ekim TAŞKIRAN¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER¹, Gülen Eda UTİNE¹, Gözdem KAYKI¹, Şule YİĞİT¹, Koray BODUROĞLU¹, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi,

Fanconi anemisi erken başlangıçlı kemik iliği yetmezliği, konjenital anomaliler (café-au-lait lekeleri, cilt pigmentasyon anormallikleri, kısa boy, baş parmak anomalileri, mikrosefali, kulak deformiteleri, hipogenitalizm, böbrek anomalileri) ve maligniteye yatkınlıkla giden nadir görülen ve genetik heterojenitesi de bulunan otozomal resesif bir sendromdur. Kalıtsal aplastik aneminin en sık sebebidir. Klinik prezentasyon geniş bir spektrum içinde değişiklik gösterebilmektedir. Bu yüzden bazı vakalarda ayırıcı tanı listesi geniş olabilmektedir. Fanconi anemisinde görülen değişken klinik prezentasyonlar sebebi ile ayırıcı tanıya giren en önemli durum VATER/VACTERL assosiyasyonudur. Bunun dışında TAR sendromu (trombositopeni-radius yokluğu), t(11;22) ve 22q11.2 delesyonu ayırıcı tanıda yer alır.

Altı günlük kız hasta kliniğimize anal atrezi, duodenal atrezi, renal agenezi, ektopik böbrek, radius agenezisi nedeni ile konsulte edildi. 20 yaşındaki annenin 3.gebeliğinden 1.yaşayan olarak 39 hafta iken 2100 gr C/S ile doğduğu, anne ve babanın 3.derece kuzen olduğu, prenatal USG'de double bubble görünümü tespit edildiği öğrenildi. Hastanın postnatal direkt batın grafisi duodenal atrezi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Direkt grafilerinde baş parmak ve radius yokluğu, kosta ve vertebra anomalileri olduğu görüldü. Renal değerlendirmede sağ böbrek izlenemedi, sol böbrek ise ektopik yerleşimliydi. Ekokardiyografide duktus açıklığı ve sekundum atriyal septal defekt saptandı. Anne ve baba 3.derece kuzendi.

Tüm ekzom dizi analizinde (WES) FANCC geninde (OMIM# 227645) homozigot mutasyon tespit edildi.

Hastanın bulguları değerlendirildiğinde Fanconi anemisine ek olarak, VACTERL assosiyasyonu ile de uyumluydu. TAR sendromu da üst ekstremitte kemiklerinde değişken derecede agenezi ya da hipoplazi ile giden bir diğer durumdur, ancak baş parmağın etkilenmemesi TAR sendromu için kuraldır. 22q11.2 delesyonu ise 180'in üzerinde klinik bulgunun görülebildiği, vertebral ve kardiyak bulgular sebebi ile hastamızda ayırıcı tanıda düşünülen bir mikrodelesyon sendromudur. Fanconi anemisinde hematolojik bulguların başlangıç yaşı değişkenlik göstermekle birlikte ortalama yaş 8 yıldır ve erken tanı kök hücre nakli gerekliliğinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu hastadaki gibi çoklu konjenital anomaliler ve ayırıcı tanıda geniş bir yelpaze olduğu durumlarda hastanın medikal tedavide önceliklerinin ve tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için WES analizi ile tanıya daha hızlı bir şekilde ulaşılabileceği akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: FANCONİ ANEMİSİ, FANCC, ÇOKLU KONJENİTAL ANOMALİLER, KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ

**P-008 - MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK
KLİNİĞİNE BAŞVURAN ARİTMİ TANILI HASTA KOHORTU VE GENETİK
ANALİZ SONUÇLARI**

Ayberk TÜRKYILMAZ¹, Ceren ALAVANDA¹, Esra ARSLAN ATEŞ², Mehmet Ali SÖYLEMEZ¹, Bilgen Bilge GEÇKİNLİ¹, Özlem YILDIRIM³, Ahmet ARMAN^{1, 1, 1},

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ³İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik AD,

Aritmiler, tedavi edilmediği takdirde ani ölümle sonuçlanabilen kardiyak bozukluklardır. Kanalopatiler gibi genetik defektlerin sebep olabileceği bu hastalıkların moleküler genetik tanısı risk altındaki bireylerin belirlenmesi için önemlidir. Günümüze değin çok sayıda gen aritmilerle ilişkilendirilmiş olup, bu çalışma kliniğimize aritmi sebebiyle yönlendirilen hastalarda saptadığımız moleküler defektlerin ve fenotiple ilişkisinin tartışılması amacıyla sunulmaktadır.

Aritmi saptanan hastalar anamnez, fizik muayene, aile ağacı analizi ve kardiyak tetkik sonuçları ile değerlendirilmiştir. Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası, aritmi ilişkili 51 gen Agilent PED Mastr Plus yeni nesil dizileme kiti kullanılarak İllumina Miseq cihazı ile dizilenmiştir

Çarpıntı, senkop, VT atağı ve kardiyak arrest öyküsü nedeniyle farklı kliniklere başvuran ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (VT), aritmojenik sağ ventriküler displazi (ARVD), uzun ve kısa QT sendromu ön tanıları ile tarafımıza yönlendirilen 23 hasta Tıbbi Genetik Polikliniğinde değerlendirildi. Bu olgulardan biri ayrıca epilepsi nedeniyle takipliydi. Aile ağacı incelemesinde iki olguda ailede benzer öykü dikkati çekmekteyken kalan 21 hasta ise sporadik olarak değerlendirildi. ARVD ön tanısı ile yönlendirilen olgulardan ikisinde PKP2 geninde heterozigot c.1465_1468delATCC (p.Ile489Profs*29) ve c.1237C>T (p.Arg413*) mutasyonları saptanırken bir olguda DSG2 geninde homozigot c.2349C>A (p.Tyr783*) mutasyonu saptandı. PKP2 geninde heterozigot c.1465_1468delATCC (p.Ile489Profs*29) mutasyonunu taşıyan 28 yaşındaki erkek olgunun benzer fenotipteki babasında ve asemptomatik üç kardeşinde de aynı mutasyon saptandı. Katekolaminerjik polimorfik VT ön tanısı ile yönlendirilen 13 yaşındaki kız olguda RYR2 geninde de novo heterozigot c.14465G>T (p.Arg4822Leu) mutasyonu saptandı ve bu durum olgunun epilepsi kliniğini de açıklamaktaydı. Uzun QT sendromu ön tanısı ile yönlendirilen olgulardan ilkinde CAV3 geninde heterozigot c.233C>T (p.Thr78Met) ve diğer olguda SCN5A geninde heterozigot c.1384G>A (p.Glu462Lys) ve DPP6 geninde heterozigot c.589A>C (p.Asn197His) mutasyonları saptandı. Kısa QT sendromu ön tanısı ile yönlendirilen olguda ise KCNJ2 geninde heterozigot c.476T>C (p.Phe159Ser) mutasyonu saptandı.

Bu çalışmada 23 aritmi olgusundan 7'sinde klinikle ilişkili olduğu düşünülen genetik bozukluk saptanmış olup, genetik etyolojisi aydınlatılmış bu 7 olguda , genotip-fenotip ilişkisi değerlendirilmiş, segregasyon analizi ile ailedeki risk altındaki bireyler taranmış, genetik danışma verilerek takibe alınmıştır. Novel değişiklikler insiliko analiz programları ve

populasyon çalışmaları ışığında değerlendirilmiştir. Saptanan mutasyonlar literatüre katkı sağlaması ve genotip-fenotip ilişkisinin tartışılması amacıyla sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: ARİTMI, KATEKOLAMİNERJİK POLİMORFİK VT, ARİTMOJENİK SAğ VENTRİKÜL DİSPLAZİSİ, UZUN QT SENDROMU

**P-009 - MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK
KLİNİĞİNE BAŞVURAN HİPERTROFİK VE DİLATE KARDİYOMİYOPATİ
TANILI HASTA KOHORTU VE GENETİK ANALİZ SONUÇLARI**

**AYBERK TÜRKYILMAZ¹, CEREN ALAVANDA¹, ESRA ARSLAN ATEŞ²,
MEHMET ALİ SÖYLEMEZ¹, BİLGEN BİLGE GEÇKİNLİ¹, ÖZLEM YILDIRIM³,
AHMET ARMAN¹,¹**

¹MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²MARMARA
ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ³İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK,

Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomyopati (DKMP) ise sol ventrikül genişlemesi ve sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterize hastalıklardır. Ailesel HKMP kalp kası sarkomer proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant hastalıktır. DKMP ise sekonder, sendromik ve sendromik olmayan olarak üç gruba ayrılmakta olup, sendromik/sendromik olmayan grupta hastalıkla ilişkili otozomal dominant, resesif ve X'e bağlı kalıtılan çok sayıda gen bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, kliniğimize HKMP ve DKMP sebebiyle yönlendirilen hastalarda sorumlu genetik etyolojiyi tanımlamak ve fenotiple ilişkisini açıklamaktır.

17 HKMP ve 1 DKMP saptanan hastalar anamnez, fizik muayene, aile ağacı analizi ve kardiyak tetkik sonuçları ile değerlendirilmiştir. Klinik olarak sendromik olmayan HKMP ve DKMP tanısı düşünülen olgularda ilişkili 5 gen, periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Agilent HCM Mastr yeni nesil dizileme kiti kullanılarak İllumina Miseq cihazı ile dizilenmiştir.

Kliniğimize Ekim 2016 – Ekim 2018 arasında sendromik olmayan HKMP tanısı ile yönlendirilen on yedi ve DKMP tanısı ile yönlendirilen bir hastada MYBPC3, MYH7, TNNT3, TNNT2, MYL2 genleri yeni nesil dizileme ile analiz edilmiştir. Tamamında sol ventrikül hipertrofisi olan HKMP tanılı 17 hastanın 5'inde (%29) mutasyon saptanmıştır. Bu olguların 4'ünde MYH7 geninde ikisi daha önce HKMP'ye neden olduğu bilinen 4 farklı missens mutasyon [2155C>T (p.Arg719Trp), c.1987C>T (p.Arg663Cys), c.2224G>C (p.Ala742Pro) ve c.3508G>A (p.Glu1170Lys)] heterozigot olarak saptanmıştır. MYH7 geninde saptanan c.2224G>C (p.Ala742Pro) ve c.3508G>A (p.Glu1170Lys) mutasyonları veri tabanları ve liteartürde tanımlı değildir. Bu mutasyonların, in-siliko analizlerin patojenik olduğunu öngörmesi, populasyon çalışmalarında saptanmamış olması ve klinik durumla uyumlu olması nedeniyle, hastalık nedeni mutasyon olduğu düşünülmektedir. Bir olguda ise TNNT2 geninde heterozigot c.311G>A (p.Arg104His) mutasyonu saptanmıştır. Ebeveynleri arasında birinci kuzen evliliği bulunan ve benzer klinikle kaybedilen bir kardeş öyküsü bulunan DKMP tanılı bir olguda ise TNNT3 geninde daha önce literatürde bildirilmiş olan c.258delC (p.Leu88Trpfs*27) mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada 18 olgunun 6'sında (%33) kardiyomyopatiyi açıklayabilecek moleküler genetik patoloji saptanmış olup genotip-fenotip ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Daha önce tanımlı olmayan 2 yeni mutasyon klinikle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte bu yeni

mutasyonların başka klinik çalışmalar ile desteklenmesi ve fonksiyonel çalışmalarla moleküler etkilerinin ortaya koyulması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KARDİYOMİYOPATİ, MYH7, TROPONİN, SARKOMER

**P-010 - NGS İLE YAPILAN OTOİNFLAMATUAR HASTALIK PANELİNDE
SAPTANAN YENİ MUTASYONLAR**

**Afig BERDELİ¹, Demet TIĞLI ÖZKAN¹, Merve ATAN MAHBOUB¹, Nihan
ATALAY¹,**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Tıp
Laboratuvarı,

Otoinflamatuvar hastalıklar, kalıtsal periyodik ateş sendromları olarak da bilinen tekrarlayan ateş atakları, raş, serozit, lenfadenopati ve artrit gibi semptomlarla karakterize edilmiş olup doğal immün sistemin disregülasyonu sonucu oluşmaktadır. Patogeneizde otoantikör yapımının olmayışı ve otoreaktif T hücrelerinin bulunmayışı proinflamatuvar bir durum oluşturarak inflamazom aktivasyonu ile sonuçlanır. Benzer klinik bulgulara sahip otoinflamatuvar sendromların bazıları otozomal dominant olarak kalıtılırken bazıları da otozomal resesif geçiş gösterir. Genetik testler ile hastalıkların moleküler düzeyde anlaşılması ve klinik tanının kesinleştirilmesi önem kazanmaktadır. Bu amaç ışığında kesin tanısı konamayan, otoinflamatuvar hastalık bulguları bulunan 128 bireyde sorumlu gen bölgeleri üzerinde varyasyon/mutasyon analizi yapılmıştır.

Bu çalışma yeni nesil dizileme teknolojilerinden, Ion Torrent Personal Genome Machine® (PGM™) dizileme cihazında gerçekleştirilmiştir. Bu dizileme sisteminin temeli, DNA polimerizasyonu sırasında hidrojen iyonu salınımı sonucu meydana gelen pH değişiminin yarı iletken sensörler tarafından dijital sisteme aktarılmasına dayanır. Yeni Nesil Dizileme panelinde analiz edilen genler NLRP3, NLRC4, IL1RN, PSMB8, TNFRSF1A, MVK, PSTPIP1, MEFV, NOD2, PLCG2, NLRP1, CARD8, NLRP12, CARD14, CECR1, TNFRSF11A, TMEM173, TNFAIP3, LACC1, OTULIN, IL23R, TREX1, IL12RB1, PRF1, DNASE1, UNC13D, STX11, STXBP2, USP43, RIPK1.

Tüm verilerin değerlendirilmesi sonucunda benzersiz varyant 262 olarak saptandı. 262 varyantın 144 tanesi exonik, splice, frameshift, 118 tanesi sinonim, intronik, utr, downstream ve upstream bölgelerinde saptandı. Örneklerden elde edilen verilerin analizi sonucunda ortalama 3,205,386 total okuma, 744 total baz, 260 bp, %81 chip yükleme, %100 Enrichment, %80 clonal, %95 Final library elde edilmiştir.

Analiz sonucunda; literatürde daha önce bildirilmeyen MEFV geninde Met53Thr missense, NLRP3 geninde Ser599Cys missense mutasyonları saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: OTOİNFLAMATUAR, YENİ NESİL DİZİLEME

P-011 - PRKAG2 KARDİYOMİYOPATİSİNE NEDEN OLAN YANLIŞ ANLAMLI MUTASYONLARIN İN SİLİKO VE İN VİTRO ANALİZLERİ

Evrım KOMURCU-BAYRAK¹, Muhammed Abdülvahid KALKAN¹, Gökhan KAHVECİ², Fatih BAYRAK³,

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. , ²Kartal Kosuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye., ³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ,

AMPK (AMP-aktive edilmiş protein kinaz) enziminin gama alt ünitesini kodlayan PRKAG2 genindeki yanlış anlamlı mutasyonlar, kardiyak hipertrofi ve ilerleyici kardiyak iletim sistemi hastalığı ile ilişkilendirilmiş glikojen-depo kardiyomiyopatisine sebep olmaktadır. Daha önceki çalışmamızda, PRKAG2 kardiyomiyopatisi olan bir indeks vakada PRKAG2 p.E506K varyantı belirlendi. Ailesinin segregasyon analizinde bu varyantın patojenik rolü desteklenmiş olsa da bu çalışmada, PRKAG2'nin 4. CBS (sistasyon b-sentaz) domainindeki p.E506K, p.E506Q and p.R531G mutasyonlarının hem in siliko hem de in vitro analizler ile etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

In siliko analizlerde, p.E506K, p.E506Q ve p.R531G yanlış anlamlı varyantları, üç farklı biyoinformatik aracı (Mutasyon Tester, PolyPhen-2 ve SIFT) kullanılarak araştırıldı. In vitro deneyler için her bir varyant, pcDNA3.1/V5-His-TOPO ekspresyon vektörüne eklenmiş tam PRKAG2b transkripti üzerinde yönlendirilmiş mutageniz tekniği ile oluşturuldu ve ardından lipofektamin sistemi ile HEK293 hücrelerine transfeksiyonu yapıldı. Doğal-tip ve mutant-tip hücrelerde, PRKAG2 proteini immunfluoresan tekniği ile, AMPK yolağındaki seçilmiş dört genin ifade düzeyleri ise kantitatif RT-PCR ile belirlendi. Hücre içi glikojen birikimleri PAS boyama ile ışık mikroskopunda incelendi.

p.E506K mutasyonu taşıyan aile bireylerinin (n=7) takibi ve semptomatik bireylerin tedavisi devam etmektedir. Ancak 19 yaşında tanı alan indeks vaka, 8 yıl sonra ileri kardiyak yetersizlik nedeni ile kaybedildi. Biyoinformatik araçların kullanıldığı bu üç yanlış anlamlı varyantın in siliko analizinde, hastalığa neden olan patojenik değişiklik olarak öngörüldü. PRKAG2b p.E506K, p.E506Q ve p.R531G mutasyonlarına uğratılmış hücreler ile doğal-tip hücrelerin karşılaştırıldığı deneysel çalışmalarda, AMPK protein izoformlarını kodlayan PRKAG2, PRKAA2 ve PRKAB2'nin ifade düzeylerinde ve AMPK yolağındaki PFKM, SLCA5A1, SLCA2A4 ve PFKFB3'ün ifade düzeylerinde değişimler belirlendi. PRKAG2 proteini, mutasyona uğramış hücrelerin sitoplazmasında immünofloresan tekniği ile lokalize edildi. Ayrıca PAS ile boyanmış tüm hücrelerde glikojen birikimleri gözlemlendi.

Bu çalışmada PRKAG2 geninde amino asit değişikliğine neden olan tek nükleotid varyantlarının AMPK ile ilgili glikojen-depo kardiyomiyopatisi ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: TDP-2017-22581) ve TÜBİTAK (Proje No: 115S137) tarafından desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: PRKAG2 KARDİYOMİYOPATİSİ, TEK NÜKLEOTİD VARYANTI, AMPK, İN SİLİKO, İN VİTRO

P-012 - STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMUN MOLEKÜLER SINIFLANDIRILMASINDA NGS'NİN ROLÜ

Afig BERDELİ¹, Demet TIĞLI ÖZKAN¹, Merve ATAN MAHBOUB¹, Nihan ATALAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Tıp Laboratuvarı,

Nefrotik sendrom; ödem, masif proteinüri ve hipoalbüminemi ile karakterize bir hastalık tablosudur. NGS, hem temel hem de deneysel araştırmalarda ve aynı zamanda doğuştan gelen genetik hastalıkların tanısı ile klinik alanda rol oynar. Bu çalışmada; Nefrotik Sendrom paneli ile böbrek ve idrar yollarının sık görülen hastalıklarının kesin teşhisini ve sınıflandırılmasını sağlamak amaçlanmıştır. Çalışmada kullandığımız NGS sistemi temel olarak bazların DNA polimeraz tarafından bağlanırken açığa çıkan H⁺ iyonlarının seviyesinin ölçümüne dayanmaktadır. Bu ölçüm yarı iletken bir çip üzerinde son derece hızlı bir biçimde yapılmaktadır. Bu çalışmada hedefimiz, yirmi genin tüm gen kodlama bölgeleri ve splice mutasyonlarının saptanmasına izin veren tüm intron bölgelerini aynı anda sıralamak suretiyle SRNS genetik teşhisini geliştirmektir.

Yetmiş hasta (41 erkek ve 29 kadın) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar, steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalardan seçildi. NGS panelimizde analiz edilen genler NPHS1, NPHS2, NPHS3, NPHS6, WT1, LAMB2, DGKE, ARHGDI, ADCK4, EMP2, COQ2, COQ6, CD2AP, ACTN4, CRB2, INF2, PAX2, MYO1E, APOL1 ve TRPC6'dır.

70 hastada toplam 661 varyant tespit edildi. Bunların 285 varyantı intronik, UTR ve up-down stream olarak; 90 varyantı missense, nonsense, frameshift, 98 varyantı sinonim ve 188 varyantı ise düşük kalitede kabul edildi. Saptanan 90 varyant arasından 75 varyant daha önce veritabanında bildirilmiş olarak; 15 varyant ise yeni olarak değerlendirildi. Bu 15 varyant içerisinde 7 varyant patojen, 3 varyant olası patojen olarak değerlendirildi. Kalan 5 varyant ise benign olarak kabul edildi.

Genetik olarak çok heterojen bir hastalık grubu olan NS moleküler tanısında hedef NGS başarıyla uygulanabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROM, VARYANT, YENİ NESİL DNA DİZİLEME

P-013 - TÜM EKZOM DİZİLEME SONUCUNDA CEP290 VE RARS GENLERİNDE VARYANT SAPTANAN NADİR BİR OLGU

Recep ERÖZ¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹,

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, Türkiye,

Derin hipotonisi, yürüme ve konuşma yokluğu nedeniyle tarafımıza yönlendirilen 25 aylık kız çocuğu ön planda metabolik hastalık şüphesiyle takip edilmekteydi. Nöbetleri olan ve nörotransmitter defekti olabileceği düşünülen hasta tarafımıza danışıldı. Anne babası arasında akrabalık öyküsü olan hastanın şu an için benzer klinik problemleri olmayan sağlıklı 1 erkek ve 1 bayan kardeşi mevcuttu. Ailelerde benzer hastalığı olan birey öyküsü yoktu. Hasta yatağa bağımlı ve mental etkilenimi mevcuttu.

Hastada rutin biyokimyasal testler, elektrofizyolojik çalışmalar ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı. Alınan periferik kan örneğinden DNA izole edilmiş ve gerekli hazırlıklar yapılarak Tüm Ekzom Dizileme(WES) Illumina-Miseq platformu ile NGS(yeni nesil dizileme) yöntemi ile çalışıldı.

Yapılan kranial MR, batın USG normal olan hastanın bakılan metabolik testlerinin nonspesifik idi. Array CGH analizi normal olarak gelen hastada tüm ekzom sekanslama yapıldı. Tüm ekzom dizi analizi yöntemi yaklaşık olarak genomun %2'sini kapsar ve bu yöntemle hastalıklara sebep olan mutasyonların %85'i tespit edilebilmektedir. Yapılan analiz sonucunda , CEP290 geni Ekzon 15'de c.1517G>A(p.Arg506His) varyantı heterozigot ve Ekzon 31'de c.3709C>T(p.Arg1237Cys) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bunun dışında RARS geninde Ekzon 8'de c.875A>G(p.Gln292Arg) varyantı homozigot olarak saptandı. Eldeki biyoinformatik ve in-siliko analiz verileri ile birlikte varyantlar "VUS" olarak değerlendirildi ve aile bireylerini içeren segregasyon analizleri sürmektedir.

CEP290 proteinin işlevi iyi anlaşılmamış olsa da, çalışmalar hücre yapılarında sentrozom ve silia yapısında önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. RARS genindeki homozigot mutasyonlar hipomiyelinizasyon, lökodistrofi, ataksi kliniği ile ilişkilendirilmiş nörodejeneratif bozukluk tablolarına yol açtığı literatürde bildirilmiştir. Tespit edilen moleküler sonuçların hastadaki kliniğe yol açması olasıdır ve sonuçlarla ilgili olarak klinik takip planı ile birlikte aileye genetik danışmanlık verildi.

ANAHTAR KELİMELEER: CEP290, RARS, LÖKODİSTROFİ, HİPOTONİ

P-014 - ATAKSİ TELENJIEKTAZİ: OLGU SUNUMU

HAYDAR BAĞIŞ¹, HAMİDE SAYGILI¹, HİLAL AYDIN², ÖZDEN ÖZTÜRK¹,

¹ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ²ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ,

Ataksi telenjektazi (AT) 1-4 yaş arasında progresif serebellar ataksinin en yaygın nedeni olan otozomal resesif kalıtmı nadir bir hastalıktır. Konjonktival telenjektaziler, okulomotor apraksi, koreatetoz, immun yetmezlik, prematur yaşlanma, artmış kanser riski ile karakterizedir. Hastalığın sıklığı 1/40.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. İlerleyici ataksi nedeniyle hastaların çoğu 10 yaşına kadar tekerlekli sandalyeye bağımlı olur. Hastalıktan sorumlu ATM geni 11q22.3 lokalize, 62 ekzona sahip ve 3056 amino asit içeren bir serin treonin kinaz kodlar. Protein fosforlandığında önemli bir hücre siklus kontrol kinazı olarak görev yapar ve ayrıca çift zincir DNA kırığında tamir enzimlerini aktive ederek DNA tamirini koordine eder. ATM geninde patojenik varyanta sahip vakayı inceledik.

Anne ve babası arasında dördüncü derece akrabalık bulunan 12 yaşındaki erkek olgu yürüyememe şikayeti ile başvurdu. 2 yaşında başlayan ilerleyici ataksi nedeniyle 7 yaşında tekerlekli sandalyeye bağımlı kalmış. Hastanın kranial MR'ında her iki hemisferde solda belirgin atrofi göz değerdirmesinde ise yukarı bakış kısıtlılığı ve miyop saptanmış. Hasta yaklaşık beş yıldır özel eğitim alıyor. Antropometrik ölçümler sonucu boy, kilo ve baş çevresi persentil değeri normal bulundu. AFP 38 ng/ml yüksek olarak saptandı, diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Fizik muayenede konjonktival telenjektaziler, hipertelorizm, downslant palpebral fissur, düşük kulak ve koreatetoid hareketler gözlemlendi. Soy ağacında benzer bulguları olan birey yok.

Hastanın, yapılan ATM tüm gen dizi analizinde 25. Ekzonda bulunan ve ClinVar'da patojenik olarak tanımlanmış p.Lys1192Lys (c.3576 G>A) değişimini homozigot olarak taşıdığı belirlendi. Hastanın anne ve babasının aynı mutasyon taşıyıcısı olduğu tespit edildi. Klinik bulgular ve genetik test sonucunda hastaya AT tanısı konuldu.

Ataksi Telenjektazi tanısı, en az 3 jenerasyon aile öyküsü alınıp, ayrıntılı aile ağacı çizildikten sonra klinik bulguları A-T düşündüren olgulara yapılacak ATM genine yönelik moleküler genetik testlerle konulabilir. Tanı konulduktan sonra gerekli aile bireylerine taşıyıcılık testi yapılabilir. Otozomal resesif bir hastalık olması nedeniyle taşıyıcı ebeveynlerin sonraki gebeliklerinde %25 hasta, %50 taşıyıcı, %25 tamamen sağlıklı gebelik oluşma riski vardır. Etkilenmiş bireye tanı konulduktan sonra prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı imkanı mevcuttur. Hastaların tedavisi semptomlara yöneliktir. Güneş ışığı ve radyasyondan kaçınmak çok önemlidir. Medikal görüntülemeler en az oranda yapılmalıdır. Sonuç olarak, AT'nin kesin tanısı için ATM geninin patolojik varyantlarına moleküler genetik testlerle bakmak gerekir.

ANAHTAR KELİMELEER: ATAKSİ, TELENJIEKTAZİ, ATM, CANCER

P-015 - CAYTAKSİN MEME KANSERİ METASTAZINDA DÜZENLEYİCİ BİR ELEMENT OLARAK ORTAYA ÇIKMAKTADIR.

İBRAHİM TEKEDERELİ¹, AYTEN KILINÇLI¹, MEHMET ALİ GÜZEL¹, ZEYNEP ESENER¹,

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ,

Meme kanseri, tüm dünyada 2. sıklıkta görülen, kadınlarda ise en fazla karşılaşılan ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür. Tanı ve tedavisinde büyük gelişmeler olduğu bu hastalıkta, özellikle ilaçlara karşı direnç ve ileri evre metastatik kanserler hala büyük bir sorun olarak önümüzde durmaktadır. Bu sorunların çözümünde meme kanseri patogenezinin tam olarak anlaşılmasının büyük rolü olacaktır. Bu çalışmanın amacı caytaksin proteininin meme kanseri patogenezindeki rolünü aydınlatılmasıdır.

Çalışmada ölümsüzleştirilmiş normal meme epitel hücresi yanında dört farklı meme kanseri hücresi kullanıldı. Hücrelerin çoğalmasının analizi için MTS assay, hücre döngüsü için PI boyama, apoptozun tespiti amacıyla anneksin V, metastaz için invazyon assay kullanıldı. Moleküler olayların ve protein ekspresyonunda meydana gelen değişimler için western blotlama yöntemleri kullanıldı.

Caytaksin ekspresyonlarındaki değişmelerin, src, fak gibi invazyonu düzenleyen proteinlerin ekspresyonları değiştirerek hücrelerin metastatik potansiyelini değiştirdiği saptandı.

Çalışmamız caytaksinin meme kanseri hücrelerinin metastazında düzenleyici bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından 115S286 nolu proje ile desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: CAYTAKSİN, MEME KANSERİ, METASTAZ

P-016 - İN-VİTRO TÜMÖR HETEROJENİTE MODELİNDE FARKLI TÜMÖR HÜCRE POPÜLASYONLARININ GENETİK VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Öykü GÖNÜL GEYİK¹, Hande EFE¹, Seda BAYKAL KÖSE¹, Özge UYSAL¹, Dara WANGSA¹, Thomas RIED¹, Zeynep YÜCE¹,

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Bir tümörü oluşturan kanser hücre popülasyonunda izlenen heterojenite son yıllarda önemle üzerinde durulan bir araştırma alanıdır. Uygulanan tedavi yöntemlerine karşı, tümör içi hücre popülasyonlarının farklı duyarlılıklara sahip oldukları bilinmektedir. Dirençli alt klonların tanımlanması ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi elzemdir. DLD1 kolon kanseri hücre hattından near-diploid ve near-tetraploid alt klonlar ayrıştırılmış ve moleküler genetik yöntemlerle klona-özgü farklı genetik anomaliler tanımlanmıştır. Klonlar, hücre canlılığı, migrasyon, invazyon, proliferasyon, tümör sferoidi oluşturma ve kemoterapötik ilaçlara karşı direnç açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hücre davranışlarının değerlendirilmesinde başlıca kullanılan yöntemler:, kristal viyole ve trypan blue boyaması, BrdU inkooperasyon analizi, yara kapama testi, yarı katı ortamda tümör sferoidi oluşturma potansiyellerinin ölçülmesi ve MTT canlılık testidir. Hücre hatlarının biyolojik davranış farklılıkları, moleküler genetik analizlerle gösterilmiş olan genetik farklılıklar ile karşılaştırılmıştır.

DLD1 kolon kanseri hücre hattından elde edilen 4N klonlar, C28, B9, B12; 2N klonlar, C34, C3 olarak isimlendirilmiştir. Hücre canlılık testleri sonucunda 4N klonlarında canlılık düzeyinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (B9>C28>B12>C3>C34, 4n>2n). BrdU proliferasyon testlerinde B9 klonu haricinde 2N klonların 4N klonlardan daha hızlı proliferasyon olmaktadır (C34>B9>C3>B12>C28). Migrasyon yeteneğini açısından yapılan değerlendirmede (scratch assay) yine 4N klonların migrasyon yeteneğinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (B9>C28>C3=B12>C34, 4n>2n). İnvazyon yetilerinin belirlenmesi için Boyden chamber'de matrijel ile kaplanan insertler (8µm por) kullanılmış; yine 4N klonların daha invazif olduğu izlenmiştir (B9>B12>C28>C3>C34, 4n>2n). Yarı katı ortamda tümör sferoidi oluşturma açısından değerlendirildiğinde anaploidi düzeyinin belirleyici bir rol oynamadığı izlenmiştir:B9>C34>B12>C3=C28. DLD1 alt klonlarının, kemoterapötiklere yanıtını değerlendirmek amacıyla 5-Fluorourasil (5-FU), Oksaliptatin (OXP), İrinotekan (IRI), Paklitaksel (PTX) ve Gemsitabin (GTB) kullanılmıştır. Paklitaksel haricindeki tüm kemoterapötiklere en dirençli klon B9 olarak belirlenmiştir. Paklitaksele dirençli klonun ise C3 olduğu izlenmiştir.

Bir tümörü oluşturan farklı klonların genetik özellikleri ve hücresel davranışları incelendi. 4N klonların daha dirençli ve agresif olduğu ancak, 2N klonlarla karşılaştırıldığında daha yavaş proliferasyon oldukları izlendi. Araştırılan bütün özellikler açısından B9 klonu öne çıkmaktadır. Klonları birbirinden farklı kılan genetik/epigenetik değişikliklerin tanımlanması ve popülasyon

içi davranışlarının incelenmesi tümör heterojenitesi alanında yeni açılımlara olanak sağlayacaktır. Bu araştırma TÜBİTAK 1001, 116Z300 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: KLONAL EVRİM, İNTRA-TÜMÖR HETEROJENİTE, TEDAVİ DİRENCİ, KOLON KANSERİ, KEMOTERAPÖTİK, DLD1

P-017 - MEME VE OVER KANSERLİ HASTALARDA BRCA GENLERİNDEKİ VUS VE PATOJENİK MUTASYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Gülay GÜLEC CEYLAN¹, Ahmet Cevdet CEYLAN², Emin Emre KURT¹, Mehmet Ali ŞENDUR³, Cavidan Nur SEMERCİ GÜNDÜZ¹,

¹ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ, ³ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ AD,

BRCA1 ve BRCA2 genleri, tümör baskılayıcı proteinleri kodlayan genlerdir. Bu proteinler, hasarlı DNA'yı tamir etmeye yardımcı olur, bu yüzden de her bir hücrenin genetik materyali stabilitesini sağlar. BRCA1 ve BRCA2'de spesifik kalıtılan mutasyonlar, belirgin bir şekilde dişi meme ve over kanseri riskini artırır, fakat aynı zamanda diğer bazı kanser tipleri için de artmış risk ile ilişkilidir. BRCA1 ve BRCA2'de mutasyonu olan kişiler, olmayan kişilere göre daha genç yaşlarda meme ve over kanseri geliştirmeye yatkındırlar. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu testleri için farklı sonuç olasılıkları olabilir: Bunlar; pozitif sonuç, negatif sonuç, veya belirsiz sonuç olabilir. Bu çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu tespit edilmiş hastalar arasında bir karşılaştırma yapmaya çalıştık.

Meme kanseri, over kanseri veya pozitif aile hikayesi olan 38 hasta kliniğimize başvurdu. BRCA1 ve BRCA2 genleri, yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edildi. Varyantlar ACMG2015* kriterlerine göre değerlendirildi.

Dokuz hastada (%23.6) patojenik, patojenik benzeri ve önemi bilinmeyen varyant (VUS) saptandı. İki farklı erken başlangıçlı meme kanseri hastasında, biri BRCA1'de, diğeri BRCA2'de olmak üzere 2 farklı patojenik varyant tespit edildi. Over kanseri tanısı alan bir hastada BRCA1'de patojenik benzeri varyant saptandı. Meme kanseri olan 2 hasta ve fibroadenomu olan 2 hastada BRCA1'de VUS saptandı. Meme kanseri hastalarında patojenik varyantlar çoğunlukla BRCA1'de gözlemlendi. Erken başlangıçlı over kanseri olan bir hastada BRCA2'de VUS, erken başlangıçlı meme kanseri olan diğeri bir hastada ise BRCA1'de VUS saptandı.

Hastalarımızda, BRCA genlerinin farklı varyantları saptandı. BRCA1 mutasyonları, çoğunlukla erken başlangıçlı meme kanseri/over kanseri veya pozitif aile öyküsü olanlarda gözlemlendi. Bulgularımız literatür bilgileri ile uyumluydu. BRCA1/2 mutasyonları, yaşam boyu %60-80 oranında meme kanseri riskini artırmaktadır. Genetik danışmanlar, hastaları kişisel ve aile öykülerine göre bilgilendirir. Yapılan pek çok çalışma, VUS'ları patojenitesine göre, yeniden sınıflandırmayı önermektedir. Değerlendirilen BRCA1(%49) ve BRCA2'deki (%45) VUS'ların yaklaşık yarısının patojenik olduğu bildirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: BRCA; MEME KANSERİ; VUS; OVER KANSERİ

P-018 - SKBR3 HÜCRE HATTINDA GALLİK ASİT VE TEKAMENİN KOMBİNE TERAPİSİ İLE APOPTOTİK DNA FRAGMENTASYONUNUN UYARILMASI

Büşra SEVİM¹, Hacer KAYA², Esin GÜVENİR ÇELİK², Onur EROĞLU³,

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, ²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, ³Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Biyoteknoloji Uygulama Ve Araştırma Merkezi,

Bazı bitkilerde ve gıdalarda oldukça yoğun bulunan antosiyanin zengini bir beslenme, bazı kanser türlerinin inhibisyonunun sağlanmasında etkilidir. Tekamen (Irinotecan-Hcl) özellikle kolorektal kanserin tedavisinde kullanılan bir antineoplastik enzim inhibitörüdür. Topoizomeraz I'in aksiyonunu inhibe eden camptothecin yarı sentetik çeşididir. DNA-Topoizomeraz I kompleksine bağlanarak DNA çift ipliğinde kırıklara sebep olarak hücre ölümüne sebep olur. Antosiyanin metaboliti galice asit ve antineoplastik enzim inhibitörü Tekamen (Irinotecan-Hcl) 'nin kombine uygulamasının apoptotik DNA fragmentasyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

SKBR3 hücreleri DMEM besiyerinde %5 CO₂ ve 37°C içeren inkübatörlerde büyütülmüştür. Hücre canlılıkları MTT testi ile belirlenmiştir. Hücrelere belirlenen konsantrasyonlarda ilaç 48 saat boyunca uygulanmıştır. İlaç uygulanan hücrelerden DNA fragmentasyon protokolüne göre DNA izole edilmiş ve DNA fragmentleri %2 lik agaroz jelde görüntülenmiştir.

Gallik asit, tekamen ve IC₅₀ değerlerinin) ¼ oranları alınarak uygulanan kombine terapi için belirlenen IC₅₀ değerleri sırasıyla 250 µM, 75 µM ve 62,5/18,75 µM; hücre canlılıkları sırasıyla %48,29, %49,96 ve %50,103 olarak bulunmuştur. Apoptoz uyarılmasının belirteci olan DNA fragmentasyonunun 48 saatlik kombine ilaç uygulaması ile arttığı belirlenmiştir.

Bu sonuçlar ilaçların kombine uygulanması ile hücre ölümü apoptozun uyarıldığını göstermektedir. Bu çalışma gallik asit ve tekamenin kombine uygulaması ile apoptotik yolağın incelenmesi için öncü bir çalışma olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: GALLİK ASİT, TEKAMEN, APOPTOZ, MEME KANSERİ

P-019 - SPORADİK KOLOREKTAL KANSERDE GLOBAL MİRNA VE MRNA İFADE PROFİLLERİNİN ENTEGRASYONU

Edibe Ece ABACI¹, Namood-e SAHAR², Nevin BELDER³, Berna SAVAŞ⁴, Arzu ENSARİ⁵, Ayhan KUZU⁶, Hilal ÖZDAĞ^{1, 1},

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, ²COMSATS Üniversitesi Bilgi Teknolojileri Enstitüsü, ³Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik, ⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Kolorektal karsinogenez (KRK), dünyada onlarca yıldır çalışılmasına rağmen yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Bu hastalığın heterojen doğası sebebiyle, hastalığın teşhis, prognoz ve tedavisine yönelik mevcut biyobelirteçlere ek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Hastalığın heterojen yapısını ortaya çıkarmak üzere bugüne dek kapsamlı birçok araştırmada kolorektal kanserin genomik, transkriptomik ve proteomik profillemesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, KRK'larda daha önceden yapılmış olan global miRNA araştırmalarının ham verilerini meta-analiz yöntemiyle değerlendirilip daha önce kendi KRK örneklem grubumuzdan elde ettiğimiz transkriptom profili ile entegrasyonu sonucunda KRK gelişimi ve patogenezinde etkin miRNA'ların tespiti amaçlanmıştır.

E-MTAB-7, E-GEOD-35834 (Affymetrix), GSE35982 ve E-MTAB-813 (Agilent) veri setlerini içeren GEO ve ArrayExpress veri tabanlarından alınan 78 kolorektal tümör ve 62 normal kolorektal mukoza örneğine ait ham veri kullanılarak analiz edildi. Ham veriler BRB-ArrayTools programı kullanılarak normalize edildi ve miRNA'ların farklı ekspresyonları, $p \leq 0.05$ ve fold change ≥ 1.5 değerleri kullanılarak belirlendi. Doğrulanmış hedefleri tanımlamak için miRTarBase ve miRWalk2.0 veri tabanları kullanıldı. Önceki çalışmamızda elde edilen transkriptomik profil ile entegrasyon sonucunda meta-analiz ile belirlenen dört miRNA (hsa-miR-182, hsa-miR-183, hsa-miR-145, hsa-miR-195) kanser ilişkili yolaklarda bulunma olasılıkları yüksek olduğundan, qPCR analizleri için seçildi. Bu miRNA'ların ifade seviyeleri önceki çalışmamızda analiz edilen KRK doku örneklerinde (n=20 eşli tümör kontrol örnekleri) kullanılarak qPCR yöntemi ile ölçüldü. İstatistiksel analizler $\ln(2^{-\Delta\Delta CT})$ ifade değeri dönüşümü ve t-test kullanılarak yapıldı.

Analizler sonrasında 30 miRNA'nın yüksek seviyede, 13 miRNA'nın ise düşük seviyede ifade olduğu bulundu. Bu miRNA'ların olası hedefleri özellikle β -katenin, Phosphoinositol-3Kinase ve Transforming growth factor- β gibi kansere bağlı yollara ait olduğu belirlendi. Ayrıca hedef genlerin hücre döngüsü, hücre farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesi ile ilgili kümelerde önemli ölçüde zenginleştiği tespit edildi. miR-182-5p ve 183-5p ifade seviyelerinin, hem meta-veri analizlerinde hem de QRT-PCR analizlerinde arttığı, miR-145-5p ve miR-195-5p ifade seviyelerinin ise azaldığı tespit edildi.

Elde edilen veriler, değişen miRNA ekspresyon profilinin, hem tümör baskılayıcılar hem de onkojenler gibi kanserle ilişkili genlerin anormal bir şekilde düzenlenmesinde güçlü bir rol oynadığını doğrulamaktadır. Burada ayrıca dikkat çeken bir husus miR-195-5p ve miR-145-5p

ifade profilleri arasındaki yüksek korelasyondur ki bu durum kolorektal karsinogenezde daha üstte (önceki bir aşamada) olası ortak bir regülasyon mekanizmasını işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: SPORADİK KOLOREKTAL KANSER, MİRNA, EPİGENETİK, FFPE, META-ANALİZ

P-020 - TEK YUMURTA ÜÇÜZLERİNDE (TRİPLET) BRCA2 PATOJENİK GENOTİPİ VE MEME KANSERİ FENOTİPİ DİSKORDANSI

**Neslihan DÜZKALE TEKER¹, Nilnur EYERCİ², Ömür Berna Çakmak Öksüzoğlu³,
Olca Kandemir³,**

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, ²Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, ³Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

BRCA1 ve BRCA2 ilişkili herediter meme ve over kanseri; tüm ırk ve etnik popülasyonlarda ailesel meme ve over kanserlerinin en sık nedenidir. BRCA2 patojenik varyantı taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %38-%84'dir. Bu çalışmada, BRCA2 geni splice bölgesine ait patojenik varyantın ilk kez tek yumurta üçüzü olan kardeşlerde tanımlanması ve öneminin tartışılması amaçlandı.

44 yaşında merkezimize başvuran hastamıza 30 yaşında invaziv duktal meme karsinomu tanısı konulmuştur. Üçüzkız kardeşlerden biri 44 yaşında aynı tanıyı almış diğer kız kardeşte ise herhangi bir malignite tespit edilememiştir. Hastanın pedigr analizinde, babasında pankreas kanseri, halasında akciğer kanseri tanısı aldığı bilgisi bulunmaktadır.

Bu çalışmada, meme kanseri tanısı alan hastadan BRCA1 VE BRCA2 gen analizi Sanger sekanslama yöntemi ile çalışıldı. Hastanın BRCA2 geninin intron 13 bölgesinde missense değişime neden olan c.7008-1G>C patojenik varyantı görülmüştür. Üçüz kardeşlerden diğer ikisinde de aynı değişim saptanmıştır. Üçüzlerin tek yumurta üçüzü olduğu, yapılan kimerizm analizi ile doğrulandı. Ailede etkilenmesi muhtemel kişilerin ko-segregasyon analizleri gerçekleştirilerek ilgili patojenik bölgenin genotiplendirilmesi yapıldı.

BRCA2 c.7008-1G>C patojenik değişimi daha önce literatürde tanımlanmamış ve tek yumurta üçüzü olan bireylerde ilk kez bizim vakamızda gözlemlenmiştir. Hastalarımızda meme kanseri genotip fenotip diskordansının görülmüş olması; bireylerin yaşadığı çevre ve yaşam tarzı gibi faktörlerin, genetik değişimin klinik sonuçlarına olan katkısını düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: TEK YUMURTA ÜÇÜZÜ, BRCA2, PATOJENİK VARYANT, MEME KANSERİ

**P-021 - TNFRSF11A GENİ VARYASYONLARININ BRCA1 VE/VEYA BRCA2
MUTASYONU SAPTANAN HASTALARDA, MEME KANSERİ GELİŞİM RİSKİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Kader ÖZDEMİR¹, Hakan GÜRKAN¹, Hilmi TOZKIR¹, Selma DEMİR¹, Engin ATLI¹,
Damla EKER¹, Emine İkbal ATLI¹, Sinem YALÇINTEPE¹,**

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı EDİRNE,

Çalışmamızda, BRCA1 veya BRCA2 patojenik varyasyon taşıyıcısı meme kanserli olgularda, TNFRSF11A geni rs9646629, rs4485469, rs34739845, rs4941129, rs17069904, rs884205 tek nükleotid polimorfizmlerinin meme kanseri gelişim riski üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya BRCA1 veya BRCA2 patojenik varyasyon saptanan 23 hasta ve BRCA1 veya BRCA2 patojenik varyasyon saptanmayan 28 hasta, kontrol grubu olarak da 55 sağlıklı kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda periferik venöz kandan genomik DNA izolasyonları yapılarak, kullanılan kitin protokolüne uygun olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle, tek nükleotid polimorfizmleri için allelik diskriminasyon yapılarak genotipler belirlendi.

Yapılan analizler sonucunda TNFRSF11A geni rs9646629, rs4485469, rs34739845, rs4941129, rs17069904, rs884205 tek nükleotid polimorfizmleri ile BRCA1 veya BRCA2 patojenik varyasyon taşıyıcısı meme kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Genetik çalışma sonuçları arasındaki farklılıklar populasyonlar arasındaki etnik farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Bu bağlamda BRCA1/2 mutasyonu nedeni ile oluşan meme kanserinin etyolojisinde TNFRSF11A varyasyonlarının bir rolünün olabileceğinin, örneklem sayısının artırılarak Türkiye’de farklı merkezlerde yapılacak yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği öngörülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: TNFRSF11A, MEME KANSERİ, BRCA1, BRCA2, TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMİ

P-022 - ADLİ AMAÇLI YAŞ TAHMİNİNDE EPİGENETİK YAKLAŞIM

SÜKRİYE KARADAYI¹, BEYTULLAH KARADAYI²,

¹ALTINBAŞ ÜNİVERSİTESİ, ²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA,

Bu çalışmada epigenetik alanındaki son gelişmelerin ortaya konulması ve epigenetik temelli gerçekleştirilen yaş tahminlerinin adli amaçlı kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Adli Bilimlerde genetik analizlerin kullanımı 1980'lerin sonunda RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) analizleri ile başladı. Daha sonra Alec Jeffrey, insanlar arasındaki genetik farklılıkları ortaya koyan moleküler genetik bir teknik olan STR (Kısa Ardışık Tekrar) dizileri ile adli alanda çalışmaya başladı. STR (Kısa Ardışık Tekrarlar) lokuslarının adli bilimlerde kullanımı ile şüpheli ve mağdura ait DNA parmak izi oluşturulmaya başlandı. Ancak, STR çalışmaları çok yüksek bir ayırım gücüne sahip olmasına rağmen, her türlü adli vakanın çözümünde kullanılamamaktadır. Adli bilimlerde, degrade olmuş ve az miktardaki her türlü örnekten (kan, saç, svap) SNP (Tek Nükleotid Polimorfizmleri) yöntemi ile DNA çalışmak mümkündür. Moleküler genetik gelişmelerle birlikte, adli vaka çözümünde, bilinmeyen bir örneğin saç, göz ve cilt rengi ile coğrafi alt yapısının tespitini de sağlayan SNP analizleri de zamanla kullanılmaya başlanmıştır.

Epigenetik mekanizmalar üzerinde yapılan son çalışmalar ile DNA metilasyonunun adli amaçlı yaş tahmini için vaka çözümünde kullanılabileceği anlaşılmıştır. Farklı metodolojik yaklaşımlar ile bugüne kadar test edilen DNA metilasyon belirteçleri (CpG bölgeleri) kullanılarak $\pm 3-4$ yaş tahmin doğruluğunda sonuçlar elde edilmiştir. Böylelikle adli bilimlerde genetik ve epigenetik çalışmaların ilerlemesi ile kanıt örneklerinin DNA'sından fenotipik özellikler tahmin edilmeye başlanmıştır. DNA baz dizilerinin aynı olmasından dolayı tek yumurta ikizlerinin adli olgu çözümleri için ayırt edilmesi adli bilimlerin en sıkıntılı konularından biridir. Monozigotik ikizlerde DNA metilasyon düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; yaşamın erken dönemlerinde ikizler arasında hemen hemen hiç fark yok iken, 28 yaşın üzerindeki ikizler arasında belirgin farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda adli bilimlerde yaş tahmini için; DNA metilasyon düzeyleri ile biyolojik yaş arasında doğrusal korelasyon bulunan yeni çoklu CpG bölgelerinin keşfi yaş tahminlerindeki hata oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır.

**P-023 - CERS5 (SERAMİD SENTAZ 5) GENİ SUSTURULMASI SONUCUNDA
ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDEKİ GEN VE PROTEİN ANLATIM
DEĞİŞİMLERİNİN ENDOTEL HÜCRELERİNDE ARAŞTIRILMASI**

**Aybike Sena ÖZUYNUK¹, Filiz GÜÇLÜ-GEYİK¹, Pınar KÖSEOĞLU¹, Nihan
ERGİNEL-ÜNALTUNA¹, Neslihan ÇOBAN¹,**

¹Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik,

Sfingomyelin yolağında ikincil mesajcı olarak görev yapan seramid, de novo olarak seramid sentaz ile sentezlenir veya sfingomyelinaz aracılığı ile sfingomyelinlerden üretilir. De novo seramid sentezinde görevli olan CERS5 (LASS5) geninin AMPK ile dolaylı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. AMPK geninin, düzenlediği genler üzerinden ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıklarda koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmada, LASS5 ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

HUVEC'de (human umbilical vein endothelial cells) CERS5 genine özgü siRNA kullanılarak, genin susturulmasının ardından CERS5, AMPK ve AMPK'nın hedef genlerinin hücre gen ekspresyon seviyeleri incelenmiştir. Devamında kültür ortamına AMPK inhibitörü (Compound C) ve aktivatörü (AICAR) eklenerek, AMPK aktivitesinin CERS5 gen ekspresyonuna etkileri araştırılmıştır. Ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi için kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve western blot yöntemleri kullanılmıştır.

CERS5 geninin susturulmasının, HUVEC'de AMPK hedef genlerinin ekspresyon seviyelerinin değişmesine sebep olduğu gözlemlenmiştir. AMPK aktivatörü olan AICAR'ın kültür ortamına eklendiği ve CERS5 geninin siRNA aracılığı ile susturulduğu durumlarda eNOS ve KLF2 ekspresyon seviyelerindeki artış kantitatif RT-PZR ve western blot yöntemleri ile gösterilmiştir. Compound C eklenen kültür koşulları kantitatif RT-PZR ile incelendiğinde eNOS ve KLF2 hücre gen ekspresyon seviyelerinde azalma görülmüştür.

Bu çalışmada ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen AMPK geninin ve AMPK hedef genlerinin hücre gen ekspresyon ve protein seviyelerinin CERS5 geninin susturulmasına bağlı olarak değişiklik gösterdiği ve bu genin ateroskleroz patogenezinde rol oynuyor olabileceği bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: CERS5, AMPK, ATEROSKLEROZ, SİRNA, WESTERN BLOT

P-024 - COMPUTATIONAL MODELLING APPROACHES AS A POTENTIAL PLATFORM TO UNDERSTAND THE MOLECULAR GENETICS ASSOCIATION BETWEEN PARKINSON'S AND GAUCHER DISEASES.

Thirumal KUMAR¹, Hend AL DOUS², Zainab AL MAHGOUB², Geroge DOSS¹, Hatem ZAYED²,

¹VIT, ²QU,

To computationally characterize the shared mutations between Gaucher disease (GD) and Parkinson's disease (PD)

We used different in silico tools and molecular dynamics, in silico tools for both pathogenicity and stability of the GBA protein enzyme shared mutations between PD and GD

We found that the L444P is the most damaging shared mutation

The GBA mutations that were reported to be associated with the development of PD (L444P, N370S, K198 T, T369M, V394L, R496H, and E326K). The L444P mutation was found to be highly pathogenic and was possessed destabilizing properties compared to the other mutations. The structural analysis and molecular dynamics approach were utilized to compare most frequent deleterious mutations N370S and L444P with the mild mutation E326K. The structural analysis showed that the E326K and N370S mutations are least pathogenic that were positioned in the alpha helix region of the protein, whereas the pathogenic L444P mutation was positioned in the starting point of the beta-sheet. This positioning of L444P mutation might be the reason for the potential pathogenicity of the mutation. Finally, molecular dynamics simulations demonstrated a higher deviation and fluctuation with a lower number of intramolecular hydrogen bonds and compactness in the L444P mutant protein. These computational findings were supported with the previously published in vitro and in vivo data, emphasizing the usefulness of computational tools in variants interpretation. This suggests that the mutation L444P could be a potential target for therapeutic development for patients with GD and PD. This study will shed light on the structural and functional role of GD mutations that are involved in PD pathogenesis.

KEYWORDS: GAUCHER'S DISEASE; L444P; N370S; PARKINSON DISEASE; VARIANT CLASSIFICATION

**P-025 - DENEYSEL OTOİMMÜN MİYASTENİA GRAVİS FARE MODELİNDE
İNFLAMAZOM KOMPLEKSLERİNİN EKSPRESYON SEVİYESİ**

**Burçak VURAL¹, Erdem TÜZÜN², Vuslat YILMAZ², Canan Aysel ULUSOY², Ceyda
Nur BALTACI¹,**

¹İstanbul Üniversitesi-Genetik Anabilim Dalı-DETAE, ²İstanbul Üniversitesi-Sinirbilim
Anabilim Dalı-DETAE,

Myasthenia gravis (MG) anormal kas zayıflığı, çabuk yorulma ile seyreden ve nikotinic asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen anti-asetilkolin reseptör (AChR) antikoru ve reseptör hasarı oluşumu ile karakterize otoimmün nöromusküler bir hastalıktır. AChR'ye karşı gelişen antikorlar, kompleman aracılığı ile postsnaptik membran harabiyeti ve antikorların çapraz bağlanması yolu ile reseptörleri azalttığı bilinmekte, ancak otoimmün yanıtın nasıl başladığı bilinmemektedir. Hastalığın güncel tedavisi ise semptomları gidermeye yönelik olup, düşük yan etki profilili ve daha spesifik etki mekanizmalı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada, inflamazom kompleksinde yer alan genler ile hastalıktaki inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

C57BL/6 fareler MG hastalığına özgü antijen olarak torpedo AChR ve adjuvan olarak Freund's Complete Adjuvant(CFA) ile birer ay ara ile üç defa immünize edilerek deneysel otoimmün Myasthenia Gravis (DOMG) oluşturuldu. İmmünizasyon önce kuyruk kanı alındı ve serumda AChR'ye karşı gelişen total IgG düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi. Lenf nodu hücreleri izole edilerek caspase-1, NLRP3, IL-1B, P2X7R ve Akt-1 gen ekspresyonu seviyeleri RT-PCR ile belirlendi.

Farelerin kas zaafı, klinik skorlama, asma ve motor aktivite testleri ile değerlendirildi. Serum anti-AChR Ig izotip seviyeleri ELISA ile belirlendi. Serumda AChR'ye karşı antikor geliştiren fareler hasta grubuna dahil edildi. DOMG grubundaki fareler, CFA ile immünize edilen kontrol grubu fareleri ile kıyaslandığında caspase-1, NLRP3 ve P2X7R gen ekspresyonlarında artma, Akt-1 de ise azalma gözlemlendi. Buna karşılık IL-1B'da DOMG grubundaki artış anlamlı idi (p=0,01). Serum antikor düzeyleri ve gen ekspresyon seviyeleri arasında ise korelasyon saptanmadı.

Gen ekspresyonunda anlamlılığa ulaşmayan farklılıklar çalışmaya dahil edilen fare sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Ancak özellikle IL-1B ekspresyon düzeyindeki anlamlı artış inflamasyon yanıtının önemine işaret etmektedir. Bu çalışmanın, inflamazom komplekslerinin MG patogenezindeki önemini belirlenmesine olanak sağlayacağı ve inflamazom temelli tedavi yöntemlerinin saptanmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: MİYASTENİA GRAVİS, İNFLAMAZOM, DOMG

P-026 - DETERMINATION OF IL-28B POLYMORPHISM AND IL-28B SERUM LEVELS IN TURKISH PATIENTS WITH HEPATITIS B AND HEPATITIS C

Zeynep KOÇ¹, Esra TUĞ², Işıl FİDAN¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,

It is important to determine the factors that lead to chronicity in hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection so that we can take measures to prevent chronic infection. In this study, we aimed to investigate the frequency of Interleukin-28B (IL-28B) rs12979860, rs8099917 and rs12980275 single nucleotide polymorphisms (SNP) and to detect IL-28B serum levels among Turkish patients with HBV and HCV infection

KEYWORDS: IL-28B POLYMORPHISM, HEPATITIS B, HEPATITIS C

**P-027 - DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN AKUT İSKEMİK İNMEDE
SERUM TOTAL ANTİOKSİDAN AND TOTAL OKSİDAN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Zeliha YILDIRIM¹, Hülya ÇİÇEK¹, Maksat YAZJANOV¹, Sırma GEYİK¹,

¹Gaziantep Üniversitesi,

Çeşitli faktörlere bağlı olarak doku hasarı sırasında oluşan serbest radikaller, organizmada tüm organ ve dokular için tehlikeli olan oksidatif stres oluşturur. Serbest radikaller, nükleik asit, lipid ve DNA'da değişikliklere, protein ve hücre yapısının bozulmasına ve enzim tepkilerinin değişmesine neden olur. Total Antioksidan Durumun (TAS) ve Toplam Oksidatif Durumun (TOS) belirlenmesi, oksidatif hasarı ve serbest radikallere karşı vücudun savunmasını anlamak için yararlı belirteçlerdir. Bazı çalışmalar oksidatif stresin inme ve diyabet ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın amacı akut iskemik inmede oksidatif-antioksidatif durumun araştırılmasıdır.

Bu vaka-kontrol çalışmasına yaşamlarında ilk kez inme geçiren 50 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 birey dahil edildi 50 inme hastası kendi içinde 27 diyabetik ve 23 non-diyabetik olarak iki gruba ayrıldı. Serum TAS ve TOS seviyeleri ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Serum TAS değerleri diyabetik inmeli olgularda 1.68 ± 0.29 mmol / l, diyabetik olmayan inme olgularında 1.72 ± 0.33 mmol / l ve kontrol grubunda 2.04 ± 0.22 mmol / l olarak ölçüldü ($p < 0.01$). Serum TOS değerleri diyabetik inme olgularında 33.08 ± 20.95 mmol / l, diyabetik olmayan inme olgularında 23.98 ± 18.34 mmol / l ve kontrol grubunda 9.26 ± 4.17 mmol / l olarak ölçüldü ($p < 0.01$). İskemik inme geçiren hastalarla kontroller karşılaştırıldığında Serum TAS düzeyleri seviyeleri iskemik inme geçiren hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak düşük ve TOS düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca diyabetik hastalar diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük TAS düzeylerine ve daha yüksek TOS seviyelerine sahipti ($p < 0.01$).

İskemik inme geçiren hastalarda, kanıtlanmış bir risk faktörü olan diabetes mellitus ve oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada diyabetik iskemik inmeli hastaların oksidatif strese diyabetik olmayan iskemik inmeli hastalara göre daha fazla maruz kalma riski olduğu sonucuna varılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM, TOTAL OKSİDAN DURUM, İSKEMİK İNME, OKSİDATİF STRES, DİABETES MELLİTUS

**P-028 - FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA (FMS) MTHFR GEN
POLİMORFİZMİNİN HASTALIK AİLE ÖYKÜSÜ İLE BİRLİKTELİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Köksal DEVECİ¹, Hülya DEVECİ², Dd³,

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, TOKAT, ²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD, TOKAT,

Fibromiyalji sendromu (FMS); etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, uyku problemleri, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktaların saptandığı, spesifik laboratuvar bulgunun olmadığı bir klinik tablodur. Hastalığa yol açan nedenler multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde; çevresel, immünolojik, travmatik, hormonal faktörler, santral ve periferik sensitizasyon FMS oluşumunu tetiklemektedir. FMS aile öyküsü olanlarda daha fazla görülmektedir. Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'nin →T (Timin)'ye değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Biz çalışmamızda, aile öyküsü olan FMS lu hastalarda klinik durumları ile birlikte MTHFR enzimi gen polimorfizminin (C677T) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmaya FMS tanısı konan 50 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 35 birey dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin MTHFR C677T polimorfizmi real time- PCR yöntemi ile bakılıp homozigot mutant, heterozigot mutant ve homozigot normal olarak 3 gruba ayrıldı. Hasta grubun klinik değerlendirmesinde Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS), Back depresyon ölçeği (BDÖ), hassas nokta sayısı, SF-36 ve fibromiyalji etki sorgulaması (FES) kullanıldı.

