



# 11

## 31. Yılında

Uluslararası Katılımlı

# ERCİYES TIP

# TIBBİ GENETİK

## Kongresi



## BİLDİRİ KİTABI

25-27  
Haziran **2026**  
[www.erciyestipgenetik.org](http://www.erciyestipgenetik.org)

Trakya Üniversitesi  
Balkan Kongre Merkezi  
Edirne

**İÇİNDEKİLER:**

|                   |       |
|-------------------|-------|
| Davet             | 3     |
| Kurullar          | 4-6   |
| Bilimsel Program  | 7-9   |
| Sözel Bildiriler  | 10-79 |
| Poster Bildiriler | 80-99 |

“31. Yılında 11. Uluslararası Katılımlı Erciyes Tıp Tıbbi Genetik Kongresi”

Değerli Meslektaşlarımız,

Erciyes Üniversitesi ve Trakya Üniversitesi iş birliğiyle, **25–27 Haziran 2026** tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Balkan Kongre Merkezi / Edirne’ de düzenlenecek olan “**31. Yılında 11. Uluslararası Katılımlı Erciyes Tıp Tıbbi Genetik Kongresi**” ne sizleri davet etmekten mutluluk duyarız.

Zengin ve güncel bir bilimsel programa sahip olan kongremize, tıbbi genetik alanında çalışan akademisyenlerin, araştırmacıların ve uzmanların yüksek katılımı hedeflenmektedir. Kongremizde; tıbbi genetikteki güncel gelişmeler, klinik uygulamalar ve araştırma sonuçları ulusal ve uluslararası düzeyde ele alınacaktır.

Edirne’de sizleri de aramızda görmeyi umuyor, değerli katkılarınızla kongremizin bilimsel ve sosyal başarısına ortak olmanızı diliyoruz.

Saygılarımızla,

***Prof. Dr. Munis Dünder***  
*Kongre Başkanı*

***Prof. Dr. Hakan Gürkan***  
*Kongre Başkanı*

**DÜZENLEME KURULU**

**KONGRE BAŞKANLARI**

*Prof. Dr. Munis DÜNDAR*

*Prof. Dr. Hakan GÜRKAN*

**KONGRE ONURSAL BAŞKANLARI**

Fatih ALTUN

İsmail DURSUN

Mustafa HATİPLER

Sedat ÜSTÜNDAĞ

---

**DÜZENLEME KURULU**

Munis DÜNDAR

Hakan GÜRKAN

Yusuf ÖZKUL

Şehime Gülsün TEMEL

Hilmi TOZKIR

Aslıhan KİRAZ

Hilal AKALIN

**KONGRE SEKRETERLERİ**

Hilal AKALIN

Abdülbaki YILDIRIM

**BİLİM KURULU**

Abdulgani TATAR  
Adil MARDİNOĞLU  
Arda ÇETİNKAYA  
Arif ÇETİN  
Aslı SUBAŞIOĞLU  
Aslıhan KİRAZ  
Ayfer ÜLGENALP  
Ayşe Nurten AKARSU  
Beyhan TÜYSÜZ  
Birsen KARAMAN  
Cengiz YAKICIER  
Cihangir ÖZKINAY  
Dilek AKTAŞ  
Elif YILMAZ GÜLEÇ  
Emine Berrin YÜKSEL  
Emine İkbāl ATLI  
Engin ATLI  
Ercan MIHÇI  
Esra ARSLAN ATEŞ  
Fatma SILAN  
Ferda PERÇİN  
Ferda ÖZKINAY  
Feride İffet Şahin  
Fusun DÜZCAN  
Gökay BOZKURT  
Güliden BUDAK  
Güven TOKSOY  
Hakan AKÇA  
Hakan GÜRKAN  
Haluk AKIN  
Hatice ILGIN RUHİ  
Haydar BAĞIŞ  
Hilal AKALIN  
Hilmi BOLAT  
Hilmi Erdem SÜMBÜL  
Hilmi TOZKIR  
Hülya KAYSERİLİ  
İlter GÜNEY  
İrem KALAY  
Kadri KARAER  
Kübra Müge ÇELİK  
Mahmut Çerkez ERGÖREN

Mehmet Ali ERGÜN  
Mehmet Ali KAŞİFOĞLU  
Mert PEKERBAŞ  
Muhsin Özgür ÇOĞULU  
Munis DÜNDAR  
Nejat İMİRZALIOĞLU  
Nur SEMERCİ  
Nuray ALTINTAŞ  
Nursel ELÇİOĞLU  
Oğuz ÇİLİNGİR  
Okay ÇAĞLAYAN  
Oya UYGUNER  
Özden HATIRNAZ  
Özlem SEZER  
Özlem AKGÜN DOĞAN  
Pınar ATA  
Recep ERÖZ  
Selahattin TEKEŞ  
Selma DEMİR  
Selman YILDIRIM  
Serdar DURDAĞI  
Sevda Yeşim ÖZDEMİR  
Sevilhan ARTAN  
Sinem YALÇINTEPE  
Şebnem ÖZEMRİ SAĞ  
Şehime Gülsün TEMEL  
Taha BAHSİ  
Tahir ATİK  
Tülün ÇORA  
Yunus KASIM TERZİ  
Yusuf ÖZKUL  
Zerrin YILMAZ ÇELİK

# 31. yılında 11. ULUSLARARASI KATILIMLI ERCİYES TIBBİ GENETİK KONGRESİ

25.06.2026 PERŞEMBE

|               |                                                                                                                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13:00 - 13:15 | AÇILIŞ                                                                                                                                                                              |
| 13:15 - 14:00 | <b>Plenary Lecture</b><br>Genetik Hastalıklarda Hassas Tıp ve 4P Kavramı<br><i>Prof. Dr. Munis DÜNDAR</i>                                                                           |
| 14:00 - 15:30 | <b>OTURUM 1:</b><br>Nörometabolik Hastalıklar ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Munis DÜNDAR, Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR, Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ</i>           |
| 14:00 - 14:30 | Klinisyen Gözüyle Nörometabolik Hastalıklarda Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Ali DURSUN</i>                                                                                             |
| 14:30 - 15:00 | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Nörometabolik Hastalıklarda Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Zerrin YILMAZ ÇELİK</i>                                                                        |
| 15:00 - 15:30 | Nadir ve Tanısız Hastalıklarda bütüncül Genomik Yaklaşım<br><i>Prof. Dr. Uğur ÖZBEK</i>                                                                                             |
| 15:30 - 15:50 | Kahve Molası                                                                                                                                                                        |
| 15:50 - 17:20 | <b>OTURUM 2:</b><br>Metabolik Olmayan Nörojenetik Hastalıklar ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Nur SEMERCİ, Prof. Dr. Selahattin TEKEŞ, Prof. Dr. Müjgan SÖNMEZ</i> |
| 15:50 - 16:20 | Nöroloji Bakış Açısı ile Metabolik Olmayan Nörojenetik Hastalıklarda Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Piraye OFLAZER</i>                                                                  |
| 16:20 - 16:50 | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Metabolik Olmayan Nörojenetik Hastalıklarda Hassas Tıp<br><i>Doç. Dr. Güney BADEMCİ, Dr. John T. Macdonald Department of Human Genetics (Online)</i>  |
| 16:50 - 17:20 | Metabolik Olmayan Nörojenetik Hastalıklarda Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Dr. Öğr. Üyesi Arda ÇETİNKAYA</i>                                                                         |
| 17:20 - 17:40 | Kahve Molası                                                                                                                                                                        |
| 17:40 - 19:10 | <b>OTURUM 3:</b><br>İskelet Displazileri ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Beyhan TÜYSÜZ, Prof. Dr. Nursel ELÇİOĞLU, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ</i>          |
| 17:40 - 18:00 | Ortopedi ve Travmatoloji Bakış Açısı ile İskelet Displazilerinde Hassas Tıp<br><i>Dr. Öğr. Üyesi Adnan KANTARCI</i>                                                                 |
| 18:20 - 18:40 | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile İskelet Displazilerinde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ</i>                                                                                |
| 18:40 - 19:00 | İskelet Displazilerinde Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Prof. Dr. Yasemin ALANAY</i>                                                                                                  |
| 18:50         | Sözel Sunumlar                                                                                                                                                                      |
|               | <b>A Salonu</b>                                                                                                                                                                     |
|               | <i>Dr. Öğr. Üyesi Engin ATLI</i><br><i>Dr. Öğr. Üyesi Semih AŞIKOVALI</i>                                                                                                           |
|               | <b>B Salonu</b>                                                                                                                                                                     |
|               | <i>Prof. Dr. Aslı SUBAŞIOĞLU</i><br><i>Prof. Dr. Yeşim ÖZDEMİR</i>                                                                                                                  |

## “31. Yılında 11. Uluslararası Katılımlı Erciyes Tıp Tıbbi Genetik Kongresi”

| 26.06.2026 CUMA |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 09:00 - 10:30   | <b>OTURUM 4:</b><br>Kardiyogenetik ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Abdulgani TATAR, Doç. Dr. Selma DEMİR, Prof. Dr. Bilgen Bilge GEÇKİNLİ</i>                                                                               |                                                                 |
| 09:00 - 09:30   | Kardiyoloji Bakış Açısı ile Genetik Yaklaşım<br><i>Prof. Dr. Barış ÖKCÜM</i>                                                                                                                                                                 |                                                                 |
| 09:30 - 10:00   | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Kardiyak Hastalıklarda Hassas Tıp<br><i>Doç. Dr. Sinem YALÇINTEPE</i>                                                                                                                                          |                                                                 |
| 10:00 - 10:30   | Kardiyovasküler Hastalıklarda Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları<br><i>Prof. Dr. Bilgen Bilge GEÇKİNLİ</i>                                                                                                                               |                                                                 |
| 10:30 - 10:50   | <b>Kahve Molası</b>                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |
| 10:50 - 12:20   | <b>OTURUM 5:</b><br>Hemaglobinopatiler ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Fatma SILAN, Prof. Dr. Turgut ULUTİN, Prof. Dr. Hakan GÜRKAN</i>                                                                                     |                                                                 |
| 10:50 - 11:20   | Hematoloji Bakış Açısı ile Hemaglobinopatilerde Hassas Tıp<br><i>Doç. Dr. Tuğcan KIRKIZLAR</i>                                                                                                                                               |                                                                 |
| 11:20 - 11:50   | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Hemaglobinopatilerde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Oya UYGUNER</i>                                                                                                                                                |                                                                 |
| 11:50 - 12:20   | Hemaglobinopatilerde Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Prof. Dr. Ayça AYKUT</i>                                                                                                                                                                  |                                                                 |
| 12:20 - 13:20   | <b>Öğle Yemeği</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 |
| 13:20 - 14:00   | UYDU SEMPOZYUMU <b>genomize</b><br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ahmet DURSUN, Prof. Dr. Mahmut Çerkez ERGÖREN</i><br><i>Konuşmacı: Dr. Tolga Aslan</i><br>Geçtiğimiz Yılda Genomize: Güncel Çalışmalar, Gelişmeler ve Alandaki Yenilikler |                                                                 |
| 14:00 - 15:30   | <b>OTURUM 6:</b><br>Kalıtsal Göz Hastalıkları Genetiği ve Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Gökay BOZKURT, Prof. Dr. Selman YILDIRIM, Prof. Dr. Ercüment OVALI</i>                                                  |                                                                 |
| 14:00 - 14:30   | Oftalmoloji Bakış Açısı ile Göz Hastalıklarında Genetik ve Hassas Tıp<br><i>Doç. Dr. Rüveyda GARİP</i>                                                                                                                                       |                                                                 |
| 14:30 - 15:00   | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Göz Hastalıklarında Genetik Etiyoloji<br><i>Prof. Dr. Zihni Ekim TAŞKIRAN</i>                                                                                                                                  |                                                                 |
| 15:00 - 15:30   | Kalıtsal Göz Hastalıklarında Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Prof. Dr. Ayşe ÖNER</i>                                                                                                                                                           |                                                                 |
| 15:30 - 15:50   | <b>Kahve Molası</b>                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |
| 15:50 - 17:20   | <b>OTURUM 7:</b><br>Prenatal ve Üreme Genetiğinde Hassas tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Seher BAŞARAN, Prof. Dr. Sevilhan ARTAN, Prof. Dr. Haluk AKIN</i>                                                                            |                                                                 |
| 15:50 - 16:20   | Perinatoloji Bakış Açısı ile Prenatal ve Üremeye Yardımcı Tekniklerde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Cenk SAYIN</i>                                                                                                                              |                                                                 |
| 16:20 - 16:50   | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Prenatal ve Üreme Genetiğinde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Birsen KARAMAN</i>                                                                                                                                    |                                                                 |
| 16:50 - 17:20   | Prenatal ve Üreme Genetiğinde Hassas Tıp Uygulamaları<br><i>Prof. Dr. Tümay İPEKÇİ</i>                                                                                                                                                       |                                                                 |
| 16:30           | <b>Sözel Sunumlar</b>                                                                                                                                                                                                                        |                                                                 |
|                 | <b>C Salonu</b>                                                                                                                                                                                                                              | <b>B Salonu</b>                                                 |
|                 | <i>Doç. Dr. Tahir ATİK</i><br><i>Dr. Öğr. Üyesi Nihan Bilge KAMER</i>                                                                                                                                                                        | <i>Doç. Dr. Esra ARSLAN ATEŞ</i><br><i>Doç. Dr. Hilmi BOLAT</i> |