Hasta grubundaki bireylerin 15 (%30) deaile öyküsü vardı. Aile öyküsü olan hastaların 7(%46,7)'de heterozigot mutant, 6(%40) 'da homozigot mutant, 2 (%13)'de homozigot normal genotip vardı (p<0.05). Aile öyküsü olmayan 35 (%70) hastada, 14(%40)'de heterozigot mutant, 5(%14,3) 'da homozigot mutant, 16 (%45,7)'de homozigot normal genotip vardı (p<0.05). Kontrol grubundaki bireylerin 10 (%31,3)'da heterozigot mutant, 22 (%68,8) 'de homozigot normal genotip vardı (p>0.05). Kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde homozigot mutant genotip bulunamadı. Heterozigot mutant hasta grubu bireylerin hassas nokta sayısı, VAS ağrı, BDÖ,FES ve SF-36 değerlerini diğer genotipik grupların değerleri ile karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir farklılık bulamadık (p>0.05).

Çalışmamızın sonuçları bize FMS' lu bireylerde, hastalık aile öyküsü olanlarda MTHR C677T homozigot mutant genotipinin daha sık görüldüğünü fakat bu genotipin hastalığın kilnik durumuyla ilişkili olmadığını gösterdi.

**ANAHTARKEİMELER:FİBROMİYALJİSENDROMU,METİLENTETRAHİDROFOLA
TREDÜKTAZ, POLİMORFİZM**

P-029 - GENETİK VE GENOMİK SAĞLIK HİZMETLERİNDE HEMŞİRELERİN ROLÜ

HAMZA MALİK OKUYAN¹, CANAN BİRİMOĞLU OKUYAN¹,

¹HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ,

Genetik, genomik ve farmakogenomik alanındaki gelişmeler Kansere, Marfan sendromu, Orak Hücre Anemisi gibi genetik hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. İnsan genom projesinin 2003 yılında tamamlanmasından sonra hemşirelerin genetik bilgiyi anlama ihtiyacı giderek daha fazla ilgi çekti ve günümüzde, genetik hemşireliğin tüm yönlerinin bir parçası haline geldi. Bu çalışma genetik ve genomik sağlık bakımında hemşirelerin potansiyel rolüne odaklanmaktadır.

Genetik ve genomik sağlık hizmetlerinde hemşireliğin potansiyel rolü üzerine bir PUBMED literatür taraması yaptık.

Kanser ve Kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların tedavisinin farmakogenomik alanındaki son gelişmeler genetik bağlantıya vurgu yapmaktadır. Bu nedenle, güncel tedavilerde anormalliklerin genetik yönü hedeflenmektedir. Ayrıca, hemşireler hastaların bakım ve tedavilerinde büyük bir etkiye sahip olduklarından onların genetik faktörlerden etkilenen tedavi koşulları hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Hemşireler bir genetik mutasyona spesifik tedavi konusunda hastalara veya hasta yakınlarına eğitim verdiklerinde tedaviye katkı sağlayabilirler. Bu uygulamanın bir örneği olarak, Marfan sendromu FBN1 geninin mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Hemşireler, bir hastanın bu sendromu hakkındaki bilgisini değerlendirerek ve kalıtım paterni ile tedavi planını açıklayarak genetik yeterliliklerini gösterebilir. Genetik testlerin geliştirilmesi ve ilaçların genetik değişiklikleri hedeflemesi gibi durumlar kritik bakım hemşirelerini hasta ve hasta yakınlarıyla genetik ve genomik hakkında bilgileri paylaşmasını zorunlu kılmaktadır. Bu aynı zamanda, hemşirelerin eğitimci gibi işlev görerek hastaların tedavi planının arkasındaki genetik bilimi anlamalarına yardımcı olur.

Sonuç olarak, kritik bakım hemşireliğinde genetik gitgide daha önemli hale gelmektedir. Hastalığın tedavisi, tanımlanması ve önlenmesinde en iyi uygulamaları sağlayabilmek için genetik ve genomik alanında tüm hemşirelerin yetiştirilmesi önemli bir ihtiyaçtır.

ANAHTAR KELİMELEER: GENETİK, GENOMİK, HEMŞİRELİK

P-030 - KİTİN MOLEKÜLÜ TESTOSTERON VE PROGESTERON VARLIĞINDA KORYOALLANTOİK MEMBRAN MODELİNDE ANJİYOGENEZİ ARTTIRIR

Ezgi İrem SAĞLAM¹, İlayda Ceren KUTLU¹, Orhan Erdem HABERAL¹, Mehmet YÜKSEKKAYA¹, Özgür KILIÇARSLAN², Şefik GÜRAN²,

¹Başkent Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendislik Programı, ANKARA-TÜRKİYE, ²SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. ANKARA-TÜRKİYE,

Anjiyogenez daha önce var olan damarlara yeni kan damarı oluşturma sürecidir. Erişkinlerde anjiyogenez sadece patolojik durumlarda aktiflenir. Kitin doku mühendisliği çalışmalarında doku iskelesi (scaffold) teknolojisinde kullanılan organik bir moleküldür. Testosteron ve progesteron gibi büyüme hormonları doku iskelesi yapımında anjiyogenezi arttırmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde kitin/testosteron/progesteronun anjiyogenik rolü ile ilgili makale yoktur. Bu çalışmada kitinin olası anjiyogenik rolü bulunmaya çalışılmıştır.

Çalışmada kullanılan kitin laboratuvarımızda karides kabuklarından elde edilmiştir. Kitin/testosteron/progesteronun anjiyogenik etkisi piliç embriyo koryoallantoik membran (CAM) modelinde araştırılmıştır. Bu amaçla altı farklı çalışma grubu oluşturulmuştur (kontrol grubu-Grup 1, testosteron uygulanan grup-Grup 2, progesteron uygulanan grup-Grup 3, kitin/testosteron uygulanan grup-Grup 4, kitin/progesteron uygulanan grup-Grup 5, kitin/testosteron/progesteron uygulanan grup-Grup 6). Çalışmamızda hormonlar farklı konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Tüm çalışma gruplarında “anjiyogenez farklanma sonuçlarının toplamı” (total differentiation score of angiogenesis-TDSA) saptanarak seçilen moleküllerin anjiyogenik rolü bulunmuştur. Bu işlemlerde Knighton' ın protokolü uygulanmıştır.

TDSA değerleri testostere uygulanan grupta 6 ± 0.1 , progesteron uygulanan grupta 5 ± 0.2 , kitin/testosteron uygulanan grupta 7 ± 0.1 , kitin/progesteron uygulanan grupta 5 ± 0.1 , kitin/testosteron/progesteron uygulanan grupta 7 ± 0.1 olarak bulunmuştur. Tüm çalışma gruplarında saptanan TDSA değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuçlar kitinin testosteron ve progesteron varlığında anjiyogenik rolünü ortaya koymaktadır ($p<0.05$).

Sonuçlarımız testosteron ve progesteron ile beraber kitinin anjiyogenezi arttırıcı rolünü desteklemektedir. Kitin, testosteron ve progesteron beraberce doku iskelesi teknolojisinde kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: KİTİN, TESTOSTERON, PROGESTERON, KOROALLANTOİK MEMBRAN, ANJİYOGENEZ.

P-031 - KORONER ARTER HASTALARINDA VDBP, VDR MUTASYONLARININ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN STENT TROMBOZU OLUŞUMUNA ETKİSİ

Deniz KIRAC¹, Aysun ERDEM², Hazal GEZMİŞ³, Kemal YEŞİLÇİMEN², Elif Çiğdem ALTUNOK⁴, Turgay İSBİR¹,

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye, ²Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye, ³Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.İstanbul, Türkiye, ⁴Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD., İstanbul, Türkiye,

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu iskemi veya plak rüptürü görülebilen ve endotelial fonksiyon bozukluğuyla yakından ilişkili olduğu bilinen oldukça yaygın bir hastalıktır. Bazı KAH hastalarında stent takılmasını takiben stent trombozu gözleendiği tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği ve D vitamini metabolizması ile ilişkili genlerdeki bazı mutasyonların birçok hastalık ile ilişkili olduğu belirlendiğinden ST oluşumunda da aynı faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada KAH hastalarında stent takılmasını takiben ST oluşumuna etki ettiği düşünülen D vitamini seviyesi, vitamin D reseptörü (VDR), vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) gen mutasyonları ve diğer risk faktörleri ile ST oluşumu arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya stent takılan 73 KAH hastası dahil edilmiştir. ST gözlenen 37 kişi hasta grubunu, tromboz gözlenmeyen 36 kişi ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastalardan alınan kanlardan DNA izolasyonu yapılmıştır. Vitamin D reseptör (VDR) genindeki rs2228570 ve rs1544410 mutasyonları ile vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) genindeki rs4588 ve rs7041 mutasyonları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile incelenmiştir. D vitamini, lipid seviyeleri vb. gibi biyokimyasal analizler uygun kitler kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubunda VDBP genindeki rs4588 mutasyonunu homozigot ya da heterozigot olarak taşıyan bireylerin sayısı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,027). Hasta grubunda D vitamini düzeyi ve hemoglobin seviyesi anlamlı düzeyde düşük; D vitamini eksikliği olması durumu, C reaktif protein seviyesi, sigara içme hikayesi, hipertansiyon olması durumu ve KAH olma hikayesi ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Ek olarak diyabet hastalığı olan bireylerde VDR genindeki rs1544410 mutasyonunun olması durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,035). Hb1Ac ile rs1544410 mutasyonu arasında da genotip dağılımları açısından anlamlılıklar tespit edilmiştir (p<0,05).

D vitamini metabolizmasında görev alan VDBP genindeki rs4588 mutasyonunun, bireylerdeki D vitamini eksikliğinin ve diğer bazı risk faktörlerinin, ST oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: KAH, STENT TROMBOZU, VDR, VDBP, D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

P-032 - KRONİK VENÖZ YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN KAN DOLAŞIMINDAKİ MİRNA İFADE DÜZEYLERİ

Esra KAYNAK¹, Cenk Eray YILDIZ², Nadir AYGUTALP³, Evrim KÖMÜRCÜ-BAYRAK¹,

¹İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ². İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ³Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye,

Giriş ve Amaç: Kronik venöz yetersizlik (KVY), alt ekstremitelerde venlerinde patolojik kapak yetersizliği veya venöz tıkanıklık nedeniyle venöz hipertansiyona bağlı gelişen, kramp, kaşıntı, deri değişiklikleri, venöz ülser gibi çeşitli semptomları bulunan yaygın bir sağlık problemidir. Kapakların disfonksiyonunda, damarda reflü gerçekleşir ve bu venöz hipertansiyona neden olan venöz basıncı artırır. KVY patogenezi mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalarda endotel hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve büyük safen venlerinde, damar tekrar düzenlenmesi, kolajen metabolizması, matris metalloproteinazların regülasyonunda rol oynayan çeşitli aday miRNA'lar belirlenmiştir. Bu çalışmada, KVY tanısı olan hastaların antekübital ven ve variköz safen venlerinden alınan kan örnekleri arasında karşılaştırma yapılarak, inflamasyon yanıt oluşumunda ve düzenlenmesinde etkili olan miR-155 ve miR-146a'nın ifade düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: KVY tanılı, orta ve ciddi semptomları olan, yaş ortalaması 45,5±10,6 yıl arasında 22 erkek hastadan, antekübital ven ve variköz safen ven içerisinden periferik kan örnekleri alındı. Kontrol grubu oluşturmak için yaş ortalaması 43 ±13,5 olan 5 sağlıklı erkekte antekübital venden kan alındı. Tam kandan izole edilen uygun kalite ve miktardaki total RNA'lerden cDNA sentezlendikten sonra aday miRNA'ların, LC480 cihazında kantitatif eş-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ile ifade düzeyleri belirlendi. İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı.

Bulgular: Variköz safen venden alınan kan ile antekübital venden alınan kandaki miR-155 ve miR-146a ifade düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu belirlendi (sırasıyla, p=0,028 ve p=0,087). Variköz kanda antekübital kana göre miR155 için değişim de miR146a için 1,9 kat ifade düzeyinde artış olduğu tespit edildi. miR-155'nin ifade düzeyleri, kontrolde ort:1,56±1,11 iken antekübital kanda ort: 21,83±28,22 ve variköz kanda ortalama değişim katsayısı 23,68±43,16 olarak bulundu. miR-146a ifade düzeyleri ise, kontrolde ort: 1,34±1,20 antekübital kanda ort: 18,89±33,95 ve variköz kanda ort: 35,25±109,43 olarak sınırda anlamlılık olduğu bulundu. Hasta örnekleri arasında miRNA'ların ifade düzeylerinde belirgin farklılıklar gözlemlendiği için vaka sayısının artırılarak subgrup analizlerinin yapılması planlandı.

Sonuç: İnflamatuvar yanıtların oluşması ve düzenlenmesinde rol alan miRNA'lar, KVY etyopatogenezinde ve venöz kapak disfonksiyonunda lokal etki gösterebilirler.

ANAHTAR KELİMELER: KRONİK VENÖZ YETERSİZLİK, VARİKÖZ VEN, MİKORNA, EKSPRESYON DÜZEYİ

P-033 - MENOPOZ OLGULARINDAKİ SICAK BASMASININ EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Rasime KALKAN¹, Muhammed A ALTARDA¹, Özgür TOSUN¹, Pınar TULAY¹,

¹Yakın Doğu Üniversitesi,

Menopozal geçiş döneminde östrojen hormonunun seviyesinin azalması beraberinde bir takım hormonal ve fizyolojik değişiklikleri de getirmektedir. Sıcak basması, östrojen düzeyindeki azalma ve Luteinize Hormon'un (LH) aniden yükselmesiyle birlikte, vücut yüzeyinde ısı artışının olmasıdır. Literatürde sıcak basması ile RANKL ekspresyonunun ilişkisi fare deneyleri ile gösterilmiştir. Bu çalışmada mevcut literatür bilgisi ile ilk kez, RANKL ve FSHR promotor metilasyonlarının menopoz dönemindeki sıcak basması arasında ilişki olup olmadığı araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamıza 35 post-menopoz ve 30 pre-menopoz olgu dahil edilmiş olup DNA izolasyonu sonrası bisülfid modifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Modifiye örnekler daha sonra RANKL ve FSHR promotor metilasyonları belirlenmesi için MS-HRM yöntemi ile analiz edilmiştir. Birbirleri ile olan ilişkileri Pearson Ki-kare, Fisher Kesin Ki Kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir ($p < 0.05$).

Menopoz grubunun yaş ortalaması $56,7 \pm 4,9$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $33,5 \pm 6,9$ olarak saptanmıştır. RANKL geni toplam 16 post-menopozlu olguda metile, 19 olguda ise unmetile olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 10 olguda metile 20 olguda unmetile olarak saptanmıştır. İki grup arasında metilasyon açısından önemli bir istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). RANKL geni metile olan 16 post-menopozal olgunun 12'sinde (%75) sıcak basması şikâyeti bulunmaktadır. RANKL geni unmetile olan 19 olgunun ise 7 tanesinde (%36,8) sıcak basması şikâyeti bildirilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p = 0.024$). FSHR geni toplam 18 post-menopozlu olguda metile, 17 olguda ise unmetile olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 20 olguda metile 10 olguda unmetile olarak saptanmıştır. İki grup arasında metilasyon açısından önemli bir istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). FSHR geni metile olan 18 post-menopozal olgunun 13'ünde (%75) sıcak basması şikâyeti bulunmaktadır. FSHR geni unmetile olan 17 olgunun ise 6 tanesinde (%35,3) sıcak basması şikâyeti bildirilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p = 0.028$).

Literatürde RANKL ekspresyonunun menopoz dönemindeki termoregülasyon ile ilişkili olabileceğini bildiren fare deneyleri olup yine tek bir makalede homozigot Arg170Gly mutasyonunun ateş yanıtında dengesizlik ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Menopoz döneminde FSH miktarındaki dalgalanmanın bu dönemdeki sıcak basması ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir yine FSHR genindeki polimorfizm ve mutasyonların menstrüal siklusun süresi, over yetmezliği ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Bu noktada çalışmamız RANKL ve FSHR genlerinin epigenetik değişikliklerinin termoregülasyon üzerindeki etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışma olma özelliğindedir.

ANAHTAR KELİMELER: FSHR, RANKL, MENOPOZ, ATEŞ BASMASI, EPİGENETİK

P-034 - OSTEOARTRİT'TE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

HAMZA MALİK OKUYAN¹

¹HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ,

Osteoartrit (OA) en yaygın eklem hastalığıdır ve yaşlı popülasyonda fiziksel özür lülüğün önde gelen nedenidir. OA eklem kıkırdağında dejenerasyon, sinoviyal inflamasyon ve subkondral kemikte anormal değışikliklerle karakterizedir. OA muazzam bir sosyoekonomik yüke neden olmaktadır ve onun etiyo lojisi tam olarak anlaşıl amamıştır. Yeni terapötik hedeflerin veya biyobelirteçlerin tanımlanması için OA patofizyolojisinin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. OA genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. OA ile ilişkili spesifik genlerin ekspresyonu DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kodlamayan RNA'lar dahil olmak üzere epigenetik mekanizmalar ile düzenlenmektedir. Bu çalışma, OA patogenezi ile ilişkili genlerin epigenetik mekanizmalarına odaklanmaktadır.

OA'da epigenetik mekanizmalar ile ilgili orijinal makaleleri araştırmak için PUBMED literatür taraması yapıldı.

Yakın zamanda, epigenetik çalışmalar yeni OA araştırma alanı olarak gelişmiştir. Obezite, yaş, cinsiyet, yaralanma gibi OA ilişkili risk faktörleri epigenetik mekanizmaları tetiklemektedir. Bu durum eklem kıkırdağında transkripsiyon faktörlerinin (SOX9, Nfat1), kollajelerin (COL2A1, COL9A1), sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α) ve matriks proteinazların (MMP13, ADAMTS4) anormal gen ekspresyonuna yol açabilir. OA spesifik bu genlerin anormal ekspresyonu eklem dokularında (Kıkırdak, Sinoviyum, Subkondral kemik) anabolik ve katabolik dengeyi bozar. Sonuçta, eklem homeostazı bozulur ve OA önemli bulgusu olarak kıkırdak dejenerasyonu meydana gelir.

OA patogenezi ile ilişkili epigenetik çalışmalardaki son gelişmeler OA gelişiminin altında yatan hücre sel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca, bu çalışmalar OA tedavisi için yeni potansiyel ilaçların veya stratejilerin geliştirilmesini teşvik edecektir.

ANAHTAR KELİME LER: OSTEOARTRİT, EPİGENETİK, DÜZENLEME

P-035 - VDBP, VDR VARYASYONLARI VE D VİTAMİNİ METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ DİĞER FAKTÖRLER TİP 1 DİYABET HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR

Deniz KIRAC¹, Ceyda DİNÇER YAZAN², Hazal GEZMİŞ³, Ali YAMAN⁴, Goncagül HAKLAR⁴, Önder ŞİRİKÇİ⁴, Elif Çiğdem ALTUNOK⁵, Oğuzhan DEYNELİ²,

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye, ²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD., İstanbul, Türkiye, ³Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.İstanbul, Türkiye, ⁴Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD., İstanbul, Türkiye, ⁵Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD., İstanbul, Türkiye,

Tıp 1 diyabet (T1DM) pankreatik beta hücrelerinin progresif hasarı sonucunda oluşan insüline bağımlı otoimmün bir hastalıktır. T1DM'nin oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etki gösterdiği bilinmektedir. T1DM ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör ise D vitamini eksikliğidir. Bu çalışmada D vitamini metabolizması ile ilişkili olan vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ve vitamin D reseptör (VDR) genlerindeki mutasyonlar, D vitamini eksikliği ve diğer bazı risk faktörleri ile T1DM arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

55 T1DM hastası ve 40 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. VDR genindeki FokI (rs2228570) ve BsmI (rs1544410) varyasyonları ile VDBP genindeki rs4588 ve rs7041 varyasyonları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) ile incelenmiştir. Sonuçlar istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

T1DM hastalarında glukoz, HbA1c, tiroid uyarıcı hormon (TSH), yüksek 25[OH]D, serbest D vitamini, kalsiyum, albumin, log25[OH]D, retinopati, mikroalbuminüri değerinin 30 mg/gün'den fazla olması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ek olarak T1DM hastalarında FokI'in C alleli ile istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olduğu belirlenmiştir. Risk faktörleri ile mutasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde VDBP, serbest D vitamini ve biyoaktif D vitamini düzeyleri ile VDBP genindeki rs7041 varyasyonu; HDL seviyesi ile VDR genindeki rs2228570 varyasyonu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç olarak VDBP, VDR varyasyonları ve D vitamini metabolizması ile ilişkili diğer faktörler tip 1 diyabet hastalığı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. T1DM ile ilişkili genotip-fenotip korelasyonunun ortaya çıkartılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalarla daha güvenilir sonuçların alınması gerektiği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: TİP 1 DİYABET, D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ, VDR, VDBP, GZ-PZR

P-036 - MULTİPLE FETAL ANOMALİLERİ OLAN PRENATAL TANILI MOZAİK BİR İ(20)(Q10) OLGUSU

ÜMMET ABUR¹, ÖMER SALİH AKAR¹, MİĞRACI TOSUN², ENGİN ALTUNDAĞ¹, METHİYE GÖNÜL OĞUR¹,

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD,

İzokromozom 20q 20. kromozomun kısa kolunun kaybı ve iki uzun kolun birleşmesiyle oluşur. Prenatal dönemde genellikle plasentaya sınırlı mosaisizm şeklinde görülür ve nadiren anomalilerle birlikte seyreder. Literatürde prenatal dönemde anomalileri olan çok az sayıda mozaik i(20q) olgusu tanımlanmıştır. Bu olgularda klinik heterojenite olmakla birlikte diafram hernisi, ventriküler dilatasyon, anoftalmi, fasyal dismorfizm, skalp skarları, retrobulber kistler, torakal vertebrada segmentasyon bozuklukları, tek umblikal arter, artrogriposis ve clubfoot tanımlanmıştır. Biz burada FUSG anomalileri olan prenatal tanılı nadir bir i(20q) olgusu sunuyoruz.

21 yaşındaki anne, ilk gebeliğinde F-USG'de kistik higroma ve İTT'de trizomi 18 riski 1/50 olması endikasyonu ile amniosentez yapılması üzerine başvurdu. 22+3 haftalık detaylı F-USG'de kısa boyun, kistik higroma, hiperekojen barsak, alt torakal hemivertebrada, sol izomerizm ve komplet AVSD gözlemlendi. Ayrıca vena cava inferior izlenemedi ve mide orta hatta doğru itilmişti. Tek umblikal arter vardı.

Amniyosentez sitogenetik analizinde fetüste iki ayrı kültürde mozaik 46,XY[6]/46,XY,i(20)(q10)[34] saptandı. Hem kültüre edilmemiş hem de kültüre edilmiş amniyon hücreleri ile yapılan FISH analizleri ile de i(20q) mozaisizmi doğrulandı. Hasta ve eşinden yapılan karyotip analizi normaldi. Hastaya kordosentez önerildi ancak hasta kabul etmedi ve gebeliğin devamını istedi. 34 haftalıkken dış merkezde doğan bebeğin 1 ay yoğun bakımda yatıp, excitus olduğu öğrenildi.

Prenatal dönemde saptanan i(20)(q10) mozaisizmi çok nadir görülmektedir. Hastaların çoğu plasental mosaisizmden (pseudomosaik) kaynaklanmakta, herhangi bir anomali tespit edilememekte ve normal olarak doğmaktadır. Sadece gerçek mozaik nadir olgularda fetal anomaliler saptanmıştır. Bizim olgumuzda da görülen kistik higroma, torakal hemivertebrada ve tek umblikal arter i(20q) da iyi tanımlanan anomalilerdendir. Ancak olgumuzda daha önce literatürde tanımlanmamış olan kalp anomalisi ve sol izomerizm olması dikkat çekiciydi. Prenatal dönemde saptanan mozaik i(20)(q10) konusunda dikkatli olunmalı plasental mosaisizmden ayırt edilmeli ve FUSG ile anomaliler açısından takip edilmelidir. Bu olgularda kordosentez veya tekrar amniosentez önerilmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: MULTİPLE FETAL ANOMALİ, İZOKROMOZOM 20Q, SOL İZOMERİZM

P-037 - PRENATAL DÖNEMDE SAPTANAN 48,XXYY SENDROMLU OLGU

Esra TUĞ¹, Halis ÖZDEMİR², Hilal Esmanur YILDIZ¹, Deniz KARÇAALTINCABA²,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum AD,

Fetal ultrasonografide (USG) tek umbilikal arter saptanması ve maternal anksiyete varlığı nedeniyle 19 hafta 3 günlük gebeye (G3P1A1) amniyosentez yapıldıktan sonra direkt amniyon hücre preparasyonunun Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde cinsiyet kromozomlarına ait anöloid sinyal tespit edildi.

Amniyositlerin uzun dönem doku kültürü sonrasında yapılan konvansiyonel sitogenetik analizde belirlenen 48,XXYY karyotipi ile de FISH sonucu teyit edildi. Sendrom hakkında bilgi ve genetik danışmanlık verilen aile beklenen ağır nöropsikiyatrik bulgular nedeniyle gebeliğin terminasyonunu istedi.

Yenidoğanda 1/18.000-50.000 sıklıkla görülen 48,XXYY sendromu, spesifik fetal USG bulguları olmaması nedeniyle nadiren prenatal dönemde tanı almaktadır. Nonspesifik minör dismorfik bulguların yanı sıra konjenital kalp defektleri ve iskelet anomalilerinin de eşlik edebildiği bu sendrom geçmişte Klinefelter sendromunun varyantı olarak benimsenmiş olmakla birlikte, günümüzde anksiyete, agresivite, ağır mental retardasyon ve daha uzun boylu olmaları ile Klinefelter sendromundan ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Literatürde bugüne kadar dört prenatal olgu tanımlanmış olup, anöloidiler açısından spesifik bulgusu olmayan fetüslerde minör USG bulguları varlığında prenatal tanı endikasyonunun gözden geçirilmesi olgumuzun sunumu açısından değerli olduğunu göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: 48,XXYY SENDROMU; PRENATAL TANI; TEK UMBİLİKAL ARTER

P-038 - SPERMATOGONYAL KÖK HÜCRE BELİRTECİ OLAN ITGA6'NIN SPERMATOGENEZ DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

O.SENA AYDOS¹, YUNUS YUKSELTEN², ASUMAN SUNGUROGLU¹, KAAAN AYDOS³,

¹ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ AD, ²Y GEN BİYOTEKNOLOJİ ARGE DAN VE SAĞ.HİZ. LD. ŞTİ, ³ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ UROLOJİ AD,

İntegrinler kalsiyum bağımlı hücre-hücre ve hücre-matriks interaksiyonunu sağlayan yüzey membran reseptörleri olarak görev yapan ekstraselüler matriks ile intraselüler ortam arasında integrasyonu sağlayan hücre yüzey glikoproteinleridir. Spermatogonyal kök hücre (SKH)'lerin bazal laminanın lamininine bağlantısı, SKH yüzeyinde bulunan glikoprotein reseptörleri (integrinler) ile gerçekleşir. İntegrin α 6 (ITGA6) ve integrin β 1 (ITGB1) reseptörlerinin, laminine bağlandığı bilinmektedir. Bu reseptörlerin hücrelerin çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ve migrasyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, spermatogenez sürecindeki etkisini incelemek üzere spermatogenez defekti olan non-obstruktif azoospermi (NOA) tanısı almış bireylerin testis dokusunda, spermatogonyal kök hücre belirteci olan ITGA6'nın ekspresyonunu hem gen hem de protein düzeyinde incelemeyi amaçladık

Gen ekspresyonları ve protein ifadeleri sırasıyla qPCR ve Western blot analizleri ile değerlendirildi. NOA grubu hipospermatogenez (HS), maturasyon arresti (MA) ve Sertoli Cell Only sendromu (SCO) olmak üzere 3 alt grup içermekte idi. Tüm hasta grupları kontrol (OA n=10) grubuna göre kıyaslandı.

ITGA6 gen ifadesi HS (n=20) ve MA (n=20) grubunda sırasıyla 0.65 ± 0.15 ve 0.22 ± 0.03 kat azaldığı gösterildi ($p < 0.05$). SCO grubunda (n=20) ITGA6 gen ifadesinin 1.67 ± 0.37 kat arttığı gösterildi. ITGA6 protein ifadesi HP grubunda (n=5) 0.70 ± 0.18 kat azalırken, MA (n=5) ve SCO (n=5) grubunda 2.18 ± 0.87 ($p < 0.05$) ve 1.21 ± 0.11 , ($p > 0.05$) kat arttığı tespit edildi.

Birçok çalışmada ITGA6 bir yüzey belirteci olarak insan spermatogonia purifikasyonunda kullanılmaktadır. Sonuçlarımız, ITGA6 geninin NOA'lı hastalarda farklı ifade edildiğini gösterdi ve ITGA6 genindeki anlamlı düşüklüğün, sıkı bağlantı dinamiklerini etkilemesi sonucu spermatogenez defektleri ile ilişkili olabileceği, bunun yanında anlamlı artışların ise ITGB1/ITGA6 kompleksi sonucu hücrelerde NF-KB ve caspase-3 bağımlı apoptoz yolağının aktivasyonu ile germ hücre ölümleri aracılığıyla germ hücre aplazilerine neden olabileceğini düşündürdü. Hasta sayılarının artırılarak protein ifade seviyelerine bakılması planlandı. Elde edilen sonuçlar spermatogenez defektlerinin nedenlerinin anlaşılmasına ve spermatogonyal kök hücre tedavilerinin geliştirilmesinde yardımcı olabilme kapasitesine sahiptir.

ANAHTAR KELİMELEER: SPERMATOGONYAL KÖK HÜCRE, ITGA6, NON-OBSTRUKTIF AZOOSPERMI, ERKEK İNFERTİLİTESİ

P-039 - TEKRARLAYAN FETAL KAYIPLI, 46,XX,t(2;6)(Q33;P25) KARYOTİPLİ BİR OLGU VE ONUN TROMBOFİLİ PANELİ

Hüseyin YÜCE¹, Recep ERÖZ², Betül TURAN³, Mustafa DOĞAN⁴,

¹DDüzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ³Üzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ⁴Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya,

Kromozomal translokasyonlar spontan gebelik kayıpları ve anomalili çocuk doğumu açısından önemli bir yer işgal etmektedir. Trombofili sıklığı TFK (tekrarlayan fetal kayıp) görülen ailelerde %60'lara kadar çıkabilmektedir. TFK ve gebelik komplikasyonları riski; kromozomal anomaliler, trombofilik bozukluklar ve antifosfolipid antikolar nedeniyle gelişen plasental vasküler tromboz tarafından önemli oranda artmaktadır. Olgumuzun periferik kan hücre kültüründen elde edilen elde edilen metafaz plaklarında kromozom analizi yapıldı. Yine olgumuzda Real Time PCR yöntemiyle faktör V leiden, Faktör II (G20210A), (MTHFR) (C677T), (MTHFR) (A1298C) mutasyonları ve RFLP yöntemi ile PAI(4G/5G) ve Faktör V Cambridge (G1091C) mutasyonları taranmıştır.

29 yaşında, ailesinde abortus öyküsü olan kadın olgumuz 3 kez gebe kalmış ve 3 adet intrauterin fetal ex yaşamıştır. Üç gebeliği de 7 haftalık iken kaybedilmiştir.

Olguya yapılan antikardiyolipin ve lupus antikoagülan taraması negatif saptandı. Karyotip analizinde eşi 46,XY, kendisi 46,XX,t(2;6)(q33;p25) karyotipe sahip olup trombofili panelinde PAI 4G/5G, FVLeiden G1691A ve MTHFR A1298C heterozigot olarak sonuçlandı. Üçüncü abortus materyalinden konvansiyonel sitogenetik analiz yapılması planlandı.

Tromboz risk faktörleri ve dengeli translokasyon taşıyıcılığı habitüel abortuslarda oldukça önemli bir yer almaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: KROMOZOMAL TRANSLOKASYON, TEKRARLAYAN FETAL KAYIP, TROMBOFİLİ PANELİ

P-040 - TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLGULARINDA KROMOZOM ANOMALİLERİNİN SIKLIĞI

Umut Arda BAYRAKTAR¹, Zerrin YILMAZ ÇELİK¹, Feride İffet ŞAHİN¹,

¹BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ/TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

İlk üç aylık gebelik dönemi içinde tekrarlayan düşük öyküsü olan olgularımızda konvansiyonel sitogenetik yöntemle belirlenen kromozom bozukluklarının sıklığının belirlenmesi.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü Genetik Hastalıklar Tanı Merkezine 2007-2017 yılları arasında tekrarlayan düşük öyküsü ile başvuran 1638 erkek 1786 kadın toplam 3424 olgunun sitogenetik sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların 1409'ü çiftti, 229 erkek ve 377 kadın olgu tek olarak başvuruda bulunmuştu. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması 34.21±5.81 kadınların yaş ortalaması 31.26±5.66 idi. 3424 bireyin 64'ünde (%1.87) kromozom anomalisi saptandı. Kadınlar tek başına değerlendirildiğinde 1786 kadının 39'unda (%2.18) sitogenetik anomali vardı. Erkeklerde ise bu oran daha düşüktü (%1.52). En sık görülen sitogenetik değişiklik her iki cinste de resiprokal translokasyondur (%50). Translokasyona en sık uğrayan kromozom 1. kromozomdu (%17.18). Erkeklerde %12 oranında fazladan izodisentrik(idic) kromozom varlığı saptanırken, kadınlarda bir hastada disentrik (9) olduğu, idic kromozom saptanmadığı belirlendi. İki kadın olguda, iki (kromozom 1 ve 21) ve üç (kromozom 7, 8 ve 12) kromozomu içeren 4 kırık sonucu oluşmuş dengeli kompleks kromozomal yeniden düzenlenme olduğu saptandı. Bu olgulardan birinin babadan aktarıldığı görüldü. Her iki grupta da 3.(kadın olguda) ve 12. (erkek olguda) kromozomları içeren inversiyon vardı. Derivatif X kromozomu [der(X)t(X;Y)(p22;p11)SR Y-) taşıyıcısı bir kadın hastanın tanı sonrasında sağlıklı bir bebeğinin olduğu görüldü. Bebeğin karyotipi de normaldi.

Kadın veya erkekte, dengeli kromozom bozukluğu taşıyıcılığına bağlı oluşan dengesiz gametler önemli ölçüde gebelik kaybına neden olmaktadır. Kromozomlarda oluşan yeniden düzenlenmelere bağlı gamet olasılıkları teorik olarak bilinmesine rağmen ampirik riskler beklenenden farklı olabilmektedir. Bu nedenle tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftler genetik danışma ile bilgilendirilmeli ve sitogenetik analiz için yönlendirilmelidir. Anomali saptanan çiftlerin takibi, benzer kromozom bozukluklarını taşıyan bireylere ait risklerin daha doğru belirlenmesi açısından önemli bir veri oluşturabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: TEKRARLI GEBELİK KAYBI, KROMOZOMAL ANOMALİ

P-041 - 1. KROMOZOMDA ARRAY-CGH ANALİZİ SONUCUNDA SAPTANAN KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN FENOTİP İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Emine İkbal ATLI¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na 2015-2018 yılları arasında başvuran ve farklı endikasyonlarla periferik kan ve amniyosentez materyalinden arrayCGH analizi yapılan 605 hasta arasından "1.kromozoma ait farklı genomik büyüklüklerde kopya sayısı değişiklikleri saptanan" olguların derlemesidir.

Bu çalışmaya prenatal USG'de anomal bulgular saptanan hamileler ve dismorfik bulguları olan hastalar (ebeveynleri ile birlikte) dahil edilmiştir. Hastaların klinik bulguları dâhilinde olgulara karyotip analizleri yapılmıştır. Değerlendirilen karyotipler sonucunda hastaların klinikleri ile ilişkilendirilebilecek kopya sayısı değişikliklerinin tespiti için SNP+CNV array (single nucleotide polymorphism,copy number variation) yöntemi kullanılmıştır. Bu teknikte kullanılan mikrodizin çipleri DNA dizileri arasındaki tek nükleotid farklılıklarına özgün problemlerin düzenlenmesi ile oluşturulmuştur. SNP arrayler, polimorfik alele özgün prob kullanılarak hazırlandığından kopya sayısı değişikliklerini saptamanın yanı sıra genotipleme ve UPD tespitine de olanak sağlamaktadır. Array temelli yöntemler konvensiyonel sitogenetik yöntemlerden ve FISH analizlerinden daha yüksek çözünürlükte analiz olanağı sağlamaktadır. Bazı merkezlerde kromozomal anomalilerin tespitinde ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Hastalarımızın array uygulamalarında SurePrint G3 4x180K Human Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), ve slayt taramalarında Agilent Feature Extraction software kullanılmıştır. Elde edilen datalar human genome reference sequence hg19 ile karşılaştırma yapılarak analiz edilmiştir.

Farklı klinik tablolarla polikliniğimize başvuran tüm hastalarda (605 hasta) ArrayCGH analizleri sonucunda 13 hastada 1.kromozomun p ve q kollarına ait farklı büyüklüklerde kopya sayısı değişiklikleri saptanmıştır

ANAHTAR KELİMELER: KROMOZOM, ARRAY-CGH, FENOTİP, DİSMORFOLOJİ

P-042 - 15Q11.2 MİKRODELESYONU OLAN BİR OLGU: NÖRAL HASTALIKLARA YATKINLIK LOKUSUNU YORUMLAMA

Sule ALTINER¹, Alper Han ÇEBİ²,

¹Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,

15. kromozomun uzun kolunun proksimali segmental duplikasyonlar açısından zengindir ve bu bölgede beş kırılma noktası tanımlanmıştır. 15q11.2 mikrodelesyonu (OMIM#615656) birinci ve ikinci kırılma noktaları arasında bulunmaktadır. Del15q11.2 nörogelişimsel bozukluklara risk yaratan kopya sayısı değişikliklerinden biridir. Ayrıca, bazı hastalarda kliniğe konjenital kalp hastalıkları ve obezitenin de eşlik ettiği gösterilmiştir. Delesyon sıklıkla fenotipik olarak normal olan ebeveynden aktarılır. Penetrans azlığı ve ekspresyon farklılığı del15q11.2 için karakteristiktir. Fenotipik çeşitlilik genetik danışmanlık sürecinde güçlük yaratır (Vanlerberghe et al., 2015; Wolf et al., 2013). Bu sunumun amacı nöral hastalıklara yatkınlık bölgelerini yorumlama ve genetik danışmanlık süreçlerini del15q11.2 saptanan bir vaka üzerinden tartışmaktır.

Orta düzey entelektüel yetersizlik ve obezitesi nedeniyle 8 yaşındaki bir hastada genetik etiyoloji araştırıldı.

Prader Willi-Angelman Sendromu bölgesi metilasyon paterni normal iken, microarray analizi ile (Affymetrix CytoScan 750K) kromozom 15q11.2 bölgesinde 908 kb'lık kayıp saptandı. Ebeveynlere detaylı genetik danışmanlık verildi. Aynı bölgenin RT-PCR ile doğrulanması ve daha sonra ebeveynlerde microarray analizi planlandı.

Del15q11.2 nöral hastalıklara yatkınlık bölgesi, yani çeşitli nörogelişimsel bozukluklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Fenotipik çeşitlilik genetik danışmanlık sürecinde güçlük yaratmaktadır. Çeşitli genetik ve çevresel faktörler olasılıkla daha ağır fenotiplerle ilişkilidir. Detaylı öz ve soy geçmişi, kalıtım kalıbı yorumlama sürecinde yardımcı olabilmektedir. Del15q11.2 tanımlanan hastalara ait ileri genetik incelemeler bu durumdaki bilinmezleri azaltacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: DEL15Q11.2, BP1-BP2, NÖRAL HASTALIKLARA YATKINLIK LOKUSU, YORUMLAMA, GENETİK DANIŞMANLIK

P-043 - 16P13.11 BÖLGESİ KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN KLİNİK BULGULARI

Naz GÜLERAY¹, Sümevra OĞUZ¹, Gizem ÜREL DEMİR², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

16. kromozom; non-alelik homolog rekombinasyon sonrası tekrarlayan genomik yeniden düzenlemelere neden olan düşük kopya sayısı bölgeleri içermektedir. 16p13.11 delesyonları epilepsi ve kognitif bozukluklarla ilişkiliyken bu bölge duplikasyonları otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, zihinsel yetersizlik ve şizofreni benzeri nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla karakterizedir. 16p13.11 duplikasyonlarında ayrıca eklem hipermobilitesi, kraniosinostoz ve polidaktili benzeri iskelet sistemi bulguları ve kardiyak bulgular da görülebilir. Bu çalışmada çeşitli klinik bulgular gösteren 16p13.11 duplikasyonuna sahip beş hasta ve 16p13.11 delesyonu saptanan iki hasta sunulmuştur.

Hastaların yaş aralıkları 5 yaş 5 ay ve 31 yaş arasında değişmekte olup hastaların altısı erkek, biri kızdır (Ortanca yaş: 7.5 yaş). Tüm hastalar değişen derecelerde nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bulgular göstermiştir. Hastalarda ortak dismorfik bulgu bulunmamakla birlikte hastalarda ayrı ayrı brakisefali, mikrosefali, geniş ve yüksek alın, frontotemporal kellik, hipotelorizm, sinofris, antevort kulak, kulak lobülünde crease, tubuler burun, bülböz burun ucu, belirgin burun köprüsü, uzun filtrum, mikrognati, belirgin çene ve ön iki dişin belirginliği izlenmiştir. Eşlik eden anomaliler değerlendirildiğinde duplikasyon saptanan bir hastada üriner sistem dilatasyonu, yaşı daha büyük olan iki duplikasyon hastasında ve delesyon saptanan hastaların bir tanesinde de skolyoz görülmüştür. Ayrıca duplikasyon saptanan iki hastada dirençli epilepsi gözlenirken duplikasyon saptanan diğer üç hastada da santral sinir sistemi anomalileri görülmüştür. Delesyon saptanan iki hastanın birinde Asperger sendromu, hırçınlık ve dil alanında gelişim geriliği gözlenirken delesyon saptanan diğer hastada global gelişme geriliği, hiperaktivite ve stereotipik hareketler izlenmiştir.

Hastalar kopya sayısı değişiklikleri açısından Affymetrix Optima Microarray kullanılarak değerlendirilmiş ve analiz sonucunda 16p13.11 bölgesinde birbirleri ile ortak alanlar içeren farklı büyüklüklerde kopya sayısı değişiklikleri saptanmıştır. Hastalarda saptanan kopya sayısı değişikliklerinin büyüklükleri 521 kb ve 1.929 kb arasında değişkenlik göstermiştir. Üç hastanın klinik olarak etkilenmemiş anne-babasından da analiz gerçekleştirilmiş ve hem paternal hem de maternal kalıtım saptanmıştır.

Bu çalışma 16p13.11 bölgesinde görülen kopya sayısı değişikliklerinin geniş bir klinik spektrumda görülebileceğini desteklemektedir. Ayrıca bu bölge kopya sayısı değişikliklerinde hastalarda hem nörogelişimsel hem de iskelet sistemi bulguları görülmesi nedeniyle pleiotropik etkiden bahsedilebilir. Bununla birlikte 16p13.11 kopya sayısı değişikliği görülen hastaların izleminde skolyoz açısından değerlendirilme önerilir. Ek olarak epilepsinin sadece duplikasyon

saptanan hastalarda olduğu görülmüştür. Ancak bu bulgunun 16p13.11 bölgesinde görülen tüm kopya sayısı değişikliklerine genellenebilir olmadığı düşünölmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: 16P13.11 KOPYA SAYISI DEğİŞİKLİKLERİ, GELİŞME GERİLİğİ, PLEİTROPİ, SKOLYOZ

P-044 - 18Q DELESYON SENDROMLU BİR OLGU SUNUMU

Aydeniz AYDIN GUMUS¹, Esra ÇOLAK¹, Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹, Muzaffer POLAT², Betül ERSOY³, Fethi Sırrı ÇAM¹,

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, ³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

18q delesyon sendromu, kromozom 18'in uzun kolunun distal ucunun bir kısmının kaybına bağlı olarak, 40.000 yenidoğanda meydana gelen bir bozukluktur. Sendromun bulguları, eksik alanın büyüklüğüne ve ilgili genlere göre değişir. Sendrom kalıtım paterninin otozomal dominant olduğu düşünülmektedir, fakat çoğu delesyon de novo'dur. Genellikle hastaların ebeveynleri asemptomatiktir, bazı ailelerde dengeli translokasyon gözlenebilir. Genel özellikler kısa boy, mental retardasyon, hipotoni, işitme problemi ve ayak deformiteleridir.

Epilepsi öyküsü, mental retardasyon ve fasiyal anomaliler nedeniyle bize başvuran 11 yaşında bir erkek hastada sitogenetik yöntemlerle karyotip testi yapıldı. İleri test olarak Array CGH analizi yapıldı.

Nörolojik muayenesinde ağır motor mental retardasyon, total işitme kaybı, hipotoni, davranış problemleri, göz teması güçlükleri ve 9 yaşında başlayan generalize tonik-klonik nöbet öyküsü dikkat çekiciydi. Kranial MR'ında bilateral oksipital boynuzun yakınında hiperintensiteler saptandı. Fizik muayenede, orta yüz hipoplazisi, derin yerleşimli gözler, yukarı eğimli palpebral fissürler, yüksek-geniş burun köprüsü, yarık damak-dudak deformiteleri, aşağı doğru ağız köşeleri, hipodonti, protuberant alt dudak, belirgin kulaklar, bilateral pes ekinus , ellerinin beşinci parmağının ve ayaklarının dördüncü, beşinci parmaklarının brakidaktilisi vardı. Hastanın TSH düzeyi yüksekti ve tiroid parankimi heterojen, psödonodüler, bezin konturları tiroid ultrasonografisinde düzensizdi. Aile öyküsünde akraba evliliği öyküsü yoktu. Hastada 46, XY, del18q21.3 (qter → q21.3) karyotipi ve Array CGH çalışmasında 18q21.33-q23 bölgesinde kayıp saptadık ve 21q22.3 bölgesinde kazanç elde ettik. Hastanın annesinin karyotipi 46,XX ve klinik bulguları olmayan babasının karyotipini 46, XY, t(18; 21)q21.3;q22.3) olarak tespit ettik.

Bu sonuç hastamızın bulgularını açıklamakta ve literatüre katkıda bulunmak amacıyla nadir görülen bir sendrom olarak sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: ZİHİNSEL, RETARDASYON, KROMOZOM, DELESYON, DENGELİ, TRANSLOKASYON

P-045 - 21Q21Q ROBERTSONIAN TRANSLOKASYONLU MOZAİK DOWN SENDROMU OLGUSU

Seda ACAR¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Emine GÖKTAŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Mozaiklik, bir organizmada ya da dokuda, tek bir zigottan kaynaklanan farklı genetik özellikteki hücrelerin bir arada bulunması durumudur. Embriyonel gelişimin herhangi bir aşamasında oluşan gen, genom ve kromozom mutasyonları sonucu mozaik durumlar meydana gelebilmektedir. Klasik Down sendromlarında tüm hücrelerde 21. kromozomun trizomisi gözlenirken mozaik Down sendromu olgularında trizomik ve normal sahalar birlikte görülmektedir. Bunun dışında akrosentrik kromozomlar arasında Robertsonian translokasyonlar nedeniyle Down sendromlarına rastlanırken çok az bir kısmında ise 21. kromozomun Robertsonian 21q21q translokasyonu sonucunda Down sendromu oluşmaktadır. Bu çalışmada kromozom analizi sonucunda çok nadir rastlanabilecek olan hem 21q21q translokasyonuna hem de mozaikliğe sahip yenidoğan bir vakanın incelenmesi amaçlanmıştır.

Down sendromu stigmalarıyla gelen 3 günlük kız hastanın el ve ayaklarında morluklar ve ekokardiyografisinde patent duktus arteriyozis ve küçük sekundum tipte atrial septal defekti tespit edildi. Elde simian çizgisi olmayan hastanın batın ultrasonografisinde bir anomali tespit edilmedi.

Hastadan alınan periferik kan örneği fitohemaglütininli medyuma ekildi. 72 saatlik kültür olarak 37°C'de etüvde bekletildi. 72 saat sonunda harvest işlemine alındı. GTL (Giemsa-tripsin-leishman) bantlama tekniğiyle kromozomlar boyandı ve hastanın periferik kandan kromozom analizi yapıldı. Hastadan elde edilen metafaz plaklarında 39 sahada 21q21q translokasyonu mevcut iken 11 sahada normal kromozom yapısı mevcut idi ve karyotipi 46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)[39]/46,XX[11] olarak raporlandı. Bunun üzerine hastanın anne ve babasından kromozom analizi yapılması planlanmış olup henüz örnekleri alınamamıştır.

Down sendromlarında mozaiklik görülme sıklığı yaklaşık %2 civarındadır. Mozaik Down sendromu vakalarının çoğunluğu erken embriyonik dönemde mitotik bölünme sırasında 21. kromozomlardan birinin kaybı ile oluşmaktadır ve trizomi 21'li hücrelerin oranına göre geniş bir fenotipik değişkenlik göstermektedir. Mozaik Down sendromu bulunan kişilerde bazı hücrelerde kromozom sayılarının normal olmasından dolayı Down sendromunun tipik özelliklerinin tümü görülmeyebilir. Zihinsel gerilik ve yetersizlik daha hafif düzeydedir. Bununla beraber Down sendromlarının yaklaşık %4'ü Robertsonian translokasyonlar sonucunda oluşurken bu olguların çok az bir yüzdesi 21q21q translokasyonları sonucunda görülmektedir. 21q21q translokasyonlarının taşıyıcı anne veya babadan geçmesi beklenirken bizim olgumuzda ailenin daha önce sağlıklı iki çocuğunun olması de novo olduğunu düşündürmektedir ve daha hafif Down sendromu stigmaları göstermesi beklenmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: DOWN SENDROMU, MOZAİSİZM, ROBERTSONIAN TRANSLOKASYON, 21Q21Q TRANSLOKASYON, SİTOGENETİK

**P-046 - 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNUN NADİR PREZENTASYONU:
CAYLER KARDİYO-FASYAL SENDROM**

İbrahim KAPLAN¹, Elifcan TAŞDELEN², Timur TUNCALI²,

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Ankara University Faculty Of Medicine Departmen Of Medical Genetics,

Cayler kardiyofasyal sendromu, ağlama esnasında oluşan asimetric yüz görünümü ve konjenital kalp hastalığı ile karakterize, 22q11.2 delesyon sendromunun nadir bir prezentasyonudur. Unilateral depresor angularis oris kasının hipoplazisi veya zayıflığı nedeniyle, ağlarken kontralateral ağız köşesinin aşağı hareketi asimetric yüz görünümüne neden olmaktadır. Tam prevalansı bilinmemekle beraber, nadir bir sendromdur. Yenidoğan döneminde asimetric yüz görünümü ve konjenital kalp hastalığı nedeniyle değerlendirilen ve FISH analizinde 22q11.2 delesyonu saptanan bir olguyu sunuyoruz.

Aralarında akrabalık bulunmayan ebeveynlerin birinci çocuğu olarak, miadında, normal spontan vajinal yolla 2580 gram ve 46 cm olarak dünyaya gelmiş erkek bebeğin pedigree incelemesinde benzer bir öykü saptanmamıştır. Prenatal öyküsünden, ayrıntılı ultrasonografik incelemede konjenital kalp hastalığı ve multikistik böbreği olduğu öğrenilmiştir. Yenidoğan döneminde kliniğimize, multipl konjenital anomali ve ağlarken oluşan asimetric yüz görünümü nedeniyle danışılmıştır. Uyku esnasında simetric yüz görünümü olan hastanın ağlarken ağızının sağ köşesinin aşağı kaymasıyla oluşan asimetrici mevcuttu. Abdominal ultrasonografide sağ böbreği multikistik displastik olarak saptanmış ve sakral ultrasonografide dermal sinus traktı görülmüştür.

Karyotip analizi normal olan olgunun yapılan FISH analizinde 22q11.2 delesyonu saptanmıştır. Klinik ve genetik inceleme bulguları ile birlikte Cayler kardiyofasyal sendromu tanısı konmuştur. Ebeveynlerinin genetik incelemesinde patoloji saptanmamıştır.

Asimetric yüz görünümü genellikle izole olarak izlenmektedir ancak bu olguda konjenital kalp hastalığı ile birlikte görülmektedir. Cayler kardiyofasyal sendromu, 22q11.2 delesyon sendromunun nadir prezentasyonudur. 22q11.2 delesyon sendromunda, ağlamakla oluşan asimetric yüz görünümü nadir görülen bulgulardandır; bu sebeple moleküler sitogenetik analiz atlanmakta ve hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Son olarak, kozmetik kaygılar açısından, asimetric yüz görünümü bu olgularda izole vakalarda da yapıldığı (kontralateral kasa botulinum A toksin enjeksiyonu, myektomi) gibi tedavi edilebilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: CAYLER SENDROMU, 22Q11.2 DELESYONU, ASİMETRİK YÜZ GÖRÜNÜMÜ, KONJENİTAL KALP HASTALIĞI

P-047 - 3P DELESYON SENDROMU VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ BİRLİKTELİĞİ

Tuğba AKIN DUMAN¹, Emine GÖKTAŞ², Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, ²Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

3p delesyon sendromu, 3p25-pter bölgesindeki delesyonların neden olduğu nadir görülen bir ardışık gen sendromudur. Delesyon gözlenen bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak klinik spektrum değişkenlik gösterebilmektedir. Karakteristik özellikleri düşük doğum ağırlığı, hipotoni, mental retardasyon, gelişme geriliği ve pitozis, mikrosefali, hipertelorizm, mikrognati gibi dismorfik yüz bulgularıdır. Görülebilen diğer özellikler arasında polidaktili, renal anomaliler, konjenital kalp defektleri, kulak anomalileri ve gastrointestinal sistem anomalileri sayılabilir. Burada konjenital hipotiroidisi olan 3p delesyon sendromlu bir hastanın bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4,5 yaşında erkek hasta anormal yüz görünümü ve mental motor retardasyon nedeniyle tıbbi genetik kliniğine refere edildi. Hastanın boyu 90 cm (-3,57 SDS), kilosu 14 kg (-1,55 SDS) ve baş çevresi 50 cm(-0,27 SDS) idi. Fizik muayenesinde pitozis, hipertelorizm, synofiriz, antevrteed nares, düşük kulaklar, bilateral el 5.parmaklarda klinodaktili ve pektus ekskavatum gözlemlendi. İşitme testi normal olan hastada beyin MR'da hafif atrofi, EKO'da ise ASD tespit edildi. Gelişim basamaklarında gerilik olan hastanın yeni yeni adım atmaya başladığı öğrenildi.

Hastaya yapılan kromozom analizi sonucu 46,XY,del(3)(p25) olarak raporlandı. Mikroarray çalışmasında ise 3p26.3p25.3 bölgesini kapsayan 10,234 kbp'lık kayıp gözlemlendi. Anne babasına kromozom analizi yapılamadı.

Nadir görülen 3p delesyon sendromuna sahip hastamızın bulguları sendromun karakteristik özellikleri ile uyumlu idi. Ancak bilgilerimize göre konjenital hipotiroidi ile birlikteliği daha önce yalnızca bir vakada bildirilmiştir. Klinik katkısı olabileceği düşüncesi ile vaka sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER: 3P DELESYON SENDROMU, KONJENİTAL ANOMALİ, HİPOTİROİDİ

P-048 - 45,X KARYOTİPLİ VE HÜCRELERİN %80'İNDE SRY BÖLGESİNDE DELESYON SAPTANAN ERKEK FENOTİPLİ BİR OLGU

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹, İlknur ARSLANOĞLU³,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, ³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Düzce,

45,X karyotipi boy kısalığı, gonadal disgenezi, renal ve kardiyovasküler anomaliler ile karakterize nadir görülen bir cinsel gelişim bozukluğudur. Klinik görünüş seksüel infantilizmli dişi fenotipinden, belirsiz genitallere veya hipospadiaslı erkek fenotipe kadar oldukça değişken olabilmektedir. Hastanın periferik kan hücre kültürden elde edilen metafaz plaklarında kromozom analizi ve interfaz/metefaz hücrelerinde SRY(Yp11.3) bölgesine spesifik FISH probuyla SRY FISH analizi yapıldı. Rutin biyokimyasal testler ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı.

Anne baba arasında akrabalık olmayan 11 aylık erkek hastamız miadında kilosu 3305 gr, boyu 50 cm olarak doğmuştur. Antenatal ultrasonografide kol ve bacak boyunun kısa olduğu söylenmiştir.

Şuanda kilosu 8,6 kg (16 p), boyu 67 cm (<3 p), fallus normal büyüklükte, her iki testis scrotumda olan hastanın boy kısalığı ve hipospadiyası vardı. İskelet grafilerinde herhangi bir anomali saptanmamakla birlikte, TFT, ACTH ve kortizol değerleri normal aralıktaydı. Karyotip analizi 45,X olarak tespit edildi. Pelvik ultrasonografide uterus-over uyumlu görünüm saptanmadı. SRY FISH analizinde incelenen hücrelerin (100 hücre) %80'inde SRY bölgesinde delesyon, %20'sinde SRY bölgesine ait sinyal iki adet olarak tespit edildi. Hastaya yapılan batin ultrasonografi ve ekokardiyografi normaldi.

Hastada olası artmış gonadal tümör gelişim riski nedeniyle klinik izlem planlandı. Boy kısalığı ve hipospadias bulgularına sahip erkek vakalarda SRY analizi yapılması önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: 45,X KARYOTİPİ, BOY KISALIĞI, GONADAL DİSGENEZİ

P-049 - 46,X,DER(X)(?)(6)/45,X(23) KARYOTİPİNE SAHİP PRİMER AMENORELİ BİR VAKA

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, İlknur ARSLANOĞLU², Hüseyin YÜCE¹, Mustafa DOĞAN³,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Düzce, ³Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya,

Turner sendromu çoğunlukla dişi cinsiyeti etkileyen, cinsiyet kromozomlarından birinin anoploidisi veya yapısal olarak değişmesiyle karakterize bir kromozom düzensizliğidir. Canlı doğan kız bebekler içindeki insidansı yaklaşık 2.500'de 1'dir. Fenotip; mozaizm durumuna, X kromozomunun eksilme oranına ve kromozomal yapısal düzensizliğin türüne göre oldukça değişkendir. Bu yazımızda 46,X,der(X)(?)(6)/45,X(23) karyotipli bir varyant Turner olgusu sunmayı amaçladık.

Olgumuz ilk kez 15 yaşında adet görememe nedeniyle başvurduğunda boyu 157,4 cm (25p), kilosu 58,90 kg(97p), BMI 23,9 idi. Fizik muayenede sekonder sex karakterleri tanner evre 1 ile, kemik yaşı 12 yaş ile uyumluydu. Görme ve işitme patolojisi yoktu.

Endokrin tetkiklerinde izole hipergonadotropik hipogonadizm tablosu gözlenen hastaya yapılan pelvik ultrasonografi ve alt abdomen manyetik rezonans görüntülemesinde her iki over normal pozisyonunda görüntülenemedi, uterus 30x14x6 mm boyutlarındaydı. Hastanın periferik kan hücre kültürden elde edilen metafaz plaklarında kromozom analizi yapıldı. Karyotip analizinde 46,X,der(X)(?)(6)/45,X(23) varyant turner sendromu saptandı. X kromozomuna ilişkin derivatif yapının kaynağının mikroarray yöntemi ile araştırılması planlandı. Ekokardiyografide biküspid aort kapağı ve hafif valvüler aort stenozu saptandı. Kemik mineral dansitometrisinde Z skoru:-2 saptandı. Estrodiol replasmanı ve D vitamini tedavisi altında yapılan takiplerde bir senede hastamız aşırı kilo aldı (BMI 30,5). Uyku apnesi nedeniyle adenoidektomi operasyonu oldu. Hastamız şuanda 18 yaşında olup kilosu 88,8 kg (>97 p), boyu 168,4 cm(82p), göğüs gelişimi ve pubik kıllanması tanner evre 5 ile uyumludur. Turner sendromunun stigmalarından kabul edilen kısa boy olgumuzda yoktur ancak osteopeni mevcuttur.