**“31. Yılında 11. Uluslararası Katılımlı Erciyes Tıp Tıbbi Genetik Kongresi”**

| 27.06.2026 CUMARTESİ |                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09:00 - 10:30        | <b>OTURUM 8:</b><br>Solid Tümörler ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ajlan TÜKÜN, Prof. Dr. Cengiz YAKACIER, Prof. Dr. Hilmi TOZKIR</i>                      |
| 09:00 - 09:30        | Medikal Onkoloji Bakış Açısı ile Solid Tümörlerde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN</i>                                                                                |
| 09:30 - 10:00        | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Solid Tümörlerde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Kanay YARARBAŞ</i>                                                                                |
| 10:00 - 10:30        | Solid Tümörlerde Hassas Tıp uygulamaları<br><i>Prof. Dr. Esra ERDAL</i>                                                                                                     |
| 10:30 - 10:50        | <b>Kahve Molası</b>                                                                                                                                                         |
| 10:50 - 12:20        | <b>OTURUM 9:</b><br>Hematolojik Maligniteler ve Hassas Tıp<br><i>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Emine İkbāl ATLI, Prof. Dr. Feride İffet ŞAHİN, Doç. Dr. Elif YILMAZ GÜLEÇ</i> |
| 10:50 - 11:20        | Hematoloji Bakış Açısı ile Hematolojik Malignitelerde Hassas Tıp<br><i>Doç. Dr. Onur KIRKIZLAR</i>                                                                          |
| 11:20 - 11:50        | Tıbbi Genetik Bakış Açısı ile Hematolojik Malignitelerde Hassas Tıp<br><i>Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU</i>                                                                        |
| 11:50 - 12:20        | Hematolojik Malignitelerde Hassas Tıp uygulamaları<br><i>Doç. Dr. Can KÜÇÜK</i>                                                                                             |
| 12:20 - 13:40        | <b>Öğle Yemeği</b>                                                                                                                                                          |
| 13:40 - 14:00        | UYDU SEMPOZYUMU - GENOKS<br><i>Oturum Başkanları: Uzm. Dr. İrem KALAY</i><br>Yeni Nesil Dizilemeden Uzun Okumaya<br><i>Konuşmacı: Cihangir TAŞKAN</i>                       |
| 14:00 - 15:30        | <b>OTURUM 10:</b><br>Hassas Tıpta Güncel İleri Teknolojiler<br><i>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Okay ÇAĞLAYAN, Prof. Dr. Nejat İMİRZALIOĞLU</i>                              |
| 14:00 - 14:30        | Fonksiyonel Zebra Balığı Kanseri Modelleri ve Kişiselleştirilmiş Tedavi uygulamaları<br><i>Dr. Öğr. Üyesi Gülçin ÇAKAN</i>                                                  |
| 14:30 - 15:00        | Hassas Tıp: Laboratuvar dan Kliniğe, Klinikten Laboratuvara Translasyonel Yaklaşımlar<br><i>Prof. Dr. Şehime GÜLSÜN TEMEL</i>                                               |
| 15:00 - 15:30        | Nadir Hastalıkların Tanısında Yeni Nesil Dizileme Teknolojisi ve Ötesi<br><i>Prof. Dr. Ahmet Okay ÇAĞLAYAN</i>                                                              |
| 15:30                | <b>KAPANIŞ SEROMONİSİ - ÖDÜLLER</b>                                                                                                                                         |

- **SÖZEL BİLDİRİLER**

**S-01 Üçlü Negatif Meme Kanseri Yeni Kombinasyonel Tedavi Yaklaşımı: Ca3 ve Abemasiklib**

Özlem Erol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Meme kanseri (MK), kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15–20’sini oluşturmakta; yüksek malignite derecesi, heterojen yapısı ve standart hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle en kötü prognoza sahip alt tiplerden biri olarak kabul edilmektedir. CDK4/6 inhibitörü olan Abemasiklib (AB), hücre döngüsünü G1 fazında durdurarak antikanser etki göstermektedir. AB’nin hormon tedavileri ile kombinasyonu hormon reseptör pozitif meme kanserinde standart tedaviler arasında yer almakta olup, TNBC’nin bazı alt tiplerinde de etkinliği araştırılmaktadır. Hippo sinyal yolunun efektör proteini olan YAP1 ise transkripsiyonel düzenleyici olarak görev yapmakta ve TNBC’de yüksek ekspresyonunun agresiflik ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, TNBC’nin mezenkimal kök hücre benzeri (MSL) alt tipini temsil eden MDA-MB-231 hücre hattında, YAP1 inhibitörü CA3 ile Abemasiklib kombinasyonunun sinerjistik antikanser etkisi araştırıldı. Bu amaçla hücre canlılığı, migrasyon ve hücre senesens analizleri gerçekleştirildi. CA3’ün TNBC-MSL hücrelerinde zamana ve doza bağlı anlamlı sitotoksik etki gösterdiği belirlendi. AB uygulamalarında ise hücre döngüsü durdurucu etkisi ve kısa inkübasyon sürelerine (24, 48 ve 72 saat) bağlı olarak bifazik doz-yanıt eğrisi gözlemlendi. İki ajanın kombinasyonunun, belirli konsantrasyonlarda hücre canlılığı üzerinde anlamlı sinerjistik etki oluşturduğu saptandı. Yara iyileşme analizinde de klinikte kullanılan dozlara yakın konsantrasyonlarda benzer şekilde anlamlı sinerjistik migrasyon baskılanması görüldü. Ayrıca kombinasyon tedavisinin, AB monoterapisine kıyasla daha yüksek düzeyde senesense yol açtığı belirlendi. Sonuç olarak, bu çalışma TNBC hücre hattında CA3 ve Abemasiklib kombinasyonunun belirli konsantrasyonlarda belirgin sinerjistik antikanser etki gösterdiğini ilk kez ortaya koymaktadır. İleri moleküler ve in vivo çalışmalarla desteklenmesi halinde bu kombinasyon, TNBC için yeni bir tedavi stratejisi olma potansiyeli taşımaktadır. Not: Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: FBA-2024-4590).

**Anahtar Kelimeler:** Üçlü negatif meme kanseri, YAP1, Abemasiklib, CA3, Antikanser etki, Sinerjistik etki

**S-02 Üçlü Negatif Meme Kanseri Tümör Dokusu ve Mda-Mb-231 Hücre Hattında Melatonin ve Resveratrolün P53 Yolağı Üzerindeki Anti-Kanserojen Etkilerinin Araştırılması**

Drenushe Zhuri<sup>1</sup>, Engin Atlı<sup>1</sup>, Selma Demir<sup>1</sup>, Eray Özgün<sup>2</sup>, Atakan Yavuz Sezer<sup>3</sup>, Sernaz Topaloğlu<sup>4</sup>, Hakan Gürkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Trakya Üniversitesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

<sup>4</sup> Trakya Üniversitesi Hastanesi, Dahili Tıp Bilimleri

Üçlü negatif meme kanseri, agresif klinik seyri ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle kötü prognoz ile ilişkilendirilen bir meme kanseri alt tipidir. Üçlü meme kanserinin moleküler mekanizmalarını ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını araştırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan hücre modellerinden biri MDA-MB-231 hücre hattıdır. Bu çalışmada, biyolojik ve potansiyel antikanserojen özellikleri ile dikkat çeken melatonin ve resveratrolün üçlü meme kanser üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Melatonin, sirkadiyen ritim ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynarken; resveratrol antiproliferatif, antioksidan ve apoptotik etkileri ile öne çıkmaktadır. Çalışmada, üçlü meme kanserinin tanımlı bir hastadan elde edilen tümör dokusu ile MDA-MB-231 hücre hattında melatonin, resveratrol ve kombinasyonlarının P53 sinyal yolağı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hücre canlılığı MTT yöntemi ile değerlendirilmiş, IC<sub>50</sub> değerleri ATT Bioquest platformu ile hesaplanmıştır. Apoptoz analizi için BCL-2, BCL-2XL, TP53, BAD, BID, Kaspaz-9 ve Kaspaz-3 genlerinin ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile analiz edilmiştir. Hücre döngüsü ise akış sitometrisi ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerde ANOVA, Tukey testi ve bağımsız gruplar t testi kullanılmış, p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuç olarak, MDA-MB-231 hücrelerinde doza ve zamana bağlı hücre ölümü gözlenmiş; IC<sub>50</sub> değerleri melatonin için 5570 µM, resveratrol için 293,5 µM olarak bulunmuştur. Kombine uygulamanın hücre döngüsü verilerinde %82,8 (SubG1 evresinde) oranında apoptozu artırmıştır. Gen ekspresyon analizleri sonucunda MDA-MB-231 hücre hattında BAD, BID ve Kaspaz-9 genlerinin ifade düzeyleri tespit edilmemiştir. Tümör doku örneğinde ise kontrol grubunun dışında tüm uygulamalarda BCL-2 geninin yüksek ifade düzeyi tespit edilmiştir. Bu bulgular, melatonin ve resveratrol kombinasyonunun üçlü negatif meme kanserinde potansiyel antikanser etkinliğe sahip olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz, Hücre döngüsü, MDA-MB-231, Melatonin, Resveratrol, Üçlü negatif meme kanseri, Tümör doku

**S-03 ‘Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniğimizde 2000-2023 Yılları Arasında Tanı Koyup, Takip Ettiğimiz Noonan Sendromu ve İlişkili Rasopati Sendromu Tanılı Hastaların Klinik İzlemlerinin Değerlendirilmesi ve Genetik Danışma Verilmesi’**

Elif Sönmez<sup>1</sup>, Huriye Nursel Elçioğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pınarhisar Devlet Hastanesi

<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Çalışmamızın amacı Noonan ve Rasopati tanılı hastaların klinik ve moleküler özelliklerini tanımlamak, genotip-fenotip ilişkisini incelemek, hastalıkların ailesel ve sporadik özelliklerini tanımlayarak aileye genetik danışmanlık verebilmek ve takip yönergeleri oluşturabilmektir. **Gereç ve yöntem:** Marmara Üniversitesi Pendik EAH. Çocuk Genetik hastalıkları takibinde klinik ve moleküler olarak tanı almış Noonan ve Rasopati sendromu ilk tanıları 0-18 yaş arası hastalar ile ailesel olan 4 olgunun hastalığın tanı kriterlerini karşılayan 4 ebeveyni incelendi. Toplam 50 vakanın incelendiği çalışmada tüm sistemik muayene bulguları, ile görüntüleme-laboratuvar sonuçları kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmamızda 42 olgu Noonan, 2 Costello, 1 Çoklu Lentiginli Noonan ve 5 Kardiyofasiyokutanöz tanıları olan hastalardır. En sık mutasyon %41.9 ile PTPN11 geninde saptanmıştır. Olguların prenatal izlemde verdikleri bulgular çeşitli olmakla, en sık gözlenen özellik polihidroamniosdur (%20). Olguların %52’sinde prenatal öyküde özellik olup, %48’i prenatal bulgular göstermemiştir, normal prenatal izlemin hastalığı dışlamaz. Yüz morfolojisi ve iskelet bulguları sendromdan şüphelendirici olmakla, kardiyak en sık saptanan patolojiler PS (%64), PFO (%26) ASD (%20) ve HTKMP (%16) olarak bulunmuştur. Kısa boy olguların %58’ine eşlik etmektedir ve olgular büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Erken başlangıçlı ve uzun süreli büyüme hormonu tedavisinin nihai boy üzerine olan etkisi daha olumlu gözükmektedir. Diğer sistemik özelliklerin hastalığa eşlik etme yüzdesi gastrointestinal (%32), genitoüriner (%42), endokrin (%26), hemolenfopoetik (%20), nörolojik, bilişsel ve psikolojik (%52) yadsınamaz derecede yüksek gözlenmiştir. PTPN11 ve diğer RASP varyantlarla karşılaştırılan özelliklerden mikrosefali (p=0.023), kriptorşidizm (p=0.035), sık ekimoz (p=0.004) özellikleri PTPN11 varyantlarda daha yüksek gözlenmiş ve istatistiksel anlamlıdır. Aynı karşılaştırmada nöromotor gelişim geriliği (p=0.020) ve maloklüzyon, dental problemler (p=0.038) PTPN11 dışı diğer RASP varyantlarda daha yüksek gözlenmiş ve istatistiksel anlamlıdır. Ektodermal özelliklerin rasopati grubundaki diğer hastalıklara eşlik etme yüzdesi belirgin yüksek gözlenmiştir (p<0.001). Büyüme gelişme geriliğine katkıda bulunan kardiyak patolojiler, nöromotor gelişim geriliği ve büyüme hormonu eksikliği etyolojilerinden en çok katkıda bulunan özelliğin büyüme hormonu eksikliği olduğu gözlenmiştir. (p=0.045). **Sonuç:** Noonan spektrum bozukluğu; Noonan sendromu ve diğer Rasopatiler birbiriyle örtüşen klinik ve genetik özellikleri olan hastalıklardır. Hastalıklar multisistemik tutulumla seyretmekte ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Noonan, Rasopati

#### **S-04 Dual Diagnosis In Clinical Genetics: Multilayered Genomic Evaluation Of Nephrotic Syndrome And Myotonic Myopathy**

Ahmet Kablan<sup>1</sup>, Mustafa Tarık Alay<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Etlik City Hospital

Dual diagnosis is increasingly recognized in clinical genetics, particularly when complex phenotypes cannot be fully explained by a single molecular finding. Here, we present two clinically distinct cases illustrating the diagnostic value of multilayered genomic assessment and careful phenotype–genotype correlation. The first case was a 12-year-old boy followed with nephrotic syndrome. Renal biopsy demonstrated renal tissue with minimal glomerular changes. Direct immunofluorescence showed segmental mesangial IgM staining and weak C1q staining along the glomerular basement membranes, while IgG, IgA, C3, C4, fibrinogen, lambda, and kappa staining were negative. The patient received corticosteroid therapy, but persistent proteinuria required the addition of tacrolimus. Whole mitochondrial genome sequencing identified the m.5703G>A variant in the MT-TN gene with 6% heteroplasmy. This variant has been associated in MitoMap with chronic progressive external ophthalmoplegia and mitochondrial myopathy and was classified as likely pathogenic according to ACMG-based interpretation. In addition, a heterozygous deletion involving multiple genes in the 15q11.2 region was suspected during genomic analysis, although orthogonal confirmation was recommended because the assay was not primarily designed for copy-number detection. These findings raise the possibility of a blended phenotype in which renal disease, mitochondrial dysfunction, and a possible chromosomal microdeletion may require integrated clinical interpretation. The second case was a 34-year-old woman with childhood-onset numbness in the arms and legs, exercise-related worsening, difficulty rising from a seated position, and delayed hand opening after forceful grip. Serum creatine kinase was normal. Electromyography demonstrated diffuse myopathic involvement accompanied by myotonic discharges. Family history was notable for parental consanguinity and similar muscle symptoms in the mother and sister. Genetic testing identified a heterozygous MYOT c.17G>A, p.(Arg6His) variant, classified as likely pathogenic and associated with myofibrillar myopathy type 3. Further analysis also detected a homozygous CLCN1 c.1886T>C, p.(Leu629Pro) variant, outside the original panel content, previously associated with autosomal recessive congenital myotonia and classified as likely pathogenic. The patient’s prominent clinical myotonia was most consistent with the CLCN1-related disorder, whereas the MYOT variant may represent an additional contributor to the myopathic phenotype. These cases emphasize that dual diagnosis should be considered when clinical, electrophysiological, renal, or genomic findings are only partially concordant. **Anahtar Kelimeler:** Dual diagnosis; multilayered genomic evaluation; nephrotic syndrome; mitochondrial genome sequencing; muscle disorders