X kromozomunun kısa kolu üzerinde tanımlanan SHOX (Xp22.2) geni iskelet büyüme ve gelişmesi için önemlidir. Kromozomal bozukluklarla ilgili DNA kopya kazanım ve kayıplarını taramada mikroarray yöntemi önemli bir yer işgal etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: TURNER SENDROMU, KROMOZOMAMOZAİZM,PRİMER AMENORE

P-050 - 47,XYY SENDROMLU 5 İNFERTİL HASTANIN KLİNİK VE ENDOKRİN DEĞERLENDİRMESİ

**ÇAĞRI DOĞAN¹, ÖMER SALİH AKAR¹, ÜMMET ABUR¹, RAMAZAN AŞCI², SEZGİN GÜNEŞ³, ENGİN ALTUNDAĞ¹, METHİYE GÖNÜL OĞUR¹,
¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÜROLOJİ AD, ³ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ BİYOLOJİ AD,**

47,XYY sendromu erkek hastalarda fazladan bir Y kromozomu varlığı ile karakterize bir sendromdur ve Klinefelter sendromundan sonra en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisidir. İnsidansı 1/1,000 erkek'tir. Mayoz 2'deki nondisjunction sonucunda oluşur. Pek çok hasta geç yaşta tanı alır. Hastaların çoğunda fenotipik bir anomali görülmezken uzun boy ile birlikte davranış problemleri, hafif öğrenme güçlüğü, gecikmiş konuşma ve dil gelişimi görülür. Sperm üretimleri normalden azospermiye kadar değişken olabilir. Bu nedenle çocuk sahibi olmakta problemleri olabilir.

Biz burada 5 tane 47,XYY olgusunun klinik, laboratuvar ve genetik sonuçlarını sunmaktayız. 5 hastamız da infertilite endikasyonu ile başvurmuşlardı. Yaş ortalamaları 29.8 yıldır. Boyları ortalaması 180.2 cm (min-max: 176-185), kiloları ortalaması 93.4 kg (min-max: 78-125 kg), BKİ ortalaması ise 28.4 kg/cm² (min-max: 23.9-40.3) idi. Hastalarımızın sekonder seks karakterleri normaldi. Sağ ve sol testis ortalama boyutları 22 ve 21.6 ml idi (min-max: 14-25 ve 12-25 ml) ve bir hastamız dışında normal sınırlar içindeydi. 1 hastamızın FSH ve total testosteron sonuçlarına ulaşamadı. Diğer hastaların FSH ortalamaları 7.9 mU/ml (min-max: 1.3-19.8 mU/ml), LH ortalamaları 7.0 mIU/ml (min-max: 3.9-12.4 mU/ml), total testosteron ortalamaları 4.5 ng/ml (min-max: 3.5-6 ng/ml) idi ve normal sınırlardaydı. 5 hastamızın 3'ünde oligoastenoteratozoospermi, 2'sinde azospermi saptanmıştı. Tüm hastalarımızın karyotipi 47,XYY olarak saptandı. Y mikrodelsiyon analizlerinde delisyon saptanmadı. Ancak 2 hastamızın gebelik bilgilerine ulaşılabilmiş olup, iki hasta da IVF ile çocuk sahibi olmuşlardı. 1 hastamızda ise TESE ile sperm bulunmuş olup IVF denenmesi planlandı.

47,XYY'li hastalar normal spermiogramdan azospermiye kadar değişken spektrumda sperm anomalileri görülen uzun boylu bireylerdir. Çoğunda fenotipik bir anomali görülmez ve ileri yaşta tanı alırlar. Genellikle fertildirler. 47,XYY karyotipe rağmen pek çok hastada 23,X ve 23,Y spermiler oluşmaktadır. Ancak son yapılan çalışmalarda bu hastaların spermilerinin %37.2-37.8'inin anoploid olduğu ve bunların yarısının da cinsiyet kromozom anomalileri taşıdıkları gösterilmiştir. Mayotik eşleşmedeki hatalar germ hücrelerin kaybına ve anöploid spermilerin üretimine yol açmakta, bu durum da hastaların bir kısmında görülen oligoastenoteratozoospermi ve azospermiye sebep olmaktadır. Bizim hastalarımızın hepsi erişkin yaşta infertilite nedeniyle tanı alan, uzun boylu ve sperm üretim anomalileri olan bireylerdi. Bu haliyle literatürdeki verilere uymaktaydılar. Bilgilerine ulaşılabilen İki hastamız IVF ile sağlıklı çocuk sahibi olmuştu. Bir hastada ise TESE ile sperm bulunmuş olup IVF planlandı.

ANAHTAR KELİMELEER: İNFERTİLİTE, OLİGOASTENOTERATOZOSPERMİ, UZUN BOY

P-051 - 4P16.3 TRİZOMİSİ: GENİTAL ANOMALİLER VE HAFİF DİSMORFİK BULGULAR TAŞIYAN BİR OLGU

PAPATYA ARSLAN¹, MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, TUĞBA AKIN DUMAN¹, PELİN ÖZYAVUZ ÇUBUK²,

¹Haseki Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Abstract: Trisomy 9p Is An Extremely Rare Anomaly, And It Is One Of The Most Common Types Of Partial Trisomy In Neonates. To Date, More Than 150 Cases Have Been Reported. It Is Characterized By Mental Retardation, Head And Face Abnormalities, Congenital Heart Defects, Kidney Anomalies And Skeletal Malformations. In Addition, Growth Retardation And Puberty Disorders May Also Occur. In This Study, We Examined Two Cases With Partial 9p Trisomy And Multiple Anomalies. Method: Physical Examination, Karyotyping From Peripheral Blood, Microarray, Genetic Counseling. Results: Patient 1 : 2 Month-old Male Patient Referred To Our Clinic Due To Respiration Disorders. Mental Retardation; Cavum Septum Pellucidum Et Vargea Variation, Arachnoid Cyst In The Left Temporal Lobe Were Detected. In Physical Examination; His Body Weight Was 4,5 Kg(<3p), His Head Circumference Was 37cm(<3p) And Body Height Was 54cm(<3p) Under The Normal Limits. Dysmorphic Features Were Frontal Brossing, Narrow Palpebral Fissures, Retrognati, Micrognati, Transverse Line On Hands, Hand Fingers Contracture. Patient 2 : Ventricular Dilatation, Cortical Dysplasia Were Detected In One Month-old Male Patient Followed Up For Hydrocephalus During Prenatal Period. Besides Partial Empty Sella Was Observed. In Physical Examination; His Body Weight Was 4,5 Kg(<3p) And His Head Circumference Was 41cm(>97p). Couldn't Make Eye Contact. The Patients' Peripheral Blood Sample Were Cultured For 72 Hours And GTL Banding Technic Was Used Then Was Made Ready For Chromosome Analysis. In The Metaphases Obtained From Patient 1, Partial 9p Trisomy Was Detected As A Result Of Duplication Of The P Arm Of Chromosome 9 And Was Reported As 46,XY,dup(9)(pter→p11::p24→qter). In Molecular Karyotyping, An Increase Of 38.584 Kbps Was Detected Including The 9p24.3p13.1 Region Of The Chromosome 9. The Microarray Result Was Reported As Arr[hg19]9p24.3p13.1(203,861-38,787,480)x3. So, Duplication Of The Site Was Found To Be Compatible With Partial Trisomy 9. In The Metaphases Obtained From Patient 2, Trisomy Of The Short Arm Of Chromosome 9 Was Found And Was Reported As 47,XY,+del(9)(q11). In Molecular Karyotyping, An Increase Of 68.094 Kbps Was Detected Including The 9p24.3q13 Region Of The Chromosome 9. The Microarray Result Was Reported As Arr[hg19]9p24.3q13(203,861-68,298,352)x3. So, Duplication Of The Site Was Found To Be Compatible With Partial Trisomy 9. Discuss: Trisomy 9p Is A Long-life Anomaly Compared To Other Autosomal Aneuploidies. Most Of The Time It Manifests Itself With Mental Retardation, Speech And Behavior Disorders And Developmental Disorders. Bugüne Kadar Görülen Trizomi 9p Vakaları Çoğunlukla Başka Bir Kromozomla Translokasyon İle Derivatif Bir Şekilde Görülmüştür(ÇEVİREMEDİM?). In Our Patients, No Anomaly Was Found In The Parents. Since Our Patients Are Infants, Long-term Observation Is Required To Monitor The Findings Related To Partial Trisomy 9.,

4p16.3 mikroduplikasyon sendromu ilk defa 1977'de tanımlanmış olup, bu zamana kadar 100 yakın olgu bildirien nadir bir sendromdur. Hastalığın temel özellikleri nöromotor gecikme,

nöbetler ve dismorfik bulgulardır. Bunun yanında göz anomalileri, konjenital kalp anomalileri ve mikropenis, hipospadias ve kriptoorşidizm gibi genital anomaliler de bildirilmiştir. Literatürde daha önce 4p13 trizomisi ve 7q36 monozomisinin birlikteliği bildirilmemiş olup, bu olgu sunumunda bu durumun klinik etkileri tartışmayı amaçladık.

4 yaşında erkek hasta mikropenis ve konuşamama şikâyetleri ile başvurdu. Hastanın antropometrik ölçümleri boy 103 cm (93p), kilo 20,8 kg (40p). Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, kulakların dışa dönük olması, kulak memesinin dolgunluğu görüldü. Penis gerili boy 4cm (5.0-77 cm.), penis çevresi 4,2 (3.6-5.7 cm), glandüler hipospadias olduğu, skrotumda rugalaşma, olduğu saptanmıştır. Hasta iki yaşında sağ kriptoorşidizm ve hipospadias nedeniyle opere edilmiş. Nörolojik gelişim basamakları geç konuşma dışında doğaldı. Hormon profilinde serbest T3 yüksek, TSH normal, testesteron ve DHEAS düşük olduğu saptanmıştır.

Hastanın kromozom analizinde 46,XY add(7)(q36) saptanmış olup 7.kromozomun q36 kolunda ekstra bir genetik materyalin varlığı tespit edildi. Elde edilen sonucun detaylandırılması amacıyla daha ileri bir teknik olan mikroarray istendi. Moleküler karyotipleme sonucunda ise arr[19] 4p16.3p15.31(68,345-18,464,078)x3, 7q36.3(157,473,221-159,119,707)x1 saptandı. Hastanın 4p16.3p artışı, 7q36.3 bölgesinde kayıp tespit edildi. Ebeveynlerinden yapılan kromozom analizi sonucunun normal olduğu görülmüş olup, değişikliğin de novo olduğu anlaşılmıştır.

Hastamızda görülen genital anomaliler, konuşma gecikmesi ve hafif dismorfizm bulguları 4p16.3 bölgesinde belirlenen artış ilişkili olduğu düşünülmüştür. Literatürde benzer büyüklükte ve lokalizasyonda artış bildiren dismorfik yüz özellikleri, dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları, öğrenme güçlükleri, konuşma ve bilişsel gecikmeler, görüldüğü bildirilen olgularda duplikasyonu görülen ortak genler SLBP, TMEM129, TACC3, FGFR3 ve LETM1 olması nedeniyle klinik tablodan bu genlerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, 7q36 bölgesinde görülen kaybın ise klinik önemi bilinmemektedir. Bu olgu sunumunda daha önce bildirilmemiş olan 4p16.3 trizomisine eşlik eden 7q36.3 monozomisi ve klinik etkileri tartışılarak literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: KROMOZOM ANALİZİ, MİKROARRAY, 4P16 DUPLİKASYONU, MİKROPENİS

P-052 - 4Q21 MİKRODELESYON SENDROMUNDA KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİLİ KRİTİK BÖLGENİN TANIMLANMASI

**Naz GÜLERAY¹, Sümeyra OĞUZ¹, Süleyman ATAR², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER²,
Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,**

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

4q21 mikrobelesyon sendromu (OMIM:613509) zihinsel yetersizlik, konuşmada gecikme, büyüme geriliği, hipotoni ve fasiyel dismorfizmle karakterizedir. Bu sendrom için kritik bölgenin 4q21'de yer alan ve PRKG2, RASGEF1B, HNRNPD, HNRNPDL ve ENOPH1 genlerini içeren 1.37 Mb büyüklüğündeki bölge olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada 4q21 delesyonu saptanan iki hasta sunulmuş ve sendromun belirli bulgularıyla ilişkili kritik bölge ve genler detaylandırılmıştır.

Hasta 1: Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı ebeveyninden, miyadında doğduğu, bebeklik döneminde hipotoni izlendiği öğrenildi. Beş buçuk yaşında yapılan fizik muayenesinde boy 107cm (3-10p), ağırlık 19kg (10-25p) ve baş çevresi 48cm (<3p) olarak ölçüldü. Hastada metopik sütür belirginliği, bitemporal darlık, sinofris, yukarı eğimli palpebral aralık, epikantus, kalkık burun ucu, uzun filtrum, klinodaktili ve pes planus gözlemlendi. Ayrıca bilateral orta derecede işitme kaybı saptandı. Denver gelişimsel tarama testinde global gelişme geriliği tespit edildi. Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde lateral ventriküllerde genişleme saptandı. Hasta 2: Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı ebeveyninden, miyadında doğduğu, prenatal öyküde azalmış fetal hareket dışında herhangi bir özellik saptanmadığı ve bebeklik döneminde hızlı kilo aldığı bir dönem olduğu öğrenildi. 4 yaş 7 aylıkken yapılan muayenede boy 92,5 cm (<3p), ağırlık 13.3 kg (3p) ve baş çevresi 50cm (25p) olarak ölçüldü. Yüz bulguları ilk hasta ile benzer olup ilave olarak ikinci hastada klinodaktili, brakidaktili, ve metakarpofalangeal eklem hiperlaksitesi saptandı. EEG' de epileptiform aktivite görüldü. Ek olarak hastada global gelişme geriliği ve agresif davranışlar izlendi.

Hastalar kopya sayısı değişiklikleri açısından Affymetrix Optima Microarray Kit kullanılarak değerlendirildi ve analiz sonucunda hastalarda sırasıyla 4q21 bölgesinde 3,230 kb ve 1,543 kb büyüklüklerinde delesyon saptandı. Her iki delesyon bölgesinde de HNRNPD, TMEM150C ve HNRNPDL genlerini içeren 3 OMIM geninin ortak olduğu görülmüştür.

Bu çalışma 4q21 delesyonu saptanan iki hastanın klinik bulgularıyla, kritik bölgenin üç gen içeren 916 kb büyüklüğünde bir bölgeye indirgenebileceğini göstermiştir. Bununla beraber 4q21 delesyonuna neden olan kritik genlerin tanımlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: 4Q21 MİKRODELESYONU, HNRNPD, HNRNPDL, GLOBAL GELİŞME GERİLİĞİ

P-053 - 5Q35 MİKRODELESYONUNA SAHİP BİR SOTOS SENDROMU VAKASI

**Ayşe GÜREL¹, Merve YAŞITLI², Süleyman ATAR³, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER³,
Gülen Eda UTİNE³, Koray BODUROĞLU⁴, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,**

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Sotos Sendromu (SS, OMIM #117550) ileri kemik yaşının eşlik edebildiği prenatal ve postnatal aşırı büyüme, tipik kraniyofasiyal görünüm ve gelişme geriliği ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu üç kardinal bulgu SS hastalarının %90'ında bulunmaktadır. Kromozom 5q35'te yer alan nuclear receptor-binding SET domain protein 1 (NSD1) geninin haployetmezliği klinik olarak SS tanısı konulan hastaların yaklaşık %90'ında bu durumdan sorumludur. Otozomal dominant kalıtım paterni izlenir ancak hastaların %95'inden fazlasında hastalıktan de novo mutasyon sorumludur. Klasik Sotos tanılı hastaların arasında, Japon hastaların %50'si ve Japon etnik kökeninden olmayan hastaların yaklaşık %10'unda NSD1 genini kapsayan bir mikrobelesyon mevcuttur.

Bu raporda yenidoğan sarılığı, epilepsi, uzun boy (>97p), makrosefali (>97p), uzun yüz ve yüksek alın içeren tipik yüz görünümü, gelişme geriliği ve korpus kallozum disgenezisi olan 5 yaşındaki erkek bir hasta sunulmuştur. Hastanın 3 aylıkken başını tutabildiği, 9 aylıkken desteksiz oturduğu ve 22 aylıkken yardımsız yürüyebildiği öğrenilmiştir. Dil-bilişsel gelişim değerlendirilmesinde hem reseptif hem de ekspresif dil gelişiminin geri olduğu saptanmıştır. Hastanın dört yaşında tek kelimesinin olduğu, 5 yaşında ise 3-4 kelimeyi cümle yapısı içinde kullanabildiği öğrenildi.

Bu klinik bulgular doğrultusunda, nörolojik ve metabolik hastalık ihtimali dışlandıktan sonra, Sotos Sendromu düşünüldü ve FISH analizi ile 5q35.3 lokusunda NSD1'i içeren bir mikrobelesyon saptandı.

İntragenik NSD1 mutasyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında, NSD1 genini kapsayan 5q35 mikrobelesyonuna sahip hastalarda daha az belirgin aşırı büyüme ve daha şiddetli zihinsel yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Bu vakada formal bir gelişim değerlendirilmesi yapılmamış olmasına rağmen, özellikle dil alanında belirgin gerilik olması bu düşünceyi desteklemektedir. Bununla beraber genotip-fenotip korelasyonu için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: SOTOS SENDROMU, 5Q35, MİKRODELESYON, NSD1

P-054 - 6 İZODİSENTRİK Y OLGUSUNUN SUNUMU VE ARRAY-CGH ANALİZİNİN SONUÇLARI

**ÜMMET ABUR¹, ÖMER SALİH AKAR¹, ÇAGRI DOĞAN¹, SEZGİN GÜNEŞ²,
RAMAZAN AŞÇI³, GÖNÜL OĞUR¹,**

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı,

Dicentrik Y kromozomu Y kromozomunun sık görülen yapısal aberasyonlarından. Bu yapı, hücre bölünmesi sırasında stabil değildir ve çeşitli tipte hücre hatları oluşturabilir. Hastaların çoğu genellikle 45,X hücre hattı içeren mozaik yapıdadır. Mozaik hastaların fenotipik spektrumu değişkenlik gösterebilir. Hastalar, sağlıklı infertil erkek, Turner sendromu olan veya olmayan dişi, ambiguous genitalia ve mix gonadal disgenezi fenotipi gösterebilir. Burada, izodisentrik Y kromozomu saptanan 6 infertil erkek olgu sunmaktayız.

Tüm hastalar infertilite ile başvurmuştu. Yaş ortalamaları 29.8 yıl, boy ortalamaları 168 cm (min-max: 160-178) idi. 5 hastada azoospermi ve 1 hastada oligoastenoteratozoospermi saptandı. Bir hasta dışında sekonder seks özellikleri normaldi. 6 hastanın 4'ünde testis hipoplazisi vardı. Hastaların hiçbiri ambigus genitalya veya Turner Sendromu fenotipi göstermemekteydi. İç genital organlar erkek fenotipi ile uyumlu idi. Hastaların karyotipleri 45,X/46,XY/46,X,idic(Y)(q11.2), 45,X/46,XY/46,X,idic(Y)(q11.2), 45,X/46,XY/46,X,idic(Y)(p11.3), 45,X/46,X,idic(Y)(p11.2), 46,X,idic(Y)(q11.2), 45,X/46,X,idic(Y)(p11.3) olarak bulundu ve bu aberasyonlar FISH analizi ile doğrulandı. 6 hastanın 3'ünde AZFb+c delesyonu gözlemlendi. Tüm hastalara array-CGH analizi uygulandı ve kırık noktaları detaylı olarak belirlendi. Kısa boylu (160 cm) iki olgumuzda, array-CGH analizinde SHOX gen delesyonu gözlemlendi.

45,X/46,XY,dic(Y) mozaikliğinin fenotipik spektrumu, infertil normal erkekten belirsiz genitalyaya hatta female fenotipe kadar değişken olabilir. Hastalarımızın hiçbirinde ambigus genitalya saptanmadı. Değişen klinik fenotiplerin farklı hücre hatlarının oranlarına bağlı olduğu öne sürülmüştür. SHOX geni, X ve Y kromozomlarının PAR1 bölgesinde bulunur (Xp22.33 ve Yp11.32) ve enhancer delesyonları boy kısalığı ile ilişkili bulunmuştur. Kısa boylu iki olgumuzda, SHOX genini ve enhancer bölgelerini içeren delesyon saptandı. Sitogenetik, FISH ve array-CGH teknolojilerinin kombinasyonu, karyotipi doğru bir şekilde teşhis etmek, prognozu tahmin etmek ve hasta için etkili bir tedavi planı hazırlamak için oldukça önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: DİSENTRİK Y KROMOZOMU, SHOX, İNFERTİLİTE

P-055 - 6Q TERMİNAL DELESYONLU OLGULARDA İNTER VE İNTRAFAMİLİYAL FENOTİPİK VARYASYONLAR

Hamdi KALE¹, Birsen KARAMAN², Umut ALTUNOĞLU², Tuğba KALAYCI², Seher BAŞARAN²,

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL STİP FAKÜLTESİ, ²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ,

6q terminal delesyon sendromu, dismorfik yüz bulguları (belirgin alın ve burun kemeri, geniş burun ucu, kulak sayvanı anomalileri), büyüme-gelişme geriliği, hafif-orta bilişsel gerilik, epilepsi, santral sinir sistemi ve kalp anomalileri ile karakterizedir. Delesyon boyutundan bağımsız çok değişken klinik semptomlarla ilişkilendirilirken, özellikle periventriküler nodüler heterotopia, polimikrogri ve korpus kallozum disgenezi gibi gelişimsel beyin anomalileri için en az 1,2 Mb kritik delesyon bölgesinin 6q27'de yer aldığına dair kanıtlar vardır. Olguların %85'i de novo oluşmakta, %15' ailevi kalıtım göstermektedir.

Bu çalışmada terminal 6q delesyon sendromu bulunan dört olguyu sunmaktayız. Bunlardan biri, prenatal olarak hidrops ve beyin anomalileri gibi ultrason bulguları ile teşhis edildi.

İndeks olguların ve etkilenmiş aile bireylerinin klinik, sitogenetik ve moleküler sitogenetik bulgularına bağlı olarak, sendromun hem interfamilyal hem de intrafamilyal fenotipik değişkenliği ve genetik danışmadaki zorluklar tartışılacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: 6Q TERMİNAL DELESYON, FENOTİPİK VARYASYON, PERİVENTRİKÜLER NODÜLER HETEROTOPI

P-056 - 7Q TERMİNAL DELESYONU : ÜÇ YENİ VAKA VE LİTERATÜR KARŞILAŞTIRMASI

Sümevra OĞUZ¹, Naz GÜLERAY¹, Süleyman ATAR², Gizem ÜREL DEMİR², Özlem AKGÜN DOĞAN², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

7q terminal delesyonu; holoprosensefali (HPE) ve sakral agenezi ile sıklıkla ilişkilendirilen fakat geniş ve değişken fenotip ile karakterize bir delesyon sendromudur. Nadir olması nedeniyle günümüzde tam bir genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır.

Mikrosefali, dismorfik bulgular, gelişme geriliği ve çoklu konjenital anomaliler gibi nedenlerle kliniğimize yönlendirilen iki hastada yapılan mikrodizin analizi (Affymetrix CytoScan Optima ve Agilent 4x180K array platformları) sonucunda sırasıyla 7q36.1 bölgesinde 9,394 kb ve 7q36.2 bölgesinde 5,372 kb büyüklüklerinde delesyon saptanırken, fenotipik özellikleri çok daha ağır olan üçüncü hastada rekombinant kromozom 7 nedeniyle oluşmuş 7p22.3p22.1 bölgesinde 5,858 kb büyüklüğünde duplikasyon ve 7q35q36.3 bölgesinde 12,828 kb büyüklüğünde delesyon saptanmıştır.

Sadece delesyonu olan hastaların dismorfik özellikleri (hipotelorizm, antevort kulaklar, retrognati gibi) benzer olmak ile birlikte rekombinant kromozom 7 nedeniyle delesyon ve duplikasyon saptanan hastada farklı dismorfik özellikler, Hirschsprung hastalığı ve ektopik böbrek gibi ek bulgular saptanmıştır. Hastalarda saptanan delesyon bölgesinde bulunan SHH geni holoprosensefali ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Bununla beraber HPE bulgusu üç hastada da saptanmamıştır. Mikrosefali ve dil-konuşma alanında belirgin olmak üzere gelişme geriliği her üç hastada da görülmüştür. Ayrıca iki hastadan birinde daha belirgin olmak üzere beyin MRG'sinde disgenetik değişiklikler saptanmıştır. Parsiyel sakral agenezi, presakral kitle ve anorektal malformasyon triadı olarak bilinen Currarino sendromu spektrumunda HLXB9 geni ile ilişkilendirilen anorektal ve sakral bölge malformasyonları ise iki hastada görülmüştür. Literatürde daha önce 7q36.2 delesyonu ile ilişkilendirilen göz bulguları ise üç hastada da saptanmamıştır.

7q terminal delesyonu fenotipik özellikleri açısından değişken özellik göstermektedir. Embriyonel gelişimde önemli rol oynayan birçok gen (SHH, HLXB9 (MNX1), LMBR1 gibi) bu bölgede bulunmaktadır. Hastalardaki bulguların çeşitliliği epigenetik düzenlenmeler, genomdaki diğer bölgelerde bulunan polimorfizmler, azalmış penetrans ve çevresel faktörler gibi birçok nedenle açıklanmaktadır. Tam bir genotip-fenotip ilişkisi için ise daha fazla sayıda hasta verisi ve ileri genetik çalışmalar gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: 7Q TERMİNAL DELESYONU, REKOMBİNANT KROMOZOM 7, MİKRODİZİN ANALİZİ

P-057 - 9. VE 20. KROMOZOM ARASINDA ALIŞILMADIK BİÇİMDE OLUŞMUŞ BİR DERİVASYON OLGUSU

ÖMER SALİH AKAR¹, RAMAZAN AŞCI², METHİYE GÖNÜL OĞUR¹,

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÜROLOJİ AD,

İnfertil hastaların %2-14'sinden kromozomal anomaliler sorumludur. Bu anomaliler dengeli translokasyonlar, inversiyonlar ve sayısal cinsiyet kromozomal anomalileri içerirler. İnfertil hastaların %1.6-6,6'sında dengeli translokasyonlar saptanmışken %1-2'sinde ise inversiyonlar saptanmıştır. İki anomali de spermatogenezi bozar ve dengesiz gametler oluşturabilirler. Sonuçta sperm sayısı azalır ve yapıları da bozulur. Biz burada perisentrik inversiyona uğramış olduğunu düşündüğümüz bir 20. kromozom ile 9. kromozom arasında translokasyon olan infertil bir hastayı sunmaktayız.

27 yaşında erkek hasta infertilite şikâyetiyle başvurdu. Anne babası arasında akrabalık yoktu. Sekonder seks karakterleri normaldi. Penis 16 cm, testisler bilateral 30 cc idi ve normaldi. FSH, LH ve total testosteron normal sınırlarda idi. Semen analizinde oligoastenoteratozoospermi saptandı.

Karyotip analizinde 9. kromozom ile 20. kromozom arasında alışık olunmadık biçimde oluşmuş bir resiprokal translokasyon saptandı. 9. kromozom uzun kolu q21.2 bölgesinde bir kırık oluşmuş bu bölgeye 20. kromozom uzun kolu q11.2-20qter transloke olmuştu. Derive 20. kromozomda ise 20q11.2'ye 9q21.2-qter transloke olmuştu. Ancak derive 20. kromozom aynı zamanda perisentrik inversiyon inv(20)(p13.q11.2) içermekte olduğunu düşündük. D20S108 (20q12) ile CDKN2A (9p21)-CEP9 karıştırılarak yapılan FISH analizinde derivatif 9. kromozom üzerinde normal 9p ve CEP9 varken uzun kolda 20q12 saptanmıştır. MIX15 (20pter-20qter) ile yapılan FISH analizinde ise derivatif 9. kromozom uzun kolda 20qter sinyali saptanmıştır. Anne babanın karyotipi normaldi. 46,XY,t(9;20)(9pter-9q21.13::20q12-20qter;20q12-?20pter::9q21.13-9qter)dn olarak raporlandı.

İnfertil hastaların etyolojisinde kromozomal anomaliler çok önemli bir yer tutmaktadır. Aynı translokasyonlar, inversiyonlar ve sayısal koromozomal anomaliler etyolojiden sorumlu tutulmuş, hastalarda dengesiz gametler oluşturup sperm üretimini bozduğu gösterilmiştir. Ancak aynı kromozomlarda hem inversiyon hem de translokasyonların birlikteliği literatürde çok enderdir. Biz de burada bu şekilde oluşmuş ve oligoastenoteratozoospermi saptanan bir hasta sunduk. Bu translokasyon sonucunda oluşan dengesizliklere ek olarak inversiyonun yol açacağı da dengesizlikleri düşününce bu ağır anomalileri olan hastada sperm üretiminin bozulacağı düşünülebilir. İnfertilite olgularında karyotip analizinin çok önemli bilgiler sağlayabildiği ve sonraki gebeliklerde de genetik danışma açısından önemli olduğunu bir kez daha görmüş olduk.

ANAHTAR KELİMELER: İNFERTİLİTY, TRANSLOKASYON, PERİSENTRİK İNVERSİYON

**P-058 - ADDİTİVE KROMOZOMLAR: 46,XY,ADD(5)(Q35.3) KARYOTİPLİ
MENTAL RETARDASYON OLGU SUNUMU**

**Tuğçe ACAR¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Pelin ÖZYAVUZ
ÇUBUK¹, Emine GÖKTAŞ²,**

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği,

Mental retardasyon (MR), merkezi sinir sisteminin suboptimal işleyişi ile karakterize edilen karmaşık bir fenotip olup, 'zihinsel işleyişte ve kavramsal, sosyal ve pratik becerilerde önemli kısıtlamalar' olarak nitelendirilmektedir. Genel popülasyonda MR sıklığının %1-3 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Çevresel, perinatal/postnatal olaylar, enfeksiyöz veya psikiyatrik hastalıklar gibi birçok sebepten kaynaklanabilirken genetik nedenler de önemli bir rol oynamaktadır. MR'nin genetik nedenleri arasında genom düzeyinde bozukluklar, sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, ve monogenik hastalıklar sayılabilir. Bu çalışmada entelektüel yetersizlik ve konuşma geriliği nedeniyle başvuran ve de 5. kromozomunda X kromozomundan kaynaklı olduğu tespit edilen additive bir kromozomal yapı sonucunda nadir bir kromozomal yeniden düzenlemesi olan hastanın klinik durumunu incelemek amaçlanmıştır.

Anne ve babası kuzen olan 4 yaşındaki erkek hasta konuşma geriliği ön tanısıyla başvurup; hastanın gelişim testinin tüm basamaklarında geriliği olduğu ve belirgin entelektüel yetersizliği gözlemlendi. Dismorfik bulguları; büyük göz, downslanting palpebral fissur, strabismus, uzun yüz görünümü ve büyük kulaklar olarak saptandı. Hastanın boyu 109 cm (75-90p), kilosu 16.2 kg (25-50p) olarak ölçüldü.

Hastadan alınan periferik kan örneğinin 72 saatlik kültürü sonunda kolsişin ile hücre bölünmesi durdurularak elde edilen metafaz plaklarına konvansiyonel sitogenetik bantlama yöntemi (GTL) uygulandı. Hastanın 20 metafaz plağı incelenerek karyotipi 46,XY,add(5)(q35.3) olarak tespit edildi. Hastanın anne ve babasından yapılan kromozom analizinde herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Bunun üzerine periferik kandan elde edilen DNA örneği Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi ile çalışılarak arr[hg19] Xp22.33p22.13(168,546-17,187,330)x2 olarak raporlandı. Hastanın moleküler karyotipleme sonucunda Xp22.33p22.13 bölgesini kapsayan 17.019kbp'lik artış saptandı. Xp22.33p22.13 bölgesindeki marker sayısı 1079 olup; veritabanlarına göre bölgede X'e bağlı mental retardasyon ile ilişkilendirilmiş genler olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda subtelomerik FISH incelemesinde Xp kaynaklı sinyalin 5q terminali ucunda olduğu görülerek 5. Kromozom üzerindeki additive yapının X kromozomu kaynaklı olduğu tespit edildi. Frajil X mutasyon analizinde ise CGG tekrar sayısı normal sınırlarda saptandı.

Sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler karyotipleme çalışmaları sonucunda dublike olan Xp22.33p22.13 bölgesinin 5q35.3 bölgesi üzerine eklendiği görüldü. Hastamızda saptadığımız additive kromozomal yapının hastanın entelektüel yetersizliği ve konuşma geriliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: ADDİTİVE KROMOZOM, MENTAL RETARDASYON, SİTOGENETİK, XP22 DUPLİKASYONU

**P-059 - AİLESEL RESİPROKAL TRANSLOKASYONLAR:
46,XX,DER(15)T(7;15)(P10;Q10)PAT KARYOTİPLİ YENİDOĞAN OLGU SUNUMU**

Hatice YURTBEĞENDİ¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Hasan TAŞLIDERE¹, Nejmiye AKKUŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Translokasyonlar kromozomlar arası karşılıklı parça değişimleri sonucunda oluşan yapısal kromozomal anomalilerdendir. Genetik materyalde kazanç veya kayıp varsa dengesiz, yoksa dengeli translokasyon olarak ikiye ayrılır. Dengeli resiprokal translokasyonlar insanlarda en sık karşılaşılan yapısal kromozom anomalisi olup her 500 kişiden birinde resiprokal translokasyon taşıyıcılığı olduğu bilinmektedir. Dengeli translokasyon taşıyıcılarında derivatif kromozomlar ile normal homologları arasında oluşan eşleşmeler neticesinde dengesiz gametler ortaya çıkabilmektedir. Bu durum spontan abortlara ve anomalili çocukların doğmasına neden olabilmektedir. Bu çalışmada paternel kaynaklı translokasyon sonucunda kromozomal yeniden düzenlemeye sahip bir yenidoğanın incelenmesi amaçlanmıştır.

Babasında dengeli 46,XY,t(7,15)(p10,q10) dengeli resiprokal translokasyon yapısının olduğu bilinen hasta 35 haftalık 1940 gram olarak doğmuş olup ekokardiyografisinde fallot tetralojisi saptanmıştır. Fizik muayenesinde, blefarofimozis, pitozis, düşük arkaya yerleşimli dismorfik kulaklar, ellerde araknodaktili, sol el bileğinde fleksör kontraktürü, ayak parmaklarında overriding şeklinde dismorfolojik özellikleri tespit edildi.

Hastadan sitogenetik inceleme için laboratuvarımıza gelen numunedan standart periferik kan lenfosit kültürü yapılmak üzere fitohemaglütinin içeren medyumlara ekilerek 37°C etüvlerde 72 saatlik kültür aşamasına alındı. Kromozomları en iyi görebileceğimiz aşama olan hücre bölünmesini metafaz evresinde durdurmak için 70. saatte kolşisin kullanıldı. Kültür ve harvest aşamalarından sonra GTL (Giemsa-tripsin-Leisman) bantlama işlemleri gerçekleştirilerek metafaz plakları analize hazır hale getirildi. Hastanın karyotipi ISCN' ye göre 46,XX,der(15)t(7;15)(p10;q10)pat olarak raporlandı. Hastadan eş zamanlı çalışılan moleküler karyotiplemede ise hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar CHAS 3.2.0/GRCh 37/hg19 analiz programında analiz edildi. Moleküler karyotiplemede 7p22.3p11.1 bölgesini kapsayan 57,963kbp'lık artış (markır sayısı: 3,360) saptandı ve arr[hg19] 7p22.3p11.1 (43,360-58,006,205)x3 olarak raporlandı.

Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcısı olan bireyler kromozomal olarak dengesiz gamet üretme ve bunu sonraki kuşaklara aktarma riskine sahip olmakla birlikte, dengesiz gametlerin büyük çoğunluğunun dölleme yeteneği bulunmamaktadır ve dengesiz gamet ile dölleme çoğunlukla embriyonik kayıp veya kendiliğinden düşük ile sonuçlanmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi fetus canlı kalmayı başarır ise fenotipik olarak anormal olması, ayrıca konjenital anomaliler, dismorfik bulgular, sistemik hastalıklar, mental motor retardasyon gibi durumlar beklenmektedir. Dengeli kromozomal anomali taşıyan ebeveynlere ayrıntılı genetik

danışmanlık verilerek hem dengeli ve dengesiz resiprokal taşıyıcılık hem de daha sonraki gebeliklerinde preimplantasyon genetik tanı, prenatal tanı yöntemleri hakkında bilgilendirilmesi büyük önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: RESİPROKAL TRANSLOKASYON, DERİVATİVE KROMOZOM, SİTOGENETİK, DİSMORFOLOJİ

P-060 - ARRAY-CGH YÖNTEMİ İLE 2Q37.1-Q37.3 DELESYONU VE 16P13.11-P12.3 DUPLİKASYONU SAPTANAN DİSMORFİK ÖZELLİKLERE SAHİP BİR OLGU

Engin ATLI¹, Hakan GÜRKAN¹, Ülfet VATANSEVER¹, Emine İkbal ATLI¹, Damla EKER¹, Selma DEMİR¹, Sinem YALÇINTEPE¹, Hilmi TOZKIR¹,

¹Trakya Üniversitesi,

2q37.3 deletion syndrome is considered to be a rare chromosomal disorder associated with variable clinical features, among which are intellectual disability (ID), autistic features, brachydactyly, short stature, hypotonia and obesity. The 16p13.11 microduplication has been implicated in several neurodevelopmental and behavioral disorders and is characterized by variable expressivity and incomplete penetrance. The aim of this study was to associate genotype-phenotype of a patient with a deletion in 2q37.1-q37.3 and a duplication in 16p13.11-q12.

A two years two months old female was born at 37th weeks of gestation with NSVD as weight 3000g. Her parents were nonconsanguineous and healthy. Her anterior fontanelle was closed by fifth month at age. She had dysmorphic features including low-set ears, simple ears, wide forehead, long philtrum, flat nasal bridge, short and broad toes, overlapping fourth digit in left toes, hypopigmented patches at right tibia, dorsal macular rash. She had speech delay and limited walking abilities. The echocardiogram revealed mesocardia, atrial septal defect, aortic septal aneurysm and persistent left superior vena cava.

G-banding karyotype using peripheral blood was normal. Chromosomal microarray analysis was performed on the proband using Agilent Technologies 4x180K SurePrint G3 Human CGH+SNP Platform and Cytogenomics 3.0.4 software. Copy number changes arr[GRCh37]2q37.1-q37.3(234761459_243040276)x1 and arr[GRCh37]16p13.11-p12.3(15404452_18631981)x3 were identified in our patient.

To our knowledge, 2q37.1-q37.3 deletion and 16p13.1-p12.3 duplication has not been reported with together previously. We anticipate that the findings of our patient are either due to deletion of 2q37.1-q37.3, duplication of 16p13.1-p12.3, or the combined effect of these two imbalances.

ANAHTAR KELİMELER: ARRAY-CGH, 2Q37 MİKRODELESYON SENDROMU, 16P13.11-P12.3 DUPLİKASYONU

P-061 - ATİPİK MOZAİK TRİZOMİ 9: 47,XX,+9[26]/45,X[24] KARYOTİPE SAHİP OLGU SUNUMU

Ceyhan Cihan AKSOY¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Fatih Mehmet ERDEM¹, Hamide SAYGILI², Özden ÖZTÜRK², Haydar BAĞIŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Trizomi 9 yüksek oranda neonatal ölümle sonuçlanan çok nadir görülen bir kromozom anomalisidir. Sıklıkla mozaik olarak görülmektedir. Mozaik trizomi 9, mayoz bölünme sırasında kromozomal ayrılma aşamasında oluşan hatalar (nondisjunction) sonucunda meydana gelebildiği gibi fertilizasyondan sonra mitoz bölünme sırasında oluşan hatalardan da kaynaklanabilmektedir. Majör bulguları; mental gerilik, çıkıntılı burun, klinodaktili, konjenital kalp hastalığı, mikrooftalmi, eklem dislokasyonları, iskelet, kardiyak, böbrek, ürogenital ve merkezi sinir sistemi anomalileri şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada çok nadir bir mozaik trizomi 9 ve monozomi X birlikteliğine sahip bir vakanın incelenmesi amaçlanmaktadır.

Entelektüel yetersizlik nedeniyle kliniğimize başvuran 11 yaşındaki kız olguda konuşmayı tekrarlama gibi stereotipik hareketler gözlemlendi. Fizik muayenesinde kilosu 15kg(<3p), baş çevresi 52cm(<3p) olarak ölçüldü. Dismorfik özellikleri; dar alın, yay şeklinde kaşlar, sinofriz, sağ gözde ezotropy ve nistagmus, kısa filtrum, küçük ağız, çürük ve çapraşık dişler, yüksek ve dar damak, pektus ekskavatum, sakral hipertrikoz şeklindeydi. Göz konsültasyonunda; horizontal nistagmus, sağ ve sol optik diskte demiyelizasyon saptandı.

Hastadan alınan periferik kan örneği 72 saatlik kültüre alındı. Elde edilen metafazlara GTL (Giemsa-Tripsin-Leishman) bantlama tekniği uygulanarak elde edilen metafaz plaklarından yapılan sitogenetik analiz sonucunda 50 metafazın ; 26'sında 9. kromozoma ait trizomi gözlenirken, 24 metafazda X kromozomunun monozomisi gözlemlendi ve hastanın karyotipi 47,XX,+9[26]/45,X[24] olarak raporlandı. Hastanın anne ve babasından yapılan sitogenetik incelemelerde herhangi bir sayısal veya yapısal kromozomal anomali saptanmadı. Bunun üzerine periferik kandan elde edilen DNA örneği Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi ile çalışıldı ve hastanın 9. Kromozomunda mozaik tek kopya artış ve X kromozomunda mozaik tek kopya kayıp saptanarak moleküler karyotipleme $arr(9)x3[0.5], (X)x1[0.5]$ olarak raporlandı. Ayrıca FISH yöntemiyle %50 [100 hücre] XX, %47 [94 hücre] X, %3 [6 hücre] XXX sinyal paterni tespit edildi; SRY bölgesine ilişkin sinyal gözlenmedi.

Mozaik trizomi 9 otozomal mozaik vakaların arasında nadir görülen ve sıklıkla erken yaşta ölümle sonuçlanan bir anomali olmasına rağmen bizim olgumuz 11 yaşında tanı almıştır. Dismorfik bulgular ve mental gerilik mozaik trizomi 9'un en belirgin özelliklerinden olup bizim hastamızda da çoğunlukla yüzde dismorfik özellikler bulunmakta ve orta-ileri zeka geriliği bulunmaktadır. Ancak diğer mozaik vakaların aksine 45,X içeren metafazları da bulunduğu hastanın puberte ve sonrasında Turner sendromu stigmaları açısından yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: TRİZOMİ 9,MOZAİK KARYOTİP, MONOZOMİ X, SİTOGENETİK

P-062 - BMP2 GENİNİ İÇEREN 20P12.3P13 DELESYONUNUN KLİNİK BULGULARI

Naz GÜLERAY¹, Sümeyra OĞUZ¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Boy kısalığı, fasiyel dismorfizm, kardiyak anomalilerle birlikte olan veya olmayan iskelet anomalileri, (SSFSC: Short Stature, Facial Dysmorphism, And Skeletal Anomalies With Or Without Cardiac Anomalies; OMIM 617877), 20p12.3 bölgesinde yer alan BMP2 genindeki mikrodelesyonlar ve nokta mutasyonları sonucunda görülen yeni tanımlanmış bir hastalıktır. 20p12.3p13 bölgesi delesyonları nadirdir ve yarı damak, boy kısalığı, yapısal ve elektrofizyolojik kardiyak anomaliler, hipofiz hormonu eksiklikleri, kraniofasiyel bulgular ve gelişim geriliği ile ilişkilidir. Tipik yüz bulguları, orta yüz hipoplazisi, kalkık burun ucu, uzun filtrum ve mikrognatidir. Bu çalışmada 20p12.3p13 delesyonu görülen bir erkek hasta sunulmuştur.

2 yaş 7 aylık hastanın aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı ebeveyninden, miadında 2580gr ağırlığında doğduğu, prenatal üçlü test yüksekliği nedeniyle amniyosentez önerildiği ancak ailenin yaptırmadığı öğrenildi. İlk üç ayda beslenme zorlukları ve kilo alamama yakınması olduğu öğrenildi. 2,5 yaşında yapılan fizik muayenede boy 81cm (-3.1SD), ağırlık 11kg(-2.1SD) ve baş çevresi 48cm(-2SD) bulundu. Hastada; belirgin alın, orta yüz hipoplazisi, yüksek damak, mikrognati, pektus karinatum, pes planus, belirgin topuk ve sandal gap izlendi. Ek olarak hastada hipotiroidizm ve diş çıkarmada gecikme görüldü. Ekokardiyografide hipoplastik sağ ventrikül ve çift superior vena kava saptandı. Karın muayenesinde karaciğer kosta sınırı altında ele geliyordu. Denver tarama testinde global gelişme geriliği saptandı.

Hasta kopya sayısı değişiklikleri açısından Affymetrix Optima Microarray Kit kullanılarak değerlendirildi. Mikrodizin analizi sonucunda; 20p13 bölgesinde başta BMP2 ve PROKR2 geni olmak üzere 31 OMIM genini içeren 5.849 kb (20: 3.746.862-9.596.287) büyüklüğünde bir delesyon saptandı.

BMP2 genini içeren 20p12.3p13 delesyonu başlıca bulgu olarak gelişme ve büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca hastaların izleminde endokrinolojik değerlendirme de önerilmektedir. Bu hasta, büyüme ve gelişme geriliği bulunan hastaların değerlendirmesinde mikrodizin yönteminin yerini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: 20P13.2 DELESYONU, BMP2, BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ

**P-063 - CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN SENDROMİK BİR OLGU; DE
NOVO 14Q31.3Q32.2 DELESYONU**

Gülav KARAGÜZEL¹, Alper Han ÇEBİ², Saliha AHMETOĞLU¹, Yakup ASLAN³,

¹Karadniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji B.D, Trabzon, ²Karadniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D. Trabzon, ³Karadniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji B.D, Trabzon,

14 q delesyon sendromu nadir görülür ve mikrosefali, dismorfik yüz (geniş burun kökü, uzun ve geniş filtrum, yüksek alın vb), strabismus, yüksek damak, hidrosefali, korpus kallosum atrofisi, inguinal herni, hipospadias ve inmemiş testis gibi genital anomaliler, bilişsel-motor gerilik klinik bulgularındandır. Burada 14 q delesyon sendromunda daha önce bildirilmeyen yeni bir delesyonu olan olgumuzu sunuyoruz.

Bir yaşında erkek çocuk inmemiş testis nedeniyle getirildi. Akrabalık bildirilmeyen sağlıklı annenin ilk gebeliğinden 34 haftalık 2400 gr doğduğu, iki aylıkken hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal şant takıldığı, vezikoureteral reflü nedeniyle opere edildiği, dört aylıkken doğumsal kalça çıkığı nedeniyle pelvi-pedal açığı uygulandığı öğrenildi. Boy 70 cm, boy SDS -2.01, ağırlık 9.5 kg, ağırlık SDS -0.66, kan basıncı 85/50 mmHg, strabismus, düşük-antevert kulaklar, geniş burun kökü, mikrognathi, uzun filtrum, bilateral ayaklar dışa dönük ve venrikülo-peritoneal şanti vardı, testisler palpe edilmiyordu.

Laboratuvarında; Serum sodyum 139 mEq/L, potasyum 4.9mEq/L, ACTH 40.3pg/ml, kortizol 12.19µg/dl, 17OH-progesteron 0.31ng/mL, DHEAS <15 µg/dL saptandı. Denver gelişim testinde; ince ve kaba motor, sosyal ve dil gelişimi geriydi. Kranial MRG'de polimikrogiri ve korpus kallozumun posterioru atrofikti. Array CGH yöntemiyle 14. kromozomun uzun kolunda 31.3 ile 32.2 arasındaki bölgede 10 Mb'lık bölgenin 1 kopya olduğu saptandı.

Çoklu konjenital anomalileri yanında bilateral inmemiş testisi nedeniyle sendromik cinsel gelişim bozukluğu nedeniyle araştırılan hastada 14q31.3q32.2 delesyonu saptandı. Olgumuzun 14. kromozomunda tanımlanan delesyon daha önce literatürde bildirilmemiştir. Sendromik cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda özellikle yüz dismorfizmi yanında hidrosefali ve korpus kallosum atrofisi de varsa ayırıcı tanıda 14q delesyon sendromu akla gelmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU, 14Q DELESYONU, HİDROSEFALİ, KORPUS KALLOSUM

P-064 - CRİ DU CHAT SENDROMU: 5 NOLU KROMOZOMUN KISA KOL DELESYONU OLGU SUNUMU

Nurseli ÖZTÜRK¹, MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, TUĞBA AKIN DUMAN¹, Ali TOPAK²,

¹Haseki Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye,

Cri du Chat sendromu (CdCS), 5 nolu kromozomun kısa kolundaki delesyondan (5p-) kaynaklanmaktadır. Bu delesyonun %85'i kısa kolun de novo delesyonu, %15'i ise anne ya da babadaki dengeli translokasyon taşıyıcılığından kaynaklanmaktadır. 50.000'de bir sıklıkta rastlanılan bir sendromdur Bu olgu sunumunda nöromotor gerilik ve hipotonisi olan bir hastada 5. kromozomda tespit edilen derivatif yapı tartışıldı.

11 aylık kız çocuk kilo alamama ve sesin az çıkması şikâyetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde boyu 72 cm (3-10p), kilosu 6,5 kg (<3p) baş çevresi 40 cm (3p) olarak ölçülmüş. Tiz sesli ağlama. Kas gücü doğal, tonusu azalmış. Baş tutma 11 aylıkken başlamış. Desteksiz oturma yok. Hastada hipotoni, mikrosefali ve nöromotor gerilik saptandı.

Hastanın yapılan kromozom analizinde 46,XX,der(5)(?:5p14→5qter) kromozom kurulumuna sahip olduğu tespit edildi. Gözlenen değişikliğin olası parental orjinin tespiti amacıyla hastanın ebeveynlerinin kromozom analizi yapılması planlanmış ancak yapılamadı.

CdCS, 5 nolu kromozomun kısa kolundaki delesyon sonucu ortaya çıkan dismorfik görünüme neden olan, mikrosefali, ciddi psikomotor ve enellektüel gerilik ile karakterize bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar 5p bölgesinde bulunan SEMAF, CTNND2 ve TERT genlerinin delesyona uğraması durumunda serebral gelişimin etkilendiği bu durumda entelektüel yetersizliğe neden olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca CdCS fenotipine spesifik birçok klinik özelliğin de TERT geni delesyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuzda da CdCS kliniğine neden olan bölgenin delesyona uğradığı, yukarıda ifade edilen genlerin tek kopyasının kalması sonucu konjenital mikrosefali, tiz bir sesle ağlama ve beslenme problemleri gibi hastalık ile uyumlu klinik bulgular ortaya çıkmıştır. Hastanın doğru takip ve tedavilerinin planlanabilmesi ve ailenin bundan sonraki çocuklarında benzer sorunların tekrar edip etmeyeceği hakkında bilgilenmesi için genetik danışmanlık alması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KROMOZOM ANALİZİ, MİKROSEFALİ, CRİ DU CHAT

P-065 - ÇOK NADİR BİR KARYOTİP: BİRDEN FAZLA ANÖPLOİDİYE SAHİP OLGU SUNUMU

Seda ACAR¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Özgür BALASAR², Hatice KOÇAK EKER²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Sayısal kromozomal anomaliler (anöploidiler) en sık görülen kromozomal anomaliler olup başlıcaları Down sendromu (47,XY,+21), Klinefelter sendromu (47,XXY), Triple X sendromu (47,XXX), Turner sendromu (45,X), Edwards sendromu (47,XY,+18) ve Patau sendromu (47,XY,+13) 'dur. Anöploidiler genellikle tek başına görülürken çok nadiren aynı hastada birden fazla sayısal kromozomal anomalilere rastlanabilmektedir. Örneğin; Klinefelter ve Down sendromunun bir arada görülme sıklığının yaklaşık olarak 1/355.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmada kromozom analizinde 48,XXY,+21 tespit edilen bir vakanın incelenmesi amaçlanmıştır.

Solunum sıkıntısı nedeniyle başvuran 2 aylık erkek hastanın ventriküler septal defekti ve belirgin dismorfik özellikleri tespit edildi. Hastada Down sendromu stigmaları ve büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Kilosu 3400 gr (<3p), boyu 51 cm (<3p) ve baş çevresi 35 cm (<3p) ölçüldü. Dismorfik bulguları; brakisefali, upslant palpebral fissür, elde simian çizgisi ve epikantal katlantıların belirginliği şeklindeydi.

Hastadan alınan periferik kan örneği fitohemaglutininli medyuma ekildi. 72 saatlik kültür olarak 37°C'de etüvde bekletildi. 72 saat sonunda harvest işlemine alındı. Harvestten 1 gün önce kaliteyi arttırmak için solüsyon A ve 5 saat önce ise solüsyon B eklendi. 1 saat önce de kromozomları metafaz evresinde durdurmak için colsemid eklendi. Harveste kültürü süpernatant kısmından ayırmak için santrifüj işlemiyle başlandı. Üzerine hipotonik çözelti eklendi ve 10 dakika kadar bekletildi. Sonra 1cc fiksatif çözeltisi eklendi ve tekrar santrifüjlendi. Süpernatant kısmından ayrıldı. İlk 1cc damla damla olmak üzere toplam 9cc fiksatif çözeltisi eklendi. Yıkama işleminden geçirilerek lamlara damlatılmaya hazır hale getirildi. Yayma işleminden sonra GTL (Giemsa-tripsin-leishman) bantlama tekniğiyle kromozomlar boyandı ve hastanın periferik kandan kromozom analizi yapıldı. Elde edilen tüm metafaz plaklarında 2 X, 1 Y ve 21. kromozomun trizomisi saptandı. Hastanın karyotipi 48,XXY,+21 olarak raporlandı.

Down sendromu tek başına yaklaşık 1/700 sıklıkta görülürken, Klinefelter sendromu tek başına 1/1000 sıklıkta görülmektedir. Her iki sendromun birlikte görüldüğü (48,XXY,+21) karyotipine ise çok nadir olarak rastlanmaktadır. Her iki anöploidiye birden sahip olan hastamızın Down sendromu kliniği belirgin iken, puberte ve sonrasında Klinefelter sendromu özelliklerini göstermesi beklenmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: DOWN SENDROMU, KLİNİFELTER SENDROMU, ANÖPLOİDİ, KROMOZOM ANALİZİ

**P-066 - ÇOK NADİR BİR TRANSLOKASYON: 46,X,DER(X;18)(P10;P10),+18
KARYOTİPLİ OLGU SUNUMU**

Begüm VARDAR¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Zeynep OCAK², Jülide CAFERLER³,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,

Otozomal translokasyonlar 1/500 sıklığında görülürken; X kromozomu ile otozomal kromozomlar arasındaki translokasyonlar 1/30.000 sıklık ile oldukça nadir görülmektedir. Çalışmamızda, boy kısalığı nedeniyle yapılan kromozom analizi sonucunda X kromozomu ile 18. kromozom arasında dengesiz whole arm translokasyon saptanan vaka incelenmiş olup; X inaktivasyonu bağlamında tartışılması amaçlanmıştır.

8 yaşında boy kısalığı şikayeti ile başvuran kız hastanın vücut ağırlığı 26kg(50-75p) iken boyu 112cm(<3p) olarak ölçüldü. Hipotiroidi nedeniyle tedavi gören hasta aynı zamanda büyüme hormonları eksikliğinden dolayı somatotropin tedavisi görmektedir. Hafif skolyoz başlangıcı olan hasta fizik tedavi ve yüzme dersleri almaktadır. Denver testinde hastanın kaba motor hareketlerine göre sözel IQ'sun daha iyi olduğu tespit edildi. Abdomen ultrasonografisinde ise her iki böbrekte pelvikalektaziler saptandı.

Hastanın periferik kan lenfositlerinden 72 saatlik kültür sonucunda elde edilen hücreler standart G bantlama tekniği ile boyanarak sitogenetik analiz sonucunda incelenen 50 metafazda 46,X,der(X;18)(p10;p10),+18 karyotipi bulundu. Hastanın anne ve babasının karyotipleri ise normal olarak bulundu. Bunun üzerine moleküler karyotipleme amacıyla hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar, CHAS3.2.0/GRCh37/hg19 analiz programında analiz edildi. Hastanın mikroarray analizinde de kısmi Xp delesyonu ve kısmi 18 trizomisi saptandı ve arr[hg19]Xp22.33p11.21(168,546-57,580,212)x1, 18p11.21q23(15,124,169-78,014,123)x3 olarak raporlandı. Ayrıca hastadan yapılan SHOX FISH analizi sonucunda tüm sahalarda delesyon tespit edildi.

Boy kısalığı olgularında X kromozomuna ilişkin yapısal ve sayısal değişimlerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Kız cinsiyette X inaktivasyonu mekanizması X kromozomuna ait anomalilerde oynadığı rol ile hastanın kliniğini belirgin olarak etkilemektedir. Normal hücrelerde rasgele gerçekleşen X inaktivasyonu, X;otozomal translokasyon vakalarının çoğunda rastgele olmayan X inaktivasyonu şeklinde gözlenmektedir. X;otozomal translokasyonlarında; otozomal segmentin zararlı monozomisini önlemek amacıyla normal X kromozomu inaktive olmaktadır. Ancak dengesiz X;otozomal translokasyonlarında ise durum tersi şekilde gerçekleşmekte; otozomal kromozom dengesizliğini önlemek amacıyla anormal X inaktif olmaktadır. Rastgele olmayan bu inaktivasyon paternleri, kromozomal bozukluğun klinikte neden olacağı etkileri tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte, azaltıcı genel etkiye sahiptir. Vakada saptanan dengesiz X;18 traslokasyonunda 18. kromozomun kısmi trizomi etkilerinin gözlenmemiş olması; dengesiz X kromozomunun inaktive olduğunu açıklamaktadır. Sonuç olarak vakadaki boy kısalığının Xp monozomisi ve dolayısıyla SHOX bölgesi delesyonu nedeniyle oluştuğu

anlaşılması olmaktadır ve hastanın bulguları X inaktivasyon mekanizmalarının nadir görülen dengesiz X;otozomal translokasyonlarında son derece kritik bir önemi olduğunu desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELER: X İNAKTİVASYONU, X-OTOZOMAL TRANSLOKASYONU, BOY KISALIĞI, DERVATİF X, WHOLE ARM TRANSLOKASYON

P-067 - ÇOKLU KONJENİTAL ANOMALİ VE GELİŞME GERİLİĞİNDE NADİR BİR ETYOLOJİ: 19P13.2 MİKRODELESYONU

Süleyman ATAR¹, Sümeyra OĞUZ¹, Naz GÜLERAY LAFÇI¹, Gizem ÜREL DEMİR¹, Özlem AKGÜN DOĞAN¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER¹, Gülen Eda UTİNE¹, Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹, Koray BODUROĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi,

Kromozom 19'u ilgilendiren yapısal yeniden düzenlemeler nadir görülür ve küçük segmentleri ilgilendirdiğinden konvansiyonel sitogenetik analizler ile tespit edilmesi zordur. Son yıllarda mikrodizin analiz yönteminin yaygınlaşması ile çoklu konjenital anomali ve zihinsel yetersizlik nedeni ile araştırılan hastalarda 19.kromozomun kısa kolunda küçük delesyonlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu bölge genden oldukça zengindir ve delesyon küçük olduğunda bile hastalarda ağır klinik fenotip görülmesine neden olabilmektedir.

Onyediy aylık iken kliniğimizde global gelişme geriliği nedeni değerlendirilen hastanın omfalomezenterik fistül nedeniyle opere olduğu ve ekokardiyografisinde atriyal ve ventriküler septal defektler saptandığı öğrenildi. El bilek grafisinde falankslarda kısalık olduğu tespit edildi. Hasta nöbetleri sebebi ile antiepileptik ilaç kullanmakta ve global gelişme geriliği nedeni ile özel eğitim almaktaydı. Karyotipi 46,XY bulundu. Hastanın 7 yaşında yapılan son değerlendirmesinde boyu ve vücut ağırlığı 3.persentilin altında, boya göre baş çevresi 3.-10. persentil aralığındaydı. Fizik muayenede palpebral aralıkları yukarı eğilimli ve burun kökü belirgindi.

Hastaya global gelişme geriliği ve çoklu konjenital anomalileri nedeni ile yapılan mikrodizin analizinde 19p13.2 bölgesinde 2.314 kb büyüklüğünde delesyon tespit edildi.

Genetik hastalıkların araştırılmasında ve tanısında mikrodizin teknolojisinin kullanılmaya başlanması pek çok nadir kromozom anomalisinin keşfedilmesine yol açmıştır. Son yıllarda 19.kromozomun kısa kolunda bildirilen delesyonlar daha çok 19p13.12, 19p13.13 ve 19p13.3 bölgesinde lokalizedir. Sınırlı sayıda vaka bildirimisi sebebi ile delesyon bölgeleri ile ilgili klinik fenotip net olarak belirlenememiştir. Zihinsel yetersizlik ve çoklu konjenital anomaliler dışında psikomotor ve dil alanında gerilik, hipotoni, iskelet anomalileri ve dismorfik yüz sık bildirilen özelliklerdir. Mikrodizin analizinin yaygınlaşması ve bu grup hastalara uygulanması ile fenotip hakkında bilgimiz daha da artacak ve bu hastaların klinik olarak tanınmasına olanak sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: 19P13.2 MİKRODELESYONU, ZİHİNSEL YETERSİZLİK, ÇOKLU KONJENİTAL ANOMALİLER

P-068 - DELESYON 11Q24.3 SAPTANAN YETİŞKİN ERKEK HASTA VAKA SUNUMU

Begüm VARDAR¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Ece KESKİN¹, Pelin Özyavuz ÇUBUK¹, Bayram TAŞKIN¹, Tuğba AKIN DUMAN¹,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,

Delesyonlar, bir kromozom belli bir parçasının kaybı ile oluşurlar. Dengeli translokasyonlar genellikle homolog olmayan iki kromozom arasında sentromersiz olan kromozom segmentlerinin, sentromerli bir kromozoma bağlanması ile oluşan değiş tokuş sonucunda gerçekleşmektedir. Genetik materyalde kayıp veya kazanç olduğu durumlarda translokasyon dengesiz kabul edilmektedir. Bu çalışmada beklenenin aksine dengeli kromozomal yeniden düzenleme yerine dengesiz kromozom yapısına sahip yetişkin bir hasta incelenmiştir. Genetik araştırmalar sonucunda dengesiz translokasyon ürünü olduğu düşünülen bir delesyon vakasının sunulması amaçlanmıştır.