**S-05 Baraitser-Winter Serebrofrontofasiyal Sendromunda Atipik Bulgular: Actb Mutasyonlu Olgu Sunumu**

İremnur Kansu<sup>1</sup>, Onur Hanoğlu<sup>1</sup>, Saliha Esra Olgun<sup>1</sup>, Samet Dilce<sup>1</sup>, Cemal Onur Onaran<sup>1</sup>, Ahmet Arman<sup>1</sup>, Bilge Bilgen Geçkinli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Baraitser-Winter Serebrofrontofasiyal Sendromu (BWSFF), dismorfik bulgular ve entelektüel yetersizlik ile seyreden nadir bir konjenital anomalidir. Tipik kraniyofasiyal özellikler (hipertelorizm, bulböz ve geniş burun ucu, belirgin burun kökü, pitozis ve yüksek arklı kaşlar), çoğu olguda oküler kolobom ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize olup üst ekstremité proksimal kaslarında atrofi görülebilir. Bu sendrom, ACTB veya ACTG1 genlerindeki monoallelik patojenik varyantlar ile ilişkili olarak iki tiptir. Bu çalışmada, BWSFF Sendromu tanısı alan ve ek fenotipik özellikler bulunduran vaka sunulmuştur. Metod: Ayrıntılı hasta anamnezi ve fizik muayene sonrasında periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. Yeni nesil dizileme, Illumina NovaSeq cihazında SOPHIA™ Clinical Exome Solution V3 kiti kullanılarak gerçekleştirildi ve Sophia analiz programı ile değerlendirildi. Olgu: 20 yaşında kadın hasta, obezite, nörogelişimsel gecikme, oligomenore, entelektüel yetersizlik, oküler kolobom ve işitme kaybı şikayetleri ile merkezimize başvurdu. Aile öyküsünde annesinde obezite cerrahisi öyküsü; babasında papiller tiroid kanseri öyküsü olan hastanın prenatal öyküsünde intrauterin gelişim geriliği mevcuttu. Natal öyküsünde post-term olarak 2950 gram (<3 P) doğmuştu. Hastanın postnatal motor gelişimi yaşına uygun seyretmiş ancak konuşması 3.5 yaşında başlamıştı. Hastanın geçmişinde retrognati nedeniyle 5 yıl ortodontik tedavi öyküsü ve 18 yaşında obezite nedeniyle cerrahi öyküsü mevcuttu. Ayrıntılı fizik muayenede belirgin metopik suture, pitozis, hipertelorizm, dolgun yanaklar, sivri çene, düşük kulaklar, belirgin burun kökü ve geniş burun ucu, ince üst dudak ve skolyoz saptandı. Bulgular: ACTB (NM\_001101/5) geninde c.589G>A (p.Gly197Ser) heterozigot varyant saptandı. ACMG kriterlerine göre bu varyant patojenik olarak sınıflandırıldı. 10 yaşında herhangi bir şikayeti olmayan kardeşi bulunan hastanın aile segregasyonu devam etmektedir. Tartışma: Hastamızın karakteristik kraniyofasiyal özellikler, entelektüel yetersizlik ve oküler kolobom gibi fenotipik bulguları literatürde bildirilen diğer olgularla uyumludur. Bununla birlikte hastamızdaki obezite ve oligomenore, olası yeni fenotipik bulgular olarak değerlendirilmiştir. ACTB geninde saptanan heterozigot patojenik varyant, tanıyı moleküler düzeyde desteklemektedir. Bu olgu ile BWSFF Sendromu’nda genotip-fenotip korelasyonunun anlaşılmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Baraitser-Winter Serebrofrontofasiyal Sendromu, ACTB, oligomenore, obezite

**S-06 “Negatif Genetik Sonuçlar Sonrasında Tanısal Strateji: Nadir Bir Olgu Sunumu”**

Abbasova Hamida<sup>1</sup>, Bayramov Nuru<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Pediatric Center

<sup>2</sup> Azerbaijan Medical University, first Department Of Surgical Diseases

**Özet (revize) Giriş:** Ağır psikomotor gelişim geriliği olan çocuklarda genetik etiyolojinin aydınlatılması tanısal sürecin temelini oluşturur. Ancak bazı olgularda standart genetik testlere rağmen tanı konulamamakta ve ileri değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle mozaik kromozomal anomaliler tanısal zorluk yaratabilir. **Olgu:** Üç yaşında erkek hasta, ağır psikomotor gelişim geriliği nedeniyle değerlendirilmiştir. Hastanın fenotipik özellikleri belirli bir genetik sendromu düşündürmesine rağmen, yapılan metabolik taramalar (tandem MS) ve genetik incelemeler (WES ve CNV analizi) normal bulunmuştur. Klinik şüphenin devam etmesi üzerine, periferik kandan yapılan analizlerin yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurularak uygun doku ve test seçimi planlanmış ve deri fibroblastlarından sitogenetik inceleme yapılması kararlaştırılmıştır. **Sonuç:** Bu olgu, standart genetik testlerin negatif olduğu durumlarda yalnızca test sonuçlarına değil, hastanın fenotipine dayalı klinik değerlendirmeye önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca mozaik anomalilerin tanısında uygun doku ve doğru test seçimi kritik rol oynamakta olup, doğru klinik genetik değerlendirme tanıya ulaşmada belirleyicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Psikomotor gelişim geriliği, mozaiklik, negatif genetik testler, fibroblast kültürü, klinik genetik değerlendirme

**S-07 Snp Array ile Saptanan İzodizomik Maternal Upd14 Olgusu Üzerinden  
Genomik Tanı Yöntemlerinin Limitasyonlarının Değerlendirilmesi**

Nihan Bilge Satkın<sup>1</sup>, Sinem Yalçıntepe<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,  
Edirne

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Giriş: Uniparental disomi (UPD), bir kromozom çiftinin her iki kopyasının tek bir ebeveyninden kalıtılması olup izodizomik ya da heterodizomik formda ortaya çıkabilir. Kromozom 14 UPD'si ebeveyn kökenine göre iki farklı klinik tabloya yol açar: maternal UPD14 (Temple sendromu, OMIM #616222) puberte prekoks, obezite ve iskelet anomalileri ile ilişkili olmakla birlikte nonspesifik bulgular nedeniyle tanısı güçleşmektedir; paternal UPD14 (Kagami-Ogata sendromu, OMIM #608149) ise makrozomi, torasik anomaliler ve yenidoğan solunum yetmezliği ile karakterizedir. SNP array yalnızca heterozigotluk kaybı aracılığıyla (LOH) izodizomik UPD'yi saptayabilmekte; MLPA ise UPD oluşum mekanizması hakkında bilgi verememektedir. Bu olgu ile, SNP array ile saptanan ve MS-MLPA ile doğrulanan maternal UPD14 vakası üzerinden her iki yöntemin limitasyonları tartışılmaktadır. Materyal ve Metod: 2017 doğumlu, kadın hasta; puberte prekoks, obezite ve kifoz nedeniyle değerlendirildi. CytoScan™ HT-CMA 96F Assay Training Kit (1.162K) ile yapılan SNP-array’de kromozom 14’ün tamamında izodizomik UPD14 saptandı. Klinik uyum üzerine SALSA MLPA Probemix ME032 UPD7-UPD14 ile tanı doğrulandı. Normal kopya sayısı ve tek ebeveyn kökenli tüm 14. kromozom varlığı, maternal izodizomik UPD14 lehine yorumlandı. Tartışma: Bu vaka, SNP array’in UPD taramasında güçlü bir araç olduğunu, ancak esas olarak izodizomiyi ya da izodizomik segment içeren olguları yakalayabildiğini göstermektedir. Heterodizomik UPD’ler ise kopya sayısı normal ve heterozigotluğu koruyan yapıları nedeniyle bu yöntemle saptanamaz. Dolayısıyla, array ile bir UPD vakasını tanımlamış olmamız, tüm UPD olgularının aynı yaklaşımla yakalanabileceği anlamına gelmez. Bu sınırlılık, başlangıçta MLPA ya da başka bir metilasyon testi düşünülmebilecek, fenotipik olarak nonspesifik ya da çok nadir rastlanan olgulardaki tanısal kör noktaları görünür kılar. Benzer şekilde MS-MLPA da kendi içinde kısıtlılıklar taşımaktadır: metilasyon bozukluğunu başarıyla saptamış olsa da izodizomi ile heterodizomi arasında ayırım yapamamaktadır. Bu ayırım klinik açıdan kritiktir; çünkü izodizomide kromozomun tamamının homozigot olması, o kromozom üzerindeki resesif hastalık alellerinin açığa çıkma riskini beraberinde getirir. Bu vaka özelinde, özellikle prenatal dönemde tanısal verimlilik açısından, Temple sendromunda IUGR, Kagami-Ogata sendromunda ise polihidramnios, makrozomi ve plazentomegali gibi öne çıkan belirteçlerin varlığında, MS-MLPA gibi metilasyon duyarlı yöntemlerin erken basamakta planlanması tanısal verimi artıracaktır. Sonuç: Bu olgu, kullandığımız test yöntemlerinin tanısal gücünü olduğu kadar sınırlılıklarını da görünür kılan ve klinik bulguların tanıdaki belirleyici rolünü vurgulayan öğretici bir örnek sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Uniparental disomi, Temple sendromu, SNP array, MS-MLPA, Tanısal limitasyonlar

### S-08 Mozaik Down Sendromunda Nadir Genotip

Aynur İslamova<sup>1</sup>, Javid Tagiyev<sup>2</sup>, Duygu Çetinkaya<sup>3</sup>, Serdar Bozlak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, aynur.dr92@gmail.com

<sup>2</sup>Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, [tagiyevc96@gmail.com](mailto:tagiyevc96@gmail.com)

<sup>3</sup> Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları ([drduygukose@gmail.com](mailto:drduygukose@gmail.com), [serdar\\_bozlak@hotmail.com](mailto:serdar_bozlak@hotmail.com))

**Anahtar Kelimeler:** Mozaik Down sendromu, XX/XY mozaizmi, hidrocefali, sitogenetik, vanishing twin

#### Özet

Down sendromu, insan 21. Kromozomunun fazladan üçüncü kopyasından kaynaklanan, farklı genotiplerde görülebilen en sık görülen kromozomal hastalıklardan biridir. Mozaik Down sendromu, klasik tip trizomi 21'e kıyasla daha nadir görülen ve klinik açıdan heterojen bir tabloya sahip olan kromozomal bir anomalidir. Tüm Down sendromu olgularının yaklaşık %1-2'sini oluşturan mozaik formda, bireyler hem 46 kromozomlu hem de trizomik 47 kromozomlu hücre hatlarına sahiptir. Klinik bulgular trizomik hücre oranı ve doku dağılımına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu olguda, 34 yaşındaki anne ve 40 yaşındaki babadan in vitro fertilizasyon tedavisi sonrası gerçekleşen üçüz gebelikten 34. gestasyonel haftada 2100 gram ağırlığında (%25–50 persentil) doğan fenotipik olarak erkek olan bebek sunulmaktadır. Hasta postnatal dönemde prematürite nedeniyle solunum sıkıntısı ve dismorfik bulguların olması nedeniyle tetkik edilmek amacıyla 17 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Hastaya yapılan genetik testlerden karyotip analizi sonucunda mos 47,XY,+21[36]/46,XX[20]/46,XY[12] yapısı saptandı. Aileden alınan anamnezde gebeliğin başlangıçta üçüz olduğu ve 10. gestasyonel haftada bir fetüsün kaybı ile sonuçlandığı öğrenildi. Bu bulgu doğrultusunda, hastada saptanan kompleks mozaizmin erken dönemde gerçekleşen “vanishing twin” fenomenine bağlı hücrel geçiş mekanizması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Bu olgu, çoğul gebeliklerin olası nadir genetik komplikasyonlarına dikkat çekmesi açısından önemlidir. Yardımcı üreme teknikleri sonrası gelişen çoğul gebelik zemininde saptanan kompleks mozaik karyotip, Down sendromunun nadir mozaik formlarından birini temsil etmekte; farklı hücre hatlarının genotip-fenotip ilişkisi ve klinik yansımalarının değerlendirilmesiyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

**S-09 Mitokondriyal Genomdan Kodlanan Novel Mitomir’In Meme Kanseri**

**Progresyonunda Olası Rolünün Multi-Omik Yaklaşımla Araştırılması**

Pervin Elvan Tokg n<sup>1</sup>, Kubilay İnci<sup>2</sup>, Büşra  elikkaya<sup>1</sup>, Onur Tokg n<sup>1</sup>, Cemil Can Eylem<sup>3</sup>,  
Ayı Gaye Tomatır<sup>1</sup>, Emirhan Nemutlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale  niversitesi

<sup>2</sup> Düzce  niversitesi

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi

Mitokondriyal miRNA(mitomiR)’lar hem hüresel hem de mitokondriyal genomdan sentezlenebilen moleküllerdir. Doğrudan/dolaylı olarak mitokondriyal fonksiyonlarda ve metabolik olaylarda önemli rollere sahiptir. Literatürde kanser progresyonunun birçok moleküler sürecinde, mitomiR’lerin fonksiyonları ortaya koyulmakta olup meme kanseri özelinde mitokondriyal genomdan köken alan mitomiR’lerin karsinogenez üzerindeki olası rolleri hakkında yeterli bilginin olmaması önemli bir eksikliktir.  nceki  alışmamızda, meme kanseri h  re hatlarına ait mitokondriyal total RNA örneklerinden küçük RNA dizileme analizlerinde, nükleer kodlanan mitomiR’lerin yanı sıra mitokondriyal chrM:8293-8364 pozisyonundaki novel mitomiR deregüle olduğunu saptamıştık. Çalışmamız kapsamında da bu novel mitomiR’nın olası fonksiyonları multi-Omik yaklaşım ile birlikte araştırıldı. mitomiR-spesifik mimik/inhibitör oligonükleotidler MCF-10A ve MDA-MB-231 h  re hatlarına transfekte edildi. Mitokondriyal membran potansiyeli deneyi (JC-1), proliferasyon ikileme, hüresel g   , ROS/RNS deneyleri ile hüresel süreçlerdeki olası de i işimler fonksiyonel çalışmalarla araştırıldı. Bu hüresel süreçlerde rol alan gen ve proteinlerin moleküler analizleri qRT-PCR ve Western blot deneyleriyle detaylı olarak incelendi. MitomiR’in transkripsiyonel hedeflerini tanımlamak amacıyla, total RNA ve RNA-immünopresipitasyon(RNA-IP) yöntemi kullanılarak izole edilen RNA  rnekleri mikrodizin analizleri ile araştırıldı, elde edilen veriler qRT-PCR ile doğrulandı. Ayrıca, mitomiR’in dereg  lasyonuna bağlı olarak deregüle olan mitokondriyal metabolitler GC/MS ile; lipidler ise Lc-qTOF-MS teknolojileri kullanılarak metabolomiks ve lipidomiks analizleri gerçekleştirildi. Biyoinformatik araçlar kullanılarak ilişkili oldukları biyolojik süreçler değerlendirildi. In vitro fonksiyonel analizler sonucunda, mitomiR-spesifik mimik transfekte edilen MCF-10A normal meme epitel h  relerinin kanser fenotipine yöneldiği ve meme kanseri ile ilişkili hüresel süreçlerde dramatik bir şekilde agresif özellikler sergilediği tespit edildi ( $p<0.05$ ;  $p<0.01$ ). Bununla birlikte, MDA-MB-231 meme kanseri h  re hattında ise mitomiR’in inhibitör oligonükleotid ile inhibisyonu sonucunda kanser h  re fenotipinde d      ve karsinogenez ile ilişkili hüresel süreçlerde dramatik bir d      saptandı ( $p<0.05$ ). Mikrodizin ve biyoinformatik analizlerde, mitomiR ifade de i işimiyle meme kanserinde proliferasyon, apoptoz, otofaji ve mitofaji ile ilişkili genlerin mRNA seviyelerinde deregülasyon tespit edildi ( $[fc]>2$ ;  $p<0.05$ ). Metabolomiks/lipidomiks analizlerinde hüresel ve mitokondriyal katabolik ve anabolik süreçlerin mitomiR ifade de i işimi ile birlikte yeniden düzenlendiği saptandı ( $p < 0.05$ ). Elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, chrM:8293–8364 lokusundan köken alan bu novel mitomiR’in meme kanseri progresyonunda mitokondriyal fonksiyon, metabolik yeniden programlanma ve temel hüresel süreçleri multi-omik düzeyde modüle eden kritik bir düzenleyici olduğu; dolayısıyla hem potansiyel bir biyobelirteç hem de alternatif etkili bir terapötik hedef adayı potansiyeline sahip olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** mitomiR, Meme kanseri, Mitokondri, Metabolomiks, Karsinogenez

### **S-10 PRMT7 İlişkili SBİDDS Sendromunda Novel Varyantlı Olgu:genişleyen Fenotipik Spektrum**

Erkam Başar<sup>1</sup>, Durmuş Durmaz<sup>1</sup>, Müberra Dağlar<sup>1</sup>, Esra Saliha Olgun<sup>1</sup>, İremnur Kansu<sup>1</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>1</sup>, Cemal Onur Onaran<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

**Giriş:** PRMT7 geni (MIM\*610087); nöronal diferansiyasyon, küçük nükleer ribonükleoprotein biyogenezi ve wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde görevli protein arjinin metil transferaz 7 enzimini kodlayan ve 16q22.1 bölgesinde yer alan bir genidir. Bu gendeki biallelik patojenik varyantlar; Boy kısalığı, brakidaktili, zihinsel gelişim geriliği,epilepsi ve tipik dismorfik bulguları ile seyreden SBİDDS Sendromu (MIM#617157) ile ilişkilendirilmiştir. Etkilenen bireylerde değişken sıklıkta yaygın gelişim geriliği, hipotoni,mikrosefali, obezite,strabismus ve işitmede azalma gözlenmektedir. Bu çalışmada, PRMT7 geninde novel bir varyant saptanan SBİDDS ilişkili bir olgu sunulmaktadır. **Metot:** Klinik değerlendirme ve ayrıntılı fizik muayene sonrası yapılan karyotip analizi, aCGH ve SMN1-2 MLPA analizleri normal olarak değerlendirildi. Periferik kandan izole edilen DNA örneği ile klinik ekzom analizi gerçekleştirildi. Dizileme, SOPHiA Clinical Exome Solution V3 kiti kullanılarak Illumina NextSeq platformunda yapıldı ve veriler SOPHiA DDM yazılımı ile analiz edildi. **Olgu:** Aksiyel hipotoni, strabismus ve dismorfik bulgular nedeniyle yönlendirilen 2 aylık kız hastanın soygeçmişinde benzer hastalık öyküsü yoktu; ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. Term dönemde normal antropometrik ölçülerle doğan hastada prenatal dönemde polihidramniyoz ve postnatal dönemde ise respiratuvar distress nedeniyle bir haftalık yenidoğan yoğun bakım yatışı öyküsü vardı. Takiplerinde büyüme ve nöromotor gelişim geriliği saptandı. Klinik nöbet öyküsü olmamasına rağmen EEG’de epileptiform anomaliler izlendi. Sağ üreteropelvik bileşke darlığı nedeniyle pyeloplasti öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde hipotoni, bitemporal darlık, düz yüz, basık burun kökü, seyrek kaşlar, silik filtrum, ayak parmaklarında brakidaktili ve sol ayakta parmaklarda üst üste binme, sol ayak baş parmakta genişlik ve eklemlerde hipermobilité saptandı. **Bulgular:** Hastada PRMT7 geninde (NM\_019023.5) missense c.1133G>A (p.Arg378Gln) varyantı homozigot olarak saptandı. GnomAD ve ClinVar taramalarında saptanmayan bu varyant ACMG kriterlerine göre PM2,PP3 Klinik Önemi Belirsiz (VUS) olarak sınıflandırıldı.Hastanın ebeveynlerinden segregasyon analizi çalışılması sonucunda ebeveynlerin bu varyant açısından heterozigot olduğu tespit edildi. **Tartışma:** PRMT7 geninde homozigot novel varyant saptanan hastamızın klinik ve kraniyofasiyal bulguları SBİDDS sendromu ile uyumludur. Bununla birlikte hastada izlenen büyüme-gelişme geriliği, üreteropelvik bileşke darlığı ve eklem hipermobilitesi olası yeni fenotipik bulgular olarak değerlendirildi. Literatürde bildirilen 51 PRMT7 ilişkili olguya ek olarak, fenotipik spektrumu genişletebilecek novel varyantlı olgumuz sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Hipotoni, novel varyant, VUS, PRMT7 geni, SBİDDS sendromu, üreteropelvik bileşke darlığı

### **S-11 Kliniğimizde Takip Edilen Beckwith-Wiedemann Sendromu Tanılı 12 Hastanın Değerlendirilmesi**

Kadir Işık<sup>1</sup>, Esra Usluer<sup>1</sup>, Funda Kökalı<sup>1</sup>, Şirin Sedef Baş<sup>1</sup>, İrem F. Akbolat Sakar<sup>1</sup>, Nursel H. Elçioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Pendik Eah, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS, OMIM #130650); makrozomi, makroglossi, hemihiperplazi, omfalosel, neonatal hipoglisemi gibi çeşitli bulgularla karakterize, fenotipik spektrumu oldukça geniş bir aşırı büyüme bozukluğudur. Yaklaşık 1:10.000 ile 1:13.700 arasında bir prevalansa sahip olan bu sendrom, çocukluk döneminde embriyonel tümörlerin gelişme riskinde belirgin artışla ilişkilidir. Hastalığın genetik etiyojisi oldukça karmaşık olup, temel olarak 11p15.5 bölgesindeki imprinting merkezlerinin (IC1 ve IC2) epigenetik veya genetik bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Bu spektrumda; vakaların yaklaşık %50'sinde IC2 hipometilasyonu, %20'sinde babadan gelen uniparental dizomi (pUPD11), %5-10'unda IC1 hipermetilasyonu, %5'inde CDKN1C gen mutasyonu ve yaklaşık %1 oranında sitogenetik anormallikler gözlenmektedir. Bununla birlikte, BWS kliniğine sahip hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen moleküler testlerle herhangi bir genetik anomali saptanamamaktadır; bu durum "klinik BWS" olarak tanımlanmakta ve tanıda klinik skorlama sistemlerinin önemini koruduğunu göstermektedir. Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen BWS hastalarının klinik özellikleri ile sendroma yol açan genetik/epigenetik mekanizmaları belirlemek ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak amaçlandı. Bulgular: Kliniğimizde takip edilen 12 BWS hastasının yedisi erkekti. Hastalarımızın beşinde 11p15.5 bölgesinde IC2 hipometilasyonu saptanmış olup üçünde ise bu bölgede paternal uniparental dizomi olduğu görüldü. Hastalarımızın 10'unda makrozomi, dokuzunda hemihiperplazi, sekizinde makroglossi, altısında ise yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü mevcuttu. Beş hastada kulak anomalisi saptandı. Dört hastada ikiz gebelik öyküsü mevcuttu; bunların üçü dizigotik ikiz olup, iki hasta BWS tanılı dizigotik ikiz eşleriydi. Üç hastada umbilikal herni, birer hastada ise omfalosel ve inmemiş testis öyküsü mevcuttu. Bir hastamızda tek taraflı renal agenezi ile birlikte nefromegali ve hepatosplenomegali görülürken, birer hastamızda izole nefromegali ve hepatomegali, bir hastamızda ise hepatosplenomegali görüldü. Tümör takip protokollerinde 4 ve 6 aylıkken olmak üzere iki hastada batında kitle tespit edildi ve eksizyonel biyopsilerde bunların birinin kistik nefroma diğerinin ise adrenokortikal adenoma olduğu saptandı. Sonuç: BWS yönetimi, klinik spektrumun genişliği nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Erken çocukluk döneminde uygulanan sistematik tümör sürveyansı, embriyonel tümörlerin erken evrede yakalanmasını sağlayarak prognozu anlamlı ölçüde iyileştirmektedir. Moleküler alt tipin belirlenmesi, sadece hastaya özgü tümör risk profilinin oluşturulmasında değil, aynı zamanda aileler için doğru genetik danışmanlık ve tekrarlama riskinin saptanmasında da kritik bir role sahiptir. Sonuç olarak, erken tanı ve genetik mekanizmaya dayalı kişiselleştirilmiş izlem protokolleri, BWS'li bireylerde olası komplikasyonları en aza indirmenin temel stratejilerini oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Beckwith-Wiedemann Sendromu, hemihiperplazi, makroglossi, makrozomi, epigenetik

**S-12 Rai1 Mikrodelesyonuna Bağlı Smith-Magenis Sendromu’nda Klinik Heterojenite:**

**Üç Olgu Sunumu**

Mükerrem Yılmaz<sup>1</sup>, Esra Hilal Ceylan<sup>1</sup>, Şenol Demir<sup>2</sup>, Ayberk Türkyılmaz<sup>3</sup>, Tuna Apuhan<sup>4</sup>,  
Ahmet İlter Güney<sup>1</sup>, Cemal Onur Onaran<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Gelişim Tıbbi Laboratuvarları, Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, İstanbul Üniversitesi  
Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Gelişim Tıbbi Laboratuvarları, Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, Karadeniz Teknik  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

**Giriş:** Smith-Magenis Sendromu (SMS), RAI1 genini içeren 17p11.2 kromozomunun mikrodelesyonlarından veya RAI1'i doğrudan etkileyen işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanan nadir görülen kompleks bir nörogelişimsel bozukluktur. Karakteristik dismorfik bulgular, zihinsel yetersizlik, uyku bozukluğu ve davranış sorunlarıyla kendini gösteren sendrom, klinik perspektifi geniş bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada farklı ön tanımlarla kliniğe başvuran üç Smith Magenis olgusunun klinik özellikleri sunulmaktadır. Yöntem: Kliniklerimizde array CGH yöntemiyle SMS tanısı alan üç olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular; başvuru yakınmaları, klinik bulgular, dismorfik özellikler ve genetik test sonuçları açısından incelendi ve literatür verileri ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Bulgular: DEHB, davranış bozukluğu ve konuşma geriliği ön tanımlarıyla merkezlerimize yönlendirilen üç erkek olgunun tümünde nöromotor gelişim geriliği saptandı. Hastaların tanı yaşları 5-9 arasında değişmekteydi. Ek bulgular incelendiğinde; bir olguda görme bozukluğu, bir olguda atipik otizm ve bir diğerinde hiperandrojenizm bulguları eşlik ettiği görüldü. Çabuk sinirlenme, kendine ve çevreye yönelik agresif davranışlar her üç olguda da ortak bir bulgu olarak dikkat çekmekteydi. Olguların prenatal öykülerinde belirgin bir özellik bulunmamakta olup kranial radyolojik görüntülemelerde klinik tabloyu açıklayacak bir patoloji saptanmadı. Kromozom analizi ardından gerçekleştirilen mikroarray analizinde 17p11.2 bölgesinde RAI1 genini içeren sırasıyla 1.2 Mb, 3.6 Mb ve 3.7 Mb büyüklüğünde delesyonlar tespit edildi ve bulgular klinik tablo ile uyumlu değerlendirilerek olgulara Smith-Magenis Sendromu tanısı konuldu. Sonuç: Smith-Magenis Sendromu’nda klinik tablonun heterojen yapısı nedeniyle tanı sıklıkla gecikmekte; hastalar DEHB, otizm spektrum bozukluğu veya global gelişme geriliği ön tanımlarıyla farklı kliniklere yönlendirilmektedir. SMS olgularında erken ve doğru tanı, multidisipliner yaklaşımla uygun destek programlarının hayata geçirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu sebeple sunulan olgular, dismorfik bulgular ve davranışsal özelliklerin bir arada bulunduğu vakalarda SMS'in ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Array CGH, SMS, RAI1, Davranış Bozukluğu, DEHB, NMGG