Eşinde tekrarlayan fetal kayıplar bulunan vakanın periferik kan lenfositlerinden yapılan 72 saatlik hücre kültürü sonucunda elde edilen metafazlardan GTL (Giemsa-tripsin-Leishman) bantlama tekniği kullanılarak yapılan analizinde 11. kromozomun q24.3 bölgesi ve distaline ilişkin delesyon tespit edildi. Bunun üzerine moleküler karyotipleme amacıyla hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar, CHAS 3.2.0/GRCh 37/hg19 analiz programında analiz edildi. Hastanın mikroarray analizinde 11. kromozomdaki delesyon doğrulandı ve arr[hg19] 11q24.3q25(129,054,558-134,938,470)x1 olarak raporlandı. Yine periferik kan lenfositlerinden yapılan subtelomerik FISH analizleri sonucu 11. kromozomun terminaline ilişkin tek sinyal; 14. kromozomun terminaline ilişkin ise 3 sinyal saptandı. Tüm çalışmalar sonucunda hastanın karyotipi 46,XY,del(11)(q24.3) olarak raporlandı.

.Dengeli translokasyonlar sonucunda dengesiz gametler meydana gelebilmektedir. Bunun sonucunda spontan abortuslar (fetal kayıplar) ve/veya anomalili çocuklar oluşabilmektedir. Eşinde tekrarlayan fetal kayıpları olan ve muhtemel dengeli bir kromozomal değişim beklenen bu vakada sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler karyotipleme incelemeleri neticesinde 11. kromozomun q24.3 bölgesi ve distaline ilişkin delesyon ve 11. kromozomun delesyonlu olan telomer bölgesine 14. kromozomun telomer bölgesinin eklenmiş olduğu düşünülmektedir. Bu da delesyona uğramış kromozomal yapının ucunda bulunan telomer bölgesinin yerine farklı bir kromozomun telomer bölgesine yerleşmiş olabileceğini ve kromozomal stabiliteyi desteklediğini düşündürmektedir. Bu çalışma yetişkin bireylerde dengesiz kromozomal değişimlerin fenotipe bir etkisi olmadan; oluşturduğu dengesiz gametler sonucunda anomalili çocuklara ya da spontan abortuslara neden olabileceğini göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELER: DELESYON, KROMOZOM ANALİZİ, HABITUEL ABORTUS

P-069 - DİSTAL 15Q TETRAZOMİSİNDE KLİNİK FENOTİP

Erdem KINDİŞ¹, Sümeyra OĞUZ¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU^{1, 1},

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Kromozom 15q distal bölgesinin tetrazomileri genellikle anafoid marker kromozom yapısı ile meydana gelir. Bu tip marker kromozomlar inverted duplikasyon sonucu oluşur. İntrakromozomal triplikasyona bağlı olarak ortaya çıkan distal 15q tetrazomisi bulunan sadece bir hastada bildirilmiştir. Bu çalışmada intrakromozomal triplikasyona bağlı distal 15q tetrazomisi bulunan yeni bir hasta bildirilmiştir.

Hastanın hikayesinden akraba olmayan sağlıklı ebeveynlerden term olarak doğduğu öğrenildi. Prenatal öyküde spesifik bir bulgusu yoktu. Hasta dismorfik bulguları olması nedeni ile bölümümüze yönlendirildi. Altı aylıkken yapılan fizik muayenesinde baş çevresi 44cm(75-90p) ,boyu 71cm(90-97p), kilosu 7500 gr(25-50p) olarak saptandı. Ayrıca dolikosefali, kraniosinostoz ,heliks anomalisi ve retrognati mevcuttu. Üriner USG normaldi. Hastanın gelişimi yaşıyla uyumluydu.

GTG bantlama tekniği kullanılarak yapılan (550 bant) karyotip analizinde mozaizm görüldü. Elli sahadan kırk ikisinde triplikasyon izlenen 15. kromozom görüldü. Diğer sahalarda normal kromozomal yapıya sahipti. Mikrodizin analizinde 15q25.1 ile 15q26.3 arasındaki bölgede mozaik duplikasyon ve triplikasyon bölgelerine rastlandı. Anne ve babanın karyotip analizleri normaldi.

Daha önce bildirilen distal 15q trizomisi ve distal 15q tetrazomisi olan hastalarda klinik bağlamda benzerlikler bulunmaktadır. Asimetrik büyüme, aşırı büyüme, zihinsel yetersizlik, yapısal böbrek anomalileri bu hastalarda yaygın görülen klinik özelliklerden bazılarıdır. Daha önce bildirilen intrakromozomal triplikasyona bağlı distal 15q tetrazomisine sahip hastada da asimetrik yüz, nefroblastoma ve zihinsel yetersizlik gibi bulgular saptanmıştır. Bizim hastamızdaki dismorfik özellikler daha önce bildirilen hastalarla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, hastanın yaşının küçük olması nedeni ile diğer klinik özelliklerin literatürle uyumlu olup olmadığını görmek için ileri takip gerekmektedir. Bir diğer önemli nokta ise, hastada motor mental gelişimin yaşları ile uyumlu olmasıdır. Bu durum bu klinik özelliğin hastalar arasında değişkenlik gösterebileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: İNTRAKROMOZOMAL TRİPLİKLİKASYON, DİSTAL 15Q TETRAZOMİSİ, BÖBREK ANOMALİLERİ, ASİMETRİK BÜYÜME, ZEKA GERİLİĞİ

P-070 - DOWN SENDROMUNDA NADİR ROBERTSONIAN TRANSLOKASYON (ROB)(21Q;21Q) VE (14Q;21Q)

Esra ÇOLAK¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹, Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ¹, Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Fethi Sırrı ÇAM¹,

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Robertsonian translokasyonlar (ROBs) insanlarda sık görülen yapısal yeniden düzenlenmelerdir. Trizomi 21, en sık görülen kromozomal anöploidi olup sıklığı yaklaşık olarak 700 canlı doğumda 1'dir (1;700). Olguların %95'i klasik tip Down sendromu olup, fazladan 21. kromozomdan, kalanın yaklaşık yarısı rob(14q21q) translokasyonu ile diğer yarısı ise rob(21q;21q), rob(15q21q) gibi diğer rob'lar ve mozaik trizomiler ile oluşur. Down sendromunda en sık görülen non-homolog ROB, rob(14q21q)'dur. Rob(21q;21q) ender görülen bir ROB'dur. Bu çalışmada da Robertsonian translokasyon tipi Down sendromlu üç yenidoğanın ve parental karyotipleri belirlenerek sonraki gebelikleri için risk taşıdıklarının önemi literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek sunulmuştur.

Bu çalışmada fitohemagglutinin (PHA) ile indüklenen periferik kan hücresi kültürü kullanıldı. Yirmi G-bantlı metafaz, 2016 Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemi'ne (ISCN) göre değerlendirildi.

İki yeni doğana, sitogenetik değerlendirme sonucunda rob (21; 21) (q10: q10) ile birlikte Down sendromu tanısı kondu ve her iki ebeveynin karyotipleri normaldi. Bunlardan biri mozaik olup, karyotipi 46,XX+21der(21;21)(q10;q10)[6], 46,XX[14], diğeri pür olup karyotipi 46,XY+21,der(21;21) (q10;q10)' dur. Diğer yenidoğanın, karyotipi 46,XY, t(14;21)(p11;q11),+21, ebeveynlerin kromozom analizinde, annenin robertsonian translokasyon taşıyıcısı 45,XX,t(14;21)(p11;q11) olduğu gösterildi. Babanın sitogenetik değerlendirmesi normaldi. Down sendromu arasında fenotipik fark olmamasına rağmen, birinde maternal taşıyıcılık varken diğer iki yenidoğanda de novo olarak ortaya çıkmıştır.

ROB'ların yaklaşık yarısı de novo yeniden düzenlenmelerdir. De novo ROB'ların da yaklaşık %95'ini oluşturan rob(14q;21q) translokasyonlarının maternal mayozda oluşabileceği bildirilmiştir. Sık görülen ROB'ların aynı kırık noktalarına sahip olduğu, oogenez esnasında rastgele bir mekanizma ile oluşabileceği bildirilmektedir. Bu konudaki literatür bilgisi gözden geçirildi ve konuyu açıklamaya yardımcı oldu. Aileler, tekrar çocuk sahibi olmayı istediklerinde PGD ve prenatal tanı yöntemlerinden birini yaptırımları önerildi.

ANAHTAR KELİMELER: ROBERTSONIAN TRANSLOKASYON(ROBS), DOWN SENDROMU, DE NOVA, GENETİK

**P-071 - EDWARDS SENDROMU BENZERİ BULGULAR İLE PREZENTE OLAN
46,XX,DER(11)İNS(11;18)(Q21;Q12.2Q23) KARYOTİPE SAHİP BİR OLGU**

**TÜRKAN BURHANLI¹, MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, TUĞBA AKIN DUMAN¹,
PELİN ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, ÖZLEM ÖZ², FATİH MEHMET ERDEM¹, ¹,**

¹Haseki Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye,

Edwards sendromu en yaygın ikinci otozomal trizomi olup, 8000 canlı doğumda 1 oranında görülür. Bu sendrom, erken mortalite ile sonuçlanan ciddi konjenital anormalliklere neden olur. Düşük doğum ağırlığı ve belirgin büyüme geriliği fenotipin önemli bir özellikleridir. Bu sendromun diğer belirgin klinik özellikleri arasında kalp anormallikleri, mental ve gelişimsel gerilikler, dismorfik yüz görünümü ve iskelet displazileri bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda literatürde daha önce bildirilmemiş 11. Kromozoma insersiyon olmuş parsiyel 18. kromozomun trizomisini tartıştık.

10 aylık kız hasta büyüme gelişme geriliği nedeniyle yönlendirildi. Fizik muayenede [boyu 108cm (-4,97 SDS), kilosu 20.9 kg (-3,05 SDS)] tespit edilmiştir. Dismorfik bulguları hipotelorizm, ezotropeya, büyük göz, yüksek damak, belirgin glabella, uzun filtrum, ince üst dudak, dolgun burun kemeri, hipoplazik ala naziler, pectus ekskavatum, her iki elde parmak çıkıntılar, sağ ayak parmaklarında over riding yanı sıra 5. parmakta küçüklük gözlemlendi. Yapılan EKO'da subaortik VSD saptandı.

Hastanın kromozom analizinde 46,XX,der(11)ins(11;18)(q21;q12.2q23)pat saptandı. Mikroarray analizi sonucu arr[hg19] 18q12.1q23(32,386,124-75,093,387)x3 olarak rapor edildi. Aile bireylerinden yapılan sitogenetik analizler sonucunda annenin normal karyotipe sahip olduğu, babanın ise karyotipinin 46,XY,ins(11;18)(q21;q12.2q23) olduğu tespit edildi.

18q12.2-q23'ün bölgesinin babadan dengesiz geçişi sonucunda Edwards Sendromu benzeri fenotip ortaya çıkmıştır. Üç farklı çalışmada Edwards Sendromuna benzer klinik bulguları olan hastalarda 18q12.2-18q21, 18q11-qter ve 18q12.2-q22.2 bölgelerinin trizomisi olduğu saptanmıştır. Özellikle bu bölgenin trizomisi olan olgularda büyüme geriliği, zihinsel ve gelişimsel gecikmeler ve olası nöbetlerin ortak olduğu görülmüştür. Diğer taraftan 11q21 bölgesine insersiyon olan 18q12.2q23 parçası insersiyona uğradığı noktada herhangi bir genetik materyalin kaybına neden olmadığı mikroarrayde saptanmıştır. Hastamızın fenotipik incelemesinde ekstra klinik bulgu olmaması bu durumu desteklemektedir. Sonuç olarak, hastanın fenotipi ile karşılaştırıldığında 46,XX,der(11)ins(11;18)(q21;q12.2q23) anomalisinin Edwards sendromunun tipik belirtilerine neden olduğu gözlenmiştir. Konjenital anomalilerde mikroarray ilk basamak tercih testi olmasına rağmen kompleks kromozomal anomalilerin aydınlatılmasında ve geçiş paterninin saptanmasında karyotip analizi halen önemini korumaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: KROMOZOMAL ANOMALİ, MİKROARRAY, İNSERSİYON, EDWARDS SENDROMU

**P-072 - FARKLI DOKULARDA SİTOGENETİK VE FISH YÖNTEMLERİ
KULLANILARAK ELDE EDİLEN DÜŞÜK DÜZEY 45,X MOZAISİZMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ELİF UZAY¹, EMİN KARACA¹, BURAK DURMAZ¹, GÜL KİTAPÇIOĞLU²,
CUMHUR GÜNDÜZ³, HALUK AKIN¹, ÖZGÜR ÇOĞULU¹,**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Genetik AD., ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, ³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Biyoloji AD.,

Turner sendromu (TS) hastalarının yaklaşık % 30-50'si X kromozomu için mozaiktir. Bu olguların fenotipi ve klinik yönetimi karyotip ile yakından ilişkilidir çünkü kromozomal yapı ve mozaikliğin düzeyi genetik danışmanlıkta büyük rol oynar. Düşük düzey TS mozaizminde klinik tablo diğer mozaik TS tiplerine göre daha hafiftir. Genellikle infertilite nedeniyle tanı alırlar. Klinik olarak, sitogenetik analizde düşük seviyedeki mozaizmin saptanması bu nedenle önemlidir. Kültüre bağlı ve teknik nedenlerden dolayı oluşan yanlış pozitif sonuçlar laboratuvar için sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmada 30 hastanın periferik kanından karyotip analizi, bukkal mukoza ve periferik kan örneklerinin FISH analizi sonuçları karşılaştırılmıştır.

Periferik kandan yapılan sitogenetik analizde düşük seviye 45,X mozaizmi saptanan 30 olgu çalışmaya alındı. Her bir olgu için en az 100 metafaz sayıldı. Mozaizmin validasyonu için ileri seviye testler olarak bukkal mukoza ve periferik kandan FISH analizi yapıldı. Sırasıyla kan ve bukkal mukoza örnekleri için en az 500 ve 200 hücre analiz edildi. İstatistiksel analizde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Kandan yapılan sitogenetik ve FISH analizinde, bukkal mukoza FISH analizinde 45,X mozaizim seviyesi %2-15 arasındaydı. Periferik kan karyotipi ve periferik kandan yapılan FISH analizi arasında % 70'lik bir korelasyon saptandı. Diğer ikili gruplar değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç bulunamadı. Çalışmada kontrol grubu bulunmaması nedeniyle kullanılan yöntemlerin her biri için cut-off düzeyi belirlenemedi.

Kontrol grubu dâhil edilerek daha fazla olgu ile yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla kullanılan bu yöntemlerin cut-off değerlerine ve birbirleriyle ilişkilerine yönelik güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: MOZAIK TURNER, BUKKAL MUKOZA, FISH, SİTOGENETİK

P-073 - FARKLI KLİNİK ÖN TANILI HASTALARDA FMR 1 GENİ (CGG) TEKRAR SAYILARININ ARAŞTIRILMASI

Damla EKER¹, Hakan GÜRKAN¹, Sinem YALÇINTEPE², Emine İkbal ATLI², Selma DEMİR², Engin ATLI², Drenushë ZHURİ², Nihan Alişya ERMAN², Hilmi TOZKIR²,

¹Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Frajil X Sendromu, Xq27.3 kromozomal lokalizasyonda bulunan FMR 1 (Frajile X Mental Retardation 1) geninin 5'UTR'sinde yer alan üçlü CGG trinükleotid tekrar dizisinin genişlemesi ile ortaya çıkar. Frajil X sendromu, orta derecede bilişsel yetersizlik, önemli öğrenme güçlüğü ve premutasyon taşıyıcısı kadınlarda prematüre ovaryan yetmezlik (POF) tablosu ile gözükabilmektedir. Bu çalışmada, farklı klinik tablolara sahip hastalarda FMR 1 geni (CGG) tekrar sayıları ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 ml periferik venöz kan örneği alındı. Periferik kan çekirdekli hücrelerinden kullanılan kitin protokolüne göre genomik DNA elde edildi [EZ1 Advanced Instruments, Qiagen, Hilden, Germany]. DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık değerleri NanoDrop cihazında ölçüldü [Nanodrop 2000C, ThermoScientific, USA]. Genomik DNA'dan protokole uygun şekilde bisülfite DNA elde edildi [EpiTect Bisulfite convention Kit, Qiagen, Hilden, Germany]. Frajil X sendromunun moleküler tanısı için alternatif bir yöntem olan floresan işaretli metilasyona spesifik PCR yapıldı Floresan işaretli ampikonlar kapiller elektroforez ile fragment analizi yapıldı [ABI 3130xl AvantSystem, AppliedBiosystems, USA]. Elde edilen fragmentler GeneMapper v5.0 yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

Çalışmaya Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğine Mart 2014-Ağustos 2018 tarihleri arasında Bilişsel Yetersizlik (123), Premature Ovarian Failure (POF)/PrimerAmenore (57), Nöromotor Gelişme Geriliği (90) ön tanısı ile başvuran 243 hasta dahil edildi. 27 hastada hem bilişsel yetersizlik hem de nöromotor gelişme geriliği saptandı. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı K: 117 (Y: 20.4 ± 12.08), E: 126 (Y: 9.9 ± 5.6). Yapılan analiz sonucunda FMR1 geni (CGG) tekrar sayısı artmış olan 18 hasta saptandı (%7.4).

Literatürde FMR1 geninin genetik antisipasyon gösterdiği ve kalıtım esnasında genişleme eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da 2 ailede CGG tekrar sayısının genişleyerek kalıtıldığının saptanmış olması literatür bilgisini desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELER: FMR1 GENİ, CGG TEKRAR SAYISI, BİLİŞSEL YETERSİZLİK, PREMATURE OVARYAN YETMEZLİĞİ, NÖROMOTOR GELİŞİM BOZUKLUĞU

P-074 - GELİŞME GERİLİĞİ: 5. VE 9. KROMOZOMLAR ARASINDA DENGESİZ TRANSLOKASYON İÇEREN OLGU SUNUMU

Murat EROL¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Z. Irmak KURT¹, Akif AYZAZ², İlker GÜNEY², Özge ÖZALP YÜREĞİR²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Gelişme geriliği; konuşma ve dil gelişimi, motor gelişim, sosyal gelişim ve bilişsel gelişim alanlarındaki gerilik olarak tanımlanır. Çocukluk yaş grubunda,%12-16 oranında gelişme geriliği görülmektedir. Dil ve konuşma alanındaki gerilikler de özgün gelişim durumları için birer parametredir. Erken çocukluk döneminde %5-10 oranında dil gelişim sorunu,%8 öğrenme güçlüğü, %1-1,5 bilişsel disfonksiyon görülür. Gelişme geriliğinin etiyojisinde çevresel faktörlerin yanında genetik nedenler de araştırılmalıdır. Kromozomal yeniden düzenlenmeler ve diğer tek gen hastalıklarında büyüme gelişme geriliği genellikle eşlik etmektedir. Bu çalışmada büyüme gelişme geriliği nedeniyle araştırılan bir vakada kromozom analizinde tespit edilen derivative dengesiz translokasyon ürününün incelenmesi amaçlanmıştır.

Gelişme geriliği şikâyetiyle başvuran 8 yaşında kız hastanın aynı zamanda entelektüel yetersizliği ve ekokardiyografisinde ventriküler septal defekti mevcut idi. Dismorfik özellikleri ise sinofrizis, nazolabial sulkus belirginliği ve ellerde dermatoglik anomali şelindeydi. Multiple konjenital anomali ön tanısı ile hastadan sitogenetik çalışma planlandı.

Hastadan elde edilen periferik kan örneğinden kısa süreli 72 saat hücre kültürü yapıldı. GTL (giemsa-tripsin-Leishman) bantlama sonrası elde edilen metafaz plaklarından karyotipleme yapılarak hastanın 5. kromozomunda ekstra bir kromozomal yapı saptandı ve karyotip analiz sonucu 46,XX,der(5)t(5;9)(p15.3;p22) olarak raporlandı. Yapılan ebeveyn çalışmasında hastanın annesinin de 5. ve 9. kromozomlar arasında respirokale translokasyon taşıyıcısı olduğu tespit edildi ve annenin karyotip analiz sonucu 46,XX,t(5;9)(p15.3;p22) olarak raporlandı. Annedeki translokasyonun anormal segregasyonu olan derivatif 5. kromozomu (5. kromozomun kısmi delesyonu ile 9. kromozomun kısmi trizomisi) taşıdığı anlaşılan hastada gözlenen değişiklik kopya sayısı düzeyinde incelenmek için periferik kandan elde edilen DNA örneği Affymetrix Cytoscan Optima(315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve 5p15.33p15.32 bölgesini kapsayan 5,956kbp'lık kayıp ve 9p24.3p22 bölgesini kapsayan 15,021kbp'lık artış saptandı. Hastanın moleküler karyotiplemesi; arr[hg19]5p15.33p15.32(113,576-6,069,867)x1,9p24.3p22.3(203,861-15,225,188)x3 olarak rapor edildi.

Sitogenetik analiz ve moleküler karyotipleme çalışmaları sonucunda annesindeki dengeli translokasyonun anormal segregasyonu sonucunda kromozomal yeniden düzenlenme nedeniyle büyüme gelişme geriliği ve dismorfik bulguları olan hastanın etiyojisi aydınlatılmış oldu. Veritabanlarında 9pterim bölgesinde ki artışların dismorfik görünüm ve gelişme geriliğine neden olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda 5p delesyon sendromu açısından hastamızın kliniğinin Cri-du-Chat sendromu bulguları açısından yeniden değerlendirilmesi planlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER: GELİŞME GERİLİĞİ, DENGESİZ TRANSLOKASYON,
SİTOGENETİK**

P-075 - İZOKROMOZOM YP BULUNAN AZOSPERMİK İNFERTİL ERKEK : BİR OLGU SUNUMU

Banu DEĞİRMENCİ¹, Tunç OZAN², Aşkın ŞEN¹, Deniz ŞEN¹, Tuğba AKIN DUMAN³, Fatih Mehmet ERDEM³,

¹FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ²FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI, ³HASEKİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ,

Erkek infertilitesinde genetik nedenlerin başında kromozomal anomaliler ve Y kromozomu mikrolelesyonları gelmektedir. Mozaik olmayan izokromozom Yp nadir olarak görülen bir Y kromozomu yapısal anomalisidir. Bu çalışmada mozaik olmayan izokromozom Yp tespit edilen azospermik infertil olgunun sunulması amaçlanmıştır.

35 yaşında iki yıllık evli erkek, infertilite ve azospermi tanısıyla üroloji polikliniğinden bölümümüze yönlendirildi. Fizik muayenesi normal olan hastada USG ile testislerde bilateral mikrolitiazis tespit edildi. Hastanın hormon profili; LH: 6 mIU/mL (1.1-7.0), FSH: 13.3 mIU/mL (1.4- 18.1) , prolaktin: 8.4 ng/mL (3.4-24.1), total testesteron: 196 ng/dL (240-950 ng/dL) idi.

Hastada yapılan periferik kandan kromozom analizi 46,X,+mar olarak sonuçlandı. Yapılan C ve NOR bantlamada marker kromozomun monosentrik olduğu ve satellit içermediği saptandı. Hastada marker kromozomun orijininin tespiti amacıyla X kromozomuna yönelik sentromerik Xp11.1-q11.1 ve Y kromozomuna yönelik Yp11.3 (SRY) problemleriyle yapılan FISH analizi mozaik olmayan izokromozom Yp olarak yorumlandı. Hastadan yapılan Y kromozomu mikrolelesyon analizinde AZF-a bölgesine ait sY84, sY86 lokuslarında, AZF-b bölgesine ait sY127, sY133, sY134, RBMY lokuslarında, AZF-c bölgesine ait sY157, sY254, sY255 lokuslarında ve AZF-d bölgesine ait sY152,sY153 lokuslarında delesyon saptandı.

Mozaik olmayan izokromozom Yp çok nadir görülmektedir. Literatürde bugüne kadar yedi olgu tanımlanmıştır. Bu çalışmada, fizik muayenesi normal olan azospermik bir erkekte, sitogenetik ve moleküler yöntemler ile tanımlanmış mozaik olmayan izokromozom Yp anomalisi sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: İZOKROMOZOM, AZOSPERMİ, ERKEK İNFERTİLİTESİ

P-076 - KROMOZOM 3Q13.2-13.31 BÖLGESİNDE DELESYON BULUNAN BİR OLGU

Emin Emre KURT¹, Ahmet Cevdet CEYLAN², Gülay Güleç CEYLAN¹, Oya TOPALOĞLU³, Cavidan Nur SEMERCİ GÜNDÜZ¹,

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd, ²Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, ³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı,

Bu çalışmada 3q13.2-q13.31 bölgesinde interstisyel mikrodelesyonu olan hasta genotip-fenotip korelasyonu açısından literatürdeki olgularla karşılaştırılarak sunulmaktadır

20 yaşındaki kadın hasta, aralarında akraba evliliği olmayan ailenin ikinci çocuğu olup NSVY ile 39.gebelik haftasında 3800 gram (75-90 persentil) ağırlığında doğmuş ve 5 yaşında motor gelişiminde gerilik, konuşmada gecikme ve hafif bilişsel yetersizlik olduğu saptanmış. Endokrinoloji bölümü tarafından prediyabet, esansiyel hipertansiyon ve kortizol düzey yüksekliği nedeniyle takip edilmekte olup, dismorfik bulguları nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi.

FM bulguları: Hastanın boyu 188 cm, ağırlığı 135 kg (VKİ:38.2-obeze) ve baş çevresi 57 cm (+2.4 SD) idi. Hafif bilişsel yetersizlik olan hastada makrosefali, ay dede yüz görünümü, seyrek kaşlar, dolgun göz kapakları, epikantus, kısa burun, basık burun kökü, dolgun yanaklar ve çene, iri kulaklar, ensede buffalo hump, bilateral pes cavus saptandı. Hastanın kromozom analizi 46,XX normal konstitüsyonel karyotip olarak saptanırken, kromozomal mikroarray analizinde 3q13.2-q13.31 bölgesinde 3.4 Mb'lık kayıp [(arr 3q13.2-q13.31 [112,219,752-115,523,299]X1(hg19))] tespit edildi. İlişkili bölgede 25 tane USCS geni bulunmakta olup bu genlerden 5 tanesi (ZBTB20, DRD3, GAP43, BOC, ZDHHC23) OMIM'de muhtemel hastalık nedeni olarak tanımlanmaktadır. Hastanın anne ve babasından yapılan kromozom analizi ve mikroarray analizi sonucu normal olarak bulundu.

3.kromozomun uzun kolunun proksimal parçasının delesyonu literatürde nadiren bildirilmiştir. DECIPHER veri tabanında, aynı kromozom bölgelerinde eşit boyutta delesyonlu hastalarda, kendi hastamızda da var olan makrosefali, hafif bilişsel yetersizlik, motor gelişimde gecikme, uzun boy yapısı, gecikmiş dil gelişimi, generalize hipotoni, epikantus gibi özellikler bulunmaktadır. Ayrıca, korpus kallozum hipoplazisi, plagiosefali, eklem gevşekliği gibi bizim hastamızda gözlenmemiş olan özellikler de bildirilmiştir. Aynı lokalizasyonda ve eşit büyüklükte delesyon bildirilmiş olan hastalarda, fenotipi etkileyen bulgularda ortak özellikler olabildiği gibi, farklılıklar da olabilmektedir. Bu durum, genomda yer alan diğer genlerin etkisi, epigenetik farklılıklar ve/veya çevre etkisi ile açıklanabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: MİKRODELESYON SENDROMU, 3Q13.2-13.31 DELESYONU, OBEZİTE, BİLİŞSEL YETERSİZLİK

P-077 - KROMOZOM 4Q DELESYONU(4Q21.2- 4Q21.23) OLAN BİR OLGU

Derya KAN KARAER¹, KADRİ KARAER²,

¹DR.ERSİN ARSLAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ, ²GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD,

Kromozom 4q21-4q22 delesyon sendromu; gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, kaslarda zayıflık(hipotoni), dik duramama, kısa boy, kardiyak ve genitoüriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği nadir görülen bir hastalıktır. Tipik yüz bulguları; makrosefali, mikrokornea, düşük kulaklar, hipertelorizm, düz burun köprüsü, küçük ve kalkık burundur. Hastalığın klinik şiddeti kayıp olan bölgenin büyüklüğüne göre değişkenlik göstermektedir.

Biz bu yazıda, gelişme geriliği, hipotoni, motor gerilik, ASD, ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle kliniğimize danışılan 11 aylık erkek hastayı sunduk. Klinik muayenesinde kısa boy, gelişme geriliği, makrosefali, mikrokornea, kas güçsüzlüğü, nöbetler belirlendi.

Hastada moleküler karyotipleme ile kromozom 4q21.2-q21.23 arasında 3.702.010 kbp büyüklüğündeki bölgenin 1 kopya olduğu tespit edildi. Bölgede delesyona uğrayan genlerin fonksiyonlarının hastanın kliniği ile karşılaştırılması yapıldı ve uyumlu bulundu.

Hastalık multiple konjenital anomalileri olan hastalarda moleküler karyotiplemenin önemini vurgulamak ve nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

ANAHTAR KELİMELEER: KROMOZOM 4Q DELESYONU, MİKROKORNEA

P-078 - NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUĞU OLAN ERKEK BİR HASTADA ARRAY-CGH İLE TANIMLANAN, PLP1, GLRA4 VE MORF4L2 GENLERİNİ İÇEREN ANNEDEN KALITILMIŞ KROMOZOM XQ22.2 SUBMİKROSKOPİK DUPLİKASYONU

Poster Bildiri / KALAN

Erhan BAYRAM¹, Sinem AGILKAYA², Semra HIZ KURUL¹, Sultan CİNGÖZ²,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı,

Array-CGH, beyin malformasyonları ve öğrenme geriliği içeren nörogelişimsel bozuklukların genetik nedenlerini tanımlamak için güçlü bir yöntemdir. Beyin malformasyonları ve öğrenme geriliği, genetik olarak heterojen kompleks hastalıklardandır. Nörolojik hastalıkların çoğunda genetik heterojenite, araştırmadaki en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri olmasına rağmen, tüm genomun analizini mümkün kılan teknikler (Array CGH, SNP array ve yeni nesil dizileme) nörogelişimsel bozuklukların genetik ilişkilendirme çalışmalarının artmasına yol açmıştır. .

Korpus kallozum hipoplazisi, gecikmiş miyelinizasyon, serebral atrofi ve kraniyofasiyal anomalileri olan hastada Array–CGH yaptık

Erkek bir hastada PLP1, GLRA4 ve MORF4L2 genlerini içeren Xq22.2 bölgesinde anneden kalıtılan duplikasyon saptadık. CNV'leri “the American College of Medical Genetics “ (ACMG) standartlarına göre filtreledik. İlk filtrelemeden sonra CNV, bölge bazlı olarak çalıştığımız merkezdeki CNV morbidite haritası ile karşılaştırıldı. Saptadığımız yaklaşık 449 kbp büyüklüğündeki CNV, Eichler grubu tarafından çalışılan 6459 sağlıklı kontrol ve 16922 olgunun kromozom X teki CNV bulgularına göre değerlendirildi. Sadece bir vakada duplikasyon bulunurken, kontrollerde olmadığı görüldü. PLP1 (Proteolipid Protein 1) bir protein kodlayan genidir. PLP1 genindeki mutasyonların Spastik Parapleji tip 2 ve X'e bağlı Pelizaeus-Merzbacher hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. GLRA4 (Glisin Reseptör Alfa 4) ile ilişkili olan hastalıklar arasında Pelizaeus-Merzbacher bulunur. MORF4L2 (Mortality Factor 4 like 2) bir protein kodlayan genidir. MORF4L2 ile ilişkili hastalıklar Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyondur Diseases associated with MORF4L2 include Paraneoplastic Cerebellar Degeneration.

Genotip-fenotip korelasyonu, duplikasyonun kalıtsal, nörodejeneratif bir hastalık olan nöronal ceroid-lipofuskinozların (NCL) ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Farklı gelişimsel anomalilerle ilişkili genlerin tanımlanması, bu anomalilerde nörobiyolojik mekanizmaların bilgisini artıracak, bu da tanı için yeni genetik belirteçlerin ve tedavide yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: XQ22.2, ARRAY-CGH, ÖĞRENME GERİLİĞİ, BEYİN MALFORMASYONLARI

P-079 - MENTAL MOTOR RETARDASYON: 7. KROMOZOMUNDA MOZAİK DELESYON VE DUPLİKASYONA SAHİP OLGU SUNUMU

Ömer Faruk KARACORLU¹, Begüm VARDAR¹, Güney ŞİMŞEK¹, Malik BAYKARA¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Nejmiye AKKUŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Mental motor retardasyon (MMR), zeka geriliği ve bilişsel yetilerin tümünü etkileyecek şekilde zeka gelişiminin geri ve yavaş olması ve beraberinde motor gelişim basamaklarının da geriden seyretmesi ile karakterize klinik bir durumdur. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerin yanı sıra submikroskopik anomalilerin de saptanabilmesi için mental retardasyon olgularında moleküler karyotipleme de günümüzde sık olarak başvurulan yöntemlerin başında gelmektedir. Bu çalışmada MMR nedeniyle takip edilen ve mozaik delesyon ve duplikasyonlara sahip 2 yaşında bir olgunun klinik ve genetik bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gelişme geriliği şikâyetiyle başvuran 2 yaşında erkek hastanın gelişim basamakları incelendiğinde geç yürüdüğü, 4-5 kelime telaffuz edebildiği tespit edildi. Hastanın dismorfolojik özellikleri ise hipertelorizm, basık burun kökü, mikrotia, kulakta çentikleşme, sağ meme üst kısmında 3x3cm hipopigmentasyon ve mikropenis şeklindeydi. Hastanın beyin MRG'sinde beyaz cevher volümünde azalma, korpus kallozumda incelmeye ve multipl nodüler yapılar saptandı.

Hastanın periferik kan örneğinden 72-saatlik kültür sonucunda elde edilen metafazlardan GTL, CBG ve NOR bantlama teknikleri kullanılarak kromozomları incelendiğinde 7. kromozomda hem delesyonlar hem de duplikasyonlar gösteren mozaik bir yapının varlığı tespit edildi. Analiz edilen 50 sahadan 29unda (7)(q33) ve distalinde delesyon varken 21 sahada (7)(q34q36) bölgelerini içeren duplikasyon saptandı. Hastanın anne ve babasına yapılan kromozom analizi sonucunda anne ve babada herhangi bir sayısal veya yapısal kromozomal anomali gözlemlenmedi ve 46,XY,del(7)(q33)dn[29]/46,XY,dup(7)(q34q36)dn[21] karyotipi raporlandı. Bunun üzerine hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima(315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar, CHAS3.2.0/GRCh37/hg19 programında analiz edildi. Moleküler karyotipleme sonucunda 7q33q36.3 bölgesini kapsayan 21,241kbp'lık delesyon saptandı ve arr[hg19]7q33q36.3(137,878,650-159,119,707)x1 olarak raporlandı.

Sitogenetik çalışma sonucunda incelenen metafazlarının belli bir oranında 7. kromozomunda duplikasyon varken bir kısmında delesyon saptandı. Bu durum hastanın çok nadir olarak karşılaşılan mozaik bir yapısal anomaliye sahip olduğunu göstermektedir. Moleküler karyotiplemede ise aynı kromozomun aynı bölgesinde total gen kopya sayısı hesabı yapıldığından ve de delesyon oranının duplikasyondan fazla olmasından dolayı delesyon varlığı tespit edilebildi. Bu durum her iki yöntemin kendine özgü farklı kapsayıcılıklara ve sınırlılıklara sahip olduğuna ve birbirini tamamlayıcı olduğuna dair özel bir örnek teşkil etmektedir. Veritabanlarında 7. kromozomun delesyon bölgesinde yer alan DPP6(OMIM*126141) geninin

entelektüel yetersizlikten sorumlu bir fenotipe (OMIM#616311) neden olabileceği belirtilmiş olup hastamızdaki delesyonun MMR ile ilişkili olabileceğın düşünölmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: MENTAL MOTOR RETARDASYON, MOZAİK YAPISAL ANOMALİ, SİTOGENETİK, DİSMORFOLOJİ

**P-080 - MENTAL RETARDASYON: 14. KROMOZOMDA ADDİTİVE YAPI
SAPTANAN OLGU SUNUMU**

**Enes KÜÇÜKAYTEKİN¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹,
Malik BAYKARA¹, Sinem YALÇINTEPE², Özge ÖZALP YÜREĞİR²,**

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Mental retardasyon, gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte olan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamasının anlamlı derecede altında olması durumudur. Mental Retardasyon nedenleri arasında; kromozom anomalileri, tek gen hastalıkları, gelişimsel beyin anomalileri, metabolik/nörodejeneratif hastalıklar, ailesel retardasyon, postnatal nedenler, perinatal nedenler ve konjenital enfeksiyonlar gelmektedir. Görülme sıklığı tüm toplumda %2-3 oranındadır. Bu çalışmada mental retardasyonu olan ve additive kromozoma sahip bir vakanın incelenmesi amaçlanmıştır.

Öğrenme güçlüğü nedeniyle polikliniğimize başvuran 7 yaşında kız hastada büyüme gelişme geriliği ve belirgin entelektüel yetersizlik saptandı. Nöbet öyküsü olan hastada EEG’de anormal dalga paterni tespit edildi. Ailede benzer öykü bulunmayan hastanın anomalilerine yönelik sitogenetik ve moleküler karyotipleme çalışmaları planlandı.

Hastadan alınan periferik kan örneği 72 saatlik kültüre alındıktan sonra elde edilen metafazlara GTL(Giemsa-tripsin-Leishman) bantlama tekniği uygulanarak kromozom analizine hazır hale getirildi. Elde edilen metafazlardan yapılan sitogenetik analizi sonucu 46,XX,add(14)(q32.3) olarak raporlandı. Hasta annesinden elde edilen kromozom analizi sonucunda herhangi bir anomali (46,XX) tespit edilmemiş olup babasından yapılan iki ayrı kültür sonucunda herhangi bir metafaza rastlanmadı. Bunun üzerine eş zamanlı olarak hastanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinden Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak yapılan çalışma sonucunda ise arr[hg19] 14q32.33(106,487,026-107,285,437)x1, 20q13.2q13.33(54,475,058-62,915,555)x3 olarak raporlandı. Klinik ve genetik analiz sonucunda hastanın 14. ve 20. kromozomlar arasındaki dengeli bir translokasyonun anormal segregasyonu olan derivatif 14 yapısını taşıma ihtimali olduğu düşünüldü.

Otozomal kromozomlarda görülen dengesiz translokasyonlar, duplikasyonlar, delesyonlar ekstra kromozomlar, mozaizimler ve diğer yapısal anomaliler mental retardasyon nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Aynı zamanda kopya sayısı değişiklikleri (CNV) de mental retardasyon etiolojisinin araştırmalarında önemli bir konuma sahiptir. Mental retardasyon olgularında yapılan çalışmalarda hastalarda dengesiz resiprokal translokasyonlar (%0,8) oranında bulunduğu bildirilmektedir. Bizim vakamızda da 14. kromozomun q kolu distal bölgesinde artış saptanmış olup, mikroarray analiz sonucu ile beraber değerlendirildiğinde 14. ve 20. kromozomlar arasında dengeli bir translokasyonun anormal segregasyonu olan derivatif 14 yapısını taşıma ihtimali bulunduğu ve bu durumun kliniği ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: MENTAL RETARDASYON, ADDİTİVE KROMOZOM,
SİTOGENETİK

P-081 - MENTAL RETARDASYON: 18P DUPLİKASYONU OLAN OLGU SUNUMU

Esra AKSOY¹, Ömer Faruk KARAÇORLU¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Z. Irmak KURT¹, Sinem YALÇINTEPE², Özge ÖZALP YÜREĞİR²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Mental retardasyon gelişim dönemlerinde ortaya çıkan davranışlarda bozulma, beceri alanlarında kısıtlama, sosyal ve günlük ilişkilerdeki uyum sorunlarıyla kendini belli eden, IQ'nun normalin altında olduğu klinik bir durumdur. Çevresel, doğumsal birçok sebepten kaynaklanabilirken genetik nedenler de önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada 18. kromozomda ekstra bir genetik materyalin varlığı tespit edilen bir mental retardasyon olgusunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Büyüme gelişme geriliği nedeniyle takip edilen 6 yaşındaki kız hastada hipokondroplazi ile uyumlu bulguların yanında belirgin alın, kısa palpebral aralık, düşük kulaklar şeklinde dismorfik özellikler mevcuttu. Hastanın aynı zamanda entelektüel yetersizliği mevcuttu. Ailesinde benzer öyküsü olmayan hastanın anne baba arası akrabalığı bulunmuyordu.

Hastadan alınan periferik kan örneğinden 72 saatlik hücre kültürü sonrası GTL(Giemsatripsin-Leisman) bantlama işlemleri yapıldı. Elde edilen metafaz plaklarının incelenmesi sonucunda tüm sahalarda 18. kromozomun p11.3 bölgesinde ekstra bir genetik materyalin varlığı tespit edildi ve 46,XY,add(18)(p11.3) olarak karyotipi tanımlandı. Bunun üzerine periferik kandan elde edilen DNA örneğinden Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak yapılan çalışma sonucunda ise 18p11.32p11.22 bölgesini kapsayan 9.292kbp'lık artış saptandı ve arr[hg19]18p11.32p11.22(136,226-9,428,420)x3 olarak raporlandı. Ayrıca hastadan daha önce çalışılan FGFR3 gen analizinde ise 7, 10, 13, 15 ve 19. ekzonlarda mutasyon gözlenmediği tespit edildi.

Birçok genetik bozuklukta mental reterdasyon bulgu olarak gözlenmekle birlikte mental reterdasyonun nedeni olarak kromozom anomalileri değişik çalışmalarda %4-34 arasında sıklıkta neden olarak gösterilmektedir. Dengesiz translokasyonlar, duplikasyonlar, delesyonlar ekstra kromozomlar, mozaizmler ve diğer yapısal anomaliler mental retardasyon nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Aynı zamanda kopya sayısı değişiklikleri (CNV) de mental retardasyon etiolojisinin araştırmalarında önemli bir konuma sahiptir. 18. Kromozomun p kolunun tamamının duplike olması çok nadir görülen bir anomalidir ve trizomi 18p görülen vakalarda entelektüel yetersizlik, el ve ayak anomalileri, atipik yüz ve epilepsi görülebilmektedir. Bizim hastamızda da 18. kromozomun p11.32p11.22 bölgesinden 3 kopya bulunmakta ve bu duplikasyonun mental geriliğe yol açtığı öngörülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: 18P DUPLİKASYONU, MENTAL RETARDASYON, SİTOGENETİK, DİSMORFOLOJİ

**P-082 - MENTAL RETARDASYON: DE NOVO DENGESİZ RESİPROKAL
TRANSLOKASYONLU OLGU SUNUMU**

**Ezgi Yağmur ÇIRAK¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹,
Hamide SAYGILI², Özden ÖZTÜRK², Haydar BAĞIŞ²,**

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adıyaman
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Mental Retardasyon(MR), gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte olan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamasının anlamlı derecede altında olması olarak tanımlanır. Bilinen MR nedenleri arasında kromozom anomalileri, tek gen hastalıkları, yapısal santral sinir sistemi anomalileri, prenatal/perinatal/postnatal etkenler, çevresel/teratojenik nedenler, metabolik/endokrin nedenler bulunur. Bu çalışmada MR tanısı ile izlenen ve dengesiz yeniden kromozomal düzenlenmesi tespit edilen bir vakanın sunulması amaçlanmıştır.

Anne ve babası arasında akraba evliliği bulunmayan bir buçuk yaşındaki erkek hasta hidrosefali ve belirgin nöromotor gelişim bozukluğu olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Başını dik tutamayan ve desteksiz oturamayan hastanın dismorfik bulguları geniş alın, frontal bossing, hipertelorizm, geniş ve basık burun kökü, laterale yayılan kaşlar, uzun kirpikler, uzun filtrum, antevort burun delikleri, mikroretrognati, düşük ve posterior rotasyonlu kulaklar şeklindeydi. Hastanın beyin MRG sonucunda serebral hemisferlerde, frontotemporal lob volümünde azalma, kortikal sulkus ve fissürlerde dilatasyon, lateral ventriküller ve 3. ventrikülde dilatasyon, bilateral periventriküler lökomalazi belirlendi. Kilosu 6kg(<3p) ve baş çevresi 47cm(75-90p) ölçüldü.

Sitogenetik inceleme amacıyla periferik kan örneğinden elde edilen lökositlerden 72-saatlik-hücre kültürü ve sonrasında GTL(Giemsas-tripsin-leishman) bantlama tekniği kullanılarak yirmi metafaz plağından kromozom analizi yapıldı.46,XY,der(17)t(1;17)(q42;q25) karyotipi saptandı. Anne ve babanın kromozom analizlerinde herhangi bir anomaliye rastlanmadı ve hastada de novo dengesiz resiprokal translokasyon olduğu tespit edildi. Bunun üzerine periferik kandan elden edilen DNA örneği ile Affymetrix Cytoscan Optima(315K) mikroarray sistemi kullanılarak moleküler karyotipleme yapıldı. Moleküler karyotipleme sonucunda 1q42.13q44 bölgesini kapsayan 20,942 kbp'lık artış(markır sayısı:1,206), 17q25.3 bölgesinde 1,558 kbp'lik artış(markır sayısı:80)ve de 17q25.3 bölgesini kapsayan 798 kbp'lık kayıp(markır sayısı:45) saptandı.

Kromozomal yeniden düzenlenmelerin mental retardasyonun derecesine göre MR vakalarında %4 ile %34 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Sayısal kromozomal anomaliler MR olgularında en sık rastlanırken diğer kromozom anomalileri de (delesyon, duplikasyon, translokasyon vb.) ciddi MR'li bireylerin %25'inde görülmektedir. Kopya sayısı değişikliklerinin(CNV) de MR etiyojisini aydınlatmada önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Dengeli resiprokal taşıyıcı bireylerde, derivatif kromozomlar ile normal homologları arasında eşleşmeler sonucu dengesiz gametler ortaya çıkabilir. Bu durum spontan abostuslara ve anomalili çocuklara neden olur.

İncelediğimiz olguda ise de novo olarak dengesiz translokasyon saptanmıştır. Hastamızda 17. Kromozom ile 1.Kromozomun dengesiz translokasyonu sonucu, kısmi 17q monozomisi ile kısmi 1q trizomisi saptanmıştır. Hastada meydana gelen dengesiz translokasyon sonucu olarak nöromotor geriliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: MENTAL RETARDASYON, RESİPROKAL TRANSLOKASYON, DENGESİZ TRANSLOKASYON, DE NOVO TRANSLOKASYON

P-083 - NADİR BİR BULGU: 15Q11-13 DUPLİKASYONU VE MİNUTE KROMOZOMLAR BİRLİKTELİĞİ

MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, EMİNE MUTLU¹, PELİN ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, TUĞBA AKIN DUMAN¹, ÖMER FARUK KARAÇORLU¹, EBRU TUNÇEZ², YASEMİN KENDİR DEMİRKOL³,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye, ³Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye,

15q11-q13 duplikasyon sendromunun karakteristik özellikleri hipotoni, dismorfik yüz görünümü (kalın kulak heliksi, yarık damak, küçük burun), büyüme-gelişme geriliği ve sindaktildir. Bu sendromun prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber bugüne kadar 100'den daha az olgu bildirilmiştir. Küçük çok sayıda marker kromozomlar yenidoğanların %0.043'ünde gözlenmekte olup, çoğu i(18p)-, der(22)-, i(12p)- ve invdup(22) gibi sendromlara neden olmaktadır. Bunların dışında marker kromozomların daha nadir formları olan minute, ring ve inv-dup gibi yapıların birçoğunun klinik etkisi ise bilinmemektedir. Minute marker kromozomlar kromatin yapıda olup, hücre bölünmesi esnasında replike olabilen, sentromer ve telomer içermeyen DNA parçacıklarıdır. Bizim olgumuzda literatürde daha önce bildirilmemiş olan 15q11-q13 duplikasyon sendromuna eşlik eden nadir bir bulgu olan mozaik marker minute kromozomlar ve bunun klinik etkilerini tartıştık.

23 günlük erkek bebek multiple konjenital anomali ve epilepsi nedeniyle değerlendirildi. Antropometrik ölçümleri; boy 48 cm (<3p), kilo 2300 g (<3p) ve baş çevresi 32 cm (<3p). Fizik muayenesinde dismorfik bulgusu yok, sol ayakta postaksiyelkutanözpolisindaktili mevcuttur. Transtorasik EKO'da küçük ASD, abdominal ultrasonografide bilateral Grade 1 hidronefroz, beyin MR'ında ise korpus kallosumun yaşa göre hafif derecede ince görünümde olduğu görülmüştür.

Hastanın kromozom analizinde 47,XY,+mar dn[39]/46,XY[11] olduğu, ayrıca sahaların çoğunda ilave olarak minute kromozomlar tespit edildi. Bunun üzerine hastanın mikroarray sistemi ile yapılan çalışma arr[hg19] 4q12(52,800,882-54,079,547)x3, 15q11.2q14(22,770,421-34,893,104)x3, 20p11.21q11.21(25,347,220-29,833,609)x3, Yp11.2q11.222(9,511,369-21,694,426)x2saptandı. Ebeveynlerinden yapılan kromozom analizi sonucunda herhangi bir anomaliye rastlanmadı.

15q11-q13 duplikasyon sendromunun karakteristik özelliklerinden olan büyüme-gelişme geriliği ve sindaktili bulguları hastamızda görülürken, hipotoni ve dismorfizm bulguları görülmemiştir. Bunun yanı sıra hastamızda bulunan 4q12, 20p11 ve Yp11 bölgelerinde artışların fenotip üzerine etkileri çeşitli veritabanlarında araştırılmış, ancak herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada akrosentrik kromozomlar kökenli minute kromozomlar %5,3'ken, non-akrosentrik kromozom kökenlilerde bu oran %18,8'e çıkmaktadır. Olgumuzda hem akrosentrik hem de non-akrosentrik kromozomlarda artış saptanması nedeniyle ayırım yapılamamaktadır. Ortaya atılan bir teoriye göre ufak ve kompleks formda bulunan minute

kromozomların bazı hücreler tarafından degrede edilmesi mozaik olguları açıklamaktadır. Bizim olgumuzda da hücreler %78'lik bir mosaizm söz konusuydu. Literatürde 15q11-q13 duplikasyon ile minute kromozomların birlikteliği daha önceden bildirilmediğinden bu olgumuzun literatüre katkı sağlayacaktır

ANAHTAR KELİMELEER: KONJENİTAL ANOMALİ, MİNUTE KROMOZOM, KROMOZOM ANALİZİ, MARKER KROMOZOM

P-084 - NÖROMOTOR GELİŞME GERİLİĞİ VE DİSMORFİK BULGULARI OLAN HASTALARDA ARRAY-CGH ANALİZİ

CEREN ALAVANDA¹, ESRA ARSLAN ATEŞ², AYBERK TÜRKYILMAZ¹, BİLGİN BİLGE GEÇKİNLİ¹, PINAR ATA¹, AHMET İLTER GÜNEY¹, MEHMET ALİ SÖYLEMEZ¹, PELİN ÖZYAVUZ ÇABUK³, AHMET ARMAN¹,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³S.B.U İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi,

Array CGH (Comparative Genomic Hybridization) tıbbi genetik kliniklerinde önemli bir tanı aracıdır. Nöromotor gelişme geriliği (NMGG) ve dismorfik bulguları olan sporadik vakalarda karyotip analizi yanında ilk basamak testlerden biri olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada 2014-2018 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne NMGG ve dismorfik bulgular nedeniyle başvuran ve Array CGH ile tanı alan hastaların tartışılması amaçlanmıştır.

Detaylı anamnez, fizik muayene sonrasında aile ağacı ve klinik özellikleri bakımından kromozomal anomali ön planda düşünülen olgulardan karyotip analizi sonrası array CGH analizi planlanmıştır. Periferik kandan DNA izolasyonu sonrası Affymetrix Cytoscan Optima Microarray platformunda çalışılmış ve sonuçlar CHAS 3.2.0/GRCh 37/hg19 analiz programında analiz edilmiştir.

NMGG ve dismorfik bulgular nedeniyle kliniğimize başvuran ve karyotip analizi ile tanı koyulamayan ve belirgin bir genetik sendrom düşünülmeyen 186 olguya yapılan array CGH analizi sonucu 8 hastada klinik durumu açıklayabilecek mikrodelesyon saptandı. Olguların tamamında otozomal kromozomlarda büyüklükleri 780kb-9.820kb arasında değişen delesyon mevcutken, iki olguda delesyona aynı kromozom üzerinde 10.000kb üzerinde duplikasyonlar eşlik etmekteydi. Ebeveyn çalışması ile kopya sayı değişikliklerinin tamamının de novo olduğu ortaya koyuldu.

Nöromotor gelişme geriliği (NMGG) ve dismorfik bulguları olan hastalar tıbbi genetik kliniğine başvuru nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Gelişen teknoloji ve ulaşılabilir yöntemler sayesinde bu tip hastalıklara tanı koymak kolaylaşmış olsa da uygun yöntemi seçmek maliyet etkin yaklaşım açısından önemlidir. Bu açıdan konvansiyonel sitogenetik yöntemler ile birlikte moleküler karyotipleme ilk basamak testler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Polikliniğimizde de NMGG ve dismorfik bulguları olan hastalara karyotip analizi sonrası array CGH analizi ikinci basamak test olarak uygulanmaktadır. Bu amaçla yapılan array CGH ile değerlendirdiğimiz hastaların %4,30'una (8/186) tanı koyulmuş olup, izlemleri planlanmıştır. Olgularımızda saptanan kopya sayı değişikliklerinin tamamı tanımlı mikrodelesyon sendromları ile ortak bölgeler içermekle birlikte bazı bulgular ilişkili sendromlarda tanımlanmamıştır. Bu çalışma bu yeni verilerin ve genotip-fenotip ilişkisinin tartışılması amacıyla sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: DİSMORFİZM, MİKROARRAY, MİKRODELESYON

**P-085 - AŞIRI YÜKLEME ÖZELLİKLERİ İLE İKİ HASTALIĞIN BİRLEŞMESİ:
KİSTİK FİBROZ VE XQ28 DUPLİKASYONU**

Naz GÜLERAY¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Ebru YALÇIN³, Deniz DOĞRU ERSÖZ³, Uğur ÖZÇELİK³, Nural KİPER³, Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹

¹ Tıbbi Genetik HACETTEPE Üniversitesi Tıp Fakültesi, BÖLÜMÜ² pediatrik genetik bölümü Pediatri Bölümü, H.Ü.Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³ Çocuk Göğüs Hastalıkları, Pediatrics BÖLÜMÜ, H.Ü.Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi BÖLÜNÜŞ

Xq28 kromozomunun kopyaları dahil olmak üzere X kromozomunun kopya numarası varyantları, erkeklerde X'e bağlı zihinsel engelliliğin yaygın nedenleridir. Xq28 bölgesi, klinik olarak ayırt edici üç zihinsel engellilik sendromuna yatkın olan birçok düşük kopya tekrarına sahiptir. Bunların arasında; en distal yerleşimli int22h1 / int22h2 aracılı Xq28 duplikasyon sendromu, bilişsel bozukluk, davranışsal problemler, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve obezite ile karakterizedir. Bu kopyalanan dişilerde daha hafif fenotipler vardır veya klinik olarak etkilenmezler. Bilişsel bozulma, Xq28'de bulunan RAB39B'nin artan ifadesinden kaynaklanır.

Erkek hasta, doğum günü kilosu 2750 g olan akraba olmayan sağlıklı ebeveynlerle doğdu. Yenidoğan döneminden beri tekrarlayan akciğer enfeksiyonları geçirdi ve kistik fibroz tanısı aldı. Erken çocukluk döneminde tekrarlayan otitis media ve pulmoner enfeksiyonlar geçirdi. Hastaya sanger dizilimi yapıldı ve CFTR'de bileşik heterozigot mutasyon ($\Delta F508 / c.3849G > A$) bulundu. 7 yaşında konuşma gecikmesi, hiperaktivite ve agresif davranış nedeniyle genetik bölümüne sevk edildi ve normal sonuç veren kırılgen X analizi yapıldı. 14 yaşında yapılan fizik muayenede 155 cm (50p) yükseklikte 65 kg (90p) ağırlık ve 52 cm (<3p) baş çevresi saptandı. Psikometrik değerlendirme, hafif zihinsel yetersizliği ortaya çıkardı.

Hasta, Agilent 8x60K Mikroarray Kiti kullanılarak CNV'ler için tarandı; analiz, RAB39B de dahil olmak üzere Xq28 kromozomu üzerinde maternal olarak kalıtsal bir replikasyon ortaya çıkardı. Kız kardeşinin de aynı Xq28 kopyasını taşıdığı bulundu.

Kistik fibroz yüksek taşıyıcı sıklıkta görülür ve en sık görülen mutasyon Batı popülasyonlarında% 75, Türk hastalarda% 19.4 olan accountsF508'dir. Kistik fibrozis tanısına ek olarak, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlarla da ilişkili olan Xq28 duplikasyonunun olması ilginçtir. Bu çalışma bir kez daha bir genetik kusur klinik bulguları tam olarak açıklamadığında, hastalardaki diğer eşlik eden hastalıkların varlığını düşünmenin uygun olduğunu göstermektedir. Hastaların izlenmesi ve genom çapında yapılan analizler hasta ve aile için klinik olarak önemli olan birden fazla genetik bozukluğu ortaya çıkarabilir.

ANAHTAR KELİMELER: SONUÇ PULMONERAL ENFEKSİYONLAR, CYSTIC FIBROSIS, FİKRİ ENGELLİ, XQ28 DUPLİKASYONU

**P-086 - ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ: 46,XX,DER(9)T(7;9)(Q34;P24) KARYOTİPLİ
DENGESİZ TRANSLOKASYON OLGU SUNUMU**

Sevgi ÖZTÜRK¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Mehmet Buğrahan DÜZ¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Nejmiye AKKUŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği,

Translokasyonlar; insanlarda en sık görülen kromozomal düzenlemelerden biridir ve genetik materyal oranındaki azalış ve artışın olup olmamasına göre dengeli ve dengesiz olarak ikiye ayrılmaktadır. Genetik materyalde artış ya da azalış olduğunda translokasyon dengesiz olarak kabul edilmektedir. Resiprokal translokasyonlar iki kromozom arasında karşılıklı parça değiş tokuşu sonucu gerçekleşmekte olup 500'de 1 sıklıkta en yaygın görülen yapısal yeniden düzenlemelerdendir. Bu çalışmada konuşamama şikayeti ön planda olan bir hastanın sitogenetik ve mikroarray analizleri sonucunda tespit edilen dengesiz yeniden düzenlemelerin tartışılması amaçlanmıştır.

Konuşamama şikayetiyle başvuran 8 yaşında kız hastanın konuşma becerileri değerlendirildiğinde cümle kuramadığı ve sadece 5-6 kelimeyi kullanabildiği tespit edildi. Hastanın dismorfolojik muayenesinde kısa filtrum, asimetrik yüz, kısa boyun, bozuk diş yapısı, strabismus ve sol kulak hipoplazi belirlendi.

Sitogenetik analiz için indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları GTL bantlama yöntemiyle boyanarak 20 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirildi. Olgunun kromozom analizi sonucunda 46,XX,der(9)t(7;9)(q34;p24) karyotipi tespit edildi. Bunun üzerine hastanın anne ve babasından da sitogenetik analiz istemi yapılmış olup henüz örnekleri alınmadı. Hastadan eş zamanlı çalışılan moleküler karyotiplemede ise hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar, CHAS 3.2.0/GRCh 37/hg19 analiz programında analiz edildi. Hastanın mikroarray analizi sonucu arr[hg19] 7q34q36.3(141,627,148-159,119,707)x3, 9p24.3p24.2(203,861-4,557,165)x1 olarak raporlandı. Yapılan analiz sonucunda hastanın 7q34q36.3 bölgesini kapsayan 17,493kbp'lık artış (markır sayısı:1002) ve 9p24.3p24.2 bölgesini kapsayan 4,353kbp'lık kayıp (markır sayısı:312) saptandı.