### **S-13 Akciğer Adenokarsinomunda Yeni Bir Map2K1 Ekzon 2 Delesyonu: Mek1**

#### **Alterasyon Spektrumunun Genişletilmesi**

Muhammed Enes Topal<sup>1</sup>, Tuba Dilay Kökenek Ünal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) MAP2K1 (MEK1) mutasyonları, vakaların %1'inden azını oluşturan nadir fakat klinik olarak önemli onkojenik sürücülerdir. Bu çalışmada, akciğer adenokarsinomlu bir hastada saptanan ve literatürde daha önce tanımlanmamış yeni bir MAP2K1 delesyonunun klinik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır. **Olgu Sunumu:** 72 yaşında kadın hasta, kilo kaybı ve sırt ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Yapılan taramalarda sol akciğerde primer kitle saptandı. Biyopsi materyalinin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemesi sonucu "akciğer adenokarsinomu" tanısı konuldu. İleri moleküler analiz amacıyla uygulanan Yeni Nesil Dizileme (NGS) sonucunda, MAP2K1 geninde ekzon 2 hotspot bölgesini etkileyen in-frame bir delesyon (c.157\_171del; p.F53\_K57del) saptandı. Olguda eşlik eden başka bir onkojenik sürücü mutasyona rastlanmadı. **Tartışma ve Sonuç:** MAP2K1 ekzon 2'deki p.F53\_K57del varyantı, MEK1 proteininin otoinhibitör  $\alpha$ -heliks A bölgesini bozarak MAPK sinyal yolağının konstitütif aktivasyonuna yol açma potansiyeline sahiptir. Bu spesifik varyantın akciğer kanserinde bildiğimiz kadarıyla bildirilen ilk olgu olan bu çalışma, MAP2K1 mutasyon spektrumunun genişletilmesine katkı sağlamaktadır. Nadir görülen bu tür varyantların NGS ile tanımlanması, hedefe yönelik tedavilerin (MEK inhibitörleri) planlanması ve kişiselleştirilmiş onkoloji yaklaşımları açısından kritik önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer adenokarsinomu, MAP2K1, MEK1, Yeni nesil dizileme, Hedefe yönelik tedavi

**S-14 Mandibulofasiyal Dizostoz, Guion-Almeida Tip: Face2Gene Destekli Hızlı Tanı – Olgu Sunumu**

Neslişah Temuroğlu<sup>1</sup>, İremnur Kansu<sup>1</sup>, Samet Dilce<sup>1</sup>, Saliha Esra Olgun<sup>1</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** Mandibulofasiyal Dizostoz, Guion-Almeida Tip (MFDGA), 2006 yılında tanımlanan nadir bir kraniofasiyal gelişim bozukluğudur. Sendrom, EFTUD2 genindeki monoallelik patojenik varyantlarla ilişkilidir. Klinik olarak mikrosefali, mandibular ve malar hipoplazi, dış kulak anomalileri, yarık damak/dudak gibi kraniofasiyal bulgular ile karakterizedir. Ayrıca bazı hastalarda özofageal atrezi, gelişme geriliği ve nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir. Bu çalışmada, Face2Gene destekli ön tanı sonrası genetik analiz ile MFDGA tanısı doğrulanan bir vaka sunulmaktadır. **Metod:** Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. EFTUD2 genine yönelik dizi analizi, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile Illumina NovaSeq cihazında SOPHIA™ Clinical Exome Solution V3 kiti kullanılarak gerçekleştirildi ve Sophia analiz programı ile değerlendirildi. **Olgu:** Üç aylık erkek hasta dismorfik yüz bulguları, sol dış kulak yolu atrezisi ve pes ekinovarus nedeniyle kliniğimize başvurdu. Aile öyküsünde benzer bulgu saptanmadı ve ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Prenatal dönemde ayrıntılı ultrasonografide mide cebi küçüklüğü ve pes ekinovarus şüphesi nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Hasta 39+1 gebelik haftasında 3220 gram (25-50 Persentil) olarak doğmuş olup, postnatal dönemde 6 gün yenidoğan servis yatışı mevcuttu. Nörogelişimsel değerlendirmesi yaşı ile uyumluydu. Antropometrik ölçümlerde baş çevresi 38 cm (<1 persentil, -2,3 SD) olarak mikrosefali lehine değerlendirildi. Ayrıntılı fizik muayenede mikrosefali, ekzoftalmi, sol kulakta displastik görünüm ve üst heliks hipoplazisi, sol preauriküler ciltte tag, uzun filtrum ve mikrognatı saptandı. Hastanın Denis-Brown ortezi tedavisi devam etmekteydi. **Bulgular:** EFTUD2 (NM\_004247.4) geninde c.1012G>T (p. Glu338Ter) heterozigot varyant saptandı. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırıldı. Aile segregasyon analizi devam etmektedir. **Tartışma:** Hastamızda saptanan dış kulak yolu atrezisi, auriküler displastik bulgular ve karakteristik yüz görünümü literatürde bildirilen MFDGA olguları ile uyumludur. Bununla birlikte hastada gözlenen pes ekinovarus, yeni bir fenotipik bulgu olarak değerlendirilmiştir. Bu olgu EFTUD2 ilişkili fenotip spektrumunu genişletmekte aynı zamanda yapay zekâ destekli tanı araçlarının nadir hastalıklarda erken tanıya ve klinik pratiğe olan katkısını vurgulamaktadır. **Anahtar Kelimeler:** Mandibulofasiyal dizostoz, Face2Gene, NGS, EFTUD2

**S-15 Kompleks Fenotipli Bir Olguda Dual Tanı: Junktional Epidermolizis Bülloza ve Dihidropirimidinaz Eksikliği**

Murat Tezdiğ<sup>1</sup>, Vedat Yüce<sup>1</sup>, Mükerrerem Yılmaz<sup>1</sup>, Bilgen Bilge Geçkinli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Abd

Giriş: Junktional Epidermolizis Bülloza (JEB), COL17A1 genindeki patojenik varyantlara bağlı gelişen nadir bir deri hastalığıdır. Bununla birlikte, bazı hastalarda klinik bulgular tek bir genetik tanı ile tam olarak açıklanamayabilir. Bu çalışmada, başlangıçta JEB ile uyumlu bulgular gösteren ancak takipte ek sistemik bulgular geliştiren bir olguda saptanan dual moleküler tanı sunulmaktadır. Yöntem: Hastanın klinik değerlendirmesi ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içerecek şekilde yapıldı. Periferik kandan elde edilen DNA, hedefe yönelik gen paneli ile yeni nesil dizileme (NGS) kullanılarak analiz edildi. Klinik-genetik uyumsuzluk nedeniyle ham veriler fenotip odaklı olarak yeniden değerlendirildi. Bulgular: İlk moleküler analizde COL17A1 c.3676C>T p.(Arg1226\*) varyantı homozigot patojenik olarak saptandı ve hastanın büllöz deri bulguları ile uyumlu bulundu. Ancak takipte gelişim geriliği ve boy kısalığı gibi ek sistemik bulguların ortaya çıkması üzerine yapılan reanaliz sonucunda, DPYS geninde fonksiyonel kayıpla uyumlu c.1423C>T p.(p.Arg475\*) homozigot patojenik varyant tespit edildi. Bu bulgular doğrultusunda hastada eş zamanlı olarak Junktional Epidermolizis Bülloza ve Dihidropirimidinaz eksikliği tanıları konuldu. Klinik değerlendirme, DPYS varyantının hastadaki gelişimsel bulguların temel nedeni olduğunu destekledi. Tartışma ve Sonuç: Bu olgu, kompleks fenotiplerde tek bir genetik tanı ile yetinilmemesi gerektiğini göstermektedir. Birbirinden bağımsız iki otozomal resesif hastalığın eş zamanlı bulunabileceği göz önünde bulundurulmalı ve genetik veriler klinik seyir doğrultusunda dinamik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Reanaliz yaklaşımı, tanısal doğruluğu artırarak hasta yönetimini doğrudan etkileyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Dual tanı, DPYS, Junktional epidermolysis bullosa(JEB), Dihidropirimidinaz eksikliği, COL17A1

**S-16 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Serum ve Plazma Örneklerinde Eksozomal Protein Veriminin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi**

Sevil Nasırova<sup>1</sup>, Sümbül Gezer<sup>2</sup>, Şüheda Çakmak<sup>3</sup>, Seval Akpınar<sup>3</sup>, Burhan Turgut<sup>4</sup>, Bahadır Batar<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department Of Medical Genetics, Faculty Of Medicine, Tekirdağ Namık Kemal University, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup> Department Of Tumor Biology And Immunology, Institute Of Health Sciences, Tekirdağ Namık Kemal University, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup> Department Of Hematology, Faculty Of Medicine, Tekirdağ Namık Kemal University, Tekirdağ, Türkiye

<sup>4</sup> Department Of Hematology, Faculty Of Medicine, Altınbaş University, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Department Of Medical Biology, Faculty Of Medicine, Tekirdağ Namık Kemal University, Tekirdağ, Türkiye

Eksozomlar, serum ve plazma dahil birçok biyolojik sıvıda bulunan küçük ekstraselüler veziküllerdir ve son yıllarda özellikle kanser biyobelirteç araştırmalarında yoğun ilgi görmektedir. Bununla birlikte, serum ve plazma örneklerinin eksozom izolasyon verimliliği açısından farklılık gösterip göstermediği henüz net değildir. Bu çalışmada, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) tanılı hastalardan elde edilen aynı periferik kan örneklerinden hazırlanan serum ve plazma örneklerinde total eksozomal protein düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya 3 DLBCL hastası dahil edildi ve her hastadan eşleştirilmiş serum ve plazma örnekleri elde edildi. Serum örnekleri sarı kapaklı tüplere, plazma örnekleri ise mor kapaklı tüplere alındı. Eksozom izolasyonu ticari bir çöktürme bazlı izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Her iki örnek tipinde de santrifüj sonrası eksozomal peletlerin gözle belirlenebildiği gözlemlendi. Protein izolasyonu, don-çöz yöntemi uygulanarak RIPA tamponu ve proteaz inhibitörü kullanılarak gerçekleştirildi. İzole edilen veziküller Western blot yöntemi ile karakterize edildi. CD81 pozitifliği ve calnexin negatifliği, başarılı eksozom izolasyonunu ve minimal hücrel kontaminasyonu doğruladı. Total eksozomal protein düzeyleri Bradford yöntemi ile ölçüldü ve bovin serum albümin (BSA) standart eğrisi oluşturuldu. Standart eğrinin yüksek doğrusal uyum gösterdiği belirlendi ( $R^2 = 0.98$ ). Teknik tekrarlanabilirliği değerlendirmek amacıyla tüm örnekler dublike olarak çalışıldı. Plazma örneklerinde yapılan ilk ve ikinci ölçümler sırasıyla 2,263–1,882 µg/mL, 1,988–1,966 µg/mL ve 1,891–1,748 µg/mL olarak bulundu. Serum örneklerinde ise sırasıyla 1,898–2,015 µg/mL, 2,112–2,019 µg/mL ve 1,753–1,702 µg/mL değerleri elde edildi. Wilcoxon signed-rank testi sonucunda hem plazma hem de serum örneklerinde dublike ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (plazma  $p = 0,25$ ; serum  $p = 0,25$ ). Bu bulgular, kullanılan yöntemin yüksek teknik tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir. Dublike ölçümlerin ortalamaları kullanılarak yapılan analizde, serum ve plazma örnekleri arasında total eksozomal protein düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,50$ ). Plazma örneklerinde ortalama total eksozomal protein düzeyi  $19,17 \pm 1,73$  µg/mL, serum örneklerinde ise  $19,56 \pm 1,28$  µg/mL olarak hesaplandı. Serum ve plazma arasındaki medyan fark 0,92 µg/mL idi. Sonuç olarak, bu çalışma serum ve plazma örnekleri arasında eksozom izolasyon verimliliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmada yalnızca total eksozomal protein düzeyleri değerlendirilmiş olup, eksozomal içerik analizi yapılmamıştır. Daha geniş hasta kohortlarında gerçekleştirilecek ileri çalışmalarla bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** DBBHL; Eksozom; Plazma; Serum; Total protein.