Dengesiz translokasyona sahip hastalarda öğrenme yeteneğinin kaybolması ve gelişme geriliği şikayetleri çoğunlukla görülebilmektedir. Bunların şiddeti kromozom ve içerdiği gen bölgelerinin büyüklüğüne ve yerine bağlı olarak değişebilmektedir. Kromozomların kırık bölgelerindeki genlerin özelliğine ve gen dozajına göre farklı etkiler oluşabilmektedir. Bizim hastamızda da konuşamama ve belirgin dismorfik özelliklerin ön plana çıktığı görülmektedir. Sonuç olarak kliniğinde öğrenme güçlüğü ve dismorfik özellikleri olan hastanın dengesiz translokasyona sahip olduğu yapılan sitogenetik ve mikroarray sonuçlarıyla da ortaya

konulmuştur. Hastanın ailesi çalışılmamış olup ebeveynlerinden anne ya da babasının translokasyon taşıyıcısı olduğu ve bu özelliği dengesiz olarak çocuklarına aktardığı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: DENGESİZ TRANSLOKASYON, ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ, SİTOGENETİK, DİSMORFOLOJİ

P-087 - PARSİYEL 9P TRİZOMİ TANILI İKİ OLGU VE FENOTİPİK DEĞİŞKENLİK

MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, ÖMER FARUK KARAÇORLU¹, PELİN ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, CEYHUN CİHAN AKSOY¹, MİNE URFALI², YASEMİN ANIL EYÜPOĞLU TANRIVERDİ², ORHAN GÖRÜKMEZ³,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Sakarya, Türkiye, ³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye,

Trizomi 9p; trizomi 21, 18 ve 13'ten sonra en sık karşılaşılan trizomidir. İlk defa 1970 yılında tarif edilmiş olup bugüne kadar 150'den fazla olgu bildirilmiştir. Karakteristik özellikleri entelektüel yetersizlik, postnatal gelişim geriliği, mikrosefali, kraniofasyal anomaliler, konjenital kalp defektleridir. Bunlara ek olarak beyin anomalisi, non-komünikan hidrosefali, hipospadias gibi anomaliler de görülebilir. Bu olgu sunumunda, aralarında akrabalık olmayan iki farklı aileden iki parsiyel 9p trizomisi olgusunun klinik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Birinci olgumuz 2 aylık erkek hasta dismorfik bulgular nedeniyle tarafımıza yönlendirdi. Fizik muayenesinde kilosu 4,5 kg(<3p), boyu 54 cm(<3p), baş çevresi 37 cm(<3p) olarak ölçüldü. Dismorfik bulguları; frontal crossing, dar palpebral fissürler, retro-mikrognati, bilateral Simian çizgisi, el parmaklarında kontraktür şeklindeydi. İkinci olgu prenatal dönemde hidrosefali nedeniyle takip edilen 1 aylık erkek hastada eşlik eden beyin anomalisi olması nedeniyle konsülte edildi. Fizik muayenesinde kilosu 3,2 kg(<3p), baş çevresi 41 cm(>97p) olarak ölçüldü. Kranyal MR'da ventriküler dilatasyon, kortikal displazi saptandı.

Birinci olgunun periferik kandan yapılan kromozom analizinde 9. Kromozomun p koluna ilişkin duplikasyon sonucu kısmi 9p trizomisi saptanmış olup, sonucu 46,XY,dup(9)(pter→p11::p24→qter) olarak raporlandı. Mikroarray çalışmasında ise arr[hg19]9p24.3p13.1(203,861-38,787,480)x3 olduğu saptandı. İkinci olgunun karyotipi 47,XY,+del(9)(q11) olarak raporlandı. Mikroarray sonucu arr[hg19]9p24.3q13(203,861-68,298,352)x3 olarak bulundu. Her iki

Yapılan kromozom analizi ve moleküler karyotipleme sonucunda olgularımız de novo parsiyel 9p trizomi tanısı almıştır. Literatüde bildirilen 9p trizomisi tanılı hastaların fenotipi ciddi anlamda farklılık gösterirken prenatal veya neonatal başlangıçlı olabilir. İkinci olgumuzda prenatal başlangıçlı hidrosefali olup eşlik eden ciddi beyin anomalisi vardı, ilk olgumuzda ise yalnızca mikrosefali ve dismorfik bulgular vardı. Her iki hastamızda 9p trizomisi tanısı almış olsa da ikinci olgudaki 9p bölgesinin daha büyük olmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastaların henüz çok küçük olması diğer fenotipik etkilerin kıyaslanması açısından güçlük yaratmaktadır. Bu tip nadir görülen sendromların uzun dönemli takip edilmesi ailenin daha kapsamlı bir genetik danışmanlık alma imkânı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: 9P TRİZOMİSİ, DİSMORFİZM, KROMOZOM ANALİZİ, MİKROARRAY

P-088 - PARSİYEL MONOZOMİ 18 VE PARSİYEL TRİZOMİ 19 BİRLİKTELİĞİ

**Erdem KINDIŞ¹, Sümeyra OĞUZ¹, Süleyman ATAR², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER²,
Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU^{1, 3},**

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Derivatif kromozomlar genelde translokasyonlara bağlı olarak oluşur. Dengeli translokasyon taşıyıcıları genetik materyal miktarında değişim olmadığı için herhangi bir klinik bulgu göstermezler bununla beraber gonadlarında gerçekleşen mayoz bölünme sürecinde segregasyon biçimine bağlı olarak dengesiz genetik içeriğe sahip gametler oluşabilir. Bu çalışmada 18 ve 19. kromozomlar arasında gerçekleşen bir translokasyon sonucunda anormal segregasyona bağlı olarak oluşan der(18) kromozomu ile birlikte parsiyel 18q monozomisi ile parsiyel 19q trizomisi izlenen bir hastanın, literatürde bildirilen hastalarla ortak ve farklı klinik özellikleri tartışılmıştır.

Hastanın öyküsünden akraba olmayan sağlıklı anne babadan prematüre olarak doğduğu ve doğum sonrasında mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeni ile 8 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldığı öğrenildi. Ekokardiyografi ile hastada pulmoner kapak yokluğu, Atriyal septal defekt, Patent duktus arteriyozus, pulmoner arteriyel hipertansiyon olduğu belirlendi ve yirmi günlük iken kardiyak anomaliler nedeniyle opere edildi. Altı aylık iken yapılan fizik muayenesinde baş çevresi 39cm(<3p), boyu 64cm(10p), kilosu 5.5kg(<3p) bulundu. Ayrıca hastada hipotoni, brakisefali, plagiyosefali, geniş burun köprüsü, pes kavus, sakral gamze, ve hipospadias tespit edildi.

GTG bandlama tekniği kullanılarak yapılan konvansiyonel karyotip analizi der(18) kromozomunun varlığını gösterdi. Mikrodizin analizi 18q22.1q23'te 15.567 kb büyüklüğünde delesyonla birlikte 19q13.41q13.43'te 5.819 kb büyüklüğünde duplikasyonu gösterdi. Delesyon bölgesi MBP VE TSHZ1 genlerini de içeren 30 tane OMIM geni içermektedir. Ebeveynlerden yapılan konvansiyonel karyotip analizi 18. ve 19. kromozomlar arasında paternal dengeli translokasyon varlığını gösterdi.

Hastada bulunan fenotip, literatürde mikrosefali, zihinsel yetersizlik, işitme kaybı, kısa boy, hipotoni, kardiyak anomaliler ve dismorfik fenotip ile karakterize olan 18q delesyon sendromu ile uyumludur. Hastanın klinik tablosu bu sendrom ile genel anlamda uyumluluk göstermektedir. Fakat, 19q distal bölgesinde bulunan genlerin artmış dozajının etkisinin bu tabloda ne derece etkisi olduğunun anlaşılması için daha fazla hasta raporu ve moleküler çalışma gereklidir. Son olarak, paternal dengeli translokasyon nedeni ile sonraki gebeliklerde prenatal ya da preimplantasyon genetik tanı önerilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: 18Q DELESYON SENDROMU, 19Q PARSİYEL TRİZOMİSİ, ANORMAL SEGREGASYON, DENGELİ TRANSLOKASYON, DERİVATİF KROMOZOM

P-089 - PEDIATRİK OLGULARIN ENDİKASYONA BAĞLI KROMOZOM BOZUKLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: KONVANSİYONEL SİTOGENETİĞİN ÖNEMİ!

Nihal AKTAŞ¹, Zerrin YILMAZ ÇELİK¹, Feride İffet ŞAHİN¹,

¹Başkent Üniversitesi,

Çalışmamızda son 10 yılda değişik endikasyonlar ile kromozom analizi için üniversitemiz Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne başvuran pediatrik yaş grubu hastalarının, başvuru nedenine bağlı kromozom bozukluğu sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır

Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi Sitogenetik Laboratuvarı'na 2007-2017 yılları arasında kromozom analizi çalışılması isteği ile gönderilmiş 2054 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hasta verileri geriye dönük olarak endikasyonlarına göre; konjenital anomali (multiple-izole), büyüme-gelişim geriliği ve epilepsi başlığı altında üç büyük gruba ayrılarak incelendi. Kromozomal analiz sonuçlarının gruplara göre dağılımı istatistiksel olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan 2054 hastanın, 1154'ü (%56,2) erkek, 900'ü (%43,8) kız idi. Hastaların yaş ortalaması $4,7 \pm 4,4$ idi. Tüm hastaların 181 (%8,8)'inde anormal karyotip belirlendi. Anomalili hastaların 128 (%70,7)'inde sayısal, 53 (%29,3)'ünde yapısal kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, konjenital anomali (multiple-izole) grubu diğer gruplara oranla daha yüksek oranda anormal karyotip içeriyordu (154 hasta, %85,1). Konjenital anomali grubunda daha yüksek oranda sayısal kromozom anöploidisi görülürken (119 hasta, %77,3), gelişim geriliği (16 hasta, %66,6) ve epilepsi (2 hasta, %66,6) gruplarında yapısal anomalilerin daha sık görüldüğünü tespit ettik. Down Sendromu tüm gruplar içinde en sık saptanan anormallik olarak tespit edilmiştir (97 hasta, %4,6). Normal varyasyon sıklığı %1,7 (35 hasta) olarak belirlenirken, inv(9) (p12;q13), % 0,8 (16 hasta) oranıyla en fazla gözlenen varyasyon olarak tespit edilmiştir.

Konjenital anomali, büyüme ve gelişim geriliği olan pediatrik yaş grubu hastalarında genetik bozuklukların incelenmesi klinik tanı ve takip kararı açısından önemli bir gereksinimdir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda kromozomal anomali prevalansı % 8,8 belirlendi. Benzer çalışmalarla karşılaştırdığımızda bu oranın düşük olduğunu gördük (4,5). Sitogenetik çalışma planlanan hastaların öncelikli olarak bir Tıbbi Genetik Polikliniği'ne yönlendirilmesi nadir görülen bazı kromozom hastalıklarının tespit edilmesini sağlarken, aynı zamanda gereksiz yapılan tetkiklerin önüne geçecektir.

ANAHTAR KELİMELER: SİTOGENETİK ANALİZ, KROMOZOM ANOMALİSİ, KARYOTİP

P-090 - RİNG KROMOZOM 15 SENDROMUNUN FENOTİPİK DEĞİŞKENLİĞİ VE TEKRARLAYAN FETAL KAYIPLAR

BAHAR ULUÇAY ÖZTÜRK¹, MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, TUĞBA AKIN DUMAN¹, PELİN ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, HASAN TAŞLIDERE¹, ÖMER FARUK KARAÇORLU¹,

¹Haseki Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye,

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), gebeliklerin %0,5–3’ünde görülmekte olup etyolojisinde; koagülasyon sistemi bozuklukları, anatomik faktörler, immünolojik nedenler, hormonal bozukluklar, enfeksiyonlar ve kromozom anomalilerin rol aldığı düşünülmektedir. Kromozom aomaliler ise erken dönem gebelik kayıplarının en sık rastlanan nedenlerinden biridir. Birçok düşüğün altında yatan neden embriyonun anormal karyotipe sahip olmasıdır. Bununla birlikte, TGK olanların % 4–8’inde çiftlerden biri veya diğerinde fetüste kromozomal dengesizliğe neden olabilecek parental kromozom anomalileri mevcuttur. TGK ile ilişkili parental kromozom anomalilerinden en sık görüleni dengeli translokasyonlar olup bunun dışında inversiyonlar, ring kromozomlar gibi anomalilerde gözlenmektedir. Biz olgu sunumumuzda TGK olan hastamızda saptadığımız ring kromozom 15 ve bunun klinik etkilerini tartıştık.

G2P0A2 olan 24 yaşındaki kadın hastanın, erken dönemde gebelik kayıpları olmuş. Bunun dışında bir şikâyeti olmayan hastanın boyu hedef boyunun altındaydı

Hastadan yapılan kromozom analizinde 46,XX,r(15)(p11.2q26) kromozom kurulumu saptanmıştır. Ring kromozom oluşumu esnasında beklenen uç delesyonlarını göstermek amacıyla yapılan mikroarray analizinde ise arr[hg19] 15q26.3(102,052,633-102,429,111)x1 olup 15q26.3 bölgesini içeren kayıp saptanmıştır.

Ring kromozom; kromozomun iki ucunun kırılıp halka şeklini alması ile sonuçlanan yapısal bir değişikliktir. Ring kromozomlar genellikle de novo oluşurlar ve nadir görülürler. En nadirlerinden birisi de Ring kromozom 15’tir. Ring kromozom 15 sendromu ilk defa 1966 yılında Jacobsen tarafından tanımlanmış olup pre-postnatal gelişim geriliği, kısa boy, öğrenme güçlüğü, hipotoni, kraniyofasiyal malformasyonlar ve ekstremitte anomalileri ile karakterizedir. Kromozom 15 üzerindeki kırık noktaları birbirinden farklı olup kaybolan genetik materyal miktarının farklı olması ring kromozom 15 sendromunda görülen fenotipik değişkenliğin altında yatan temel nedendir. Hastamızda boy kısalığı ve TGK dışında bir bulgusunun olmaması ise bu değişkenliği desteklemektedir. TGK’ya sıklıkla translokasyon veya inversiyon gibi kromozomal anomaliler neden olmasına rağmen hastada majör malformasyona bulunmaksızın ring 15 gibi kromozomal anomalilerinde bu duruma sebep olabileceği unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: TEKRARLAYAN FETAL KAYIP, KROMOZOM ANALİZİ, MİKROARRAY, RİNG KROMOZOM

P-091 - TRİZOMİ 22: OLGU SUNUMU

**Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹,
ESRA ÇOLAK¹, FETHİ SIRRI ÇAM¹,**

¹Celal Bayar Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Trizomi 22, trizomi 16 dan sonra ikinci en sık spontan düşük nedenidir. Amniyosentez sonuçları göstermiştir ki, ilk trimesterden sonra 1/2833 sıklıkta ve canlı doğumlarda ise 1/30000-5000 sıklıkta rastlanmaktadır. Trizomi 22' de, yaşam beklentisi bir gün ile üç yıl arasında değişmektedir. Vakaların yarısından fazlası, yalnızca 1 hafta hayatta kalabilirken ortalama yaşam beklentisi, dört gün olarak bilinmektedir. Karakteristik dismorfik yüz bulguları, mikrosefali, orta yüz hipoplazisi, hipertelorizm, epikantal katlantı, kulak anomalileri, mikrognati ve yarı damak-dudaktır. Bunlara ek olarak, intrauterin büyüme geriliği, kompleks kalp anomalileri ve böbrek yokluğu, genital hipoplazi gibi ürogenital anomaliler, tek umbilikal arter ve parmak anomalileri sık rastlanan anomalilerdir.

Bu çalışmada, de-novo,mozaizim göstermeyen trizomi 22 sendromlu bir canlı doğmuş kız bebeğin klinik ve sitogenetik bulguları tartışıldı. Hastamız, akrabalık olmayan aileden gebeliğin 40. haftasında, düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya geldi. Hastada yapılan fizik muayenede, yarı damak-dudak, mikroftalmi, mikrokornea, deri katlantılarının bulunduğu, düşük yerleşimli ve dismorfik kulaklar, kısa ve yelesi boyun yapısı ve geniş burun kökü saptandı. Genitoüriner muayenede, anal atrezi ve rektovajinal fistül gözlemlendi.

Transabdominal, transfontanel ve toraks USG incelemeleri normaldi. Kardiak eko'da 5 mm boyutunda VSD , 6 mm ASD, ve 1,2 mm PDA saptandı. Hastamız yaşamın 99. gününde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Hastada, 400 bant çözünürlüğündeki GTG boyama ile yapılan kromozom analizi sonucu, 30 metafazda, 47,XX, +21 kromozom kuruluşu saptandı. 22q11.2 bölgesine uyumlu prop ile yapılan FISH analizi sonucu, 100 interfaz hücresinde, 22. kromozoma ait üç adet sinyal tespit edildi.

Trizomi 22, canlı doğumlarda nadir rastlanan bir kromozomal hastalıktır. Bu çalışmada, klinik ve sitogenetik bulgularını tartıştığımız hastada, literatürde bildirilen vakalar ile karşılaştırıldığında, bazı bulgular korele iken, daha önceki vakalarda bildirilen bazı bulgulara ise rastlanmamıştır. Bu çalışma ile, literatürde yapılacak klinik derlemelerde, trizomi 22 sendromunun bulgularına ışık tutmak amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: TRİZOMİ 22

P-092 - WOLF HİRSHHORN SENDROMU TANILI ÜÇ OLGU

**MEHMET BUĞRAHAN DÜZ¹, FİLİZ ERDOĞAN¹, BENGİSU ERDİL TUMBAR¹,
TUĞBA AKIN DUMAN¹, SİNEM YALÇINEPE², BİLGE SARIKEPE², EBRU
TUNÇEZ³, YASEMİN KENDİR DEMİRKOL⁴, MİNE URFALI⁵, YASEMİN ANIL
EYÜPOĞLU TANRIVERDİ⁵**

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye, ²Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Adana, Türkiye, ³Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye, ⁴Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye, ⁵Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Sakarya, Türkiye,

Wolf Hirshhorn Sendromu (WHS), 4.kromozun kısa kolundaki parsiyel delesyon sonucuda ortaya çıkan ve ilk kez 1967 yılında tanımlanmış nadir görülen bir sendromdur. Olguların %85'inde delesyon "de novo" olurken %15'inde ise ebeveynlerden birinde altta yatan dengeli translokasyon taşıyıcılığı vardır. Hastalığın başlıca fenotipik özellikleri prenatal ve postnatal dönemde ağır büyüme gelişme geriliği, beslenme zorlukları, epilepsi, kraniofasial anomaliler, orta hat defektleri, konjenital kalp defektleri ve iskelet anomalileridir. Üç olgumuzda saptadığımız parsiyel 4p delesyonlarını ve bunların WHS fenotipi üzerindeki etkilerini tartışacağız

Birinci olgu, 6 aylık kız hasta, büyüme gelişme geriliği, nöbet öyküsü nedeniyle kliniğimize getirildi. Ailede benzer öykü yoktu ve anne baba akraba değildi. İkinci olgumuz 4,5 aylık erkek hastada dismorfik bulgular ve malnutisyon nedeniyle kliniğimize getirildi. Hasta ağırlığı 3700 g (<3p) boyu 58 cm (<3p),baş çevresi 37,5 cm (3-10p). Sağ kalp boşluklarında genişleme, korpus kallozum boyutları normalden küçük izlendi. Üçüncü olgumuz ise 2,5 yaşında kız hasta yarık damak-dudak, katarakt, epilepsi ve gelişme geriliği şikâyetleri ile kliniğimize gönderildi. Hasta 8500g (<3p),baş çevresi 40cm (<3p) ve boyu 64cm (<3p)'dır. Ailede benzer öykü yoktu ve anne baba akraba değildi.

Birinci olgumuzda kromozom analizi sonucu 46,XX,del(4)(p16), mikroarray sonucu ise arr[hg19] 4p16.3p16.1(68,345-8,417,617)x1'dir. İkinci olgumuzun kromozom analizi sonucu 46,XY (del4)(p16.1) dir. Üçüncü olgumuzun kromozom analizi sonucu 46XX,del(4)(p16),t(9;21)(q21;p11.2). Mikrorray sonucu arr[hg19]4p16.3p16.1(68,345-8,697,175)x1,22q13.31q13.33(47,002,679-51,197,838)x3'tür.

Hastalarımızda WHS fenotipine neden olduğu bilinen 4p bölgesini de kapsayan delesyonlar mevcuttu. Diğer olgularımızdan farklı olarak, üçüncü olguda saptanan t(9;21)'nin mikroarrayda herhangi bir kayba neden olmaması nedeniyle dengeli translokasyon taşıyıcılığı olarak değerlendirildi. Büyüme geriliği temel olarak WHSC1, WHSC2 ve FGFR3 genlerinin fonksiyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Olgularımızın tamamında büyüme ve gelişim geriliği ve dismorfik bulgular mevcuttu. Kromozomların kırık noktaları fenotipik değişkenliğin ortaya çıkmasına neden olabilir. WHS tanılı hastalara genetik danışmanlık verilerek, uygun takip ve tedavilerin yapılması hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: WOLF HİRSHHORN SENDROMU, KROMOZOM ANALİZİ, MİKROARRAY, 4P DELESYONU

P-093 - X KROMOZOMUNUN SAYISAL VE YAPISAL DÜZENSİZLİĞİNİ MOZAİK OLARAK TAŞIYAN OLGU

Cisem AKURUT¹, Emine İkbal ATLI¹, Hakan GÜRKAN¹, Engin ATLI¹, Yasemin ÖZEN¹, Sinem YALÇINTEPE¹, Selma DEMİR¹, Hilmi TOZKIR¹, Elif TUNALI¹,

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye,

Monozomi X, dişi fenotipte iki X kromozomundan bir tanesinin tamamen veya kısmi kaybı ile karakterize tüm hücrelerde veya mozaik olmak üzere farklı formlarda görülebilen kromozom anomalisidir. Boy kısalığı, perdeli boyun ve gonadal disgenezi ile karakterizedir.

Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğimize epilepsi öyküsü ile müracaat eden dört yaşındaki kız hastanın fizik muayenesinde alın gelişimi belirgin, uzun kirpikler, bilateral pitozis, bulböz burun yapısı, bilateral büyük kulak, düşük ense saç çizgisi, mikrognati ve philtrum uzun saptandı. Uyku EEG'si normal, boyu 98 cm (97P) olarak ölçüldü. Hastanın anne ve babasında akrabalık ve epilepsi öyküsü yoktu. Hastadan periferik kandan kromozom analizi, anöploidi FISH ve arrayCGH çalışılması planlandı.

Kromozom analizi sonucu 47,i(X)(q10)x2[6/50]/45,X[44/50] saptandı. FISH analizi sonucu % 90 oranında X'e ait tek sinyal, %10 oranında X'e ait 3 sinyal paterni saptandı. ArrayCGH analizi sonucu Monozomi X olarak saptandı. ArrayCGH analizinde izo Xq mozaikliğinin saptanamamasının X'e ait problemlerin azlığından ve mozaiklik oranının düşük olmasından kaynaklanabileceği öngörüsündeyiz. Elde edilen sonuçlar sonrası kalıtım paterninin belirlenmesi amacıyla ebeveynlerden anöploidi FISH ve kromozom analizi yapıldı. Babada 46,XY olarak saptandı. Annenin kromozom analizi sonucu 46,XX olarak saptanmış olup FISH analizinde %3 oranında X'e ait tek sinyal paterni saptandı. Annede elde edilen bu bulgunun kalıtsal bir temeli olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde 47,i(X)(q10)x2 kromozom anomalisi ve monozomi X saptanan az sayıda olguda epilepsi öyküsü bildirilmiştir. Hastamızda 47,i(X)(q10)x2[6/50]/45,X[44/50] kromozom anomalisi ile birlikte epilepsi öyküsünün de olmasının literatüre katkı sağlayacağı öngörüsündeyiz.

ANAHTAR KELİMELER: İZOKROMOZOM X, MONOZOMİ X, EPİLEPSİ, KARYOTİPLEME, MOZAİZM

P-094 - ZİHİNSEL YETERSİZLİĞİ OLMAYAN VE KLİTEROMEGALİ İLE BAŞVURAN BİR AİLESEL 47,XX,+İDİC(15)(Q11.2)'Lİ OLGU SUNUMU

ENGİN ALTUNDAĞ¹, ÖMER SALİH AKAR¹, ASLIHAN SANRI², HATİCE YELDA YALÇIN², METHİYE GÖNÜL OĞUR¹,

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GENETİK BD,

Invdup(15) veya idic(15) sendromu, inverte olup duplike olmuş fazladan bir derivatif 15. kromozom varlığı ile karakterizedir. İnsidansı 1/30,000 olarak tahmin edilmekte olup gerçek sayısının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Kırık noktalarının yerine göre tamamen normal bir fenotip gösterebilecekleri gibi erken santral hipotoni, gelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik, epilepsi ve otistik davranışlarla karakterize ağır bir fenotipe de yol açabilirler. Bu fenotipik farklılık derivatif fazladan kromozomun 15q11-q13 bölgesindeki PWS/AS kritik bölgesini içerip içermemesine göre değişmektedir. Biz de burada gelişimsel gerilik göstermeyen, PWS/AS kritik bölgesini içermeyen ve ailesel geçişli fazladan idic(15)'li bir olgu sunuyoruz.

7 yaşında kız hasta kliteromegali şikayeti ile başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan 36 yaşındaki anne ile 38 yaşındaki ülseratif kolit tanılı babanın İVF gebeliği sonucunda 38 haftalıkken C/S ile ikiz eşi olarak doğmuş. Ailenin 19 yaşındaki erkek çocuğu ve hastamızın ikiz kız kardeşi sağlıklı imiş. Hastamızda bilateral inguinal herni tespit edilmiş ve opere edilmiş. Başvurudaki muayenesinde kliteromegali dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın hormon tahlilleri normal olarak değerlendirildi. Pelvik USG'de sol over görüntülenemedi. Sağ overde birkaç adet milimetrik follikül kisti görüldü.

Hastamızın periferik kan karyotip analizinde 47,XX,+marker saptandı. Kliteromegali açısından yaptığımız SRY-CEPX FISH analizi normaldi. Markerın kökeni açısından yaptığımız D15S10/D15Z1/PML FISH analizinde fazladan marker kromozomun her iki kolu üzerinde D15Z1 lokusunu (15p11.2) taşıdığı ancak D15S10 (15q11.2) ve PML lokuslarını taşımadığı görüldü. Kırık noktasının tam olarak belirlenebilmesi için yapılan array-CGH analiziyle de 15pter'den başlayıp 15q11.2 bölgesinin bir kısmını da dahil edecek şekilde kopya sayısı artışı saptandı. Hastamıza bu haliye 47,XX,+idic(15)(q11.2) tanısı konuldu. Aynı değişiklik ülseratif kolit dışında bir şikayeti olmayan babada mozaik olarak saptanmıştır. Konjenital adrenal hiperplazi için yaptığımız strip analiziyle de sık görülen CYP21A2 mutasyonlarını dışladık.

Biz burada PWS/AS kritik bölgesini içermeyen ailesel bir idic(15) olgusu sunduk. Hastanın gelişimi normaldi ancak kliteromegali ve over agenezisi mevcuttu. Prenatal tanıda saptanan marker kromozomların bu açıdan evaluate edilmesi ve 15. kromozom kaynaklı marker kromozomların özellikle PWS/AS bölgesi varlığı açısından değerlendirilmesi doğru genetik danışma açısından çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: İDİC15, KLİTEROMEGALİ, NORMAL ZİHİNSEL DURUM

P-095 - 2 KARDEŞTE WARBURG MİKRO SENDROMU' NA NEDEN OLAN RAB3GAP1 GENİ NOVEL İNTRONİK MUTASYONU

Bilgen Bilge GECKİNLİ¹, Ayberk TÜRKYILMAZ², Esra ARSLAN ATEŞ³, Ceren ALAVANDA², Hasan TAŞLIDERE⁴, Mehmet Ali SÖYLEMEZ², Ahmet ARMAN²,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, ³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, ⁴Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, İstanbul,

Warburg Mikro Sendromu (WARBM) beyin, göz ve endokrin sistem anomalileri ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Ana bulguları arasında mikrosefali, mikroftalmi, konjenital kataraktlar, optik atrofi, mental retardasyon ve hipogonadizm bulunmaktadır. RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18 ve TBC1D20 genleri bu sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce literatürde tanımlanmamış RAB3GAP1 geninde homozigot intronik c.974-2A>G mutasyonu olan iki kardeşi rapor etmekteyiz.

1.kuzen evliliği olan çiftin 3 kız çocuğunda benzer şikayetler mevcuttu. Mikroftalmi ve opere bilateral konjenital katarakt nedeni ile başvuran 8 yaşındaki hasta, gebelik öyküsü normal olan annenin 38. gebelik haftasında normal doğum ile 2500 gr ağırlığında hipotonik doğmuştu. Ağır nöromotor gelişim geriliği ve spastisitesi mevcut hastanın fizik muayenesinde BÇ: 46 cm (<3P), Ağırlık: 10 kg (<3P) Boy: 60,5 cm (<3P) idi. Dar alın, sinofris, mikrognati, gözlerde nistagmus ve mikroftalmi, ayaklarda pes ekinovarus ve sırtta kıllanma artışı saptandı. Beyin MRI'da korpus kallozum hipoplazisi saptandı. Göz dibi muayenesinde bilateral optik atrofi mevcuttu.

RAB3GAP1 geni Sanger DNA dizi analizi ile incelendi. Hastada RAB3GAP1 geninde homozigot c.974-2A>G mutasyonu saptandı. Anne ve babada bu mutasyon heterozigot ve kardeşinde homozigot olarak saptandı. Etkilenen 3. kardeşinde genetik analiz yapılamadı.

Literatürde daha önce tanımlanmamış RAB3GAP1 geni 11. intronunda saptanan splice akseptör bölge mutasyonunun (c.974-2A>G) benzer fenotipe sahip kardeşte de homozigot olarak saptanması, bu mutasyonun splicingi bozup WARBM fenotipine neden olduğunu düşündürmektedir. Vakalar genotip-fenotip ilişkisi açısından katkı sağlaması için sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: WARBURG MİKRO SENDROMU, RAB3GAP1 GENİ, NOVEL İNTRONİK MUTASYON, MİKROFTALMİ, KONJENİTAL KATARAKT

P-096 - 3M SENDROMLU İKİ OLGUDA CUL 7 GENİNDE SAPTANAN ÜÇ YENİ VARYANT

Çağrı GÜLEÇ¹, Umut ALTUNOĞLU¹, Asuman GEDİKBAŞI¹, Şahin Avcı¹, Güven TOKSOY¹, Oya UYGUNER¹, Seher BAŞARAN¹,
¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul,

3M sendromu, ağır pre- ve post-natal büyüme geriliği, tipik yüz bulguları ve normal zekâ ile karakterize otozomal resesif kalıtmı bir sendromdur. Etiyolojisinde, CUL7 (%77; MIM#273750), OBSL1 (%16; MIM#612921) ve CCDC8'de (%16; MIM#614205) bi-allelirik fonksiyon kaybı mutasyonlarının sorumlu olduğu bildirildiğinden moleküler tanıda CUL7 ile başlayan algoritmik bir yaklaşım önerilmektedir. Kromozom 6p21.1'de lokalize CUL7'nin kodladığı protein (Q14999-Pfam), evrimsel olarak korunmuş cul7, ANAPC10 ve cullin domainlerinden oluşur. Bu çalışmada, İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD'da klinik ve radyolojik bulgularla 3M Sendromu tanısı alan iki olguda CUL7 geninde saptanan 3 yeni varyant sunulmaktadır.

Olgu 1; Akrabalık olmayan, 24 yaşındaki sağlıklı anne ve babanın 3. gebelikten doğan (G3A2P1), antenatal başlangıçlı boy kısalığı ve SGA doğum bulgularıyla yönlendirilen 3 aylık erkek çocuğunda dismorfik yüz ve radyolojik bulgularla 3M sendromu klinik tanısı konuldu. Olgu 2; 1. derece kuzen olan sağlıklı anne ve babanın (39 ve 45 yaş) 3. gebeliklerinden (G3P3A0) doğan 3 4/12 aylık erkek olgu dismorfizm nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Antenatal başlangıçlı büyüme geriliği nedeniyle 1 aylıkken Lizozomal depo hastalıkları, CDG ve Nieman Pick açısından yapılan metabolik testler ve spinal muskuler atrofi açısından yapılan moleküler analizlerde patoloji saptanmamıştı. Klinik genetik ve radyolojik bulgularla 3M sendromu ön tanısı konuldu. Olgularda ilk aşamada CUL7 (NM_014780, NP_055595) geninin 26 ekzonu ve ekzon-intron bölgeleri Sanger yöntemiyle dizilendi.

Olgu 1'de, tanımlanmış ancak hastalık ilişkisi gösterilmemiş ekzon 25'de c.4582C>T (p.Arg1528Ter, rs762714074) ve ekzon 24'de tanımlanmamış c.4531C>T (p.Pro1511Ser) varyantları heterozigot olarak saptandı. Parental inceleme olgudaki birleşik heterozigotluğu gösterdi. Olgu 2'de ekzon 4'de heterozigot c.1221G>T (p.Val407=) ve intron 4'de heterozigot c.1233+6T>G saptandı. Literatürde bildirilmemiş olan bu iki farklı varyantın in silico analizleri, kırılma hatasına yol açabileceğini öngörmekteydi. Bi-allelirik kalıtımın araştırılması için aile içi segregasyon analizi planlandı.

Olgu 1'deki bi-allelirik kalıtım ile uyumlu varyantlardan birinin cullin domaininde yer alması ve diğerinin erken dur kodonuna yol açması CUL7 ilişkili 3M sendromu'nu desteklerken olgu 2'deki tanımlanmamış, kırılma hatasına yol açması beklenen varyantların tesadüfi benign varyant olasılığının dışlanması için öncelikle bi-allelirik kalıtımın gösterilmesi ve aile ağacı genişletilerek segregasyon analizi ile genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması önemlidir. Segregasyon analizinin yapılamadığı durumlarda RNA incelemesi ile varyantın kırılma hatasına yol açığının in vitro olarak gösterilmesi gerekir.

ANAHTAR KELİMELELER: 3M SENDROMU, CUL 7 GENİ

P-097 - A CASE OF TWO SIBLINGS WITH VLDLR-ASSOCIATED CEREBELLAR HYPOPLASIA

**Omer YAKAR¹, Cigdem Yuce KAHRAMAN², Ergin CUCU², Neslihan CINKARA²,
Pelin ERCOSKUN², Abdulgani TATAR²,**

¹Department Of Medical Genetics, Ataturk University, Faculty Of Medicine, Erzurum,

VLDLR-associated cerebellar hypoplasia is characterized by non-progressive congenital ataxia and results in delayed ambulation, moderate-to-profound intellectual disability, dysarthria, strabismus, and seizures. Children either learn to walk very late or never achieve independent ambulation. The condition is autosomal recessive with very low prevalence reported in less than 100 individuals worldwide. We present a case of a couple from low socioeconomic group with first and second kids having the disorder.

Two siblings who are 5 and 3 years old females from consanguineous parents. Family complained about delayed growth and motor development, intellectual disability, ataxia and no development of speech of their children.

Examination revealed severe truncal ataxia, generalized hypotonia, intentional tremor, strabismus, nystagmus, normal deep tendon reflexes and no muscle weakness. Brain and cervicothoracic spine MRI of the 5 years old sister showed cerebellar hypoplasia with absent vermis. Also in the cortex polymicrogyria and pachygyria were found.

WES was ordered for the older female patient. Results came as having VLDLR c.20dupG p.A8Gfs27* homozygous truncating variant. This null variant was not reported in databases. 3 years old sister also had the same genotype and parents were found to be heterozygotes for the variant. Kids were diagnosed with CEREBELLAR ATAXIA, MENTAL RETARDATION, AND DYSEQUILIBRIUM SYNDROME 1. Family was informed about the conditions nature and progress. Prenatal and pregestational options were explained. The large family had 3 more consanguineous marriages in which both parents could be potential carriers. However all of their kids were healthy. Two couples of them were not going to have children anymore, while one couple with two kids had the desire to have more children. They were called for carrier testing and counselling. In our case we want to emphasize the importance of genetic conditions early diagnosis in the first patient of the family if possible. So parents can benefit from prenatal or pregestational options for their next pregnancies.

ANAHTAR KELİMELER: VLDLR, CEREBELLER HİPOPLAZİ, ATAXIA, MENTAL RETARDASYON, DİSEKİLİBRİYUM

P-098 - A FEASIBILITY STUDY FOR THE USE OF SHORT TANDEM REPEAT MARKERS FOR PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS FOR BETA-THALASSAEMIA IN THE CYPRIOT POPULATION

Pembe SAVAS¹

¹UNIVERSITY COLLEGE LONDON & CYPRUS INSTITUTE OF NEUROLOGY AND GENETICS,

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for β -hemoglobinopathies was introduced as the most common application among monogenic disorders, for couples at risk of having children affected with β -thalassaemia major, to avoid termination of affected pregnancies. In this study, previously described STRs were selected in order to develop a generic protocol for PGD of β -thalassaemia. In this study the aim is to develop a protocol for haplotype analysis based on STR markers, to complement the currently used protocol. For this purpose, after a review of current bibliography, polymorphic markers (STR's) closely linked to the β -globin locus are selected for this study.

This was carried out by the setup and standardization of simplex PCR on genomic DNA for a battery of 8 STRs followed by the analysis of approximately 30 unrelated Cypriot samples. Five STRs were selected based on their preliminary heterozygosity rates and the location in relation to the β -globin gene cluster. Further optimization of polymerase chain reaction (PCR) conditions for multiplex STR analysis was carried out and final rates of heterozygosities were calculated after analyzing a total of about 100 samples. The robustness of the assay was tested on 5 families. The optimized method was also optimized on low concentration DNA. Finally it was applied on a limited number of single cells in preparation of a clinically applicable test.

Due to high ROH of selected STRs, the test can be incorporated into the currently used protocol, therefore the direct mutation detection analysis will be combined with the simultaneous amplification of the selected STRs.

This will result in an efficient diagnostic tool to further reduce the risk of misdiagnosis and also increase the usefulness to more rare deletional type mutations and therefore increase the number of transferable embryos in clinical applications. When implemented, the final assay will greatly improve the accuracy and reliability of B-thalassaemia PGD in Cyprus.

ANAHTAR KELİMELER: PGD, THALASSAEMIA

P-099 - AARSKOG-SCOTT SENDROMU VAKASINDA FGD1 GENİNDE YENİ MUTASYON

Sümevra OĞUZ¹, Özlem AKGÜN DOĞAN², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye ,

Aarskog-Scott sendromu (AAS, fasiyogenital displazi; OMIM #305400) boy kısalığı, hipertelorizm, shawl skrotum ve brakidaktili ile karakterize, X'e bağlı resesif kalıtım özelliği gösteren FGD1 mutasyonları nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Klinik bulgular değişkendir; eklem hiperekstansibilitesi, inguinal herni, widow's peak gibi bulgular da görülebilmektedir. Çoğu hastada zihinsel yetersizlik görülmemekle birlikte bazı hastalarda davranış problemleri bildirilmiştir. Taşıyıcı kadınlarda ise widow's peak veya belirgin olmayan boy kısalığı gibi bulgular görülebilmektedir.

İlk kez 12 yaş 2 aylık iken boy kısalığı nedeniyle kliniğimize yönlendirilen erkek hastanın, prenatal dönemde takipsiz olduğu, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 27 yaş baba ile 23 yaş annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak miadında 2000 gr normal spontal vajinal yol ile doğduğu, 6 yaşında bilateral orşiopeksi operasyonu geçirdiği ve yürümesi ile konuşmasının zamanında olduğu öğrenildi. İlk muayenesinde baş çevresi dışında diğer büyüme parametreleri 3. persentilin altında olan hastada hipertelorizm, burun kökünde belirginlik, bilateral ellerde inkomplet kutanöz sindaktili ve el proksimal interfalangeal eklemlerde hiperekstansiyon ve distal interfalangeal eklemlerde hiperfleksiyon ve shawl skrotum saptandı. İzlemde takiplerine gelmeyen hasta son olarak 20 yaşında iken geldiği kontrolünde değerlendirildiğinde; vücut ağırlığı: 53 kg (3p), boy: 163 cm (3p), baş çevresi: 54,5 cm (3-10p) olarak saptandı. Fizik muayenesinde; ilk muayenesindeki dismorfik bulgulara ek olarak alt dudak altında groove ve widow's peak dikkat çekti.

FGD1 dizi analizi yapıldı ve FGD1 geni 4. ekzonunda daha önce bildirilmeyen yeni bir mutasyon saptandı. Anne DNA'sına ulaşamadığı için taşıyıcılık açısından dizi analizi yapılamadı.

Belirgin boy kısalığı olmayan, ancak hipertelorizm, ellerde parsiyel kutanöz sindaktili ve genital anomalilerin bulunduğu erkek hastalarda Aarskog-Scott sendromu akla gelmelidir. Hastamız tipik olarak AAS fenotipi göstermekle birlikte moleküler analizinde yeni mutasyon saptanması allelik heterojeniteyi vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: AARSKOG-SCOTT SENDROMU, FGD1, FASİYOGENİTAL DİSPLAZİ

P-100 - AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARINDA İNTRON 1 İNVERSİYON MUTASYONU SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Bilcağ AKGÜN¹, Esra IŞIK¹, Tahir ATİK¹, Hüseyin ONAY², Kaan KAVAKLI³, Ferda ÖZKINAY¹,

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

Hemofili A (HA), pıhtılaşma faktörü VIII'in (FVIII) eksikliği ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren, kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Prevalansı yaklaşık 5000 erkek doğumda 1'dir. Hastanın plazmasındaki FVIII aktivitesine bağlı olarak, ağır (<%1), orta (%1-5) veya hafif (%5-40) olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır HA olgularının yaklaşık %45'inde intron 22'de inversiyon saptanmaktadır. Bu olguların yaklaşık %2'sinden de intron 1 inversiyonu sorumludur. Her iki inversiyon mutasyonu da F8 geninde yer alan homolog dizilerdeki uygun olmayan rekombinasyon sonucu meydana gelmektedir. Bu çalışmada, moleküler genetik laboratuvarımıza başvuran HA hastalarında intron 1 inversiyon mutasyon sıklığı bildirilecektir.

2017-2018 yılları arasında 347 erkek ağır HA olgusu laboratuvarımıza moleküler analiz için başvurmuştur. İtron 22 inversiyon analizi normal saptanan, ardından F8 gen dizi analizinde mutasyon belirlenmeyen toplam 24 olgu intron 1 inversiyonu için değerlendirildi. Bu amaçla uygun primerler ve multipleks PCR uygulanıp, ampikon uzunlukları jel elektroforezi ile değerlendirilerek analiz gerçekleştirildi.

347 ağır HA olgusundan, 132 (% 38) olguda intron 22 inversiyon mutasyonu saptanmış ve 191 olguda (% 55) F8 geni dizi analizinde patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Moleküler tanısı konulamayan geriye kalan 24 olguya ise inversiyon 1 mutasyon analizi yapılmış ve 5 olguda(1,4%) mutasyon pozitifliği saptanmıştır.

Laboratuvarımıza başvuran HA hastalarında intron 1 inversiyon mutasyonu insidansı yaklaşık %1,4 olarak bulunmuştur. Bu oran literatür verisi ile benzer olarak tespit edilmiştir. Ayrıca moleküler tanı alamayan geriye kalan 19 olguda, F8 genindeki büyük delesyon/duplikasyonları tespit etmek için MLPA analizi planlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: HEMOFİLİ, İNTRON 1, İNVERSİYON, F8

P-101 - AĞIR HİPOTONİ İLE PREZENTASYON GÖSTEREN COFFİN-SİRİS SENDROMU

Zeynep OCAK¹, Teoman AKCAY², Nuray KARTAL¹, Mursel CALISKAN¹, Emrullah CALIŞIR¹,

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul, ²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Hastanesi, Çocuk Endokrin, ABD, İstanbul, TUR,

Yenidoğan bir bebekte hipotoni etyolojisi araştırırken dismorfik bulgular eşlik ediyor ise Coffin-Siris sendromu tanılar arasında düşünülmelidir. Coffin-Siris sendromu; genetik heterojenite gösteren kaba yüz özellikleri, hipertrikoz, seyrek saçlı deri, hipoplastik veya beşinci el veya ayak tırnakları eksikliği ile ilişkili mental retardasyonla karakterize birçok malformasyonu içeren bir sendromdur. ARID1B genindeki patojenik varyantlar, otozomal dominant bir bozukluk olan Coffin-Siris sendromu tip 1 (CSS1) ile ilişkilendirilmektedir.

Bu çalışmada yenidoğan döneminde hipotoni nedeniyle refere edilen dismorfik özelliklere sahip bir olgu sunulmaktadır. Anamnezinden 2 kez afebril konvulziyon geçirdiği ve anne baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, seyrek kaşlar ve saç, büyük dudak, pektus ekskavatum, umbilikal herni, geniş ayak parmağı ve hipertrikozis saptandı. Kranial MR tetkikinde periventriküler hipomyelinizasyon olduğu görüldü. Ek anomali taramasına yönelik yapılan göz muayenesi, işitme testi, batin USG normal bulundu. Yapılan genetik analizlerden; kromozom analizi ve mikroarray analizi normal olarak değerlendirildi. Klinik bulgular eşliğinde spesifik bir tanı konulamayan olguya tüm ekzom dizileme analizi yapıldı.

ARID1B geninde c.5387_5390del p. (Glu1796Alafs * 9) varyantı, tespit edildi. HGMD Professional 2017.3'e göre, bu varyant daha önce Mignot ve ark., 2016 (PMID: 27474218) tarafından entelektüel yetersizlik (intellectual disability) görülen hastalarda Corpus callosum anormalliklerine neden olduğu bildirilmektedir. Segregasyon analizi sonucunda mutasyonun de novo olduğu gösterildi ve olguya Coffin Siris sendromu tip 1 tanısı konuldu.

ARID1B genindeki patojenik varyantlar, otozomal dominant bir bozukluk olan Coffin-Siris sendromu tip 1 (CSS1) ile ilişkilendirilmektedir. Coffin-Siris sendromu; kaba yüz özellikleri, hipertrikoz, seyrek saçlı deri, hipoplastik veya beşinci el veya ayak tırnakları eksikliği ile ilişkili mental retardasyonla karakterize birçok malformasyonu içeren bir sendromdur. Diğer daha değişken özellikler arasında gelişim geriliği, kraniyofasiyal anormallikler, spinal anomaliler ve konjenital kalp defektleri olarak sayılabilir. ARID1B genindeki mutasyonlar en yaygın olarak Coffin-Siris sendromuna neden olduğu bilinmektedir. Tüm ekzom dizileme analizi, Coffin Siris sendromu gibi fenotipik ve genetik olarak heterojenite gösteren hastalıklarda tanı konulmasını sağlayan oldukça önemli bir yöntemdir. Hipotoniye neden olan durumların ortaya çıkartılmasında, nöroloji, genetik ve metabolizma bölümlerini içeren multidisipliner yaklaşım gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER: COFFİN-SİRİS SENDROMU, HİPOTONİ, EKZOM

P-102 - AKDENİZ BÖLGESİNDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ MOLEKÜLER GENETİK SONUÇLARI

DURAN CANATAN¹, GÜLSÜM YAZICI¹, DUYGU GİZEM ÇELİK¹,

¹ANTALYA GENETİK TANI MERKEZİ,

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) yineleyen ateş, ve serozit atakları ile karakterize otozomal resessif bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu MEFV geninin 16. kromozom kısa kolunda (16p13.3.) lokalize olduğu, 10 ekzondan oluştuğu ve Pysin proteinini kodladığı 1997 yılında klonlanması ile, hastalığın tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu çalışmada amacımız AAA ön tanısı ile başvuran olguların MEFV geni dizi analizi sonuçlarını sunmak ve ülkemizde ki mevcut durumu değerlendirmektir.

Merkezimize beş yıl içinde, AAA ön tanısı ile başvuran kişilerden alınan EDTA lı kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası, ülkemizde en sık görülen 12 mutasyonu içeren Strip Analizi ile ve MEFV geni dizi analizi yöntemleri kullanıldı.

Başvuran 87 kişinin, 44'ü kadın (%50.5) ve 43'ü erkek (%49.5), yaş ortalaması: 24±17 yaş aralığı ise 1-67 yıldı. Toplam 87 kişinin 50 sinde(57.4) 10 farklı mutasyon saptandı. En sık bulunan dört mutasyonun dağılımı şöyle idi; M694V (%36.8), E148Q (%21), R202Q (%21) M680I (%15) .V726A (%5.2) idi.

AAA tanısında önemli olan MEFV genindeki mutasyonların sayısı ve çeşidi toplumlara göre farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde hasta sayısı tam bilinmemekle beraber taşıyıcı sıklığı yüzde yirmi civarında olduğu yayınlanmıştır. Türk toplumunda AAA hastaların yüzde sekseninde mutasyonlar ekzon 2,3,5 ve 10 bölgelerinde bulunmuştur. En sık bulunan mutasyonlar M694V, E148Q, V726A ve M680I dir. Merkezimizde de en sık bulunan dört mutasyon sıralaması aynı idi. Türk toplumunda en sık bulunan mutasyon M694V olmasına karşın diğer mutasyonların sıklığı bölgelere değişmektedir. (Tablo) Sonuç olarak; Merkezimize beş yıl içinde AAA ön tanısı ile gelen MEFV geni sonuçları ülkemiz de daha önce yapılmış mutasyon çalışmaları ile örtüşmektedir. Tablo: Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda mutasyon sıklığı Yazar – merkez (n) M694V(%) E148Q(%) V726A(%) M680I(%) Tunca- Çok merkezli (2180) 51.4 - 8.6 14.4 Yalçınkaya –Ankara (460) 51.8 7.5 7.5 13.2 Erdağ-Istanbul (37) 50 13.8 2.7 11.1 Erden-Ankara (98) 46.2 16.4 13.4 5.9 Ülgenalp – İzmir(1679) 16.9 6.0 3.6 5.3 Yeşilada-Malatya(891) 31.7 9.6 3.7 12.9 Coşkun-Van(1058) 36.5 32.7 14.1 - Güneşaçar-Hatay(1000) 8.0 8.9 1.9 2.4 Canatan-Antalya(87) 36.8 21.0 5.2 15

ANAHTAR KELİMELEER: AKDENİZ, AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

P-103 - AYNI AİLEDEN İKİ ERKEK BİREYDE X-LINKED SPONDİLOEPİFİZYEL DİSPLAZİ TARDA FENOTİPİ VE TRAPPC2 GENİNDE YENİ TANIMLANAN BİR SPLICE BÖLGE MUTASYONU

Burcu ALBUZ¹, Mustafa Tarık ALAY¹, Menekşe ÖZTÜRK¹, Gökhan Ozan ÇETİN¹, Gülseren BAĞCI¹, Hakan AKÇA¹, Nedim KARAGENÇ¹,

¹PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

TRAPPC2 (SEDL) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan spondiloepifizyel displazi tarda (SEDT), spondiloepi(meta)fizyel displaziler grubunda yer alan X'e bağlı kalıtmımlı bir iskelet displazisidir. Burada; kısa boy ile başvuran bir erkek hasta ve onun etkilenmiş dayısında TRAPPC2 geninde splice bölgesini etkileyen yeni bir intronik mutasyonu sunmayı amaçladık.

Onsekiz yaşında erkek hasta, kısa boy nedeni ile tıbbi genetik polikliniğimize başvurdu. Hastamızın boy gelişimi 12 yaşa kadar normalmiş, daha sonra boy uzaması yavaşlamış. Hastamız takipsiz gebelik sonrası miadında doğmuş. Hastanın doğum kilosu ve boyu hakkında veri elde edilemedi. Ebeveynleri arasında akrabalık yoktu ancak aynı köydenlerdi. Fizik muayenesinde kilosu 44 kg (<3 persantil), boyu 137 cm (<3 persantil) idi. Hipertelorizm, kısa boyun, bilateral el 5. parmaklarda klinodaktili, kısa gövde, artmış lomber lordoz gözlemlendi. Soygeçmişinde; dedesi (vefat etmiş) ve dayısının benzer fenotip sergilemekte olduğu öğrenildi. Vertebral grafilerinde; lateral görüntülerde karakteristik üst ve alt son plaklarında "hörgüç" görüntüsü ve disk aralıklarında daralma gözlemlendi.

Periferik kan örneğinden yapılan kromozom analizinde 46, XY normal karyotip saptandı. Daha sonra SEDT'e yönelik moleküler analizde TRAPPC2 geninde hemizigot c.324 + 1 G>T mutasyonunu saptadık. Benzer fenotipte olan dayısında da aynı mutasyon mevcuttu.

TRAPPC2 geninde literatürde henüz bildirilmemiş olan bu yeni mutasyon, splice bölgesini değiştirme potansiyelinden dolayı "patojenik" olarak yorumlanmıştır. İskelet hastalıklarında genetik etiyolojinin aydınlatılması; ebeveynlerin taşıyıcılık durumunun tespiti, risk altındaki diğer aile üyelerinin belirlenmesi ve doğum öncesi genetik danışmanlık açısından büyük bir öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELER: SPLICE BÖLGESİ, SPONDİLOEPİFİZYEL DİSPLAZİ TARDA, TRAPPC2, YENİ MUTASYON

P-104 - AYNI AİLEDEN ÜÇ BİREYDE KLİNİK BULGULAR EŞLİĞİNDE BTD GENİ MOLEKÜLER ANALİZİ SONUÇLARI

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹, Kenan KOCABAY³, Recep ÖZMERDİVENLİ⁴,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, ³Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, ⁴Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın,

Biotinidaz eksikliği Türkiye’de Dünyaya oranla yaklaşık 5 kat daha sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren metabolik bir bozukluktur. Etyolojiden sorumlu BTd geni 3.kromozomun uzun kolunda (3q25.1) yerleşik dört ekzondan oluşan bir gendir. Biotinidaz eksikliği klinik olarak nörolojik ve kutanöz bulgularla seyreden ve organik asideminin eşlik edebileceği bir hastalıktır.

Probandın iki kardeşi ve annesinin periferik kan örneğinden DNA izole edilmiş ve BTd geninin, kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron birleşme bölgeleri PCR ile amplifiye edilip, Sanger sekanslama ile dizilendi. Rutin biyokimyasal testler yapıldı.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birlikte biotinidaz eksikliği olduğu düşünülen 27 yaşındaki kadın hasta değerlendirildi. Pedigrisinde ebeveynleri arasında akrabalık bulunduğu ve biotinidaz eksikliği tanısı olan amcası ve kuzenlerinin olduğu görüldü. Nörosarkoidoz tanısıyla takipli hastamızın kliniğinde, hafif mental gerilik, geçirilmiş üveit, görme ve işitmede kaybı, parmaklarda ince motor beceride kayıp ve istemsiz titremeler vardı. Alt ekstremitelerde spastisite ve kas gücü kaybı vardı ve baston yardımı olmaksızın yürüyemiyordu. BTd geni ile ilgili probanda yapılan dizi analizinde BTd geninin 4. Ekzonunda c.1336G>C/pAsp446His ve c.511G>C/pAla173Thr mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı belirlendi. Probandın erkek kardeşinde (c.1330G>C/pD444H ve c.511G>A/p.A171T) varyantları bileşik heterozigot olarak saptandı. Probandın anne ve kız kardeşi alopesi, cilt hassasiyeti, tırnak kırılması gibi hastalık belirtilerine sahipti ancak BTd geninde varyant saptanmadı.

BTd bozukluğu olan hastalarda görülen komplikasyonların önlenmesi için genetik danışmanlık, erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ, BTd GENİ, METABOLİK BOZUKLUK

P-105 - BİLATERAL RADIUS VE BAŞ PARMAK APLAZİLİ BİR HASTADA SALL4 DELESYONU

Sümevra OĞUZ¹, Süleyman ATAR², Gizem ÜREL DEMİR², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

SALL4 orta beyin, brankiyal ark, ekstremiteler ve genital papillanın gelişiminde rolü bulunan bir genidir ve heterozigot mutasyonları SALL4-ilişkili hastalıklar olarak üç ayrı fenotip şeklinde bildirilmiştir: Duane-radial ray sendrom (Okihiro sendromu), akro-renal-oküler sendrom (AROS) ve SALL4-ilişkili Holt-Oram sendromu (HOS). Nokta mutasyonlarının yanında %10-15 vakada SALL4 delesyonları söz konusudur. SALL4 mutasyonları bu fenotipler içerisinde nadiren tipik HOS (ek bulguların olmadığı radial ray malformasyonları ve kardiyak malformasyonlar) fenotipine neden olmaktadır. Klasik olarak HOS fenotipinden %70 üzerinde TBX5 mutasyonları sorumludur.

Kliniğimize radial yarı el nedeniyle yönlendirilen 1 yaş 9 aylık kız hastanın prenatal dönemde yapılan ultrasonografisinde radius yokluğu ve kollarda kısalık saptandığı ve aralarında akrabalık bulunmayan 32 yaş baba ile 32 yaş annenin dördüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak term 2750 gr normal spontan vajinal doğum ile doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 10800 gr (10-25p), boy: 81 cm (25p) ve baş çevresi: 48 cm (75p) olan hastanın alın yüksekliği, burun kökü basıklığı, üst ekstremitelerde bilateral fokomeli, ellerde bilateral oligodaktili, el baş parmaklarda agenezi ve 2-3. parmaklarda kutanöz sindaktilisi mevcuttu. Alt ekstremiteler ve genital muayenesi normaldi. Gelişimi yaşlılarıyla uyumlu bulunan hastanın yapılan işitme ve görme muayeneleri de normal olarak saptandı. Abdominal ultrasonografisi normal bulunan hastanın yapılan ekokardiyografisinde küçük sekundum atriyal septal defekt saptandı. Ayırıcı tanıya yönelik (TAR sendromu, OMIM #274000) yapılan trombosit sayımı normal bulundu.

Hastaya yapılan mikrodizin analizinde (Affymetrix CytoScan Optima Array) 20q13.2 bölgesinde SALL4 genini içine alan 279 kb büyüklüğünde delesyon saptandı.

SALL4 delesyonları Okihiro ve AROS sendromlarında sıklıkla bildirilmesine karşın HOS fenotipinde nadir olarak saptanmaktadır. Üst ekstremiteler anomalilerinin beraberinde görüldüğü birçok sendrom tanımlanmıştır ve bu sendromlar genetik etiyoloji açısından heterojendir. Çoklu konjenital anomalilerde gelişme geriliği eşlik etmese de kopya sayısı değişikliklerini saptamak veya dışlamak açısından öncelikli olarak mikrodizin analizi yapılması faydalı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: RADIAL RAY DEFECTİ, SALL4 DELESYONU, MİKRODİZİN ANALİZİ, HOLT-ORAM SENDROMU

P-106 - BİR AİLEDE COL1A1 GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

Makbule Nihan SOMUNCU¹, Ayşe Gül ZAMANI¹, Mahmut Selman YILDIRIM¹,

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Osteogenezis imperfecta (OI), kemikteki deformasyon, kırılmaya eğilim ve kırıklar ile karakterize olan kollajen genlerindeki mutasyonların neden olduğu bir grup genetik bozukluktur. Tip I'den Tip VIII'e kadar belirlenen en az sekiz tanımlanmış osteogenezis imperfecta tipi ile geniş spektrumlu bir fenotip sergiler. OI Tip I, COL1A1 genindeki mutasyonların neden olduğu en yaygın hastalık şeklidir. Bu gende mutasyona sahip hastalarda prokollagen biyosentezi zarar görür. Bu nedenle deri, sklera, tendon, diş, ligament, orta ve iç kulak gibi kolajenöz dokulardan kaynaklanan klinik bulgular gözlenmektedir. Bu çalışmada, biz COL1A1 geninde daha önceden tanımlanmamış mutasyonu olan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Sık enfeksiyon ve tekrarlayan kırık öyküsü ile polikliniğimize başvuran, 7 yaşındaki erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde; mavi sklera, kısa boy saptandı. Pedigri analizi için aile öyküsü alındı. Anne ve kızkardeşinde de mavi sklera tesbit edildi. Annenin el ve ayak parmaklarında kemik deformiteleri vardı ve çok sayıda kırık öyküsü mevcuttu. Hastanın el bilek grafisinin 4 yaş ile uyumlu olduğu izlendi. Yapılan işitme testi normal olarak değerlendirildi. Hastaya karyotip analizi ve COL1A1, COL3A1, COL4A4 ve COL5A1 genlerine ait yeni nesil DNA dizi analizi yapıldı.

Hastanın kromozom analizi 46,XY olarak saptandı. COL1A1, COL3A1, COL4A4 ve COL5A1 genleri, tüm ekzon ve komşu intronik bölgelerini içeren NEXTflex Alport-Ehlers Danlos amplikon paneli Illumina Miniseq platformunda yeni nesil dizileme yöntemiyle analiz edildi. COL1A1 geninin, 9. ekzonunda heterozigot ENST0000225964.5c.661 G>A (p.Gly221Ser) patojenik missense varyantı saptandı. Bu varyantın diğer aile bireylerinde de mevcut olduğu görüldü. Analiz edilen diğer genlerde patojenik veya olası patojenik varyasyon mevcut değildi. NGS sonuçları, Mutation tester, Ensemble, Clinvar, Sift, Polyphen ve NCBI veri tabanları aracılığı ile analiz edildi.

COL1A1 geninde NGS ile tespit edilen yeni bir tek nokta mutasyonu ile ilişkili bir OI olgusunu sunuyoruz. Olgunun klinik bulguları OI kliniği ile uyumlu olduğu için, saptanan mutasyon patojenik varyant olarak değerlendirildi ve aileye genetik danışmanlık verildi. Bu sunum, OI hastalarında klinik bulguların varlığında genetik testin gerekli olduğunu vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, COL1A1 GENİ, NGS

P-107 - BOR SENDROMLU BİR OLGUDA EYA1 GENİNDE NOVEL NONSENSE MUTASYON

MENEKŞE ÖZTÜRK¹, SELCAN ZEYBEK¹, BELDA DURSUN², BURCU ALBUZ¹, ÖZLEM ANLAŞ¹, HAKAN GÜRKAN³, GÖKHAN OZAN ÇETİN¹,

¹PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ²PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NEFROLOJİ ANABİLİM DALI, ³TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Brankio-oto-renal sendrom (BOR); auriküler pitler; iletim tipi, sensörinöral veya mikst tip işitme kaybı; dış, orta veya iç kulak malformasyonları ; brankial yarı kist anomalileri ve hafif, asemptomatik hipoplaziden renal ageneziye kadar uzanan renal anomalilerin birlikte bulunduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Bu olguyu BOR sendromunda fasyal paralizinin nadir görülmesi ve saptanan mutasyonun bugüne kadar tanımlanmamış olması nedeniyle literatüre katkı sağlamak amacıyla sunduk.

38 yaş erkek hasta kronik böbrek yetmezliği ve işitme kaybı nedeniyle Nefroloji polikliniğinden kliniğimize refere edildi.

Fizik muayenesinde; pre/post auriküler pitler, opere bilateral brankial fistüller ve sağ unilateral periferik fasyal paralizisi mevcuttu. Renal ultrasonda sağ unilateral renal hipoplazi görüldü. Odyogramda sağ taraflı orta derecede mikst tip işitme kaybı ve sol taraflı sensörinöral işitme kaybı saptandı. Hastanın yapılan biyokimya testlerinde yüksek kan üre nitrojen (BUN) 23 mg / dL ve serum kreatinini 1.81 mg / dL; düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 46 mL /dak. tespit edildi.

Hastada mevcut bulgularla BOR sendromu düşünüldü ve sendromun kliniğinden %40 oranında EYA1 geni mutasyonları sorumlu olduğu için EYA1 genine yönelik tüm gen dizi analizi çalışıldı ve daha önce tanımlanmamış p.Tyr182* (c.546C>G) nonsense mutasyonu saptandı. Prematür stop kodonu oluşumuna neden olan bu mutasyon ACMG 2015 kriterlerine göre patojenik olarak kabul edildi.

ANAHTAR KELİMELEER: BOR SENDROMU, EYA1, FASYAL PARALİZİ, İŞİTME KAYBI

P-108 - CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) SENDROMU TANISI ALAN BİR OLGU

Recep ERÖZ¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹, Kenan KOCABAY³,

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, Türkiye, ³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye,

Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı (prevalans 1/2500), herediter bir nöropati olup klinik olarak ekstremitelerde distallerinde yavaş progresif, simetrik kas zaafı ve atrofi, duyu hissi ile ilgili problemler, derin tendon reflekslerinde azalma, ayaklarda deformiteler ile seyretmektedir. CMT hastalarının büyük çoğunluğunda 17. kromozomdaki PMP22 bölgesinin duplikasyonu görülmektedir. En sık görülen tip tüm CMT olgularının% 55'ini ve CMT1 vakalarının% 66'sını oluşturan, CMT1A'dır. Diğer CMT formları (CMT2, CMTX, HNPP) daha nadir görülmektedir.

Pedigride gösterilen aile bireylerinde klinik ve elektrofizyolojik incelemeler yapılmıştır. Probanddan ve diğer aile bireylerinden alınan taze kan örneğinden periferik kandaki lökositlerden DNA elde edilmiştir. CMT ile ilişkilendirilmiş delesyon/duplikasyonları ayırt etmek amacıyla MLPA ve STR fragment analizi ile PMP22, COX10,TEKT3 genleri taranmıştır.MLPA testinde MRC Holland SALSA MLPAKIT P033-B2 CMT1/HNPP region kit kullanılmıştır.

Son 4 yıldır ayaklarında kas güçsüzlüğü, denge bozukluğu gibi şikayetleri olan 17 yaşında erkek hastada sağ ayakta daha belirgin olmak üzere pes cavus, her iki baş parmakta da çekiç parmak olduğu görüldü. Hastanın çekilen EMG'sinde duysal etkilenmenin ön planda olduğu yaygın aksonal polinöropati ile uyumlu değişiklikler mevcuttu. Alt ekstremitelerde bilateral dokunma duysusu azalmış, derin duyu pozitif ve derin tendon refleksleri azalmış idi. Ust ekstremitelerde herhangi bir anormallik saptanmadı. Anne babası arasında akrabalık öyküsü mevcut olan hastanın iki sağlıklı erkek kardeşi mevcuttu.

Hastada taranan genlerden PMP22,COX10,TEKT3 genlerinde duplikasyon tespit edilmiştir. PMP22 genindeki duplikasyonların CMT1A hastalığına yol açtığı bilinmektedir. Bu mutasyonlar ailesel veya de nova olarak gelişebilmektedir. Aile bireylerini içeren analizler devam etmektedir

ANAHTAR KELİMELEER: CMT, PMP22, NÖROPATİ

P-109 - CHARGE SENDROMLU BİR OLGU

ÖZGÜR BALASAR¹, HATİCE KOÇAK EKER¹,

¹KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, TIBBİ GENETİK KLİNİĞİ,

CHARGE sendromu (OMIM # 214800), yaklaşık insidansı 1/10,000 canlı doğum olan, nadir görülen, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. CHARGE sendromunda kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital anormallikler ve kulak anomalileri sıklıkla görülür. Her olguda major anomaliler hep birlikte görülmeyebilir. CHARGE sendromu, kromozom 8q12 üzerindeki CHD7 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. CHARGE sendromlu bebeklerde sıklıkla birden fazla ciddi tıbbi sorunlar vardır. Beslenme zorlukları, her yaş grubunda önemli bir morbidite nedenidir.

Birden fazla konjenital anomalisi olan 6 aylık bir erkek çocuk genetik kliniğine başvurdu. Yenidoğan döneminde fallot tetralojisi sebebiyle onarım ameliyatı olmuş. Hastaya 3 aylıkken beslenme güçlüğü nedeniyle de perkütan endoskopik gastrotomi işlemi uygulanmış. Genetik muayenede vücut ağırlığı 4kg (<3 persentil), baş çevresi 37.3cm (<3 persentil), yüzde hipertrikoz, iki taraflı asimetric displastik kulaklar, uzun kirpikler, aşağı eğimli palpebral fissürler, fasiyal asimetri, uzun filtrum, yüksek kemerli damak tespit edildi. Hastada orofasiyal yarıklık yoktu ve göz muayenesi normaldi. Kulak burun boğaz muayenesinde sağ tarafta konjenital aural atrezi, koanal atrezi ve tek taraflı fasiyal paralizi gözlemlendi. Hasta normal karyotipe sahipti.

Hastadaki koanal atrezi, fasiyal paralizi, displastik kulaklar, gelişimsel gerilik, kardiyovasküler malformasyonlar ve büyüme geriliği CHARGE sendromu kriterlerini karşıladı. Hastada CHD7 geninin ikinci ekzonunda heterozigot c.1645C>T (p.Q549X) (NM_017780.3) non-sense mutasyon saptandı.

CHARGE sendromu, yenidoğan dönemde bile kolaylıkla tanınabilen nadir bir genetik hastalıktır. Moleküler genetik test, klinik tanıyı doğrulamak, uygun genetik danışmanlığı sağlamak ve sonraki gebelikler için prenatal tanı imkanını sağlamak için önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: CHARGE SENDROMU, CHD7 GENİ

P-110 - CİNSEL GELİŞİM VE FENOTİPİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE SRY GENİNİN ETKİLERİ

**HASİBE NESLİGÜL IŞIKLI¹, GÖKHAN OZAN ÇETİN¹, MUSTAFA TARIK ALAY¹,
VİLDAN CANER¹, DUYGU HEREK¹, ÖZER ÖZTEKİN¹, ÖMER LEVENT
TUNCAY¹, GÜLSEREN BAĞCI¹,**

¹PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ,

Y kromozomunda cinsel farklılaşma için önemli rol oynayan birçok faktör vardır, ancak bunların en bilineni SRY'dir.SRY geninin aktif çalışması testis gelişimini başlatır ve erkek fenotipi oluşur. SRY lokusu var olup olmadığı erkek ve dişi fenotipi belirler. Bu çalışmada iki farklı olguda SRY geninin farklı fenotipik özelliklerdeki rolünü göstermeyi amaçladık.

Primer amenore nedeniyle kliniğimize yönlendirilen 29 yaşındaki ilk olgunun fizik muayenesinde dış genital organları normaldi.MRG'de uterus boyutlarının yaşına göre küçük olduğu, bilateral overlerinin ajenetik olduğu ancak sol adneksial bölgede streak gonad ile uyumlu bir nodüler parankimal doku bulunduğu saptandı. İkinci olgu olan ve infertilite nedeniyle başvuran 51 yaşındaki erkek hastanın klinik muayenesinde jinekomasti ve mikropenis görüldü.Spermiogramı azospermi ile uyumluydu .Doppler USG sonuçları testis kan akımının azaldığını gösterdi. İki olgunun hormon düzeyleri hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumluydu.Periferik kan örneğinden yapılan kromozom analizinde birinci olguda 46,XY karyotipi saptanırken ikinci olguda 46,XX karyotipi bulundu. Her iki olguya da uygulanan SRY ve XY FISH analizinde birinci olguda tüm alanlarda SRY lokusu saptanırken, ikinci olguda X kromozomu üzerinde SRY lokusunun varlığı gözlemlendi.İkinci olgunun moleküler test sonuçlarında AZFa ,AZFb , AZFc , bölgelerinde delesyon varken , birinci olgunun moleküler test sonuçları normaldi.

SRY (+) 46,XY olgularda erkek fenotipik bulgularının görülmemesi, SRY lokusu üzerindeki olası nokta mutasyonları veya mikrodelesyonlar nedeniyle olabilir. Ayrıca cinsel gelişimde sorumlu olan diğer genlerde akılda tutulmalıdır.İlaveten, SRY (+) dişilerde gonadoblastoma riskinden dolayı gonadektomi de önerilmelidir. İkinci olguda ise Y kromozomundaki SRY lokusu, paternal spermde mayoz bölünme sırasında X kromozomu üzerine geçerek mevcut klinik durumun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: SRY , CİNSEL GELİŞİM , Y KROMOZOMU

P-111 - COHEN SENDROMU; VPS13B GENİNDE YENİ BİR MUTASYON

Hamide SAYGILI¹, Hilal AYDIN², Özden ÖZTÜRK¹, Haydar BAĞIŞ¹,
¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Adıyaman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Cohen sendromu (CS) mikrosefali, mental retardasyon, psikomotor gerilik, boy kısalığı, obezite, eklem hipermobilitesi, ilerleyici retinal distrofi ve miyopla karakterize genetik heterojenite gösteren nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Karakteristik dismorfik özellikleri kalın kaşlar, uzun kirpikler, downslant palpebral fissur, belirgin burun köprüsü, kısa filtrum, belirgin üst santral kesici dişler, hipotonik yüz görünümü, dar el ve ayaklardır. Etkilenen bireylerde hafif-orta derece nötropeni ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Epilepsi nadir görülmekle birlikte ciddi fenotip göstergesidir. Hastalıktan sorumlu VPS13B geni 8q22.2 lokalize 62 ekzona sahip ve 4022 aminoasitten oluşan vacuolar sorting 13B proteini kodlar. VPS13B geninin tam fonksiyonunu henüz bilinmemekle birlikte çalışmalar, genin sentezlediği proteinin golgi aparatının bir parçası olduğunu ve bu şekilde fonksiyonlarını yerine getirdiğini göstermiştir. VPS13B proteini hücre içindeki proteinlerin vezikül ilişkili transportu ve ayrıştırılmasında fonksiyon görebilen bir transmembran proteindir ve protein glikolizasyonunda görev alır. Çalışmamızda, VPS13B geninde yeni mutasyon saptadığımız vakayı inceledik.

Anne ve babası birincil kuzen olan 4 yaşındaki erkek olgu motor retardasyon, konuşma geriliği, stereotipik hareket şikayeti ile başvurdu. Antropometrik ölçümlerde boy, kilo ve baş çevresi uzunluğu <3 persentil bulundu. Fizik muayenede hipertelorizm, belirgin burun kökü, uzun kirpikler, kısa filtrum, yüksek damak, açık ağız görünümü, mikrognati, dar el ve ayak, sol kolda 3 cm hipopigmente makül, aksesuar meme başı saptandı.

Hastanın karyotip analizi 46,XY ve FMR1 fragman analizinde 36 CGG tekrarı tespit edildi. Hastanın yapılan VPS13B tüm gen dizi analizinde 12. ekzonda p.Tyr524Serfs*4 (c.1571 delA) değişimini homozigot olarak taşıdığı belirlendi. Henüz tanımlanmayan varyantı değerlendiren in silico algoritmalar, değişimin “olası hastalık sebebi” olduğunu öngörmektedir. Ebeveynlerin test çalışmaları devam etmektedir. Klinik bulgular ve genetik test sonucuna göre hastaya CS tanısı konuldu.

Literatürde bildirilen 200’den fazla CS’li olgunun çoğu Amish ve Fin kökenli olmakla birlikte hastalık birçok etnik grupta görülür. CS tanı konulamayan genetik hastalıklardan biri olduğu düşünülmektedir. Ayırıcı tanıları arasında Bardet-Biedl sendromu, Prader-Willi sendromu, Cri-du-chat sendromu, Alström sendromu, Angelman sendromu, Williams ve MORM sendromu ve monosomi 1p36 bulunmaktadır. VPS13B geninde tanımladığımız p.Tyr524Serfs*4 yeni mutasyonun karakteristik klinik bulguları kesin CS tanısı için gereklidir. Genetik danışmanlıkta, yaşam beklentisinde azalmanın olmadığı ancak görme bozukluğu nedeniyle yaşam kalitesi azalacağı bildirilmelidir. CS otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan risk altındaki bireylere genetik danışmanlık önerilir.

ANAHTAR KELİMELEER: COHEN, VPS13B, RETİNAL DİSTROFİ

**P-112 - COL10A1 VE RMRP GEN MUTASYONU SAPTANAN METAFİZER
DİSPLAZİLİ 10 OLGUNUN İRDELENMESİ**

**Buşra KASAP¹, Metin ASİLEREN¹, Nilay GÜNEŞ¹, Asude DURMAZ², Ayça AYKUT²,
Gözde YEŞİL³, Beyhan TÜYSÜZ¹,**

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI, ²EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ³BEZMİALEM ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Metafizler displazi kısa ekstremiteli boy kısalığı, genu varum deformitesi ve metafizlerde düzensizlik ile karakterize bir iskelet displazisidir. Hafif seyreden ve daha sık görülen tipi olan Schmid tipi kondrometafizler displazi (SCMD) COL10A1 genindeki heterozigot mutasyon ile ortaya çıkar, erken çocukluk döneminde raşitizm ve Blount hastalığı ile karışır. Tip X kollajen endokondral kemikleşme esnasında hipertrofik kondrositlerden salgılanır, diğer moleküllerinin bu bölgeye birikmesini sağlayarak hematopoez ve mineralizasyon için uygun bir ortam oluşturur. Daha nadir görülen ve ağır olan McKusick tip Cartilage-hair hipoplazisi (CHH) ise RMRP genindeki homozigot mutasyon ile ortaya çıkar. RMRP proteini mitokondriyal RNA işleme ribonükleaz (RNaseMRP) kompleksinin yapısal alt birimidir, hücre büyümesi ve bölünmesinde görevli olup, osteoblast çoğalmasında etkilidir.

Bu çalışmanın amacı SCMD ve CHH metafizler displazi olan hastaların genotip ve fenotip açısından incelenmesidir.

SCMD tanısı alan 8 olgu ile CHH tanısı konan 2 olguda sırası ile COL10A1 ve RPRM genleri yeni nesil dizileme ile Illumina MiSeq kullanılarak incelendi. Hastalığın başlangıç bulgusu, SCMD olgularında 1-3 yaşlarında başlayan genu varum deformitesi, CCH tipinde ise prenatal olarak saptanan boy kısalığı idi. SCMD grubunda otozomal dominant kalıtımla uyum gösterecek şekilde bir ailede 4, ikinci ailede 3, üçüncü ailede ise 2 hasta daha vardı. Bu grupta tüm hastalarda ciddi genu varum deformitesi, yürüme bozukluğu, artmış lomber lordoz, bacak ve eklem ağrısı, hafif ekstremiteler kısalığı, metafizlerde genişleme ve düzensizlik, coxa vara ve büyük femur başı epifizi gözlendi. Boy standart deviasyon skorları (SDS) -1,4 ile -1.6 arasında değişiyordu. CCH grubundaki iki olguda ise boy SDS leri yenidoğan döneminde -3.1 ile -3.9 iken, 5 ve 13 yaşlarında sırası ile -5.1 ve -5.4 idi. Ayrıca genu varum deformitesi, artmış lordoz ince ve seyrek saç, kaş ve kirpikler, uzun kemiklerde belirgin kısalık, metafizler düzensizlik, tibia kısalığı, radioulnar sinostoz ve konik epifiz bulguları mevcuttu.

SCMD hastalarında klinik bulguları birbirine çok benzerdi ve genu varum deformitesi olguların çoğunda düzeltme operasyonu gerektirecek kadar ağırdı. COL10A1 genindeki heterozigot mutasyonlarının hepsi genin en sık mutasyon görülen NC1 bölgesinde yer alıyordu ve 2 yeni mutasyon (c.1948_1959delGTGTGGCTCCAG ve c.1870_1871delAC (p.T624LfsX2) saptandı. CHH grubunda RMRP genindeki mutasyonlar genin transkribe edilen bölgesinde meydana gelen nükleotid değişimleri idi. Boy kısalığı CHH grubuna daha ciddi ancak genu varum deformitesi daha hafifti.

ANAHTAR KELİMELEER: SCHMİD TİPİ KONDROMETAİZER DİSPLAZİ, COL10A1,
MCKUSİCK TİP CARTİLAGE-HAİR HİPOPLAZİSİ, RMRP

P-113 - COL2A1'DE OSTEOGENEZİS İMPERFECTA SEBEBİ YENİ BİR MUTASYON: KOLLAJEN TRİPEPTİT TEKRAR DİZİSİNDE GLİSİNDEN DEĞİL, GLİSİNE DEĞİŞİM

Arda CETİNKAYA¹, Bahar ÖZCABI², Cumhuriyet Gökhan EKMEKÇİ³, Ali KARAMAN¹,

¹Tıbbi Genetik Birimi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, ²Pediyatrik Endokrinoloji Birimi, Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, ³Acıbadem Labgen Genetik Tanı Merkezi, İstanbul, Türkiye,

Osteogenezis imperfekta, kemiğin darbelere direncindeki azalma sonucu kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan bir bağ dokusu hastalığıdır. Kemiğin strese direncini sağlayan başlıca madde kemik matriksinde bulunan tip I kollajendir. Tip I kollajen, 3 protokollajenin birbirine üçlü kollajen heliksi yapısı oluşturacak şekilde sarılması ile oluşmuş tropokollajen yapı taşlarından meydana gelmektedir. Tip I kollajen yapısına katılan 2 tür protokollajen geninin (COL1A1 ve COL1A2) mutasyonları osteogenezis imperfekta'ya sebep olan genetik değişikliklerin en az %50'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmada Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Tıbbi Genetik ve Pediyatrik Endokrinoloji kliniğine başvuran bir hastanın klinik bulguları ve COL1A2'de bulunan yeni bir mutasyonun özelliklerinin tartışılmaktadır.

15 yaşındaki kız hasta bir kez travma sonrasında, ikinci kez ise spontan olarak sol femur başı - kalça kırığı nedeniyle 2 kez opere edilmiştir. Ayrıca, hastanın doğumda bir ayağında deformite olduğu ve bunun geleneksel yöntemler ile düzeltilmediği söylenmektedir. Fizik muayenesinde aşağı eğimli palpebral aralıkları ve sivri çenesi dikkat çeken hastanın sklera rengi beyaz olup yardımsız yürüyebilmektedir. Hastanın boyu 150cm (<5p) ve lomber kemik DEXA taramasında Z-skoru -2,1 olarak saptanmıştır. Hastanın ailesinde benzer öykü yoktur. Bu klinik bulgular ile hasta Osteogenezis imperfekta tip IV olarak sınıflandırılabilir.

Hastaya COL1A1 ve COL1A2 genlerinin tüm kodlayan ekzonları için yapılan Sanger dizi analizinde COL1A2'de c.2750T>G (p.Val917Gly) değişikliği heterozigot olarak saptanmış, bu değişikliğin hastanın ebeveynlerinde bulunmadığı gösterilmiş ve de novo olduğu anlaşılmıştır. Bilgimiz dahilinde bu genetik değişiklik daha önceden bildirilmemiştir. ExAC veritabanında bulunmamakta ve evrimsel olarak korunmuş bir bölgede yer almaktadır.

Tip I kollajeni kodlayan COL1A1 ve COL1A2 genlerinin ürünü peptitlerdeki mutasyonların yaklaşık 3/4'ü kollajen tripeptit tekrar dizilerindeki (X-Y-Glisin) Glisin amino asitlerini etkilemektedir. Bu mutasyonlar protein katlanması ve post-translasyonel modifikasyonları bozarak üçlü kollajen heliksini düzgün oluşumunu engellemektedir. Glisin amino asidinin yan grubu küçük olması sebebi ile üçlü kollajen heliksini oluşumu için esneklik sağladığı düşünülmektedir. p.Val917Gly mutasyonu tripeptit tekrar dizisinde 2 glisin amino asidinin yan yana gelmesine neden olmaktadır ve bu durumun fazla esneklik sonucu üçlü kollajen heliksini düzgün katlanmasını engelleyebileceği düşünülmüştür. Sonuçta, bu olgu ile Osteogenezis imperfekta'ya neden olabilecek tip I kollajen genlerine ait genetik değişikliklerin

değerlendirilmesinde tripeptit tekrar dizisi içindeki diğer amino asitlerin glisine dönüşmesi ile ortaya çıkan missens mutasyonlara da dikkat edilmesi gerekliliği ortaya konmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: OSTEOGENEZİS İMPERFECTA, KOLLAJEN, COL2A1, ÜÇLÜ HELİKS

P-114 - CYP21A2 GENİNDE HOMOZİGOT IN2G MUTASYONU OLAN 2 KARDEŞ

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN², Mustafa DOĞAN³, İlknur ARSLANOĞLU⁴, Hüseyin YÜCE⁵,

¹DDüzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ³Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya/Malatya Training And Research Hospital, Medical Genetics Clinic, Malatya, ⁴Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Düzce, ⁵ÜDüzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce,

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste steroidogeneze yer alan enzimlerin birindeki genetik defekt sonucu gelişen yaygın bir hastalık grubudur. Otozomal resesif geçişlidir ve en sık görülen formu 21-Hidroksilaz eksikliğidir. Klasik klinik yetersiz kortizol, aldosteron biyosentezi ve/veya hiperandrojenizme bağlı olarak ortaya çıkar. Anne ile babası kuzen olan klasik konjenital adrenal hiperplazili 2 erkek kardeş (14 ve 4 yaşında) değerlendirilmiştir. Kromozom analizi ile izole edilen DNAlardan CYP21A2 geni dizi analizi ve MLPA analizi yapıldı. Rutin biyokimyasal testler yapıldı.

Olgumuz ilk defa 2 yaşında bilinç kaybının eşlik ettiği nöbet geçirmesi şikayetiyle tetkik edilmiştir. Sistemik incelemesinde ambigu genitalya, erken pubik kıllanma gözlenmiştir ve konjenital adrenal hiperplazi olarak tanımlanmıştır.

Genital düzeltme ameliyatı yapılmıştır ve oral hidrokortizon tedavisi başlanmıştır. Takip ve tedaviye uyumsuzluk gösteren hasta 14 yaşında penil distal hipospodias ve penil kordi nedeni ile opere olmak amacıyla tekrar hastanemize getirilmiştir. Kliniğinde testisler palpe edilememiş, cilt hiperpigmentasyonu ve boy kısalığı (<3p) gözlenmiştir. Hastanın erkek kardeşi ilk defa 2 yaşında peniste büyüme şikayetiyle başvurmuştur. Kliniğinde peniste büyüme, erken pubik kıllanma, kemik yaşında ilerleme (5 yaş ile uyumlu), normal testis boyutları ve scrotal hiperpigmentasyon gözlenmiştir. Her iki olgunun ACTH, 17-hidroksiprogesteron, 1,4 delta androstenedion, 11-deoksikortizol, plazma renin aktivitesi yüksekliği vardı. Hastaların kortizol, Na ve K düzeyleri normaldi fakat proband'da DHEA-SO4 düzeyi, kardeşinde aldosteron düzeyi yüksekti. Proband 46 XX, erkek kardeşi 46,XY karyotipine sahipti ve proband için SRY gen analizi planlandı. Yapılan CYP21 geni dizi analizi sonucu proband'da In2G(G/G) homozigot, kardeşinde In2G(A/C-G) homozigot olarak görüldü. Probandın POR gen dizi analizi ve kardeşinin 11 beta hidroksilaz gen analizi ise normaldi.

KAH'lı hastalarda görülen komplikasyonların önlenmesi için genetik danışmanlık, erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir

ANAHTAR KELİMELER: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ, 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ, CYP21A2 GENİ

P-115 - DOWN SENDROMU VE AKONDROPLAZİ BİRLİKTELİĞİ

Süleyman ATAR¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER¹, Koray BODUROĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi,

Down sendromu (OMIM# 190685) zihinsel yetersizlik, karakteristik yüz bulguları ve infant döneminde hipotoni birlikteliği ile görülen en sık sitogenetik anormallik olup sıklığı 800 doğumda birdir. Zihinsel yetersizliğin en sık genetik nedenidir. İleri anne yaşı ile ilişkisi gösterilmiştir. Akondroplazi (OMIM# 100800) ise orantısız boy kısalığına neden olan rizomelik ekstremiteler kısalığı ile karakterize en sık görülen genetik iskelet hastalığıdır. Makrosefali, frontal belirginlik, basık burun kökü ve brakidaktili gibi bulgular izlenir. Sıklığı 1:10000-1.30000 arasında değişmektedir. İleri baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki durumun birlikteliği literatürde çok az bildirilmiştir.

Bir yaşındaki kız hasta kliniğimizde rizomelik kısalık ve Down Sendromu fenotipi nedeni ile değerlendirildi. 38 yaşındaki anne ve 48 yaşındaki babanın 3.gebeliğinden 3.yaşayan olarak 40 haftalık iken 2920 gr ağırlığında fetal distres nedeni ile C/S ile doğduğu, gebelik sırasında yapılan tarama testlerinin normal olarak değerlendirildiği, prenatal USG’de rizomelik kısalık tespit edilen hastanın doğum boyunun 45 cm ölçüldüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde Down sendromu fenotipi ile birlikte alın belirginliği, burun kökü basıklığı, brakidaktili ve makrosefali saptandı. Fenotipi akondroplazi ile uyumlu olan hastanın grafileri akondroplazi ile uyumluydu. Lomber vertebralarda distale doğru interpedinküler mesafenin artmadığı, vertebral pedinküllerin kısa olduğu ve femur proksimalinde radyolusen bir kısım olduğu görüldü.

Hastanın karyotip analizi 47,XY,+21’di. FGFR3 gen analizinde mutasyon saptandı.

Down sendromu ve akondroplazi sık görülen genetik hastalıklar olmakla beraber, birlikteliği çok nadir bildirilmiştir. Bu iki hastalıkta kısa boy, motor basamaklarda gerilik, basık burun kökü ve brakidaktili gibi ortak özellikler bulunabilmekle birlikte, belirgin rizomelik kısalık ve makrosefali Down Sendromunda, zihinsel yetersizlik ise akondroplazide beklenen bir bulgu değildir. Hem annenin hem babanın ileri yaşta çocuk sahibi olduğu durumlarda bu iki tanının birlikteliği görülebilir. Literatürde daha önce Down sendromu ve akondroplazi birlikteliği olan yedi hasta bildirilmiştir. İleri anne ve baba yaşının olduğu durumlarda bu birliktelik akılda tutulmalı, hasta klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmeli ve genetik analizler planlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: DOWN SENDROMU, AKONDROPLAZİ, İLERİ ANNE YAŞI, İLERİ BABA YAŞI, HASTALIK BİRLİKTELİĞİ

P-116 - DYSF GENİNDE C.3166C>T MUTASYONU HOMOZİGOT OLARAK SAPTANAN LİMB-GİRDLE KAS DİSTROFİSİ TİP 2B İLE UYUMLU BİR OLGU

Recep ERÖZ¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹,

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, Türkiye,

28 yaşında erkek hasta özellikle proximal kas grupları ön planda etkilenmekle birlikte kaslarda güçsüzlük ve atrofisi mevcuttu. 15 yaş civarı ayaklarda başlayan ve progresif olarak ilerleyen şikayetleri olan hastanın şu anda destekle yürüebildiği not edildi. Anne babası arasında akrabalık öyküsü olan hastanın şu an için benzer klinik problemleri olmayan sağlıklı 2 erkek, 3 bayan kardeşi mevcuttu. Ailelerde benzer hastalığı olan birey öyküsü yoktu. CK yüksekliği ve EMG sonucunda proximal kaslarda belirgin ağır düzeyde miyopatik tutulum mevcuttu

Hastada rutin biyokimyasal testler, elektrofizyolojik çalışmalar ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı. Alınan periferik kan örneğinden DNA izole edilmiş ve gerekli hazırlıklar yapılarak Tüm Ekzom Dizileme(WES) Miseq platformu ile NGS(yeni nesil dizileme) yöntemi ile çalışıldı

Tüm ekzom sekanslama yöntemi yaklaşık olarak genomun %2'sini kapsar ve bu yöntemle hastalıklara sebep olan mutasyonların %85'i tespit edilebilmektedir. Yapılan analiz sonucunda, DYSF geni Ekzon 29'da c.3166C>T, (p.Arg1056*) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Eldeki biyoinformatik ve in-siliko analiz verileri ile bu sonucun OR kalıtılan muscular distrofi kliniğine yol açması olası ve hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilen moleküler genetik sonuçla uyumludur. Aile bireylerini içeren segregasyon analizleri sürmektedir.

Disferlinopati, DYSF genindeki patojenik varyantların neden olduğu esas olarak iki fenotip ile karakterize edilen bir kas hastalığı spektrumunu içerir: başlıca distal zayıflığı olan Miyoshi miyopatisi ve öncelikle proksimal güçsüzlük ile birlikte giden limb-girdle kas distrofisi tip 2B (LGMD2B). Hastamızın kliniği LGMD2B ile uyumlu idi. Kontraktürleri önlemek için germe egzersizleri, kas gücünün, eklem hareket açıklığının ve solunum fonksiyonunun yıllık izlenmesi, kardiyak tutulum için kardiyoloji kontrolleri, obeziteyi önlemek için kilo kontrolü, steroid tedavisinden kaçınma gibi klinik takip planı ile birlikte aileye genetik danışmanlık verildi

ANAHTAR KELİMELEER: DYSF GENİ, DİSFERLİNOPATİ, LİMB-GİRDLE TİP 2B

P-117 - EPSTEİN SENDROMLU BİR OLGU SUNUMU

Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ¹, Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹, Esra ÇOLAK¹, İsmet AYDOĞDU², Fethi Sırrı ÇAM¹,

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,, ²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,

MYH9 ile ilişkili bozukluklar, insidansı henüz bilinmeyen, makrotrombositopeni (% 40'dan fazla trombositin çapının 3.9 µm'den fazla olması ve sayısının 150x10⁹ / L'den az olması) işitme kaybı, böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize hastalıklardır. MYH9 geni, kas dışı miyozin ağır zincirini (IIA) kodlar (NMMHC-IIA), trombositler, böbrek, lökositler ve koklea gibi birçok dokuda eksprese edilir. Bu bozuklukta progresif sensorinöral işitme kaybı, glomom veya katarakt, karaciğer enzimleri ve böbrek yetmezliğine ilerleyen glomerüler nefropati, makrotrombositopeniye ek olarak Döhle benzeri cisimler olarak adlandırılan polimorfonükleer inklüzyonlar diğer ilişkili semptomlardır. Epstein sendromu, Fechtner sendromu, May-Hegglin anomalisi, Sebastian sendromu gibi MYH9 ile ilişkili bozuklukların tanısı, semptomların kombinasyonuna dayanmaktadır.

Trombositopeni, bilateral böbrek yetmezliği ve işitme kaybı olan 23 yaşındaki bir erkek hastanın MYH9 geni DNA sekans analizi ile incelendi. Bulunan varyasyonlar klinik bulgular ile beraber literatür eşliğinde değerlendirildi.

MYH9 geninde heterozigot c287C> T (p.Ser96Leu) mutasyonunu saptadık. Hastada yaklaşık 13 yıl boyunca bilateral renal yetmezlik ve sol kulağında % 5 işitme kaybı vardı. Trombosit sayısı 20000, hemoglobin 7.7 ve periferik kan yayılımında hipokrom mikrositer eritrositler, büyük trombositler, anizositoz varken lökosit inklüzyon görülmedi. Göz muayenesinde glomom veya katarakt saptanmadı. Aile öyküsünde, amcasında ve teyzesinde sadece hipertansiyon vardı ve akraba evliliği yoktu.

MYH9 ile ilişkili sendromların farklılıkları şöyledir: Makrotrombositopeni ve lökosit inklüzyon cisimleri, May-Hegglin anomalisi ve Sebastian Sendromu ile, tüm semptomların birlikteliği ise Fechtner Sendromu ile ilişkilidir. Döhle benzeri cisimlerin yapısındaki farklılıklar, Sebastian sendromu ve May-Hegglin anomalisini ayırt eder. Epstein Sendromunda, makrotrombositopeni, işitme kaybı ve böbrek bulguları gözlenir, ancak lökosit inklüzyon cisimcikleri ve göz bulguları beklenmez. Sonuç olarak, hastamızda saptadığımız mutasyon ve semptomları Epstein sendromu ile uyumlu bulundu, ki bu durum literatüre bir katkı olarak sunduğumuz çok nadir bir hastalık olma özelliği taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: MAKROTROMBOSİTOPENİ, SAĞIRLIK, BÖBREK, YETMEZLİK

P-118 - FANKONİ ANEMİLİ BİR HASTADA FANCC GENİNDE YENİ MUTASYON

Mehmet Naci TEKTAŞ¹, Yurday ÖNCÜL¹, Zeynep ESENER¹, Arzu AKYAY¹, İbrahim TEKEDERELİ¹,

¹İnönü Tıp Fakültesi,

Fankoni Anemisi, otozomal resesif veya X'e bağlı olarak kalıtılabilen nadir bir hastalık olup kromozom kırıkları, ilerleyici kemik iliği yetmezliği, pansitopeni, gelişim geriliği, dismorfik özellikler ve kansere yatkınlık ile karakterizedir. Genetik olarak heterojen bir arka plana sahip olan hastalığa, en az 16 farklı gendeki mutasyonların neden olduğu bildirilmektedir. Hastaların % 85 – 90'ında FANCA, FANCC ve FANCG mutasyonları tespit edilmektedir. Bu çalışmada, FANCC geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyon, klinik tablo ve literatür bilgileri ile sunulmaktadır.

Birinci derece kuzen olan 46 yaşında baba ve 44 yaşındaki annenin 8 yaşındaki kız çocuğu pansitopeni nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Kan tablosunda pansitopeniye ek olarak fizik muayenede mikrosefali, yukarı yönlü palpebral fissür ve hipo/hiperpigmente lezyonlar saptandı.

Yeni nesil dizileme sistemleri ile tespit edilen mutasyon, Sanger dizileme yöntemi kullanılarak doğrulandı. Analizler sonucunda ,FANCC geninde c.456+2T>C mutasyonu saptandı. Splice (kırılma) bölgesini etkileyen mutasyonun ACMG sınıflamasına göre patojenik (Class I) olduğu belirlendi.

Bazı çalışmalarda, Fankoni Anemisi hastalarında % 15 sıklıkta mutasyona uğrayan gen olarak bildirilen FANCC geninin, bu hastalığın tanısına yönelik olarak hazırlanacak yeni nesil dizileme panellerinde bulunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: FANKONİ ANEMİSİ, FANCC, MUTASYON

P-119 - FENOTİPTEN GENOTİPE : CORNELİA DE LANGE SENDROMU OLGU SUNUMU

Özden ÖZTÜRK¹, Hamide SAYGILI¹, Semih BOLU², Ömer Faruk KARAÇORLU³, Haydar BAĞIŞ¹,

¹Adıyaman Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²Adıyaman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, ³İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi,

Cornelia de lange sendromu, belirgin yüz özellikleri, büyüme geriliği, hirsutizm ve üst ekstremité anomalileri karakterize, genetik heterojenite gösteren bir hastalıktır. Otozomal dominant (NIPBL, SMC3, RAD21) ve X'e bağılı dominant (SMC1A, HDAC8) kalıtım gösterir. Sık görülen kraniofasiyal özellikleri arasında sinofriz, yay şeklinde kaşlar, uzun kirpikler, kısa burun ve mikrosefali bulunur. NIPBL genindeki mutasyonlar, Cornelia de Lange sendromunun en yaygın bilinen nedeni olup, tüm vakaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır. 5p13.1'de lokalize 47 ekzona sahip NIPBL geni, hücre bölünmesi sırasında kromozomlarının aktivitesini kontrol etmeye yarayan delangin proteinini kodlar. Prevelansı 1/10000 ile 1/50000 arasındadır. Olguların %99'u sporadiktir. Bu olgumuzda Tip 1 Cornelia de lange sendromuna neden olan heterozigot NIPBL gen mutasyonu olan vakayı inceledik

Polikliniğimize boy kısalığı nedeniyle gönderilen 6 yaşındaki kız olgu, aralarında ikincil kuzen akraba evliliği olan anne babanın, miadında NSVD ile 2700 gr doğan çocuğuydu. Başvuru sırasında baş çevresi, boyu ve vücut ağırlığı <3p olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde düşük ön saç çizgisi, yay şeklinde kaşlar, sinofriz, uzun kirpikler, kısa burun, basık burun kökü, antevort burun delikleri, sivri çene, ince dudaklar, uzun filtrum, düşük kulak, kısa boyun, ayrık ve küçük meme başları, sol elde tek transvers çizgi, bilateral elde 5. parmakta klinodaktili ve ayakta bilateral 2.-3. parmakta sindaktili mevcuttu. Hastaya yapılan işitme testi ve beyin MR'ı normalken, ekokardiyografisinde aort koarktasyonu ve aort yetmezliği mevcuttu.

Kromozom analizi 46,XX olarak raporlandı. Hastaya yapılan NIPBL geni seçilmiş ekzon dizi analizinde c.64+1 G>A heterozigot mutasyon saptandı. Hastada saptanan değişim ClinVar'da patojenik olarak tanımlanmıştır. Klinik bulgular ve genetik analiz sonucuna göre hastaya tip 1 Cornelia de lange tanısı konuldu.

Cornelia de lange sendromundan etkilenen bir çok bireyde, otizme benzer davranış sorunları, iletişim ve sosyal etkileşimi etkileyen gelişimsel bir durum vardır. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin (%1.5) olması ve prenatal tanı imkanı bulunması nedeniyle aileye genetik danışma verilmesi çok önemlidir. NIPBL genindeki 300'den fazla mutasyon, vücudun birçok bölümünü etkileyen gelişimsel bir bozukluk olan Cornelia de Lange sendromu olan kişilerde tanımlanmıştır. Kesin tanı, klinik bulgular ve genetik analiz sonuçlarına göre hastalara tip 1 Cornelia de lange tanısı konulabilir.

ANAHTAR KELİMELER: CORNELİA, DE LANGE, NIPBL

P-120 - GATA-1 İLİŞKİLİ X'E BAĞLI SİTOPENİ HASTALIĞINDA YENİ BİR MUTASYON

**Dilek GÜN BİLGİÇ¹, Aydeniz AYDIN GÜMÜŞ¹, Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹,
Fethi Sırrı ÇAM¹,**

¹Celal Bayar Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

GATA-1 geni, X kromozomu üzerinde bulunan ve eritroid, megakaryosit ,eozinofil ve mast hücreleri gibi hematopoetik hücre hatlarının gelişiminde rol alan bir transkripsiyon faktörünü (TF) kodlar. Ayrıca, GATA-1, eritrositlerde globin ve hem biyosentezinde de gerekli bir TF'dir. GATA-1 mutasyonları, literatürde 22 ailede bildirilen GATA-1 ilişkili X'e bağlı sitopeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalık, trombositopeni ve/veya anemi ile karakterize olup, mutasyona bağlı olarak klinik tabloya beta talasemi, nötropeni ve konjenital, eritropoetik porfiria da eklenebilmektedir. Bu çalışmada, GATA-1 ilişkili X'e bağlı trombositopeni kliniği gösteren ve GATA-1 geni üzerinde daha önce tanımlanmamış bir mutasyon taşıyan bir Türk aile incelenmiştir.

Tedaviye dirençli anemi, ciltte kolay morarma ve burun kanaması nedeniyle kliniğimize başvuran probandda, hipokrom mikrositer anemi saptanması üzerine tarafımıza talasemi ön tanısıyla başvurdu.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 7,4 g/dL, WBC: 6.5/103 µL, MCV: 53.5 fL, Platelet: 258/103 µL, ferritin: 2 ng/ml, demir bağlama kapasitesi: 440 µg/dL saptandı. Hemoglobin elektroforezinde: HbA0: %80.2, HbA2: % 5,3, hbF: % 0,6 olarak saptandı. Alfa ve beta talasemi mutasyon analizleri yapıldı. Mutasyon saptanmadı. Hastaya, demir eksikliği anemisi tedavisi verildi. Ancak, kontrol hemogram analizinde, Hb: 10.9 g/dL, Platelet: 65 /103 µL, saptandı. Yapılan periferik yayma analizinde, hipokrom mikrositer eritrositler, makrotrombositler, anizositoz ve plateletler, 140 000 ile uyumlu olarak saptandı. Hastada, GATA geni dizi analizi yapıldı. Daha önce literatürde bildirilmemiş olan c.715A/T (p.R239W) varyasyonu heterozigot olarak saptandı. Anne ve babadan yapılan mutasyon analizi sonrası, annede aynı heterozigot mutasyona rastlandı. Anneden yapılan, hemogram analizinde, hipokrom mikrositer anemi ve eşlik eden hafif trombositopeni saptandı. Hastanın teyzesinde de, GATA gen analizi sonucu ilgili mutasyon saptandı. Hemogramında ise, hafif düzeyde trombositopeni saptandı. Diğer hastalardan, talasemi mutasyon analiz çalışmaları devam etmektedir.

Bu çalışmada, GATA-1 geninde, daha önce bildirilmemiş bir mutasyonu taşıyan ve GATA-1 ilişkili X'e bağlı sitopeni kliniği ile uyumlu bir türk ailenin bulguları tartışılmıştır. Saptanan mutasyon, mutasyon etkisini öngören analiz programlarına (DANN, Mutation taster, SIFT) göre, hastalık etkeni olabilecek, patojenik bir mutasyon tipi olarak tanımlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: GATA1, X E BAĞLI SİTOPENİ

P-121 - GENETİK KLİNİĞİNE PSÖDOBARTTER SENDROMU BULGULARIYLA BAŞVURAN KİSTİK FİBROZLU İKİ KIZ KARDEŞ

CEREN ALAVANDA¹, PINAR ATA¹, AYBERK TURKYILMAZ¹, EBRU ARSLAN¹, NURDAN YILDIZ¹, HARIKA ALPAY¹,

¹MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Kistik Fibroz geniş spektrumda belirti ve klinik bulgularla klinikte ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Sıklıkla intestinal obstrüksiyon, akciğer enfeksiyonları gibi bulgularla hastaneye başvurular olmaktadır.

Tıbbi Genetik polikliniğimize başvuran 4,5 ve 2,5 yaşlarındaki 2 kız kardeşten ablada 2 aylıkken bronşiolit atağı, sepsis, hipokloremik metabolik alkaloz bulguları ile hastanede yatışı yapılmış ve Bartter sendrom öntanısı ile takip edilerek taburcu edilmiş.

ANAHTAR KELİMELER: PSÖDOBARTTER SENDROM, KİSTİK FİBROZ, HİPOKLOREMİK METABOLİK ALKALOZ

P-122 - GLASS SENDROMU OLGUSU

Burcu TABAKCI¹, Huriye Nursel ELÇİOĞLU¹, Hasan TAŞLIDERE²,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

2q32-q33 mikrolelesyon sendromu entellektüel yetersizlik, ciddi konuşma problemleri, diş anomalileri ve yarı damak, bifid uvula, mikrognatı gibi kraniofasyal tutulum ile karakterize çok nadir bir genetik hastalıktır. Otistik davranışlar, hiperaktivite ve arkadaş canlısı kişilik gibi davranış bozuklukları sıklıkla görülür. SATB2 geninde de novo heterozigot mutasyon, delesyon/duplikasyon ya da translokasyon gözlenir. Burada 2q32-q33 mikrolelesyon sendromu olgusu sunulacaktır.

35 yaşındaki anneden 39. gestasyon hastasında sectio ile 2600 gr doğan 2,5 yaşındaki erkek hasta çocuk genetik polikliniğimize makrosefali, gelişim geriliği, konuşmama ve entellektüel yetersizlik nedenleri ile başvurdu. Prenatal öyküsünde özellik olmayan hastanın doğumda herhangi bir problemi olmayıp, postnatal 1 hafta yenidoğan sarılığı nedeniyle küvözde yatmış. Gelişim basamakları sorgulandığında baş tutma ve desteksiz oturmasının zamanında ancak, yürümesinin 17 aylıkken olduğu konuşmasının ise cümle kuramayıp sadece birkaç kelimedden ibaret olduğu ve istediklerini elle gösterdiği öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan 38 yaşında sağlıklı anne ve babanın ilk ve tek çocuğu olup annenin düşük ya da ölü doğumlarının ve ailede benzer hastalık öyküsünün olmadığı öğrenildi. İlk başvurusundaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25-50 persentilde, boy ve baş çevresi 75-90 persentilde, dismorfik olarak uzun ve üçgen yüz görünümü, derin yerleşimli gözler, malar hipoplazi, ön üst kesici dişler büyük ve prominent (makrodontia), diş dizilimi bozuk, yüksek damak ve prognatizm dikkat çekti. Sol el beşinci parmağının PIP eklem düzeyinde ekstensiyonu kısıtlı idi (tetik parmak). Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Kranial MR ında ventriküler asimetrisi olup karyotip analizi 46,XY ile uyumlu idi. Subtelomerik FISH 1. ve 2. basamak, EEG, EKO, batın USG, göz muayenesi normaldi. ArrayCGH'de 2q32.1q33.1 kromozom bantlarında 13,357kbplik kayıp olup delesyon bölgesinde SATB2 genini içerdiği şeklinde raporlandı. Buna göre hastamıza 2q32.1 mikrolelesyon sendromu (Glass Sendromu-OMİM#612313) tanısı konuldu.

Daha nadir olarak osteopeni, pektusdeformitesi, skolyoz, büyüme geriliği, strabismus, kırma defektleri, konjenital kalp hastalıkları, genitoüriner hastalıklar ve epilepsi görülebilir. Literatürde birkaç vakada gözlenen el parmağı kontraktürü bizim hastamızda tetik parmak şeklinde kendini göstermişti. Tüm bu anomalilerden sorumlu olan gen SATB2 kortikal nöron diferansiyasyonu ve kraniofasyal gelişimi düzenler ve izole yarı damak patolojisi ile de ilişkilendirilmiştir. Entellektüel yetersizlik, gelişme geriliği ve dismorfik yüz gibi bulgulara sahip hastalarda mArray sayesinde tanı koymak kolaylaştı.

ANAHTAR KELİMELEER: GLASS SENDROMU, SATB2

P-123 - GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TIP 1 TANILI BİR OLGU

Mustafa DOĞAN¹, Recep ERÖZ², Kenan KOCABAY³,

¹Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,

Glikojen depo hastalığı tip 1(GSDI), kan şekeri düzenlenmesinde kilit rol oynayan glukoz-6-fosfataz sisteminde işlev bozukluğu sonucu oluşan , metabolik ve OR kalıtılan bir hastalık grubudur ve karaciğer, böbreklerde glikojen ve yağ birikmesi ile karakterize olup hepatomegali ve renomegali ile sonuçlanmaktadır. 2,5 yaşında kız çocuğu doğumundan beridir hipoglisemi atakları olması, batın USG’de hepatomegali (kc longitudinal boyutu 128 mm)ve anne babası arasında akrabalık bulunması nedeniyle glikojen depo hastalığı şüphesiyle tarafımıza yönlendirildi.

Hastadan periferik kan örneği alınarak DNA izole edilmiş ve G6PC geninin, kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron birleşme bölgeleri PCR ile amplifiye edilmiş ve Sanger sekanslama ile dizilenmiştir. Rutin biyokimyasal testler ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı

Hastanın laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde hipoglisemisine eşlik eden ALT,AST yüksekliği, hipertrigliseridemi, laktik asidozu ve hiperürisemisi mevcuttu. Hastada taş bebek yüzü mevcut ve nöromotor gelişimi yaşatlarına göre geriden gelmekteydi. Eldeki klinik bulgular ile birlikte hastanın glikojen depo tip 1 olduğu düşünülerek istenen moleküler analizde G6PC geni Ekzon 2’de c.247C>T (p.R83C) varyanti homozigot olarak saptanmıştır. Bu sonucun OR kalıtılan Glikojen depo hastalığı tip 1 kliniğine yol açması olası ve hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilen moleküler genetik sonuçla uyumludur.

Biyoinformatik ve in-siliko analiz verileri, varyantın alel frekansı, hastanın klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde varyantın patojenik olabileceği düşünüldü ve aile bireylerinde segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Varyantı taşıyan birey sayısı arttıkça daha fazla bilgi elde edilebilecektir. Glikojen depo hastalığı tip 1 nadir görülmesine rağmen hayatı tehdit edebilecek komplikasyonları nedeni ile hepatomegali ve hipoglisemi varlığında öncelikle düşünülmesi gereken kalıtsal hastalıklardandır. Erken tanı ile birlikte diyet düzenlenerek yeterli metabolik kontrol sağlanmakta ; bu sayede komplikasyonların gelişmesi önlenilmekte ve hastaların yaşam kalitesi artırılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: G6PC, HİPOGLİSEMİ, GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI

P-124 - GPC3 DELESYONUNA BAĞLI SIMPSON GOLABI BEHMEL SENDROMU

**Süleyman ATAR¹, Sümeyra OĞUZ¹, Naz GÜLERAY LAFCI¹, Gizem ÜREL DEMİR¹,
Özlem AKGÜN DOĞAN¹, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER¹, Gülen Eda UTİNE¹, Mehmet
ALİKAŞİFOĞLU¹, Koray BODUROĞLU¹,**

¹Hacettepe Üniversitesi,

Simpson Golabi Behmel sendromu (OMIM# 312870) aşırı büyüme ile karakterize nadir bir sendromdur. Prenatal ve postnatal makrozomiye makrosefali, organomegali, dismorfik yüz özellikleri (kaba yüz, makrostomi, makroglossi, palatal anormallikler) ve zihinsel yetersizlik eşlik eder. Hastalarda ek olarak aksesuar meme başı, iskelet anormallikleri, konjenital kalp defektleri, genitoüriner anomaliler görülür. Hastalığa Xq26 üzerinde lokalize olan GPC3 (glypican-3) genindeki mutasyonlar sebep olur. Hastalık primer olarak erkekleri etkilemesine rağmen heterozigot kadın taşıyıcılarda X inaktivasyonunda sapma sebebi ile hafif-orta düzeyde klinik bulgular görülebilir.

Beş aylık erkek hasta makrozomi (baş çevresi, vücut ağırlığı, boy > 97 persentil) ve nedeniyle kliniğimize başvurdu. 26 yaşındaki annenin 3.gebeliğinden 3.yaşayan olarak 35 hafta 4 günlük iken 2940 gr (75-90p) mükerrer C/S ile doğduğu ve prenatal takiplerinde polihidroamniyoz öyküsü bulunduğu öğrenildi. Elli günlük iken bilateral inguinal herni nedeni ile opere olan hasta buna ek olarak diyastazis rekti ve hidrosel nedeni ile çocuk cerrahisinde ve küçük sekundum ASD nedeniyle kardiyolojide izlendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü ve aksesuar meme başı mevcuttu. Vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi 97. persentilin üzerindeydi. Direkt grafisinde 6 lomber vertebra olduğu görüldü.

Hastaya çoklu konjenital anomaliler nedeni ile yapılan mikrodizin analizi (Agilent 8x60K) sonucunda Xq26.2 bölgesinde GPC3 genini de içine alan 53 kb büyüklüğünde delesyon saptandı ve MLPA yöntemi ile bu delesyon doğrulandı. Hastanın annesinde delesyon tespit edilmedi ve olgu de novo olarak değerlendirildi.

Literatürde GPC3 geninde nokta mutasyonlarının oranı %37-%70 arasında bildirilmiştir. İlk olarak sekans analizi yapılması ve mutasyon tespit edilmemesi durumunda ikinci basamak olarak GPC3 ve GPC4 genlerine yönelik delesyon ve duplikasyon araştırılması önerilmiştir. Makrozomi, çoklu konjenital anomaliler, zihinsel yetersizlik, organomegali ve erkek cinsiyet varlığında bu sendrom akılda tutulmalı ve genetik analiz planlanmalı, taşıyıcı olduğu tespit edilen kadınlara genetik danışma verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: SİMPSON-GOLABI-BEHMEL SENDROMU, MAKROZOMİ, GPC3, X'E BAĞLI GEÇİŞ, ÇOKLU KONJENİTAL ANOMALİLER

P-125 - HEMOGLOBİNOPATİ TARAMALARINDA HPLC VE DNA DİZİ ANALİZİ

DURAN CANATAN¹, GÜLSÜM YAZICI¹, DUYGU GİZEM ÇELİK¹,

¹ANTALYA GENETİK TANI MERKEZİ,

Hemoglobinopatiler ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık Bakanlığının 2003 yılında başlattığı Hemoglobinopati Önleme Programı çerçevesinde, 33 ilde 37 birinci basamak Hemoglobinopati Tanı merkezi kurularak yeni hasta doğumu %90 önlenmiştir. Hemoglobinopati taramalarında ilk yıllar hemoglobin elektroforezi son yıllarda kapiller elektroforez ve yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemleri uygulanmaktadır. Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı merkezi, 2004 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır. Merkezimizde bugüne kadar hem kapiller elektroforez hem de ülkemizde bulunan tüm HPLC cihazları değişik yıllarda kullanılmıştır. Bu çalışmada, son beş yıldan beri kullandığımız HPLC sonuçlarını moleküler analiz yaparak, bulunan moleküler analiz sonuçlarını HPLC sonuçları ile karşılaştırmak ve moleküler genetik analizin önemini vurgulamayı amaçladık.

Hemoglobinopati tanı merkezine gelen tüm çiftlere bilgilendirme ve onam belgesi alındıktan sonra, alınan kan örneklerinde tam kan sayımı ve HPLC yöntemi uygulanmıştır. Anormal hemoglobinlerin moleküler analizleri yapılmıştır.

Son beş yılda 28.799 kan örneğinden kan sayımı ve HPLC testi yapılmış, çıkan sonuçlardan 191 örnekte anormal hemoglobin veya anormal bant (%0.66) bulunmuştur. Bunların 70'i Hb S (%36.6) 48'i Hb D (%25.1), 21'i Hb E(%10.9) 6' sısı Hb C (%3.1) ve 27'si anormal protein bandı (%14.1) olarak sonuçlanmıştır. Tüm örneklerde dizi analizi yapılmıştır. Hb D bulunan 48 örnekten 41 Hb D Punjab (%84.2), 4 G-Coushatta, 2 Hb G-Waimanalo, 1 normal sonuç bulunmuştur. Hb S bulunan 70 örnekten 65 HbS(%92.8) ve 5 normal sonuç (%7,2), Hb E bulunan 21 örnekten 4 Hb E(%18.1), 16 Hb G Coushatta(%76.1) ve 1 normal sonuç (%4.7) , Hb C bulunan 6 örnekten 4 Hb C(%66,6) 1 normal sonuç (%33.4) ve anormal protein bandı bulunan 27 örnekten 14 normal sonuç (%51,8), 5 Hb O Arab (518.5), 3 IVS2.1(G>A)(%11.1) 2 Hb S (%7.4), 1 -30(T>A) (%3.7), 1 -56(G>C) (%3.7) ve 1 Hb Fontainebleau (%3.7) bulunmuştur

Bu çalışmanın sonucu, taramalarda ve moleküler analizde çıkan farklı sonuçlar dikkate alınarak merkezlerde çalışan hekimlerin hukuki ve etik sorunlar ile karşılaşmaması için, mutlaka tüm anormal hemoglobinlerin ve anormal bantların moleküler analizini yaptırmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: HEMOGLOBİNOPATİ, HPLC, DNA DİZİ

**P-126 - HEMOKROMATOZİS ÖNTANISIYLA DEĞERLENDİRİLEN
HASTALARIN KLİNİK BULGULARI VE MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ
SONUÇLARI**

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya,

Herediter hemokromatozis kromozom 6'nın kısa kolu üzerinde (6p21.3) yerleşik HFE genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, gastrointestinal sistemde aşırı demir emilimi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastalığın kesin prevalansı tam bilinmemekle birlikte en sık rastlanan mutasyon C282Y olarak bilinir (%85-90). Bileşik heterozigotlar (C282Y/H63D) hastaların %1'den azını oluşturur. TFR2, Hepsidin, ferroportin, DMT1 proteinlerini kodlayan genlerdeki bozukluklar hemokromatozisin daha nadir olan non-HFE ilişkili formları olarak gruplandırılmıştır. Kalp, eklem, karaciğer, cilt, pankreas, hipofiz bezi gibi birçok dokuda progresif demir birikimi sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Çalışmaya katılan ön tanısı hemokromatozis olan yaşları 23 ile 61 arasında değişen 7 erkek hastadan periferik kan örneği toplandı ve genomik DNA izole edildi. HFE geni tüm ekzonları ve TFR2 geni Ekzon 4-6-16 bölgeleri dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir.

HFE geninde ekzon 2'de Heterozigot değişim belirlenen 5 kişinin üçünde c.187C>G/p.His63Asp, ikisinde p.H63D/c.187C>G varyasyonu vardı. Heterozigot taşıyıcı bireylerin birinde kardiyomyopati ve melanoderma, birinde diabetes mellitus ve artrit, birinde karaciğer sirozu ve hipotiroidi ve ikisinde hepatomegali vardı. HFE geninde Ekzon 4'te Homozigot c.845G>A/p.C282Y varyasyonu belirlenen hastanın transferrin saturasyonu %57 idi. TFR2 geninde Ekzon 2'de Homozigot c.124delG/p.Glu42ArgfsTer15 ve c.266C>T/p.Ala89Val varyasyonları belirlenen hastanın diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, CABG öyküsü vardı ve batin ultrasonografisinde karaciğer ve bilateral böbrek parankim ekojenitesinde artma gözlemlendi. Etkilenen bireylerin tümünde serum demir ve ferritin düzeyi yüksek bulundu.

Hastalarda komplikasyonların yaygın olarak geliştiği gözlemlenmiş, erken tanı ve tedavinin önemine dikkat çekilmek istenmiştir. Bireylere sonuçlar hakkında genetik danışmanlık verildi.

ANAHTAR KELİMELEER: HEREDİTER HEMOKROMATOZİS, HFE GENİ, C282Y MUTASYONU

P-127 - HUNTER SENDROMU TANISI ALAN BİR OLGU

Mustafa DOĞAN¹, Recep ERÖZ², Hüseyin YÜCE², İlknur ARSLANOĞLU³,

¹Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı,

Hunter sendromu(MPS tip II, MIM 309900), glikozaminoglikanlardan heparan ve dermatan sülfatın hatalı parçalanması ve hücre içi progresif GAG birikimine bağlı olarak gelişen progresif, ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalık idüronat 2 -sülfataz (IDS) genindeki mutasyon sonucu oluşmakta ve gende 300'den fazla bilinen mutasyon vardır. Semptomlar, değişken ilerleme hızı ile 4 ila 8 yaş arasında ortaya çıkmakta ve tipik olarak boy kısalığı, kaba yüz özellikleri, eklem kontraktürleri, hepatosplenomegali gibi bulgular görülmektedir. Bu çalışma ile ,enzim replasman tedavisi olan ve nadir görülen bu hastalığa dair farkındalığı artırmak, hastalığın erken tanısının önemine dikkat çekmek istedik.