**S-17 Gestasyonel Diyabetes Mellitus’Lu Hastalarda Mir7-5P, Mir 16-5P, Mir142-3P, Mir144-3P, Mir222-3P ve Mir409-3P’Nin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması**  
**Hakan Gürkan<sup>1</sup>, Tefide Simge Atalık<sup>1</sup>, Cenk Sayın<sup>2</sup>, Cihan İnan<sup>2</sup>, Selçuk Korkmaz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk olarak gebelik sırasında başlayan ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fark edilen bir glukoz intoleransı tablosudur. GDM’li annelerin bebeklerinde, glukoz intoleransı, obezite ve insülin direnci gelişmektedir. Son yıllarda epigenetiğin, fetüsün dengesiz beslenmesi ve glukoz metabolizması bozukluklarının önemli bir moleküler temeli olabileceği üzerinde durulur. Temel mekanizma; beslenmenin, fetüsteki gelişme ve metabolizma ile ilişkili bazı genlerin epigenetik modifikasyonlarını regüle edebileceği üzerine kurulmuştur. Artan doğum sayısı, ilerlemiş anne yaşı, diyabet hikayesi, obezite, aşırı kilo, standardın üzerindeki vücut kitle indeksi (BMI) gestasyonel diyabet riskini artıran belirgin kriterlerdir. miRNA’ların düzensiz ekspresyonu, kanser, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik hastalık ve durumların gelişimi ile ilişkilidir. Çalışmamızda; GDM tanısı alan hastalarda miR 7- 5p, miR 16-5p, miR142-3p, miR144-3p, miR222-3p ve miR409-3p ekspresyon düzeylerinin GDM tanısı almamış olan hamilelerde karşılaştırılarak, fenotip-genotip ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla oluşturulan örneklem grubu, GDM tanısı almış 25 gebeden oluşan olgu grubunu ve GDM tanısı almamış 35 gebeden oluşan kontrol grubunu kapsamaktadır. Ekspresyon düzeyleri üzerinde yanıtıcı etkisi olabileceğinden dolayı; çalışmaya Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus öyküsü olmayan gebeler ve ek hastalığı olmayanlar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan gönüllülerden alınan periferik venöz kan örneklerinden serum miRNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve RT-qPCR yöntemi ile ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. RT-qPCR sonucunda elde edilen veriler, uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiş olup olgu ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda miR 7- 5p, miR 16-5p, miR142-3p, miR144-3p, miR222-3p ve miR409-3p’nin ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Örneklem grubundaki bireylere ait demografik verilerden HbA1c, APG, PG (1.saat) ve PG (2.saat) düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Örneklem grubunun nispeten az sayıda bireyden oluşması, gebelik haftası ile yaş düzeyi ortalamalarının çok yakın olması sebebiyle çalışmayı kısıtladığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına neden olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Vücut kitle indeksi, miRNA, Epigenetik, RT-qPCR

## **S-18 GAPO Sendromunda Novel *ANTXR1* Varyantı: İki Kardeş Olgu Sunumu**

### **A Novel *ANTXR1* Variant in GAPO Syndrome: A Case Report of Two Siblings**

İrem Aksu Şahin<sup>1</sup>, Arzu Eroğlu<sup>2</sup>, Hilmi Bolat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.  
iremaksu10@hotmail.com

<sup>1</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.  
[hilmi\\_bolat@hotmail.com](mailto:hilmi_bolat@hotmail.com)

<sup>2</sup>Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye  
mdarzueroğlu@hotmail.com

## **ÖZET**

GAPO sendromu; büyüme geriliği, alopesi, psödoanodonti ve optik anomaliler ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu bildiride, *ANTXR1* geninde homozigot c.79G>C (p.Gly27Arg) novel varyantı saptanan iki kardeş olgunun klinik ve moleküler özellikleri sunulmuştur. Olgular, anterior fontanel kapanmasında gecikme ve karakteristik dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Her iki kardeşte frontal bossing, kaba yüz görünümü, mikrognati ve eklem hiperekstansibilitesi saptandı. Erkek olguda ayrıca belirgin diş sürme gecikmesi ve psödoanodonti mevcuttu. Tüm ekzom dizileme analizinde her iki kardeşte de *ANTXR1* geninde homozigot c.79G>C (p.Gly27Arg) varyantı saptandı ve aile segregasyonu doğrulandı. Bu olgu sunumu ile GAPO sendromunun fenotipik spektrumuna katkı sağlanması ve varyantın literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** GAPO Sendromu, *ANTXR1*, Kraniyofasiyal Bulgular

## **ABSTRACT**

GAPO syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by growth retardation, alopecia, pseudoanodontia, and optic abnormalities. We report the clinical and molecular findings of two siblings harboring a novel homozygous c.79G>C (p.Gly27Arg) variant in the *ANTXR1* gene. The patients were evaluated due to delayed closure of the anterior fontanelle and characteristic dysmorphic facial features. Both siblings exhibited frontal bossing, coarse facial appearance, micrognathia, and joint hyperextensibility. The male sibling additionally presented with delayed tooth eruption and pseudoanodontia. Whole exome sequencing identified a homozygous c.79G>C (p.Gly27Arg) variant in *ANTXR1* in both siblings, and segregation analysis confirmed parental heterozygosity. This report expands the phenotypic and molecular spectrum of GAPO syndrome and introduces a previously unreported ANTXR1 variant to the literature.

**Keywords:** GAPO syndrome, *ANTXR1*, craniofacial findings

## GİRİŞ

GAPO sendromu (OMIM #230740); büyüme geriliği, alopesi, psödoanodonti ve optik anomaliler ile karakterize, oldukça nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Sendrom adı ilk kez 1984 yılında Tipton ve Gorlin tarafından tanımlanan temel klinik özelliklerin baş harflerinden oluşturulmuştur.<sup>1</sup> Literatürde bugüne kadar sınırlı sayıda olgu bildirilmiş olup hastalığın fenotipik spektrumu halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Hastalığın moleküler temelinde kromozom 2p13 bölgesinde lokalize *ANTXR1* genindeki bialelik patojenik varyantlar yer almaktadır.<sup>2</sup>

*ANTXR1* geni, hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerinde rol oynayan transmembran bir glikoproteini kodlamaktadır.<sup>3</sup> GAPO sendromunda frontal bossing, hipertelorizm, depresif burun köprüsü, mikrognati ve kaba yüz görünümü gibi belirgin kraniofasiyal anomaliler sık görülmektedir. Bunun yanında çeşitli oftalmolojik, iskelet sistemi ve bağ dokusu ilişkili bulgular da tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Bu bildiride, *ANTXR1* geninde homozigot c.79G>C (p.Gly27Arg) varyantı saptanan iki kardeş olgunun klinik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Kromozomal mikroarray analizinin normal saptanması üzerine ileri moleküler inceleme amacıyla ekzom dizileme analizi yapıldı. Saptanan varyantın doğrulanması ve aile segregasyonu amacıyla Sanger sekanslama yapıldı.

## BULGULAR

Anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği bulunan iki kardeş olgu, benzer dismorfik bulgular ve anterior fontanel kapanmasında gecikme nedeniyle değerlendirildi. Ayrıca babanın ebeveynleri arasında da birinci derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Ailede etkilenmemiş iki kardeş daha mevcuttu.

Olguların ilki, anterior fontanelinin halen açık olması ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle çocuk nörolojisi kliniği tarafından yönlendirilen 12 aylık kız hastaydı. Fizik muayenesinde frontal bossing, kaba yüz görünümü, mikrognati, basık burun kökü, hipertelorizm, epikantus, inferior palpebral katlantılar ve antevert kulak lobülleri saptandı. Özellikle el eklemlerinde belirgin olmak üzere eklem hiperekstansibilitesi mevcuttu. Hastanın baş çevresi 45 cm (-0,8 SDS), vücut ağırlığı 8,5 kg (-1 SDS) ve boyu 74 cm (-0,72 SDS) olarak ölçüldü. Ön fontanel yaklaşık 3×4 cm boyutlarında açık olarak izlendi. Gelişim basamaklarının yaşına uygun olduğu öğrenildi. Göz hastalıkları polikliniğine konsülte edilen hastanın oftalmolojik değerlendirmesinde megalokornea ve optik diskte hafif solukluk saptandı. Hastanın nöbet öyküsü bulunmamaktaydı.

Olguların ikincisi, anterior fontanel kapanmasında gecikme ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirilen olgunun 9 yaşındaki erkek kardeşi idi. Öyküsünden anterior fontanel kapanmasının yaklaşık 3 yaşında gerçekleştiği öğrenildi. Dişlerinin yaklaşık 4 yaş civarında sürdüğü ve belirgin küçük yapıda olduğu belirtildi. Hastanın özel eğitim gereksinimi olmadığı, gelişim basamaklarının normal seyrettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 126 cm (-1,5 SDS), ağırlığı 23 kg (-1,76 SDS) ve baş çevresi 51,5 cm (-1,2 SDS) olarak ölçüldü. Dismorfolojik değerlendirmede frontal bossing, kaba yüz görünümü, mikrognati, geniş ve basık burun kökü, bulböz burun ucu, downslanting palpebral fissürler, dolgun palpebralar, ince üst

dudak ve kalın alt dudak, çenede yatay çizgi, hipoplazik antitragus, belirgin seyrek saç yapısı ile birlikte seyrek kaş ve kirpikler dikkati çekmekteydi. Hastada ayrıca özellikle el eklemlerinde belirgin hiperekstansibilite ve sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Hastanın nöbet öyküsü bulunmamaktaydı.

Her iki olguda kromozomal mikroarray analizi normal olarak değerlendirildi. Ekzom dizileme (exome sequencing) analizinde kardeşlerin her ikisinde de *ANTXR1* geninde homozigot c.79G>C (p.Gly27Arg) varyantı saptandı. Saptanan varyantın ClinVar, gnomAD veri tabanlarında ve mevcut literatürde daha önce bildirilmediği görüldü. ACMG kriterlerine göre PM2 kanıt düzeyinde belirsiz öneme sahip varyant (variant of uncertain significance, VUS) olarak değerlendirilen varyantın, in silico analizlerde CADD ve SIFT4G araçları ile patojenik etkiyi desteklediği saptandı. Varyantın aile içi segregasyonu Sanger dizileme yöntemi ile doğrulandı ve anne ile babanın heterozigot taşıyıcı olduğu gösterildi.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

GAPO sendromu, *ANTXR1* genindeki bialelik varyantlara bağlı gelişen ve belirgin fenotipik heterojenite gösterebilen nadir bir ekstrasellüler matriks hastalığıdır. Olgularımızda anterior fontanel kapanmasında gecikme, karakteristik kraniofasial görünüm, eklem hiperekstansibilitesi ve erkek olguda belirgin psödoanodonti varlığı GAPO sendromu ile uyumlu bulunmuştur. Küçük yaştaki olguda oftalmolojik bulguların sınırlı olması, hastalığın erken dönemde optik atrofi gelişmeden de tanınabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Ayrıca her iki olguda nörogelişimsel basamakların korunmuş olması, GAPO sendromunda klinik spektrumun değişken olabileceğini desteklemektedir.

Bu olgu sunumu ile *ANTXR1* geninde saptanan homozigot c.79G>C (p.Gly27Arg) varyantının literatüre kazandırılması amaçlanmıştır. Özellikle anterior fontanel kapanmasında gecikme ve karakteristik dismorfik yüz görünümü bulunan hastalarda GAPO sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi, erken tanı ve multidisipliner takip açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Tipton RE, Gorlin RJ. Growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy—the GAPO syndrome: report of a patient and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1984;19(2):209-216.
2. Stránecký V, Hoischen A, Hartmannová H, et al. Mutations in ANXR1 cause GAPO syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):792-799.
3. Fu S, Tong X, Cai C, et al. The structure of tumor endothelial marker 8 (TEM8) extracellular domain and implications for its receptor function for recognizing anthrax toxin. *PLoS One.* 2010;5(6):e11203.
4. Bacon W, Hall R, Roset J, et al. GAPO syndrome: a new case of this rare syndrome and a review of the relative importance of different phenotypic features in diagnosis. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1999;19(4):189-200.

**S-19 Silver-Russell Sendromunda Klinik ve Moleküler Spektrum: Beş Olguluk  
Tek Merkez Deneyimi**

Gizem Adan Uğurlu<sup>1</sup>, Esra Usluer<sup>1</sup>, Kadir Işık<sup>1</sup>, İrem F. Akbolat Sakar<sup>1</sup>, Nursel H.  
Elçioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Pendik Eah

**Giriş:** Silver-Russell Sendromu (SRS), prenatal ve postnatal büyüme geriliği ile karakterize, nadir görülen ve genetik olarak heterojen bir tablodur. Sendromun temel klinik özellikleri arasında; düşük doğum ağırlığı (SGA), beslenme güçlüğü, rölatif makrosefali, belirgin alın, üçgen yüz ve vücut asimetrisi yer alır. Vakaların yaklaşık %60'ında genetik temel doğrulanabilmektedir. En sık nedenler arasında %35-67 ile 11p15.5 bölgesindeki ICR1 hipometilasyonu (SRS1, OMIM #180860) ve %7-10 ile kromozom 7'nin maternal uniparental dizomisi (SRS2, OMIM #618905) bulunmaktadır. Bunun dışında IGF2 (SRS3, OMIM #616489), PLAG1 (SRS4, OMIM #618907) ve HMGA2 (SRS5, OMIM #618908) genlerinde fonksiyon kaybı, CDKN1C geninde ise fonksiyon kazanımı varyantları SRS'nin daha nadir nedenleri arasındadır. Tanısal süreçte, Netchine-Harbison Klinik Skorum Sistemi (NH-CSS) en sensitif yöntem olarak kabul edilmekte ve klinik tanının doğrulanmasında kullanılmaktadır. **Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde SRS tanısı ile izlenen beş hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik veriler, antropometrik ölçümler, dismorfik bulgular ve moleküler analiz sonuçları incelenerek SRS tanısı alan olguların klinik ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. **Bulgular:** Tüm hastalarda postnatal büyüme geriliği mevcuttu; dört hasta düşük doğum ağırlığı (SGA) öyküsüne sahipti. Dört hastada rölatif makrosefali saptanırken, tüm olgularda üçgen yüz, belirgin alın ve mikrognați gibi tipik kraniofasial bulgular izlendi. Beslenme güçlüğü iki hastada mevcuttu. Moleküler analizde üç hastada 11p15.5 hipometilasyonu (ICR1/H19) saptandı. Bir hastada HMGA2 genini içeren 12q14.3 bölgesinde kopya sayısı değişikliği tespit edilerek nadir bir moleküler mekanizma gösterildi. 11p15.5 hipometilasyonu olan hastalarda daha belirgin büyüme geriliği (boy SDS -5.2'ye kadar) gözlemlendi. Bir hastada büyüme hormonu tedavisi başlandı ve erken dönemde olumlu yanıt alındı. **Sonuç:** Bu olgu serisi, SRS'nin belirgin klinik çeşitliliğini ve altta yatan moleküler heterojenitesini ortaya koymaktadır. 11p15.5 hipometilasyonu en sık mekanizma olmakla birlikte, HMGA2 gibi nadir tek gen mutasyonları da göz önünde bulundurulmalıdır. Erken tanı, büyüme ve izlem açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Silver-Russell Sendromu, büyüme geriliği, Netchine-Harbison Klinik Skorum Sistemi, epigenetik

**S-20 Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalarında PRKN Gen Mutasyonlarının Klinik Ekzom Dizileme ve MLPA ile Belirlenmesi**

**Detection of PRKN Gene Mutations in Patients with Early-Onset Parkinson's Disease Using Clinical Exome Sequencing and MLPA Methods**

Javid Guluyev <sup>1</sup>, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp <sup>1</sup>, Bedia Samancı <sup>2</sup>, Erdi Şahin <sup>2</sup>

Nazlı Durmaz Çelik <sup>3</sup>, Başar Bilgiç <sup>2</sup>, Haşmet Ayhan Hanağası <sup>2</sup>, Sehat Özkan <sup>3</sup>, Sevilhan Artan <sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**ÖZET**

Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık görülen nörodejeneratif bozukluk olup, olgularının yaklaşık %5–10'unu monogenik formlar oluşturmakta; bu oran erken başlangıçlı olgularda belirgin şekilde artmaktadır. Bu çalışmada, erken başlangıçlı PH tanısı almış hastalarda *PRKN* genine ait patojenik varyantların sıklığını ve genotipik dağılımını belirlemek amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, 2022–2025 yılları arasında erken başlangıçlı PH tanısı almış 68 olgu Klinik Ekzom Dizileme (CES) ve Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Kohortun %25'inde (n=17) *PRKN* genine ait patojenik veya olası patojenik varyant saptanmıştır. Biallelik *PRKN* varyantları 11 hastada (%16,1) belirlenmiştir.; bu vakaların %1,5'inde (n=1) CES ile tanımlanan homozigot tek nükleotid varyantı , %10,2'sinde (n=7) MLPA ile saptanan homozigot ekzonik delesyon veya duplikasyon tespit edilmiştir. Bir olguda ise ekzon 2–9'u kapsayan nadir bir triplikasyon tespit edilmiştir. Kohortun %4,4'ünü (n=3) birleşik heterozigot olgular, %5,8'ni (n=4) ise heterozigot taşıyıcılar oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular *PRKN* geninin erken başlangıçlı Parkinson hastalığındaki belirgin katkısını bir kez daha ortaya koymakta ve özellikle büyük ekzonik delesyon ve duplikasyonların mutasyon spektrumunda önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu nedenle *PRKN* geni tek nükleotid varyantları (SNV) ve kopya sayısı varyantları (CNV) ile birlikte değerlendirildiği bütüncül bir analiz stratejisi, erken başlangıçlı Parkinson hastalığında tanısal duyarlılığı artıran ve rutin uygulamaya alınması gereken etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler: PRKN; Parkinson Hastalığı, Parkin; MLPA**

**Abstract**

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, with monogenic forms accounting for approximately 5–10% of cases; this proportion increases significantly in cases of early-onset PD. The aim of this study was to determine the frequency and genotypic distribution of pathogenic variants in the *PRKN* gene among patients diagnosed with early-onset PD. Accordingly, 68 cases diagnosed with early-

onset PH between 2022 and 2025 were evaluated using Clinical Exome Sequencing (CES) and Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) methods.

Pathogenic or likely pathogenic variants in the PRKN gene were identified in 25% of the cohort (n=17). Biallelic PRKN variants were identified in 11 patients (16.1%); in 1.5% of these cases (n=1), a homozygous single nucleotide variant defined by CES was detected, and in 10.2% (n=7), a homozygous exonic deletion or duplication detected by MLPA was identified. In one case, a rare triplication spanning exons 2–9 was identified. Compound heterozygous cases accounted for 4.4% (n=3) of the cohort, while heterozygous carriers accounted for 5.8% (n=4).

In conclusion, the findings once again highlight the significant role of the PRKN gene in early-onset Parkinson’s disease and demonstrate that large exonic deletions and duplications, in particular, play a major role in the mutation spectrum. Therefore, a comprehensive analysis strategy that evaluates the PRKN gene in conjunction with single-nucleotide variants (SNVs) and copy number variants (CNVs) emerges as an effective approach that enhances diagnostic sensitivity in early-onset Parkinson’s disease and should be adopted for routine clinical practice.

**Keywords: Parkinson's disease; *PRKN*; Parkin; MLPA**

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bozukluk olup 40 yaş altında nadiren görülmesine karşın 65 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %1’ini, 85 yaş üzerindekiilerin ise %4’ünü etkileyen, substantia nigra pars compactada dopaminerjik nöron kaybı ve  $\alpha$ -sinüklein içeren Lewy cisimcikleri ile Lewy nöritlerinin birikimiyle karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı olgularının yaklaşık %5–10’unu monogenik formlar oluşturmakta; bu oran erken başlangıçlı olgularda belirgin şekilde artmaktadır (1, 2).

PH ile ilişkili başlıca otozomal resesif (AR) genler arasında *PRKN*, *PARK7/DJ-1* ve *PINK1* yer almaktadır (3). Bu genlerdeki mutasyonların önemli bir bölümü - özellikle *PRKN*’de Ekzon düzeyinde CNV’lerin tüm PRKN varyantlarının yaklaşık %43–50’sini oluşturduğuna dair bulgular bağımsız araştırmalar tarafından doğrulanmıştır. Bu yapısal varyantlar Multiplex Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) gibi kantitatif ekzon düzeyinde analiz ile ortaya konabilmektedir (4). Türkiye’de akraba evliliklerinin belirli bölgelerde görece yüksek olması, otozomal resesif kalıtım gösteren nörojenetik hastalıkların daha sık gözlenmesine katkıda bulunabilir (5).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 2022–2025 yılları arasında klinik olarak PH tanısı almış, klinik ekzom sekanslama ve MLPA analizi gerçekleştirilen 68 olgunun PRKN geni bulguları değerlendirilmiştir.

*PRKN*, *PARK7*, *PINK1*, *SNCA* ve *ATP13A2* genlerindeki büyük ekzonik delesyon ve duplikasyonlar, SALSA MLPA P051 Parkinson probu (MRC-Holland, Amsterdam, Hollanda) kullanılarak değerlendirilmiş, veri analizi COFFALYSER (MRC Holland) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Klinik ekzom dizileme için kütüphane hazırlığı TWIST CES kiti (Twist Bioscience, South San Francisco, CA, ABD) kullanılarak üretici protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve hazırlanan kütüphaneler DNBSEQ-G400 platformunda (MGI Tech, Çin) dizilenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın moleküler genetik değerlendirmesinde, PRKN geninde patojenik veya olası patojenik varyantlar toplam 17 olguda saptanmış olup, bu bulgular kohortun %25,0’ini oluşturmaktadır. Geri kalan 51 hastada (%75,0) PRKN geninde hastalığı açıklayabilecek patojenik bir varyant tespit edilmemiştir.

Saptanan varyantlar genotipik özelliklerine göre sınıflandırıldığında, otozomal resesif kalıtım modeliyle uyumlu biallelik PRKN varyantları 11 hastada (%16,1) belirlenmiştir. Bu grubun sekizinde (%11,7) homozigot genotip, üçünde (%4,4) ise bileşik heterozigot genotip saptanmıştır. Homozigot olguların birinde (%1,5) Klinik Ekzom Dizileme (CES) ile homozigot varyant tespit edilirken, yedi olguda (%10,2) MLPA ile ortaya konabilen homozigot büyük ekzonik delesyon veya duplikasyonlar belirlenmiştir. Ayrıca dört vakada (%5,8) heterozigot PRKN varyantı saptanmış ve bu olgular heterozigot taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.

Bir olguda (ID 14), PRKN geninin ekzon 2–9 bölgelerini kapsayan geniş bir triplikasyon saptanmıştır. Bu kompleks kopya sayısı artışının allelik konfigürasyonu bulgu ayrı olarak değerlendirilmiş ve hastalığın moleküler nedeni olarak tek başına yorumlanmamıştır. Segregasyon çalışması devam etmektedir.

Yapısal varyantların dağılımı incelendiğinde, en sık etkilenen bölgelerin ekzon 3 ve komşu ekzonlar (özellikle ekzon 3–4) olduğu görülmüştür. Sonuçlar tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** PRKN Geninde Patojenik/Olası Patojenik Varyant Saptanan Hastaların Genotipik Özellikleri

| Gen  | ID No | Varyant                                                | Zigozite            |
|------|-------|--------------------------------------------------------|---------------------|
|      | ID 1  | c.823C>T p.(Arg275Trp)                                 | Heterozigot         |
|      | ID 2  | Delesyon (Ekzon 4-5-6-7/c.101_102del p.Gln34ArgfsTer5) | Bileşik heterozigot |
|      | ID 3  | c.1083+1del                                            | Homozigot           |
|      | ID 4  | Delesyon (Ekzon 2-3-4) / c.601_602insA p.Cys201Ter     | Bileşik heterozigot |
| PRKN | ID 5  | Duplikasyon (Ekzon 7-8-9)                              | Homozigot           |
|      | ID 6  | Delesyon (Ekzon 2)                                     | Homozigot           |
|      | ID 7  | Delesyon (Ekzon 4–5–6)                                 | Homozigot           |
|      | ID 8  | Delesyon (Ekzon 3)                                     | Homozigot           |
|      | ID 9  | Delesyon (Ekzon 5) / c.125G>C p.(Arg42Pro)             | Bileşik heterozigot |
|      | ID 10 | Delesyon (Ekzon 3-4)                                   | Heterozigot         |
|      | ID 11 | Delesyon (Ekzon 2-3-4)                                 | Heterozigot         |

| Gen | ID No | Varyant                              | Zigozite     |
|-----|-------|--------------------------------------|--------------|
|     | ID 12 | Delesyon (Ekzon 3)                   | Homozigot    |
|     | ID 13 | Delesyon (Ekzon 4-6-5-7)             | Heterozigot  |
|     | ID 14 | Triplikasyon (Ekzon 2-3-4-5-6-7-8-9) | Kompleks CNV |
|     | ID 15 | Duplikasyon (Ekzon 4)                | Heterozigot  |
|     | ID 16 | Delesyon (Ekzon 3-4)                 | Homozigot    |
|     | ID 17 | Delesyon (Exon 3)                    | Homozigot    |

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, erken başlangıçlı Parkinson hastalığı tanısı almış 68 hastanın moleküler genetik profili, Klinik Ekzom Dizileme (CES) ve Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) yöntemlerinin ardışık kullanımıyla değerlendirilmiş ve kohortun %25,0’inde (n=17) PRKN geninde patojenik veya olası patojenik varyantlar saptanmıştır. Bu oran, erken başlangıçlı Parkinson hastalığı olgularında PRKN varyantlarının sıklığını araştıran önceki çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Toshikazu Kitada ve arkadaşları tarafından 1998 yılında tanımlanan PRKN, günümüzde erken başlangıçlı otozomal resesif parkinsonizmin en sık genetik nedeni olarak kabul edilmektedir. Özellikle 40 yaşından önce başlayan olgularda, diğer monogenik Parkinson hastalığı nedenlerine kıyasla daha yüksek prevalansa sahip olduğu ve hastalığın genetik etiyolojisinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (4,6,7).

Çalışmamızda, otozomal resesif kalıtım modeli çerçevesinde hastalığın moleküler temelini açıklayabilecek biallelik PRKN varyantları taşıyan hastalar değerlendirildiğinde, homozigot (n=8) ve birleşik heterozigot (n=3) genotiplere sahip toplam 11 olgunun 68 hastalık kohortunun %16,1’ini oluşturduğu görülmüştür. Bu oran, Lohmann ve arkadaşlarının Türkiye kökenli otozomal resesif Parkinson hastalarını içeren çalışmalarında bildirdikleri %16,9’luk (13/77 aile) oran ile ve Emekli ve arkadaşlarının hereditör Parkinson hastalarından oluşan kohortlarında rapor ettikleri %16,5’lik (13/79 aile) sıklık ile uyumludur (8,9). Bu benzerlik, çalışmamızda elde edilen verilerin hem Türkiye popülasyonuna özgü önceki bulguları doğruladığını hem de PRKN ilişkili otozomal resesif parkinsonizmin erken başlangıçlı Parkinson hastalarında ülkemizdeki genetik yükünü yansıttığını düşündürmektedir.

Homozigot büyük delesyonlar arasında en sık etkilenen bölgelerin ekzon 3 ve ekzon 3–4 olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, Menon ve arkadaşları tarafından yayımlanan geniş ölçekli uluslararası kohort çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur (4). Söz konusu çalışmada, PRKN ilişkili Parkinson hastalığı bulunan 647 bireyin moleküler verileri analiz edilmiş ve en sık saptanan yapısal değişikliğin ekzon 3 delesyonu olduğu bildirilmiştir (n=145, %12,3); ayrıca indeks olguların %31’i bu ekzonu etkileyen varyantlar tanımlanmıştır. Bu gözlem, ekzon 3’ün PRKN geninde mutasyonel açıdan bir “hotspot” bölgesi olabileceğini düşündürmektedir. Ekzon 3 ve komşu ekzonlar, Parkin proteininin RING0 domainini kodlayan bölgenin önemli bir kısmını kapsamaktadır. RING0 domaini, Parkin’in E3 ubiquitin ligaz aktivitesinin düzenlenmesinde kritik rol oynar ve protein yapısının otoinhibisyon durumunun korunmasına katkıda bulunur. Trempe ve arkadaşlarının analizleri, RING0 domaininin RING2 bölgesindeki katalitik sistein kalıntısını (Cys431) sterik olarak maskeleyerek Parkin’i inaktif konformasyonda tuttuğunu göstermiştir. Bu nedenle ekzon 3 veya ekzon 3–4’ü içeren delesyonların, RING0 domain

bütünlüğünü bozarak Parkin’in normal aktivasyon mekanizmasını ve mitokondriyal kalite kontrol süreçlerindeki işlevini ciddi ölçüde etkileyebileceği düşünülmektedir (10). Bu bağlamda, çalışmamızda ekzon 3 ve ekzon 3–4 delesyonlarının baskın olarak saptanması, hem PRKN geninin yapısal varyant spektrumu hem de bu bölgenin fonksiyonel önemi açısından uluslararası literatürle güçlü bir uyum göstermektedir.