Boy kısalığı, bilateral ellerde kontraktür olması nedeniyle yönlendirilen 7 yaşında erkek hastada hafif kaba yüz görünümü mevcut ve mentali normaldi. Hastanın boyu 113cm(<3p), kilo:25 kg(50-75p).Hepatosplenomegali yoktu. Hidrosel nedeniyle çocuk cerrahi takipliydi. Akrabalık oykusu ve ailelerde tanı almış bir hastalığı olan yoktu.Depo hastalığı olabileceği şüphesiyle hastadan iskelet filmleri, idrar glikozaminoglikan düzeyi istendi

İdrarda glikozaminoglikan (dermatan ve heparan sülfat) pozitif bulundu. Yapılan enzimatik analizde idüronat sülfataz enzim aktivitesi saptanmaması [0 nmol/ml/4 saat (n:494-1113)] ile Hunter sendromu tanısı kondu ve hastada IDS geni intron 6'da c.879+2T>C mutasyonu hemizigot olarak saptandı ve tanı konfirme edildi. Hastanın iki kız kardeşi mevcuttu ve yapılan analiz sonucunda birinin c.879+2T>C değişikliğini heterozigot olarak taşıdığı gösterildi diğeri ise normaldi. Aileye sonuçlar hakkında genetik danışmanlık verildi. Çocuk metabolizmaya yönlendirilen hastaya enzim replasman tedavisi başlandı.

MPS II hastalarında kemik iliği transplantasyonu (KİT) önceleri tek tedavi seçeneğiiken bugün giderek enzim replasman tedavisi ön plana geçmektedir günümüzde idursulfase ile enzim replasman tedavisi yapılmaktadır. Tedavi edilmezse, hastalar tipik olarak 20 ila 60 yaşları arasında ölürlere; mortalite çoğunlukla kardiyorespiratuar yetmezlikle ilişkilidir.Yapılan klinik çalışmalar bu tedaviden sonra yürüme ve solunum işlevlerinde düzelme, büyüyen karaciğer ve dalak boyutlarında normale doğru küçülme, kalpteki bozulmada düzelme olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, nörolojik bulgularda düzelme bildirilmemiştir. Hastalığın en şiddetli seyrettiği hastalarda yaşam beklentisi belirgin şekilde azalmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: HUNTER SENDROMU, MPS TİP 2, IDS GENİ

P-128 - HUNTINGTON HASTALIĞINA SAHİP 5 HASTANIN CAG TEKRAR SAYILARI İLE VARIABLE EXPRESSİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Serap TUTGUN ONRAT¹, Muhsin ELMAS¹,

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi TIBBİ GENETİK,

Huntington Hastalığı (HH) otozomal dominant genetik geçiş özelliği gösteren, motor, psikiyatrik ve bilişsel içerikli klinik bulgularla karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Dördüncü kromozomun kısa koluna lokalize edilen gen, IT15 olarak anılır ve huntingtin proteinin kodlar. HH'da, bu proteinde, normalden fazla CAG tekrar dizisi artışı söz konusudur. Çalışmamızın amacı hastalığın tekrar sayısı ile variable expressivite ve founder etkisinin tespit edilmesidir.

Huntington proteinini kodlayan HTT (IT15) genindeki CAG üçlü tekrar bölgesi floresan PCR ile kapiller elektroforezde değerlendirildi. Aleller TP-PCR (Triple Primers Polymerase Chain Reaction) yöntemi analiz edildi. Sonrasında bu 5 hastanın IT15 genindeki CAG tekrar sayıları ile, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın klinik şiddeti, radyolojik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların detaylı pedigri analizi yapıldı ve böylece hastalığın premütasyon ve değişken expressivitesi(variable expressivity) ile birlikte Afyonkarahisar bölgesindeki Founder etkisi saptandı.

Afyonkarahisar'ın farklı bölgelerinden, aralarında akrabalık bulunmayan 5 farklı hastanın IT15 genindeki CAG tekrar sayıları sırasıyla 37,37,40,40,45 olarak saptandı. Hastalığın başlangıç yaşları sırasıyla 48,54,62,67,41 olarak tespit edildi. Hastaların bazılarının beyin MR larında hastalığa özgü saptanırken bazılarında herhangi bir patoloji saptanmadı. Tüm hastaların pedigri analizleri yapıldı ve bazı hastalarda premütasyona bağlı değişken expressivite saptandı .

Huntington hastalığında CAG artışı ile hastalığın başlama yaşı arasında ters orantı olmasına karşın, klinik bulgularla CAG tekrar sayısı arasında ilişki yoktur. Koreik hareketler, demansa kadar varan kognitif bozukluklar, psikiyatrik bulgular klinik tablonun temel özellikleridir. Premütasyon ve klinik variabilite görülen bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda da bazı hastalarda premütasyon, bazı hastalarda variable expressivite(değişken ekspresyon) gözlenmiştir. Premütasyon ve variable ekspresivite sık gözleendiği için hastaların mutlaka genel ve detaylı olarak genetik, klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi gerekir. Kesin tanı genetik inceleme ile konularak genetik danışma verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER:HUNTINGTONHASTALIĞI,CAGTEKRARI,PREMUTASYON, VARIABLE EXPRESSİVİTE, FOUNDER ETKİ

P-129 - IKBKB GENİNDE HOMOZİGOT MUTASYONU OLAN AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLİ (SCID) BİR VAKA

Engin ALTUNDAĞ¹, Ömer Salih AKAR¹, Gonca HANCIOĞLU², Çağrı GÜMÜŞKAPTAN¹, Alişan YILDIRAN²,

¹OMÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD, ²OMÜ TIP FAKÜLTESİ Çocuk Allerji Ve İmmünoloji BD.,

Primer immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin gelişimi ve/veya fonksiyon bozuklukları sonucunda ortaya çıkan çok geniş heterojen bir grup hastalıktır. Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formu ise Ağır Kombine İmmün yetmezlik (SCID)'tir. Hastalarda tipik olarak yaşamının ilk aylarında T hücre yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu gözlenmektedir. SCID hastaları genetik açıdan heterojendir. T hücre reseptör(TCR) geni, DNA yeniden düzenlenim/tamiri genleri (RAG1, RAG2, LIG+, DCLRE1C, NHEJ, PRKCD), DNA sentezi/metabolizmasında görevli genler (ADA, AK2, PNP) ya da TCR sinyal yolağı genlerindeki (PTPRC, IL2RG, JAK3, IL7RA, CDE, CDZ, CORO1A) mutasyonlar SCID hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Son günlerde immün yetmezlikli hastalarda IKBKB geni mutasyonları keşfedilmiş, kimi SCID'li hastalarda bu mutasyon tanımlanmıştır. Bu raporda IKBKB geninde homozigot G102X mutasyonu olan SCID tanılı bir hasta sunulmuştur.

Anne babası arasında 3. derece akraba evliliği olan 8 aylık erkek hasta tekrarlayan ateş, kusma ve enfeksiyon şikayetleri nedeniyle başvurmuştu. Muayenesinde hepatosplenomegali, bacaklarda ödem, ciltte makülopapüler döküntüler ve yaygın lenfadenopatleri vardı. Laboratuvarında nötropeni, lenfopeni, hipogammaglobulinemi, CRP ve ferritin yüksekliği mevcuttu. Lenfosit alt tiplendirmesinde CD45RO negatif, aktif T hücresi yoktu. Hastada 1 ay sonra hemofagositik sendrom gelişti ve excitus oldu. Hastamızda primer immün yetmezlik gen paneli çalışıldı ve IKBKB geninde homozigot G102X mutasyonu saptandı.

Bizim çalışmamızda IKBKB mutasyonu olan SCID tanılı primer immün yetmezliği olan bir infant raporlanmıştır. Hastamızda hipogammaglobulinemi, lenfopeni, aktif T hücre yokluğu saptanmış olup daha önce raporlanan literatür verileriyle uyumluydu. Saptanan mutasyon 4. ekzondaydı ve stop kodon oluşturmaktaydı. Mutasyon tahmin programlarında patojenik olarak değerlendirildi. Hastada literatürde IKBKB geni mutasyonlarıyla birlikteliği daha önce raporlanmamış hemofagositik sendrom mevcuttu. Bu durum IKBK geni ile ilişkili olabileceği gibi multigenik mutasyonlar sonucu da açığa çıkabilir. Bu tip hastaların ileri evaluasyonu için tüm ekzom ya da tüm genom çalışmalarının önemi açığa çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: SCID, IKBKB, HEMOFAGOSİTİK SENDROM

P-130 - İKİ LAMİNOPATİ OLGUSU: LMNA GENİ MUTASYONLARI İLE İLİŞKİLİ FENOTİPLER

Bilgen Bilge GEÇKİNLİ¹, Ayberk TÜRKYILMAZ¹, Esra ARSLAN ATEŞ², Özlem YILDIRIM³, Mehmet Ali SÖYLEMEZ¹, Pınar ATA¹, Ahmet ARMAN¹,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, ²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, ³İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik AD, İstanbul,

Laminler, hücre nükleer laminasının yapısal protein bileşenleridir. LMNA geni lamin A/C proteini kodlamaktadır. LMNA geni mutasyonları iskelet/kalp kas distrofileri, lipodistrofiler, Hutchinson-Gilford progeria sendromu, mandibuloakral displazi gibi farklı laminopatiler ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, LMNA geninde mutasyon saptanan parsiyel lipodistrofi tip 2 ve mandibuloakral displazi tip A olgularının genotip-fenotip ilişkisi açısından tartışılmasıdır

Olgu 1: 38 yaş erkek hasta kliniğimize bilateral sensörinöral işitme kaybı, proteinüri, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, ciltte erken yaşlanma belirtilerinin olması sebebiyle yönlendirildi. Aile ağacında benzer kliniğin babası ve üç kardeşinde olduğu öğrenildi. Olgunun boyu 160 cm (<3P), vücut ağırlığı 53 kg (<3P), baş çevresi 52.5 cm (3-10 P) idi. Fizik muayenesinde seyrek ve beyaz saçlar, alın yüzeyel venlerde belirginleşme, diş kayıpları, cilt altı yağ dokusunda azalma, ciltte kuruluk ve kırışıklıklar, torakal bölgede telenjektaziler ve bacaklarda varisler saptandı. Olgu 2: 27 yaş kadın hasta kliniğimize erken yaşlanma belirtileri ve osteoporoz sebebiyle yönlendirildi. Anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Olgunun boyu 138 cm (<3P), vücut ağırlığı 26 kg (<3P), baş çevresi 49 cm (<3P) idi. Fizik muayenesinde alopesi, skalp venlerinde belirginleşme, ince ve seyrek kirpikler, mandibular hipoplazi, gaga burun yapısı, küçük ağız, diş kayıpları, mikroretrognati, ince ve skleromatöz ciltte pigmentasyon, cilt altı yağ dokusu azlığı, parmakların distal falankslarında atrofi, el parmakları ve dirseklerin ekstansiyonunda kısıtlılık, ayak tırnaklarında hipoplazi ve distrofi saptandı. EKO'da hafif mitral yetmezlik mevcuttu. Tüm abdomen USG'de karın içinde yaygın asit ve solid kitle saptanan olgunun operasyon sonrası çıkarılan kitle patolojisinde sağ over fibromu saptandı.

LMNA geni Yeni Nesil DNA dizi analizi ile incelendi. Sonuçlar Sanger DNA dizi analizi ile konfirme edildi. Olgu 1'de heterozigot c.1045C>T (p.Arg349Trp) mutasyonu saptandı. Olgu 2' de heterozigot c.1303C>T (p.Arg435Cys) ve heterozigot c.1580G>A (p.Arg527His) mutasyonları saptandı. Annenin heterozigot c.1580G>A (p.Arg527His) mutasyonunu ve babanın heterozigot c.1303C>T (p.Arg435Cys) mutasyonunu taşıdığı saptandı.

Olgu 1' de saptanan c.1045C>T (p.Arg349Trp) mutasyonu parsiyel lipodistrofi tip 2 ile ilişkilendirilmiştir. Olgu 2' de saptanan c.1580G>A (p.Arg527His) mutasyonu mandibuloakral displazi tip A ile ve c.1303C>T (p.Arg435Cys) mutasyonu mandibuloakral displazi tip A, Hutchinson-Gilford progeria sendromu ve restriktif dermati klinik bulgularının oluşturduğu

fenotip ile ilişkilendirilmiştir. İki olguda LMNA geni mutasyonları ile ilişkili farklı fenotiplerin değerlendirilmesi sağlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: LMNA GENİ, LAMİNOPATİLER, PARSİYEL LİPODİSTROFİ, MANDİBULOAKRAL DİSPLAZİ

**P - 131- JENERALİZE TUTULUMLU KUTİS MARMORATA TELENJEKTATİKA
KONJENİTA TANILI OLGU**

**Başak KURUCU İSSİZ, Güneş ÇAKMAK GENÇ, Ayça ÇELİKMAKAS, Ahmet
DURSUN**

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK
ANABİLİM DALI

Kutis marmorata telengektatika konjenita (KMTK), çok nadir görülen kutanöz vasküler bir konjenital anomalidir. Telenjektazi ve flebektazi ile seyreden lezyonlar lokalize veya generalize olarak görülebilir. Lezyonlara ülserler ve atrofiler eşlik edebilir. Her iki cinsiyeti eşit olarak tutabilen bu tablo genellikle sporadik olarak görülmektedir ve iyi prognozlu seyreder. Olguların yaklaşık %50'sinde eşlik eden konjenital anomaliler bulunmaktadır. Biz burada yaygın tutulumlu, minör anomalilerin eşlik ettiği KMTK'lı bir vaka sunmayı ve bu hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken noktaları vurgulamayı amaçladık.

Aralarında akrabalık bulunmayan anne ve babadan olan yenidoğan kız hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde anlamlı bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde yüz, gövde ve ekstremitelerde yaygın yerleşim gösteren yer yer ülser alanlar içeren retiküler paternde yaygın telejektazi ve flebektaziler içeren deri lezyonları mevcuttu. Hastada yüksek damak ve mikrognați görüldü. Hastamızın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve rutin hematolojik laboratuvar tetkikleri normal olarak izlendi. Yapılan transfontanel, abdominal ultrason ve ekokardiyografisinde bir patoloji saptanmadı. Cilt biyopsisi sonucunda vasküler proliferasyon ve konjesyon izlendi.

KMTK, etiyojisi bilinmeyen konjenital vasküler bir anomalidir. KMTK'nın tanısı genellikle klinik olarak konur. Literatürde vakaların bir kısmında vücut asimetrisi, oküler hastalıklar, konjenital kalp ve böbrek anomalileri, santral sinir sistemi anomalileri, psikomotor/mental retardasyon, hipotiroidizm gibi ek anormallikler bildirilmiştir. Literatürde KMTK'lı hastaların takibi esnasında febril konvulziyon, idiyomatik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, motor-mental retardasyon gibi durumların gelişebildiği görülmüştür. Sonuç olarak yenidoğan döneminde dramatik cilt bulguları ile seyreden bu hastalığa tanı koymak önemlidir. Cilt lezyonları genellikle 2 yıl içerisinde gerilemesine rağmen, prognozu eşlik eden malformasyonlar belirler. Bu nedenle bu hastalar eşlik edebilecek anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Ek malformasyon saptanmasa bile hastaları uzun dönem düzenli takip etmek ileriki dönemde gelişebilecek patolojileri saptamak açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: KUTİS MARMORATA TELENJEKTATİKA KONJENİTA,
JENERALİZE TUTULUM, YÜKSEK DAMAK, MİKROGNATİ

P-132 - KABUKİ SENDROMU'NDA KMT2D GENİNİN MUTASYON SPEKTRUMU

Gözde YEŞİL¹, Nilay GÜNEŞ², Ayça ASLANGER¹, Beyhan TÜYSÜZ²,

¹Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

Kabuki sendromu (KS), dismorfik yüz özellikleri, konjenital kardiyak ve ürogenital anomaliler gibi konjenital anomaliler, gelişimsel gecikme, hipotoni, kısa boy ve immün disfonksiyon ile karakterize, nadir görülen bir sendromdur. KMT2D ve KDM6A, KS etiyolojisinde tanımlanmış olan genler olup, sıra ile, olguların %43-76'sı ve %1-6'sını oluşturmaktadırlar. KS olgularının %24-57'sinde ise bu iki gende mutasyon saptanmamıştır. KMT2D-ilişkili KS otozomal dominant kalıtılırken, KDM6A-ilişkili KS'de ise X'e bağlı kalıtım beklenir. Bugüne dek, KS ile ilişkili KMT2D geninde yaklaşık 659 farklı mutasyon bildirilmiştir (<http://www.hgmd.org>). Bunlardan 190'ı nonsense, 183'ü küçük delesyon, 137'si missense, 76'sı duplikasyon ve 10'u küçük insersiyon mutasyonlarıdır. Gende ayrıca, dokuz adet splicing, üç küçük indel, bir geniş delesyon ve bir kompleks yeniden düzenleme tanımlanmıştır. KDM6A geninde ise, bugüne dek 65 farklı mutasyon bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı KS klinik şüphesi ile araştırılan, daha önce yayınlanmamış olan 11 hastalık bir vaka serisinde KMT2D gen mutasyonları ve klinik bulguların araştırılmasıdır.

Klinik olarak KS tanısı ile izlenmekte olan 11 hastanın KMT2D gen analizi yapıldı.

Yapılan analizde, 4 missense, 3 nonsense, 2 küçük delesyon, 2 küçük insersiyon, 1 splicing mutasyonu olmak üzere 11 farklı patojenik/olası patojenik mutasyon saptandı. Saptanan mutasyonların hepsi de novo idi. Bilinen patojenik varyantlardan (4/11); 3'ü nonsense, 1'i ise frameshift duplikasyon idi. Önceden bildirilmemiş mutasyonlar (7/11) ise, 3 missense, 1 splicing, 2 delesyon ve 1 insersiyon mutasyonundan oluşmaktaydı. Bu çalışma, KMT2D geninde yeni mutasyonların yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Hastaların hepsinde tipik yüz bulguları, kısa boy, gelişimsel gecikme ve belirgin parmakucu pedleri saptandı. Bunun dışında, böbrek anomalileri (5/11), bifid uvula (3/11), yarı damak (2/11), kriporşidizm (3/11), biküspit aort (3/11), doğuştan kalça çıkığı (3/11), konjenital hipotiroidizm (1/11) ve prematüre telarş (1/11) hastalarda gözlenen diğer bulgular idi.

Olguların hepsinde KMT2D gen mutasyonları tanımlanmıştır. Bu çalışmada tanımlanan yeni mutasyonlar hastalıkla ilişkili bilinen mutasyon spektrumunu genişletmiştir. KS'nin klinik fenotipi oldukça değişken olabildiği için, KS klinik tanısında, hastalık için çok tipik olan yüz fenotipinin tanınması özellikle önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: KMT2D GENİ, KDM6A GENİ, KABUKİ SENDROMU

P-133 - KALITSAL IL-17F EKSİKLİĞİNE BAĞLI FAMILİYAL CANDİDİASİSLİ BİR HASTA

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, Mustafa DOĞAN²,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya,

Familial candidiasis ile ilişkili gen mutasyonları kronik mukokutanöz kandidiyazise(CMC) neden olur. Otozomal resesif (CARD9,IL17RA) ve otozomal dominant (STAT1,IL17F) geçişli CMC alt türleri vardır. Etkilenen bireyler deri, tırnaklar ve mukoza zarlarının kandida ve daha az ölçüde S.aureus türleri tarafından enfekte edilmesine yatkınlık gösterirler. Fenotipte ayrıca tırnak ve diş minesi anomalileri, hematüri, hemoptizi, tekrarlayan solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları, hepatit ve menenjit olabilir. Candida ilişkili immün yetmezlik, endokrin ve otoimmün bozukluklarla birliktelik gösterebilir. Olguların çoğunluğunda CMC infant döneminde başlar. Otozomal dominant IL-17F eksikliği olan geç başlangıçlı izole bir CMC olgusu bildirdik.

Kırk yaşında erkek hasta, 36 yaşından beri persistan kaşıntılı deri lezyonları ile başvurdu. İlk olarak her iki bacağına kaşıntılı kızarıklıklar gelişmiş ve iltihaplı yaralara dönüşmüştür. Olgumuz daha önce porokeratozis mibelli olarak takip edilmiştir. Hasta 4 yıldır tedavilerden fayda görmemiştir. Öyküsünde kendisinde geçirilmiş hepatit enfeksiyonu, babasında psoriasis, teyzesinde enflamatuar eklem hastalığı, kız kardeşinde Behçet hastalığı vardı. Çocuğunda birkaç kere oral candidiasis ve angular keilit olduğu öğrenilmiştir.

Fizik muayenesinde alt ekstremitte ve genital bölgede dağınık yerleşimli atrofik yama lezyonları ve krutlar gözlemlendi. Oral mukoza, saçlı deri ve tırnak üzerinde lezyonlar yoktu. Lezyonların biyopsisi yapıldı. Histopatolojik çalışmada stratum corneumda parakeratoz, epidermiste spongiozis ve üst dermiste hafif inflamasyon (perivasküler lenfosit infiltrasyonu) saptanmıştır. PAS boyanmasına göre, stratum korneumda mantar hifleri tespit edildi. HIV ve hepatit B serolojisi, immunoglobulin düzeyleri, endokrin testler ve tam kan sayımı normal parametreler göstermiştir. Hastaya tüm ekzom dizileme yapıldı. IL17F geninde ekzon 3'te p.E126G(c.3777A>G) heterozigot mutasyonu saptandı.

IL17F'deki mutasyonlar, defektif Th17 yanıtlarına ve IL-17 üretiminde azalmaya yol açarak olgumuzdaki mantar enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığı açıklayabilir. CentroMD veri tabanında sınıflandırılmayan varyant olarak tanımlanan bu değişikliğin patojenik olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: FAMILİYAL CANDİDİASİS,KRONİK MUKOKUTANÖZ KANDİDİYAZİS,IL-17F EKSİKLİĞİ

P-134 - KİSTİK FİBROSİS FENOTİPİ OLAN HASTADA, CFTR GENİNDE NGS YÖNTEMİ İLE SAPTANAN YENİ BİR PATOJENİK VARYANT: C.4096A>G

Ahmet Burak ARSLAN¹, Ayşe Gül ZAMANI¹, Sevgi PEKCAN², Mahmut Selman Yıldırım¹,

¹NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ TIBBİ GENETİK TANI MERKEZİ, ²NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ Çocuk Göğüs Hastalıkları BD,

CFTR genindeki varyasyonların klinikle ilişkilendirilmesinde karşılaşılan güçlükler, kliniği uyumlu hastalardaki yeni değişimlerin bildirilmesi ve uzmanlar tarafından ulaşılabilir olmasını önemli kılmaktadır. Dahası, ülkemizde geniş ölçekli populasyon genetiği çalışmaları yetersizdir, ve bu daha önce bildirilmemiş varyasyonların yayınlanmasını daha önemli hale getirmektedir. Bu çalışmada, klinik bulguları kistik fibrosis ile uyumlu olan ve CFTR geninde daha önce bildirilmemiş homozigot bir missense değişim gösteren hastanın prezentasyonu sunulmaktadır.

3,5 aylıkken beslenememe, oral beslenme sırasında soluk alamama ve hızlı nefes alıp verme şikayetleriyle dış merkeze başvuran ve görüntüsü kaşektik olan hasta, dış merkezde oral alımla yatışı süresince birkaç defa tekrar dispneik hale gelmesi ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile komplike olması üzerine kurumumuza yönlendirilmiştir. Yapılan muayenelerinde 4 aylıkken 3500gr (<3p), 60 cm (<3p) ve baş çevresi 36 cm [<3p] olarak saptanan hasta malabsorpsiyon bulgularına eşlik eden öksürük, zor nefes alma, hızlı nefes alıp verme, nefessiz kalma gibi respiratuar bulgularına istinaden kistik fibrosis ön tanısı ile Genetik Tanı Merkezimize yönlendirildi. Prenatal öyküsünde özellik saptanmadı, pedigrisinde benzer hastalık öyküsü veya şikayeti olan akrabası izlenmedi. CF ön tanısı ile CFTR genine ait yeni nesil dizileme tetkiği çalışıldı.

Yapılan yeni nesil dizileme analizinde hastanın cftr geninin her iki allelinde de homozigot c.4096A>T tek nükleotid değişimi (I1366F (p.Ile1366Phe), missense) gösterilmiştir.

Yapılan veritabanı analizinde bu varyantın daha önce bildirilmediği saptanmıştır (VarSome, ClinVar, MutationTaster, Ensembl, dbSNP, Pubmed). VarSome veri tabanından (Resim 2) yapılan in siliko veri analizinde DANN skoru 0.9882 olarak hesaplandı. [33] Hastanın patojenik protein ürünü, UniProt protein CFTR_HUMAN domain 'ABC transporter 2' 'de tanımlanmış 76 varyanttan 68'i patojenik olarak sınıflandırılmıştır = 88.2% (66.7%'den daha yüksek), bu da saptanan varyantın patojenik olma ihtimalini güçlendiren bir sonuçtur. Yine, DANN, GERP, dbNSFP, FATHMM, LRT, MetaLR, MetaSVM, MutationAssessor, MutationTaster ve PROVEAN veritabanlarından yapılan kompütasyonel analizler sonucu 9 tahmini patojenik vs. 0 tahmini benign sonuç ile karşılaşılmıştır. rs770345073 referans numaralı bu değişime ait, dbSNP veritabanında klinikle ilişkisine dair bilgi bulunmamaktadır, ve validasyonu yalnızca frekansa göre gözükmektedir. Hastanın kliniğinin kistik fibrosis ile uyumlu olması ve yapılan veri analizinin patojenite lehine olması nedeniyle değişim patojenik olarak değerlendirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: KİSTİK FİBROSİS, CFTR, YENİ NESİL DİZİLEME, PATOJENİK, VARYASYON

P-135 - KOOLEN-DE VRIES SENDROMU: YENİ BİR OLGU

NAZAN ERAS¹, ZUHAL ALTINTAŞ¹, BURCU SAĞLAM ADA²,

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye, ²Genetik Tanı Merkezi, Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara, Türkiye,

'17q21.31 mikrolelesyon sendromu' olarak da bilinen Koolen-De Vries sendromu (KdVS) (OMIM # 610443) prevalansının genel popülasyonda yaklaşık 1: 16 000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. KdVS, 17. kromozomun q21.31 bölgesinde CRHR1 (OMIM*122561), STH (OMIM *607067), MAPT (OMIM *157140), SPPL2C (OMIM*608284) ve KANSL1 (OMIM *612452) gen bölgelerini kapsayan 500-650 kb'lik bir heterozigot delesyonu veya KANSL1 heterozigot mutasyonu nedeniyle oluşur. KdVS sendromu orta-ileri derecede entelektüel yetersizlik, hipotoni, arkadaş canlısı davranışlar ve dismorfik yüz bulgularıyla karakterizedir.

Aile çocuklarında konuşma bozukluğu ve epilepsi şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fenotipinin ayrıntılı analizini yaptık ve konvansiyol sitogenetik analiz ve array karyotipleme yaparak genetik temeli araştırdık. 4 yaşındaki kız hasta, 1. derece kuzen evliliği olan ebeveynin dört çocuğunun dördüncüsüyüdü. Bunun dışında önemli bir aile öyküsü yoktu. Hasta, gestasyonun 36. haftasında, 2100 g doğum ağırlığında sezaryen ile doğmuştu. Kafasını yaklaşık 18. ayda kontrol etmiş, 20 ayda hiçbir destek almadan oturmuş ve 30. ayda yürümeye başlamıştı.

Hastada; epilepsi, hipotoni, gelişimsel gecikme, entellektüel yetersizlik, aort yetmezliği, patent foramen ovale, hiperaktivite ve stereotipik davranış öyküsü vardı. Dismorfik özellikleri ise; geniş alın, yukarı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, nistagmus, bulböz burun, geniş aralıklı dişler, yüksek damak, düşük yerleşimli kulaklar, uzun ince parmaklar ve homojen depigmentasyon ile karakterizedydi. Olgumuzun fenotipi, KDVS'in benzer özelliklerini gösterdi. Standart karyotiplemede kromozomlarda görünür bir sayısal veya yapısal değişiklik saptanmadı. Hasta 46,XX karyotipindeydi. Array karyotipleme analizi ile 17q21.31'de 'CRHR1, STH, MAPT, SPPL2C ve KANSL1' genlerini içeren yaklaşık 523 kb'lik bir mikrolelesyonu tespit ettik.

Nadir görülen hastalıklar hakkında çok az şey bilindiğinden, nadir görülen sendromlarla ilgili çalışmaların bu hastalıkların nasıl geliştiği ve ilerlediğine dair literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: KOOLEN-DE VRIES SENDROMU; 17Q21.31 MİKRODELESYON SENDROMU, NADİR HASTALIK

P-136 - KRABBE HASTALIĞINDAN ETKİLENMİŞ 5 TÜRK OLGUDA KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULAR: GALC GENİNDE 2 YENİ MUTASYON

AYŞE BETÜL KÖLEMEN¹, AYCA DİLİRUBA ASLANGER², GÖZDE YEŞİL²,

¹BEZMİALEM TIP FAKÜLTESİ, ²BEZMİALEM TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,

Krabbe hastalığı (globoid hücre lökodistrofisi) otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif metabolik bir hastalıktır. Lizozomal bir enzim olan galaktoserebrozidazı kodlayan GALC genindeki mutasyonlar ile oluşur. Şimdiye kadar HGMD (Human Genome Mutation Database) veritabanında 247 mutasyon bildirilmiştir.

Bu çalışmada klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları Krabbe hastalığı ile uyumlu 5 Türk olgu bildirilmiştir.

GALC geni DNA dizi analizi ile ikisi daha önce bildirilmemiş dört farklı patolojik mutasyon saptanmıştır. Daha önce bildirilmemiş homozigot missense c.1394C>T (p. Thr465Ile) mutasyonu GALC geninin iyi korunmuş bir bölgesindedir. Daha önce bildirilmemiş homozigot nonsense c.1623G>A (p. Trp541Ter) mutasyonu ise çalışmamızdaki iki ailede bildirilmiştir.

Krabbe hastalığından etkilenmiş beş Türk olguda klinik, nöroradyolojik ve moleküler bulgular sunulmuştur. Krabbe hastalığından etkilenmiş olgularda genotiplerin araştırılması Türk Mutasyon Veritabanı'nın oluşturulmasında ve bu hastalıktaki genotip-fenotip ilişkisi çalışmalarında önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: KRABBE HASTALIĞI, GALC GENİ

P-137 - LIMB-GIRDLE MÜSKÜLER DİSTROFİ: ÜÇ VAKANIN OLDUĞU BİR AİLE

Hatice KOÇAK EKER¹, Özgür BALASAR¹,

¹Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Limb-girdle musküler distrofi (LGMD) heterojen bir grup kas distrofisidir. Kol ve bacaklarda proksimal kasların zayıflaması ve tükenmesi ile karakterizedir. Klinik seyir tipik olarak ilerleyicidir. Yaklaşık 15000'de 1 görülür. Klinik ve genetik çeşitlilik nedeniyle kesin bir tanı koymak zor olabilir. Serum kreatin kinaz (CK) konsantrasyonu genellikle yüksektir. Tanı, kas biyopsisine ve ardından genetik doğrulamaya dayanır. 25'ten fazla gendeki patojen varyantların LGMD'ye neden olduğu gösterilmiştir. SGCD geni, sorumlu genlerden biridir ve 5q33'te lokalizedir. Burada aile öyküsü karakteristik olan bir erkek çocuk rapor ediyoruz. LGMD2F'li üç hastaya sahip bir ailenin varlığı nadir olduğundan ve anamnezin önemini vurgulamak için bu vakayı bildiriyoruz.

14 aylık bir erkek çocuğu rapor ediyoruz. Propositus, annesinin kendisiyle ilgili gözlemi sebebiyle tıbbi genetik polikliniğine yönlendirildi. Anneye göre; propositus sert bacak kaslarına sahipti, iki kardeşinin küçüklüğünde olduğu gibi. Fakat onların bacak kasları gitgide yumuşamış. Kas güçsüzlükleri bacaklarda başlamış, zamanla hem şiddeti hem de yayılımı artmış. Yürüyebilmişler ancak 10 yaşından sonra yürüme fonksiyonlarını kaybetmişler. Kollarını kaldıramıyor ve nesnelere ulaşamıyorlar. Aile hikayesinde; ebeveynler akrabaydı. Muayenede; boy 75 cm (10-25 p) ve baş çevresi 45,5 cm (10-25 p) idi. Yürüyebiliyordu. Baldır hipertrofisi vardı ve Gowers arazi pozitif idi.

Serum CK konsantrasyonu yüksekti. Karyotipi normaldi. Birçok geni içeren tüm gen dizi analizinde, SGCD geninde c.493C> T homozigot mutasyon görüldü.

LGMD'nin en az 30 farklı genetik formu vardır. Başlangıç yaşı, klinik seyir bireyler ve genetik alt tipler arasında değişir. Proband ve ailesinin klinik ve genetik verileri LGMD2F ile uyumluydu. Şimdiye kadar LGMD2F, kuzey Brezilya'dan 4 aileden 8 bireyde ve 2 Amerikalı kadın hastada bildirilmiştir. Annesinin dikkatli olması sayesinde vakamız erken teşhis edildi. Bu aileye otozomal resesif kalıtım ile ilişkili genetik danışmanlık verildi.

ANAHTAR KELİMELEER: LIMB-GIRDLE MÜSKÜLER DİSTROFİ, GOVERS ARAZI, BALDIR HİPERTROFİSİ, KREATİN KİNAZ

P-138 - Lİ-FRAUMENİ SENDROMLU BİR VAKADA P53 MUTASYONU

Ayşe GÜREL¹, Sümeyra OĞUZ¹, Süleyman ATAR², Gizem ÜREL DEMİR³, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE⁴, Bilgehan YALÇIN⁵, Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, ⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı,

Li-Fraumeni Sendromu (LFS, OMIM #151623) p53 tümör süpresör geninin hücre dizisi mutasyonu ile ilişkili herediter bir kanser yatkınlık sendromudur. LFS erken başlangıçlı, multipl tümörlerin varlığı ve ailede birden fazla bireyin etkilenmesiyle karakterize, yüksek penetransa sahip otozomal dominant geçişle kalıtılan bir hastalıktır. LFS ile ilişkili tümörler geniş bir spektruma sahiptir; çocukluk döneminde en sık osteosarkom olmak üzere adrenokortikal karsinom (AKK), santral sinir sistemi (SSS) tümörleri ve yumuşak doku tümörleri yaygınken, yetişkinlik döneminde tümör spektrumu daha sınırlı ve çoğunlukla premenopozal meme kanseri ve yumuşak doku tümörleriyle karakterizedir.

Kondrojenik osteosarkom ve renal kist tanısı almış 16 yaşında erkek hasta aile öyküsü nedeniyle LFS için değerlendirildi. Hastanın babası 36 yaşında SSS tümörü nedeniyle vefat etmişti, annesi ise sağlıklı ve 46 yaşındaydı. Altı kardeşi olan hastanın en büyük kardeşi 27 yaşında sağlıklı erkekti ve iki sağlıklı çocuğa sahipti. İkinci kardeşi 26 yaşında kadın hastaydı, adrenal ve meme kanseri nedeniyle opere olmuştu. Üçüncü ve dördüncü kardeşler, biri erkek biri kız, 7 yaşındayken AKK nedeniyle vefat etmişti ve vefat eden kız kardeşin Wilms tümörü tanısı da mevcuttu. En genç olan kardeşi ise 11 yaşında sağlıklı erkekti. Hastanın babaannesi ve iki tane halası meme kanseri, iki amcası da SSS tümörü nedeniyle vefat etmişti.

Klasik LFS tanı kriterlerini karşılayan hastaya TP53 mutasyonu açısından aile taraması gerçekleştirildi. Hem hastada hem de ablasında p.Arg337Cys missense mutasyonu saptandı. Hasta olduğu tespit edilen bireylerde LFS ilişkili tümör taramaları devam etmektedir.

TP53'ün patojenik missense mutasyonlarının LFS ilişkili kanserlerde daha erken başlangıçla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalara göre heterozigot TP53 missense mutasyonuna sahip hastalarda kanser tanısı alma yaşı (20.9 yaş), nonsense veya başka patojenik varyant TP53 mutasyonuna göre 8 yaş daha erken bulunmuştur (28.9 yaş). Sunulan hasta da bu görüşü desteklemekte ve LFS ilişkili tümör tanılı hastalarda dikkatli öykü alınmasının ve muayene edilmesinin, riskli aile bireylerinin saptanmasının ve izlemde dikkatli olunmasının önemini tekrar vurgulamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Lİ-FRAUMENİ SENDROMU, OSTEOSARKOM, TP53, MISSENSE MUTASYON

**P-139 - MATERNAL T(4;10)(Q28;P15) RESİPROKAL TRANSLOKASYON
KAYNAKLI 10P15.3 MİKRODELESYONUNA SAHİP OLGU SUNUMU**

Ayça ERKUŞLİ¹, Ömer Faruk KARACORLU¹, Tuğba AKIN DUMAN¹, Pelin ÖZYAVUZ ÇUBUK¹, Hamide SAYGILI², Haydar BAĞIŞ²,

¹Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, ²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireylerde mayoz sırasında homolog kromozomlar arasındaki anormal segregasyon sonucu dengesiz gametler oluşabilmektedir. Dengesiz translokasyon sonucunda ise abortuslar, perinatal kayıplar veya anormal fenotipe sahip bireyler gözlenebilmektedir. Bu çalışmada dengeli resiprokal taşıyıcısı anne ve sonrasında dengesiz translokasyona sahip olan bir olgunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Anne ve babası arasında akrabalık bulunmayan 37. gebelik haftasında 1780gr doğan ,25 gün solunum sıkıntısı, gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı ile yoğun bakım ünitesinde kalan 1.5 yaşındaki kız hastadan dismorfik özellikleri nedeniyle genetik konsültasyon istendi. Hastanın özgeçmişinde işitme testi sonucu normal, orta derecede sekundum tipte atrial septal defekt ve pulmoner arterde artmış akım, disorganizasyon gösteren EEG bulguları, serebral atrofi, sol oksipitalde epidermoid kist gibi patolojik bulgular gösteren beyin MRG ve motor gelişimde bozukluk tespit edildi. Dismorfolojik özellikleri ise; kaba yüz görünümü, frontal hirsutizm, hipertelorizm, geniş ve basık burun kökü, düşük ve posterior yerleşimli kulaklar, kalın antiheliks yapısı ve ellerde simian çizgisi, ayırık meme başları, hipertrikozis şeklindeydi.

Hastaya ait periferik kan örneğinden 72 saatlik hücre kültürü sonucunda elde edilen metafazların GTL (Giemsa-trypsin-Leishman) bantlama tekniği kullanılarak konvansiyonel sitogenetik çalışması yapıldı. Hastanın karyotipi 46,XX,der(10)t(4;10)(q28;p15) olarak saptandı. Anne ve babaya yapılan kromozom analizleri sonucunda annenin t(4;10)(q28;p15) dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu ve bunun anormal segregasyonu sonucu der(10) yapısının olgumuzda gözleendiği anlaşıldı. Bunun üzerine moleküler karyotipleme amacıyla hastanın periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikroarray sistemi kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar, CHAS 3.2.0/GRCh 37/hg19 analiz programında analiz edildi. Hastaya yapılan mikroarray çalışması sonucu arr[hg19] 4q28.3q35.2(134,093-190,557,473)x3, 10p15.3(100.026-2,144,362)x1 olarak raporlandı ve 4. kromozomun uzun kol distalinde kısmi trizomi, 10. kromozomun kısa kol distalinde monozomi tespit edildi. Veritabanlarında 10p15.3 bölgesinde yer alan ZMYND11 (608668) genindeki mutasyonların bu kliniğe yol açabileceği gösterilmektedir.

Hastamızın annesindeki dengeli translokasyon sonucu kromozomal yeniden düzenleme ve fenotipik etkileri sitogenetik ve mikroarray yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Veritabanlarında 10p15.3 mikrolelesyon sendromu ile ZMYND11 (OMIM*608668) genindeki mutasyonların (OMIM#616083) mental retardasyon, sinir sistemi bozuklukları,davranışsal bozukluklar, hipotoni, düşük doğum ağırlığı,gelişim geriliği, dismorfik bulgular, ürogenital sistem

bozuklukları ve konjenital kalp defektlerine yol açtığı bildirilmektedir. Bizim olgumuz üzerinde yapılan çalışmalar ve gözlenen klinik bulgular 10p15.3 mikrolelesyon sendromununun varlığını desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: 10P15.3 MİKRODELESYONU, ZMYND11, RESİPROKAL TRANSLOKASYON, DENGESİZ TRANSLOKASYON, SİTOGENETİK

P-140 - MERKEZİMİZDE HEMOGLOBİNOPATİ ÖNTANISI İLE BAŞVURAN OLGULARIN MOLEKÜLER GENETİK SONUÇLARI

DURAN CANATAN¹, GÜLSÜM YAZICI¹, DUYGU GİZEM ÇELİK¹,

¹ANTALYA GENETİK TANI MERKEZİ,

Hemoglobinopatiler genellikle iki grupta sınıflandırılır; alfa, beta, gama ve delta genlerinin eksikliğinden oluşan talasemiler veya bu zincirlerde yapısal anormallikler nedeni ile oluşan hemoglobin varyantlarıdır. Hemoglobinopatilerin tanısında, öykü, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma, izoelektrik fokus, yüksek performanslı likit kromatografisi, stabilite testi ve oksijen affinitesi gibi testler sonrası, delesyonlar için, Globin-Strip, Gap-PCR, MLPA, nokta mutasyonları için dizi analizi yapılmaktadır. Dizi analizinde alfa, beta, gama ve delta mutasyonları için promotör bölgeden başlayıp poly A bölgesine kadar tüm gen incelenmektedir. Dünyada 220 alfa, 344 beta, 34 delta, 42 delta/beta, 28 εδbeta talasemi yanında, 460 alfa, 601 beta, 99 gama, 74 delta zincir varyantı ve 38 HPFH olmak üzere 1940 hemoglobinopati yayınlanmıştır. Bu çalışmada amacımız merkezimize alfa, beta talasemi ve anormal hemoglobin ön tanısı ile başvuran olguların dizi analizi incelenen sonuçlarını sunmak ve ülkemizde ki mevcut durum ile karşılaştırmaktır.

Merkezimize beş yıl içinde, alfa ve beta talasemi veya anormal hemoglobin ön tanısı ile başvuran 366 kişinin EDTA lı kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası, alfa ve beta gen analizleri yapıldı

İncelenen 366 örneğin, 228 kadın (%62,3) ve 138 erkek (%37,7), yaş ortalaması: 20.5±17.6 ve dağılımı 0-55 yıldır. Örneklerden 241 beta talasemi, 98 alfa talasemi ve 27 anormal hemoglobin ön tanısı ile başvurmuştu. Toplam 732 allelde 35 farklı mutasyon saptandı. Alfa talasemi analizinde, 8 delesyonel (3 α20.5, 2 α4.2 2 αMED, 1 α3.7) ve 2 nokta mutasyonu (Hb G-Waimanalo ve Hb Fontainebleau) bulundu. Beta talasemi analizinde 22 farklı mutasyon saptandı, en sık bulunan beş mutasyon; IVS I-110 G>A: %22.7, IVS I-6 (T>C):%10.6, IVS II-1 G>A: %6.4, -30(T>A): %4.8 ve Cod.39C>T:%3.2 idi. En sık bulunan anormal hemoglobinler ise, HbD Punjab:%30.5, HbS:%22.2 ve Hb G-Coushatta:%20.8 idi.

Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilk beş sıradaki beta gen mutasyonları; IVS I-110 G>A: %39.7, IVS I-6 (T>C):%11.3, IVS II-1 G>A: %6.3, CD 8 (-AA): %5.4 ve IVS I-1 G>A:%4.7 sıklıkta bulunmuştur. Merkezimizde bulunan beta gen mutasyonlarında ilk üçü aynı sıraya uymaktadır, merkezimizde beş yıl içinde yaptığımız hemoglobinopati moleküler sonuçları ülkemiz verileri ile örtüşmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: HEMOGLOBİNOPATİ, MOLEKÜLER ANALİZ

P-141 - MODY3 FENOTİPLİ HASTADA HNF1A GENİNİN PROMOTOR BÖLGESİNDE YENİ BİR VARYASYON

Levent SİMSEK¹, Ayşe Gül ZAMANI¹, Beray Selver EKLİOĞLU², Mahmut Selman YILDIRIM¹,

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, ²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı ,

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturan genç bireylerde görülen diabetes mellitus ile karakterize bir hastalıktır. MODY'ler arasında en sık görülen MODY3 otozomal dominant kalıtmıdır ve etiyojisinden hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF1A) sorumludur. HNF1A geni 12q24.31 lokusunda bulunur, 10 ekzondan oluşur ve 631 amino asitlik bir protein kodlar. Burada MODY3 kliniğiyle uyumlu bir hastanın HNF1A geninde saptanan ve literatürde daha önce bildirilmemiş yeni bir varyasyonu sunmaktayız.

Diabetik ketoasidoz ile kurumumuza yönlendirilen 13 yaşında erkek hasta, interne edilerek kan şekeri regülasyonu yapıldı, olası diabet komplikasyonları açısından tarandı ve yoğun insulin rejimi ve diabet eğitimi verilerek taburcu edildi. Hastanın sağlıklı olarak bilinen ebeveyni arasında akrabalık bağı yoktu ve 18 yaşındaki kız kardeşinin de herhangi bir hastalığı olmadığı öğrenildi ancak dayısında ve dedelerinde 25 yaşından sonra diabetes mellitus geliştiği saptandı.

Hastadan alınan periferik kan örneğinden GCK ve HNF1A genlerini içeren NEXTflex MODY-1 amplikon paneli kiti ile Illumina MiniSeq platformunda yeni nesil dizi analizi yapıldı. Yapılan analizde HNF1A geninde (RefSeq: NM_000545; Transkript ID: ENST00000257555) heterozigot c.-182C>T varyasyonu tespit edildi. PubMed, CLINVAR, Ensemble veri tabanlarında yapılan literatür taraması sonucu bu varyasyonun daha önce bildirilmediği anlaşılmıştır. Varsome veri tabanından yapılan in siliko analizde DANN skoru 0,8224 olarak hesaplandı. Mutation Taster in siliko analizi ise "hastalık yapıcı" olarak sonuçlandı.

Hastanın kliniği, yapılan in siliko analiz sonuçları ve promoter bölgede bildirilmiş birden fazla patojenik varyasyonun varlığı tespit ettiğimiz c.-182C>T değişiminin patojenite ihtimalini güçlendirmektedir. Şimdiye kadar bildirilmemiş olan bu varyantı bildirmenin, literature katkı yanında MODY patogenezinine ışık tutarak daha verimli tedavilere zemin hazırlayacağı kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: HNF1A, MODY3, MODY, PROMOTOR

P-142 - MUTATION ANALYSIS OF THE PMP22, GJB1 AND MPZ GENES IN PATIENTS WITH DEMYELINATING CHARCOT MARIE TOOTH DISEASE

FEZEL NIZAM¹

¹DOGU AKDENIZ UNIVERISTESI/ KIBRIS NOROLOJI VE GENETIK ENSTITUSU

Bu çalışmanın amacı, Kıbrıslı Türklerin demiyelinizan CMT hastalarının nedensel mutasyonlarını ve böylece genotiplerini belirlemektir. Ayrıca bu çalışma, Kıbrıs Türk toplumundan CMT hastalarının ilk moleküler tanı araştırmasıdır. Kıbrıs Türk toplumunda da CMT hastalarının olduğu bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte, Kıbrıs Türk toplumunda daha önce hastalığa ilişkin sorumlu mutasyonların yaygınlık çalışması yapılmamıştır. Başlamak için, 3 ortak mutasyon için CMT'nin moleküler bir teşhisinin yapılması gerekir; PMP22, MPZ ve GJB1.

Hastanın Klinik Muayenesi DNA Ekstraksiyonu ve Sınıflandırılması Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Agaroz Jel Elektroforezi Kopya Numarası Miktarı - Multiplex Ligasyona Bağlı Prob Büyütmesi

Tüm hastaların gen kopya sayısı, elektro-kahramanların zirvelerinden belirlenir ve elektro-kahramanların sonuçlarının en yüksek oranlarla analizi. Çalışılan altı hastanın tümü (140167, 140171, 140172, 140189, 170197 ve 140237), MLPA tekniği ile PMP22 çoğaltılması için araştırıldı. Sadece 140197 numaralı hastanın PMP22 replikasyonuna sahip olduğu bulundu. Diğer hastalar PMP22 replikasyonundan çıkarıldı. PMP22, MPZ ve GJB1 genleri için PMP22 çoğaltması ile teşhis edilen 140197 hariç, numunelerin geri kalanına sekans analizi yapıldı. İki hastada nokta mutasyonu tespit edildi. Hastalar 140167, 140172 ve 140237, PMP22, MPZ ve GJB1 genlerinde nokta mutasyonundan çıkarıldı.

Ortak nedensel genlerin analizi; Kıbrıslı Türk popülasyonunda PMP22 çoğaltma (CMT1A), GJB1 mutasyonu (CMT1X) ve DSS'ye neden olan MPZ mutasyonu mevcuttur. Kıbrıs Rum popülasyonunda CMT ile ilişkili önceki de novo mutasyonlar göz önüne alındığında, hastanın etnik geçmişi, hastalık alt tiplerinin fenotipik-genotipik korelasyonu ve kalıtım şekli ile bir tanısal algoritma oluşturulmalıdır. Hastalığa neden olan genlerin belirlenmesi, CMT alt tiplerinin doğru teşhisi için klinisyenler için çok faydalı olur. Ayrıca hastalar için danışmanlık ve tedavi gelişmeleri perspektifinde önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: CHARCOT MARIE DİŞ HASTALIĞI, MUTASYON TESPİTİ, MOLEKÜLER TANISI, KOPYA SAYISI

P-143 - NADİR BİR GENETİK HASTALIK OLAN KLEİDOKRANİAL DİSPLAZİ OLGU SUNUMU

**Ciğdem YÜCE KAHRAMAN¹, Ömer YAKAR¹, Neslihan CİNKARA¹, Pelin
ERCOŞKUN¹, Mustafa KAHRAMAN², Abdulgani TATAR¹,**

¹ATATÜRK ÜNİV. TIP FAK. TIBBİ GENETİK A.D., ² Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü,

Çok nadir görülen kleidokranial displazi olgu sunumumuzla literatürdeki hastalarla benzer ve farklı yönlerini tartışmak ve literatüre katkı sunmayı amaçlamaktayız.

Kleidokranial displazi , 1/1.000.000 görülme oranıyla çok nadir görülen otozomal dominant bir genetik hastalıktır. CBFA1 transkripsiyon faktörünü kodlayan RUNX2 genindeki (6p21) heterozigot mutasyon klinik tablodan sorumludur. Başlıca klinik özellikler; kranial sütürlerin açık kalması, kalvariumda kalınlaşma, klavikula aplazisi veya hipoplazisi, symfisis pubiste genişlik, 5. Parmak orta falanksında kısalık, dental anomaliler ve vertebral malformasyonlardır.

Boy kısalığı şikayetiyle polikliniğimize başvuran 12 yaşında kız hastaya fizik muayene yapıldı. Hastanın boyu 133 cm(< 3p) ölçüldü. Hastada parietal bossing, hipertelorizm, midface hipoplazisi, basık burun kökü, broad thumbs, brakidaktili, ayaklarda pes planus bulguları mevcuttu. Ayrıca sekonder diş erupsiyonunda gecikme sonucu, süt dişleri izlendi. Omuzlar dar ve aşağı meyilli idi. Direk grafi bulgularında ise kranial süturlar açık, maxilla ve paranasal sinüsler hipoplazik, calvariumda kalınlaşma, 2. ve 5. parmakların orta falanks yapısında kısalık, baş parmak hariç diğer parmakların distal falankslarında non-union kırıklar, klavikulada hipoplazi, symfisis pubiste genişlik, iliak kanatlarda hipoplazi, femur başı geniş, femur boynu kısa ve dar pelvis yapısı gözlemlendi.

Klinik ve radyografik bulgular ışığında hastada kleidokranial displazi tanısı düşünüldü. Dizi analizi yöntemiyle incelenen RUNX2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi ve tanımız teyit edildi. Ailede benzer bulgular ve hikaye olmadığından hastada de novo mutasyon düşünüldü. Fontanel kapanması gecikmiş, dental anomalileri olan, kısa boylu çocuklarda kleidokranial displazi tanısı mutlaka değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: KLEİDOKRANİAL DİSPLAZİ, KLEİDOKRANİAL DİZOSTOSİS, CLAVİCULA APLAZİSİ

P-144 - NADİR GÖRÜLEN BİR HASTALIK: RAİNE SENDROMU

Burcu TABAKCI¹, Huriye Nursel ELÇİOĞLU¹, Gürsu KIYAN¹,

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Raine Sendromu ekzoftalmus, koanal atrezi, osteosklerozis ve serebral kalsifikasyonla seyreden otozomal resesif geçişli oldukça nadir görülen bir genetik hastalıktır. Çoğu hasta doğumdan sonra kaybedilir ancak, son zamanlarda çocukluk ve erişkin çağında tanısı konan olgularda bildirilmiştir. Nonlethal formlarında iştme kaybı, gelişim geriliği, epilepsi ve amelogenesis imperfecta görülebilir. Burada klinik olarak Raine Sendromu tanısı konulmuş bir olgu sunulmuştur.

:24 yaşındaki G1P1Y1 anneden NSY ile 40. gestasyon haftasında 3805 gr. olarak doğan erkek bebeğin prenatal takiplerinde detaylı fetalUSG’de burun kemiğinin oluşmadığı, anormal şekilli kafa yapısının olduğu söylenerek kordosentez yapılmış. Karyotip analizi 46,-- olarak raporlanmış. Doğum sonrası solunum sıkıntısının ve multipl konjenital anomalilerinin olması nedeniyle entübe edilip yoğun bakıma yatırılmış. Doğum boyu 54 cm (>97p) ve baş çevresi 34 cm (10-50p) imiş. Anne ve babası arasında akrabalık olmayan hastanın ailesinde, benzer bulguları olan olgu mevcut değildi. 5,5 aylıkken tarafımıza danışılan hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25-50 persentil, boyu -3-4 sd, baş çevresi ise 25. persentildeydi. Dismorfik olarak cloverloaf skull, midfacies hypoplasia, flat face profil, alın çıkık ve geniş, hipertelorism, ekzoftalmus, korneal bulanıklık, hipoplazik burun, antevrteed nares, üçgen ağız görünümü (fishlike), dar, düzensiz ve hipertirofiye damak, mikrognati, kısa boyun. Trakeostomili hastanın solunum sesleri kaba, dinlemekle 1/6 sistolik üfürümü vardı. Extremitte muayenesinde rizomelik kısalığı ve brakidaktilisi mevcuttu. Karyotip analizi 46,XY ile uyumlu olup ALP 899 U/L (116-450), fosforu ise 2,6 mg/dl (4-6,5)idi. EKO’sunda hafif MY ve TY, Kranial BT’si kranium deforme görünümde, bilateral periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyonlar ve corpus callosum agenezisi şeklinde raporlanmıştı. İnfantogramında generalize osteoskleroz, clavikular kalın ve düzensiz, vertebralarda yarıklanma defekti, dumbell shaped humerus ve sacrum hipoplazik görünümdeydi. Tüm bu bulgulara dayanarak hastada Raine Sendromu düşünülerek FAM20C gen analizi gönderildi.

Raine Sendromu (OMİM#259775) osteosklerotik kemik displazisi adıyla da bilinir ve prevalansının1/1,000,000’den daha az olduğu tahmin edilmektedir. Sendromun 2007 yılında biallellik FAM20C gen mutasyonu sonucunda ortaya çıktığı bulundu. 7p22.3 kromozom bandında bulunan FAM20C geni kemik gelişiminde kritik öneme sahiptir ve özellikle osteoblast/ osteosit, ameloblast ve odontoblast hücrelerince eksprese edilmektedir. Nadir görülmesine rağmen tipik dismorfizmi ve radyolojik bulgularıyla kolaylıkla tanınabileceği unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: RAİNE SENDROMU, FAM20C, OSTEOSKLEROZİS

P-145 - NF1 DELESYONU SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sümevra OĞUZ¹, Özlem AKGÜN DOĞAN², Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER², Gülen Eda UTİNE², Koray BODUROĞLU², Mehmet ALİKAŞİFOĞLU¹,

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye,

Nörofibromatozis tip 1 (NF1, OMIM #162200) 17q11.2 bölgesinde bulunan nörofibromin (NF1) geninde heterozigot mutasyonlar ve delesyonlar nedeniyle oluşan, cafe au lait lekeleri, ciltte nörofibromlar, gözde Lisch nodulleri ile karakterize, benign ve malign tümörlere yatkınlık oluşturan otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren bir hastalıktır. NF1 hücre büyümesinin ve gelişmesinin kontrolünde önemli bir tümör supresör genidir. Vakaların sadece %5'inde NF1 geninde delesyon saptanmaktadır ve komşuluğunda bulunan genlerin delesyonuna bağlı olarak kognitif fonksiyonlar belirgin etkilenebilmektedir.

Kliniğimizde 20 yıllık süre içerisinde NF1 klinik tanısı ile izlenen ve yaşları 1,5 ile 32 arasında değişen (ortalama yaş 11) hastaların klinik özellikleri sunularak vakaların özellikleri karşılaştırılmıştır. FISH analizi ile delesyon saptanan on hastadan ikisinde delesyonun mozaik olduğu görülmüştür. Mikrodizin analizi (Affymetrix CytoScan Optima Array) ile delesyon saptanan bir hastada ise 17q11.2 bölgesinde NF1 genini de içine alan 1,364 kb büyüklüğünde bir delesyon bulunmuştur.

En çok saptanan bulgu on hasta ile cafe au lait lekeleri olmuştur. Nörofibrom, Lisch nodülü ve optik gliom ise üçer hastada saptanmıştır. Kraniyal MRG'sinde NF1 ile uyumlu lezyonları olan dört hasta olduğu ve bu hastalardan birinde nöbet öyküsü bulunduğu görülmüştür. Üç hastada hipotiroidi bulunmaktadır ve bu hastalardan birinde ayrıca puberte tarda eşlik etmektedir. Bir tanesinde ağır olmak üzere toplam üç hastada kognitif etkilene saptanmıştır. Mozaik delesyonu olan hastaların klinik bulguları diğer hastalara göre daha hafif bulunmuştur, fakat bir hastanın yaşı henüz küçük olduğundan (1,5 yaş) bir kıyaslama yapmak mümkün olmamıştır. NF1 ile arteriyel anevrizma birlikteliği sık olmasa da bildirilmiştir. Vaka serimizde ise bir hastada sağ servikal internal karotis arterde dev anevrizma saptanmıştır.

Nörofibromatozis tip 1 çoğunlukla NF1 geni nokta mutasyonları nedeniyle oluşmasına karşın hastaların az bir kısmında NF1 delesyonları etiyolojiden sorumlu bulunmaktadır. Özellikle beraberinde öğrenme güçlüğü gibi kognitif etkilenemenin de bulunduğu hastalarda delesyon araştırılması (mümkünse mikrodizin analizi ile) önerilmektedir. Ayrıca vaka serimizde üç hastada saptanan hipotiroidi nedeniyle bu hastaların endokrinolojik açıdan da değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Nadir olmasına karşın komplikasyonlarının ciddi ve ölümcül olabilmesinden dolayı arteriyel anevrizma açısından klinisyenlerin farkındalığının bulunması ve hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi önemlidir.

ANAHTAR KELİMELELER: NF1, DELESYON, MİKRODİZİN ANALİZİ, ANEVİRİZMA, CAFE AU LAİT

P-146 - NOONAN SENDROMU 7' Lİ HASTALARDA KRANIYOSİNOSTOZİS

Zeynep OCAK¹, İsa OZYILMAZ², Emrullah CALISIR¹, Mursel CALISKAN¹, Nihal Yozgatlı¹,

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul, ²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi ABD, İstanbul, TUR,

Kraniosinostoz, kafatasında bir veya birden fazla sutürün normal sürecinden önce kapanmasıdır. Kraniosinostoz vakaları izole nonsendromik veya ekstremiteler, kalp ve diğer organ anomalilerine eşlik eden bir sendromun parçası olarak görülebilir. 180 den fazla kraniosinostosis içeren sendrom tanımlanmıştır. Kraniosinostosis sebepleri, prezentasyonu, yönetimi ile çok heterojendir.

Akraba olmayan sağlıklı anne/babanın 2. çocuğunda da kraniosinostosis olması nedeniyle bölümümüze yönlendirildi. Her iki kardeşin muayenelerinde mikrosefali, downslanting palpebral fissürler ve displastik kulakları dışında dismorfik özellikleri bulunmamaktaydı. Motor gelişimlerinin, psikososyal ve dil gelişimlerinde hafif gerilik vardı.

Genomik DNA, enzimatik olarak fragmente edildi. Human All Exon V6) ile kütüphaneler oluşturuldu ve Illumina Novaseq 6000 platformunda dizilindi. Analiz edilen bölge içinde kodlama yapan ekzonlar boyunca yakınında bulunan +/-10 intronik bazlar dahil olmak üzere analiz edildi. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde IGV 2.3.51 programı kullanıldı. Ekzom sekanslamasında verilerin değerlendirilmesinde ise "Ingenuity Pathway Analysis" programı gerçekleştirildi.

Hastalarımızda yapılan tüm ekzom dizileme analizinde BRAF geninde Heterozigot c.1952C>T:p.T651I varyant tespit edilmiştir. Erişime açık veri tabanlarında ve in silico değerlendirme araçlarına² göre "Patojenik/Olası Patojenik" olarak değerlendirilen varyant için segregasyon analizleri ve konfirmasyon analizleri yapıldı. Literatürde bu varyasyonu bulduran bireylerde kraniosinostosisi de içeren noonan-like, cardiofaciocutaneous gibi RASopatilerin araştırılması önerilmektedir. BRAF genindeki patojenik varyantlar; kardiyofasyokutanöz (CFC) sendrom tip 1 (OMIM® 115150), LEOPARD sendromu tip 3 (OMIM® 613707) ve Noonan sendromu tip 7 (OMIM® 613706) dahil olmak üzere birçok allelik otozomal dominant fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Noonan sendromu tip 7 neonatal büyüme geriliği, değişken beslenme zorlukları, kısa boy, hafif-orta bilişsel kusurlar, iskelet anomalileri ve hipotoni dahil olmak üzere klinik özellikler ile karakterizedir. Dismorfik yüz özellikleri arasında; dolikosefali, belirgin alın, hipertelorizm ve kalınlaşmış heliksleri olan düşük kulaklar bulunur. Kesin etiyolojisi belirsizliğini koruyor olmakla birlikte, literatürde bu varyasyonun FGFR ve RAS / MAPK sinyal yolları arasında olası bir etkileşimden kaynaklanabileceği bildirilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: KRANIYOSİNOSTOZİS, BRAF

P-147 - NÖROFİBROMATOSİS TİP 1' Lİ BİR HASTADA YENİ BİR VARYANT: OLGU SUNUMU

Kübra METLİ¹, Ahmet Sami GÜVEN², Ayşe Gül ZAMANI¹, Mahmut Selman YILDIRIM^{1, 1},

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genetik Tanı Merkezi, ²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,

Nörofibromatosis Tip 1(NF-1) otozomal dominant kalıtılan; café au lait lekeleri, Lisch nodülleri, nörofibromlar, aksiller ya da inguinal çillenme, ve iskelet displazileri gibi karakteristik klinik özellikleri olan beklenen sıklığı 1/3500-4000 olan nörokutanöz bir hastalıktır. Olguların % 50'sinde aileden kalıtılan mutasyonlar, %50'sinde de novo mutasyonlar görülür. Yeni mutasyon saptanan bir NF1 hastasını sunmak amaçlanmıştır.

20 aylık erkek hasta, zamanla artan café au lait lekeleri, gelişme geriliği ve otizm spektrum bozukluğu nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Hasta koruyucu aile tarafından getirildiği için prenatal, natal öykü ve pedigrigileri alınmadı. Vakanın motor ve dil gelişimi geriydi. Muayenede değişik boyutlarda 10'dan fazla café au lait lekesi saptandı. Kraniofasial muayenede makrosefali, frontal belirginlik, yukarı eğimli göz kapakları, bilateral epikantal katlantı saptandı. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde T2 ağırlıklı sekanslarda; bilateral optik sinirler kalın ve kıvrımlı idi, çevrelerindeki BOS kılıf hacimlerinde artış izlendi, optik traktusda kalınlaşma ve beyaz cevherde frontal bölgelerde subkortikal alanlarda intensite artışı vardı. Hastaya karyotip, FISH ve NF1 gen analizi yapılması planlandı.

Kromozom analizi 46,XY olarak saptandı. FISH analizinde hastalığa özgü delesyon saptanmadı. NF1 ve NF2 genleri, tüm ekzon ve komşu intronik bölgelerini içeren NEXTflex neurofibromatosis amplikon paneli illumina miniseq platformunda yeni nesil dizileme yöntemiyle analiz edildi. NF1 geninde c.3524_3525insA (NM_001042492) frameshift mutasyonu saptandı.

Tespit edilen c.3524_3525insA mutasyonu varsome ve mutation taster in silico analizlerinde muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı. Bu mutasyonun Ensemble, NCBI, LOVD NF1 database, CentoMD veritabanlarında bildirilmediği tespit edildi. Varolan c.3524_3525insA mutasyonundan 19 aminoasit sonra bir erken stop kodonu oluşmakta ve protein sentezi sonlanmaktadır. Bu durumda genden sentezlenen protein kısa kalmaktadır. Vakanın klinik bulgularının NF1 kliniği ile uyumlu olması nedeniyle, tespit edilen mutasyon patojenik varyant olarak değerlendirildi ve aileye genetik danışmanlık verildi. Vaka, literatüre katkı sağlamak amacıyla, sunuldu.

ANAHTAR KELİMELER: NÖROFİBROMATOSİS TİP 1, NF1 GEN, YENİ MUTASYON, YENİ NESİL DİZİLEME

P-148 - NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 ŞÜPHELİ OLGULARDA NF1 GENİNDEKİ VARYASYONLARIN GENOTİP-FENOTİP DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep OCAK¹, Mursel CALISKAN¹, Emrullah CALISIR¹, 3400¹,

¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik ABD, İstanbul,

Nörofibromatozis Tip 1 Şüpheli Olgularda NF1 Genindeki Varyasyonların Genotip-Fenotip Değerlendirilmesi Giriş: Nörofibromatozis Tip I hastalığı (OMIM #162200) otozomal dominant geçişli “cafe au lait lekeleri” olarak adlandırılan açık kahverengi maküller, aksiller-inguinal çillenme, kutanoz nörofibromlar ve iris nodülleri ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada Merkezimize nörofibromatozis şüphesi ile refere edilen olgulardaki genetik analiz verilerinin genotip-fenotip korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

2017 Eylül-2018 Eylül tarihleri arasında Yeni yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne, yaşları 1 ile 40 arasında değişen, 7 erkek ve 7 kadın olmak üzere toplam 14 olgu nörofibromatozis şüphesi ile refere edilmiştir. Genomik DNA, enzimatik olarak fragmente edilmiştir. Nextera XT (Illumina) kiti kullanılarak hedef dizilerin kütüphanesi hazırlanmıştır. Analiz edilen bölgeler 478.98X ile bazların %98.90'ı >20X ile kapsanmaktadır. MiSeq cihazında (Illumina) 2X151bp Paired-end yöntemi ile analiz edilmiştir. Human Gene Mutation Veritabanında (HGMD) belirtilen referans dizisine göre varyantların anotasyonu yapılmıştır. Verilerin görsel olarak değerlendirilmesinde ise IGV 2.3.51 programı kullanılmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda, sadece “cafe au lait lekeleri” (ciltte en az 6 adet) bulunan 5 olgunun NF1 geninde heterozigot patojenik varyantlar tespit edilmiştir: p.Cys379*;(c.1137C>A), c.2850+2T>G, c.1261-1G>A, p.Ile322Val;(c.964A>G), p.Trp2369*;(c.7106G>A). Bulunan bu varyantlar daha önce literatürde tanımlanmamış olup Mutation Taster ve PolyPhen biyoinformatik programları, değişimin “hastalık nedeni” ve “olası patojenik” olduğunu öngörmektedir. Aksiller-inguinal çillenme, kutanoz nörofibromlar ve iris nodülleri bulunan 3 hastada HGMD'de patojenik olarak tanımlı; p.His553Arg;(c.1658A>G), p.Glu196*;(c.586G>T), p.Val341Hisfs*11;(c.1021_1022delGT) varyantlar heterozigot olarak tespit edilmiştir. Diğer 6 olgunun NF1 geninde patojenik etkisi olabilecek herhangi bir varyanta rastlanmamıştır.

Nörofibromatozis; glioblastom, optik gliom, meme kanseri, over kanseri, melanom gibi kanserlere yatkınlık oluşturabilecek bir tablo olduğundan etkili stratejilerin geliştirilmesi için bu tür genetik çalışmaların yapılması tavsiye edilir. Bu gene ait patojenik bir varyasyon bulunması durumunda, risk yönetimi amacıyla ailenin bir bütün olarak ele alınıp genetik danışmanlık verilmesi önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: NF1,NÖROFİBROMATOZİS TİP 1

P-148 - NÖROFİBROMATOZ TİPİ 1 ŞÜPHELİ DAVALARDA NF1 GEN DEĞİŞİMLERİNİN GENOTİP-FENOTİP DEĞERLENDİRMESİ

Zeynep OCAK¹, Mürsel ÇALIŞKAN¹, Emrullah Çalışır¹, 3400¹

¹ TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL YENİ YUZYİL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL, TUR

Nörofibromatozis Tip I hastalığı (OMIM # 162200), otozomal dominant bir gen olan ve hafif kahverengi maküler, aksiller-inguinal çillenme, deri nörofibromları ve iris nodülleri ile karakterize edilen "cafe au lait spotlar" olarak adlandırılır. Bu çalışmanın amacı, merkezimize sevk edilen hastalarda nörofibromatozis şüphesi bulunan genetik analiz verilerinin genotip-fenotip korelasyonunu araştırmaktır. Yeni Yuzyil Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nde, 1 ila 40 yaşları arasındaki 7 erkek ve 7 kadın, Eylül 2017 ile Eylül 2018 arasında nörofibromatozis şüphesi nedeniyle toplam 14 vakaya sevk edildi.

NF1 geninin tam eksonlarının intronik bölgelerini kodlayan ve sınırlayan karşılık gelen fragmanların spesifik intronik primerleriyle PCR-Amplifikasyonu (NM_000267). Nextera XT (Illumina) kullanılarak hedef dizilerin kütüphanesinin hazırlanması. Analiz edilen 245.67X bölgelerinde ortalama bir kapsama alanı olan MiSeq dizicisini (Illumina) kullanan Eşleştirilmiş Uç Sıralaması 2X151bp ve bazların% 28.42'si> 20X kaplıdır. Varyantlar, BWA hizalayıcısı ve GATK varyantı arayan kullanılarak referans genomuna (UCSC hg19) karşı hizalamayla üretildi. İnsan Gen Mutasyonu Veri Tabanı'nda (HGMD) belirtilen referans sırasına göre varyantların açıklaması.

Çalışma sonucunda heterozigot patojenik varyantları, sadece “pat cafe au lait spotları” olan 5 vakanın NF1 geninde tanımlandı (ciltte en az 6): p.Cys379 *; (c.1137C> A), c.2850 + 2T> G, c.1261-1G> A, p.Ile322Val; (c.964A> G), p.Trp2369 *; (c.7106G> A). Bu varyantlar daha önce literatürde ve “Mutasyon Lezzeti” ve “PolyPhen” biyoinformatik programlarında açıklanmamıştır, “hastalığa neden olan” ve “muhtemel patojenik” durumları öngörür. HGMD'de patojenik olarak tanımlanmış varyantlar, aksiller-inguinal çillenme, deri nörofibromları ve iris nodülleri olan 3 hastada heterozigoz olarak tespit edildi: (p.His553Arg; (c.1658A> G), p.Glu196 *; , p.Val341Hisfs * 11; (c.1021_1022delGT) Diğer 6 vakanın NF1 geninde patojenik varyasyon bulunmadı.

Nörofibromatozis, glioblastoma, optik gliom, meme kanseri, yumurtalık kanseri ve melanom gibi kanserlere neden olabilir, bu nedenle etkili stratejiler geliştirmek için genetik test önerilmektedir. Bu gende patojenik bir değişiklik varsa, aileye risk yönetimi için genetik danışmanlık önerilir.

ANAHTAR KELİMELEER: NF1, NEUROFİBROMATOSIS TİPİ

P-149 - OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALI HASTALARDA SERUM MİRNA (MİR-26A, MİR-29A, MİR-133A) EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Latife ÖZ¹, Banu NUR², Aşlı TOYLU³, Gamze CELMELİ⁴, Hakan NUR⁵, Ercan MIHÇI⁶,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Genetik BD, ³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, ⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Endokrinoloji BD, ⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon AD, ⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Genetik BD,

Osteogenezis İmparfekta (OI) uzun kemik deformiteleri ve kırıkları ile seyreden beraberinde mavi sklera, diş bozuklukları, işitme kaybı ve ligamentöz laksite görülebilen genetik bir bağ dokusu hastalığıdır. Sillence ve ark. tarafından klinik, kalıtım şekli ve radyolojik özelliklere göre OI klasik olarak dört sınıfa ayrılmaktadır. Günümüzde OI'nın OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) veri tabanında 17 farklı tipi bildirilmiştir. Kalıtım şekli tiplere göre farklılık göstermekle birlikte otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) geçişlidir. Küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfı olan mikroRNA'lar (miRNA) gelişim, homeostaz, bağışıklık ve ossifikasyon gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar. Çalışmamızda, OI'da mikroRNA'ların klinik heterojenitedeki rolünü saptamak, biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin anlaşılmasına katkı sağlamak ve yeni bir terapötik hedef olasılığı amacıyla kemik ilişkili miRNA'lardan miR-26a, miR29a, miR-133a'nın hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Çocuk Genetik ve Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde değerlendirilen ve OI tanısı ile takip edilen 0-18 yaş grubu 26 hasta, kontrol grubu olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam ve Genel Çocuk Polikliniğine başvuran hastalığı olmayan 0-18 yaş arası 16 sağlıklı çocuk alındı. Olgulara ait plazma örneklerinden miRNA (miR-26a, miR-29a, miR-133a) izolasyonu için miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, 217184) kullanıldı. Kantitatif PCR ile belirlenen değerler REST©(Pfaffl MW ve ark. Nuc Acid Res, 2002; 30(9):E36) programı kullanılarak normalize edildi. Hasta ve kontrol gruplarının miRNA düzeyleri arasında dikkat çekici düzeyde fark olduğu ve hasta grubunun miRNA düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. miR-133a düzeyi yüksek olan hastaların serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Dentinogenesis imperfecta görülme sıklığı ile miRNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak miR-26a ekspresyonunun dentinogenesis imperfektalı hastalarda arttığı (p=0,09) gözlemlendi.

Osteogenezis İmparfekta yaygın osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları ve bunun sonucunda oluşan deformiteler ile karakterize ve kesin tedavisi olmayan nedir bir hastalıktır. OI'da mikroRNA'ların klinik heterojenitedeki rolünü saptamak, biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin anlaşılmasına katkı sağlamak ve yeni bir terapötik hedef olasılığı amacıyla

kemik ilişkili miRNA'larda deneysel kanıtlar kısıtlı olduğundan, ossifikasyon sürecince rol aldığı düşünülen miRNA'ların incelendiği daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, MİRNA

**P-150 - PAPSS2 GENİNDE NOVEL BİR MUTASYON SAPTANAN NADİR BİR
OTOZOMAL RESESİF BRAKİYOLMİ OLGUSU**

**Esra ARSLAN ATEŞ¹, Mehmet ELTAN², Ayberk TÜRKYILMAZ³, Ceren
ALAVANDA⁴, Mehmet Ali SÖYLEMEZ⁵, Bilge Bilgen GEÇKİNLİ⁵, Ahmet İlter
GÜNEY⁵, Tülay GÜRAN², Ahmet ARMAN⁵,**

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, ²Marmara
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, ³Marmara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Genetik AD , ⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik
AD, ⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,

Brakiyolmi primer olarak omurgayı etkilenen nadir bir kemik hastalığıdır. Kısa gövde, skolyoz ve yaygın platispondili ile karakterizedir. Otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren farklı tipleri mevcuttur. PAPSS2 gen mutasyonları otozomal resesif kalıtmı Hafif Epifizyal ve Metafizyal değişikliklerle giden Brakiyolmi Tip 4'ten (BCYM4 MIM ID: #612847) sorumludur. Bu çalışma PAPSS2 geninde novel bir trunkasyon mutasyonu saptanan yeni bir vakanın klinik özellikleriyle birlikte tartışılması için sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: BRAKİYOLMİ, PAPSS2, HİPERANDROJENİZM

P-151 - PERSİSTAN MİKROHEMATÜRİLİ ÜÇ HASTA VE COL4A3 GENİNDE YENİ BİR P.GLN936TER(C.2806C>T) VARYANTI

Recep ERÖZ¹, Betül TURAN¹, Mustafa DOĞAN², Hüseyin YÜCE¹,

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, ²Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya ,

Alport sendromu COL4A3, COL4A4 ve COL4A5 genlerindeki mutasyonlar sonucu tip IV kollajen yapımında bozuklukla seyreden, yaklaşık 1/50.000 insidansında olan, kalıtsal ve ilerleyici bir hastalıktır. Olguların %80'inde gözlenen COL4A5 mutasyonu X'e bağlı dominant geçiş gösterir. COL4A3 veya COL4A4 genindeki mutasyonlar daha nadirdir ve %15'i otozomal resesif, %5'i otozomal dominant geçişe sahiptir. Etkilenen bireylerde nefrit, bilateral sensörinöral tipte işitme kaybı ile çeşitli oküler patolojiler beklenir. Birinde yeni mutasyon tespit edilen 6(vaka1),7(vaka2) ve 4(vaka3) yaşlarında üç kız hastayı genotip-fenotip korelasyon çalışmalarına katkıda bulunmak amacı ile sunuyoruz.

Hastaların periferik kan örneğinden DNA izole edilmiş ve COL4A3, 4A4, 4A5 geninin, kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron birleşme bölgeleri PCR ile amplifiye edilip, Sanger sekanslama ile dizilendi. Biyokimyasal testler ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı.

Her üç vakanın ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü yoktu. İdrar tetkiklerinde eritrosit pozitifliği ve vaka 3'te ilave olarak proteinüri vardı. Görme muayeneleri ve renal ultrasonografilerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Böbrek fonksiyon test değerleri normaldi. Vaka 1'in anne, baba, dede ve dayısında renal taş öyküsü vardı. Vaka 2'nin odyometrik incelemesinde 2000 Hz'den yüksek frekanslarda 20 db civarı bilateral sensörinöral işitme kaybı vardı. Vakal 1'in COL4A5 geninin 3. ekzonunda c221G>A/p.Arg74Gln varyantını(X'e bağlı dominant) heterozigot olarak taşıdığı saptandı. Aynı mutasyon annede'de belirlendi. Vaka2'nin COL4A4 geninin 11. ve 46. ekzonunda bulunan c.665C>T /p.Pro222Leu ve c.4421C>T /p.Thr1474Met varyantlarını heterozigot olarak taşıdığı saptandı. Vaka 3'ün COL4A3 geninin 34. Ekzonunda yeni bir c.2806C>T/ p.Gln936Ter mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu varyant literatürde daha önce saptanmamış olup ACMG klavuzlarına göre erken terminasyona yol açtığından patojenik olabilir. Ailelere genetik danışmanlık verildi.

Alport sendromlu hastalarda görülen yaygın komplikasyonların önlenmesi için genetik danışmanlık, erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: ALPORT SENDROMU ,COL4A3 GENİ, COL4A4 GENİ, COL4A5 GENİ, PERSİSTAN MİKROHEMATÜRİ

P-152 - PİGMENT DEFEKLİ TERMİNAL OSSEÖZ DİSPLAZİ OLGUSU; TANI YAKLAŞIMI VE EK BULGULARIN VARLIĞI

Hülya KAYSERİLİ¹, Hülya AZAKLI¹, Ayşe Deniz AKKAYA², Murat Serhat AYGÜN³, Cüyan DEMİRKESEN⁴, Serpil ERASLAN¹,

¹Koç Üniversitesi, Tıbbi Genetik Departmanı, ²Koç Üniversitesi, Dermatoloji Departmanı, ³Koç Üniversitesi, Radyoloji Departmanı, ⁴Acıbadem Üniversitesi, Patoloji Departmanı,

Pigment defektli terminal osseöz displazi (TODPD; MIM # 300244); ekstremitelerde iskelet bulguları, pigmentasyon kusurları ve çocukluk döneminde tekrarlayan dijital fibromlar ile karakterize, erkeklerde in-utero ölümcül, çok nadir görülen, X'e bağlı dominant bir hastalıktır. Hastalığa el ve ayak kemiklerinin geç/anormal kemikleşmesi, eklem kontraktürleri ve dismorfik yüz bulguları eşlik edebilir. FLNA geninde c.5217 G>A mutasyonunun, TODPD'ye neden olduğu bilinmektedir. Türkiye'den hastalığın tüm özelliklerini taşıyan ilk TODPD olgusu ek özgün bulguları; alt ekstremitede Blaschko çizgilerini izleyen hipopigmente bölge ve saçlı deride düz kas hamartomu ve moleküler veri eşliğinde sunulacaktır.

3 aylık kız bebek tıbbi genetik polikliniğine deri bulguları, kısa boy, iris kolobomu ve ekstremitelerde deformiteleri nedeniyle yönlendirildi. Fizik muayenede, boy kısalığı (51 cm, -3.62 SD), yüz dismorfizmi, kısmi alopezi, anormal kirpik yapısı, sağ iris kolobomu, sol korektopi, basık burun kökü, iki aksesuar frenula, braki/kamptodaktili, üst üste binen ayak parmakları, belirgin kot kavsi ile kısa/geniş gövde yapısı gözlemlendi. 8 aylık fizik muayenesinde, el üçüncü ve dördüncü parmaklarının dorsolateralinde bilateral renkli nodüller klinik dijital fibrom tanısı aldı. Yüzdeki pigment alanlar belirginleşirken, sol bacadaki hipopigmente alan daha az belirgindi. Alopezik alandan alınan biyopsinin histopatolojik tanısı konjenital düz kas hamartomu ile uyumlu idi. 15 aylık radyolojik değerlendirmede; skolyoz, S-şeklinde tibia, metakarpaların anormal osifikasyonu gözlemlendi, dijital fibromlar gerilemiş ve hipopigmente alan kaybolmuştu.

Hastanın ilk muayenede en çarpıcı bulguları, forceps benzeri deri bulgusu, yüzde pigment lekeler, alopezi ve sol alt ekstremitede hipopigmente alandı. İskelet bulguları belirgin değildi ve dijital fibromları yoktu. İkinci muayenede (8 aylık), TODPD'nin klinik tanıya yönelen bulgusu dijital fibromlar mevcuttu ve 15 aylık muayenede iskelet bulguları çok daha belirginleşti. Bu gözlem, tanısı konulmamış olguların izleminin önemini vurgulamakta ve olgular düzenli izlenmezse kesin tanıya yönlendirecek klinik bulguların gözden kaçabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: FİLAMİN A, DİJİTAL FİBROM, DÜZ KAS HAMARTOMU, HİPOPİGMENTASYON, TODPD

P-153 - POMGNT1 GENİ EKZON 16'DA ÇERÇEVE KAYMASI MUTASYONUNUN TESPİT EDİLDİĞİ NADİR BİR HASTALIK OLARAK KAS-GÖZ-BEYİN HASTALIĞI KLİNİK BULGULARIN ÇEŞİTLİLİĞİNE KATKI

Fahrettin DUYMUS¹, Ayse KARTAL², Banu BOZKURT³, Nadir KOCAK¹, Tülün CORA¹,

¹Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya, Türkiye, ²Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Departmanı, Konya, Türkiye, ³Selcuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Kliniği, Konya, Türkiyeas,

Kas-göz-beyin hastalığı (MEB), protein O-mannoz-b-1,2-N asetilglukosaminiltransferaz (POMGNT1) kodlayan genin mutasyonuna bağlı olarak A-distroglikanın azalmış glikozilasyonu ile karakterize bir konjenital musküler distrofi-distroglikanopati (MDDG) sendromudur. Bu olgu sunumunun amacı, POMGNT1 geninin ekzon 16'sındaki homozigot çerçeve kayması mutasyon sonucu görülen MEB hastalığıyla ilişkili olarak daha önce literatürde bildirilmemiş dismorfolojik, oküler ve klinik bulgularının çeşitliliğine dikkat çekmektir.

7 yaş 10 aylık bir erkek, kliniğimize mental retardasyonun eşlik ettiği ağır motor ve bilişsel gecikme ile başvurdu. Olgu akraba evliliği olan bir çiftin ikinci çocuğuydu. 21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle tedavi edilen 18 yaşında, etkilenmemiş bir erkek kardeşi vardı. Alınan anamnezde bu ailede, daha önceki iki gebeliğin ciddi fetal hidrosefali nedeniyle sonlandırıldığı öğrenildi.

Klinik muayenede mikrosefali, mikrognati, geniş burun delikleri , kısa alın, belirgin kulaklar, hipertelorizm, ince üst dudak kısa boyun, dental çarpıklık, tek taraflı talipes ekinovarus tespit edildi. Sağ taraftaki testis palpe edilemedi. Ultrasonografik değerlendirmede inmemiş testis saptandı. Hastanın nöroradyolojik değerlendirmesinde, serebellar kist polimikrogiri ve beyaz cevher değişiklikleri ile MEB'nin klasik özellikleri vardı. Oküler muayenede sağ göz ekzotropisi, şiddetli kuru göz, sağ korneal opasite ve her iki gözde punktat epitelyopati izlendi. Glokom tedavisi almaktaydı. Sağda fundus değerlendirilemedi. Solda soluk ve küçük bir optik disk vardı. POMGNT1 gen analizi, sanger sekansı ile yapıldı ve ekzon 16'da çerçeve kayması mutasyon tespit edildi. Mutationtaster ve Clinvar ile siliko genetik tahmin değerlendirmesi sonucu bu değişiklik patolojik olarak yorumlandı.

Literatürde farklı klinik ve oftalmolojik bulgularla aynı mutasyona sahip sadece iki olgu bildirilmiştir. İlginçtir ki, bu iki durumda Türkiye'den rapor edilmiştir. Bu olgu, aynı mutasyonla Türkiye'den bildirilen üçüncü vaka olup, kas-göz-beyin hastalığı olan hastalarda daha önce bildirilmemiş olan dismorfolojik özellikleri klinik ve oftalmolojik bulguları tanımlamakta ve aynı mutasyona sahip kişilerde dahi ciddi fenotipik-genotipik ekspresyon farklılıkları olabileceği fikrini desteklemektedir. MEB hastalarında görülebilen çeşitli klinik sorunlara bağlı olarak pediatrik nörologlar, göz hekimleri ve klinik genetik uzmanları ile koordineli olarak multidisipliner bir yaklaşım benimsemek önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: KAS-GÖZ-BEYİN HASTALIĞI, POMGNT1, FENOTİPİK ÖZELLİKLER, TÜRKİYE

P-154 - PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİLİ OLGULARDA DNAH5 GENİNİN HOT-SPOT EKZONLARININ MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ

Gizem ERDURAN¹, Elanur YILMAZ², Erdem BAŞARAN³, Bülent KARADAĞ⁴, Ayşen BİNGÖL⁵, Özgül ALPER²,

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 4 Öğrencisi, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, ³Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Primer Siliyer Diskinezi (PSD, OMIM #244400), motil silyalardaki aksonal yapının disfonksiyonu ile karakterize olan otozomal resesif bir hastalıktır. Her iki cinsiyetin de eşit olarak etkilendiği PSD'nin tahmini insidansı 1/10.000-1/20.000 arasında değişmektedir. PSD'nin patofizyolojik temelinde, iç ve/veya dış dinein kolları başta olmak üzere silyayı oluşturan yapıların eksik veya işlevsiz olması ve bu nedenle de aksonem yapısının hareketsiz kalması yatmaktadır. Siliyer hareketsizlik veya harekette yetersizlik, mukosiliyer transport eksikliğine sebep olmakta ve bu da kronik üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, erkek infertilitesi ve situs inversus ile ilişkilendirilmektedir. Bugüne kadar, PSD'de en fazla mutasyon saptanan gen DNAH5 (DiNein Axonemal Heavy chain) genidir. DNAH5 geni [NM_001369.2], 5p15.2'de lokalize olup, 86 ekzonu vardır. Dinein kolunun (ODA) ağır zincirlerini oluşturan bir proteini kodlar. DNAH5 genindeki mutasyonlar, bütün PSD olgularının yaklaşık %15-24'ünden sorumludur. Bu sebeple, çalışmamızda DNAH5 geninin hot-spot ekzonlarının Türk popülasyonundaki tanıya yönelik etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

PSD tanısı alan ve CFTR gen analizi sonucunda kistik fibrozis hastalığının dışlandığı 16 olgu, DNAH5 genindeki beş hot-spot kodlayıcı bölge (ekzon 34, 50, 63, 76, 77) için Sanger dizilemeye alınmıştır. DNA dizi analizi sonucunda olası genetik değişimler klinik tabloyla karşılaştırılarak olguların genotip-fenotip değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan 16 PSD olgusunun DNAH5 geninin beş hot-spot ekzonunun dizi analizi sonucunda yedi olguda (olgu # 05, 07, 09, 11, 13, 14, 16) heterozigot, dört olguda ise (olgu # 01, 02, 03, 12) homozigot p.Ile4450Val değişimi belirlenmiştir. Yapılan in silico SIFT analizi sonucunda tespit edilen varyantın 0.254 skor ile tolere edilebilir bir değişim olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, aynı varyasyon ExAC veritabanında tarandığında, allel frekansının ~0,5 olduğu ve yaygın olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Olguların hiç birinde DNAH5 geninin beş hot-spot ekzonunda PSD kliniğine yol açabilecek anlamlı bir genetik varyasyon/mutasyon saptanamamıştır.

Akraba evliliği oranının yüksek olduğu Türk popülasyonunda (%18.5-40.7), resesif kalıtım gösteren PSD hastalığının genetik tanısı büyük önem ihtiva etmektedir. Bu sebeple, DNAH5 geninin diğer ekzonları ile birlikte, ilişkili diğer genlerin de taranmasının, genetik temelinin aydınlatılmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Acknowledgement: Bu çalışma, TÜBİTAK- 2209-A programı (Proje no:1919B01100081) tarafından desteklenmiştir

ANAHTAR KELİMELEER: PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ, DNAH5, MOLEKÜLER GENETİK, SANGER DİZİLEME

P-155 - SCHMİD TİP METAFİZİYAL DİSPLAZİ'Lİ BİR OLGU

Mustafa DOĞAN¹, Recep ERÖZ², Hüseyin YÜCE², Semih BOLU³,

¹Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Malatya, Türkiye, ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, ³Adıyaman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye,

Schmid tipi metafizyel kondrodizplazi (MKD), orta düzeyde boy kısalığına sebep olan, final boy 130-160 cm arasında değiştiği, OD olarak kalıtılan metafizlerde düzensizlik ve genişlemeyle karakterize bir hastalıktır. Tip 10 kollojen genindeki (COL10A1) mutasyonlara bağlı olarak gelişmekte ve bu gendeki mutasyonlar tip X kollajeni oluşturan zincirlerin üçlü sarmal yapmasını ve tip X kollajenin hücre dışına transportunu bozarak endokondral kemikleşmeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Nadir gözükten bu hastalığı literatüre katkı amaçlı sunuyoruz.

2 yaşında erkek hasta kısa boy, genu varum, tibial yaylanma olması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Nöromotor gelişiminin yaşitlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Fizik muayenesinde boy: 77,7 cm(<3p), kilo 13,5 kg(50-75p), baş çevresi: 47cm(10p) idi. Hastanın çekilen iskelet filmlerinde metafizyal konturlarda düzensizliğin ön planda olduğu görüldü.

Hastadan periferik kan örneği alınarak DNA izole edilmiş ve COL10A1 geninin, kodlayan tüm ekzonları ve ekzon-intron birleşme bölgeleri PCR ile amplifiye edilmiş ve Sanger sekanslama ile dizilendi. Rutin biyokimyasal testler ve gerekli radyolojik incelemeler yapıldı. COL10A1 geni Ekzon3'te novel c.1768A>C(p.Thr590Pro) varyanti heterozigot olarak saptandı. Varyantın patojenisite verileri tabloda paylaşıldı. Baba ve iki halasında benzer fenotip mevcuttu .

Bilebildiğimiz kadarıyla bu varyant literatürde daha önce saptanmamış olup eldeki biyoinformatik ve in-siliko analiz verileri, varyantın alel frekansı, hastanın klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde varyantın patojenik olabileceği düşünüldü ve aile bireylerinde segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Varyantı taşıyan birey sayısı arttıkça daha fazla bilgi elde edilebilecektir.

ANAHTAR KELİMELER: SCHMİD TİP, METAFİZİYAL DİSPLAZİ, COL10A1 GENİ

P-156 - SENDROMİK OTİZM ETYOLOJİSİNDE ADNP GENİ: BİR OLGU SUNUMU

Abdullah SEZER¹, Gülsüm KAYHAN¹, Mehmet Ali ERGÜN¹, Ferda Emriye PERÇİN¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Ankara,

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tahmini prevalansı %1-2 olan nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Yalnızca tek gen mutasyonları ile oluşabildiği gibi multifaktöryel de olabilmektedir. OSB'nin genetik nedenlerinin genom çapında araştırıldığı çalışmalarda en sık rapor edilen genlerden biri ADNP'dir. ADNP mutasyonu bulunan hastalarda OSB'nin yanı sıra entelektüel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri ve çeşitli organ ve sistemleri ilgilendiren bulgular tespit edilmektedir. Burada tüm ekzom dizileme (WES) analizi ile ADNP geninde mutasyon bulunan bir ADNP sendromu /Helsmoortel-van der Aa sendromu (HVDAS) hastası sunulacaktır.

Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan 3 yaş 9 aylık erkek hastada entelektüel ve motor gerilik, konuşma gecikmesi, stereotipik hareketleri ve davranış problemlerini içeren otistik özellikler, kısa yapı, mikrosefali, dismorfik yüz özellikleri, 5. parmakta klinodaktili, yutma problemleri, gastroözofageal reflü, kronik kabızlık ve mikrogenitalya mevcuttu. Hastanın metabolik değerlendirmeleri, kardiyolojik muayeneleri, işitme testi ve görme değerlendirmeleri normal bulunmuştu.

WES analizi ile hastada ADNP geninin (NM_015339.4) 4. ekzonunda c.190dupA (p.T64Nfs*35) (rs886041741) heterozigot mutasyonu saptandı ve patojen olarak değerlendirildi. Ebeveyn çalışması için Sanger dizi analizi yapıldı ve varyantın de novo olduğu belirlendi.

Temel olarak nöropsikiyatrik sistem bulguları ile öne çıkan HVDAS, kardiyovasküler, endokrin, immün, genitoüriner, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistemlerin yanı sıra görme, duyma, büyüme, beslenme ve uyku sorunlarına da neden olabilmektedir. Hastamızda da nöropsikiyatrik bulguların yanı sıra dismorfik özellikler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem anomalileri ile beslenme ve büyüme problemleri mevcuttu. Bu olgu, HVDAS'ın genellikle klinik tanıdan ziyade WES analizi ile tanı alan ve bu sebeple olması gerekenden daha az bildirilmiş bir hastalık olması nedeniyle hastalık hakkında farkındalık oluşturmak için sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: ADNP, HELSMOORTELE-VAN DER AA SENDROMU, SENDROMİK OTİZM

P-157 - SOX3 GEN DELESYONLU BİR PANHİPOPİTÜİTARİZM OLGUSU

Gülsüm KAYHAN¹, Mustafa Hakan DEMİRBAŞ¹, Emriye Ferda PERÇİN¹,

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

SOX3 genini içeren mikroduplikasyonların ve gen içinde fonksiyon kaybına yol açan intragenik duplikasyonların entelektüel yetersizliğin eşlik edebildiği panhipopitüitarizm tablosuna neden olduğu bilinmektedir (OMIM: 300123, 312000). Burada X kromozomunun q27.1q27.3 bölgesindeki SOX3 genini de içeren delesyonu olan panhipopitüitarizimli bilinen ilk olgu sunulmaktadır.

Büyüme geriliği, puberte gecikmesi, panhipopitüitarizm ve davranış problemleri nedeniyle yönlendirilen 15,5 yaşında erkek hastanın motor gelişimi normal olup dil gelişiminde hafif gerilik öyküsü vardı. Okul başarısının düşük ve sosyal ilişkilerinin kötü olduğu anamnezden öğrenildi.

Hastada array CGH (Agilent ISCA 8x60K) analizinde X kromozomunun q27.1q27.3 bölgesinde SOX3 genini içeren 3,961 kb boyutunda bir delesyon saptandı.

X kromozomunun q27 bant bölgesinde SOX3 genini içeren duplikasyonların panhipopitüitarizm, öğrenme güçlüğü ve entelektüel yetersizliğe sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca SOX3 geninde fonksiyon kaybına yol açan intragenik duplikasyonlar da panhipopitüitarizm tablosuna yol açmaktadır. Yani SOX3 geninde hem yüksek dozaj hem de fonksiyon kaybı panhipopitüitarizm kliniğinden sorumludur. Hastamızda saptanan ve SOX3 geninde null varyanta sebep olan delesyonun panhipopitüitarizm, davranış problemleri ve konuşma geriliğinden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Hastamızda SOX3 dışında delesyondan etkilenen diğer genlerin henüz bir hastalık ile doğrudan ilişkisi bilinmemektedir. DECIPHER veri tabanında SOX3 genini de içeren ve hastamızla büyük oranda örtüşen 5.33Mb boyutunda bir delesyonlu bir erkek olgu tanımlanmış olup, hastada fasyal dismorfik özellikler, kriporşidizm, konuşma geriliği, hafif gelişme geriliği ve sterotipi bulunduğu rapor edilmiştir. Olgumuz SOX3 null delesyonlu ve panhipopitüitarizm birlikteliği bildirilen ilk hasta olması açısından önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: SOX3 DELESYONU, XQ27.1Q27.3 DELESYONU, PANHİPOPİTÜİTARİZM

P-158 - TİAMİN YANITLI MEGALOBLASTİK ANEMİ SENDROMULU BİR OLGU SUNUMU

Aslı Ece SOLMAZ¹, Zehra CENGİSİZ¹, Hüseyin ONAY¹, F.Ferda ÖZKINAY²,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²1.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,Çocuk Genetik Bilim Dalı,İzmir 2.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

Tiamine yanıtı megaloblastik anemi (TRMA) sendromu, otozomal resesif kalıtılan çocukluk çağı başlangıçlı bir sendromdur. Sendromun ana klinik bulguları; megaloblastik anemi, diabetes mellitus ve sensörinöral sağırliktır. Klinik bulguların başka sendromlarla karışması nedeniyle tanı koymak güçtür ve erken tanı hastalığın bazı bulgularının önlenmesinde önemlidir. Bu çalışmada, uzun yıllar wolfram sendromu ön tanısı ile takip edilmiş, kliniğimizde yeniden değerlendirme sonucu TRMA tanısı alan ve moleküler analizle doğrulanmış bir olgu sunulmaktadır.

İlk çocuklarında; bilateral sensörinöral tip işitme kaybı, Tip 1 DM, transfüzyon ihtiyacı olmayan tiamine yanıt veren megaloblastik anemisi mevcut olan , 1. Derece kuzen evliliği yapmış bir çift, sağlıklı bir başka çocuk istemi nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Anne 27, baba 38 yaşında idi. 8 yaşında olan ilk çocukları Wolfram sendromu tanısıyla izlenmekteydi. Ancak, olguda yapılan WFS1 gen analizi ve megaloblastik anemi için yapılan DEB testi normal sonuçlanmıştı.

Hasta çocukta yapılan fizik bakıda, yaşına uygun büyüme ve gelişme gösterdiği saptandı. Okul başarısı iyiydi. Hastanın bulguları tekrar değerlendirildiğinde TRMA sendromunun kardinal bulgularını taşıdığı görülerek, bu sendromla ilişkili SCL19A2 gen analizi yapıldığında Hom. c.242dup(p.Y18X) sonucu alındı. Anne ve baba analizinde bu mutasyonun taşıyıcılığı saptandı.

Tiamine bağımlı megaloblastik anemi sendromu OR kalıtılan literatürde 50 ailede bildirilen nadir bir sendromdur. 1q24.22 deki SCL19A2 genindeki mutasyonlar tiamin taşıyıcı plazma proteinlerini bozarak hastalığa sebep olmaktadır. Megaloblastik anemi, diabetes mellitus, sensörinöral sağırlik klasik tiradıdır, ayrıca retina ve optik sinir anomalileri, KKH'ları da kardinal bulgulara eşlik edebilmektedir. Olgumuzun bu nedenle yapılan göz muayenesinde ve kardiyolojik değerlendirmesinde patoloji saptanmamıştır. Wolfram ile ayırıcı tanı dikkat edilmesi gereken Wolfram'da Dİ'un eşlik etmesi ve megaloblastik aneminin tiamine yanıtızsız olmasıdır. TRMA sendromu; megaloblastik aneminin MDS, DM ve işitme kaybının mitokondrial hastalıklarla karışması açısından önemlidir. Erken tanı ve yüksek doz tiamin tedavisi ile megaloblastik anemi ve DM engellenebilmekte ancak işitme kaybının ve diğer anomalilerin önüne geçilememektedir.

ANAHTAR KELİMELER: TİAMİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ SENDROMU, WOLFRAM SENDROMU, DİABETES MELLİTUS, SENSÖRİNÖRAL SAĞIRLIK, MEGALOBLASTİK ANEMİ

P-159 - TRİKORİNOFALANGEAL SENDROM TANILI BİREYDE TESPİT EDİLEN YENİ MUTASYON

Aşkın SEN¹, Deniz ŞEN¹, Oktay BELHAN², Serdar CEYLANER³,

¹FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ²FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ, ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI, ³İTERGEN GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ,

Boy kısalığı ve ellerde anomalili görünüm nedeniyle gönderilmiş bir genç kızın tanısının konulması için muayene edilmiştir. Nadir bir hastalığı olan hastanın daha önce tanımlanmamış olan mutasyonunun bildirilmesi hedefi ile sunulmuştur.

Brakidaktili ve boy kısalığı gözlenen 24 yaşında kız hasta, tanısının konulması için polikliniğimize konsülte edilmiştir.

Klinik genetik muayenesinde; belirgin ve uzun kirpikler, boy kısalığı, bilateral brakidaktili, uzun yüz, bilateral pes planus, bilateral kısa hallux, kısa palpebral aralık, dar toraks, yakın meme başları, küçük kulak görülmüştür. Yürürken dizlerinde ağrı hissettiğini belirtmiştir. Özgeçmişinde; anksiyete, trigeminal nevralji, migren, anhedoni tanıları ile takip edildiği öğrenilmiştir. Laboratuvar incelemelerinde; ALP, LDH, IGF-1 ve inorganik fosfor yüksekliği tespit edilmiştir. Radyolojik incelemelerinde; bilateral nefrolitiazis, sağ tarafta hidronefrozis, servikal omurgalarda düzleşme, romatizmal kapak hastalığı tespit edilmiştir. Aile ağacı analizinde; migren ve astım hikayesinin sık olduğu, başka bir özellik olmadığı görülmüştür. Klinik genetik ön tanıları; sırası ile, İzole Brakidaktili (Sugarmann type), Trikorinofalangeal Sendromu, Aarskog-Scott Sendromu, Nicolaides-Baraitser Sendromu, Coffin-Siris Sendromu idi. 46,XX kromozom kuruluşuna sahip olan hastadan, Trikorinofalangeal Sendrom tanısı için TRPS1 genine yönelik olarak tüm gen dizi analizi yapılmıştır. TRPS1 geninde, heterozigot c.2732A>G (p.N911S) değişimi saptanmıştır. Veritabanlarında bu değişime ait kayıt bulunmamış olup, büyük olasılıkla kliniği açıkladığı kanaati oluşmuştur. Trikorinofalangeal Sendrom, otozomal dominant kalıtım göstermekte olduğu ve aile ağacında kısa boylu bireyler tariflendiği için bu değişimin yeni bir mutasyon olduğunu ve kliniğin tanı ile uyduğuna karar verilmiştir.

Nadir görülen bir hastalığa ait yeni bir mutasyon tariflenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: TRİKORİNOFALANGEAL SENDROM, YENİ MUTASYON

P-160 - USH2A GENİNDEKİ NADİR BİLEŞİK HETEROZİGOT C.12580T>C VARYANTININ ÖNEMİ

Neslihan DÜZKALE¹, Nilnur EYERCİ², Ugur ACAR³,

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, ³Dünya Göz Hastanesi ,

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle, Retinitis pigmentosa (RP), Leber konjenital amarozis(LKA) gibi retinayı ilgilendiren patojenik varyantların tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çalışmada, USH2A genindeki bileşik c.12580T>C, p.Cys4194Arg varyantının önemi araştırılmıştır.

RP, rod ve koni fotoreseptörlerinde bozulma ile karakterize, ilerleyici görme kaybı veya yetişkin körlüğüne neden olan yaygın bir retinal dejenerasyon hastalığıdır. Kalıtımı otozomal dominant, resesif, X'e bağlı ve mitokondrial olabilmektedir. 38 yaşında RP tanısı alan erkek hasta, gece ve yağmurlu havada araç kullanma problemi, karanlık alanlara uyum da zorlanmalar yaşadığını bildirmiştir. Pedigri analizinde ailede ki diğer bireyler de, RP şikayeti olan birine rastlanmamıştır. LKA ise erken yaşta ciddi görme kaybı ile sonuçlanan konjenital retina distrofisi ailesidir. LKA, genellikle otozomal resesif kalıtılan retinal hastalıklardandır. Hastalar da genellikle nistagmus, pupiller yanıt görme keskinliği, fotofobi ve yüksek hiperpropi ciddi olarak azalmıştır. 1 yaşındayken körlüğe neden olan en ciddi retina distrofisidir. 6 yaşında LKA tanısı alan, ayrıca 18 yaşında ki ablasında da LKA görülen erkek hastanın pedigri analizinde diğer 1 ve 2. kuşak ebeveynler de de LKA bilgisi bulunmaktadır.

Bu çalışmada, RP ve LKA tanısı alan iki Türk hastadan alınan örnekler üzerinde RP ilişkili 87 gen içeren multigen paneli çalışılmıştır. RP tanısı alan hastanın USH2A geninde NM_206933(USH2A):c.9165_9168delCTAT p.(Ile3055Meffs*2) ile c.12580T>C p.(Cys4194Arg) varyantı heterozigot olarak gözlemlenmiştir. Bu hasta nadir bileşik heterozigot olarak değerlendirilmiştir. LKA tanısı alan diğer hastada da, daha önceki RP'li hastada görülen USH2A genindeki c.12580T>C varyantı gözlemlenmiştir.

c.12580T>C değişimi daha önce Türk popülasyonunda rapor edilmemiştir. Bu değişimin retina ilişkili hastalıklara olan etkisi henüz bilinmemektedir. Ancak SIFT, Provean gibi insiliko analiz programlarının skorlarına göre nötral varyant olarak değerlendirilirken, Mutation Taster hastalığa sebep olabilecek varyant skoru vermiştir. Eldeki veriler tekrar değerlendirilip ACMG kriterleri de dikkate alındığında bu değişimin “muhtemel patojenik varyant” olabileceği düşünülmektedir. c.12580T>C değişimi daha önce literatürde tek bir hastada raporlandırılmış ve ‘retinal spesifik allellerden’ biri olabileceği öngörülmüştür. Usherin proteini üzerindeki tüm retina spesifik varyantlar Laminin Tip EGF-Like Domain ve Fibronektin Tip 3 Domain’de lokalize olmuştur. Nadir c.12580T>C varyantı da bu bölgede yerleşmiştir.Bu çalışmanın bulgularının, Türk popülasyonundaki c.12580T>C varyantının, otozomal resesif kondisyonların yorumlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Bu tür varyantların, RP ve diğer retina ilişkili hastalıkların patogenezindeki öneminin anlaşılmasında büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: RETİNA HASTALIKLARI, USH2A,C.12580T>C,YENİ NESİL DİZİLEME

P-161 - WOLFRAM SENDROMUNA SAHİP İKİ KARDEŞİN GENOTİP VE FENOTİP BULGULARININ ARAŞTIRILMASI.

Muhsin ELMAS¹, Başak GÖĞÜŞ¹, Tolga Altuğ ŞEN², Banu DEĞİRMENCİ³,

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi TIBBİ GENETİK, ²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ,

Wolfram sendromu, juvenil başlangıçlı diabetes mellitus ve optik atrofi birlikteliğiyle giden ve DIDMOAD (diyabet insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık) olarak adlandırılan bir hastalıktır. İki tip Wolfram sendromu (tip 1 ve tip 2) tanımlanmıştır ve bu iki tip farklı genlerdeki mutasyonlarla birbirinden ayrılır. Tip 1, WFS1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanırken, tip 2, CISD2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Her iki tipte otozomal resesif kalıtımla aktarılır. Çalışmamızda, diabetes mellitus ve görme kaybı ile başvuran 10 yaşında bir kız ve diabetes mellitus ile başvuran 5 yaşında bir erkek çocuk olmak üzere iki kardeşin gelişimi, biyokimyasal parametreleri ve fenotipini karşılaştırmayı amaçladık.

5 ve 10 yaşında iki kardeşin genotip ve fenotip bulguları karşılaştırıldı. Aynı mutasyonun kliniğe, fenotipe yansımaları karşılaştırılarak tartışıldı.

Çizilen soyağacında, bu kardeşlerin ebeveynlerinin 3. derece kuzen olduklarını saptadık. Kliniğimize farklı zamanlarda danışılan bu iki kardeş için Wolfram Sendromu'nu ön tanısı nedeniyle WFS1 gen analizi yapıldı. Her ikisinde de WFS1 geninde homozigot aynı mutasyon tespit edildi [NM_006005.3 (WFS1) : c.1541_1543delTCT (p.515delF) (p.515delPhe) (Homozygous)]. Bu iki çocuğun gelişim evrelerini incelediğimizde özellikle kızlarda belirgin olmak üzere hafif düzeyde gerilik tespit edildi (Erkek kardeşin yürüme zamanı 14 ay ve tek kelime konuşma zamanı 12 ay ve kız kardeşin yürüme zamanı 15 ay ve tek kelime konuşma zamanı 18 ay). Fizik muayenede kız kardeşte mikrosefali saptandı, ancak erkek kardeşin baş çevresi yaşına göre normaldi. Aynı zamanda kız kardeşte görme kaybı mevcut, ancak erkek kardeşin henüz böyle bir şikayeti yoktu.

Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, aynı aileden aynı mutasyona sahip bireyler arasında bile fenotipik farklılıklar mümkün olabilmektedir. Bu yüzden; sendromik bireyleri değerlendirirken ayrıntılı bir yaklaşım gereklidir. Dikkate alınması gereken önemli bir husus, aynı mutasyona sahip bireylerin kardeş olmasına rağmen, klinik sunumdaki farklılıkların göz önünde bulundurulması gerektiğidir. Her birey ayrı bir vaka olarak ele alınmalıdır. Ayrıca tanı için multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşım önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: WOLFRAM SENDROMU, DİABETUS MELLİTUS, DİDMOAD, OPTİK ATROFİ

P-162 - YENİ BİR MUTASYONA SAHİP PELİZAEUS-MERZBACHER-LİKE HASTALIĞI (PMLD) OLGUSU

Muhsin ELMAS¹, Başak GÖĞÜŞ¹, Dilek ÇAVUŞOĞLU², Mustafa SOLAK³,

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi TIBBİ GENETİK, ²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, ³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik,

Pelizaeus-Merzbacher-like hastalığı (PMLH), niastagmus, hipotoni, motor gelişim basamaklarının gecikmesi, konuşma gecikmesi ve dizartri ile tipik olarak neonatal veya erken infantil dönemde ortaya çıkan yavaş ilerleyen bir lökodistrofidir. Zamanla hipotoni yürüyememeye sebep olan spastisiteye neden olur. Çocukluk döneminde yürüme ataksisi, dismetri, tremor, baş titübasyon ve disdiadokokinezi gibi serebellar semptomlar sıklıkla görülür. Çoğu birey normal bilişsel becerilere veya hafif zihinsel engele sahiptir, ancak iki hastalık farklı genetik nedenlere sahiptir. Otozomal resessif kalıtılan PMLH, GJC2 genindeki homozigot veya compound heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Bu çalışmanın amacı, literatürde daha önce bildirilmeyen yeni bir mutasyona sahip PMLH'lı bir hastayı, semptomdan tanıya kadar olan evreleri sunmaktır.

13 yaşında erkek hasta, yürüyememe, içe kapanıklık ve serebral palsy şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. 6 aylıkken şaşılık ve baş titremesi şikayetleri üzerine hastaneye başvulmuş ve ilgilenen doktoru tarafından hastanın hipotonik olduğu söylenmiş. Hastanın motor gelişim basamaklarında (baş boyun kontrol zamanı 6 ay, desteksiz oturma 1 yaş) ve konuşmanın başlamasında (konuşma zamanı 3 yaş) gecikme tespit edildi. Hastanın ebeveynleri birinci derece kuzendir. Fizik muayenede bilateral niastagmus, konuşmada zorluk ve yürümeme saptandı. Hastanın MR'ında hipomyelinasyon saptanması üzerine metabolik nörodegeneratif bir hastalık olarak kabul edildi.

Pelizaeus-Merzbacher hastalığı ve X'e bağlı adrenolökodistrofi hastalığı ayırıcı tanıda değerlendirildi. Pelizaeus-Merzbacher hastalığından sorumlu olan PLP1 gen analizinde mutasyon saptanmadı. Daha sonra, PMLH'dan sorumlu GJC2 geninde homozigot yeni bir mutasyon saptandı.

Bizim hastamızda görüldüğü üzere, klinik olarak ön tanıdan eminsek, söz konusu hastalığa neden olabilecek tüm genleri analiz edilmeli. Ayrıca genetik analiz istemeden önce yapılacak klinik muayene ve klinik ayırıcı tanının önemini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: PELİZAEUS-MERZBACHER-LİKE HASTALIĞI (PMLD), NÖRODEGENERATİF HASTALIK, LÖKODİSTROFİ

PANEL ÖZETLERİ

TİP 2 KENNY-CAFFEY'İN VE KOKTULAN MAKULAR DİSTROFİSİNİN BİR OLGUSU VE SİNDROMİK OLGULARDA DİAGNOSİS BAŞARISINI ETKİLEYEN ÖNEMLİ FAKTÖRLERDEN ÇİÇEK DİAGNOSİSİNİN ÖNEMİ

AKİF AYZAZ¹, YAVUZ BAYRAM², ALPER GEZDİRİCİ³, ELİF YILMAZ GÜLEÇ⁴

¹ İSTANBUL MEDİPOL Üniversitesi, GENETİK TANI MERKEZİ ² Mount Sinai, GENETİK ve genomik BİLİMLERİ BÖLÜMÜ, tıp İcahn Okul ³ Kanuni SÜLEYMAN EĞİTİM ve Araştırma Hastanesi, GENETİK TANI MERKEZİ, ⁴ ANUNI SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM ve Araştırma Hastanesi, GENETİK TANI MERKEZİ

İkili Tanı, klinik genetikte tanıyı etkileyen önemli bir faktördür. Bu sunum ile Tip 2 Kenny-Caffey ve Occult Macular Distrofi fenotipli bir olguda çift tanının önemini vurgulamayı amaçladık.

12 yaşında bir kız çocuğu kısa boy, atipik yüz görünümü ve progresif görme kaybı nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Fizik muayenesinde ve anamnezinde mikroftalmi, düzensiz dişler, nazal septum sapması, bilateral 5. parmak kısalması, hidrosefali ve hipokalsemi öyküsü vardı. Kemik yaşı normaldi ve kranyal BT'de tetraventriküler hidrosefali saptandı. Hastanın ebeveyni bir birinci kuzen içerdi ve heterozigot mutasyonu FAM111A ve RPL1 genlerinde bütün eksoz dizilim analizi ile gözlemlendi.

Hastanın klinik bulguları sırasıyla FAM111A ve RPL1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak Tip 2 Kenny-Caffey ve Occult-Macular Distrofi fenotipi ile uyumludur. İkili tanı klinik genetikte tanı oranını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu durumda, tüm ekzom / genom analizlerinin yayılmasıyla anlaşılmaya başlayan ikili tanının önemi vurgulanmıştır. Ek olarak, akraba evliliğinde yoğun olarak yoğunlaştığımız otozomal resesif gen mutasyonlarının etiyojijiyi çözemediği durumlarda de novo varyantlarının dikkate alınması gerektiği hatırlatılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: ÇİFT TANI, TİP II KENNY-CAFFEY SENDROMU, KOKTAL MAKÜLER DİSTROFİ, BAZI SINIRLAMA

AYNI AİLE'DEKİ İKİ ULTRA-NADİR ALICI BOZUKLUKLAR VE PSEUDODOMİNANT Miras

Ecenur TUC¹, Fuat Barış BENGÜR¹, Yasemin ALANAY²

¹ ACİBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ² ACİBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PEDIATRİKLER BÖLÜMÜ, PEDIATRİK GENETİK BİRİMİ

Nadir görülen resesif tekil gen hastalıklarının görülme sıklığı, akrabaları olan ebeveynler arasında artar ve aynı ailede çoklu bozukluklar tespit edilebilir. Bu sunumun amacı, ekzot / genom verilerini analiz ederken ve çoklu akrabalık içeren aile ağaçlarını değerlendirirken fenotipik bulguların önemini ve çoklu resesif bozuklukların olasılığını vurgulamaktır.

Akrabalarında ebeveynleri olan 11 aylık erkek bebek (indeks) konjenital nystagmus ile başvurdu. Gelişimsel kilometre taşları yaşla uyumluydu. Soy ağacı ortaya çıktı; akrabalı bir ebeveyninden annesinin doğumsal nystagmusu vardı; annenin kız kardeşi doğuştan nystagmus, hafif zihinsel engelli; Annenin erkek kardeşi nystagmus, orta derecede zihinsel engelli, konuşma gecikmesi, basmakalıp davranış, tikler, kemerli kalın kaşları vardı. Babam sağlıklıydı. % 80 oranında görme kaybına rağmen anne öğretmen olduğu için, nystagmus ve entelektüel sakatlığın farklı nedensel faktörlere sahip olduğu ve eşlik nedeniyle pseudodominant kalıtım paterni göz önüne alınarak varyant analizi yapıldığı düşünülmüştür.

Tüm eksoz dizilimi (WES) yapıldı. Annede ve indekste PDE6C geninin homozigos missense varyantı tespit edildi (Sınıf 3). Annemin erkek kardeşi bu değişken için heterozigot ve TAF6 geninin (Sınıf 1) hatalı varyantı için homozigot idi ve kendisine Alazami-Yuan Sendromu (ALYUS, MIM # 617126) tanısı kondu. Dizinin babası her iki gen için de taşıyıcıydı. Ek olarak WES endeks analizi, ACMG kriterlerine dayanarak ailenin rızası ile rapor edilebilecek varyantlarda yer alan MYBPC3 geninin (Sınıf 1) heterozigot missense varyantını ortaya çıkardı.

Homozigoz veya PDE6C geninin bileşik heterozigot varyantları, geniş bir erken başlangıçlı koni distrofisi ve tam akromatopsi spektrumuyla otozomal resesif koni distrofi tip 4 (MIM # 613093) ile ilişkilidir. Oftalmik bulgular taşıyıcılarda bildirilmemiştir. TAF6 geni ile ilgili ALYUS, daha önce Türk ve Arap ailelerinde rapor edilmiş ve CorneliadeLange Sendromu (CdLS) benzeri fenotip olarak tanımlanmıştır. Arap ailesindeki homojen varyant, annenin erkek kardeşinde aynıdır. Annenin erkek kardeşindeki nystagmus muhtemelen TAF6 geninden kaynaklanır, çünkü endeks PDE6C geni için taşıyıcı olduğundan, endeks babası sağlıklıdır ve CdLS nystagmus ile birlikte bulunabilir. Aileye genetik danışmanlık verildi ve anne kız kardeşinin ve diğer aile akrabalarının analizi devam ediyor. MYBPC3 geni için indeks hastası için kardiyojenik konsültasyonu istenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: PSEUDODOMİNANT MİRAS, EXOME, CORNELIA DE LANGE, ALYUS

X'E BAĞLI OHDO SENDROMU: KLİNİK EKZOM ANALİZİ İLE TANI ALAN BİR OLGU SUNUMU

PANEL 4 / Panel 4 Oturumu

Şahin AVCI¹, Esra YÜCEL¹, Serpil ERASLAN¹, Hülya KAYSERİLİ¹,

¹Koç Üniversitesi Hastanesi,

Bilişsel gerilik toplumda %1-3 sıklıkla gözlenir. Bilişsel geriliği olan erkek olguların %5-10'unu X'e bağlı kalıtılan bilişsel gerilikler oluşturur. MED12 geni mutasyonları Lujan sendromu, FG sendromu ve Ohdo sendromu gibi ortak bulgular gösteren birden fazla X'e bağlı bilişsel gerilik fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sunumda, özgün klinik tanısı olmayan ve klinik ekzom analizi ile MED12 geni mutasyonu saptanan bir erkek olgu klinik bulguları ile tartışılacaktır.

Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan, orta/ağır psikomotor gerilik, mikrosefali, fasiyal dismorfik bulgular (hafif blefarofimozis, bilateral epikantus, sinofiri, medialde dağınık kaşlar, geniş ve basık burun kökü, geniş burun ucu, antevort burun delikleri, küçük ağız), mikropenis ve cinsiyet kromozom anomalisi (47,XYY) nedeniyle konsulte edilen 2 yaş 5 aylık erkek olgu.

Karyotipi 47,XYY olan ve mikrolelesyon/duplikasyon sendromları SNP array analizi ile dışlanan olguda klinik ekzom analizi ile MED12 geninde hemizigot c.4147G>A (p.Ala1383Thr) mutasyonu saptandı. Annenin aynı mutasyon için taşıyıcı olduğu Sanger dizileme ile gösterildi.

Klinik olarak özgün tanı almayan psikomotor gerilik ve dismorfik bulguları olan olguda klinik ekzom analizinde birden fazla fenotip ile ilişkili MED12 geninde mutasyon saptandı. Saptanan bu mutasyon daha önce X'e bağlı Ohdo sendromlu bir olguda bildirilmişti. Olgu klinik olarak tekrar değerlendirildiğinde, bulgularının X'e bağlı Ohdo sendromu ile uyumlu olduğu gözlemlendi ve olgu X'e bağlı Ohdo sendromu kesin tanısı aldı.

ANAHTAR KELİMELER: MED12, OHDO SENDROMU, KLİNİK EKZOM ANALİZİ