PRKN geninde saptanan ekzon 2–9 triplikasyonu, literatürde nadiren bildirilen kompleks kopya sayısı artışları arasında yer almaktadır. Mata ve ark, homozigot parsiyel PRKN triplikasyonunun erken başlangıçlı otozomal resesif parkinsonizme neden olabileceğini göstermiştir (11). Benzer şekilde, Klein ve ark. ekzon 2 triplikasyonunun klinik önemini ortaya koymuştur (12). Bu nedenle çalışmamızdaki bulgu, PRKN geninde nadir fakat potansiyel olarak patojenik bir yapısal yeniden düzenleme olarak değerlendirilebilir; ancak kesin klinik yorum için segregasyon analizi gereklidir.

Bileşik heterozigot genotip saptanan üç olguda (%4,4), MLPA ile belirlenen büyük ekzonik delesyonların CES ile saptanan varyantlarla birlikte karşı aleli etkilediği görülmüştür. Bu durum, PRKN ilişkili otozomal resesif parkinsonizm açısından iki tekniğin birlikte kullanılmasının tanısal oranı arttırdığına iyi bir kanıttır. ID 2 ve ID 4’te büyük ekzonik delesyonlara eşlik eden frameshift veya nonsense varyantların bulunması, her iki alelde de fonksiyon kaybı ile uyumlu olup işlevsel Parkin proteini üretiminin belirgin şekilde bozulabileceğini düşündürmektedir. ID 9’da ekzon 5 delesyonu ile c.125G>C, p.(Arg42Pro) varyantının bileşik heterozigot durumda tespit edilmiştir. Arg42 kalıntısı, Parkin proteininin N-terminal ubiquitin-benzeri / UBL domaini içinde yer almaktadır. Terreni ve arkadaşları, p.Arg42Pro varyantını erken başlangıçlı parkinsonizm ile ilişkili bir ailede tanımlamış ve bu bulgunun UBL domaininin PRKN ilişkili hastalık patogeneziindeki önemini desteklediğini bildirmiştir (13).

Çalışmamızda vakaların %5,8 (n=4) heterozigot PRKN varyantı saptanmıştır. PRKN ilişkili Parkinson hastalığı klasik olarak otozomal resesif kalıtım modeliyle ilişkilendirildiğinden, tek alelik varyant taşıyan olgular geleneksel olarak “heterozigot taşıyıcı” olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, monoallel PRKN varyantlarının Parkinson hastalığı riskine katkısı halen tartışmalıdır. Lubbe ve ark. tarafından 19.574 PH olgusu ve 468.488 kontrolü kapsayan geniş ölçekli analizde, biallelik taşıyıcılar dışlandıktan sonra tek alelik PRKN varyantlarının Parkinson hastalarında kontrollere göre daha sık olduğu ve meta-analizde risk artışıyla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (OR=1,65; p=3,69E-07); ancak aynı çalışma, başlangıçta monoallel PRKN kabul edilen bazı olgularda ek delesyon/duplikasyon analizleriyle ikinci bir PRKN varyantının saptanabildiğini göstermiştir (14). Bu durum, monoallel PRKN varyantlarının klinik yorumunda kapsamlı CNV analizinin önemini vurgulamaktadır. Buna karşılık, Zhu ve ark. tarafından yürütülen geniş ölçekli bir çalışmada heterozigot patojenik PRKN varyantlarının toplumda görece sık olduğu, ancak Parkinson hastalığı riskini anlamlı olarak artırmadığı sonucuna varılmıştır (15). Benzer şekilde bazı popülasyon temelli analizlerde heterozigot PRKN SNV ve CNV taşıyıcılığının olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki tek alelik PRKN varyantı taşıyan olgular, mevcut veriler ışığında doğrudan hastalık nedeni olarak değil, tanısal olarak açıklanamayan/ikinci alel için derin intronik varyantlar ve kompleks yeniden düzenlemeler açısından ileri değerlendirme gerektiren heterozigot taşıyıcılar olarak yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma PRKN geninin erken başlangıçlı Parkinson hastalığındaki belirgin katkısını bir kez daha ortaya koymakta ve özellikle büyük ekzonik delesyon ve duplikasyonların mutasyon spektrumunda önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Kohortun %25’inde patojenik veya olası patojenik PRKN varyantlarının, biallelik olarak hastalığı açıklayabilecek genotiplerin ise %16,1 oranında saptanmış olması, PRKN’nin ülkemizde erken başlangıçlı

Parkinson hastalarında önde gelen genetik nedenlerden biri olduğunu desteklemektedir. Varyantların önemli bir bölümünün yalnızca MLPA ile saptanabilen yapısal değişikliklerden oluşması, sekanslama temelli analizlerin ekzon düzeyinde kopya sayısı değerlendirmesi ile tamamlanmasının tanısal duyarlılığı anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, erken başlangıçlı Parkinson hastalarının moleküler değerlendirilmesinde Klinik Ekzom Dizileme ile MLPA’nın ardışık ve bütüncül kullanımı, tanısal verimi artıran ve rutin klinik nörogenetik uygulamada dikkate alınması gereken etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 132-144.
2. De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
3. Singleton, A.B., Farrer, M.J. and Bonifati, V. (2013), The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications. *Mov Disord*, 28: 14-23. <https://doi.org/10.1002/mds.25249>
4. Menon, P.J., Sambin, S., Criniere-Boizet, B. *et al.* Genotype–phenotype correlation in *PRKN*-associated Parkinson’s disease. *npj Parkinsons Dis*. **10**, 72 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00677-3>
5. Lohmann, E., Dursun, B., Lesage, S., Hanagasi, H. A., Sevinc, G., Honore, A., ... & Emre, M. (2012). Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *European journal of neurology*, 19(5), 769-775.
6. Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Parkin genindeki mutasyonlar otozomal resesif juvenil Parkinson hastalığına neden olur. *Nature* , 392 (6676), 605–608. <https://doi.org/10.1038/33416>
7. Lücking, CB, Dürr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T., Harhangi, BS, Meo, G., Denèfle, P., Wood, NW, Agid, Y., & Brice, A. (2000). Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı ile parkin genindeki mutasyonlar arasındaki ilişki. *New England Journal of Medicine* , 342 (21), 1560–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422103>
8. Lohmann, E., Dursun, B., Lesage, S., Hanagasi, H. A., Sevinc, G., Honore, A., Bilgic, B., Gürvit, H., Dogu, O., Kaleagasi, H., Babacan, G., Yazici, J., Erginel-Unaltuna, N., Brice, A., & Emre, M. (2012). Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *European Journal of Neurology*, 19(5), 769–775. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03639.x>
9. Emekli, I., Tepgeç, F., Samancı, B., Toksoy, G., Hasanoğulları Kına, G., Tüfekçioğlu, Z., Başaran, S., Bilgiç, B., Gürvit, İ. H., Emre, M., Uyguner, Z. O., & Hanagasi, H. A. (2021). Clinical and molecular genetic findings of hereditary Parkinson's patients from Turkey. *Parkinsonism & Related Disorders*, 93, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.024>
10. Trempe, J.-F., Sauvé, V., Grenier, K., Seirafi, M., Tang, M. Y., Ménade, M., Al-Abdul-Wahid, S., Krett, J., Wong, K., Kozlov, G., Nagar, B., Fon, E. A., & Gehring, K. (2013). Structure of Parkin reveals mechanisms for ubiquitin ligase activation. *Science*, 340(6139), 1451–1455. <https://doi.org/10.1126/science.1237908>
11. Mata, I. F., Alvarez, V., Coto, E., Blazquez, M., Guisasola, L. M., Salvador, C., ... & Farrer, M. (2005). Homozygous partial genomic triplication of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Neuroscience letters*, 380(3), 257-259.

12. Lucking, C. B., Bonifati, V., Periquet, M., Vanacore, N., Brice, A., & Meco, G. (2001). Pseudo-dominant inheritance and exon 2 triplication in a family with parkin gene mutations. *Neurology*, 57(5), 924-927.
13. Terreni, L., Calabrese, E., Calella, A. M., Forloni, G., & Mariani, C. (2001). New mutation (R42P) of the parkin gene in the ubiquitinlike domain associated with parkinsonism. *Neurology*, 56(4), 463–466. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.463>
14. Lubbe, S. J., Bustos, B. I., Hu, J., Krainc, D., Joseph, T., Hehir, J., Tan, M., Zhang, W., Escott-Price, V., Williams, N. M., Blauwendraat, C., Singleton, A. B., & Morris, H. R. (2021). Assessing the relationship between monoallelic PRKN mutations and Parkinson's risk. *Human Molecular Genetics*, 30(1), 78–86. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa273>
15. William Zhu, Xiaoping Huang, Esther Yoon, Sara Bandres-Ciga, Cornelis Blauwendraat, Kimberly J Billingsley, Joshua H Cade, Beverly P Wu, Victoria H Williams, Alice B Schindler, Janet Brooks, J Raphael Gibbs, Dena G Hernandez, Debra Ehrlich, Andrew B Singleton, Derek P Narendra, Heterozygous *PRKN* mutations are common but do not increase the risk of Parkinson's disease, *Brain*, Volume 145, Issue 6, June 2022, Pages 2077–2091, <https://doi.org/10.1093/brain/awab456>

**S-21 Akciğer ve Kolorektal Kanserlerde *KRAS* Mutasyon Prevalansı ve Kodon 12 Baskınlığı: 377 Hastalık Tek Merkezli Retrospektif Analiz.**

**Prevalence of *KRAS* Mutations and Codon 12 Dominance in Lung and Colorectal Cancers: A Single-Center Retrospective Analysis of 377 Patients.**

Gulcin Karimova<sup>1</sup>, Sinem Kocagil<sup>1</sup>, Beyhan Durak Aras<sup>1</sup>, Oğuz Çilingir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet**

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran akciğer ve kolorektal kanser hastalarında *KRAS* mutasyon prevalansını, kodon-spesifik dağılımını ve bu mutasyonların cinsiyet ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen tek merkezli, retrospektif bir kohort analizidir. Çalışmaya, formalinle fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) tümör dokularından elde edilen örnekleri bulunan 310'u akciğer kanseri, 67'si kolorektal kanser tanıları toplam 377 hasta dahil edilmiştir. *KRAS* mutasyon analizi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

*KRAS* mutasyon prevalansı akciğer kanseri olgularında %13,87 (43/310), kolorektal kanser olgularında ise %43,3 (29/67) olarak saptanmıştır. Mutasyonel spektrumun analizi, her iki tümör grubunda da varyantların büyük çoğunluğunun ekzon 2'de yer alan kodon 12 bölgesinde yoğunlaştığını göstermiştir; bu oran akciğer kanseri olgularında %88,0 (38/43), kolorektal kanser olgularında ise %86,2 (25/29) olarak belirlenmiştir. Akciğer kanseri kohortunda *KRAS* mutasyon prevalansı erkeklerde %15,27, kadınlarda %6,25 olarak hesaplanmış; kolorektal kanser kohortunda ise kadınlarda %45,4, erkeklerde %42,2 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, her iki tümör grubunda da cinsiyetler arasında gözlenen say farklılıkları istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma Türkiye'de akciğer ve kolorektal kanserlerde *KRAS* mutasyon prevalansı ve kodon dağılımına ilişkin güncel ve bölgesel moleküler epidemiyolojik veriler sunmaktadır. Her iki tümör grubunda kodon 12 mutasyonlarının belirgin predominansı, *KRAS* mutasyonel spektrumunun literatürde tanımlanan klasik hotspot dağılımını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, sigara öyküsü, histolojik alt tip, tümör evresi, klinikopatolojik özellikler, tedavi yanıtı ve spesifik *KRAS* mutasyon alt tiplerinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmaların, mevcut bulguların doğrulanması ve *KRAS* mutasyonlarının klinik, prognostik ve prediktif öneminin daha kapsamlı biçimde ortaya konulması açısından gerekli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *KRAS*, akciğer kanseri, kolorektal kanser, kodon 12, qPCR.

**Abstract**

This study is a single-center, retrospective cohort analysis conducted to evaluate the prevalence, codon-specific distribution, and gender association of *KRAS* mutations in lung and colorectal cancer patients who presented to the Department of Medical Genetics at Eskişehir Osmangazi University. A total of 377 patients—310 diagnosed with lung cancer and 67 with colorectal cancer—whose samples were obtained from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor tissues were included in the study. *KRAS* mutation analysis was performed using the real-time polymerase chain reaction (qPCR) method.

The prevalence of *KRAS* mutations was determined to be 13.87% (43/310) in lung cancer cases and 43.3% (29/67) in colorectal cancer cases. Analysis of the mutational spectrum revealed that the vast majority of variants in both tumor groups were concentrated in the codon 12 region located in exon 2; this rate was determined as 88.0% (38/43) in lung cancer cases and 86.2% (25/29) in colorectal cancer cases. In the lung cancer cohort, the prevalence of *KRAS* mutations was calculated as 15.27% in males and 6.25% in females, whereas in the colorectal cancer cohort, it was found to be 45.4% in females and 42.2% in males. However, the differences observed between genders in both tumor groups did not reach statistical significance.

In conclusion, this study provides up-to-date and regional molecular epidemiological data regarding *KRAS* mutation prevalence and codon distribution in lung and colorectal cancers in Turkey. The distinct predominance of codon 12 mutations in both tumor groups reflects the classic hotspot distribution of the *KRAS* mutational spectrum described in the literature. Nevertheless, large-scale and multi-center studies comprehensively evaluating smoking history, histological subtype, tumor stage, clinicopathological features, treatment response, and specific *KRAS* mutation subtypes are considered necessary to validate these findings and to better establish the clinical, prognostic, and predictive significance of *KRAS* mutations.

**Keywords:** *KRAS*, lung cancer, colorectal cancer, codon 12, qPCR.

## Giriş

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özellikle Non-Small Cell Lung Cancer (KHDAK), moleküler sürücü mutasyonların tanımlanmasıyla birlikte hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının klinik pratiğe entegrasyonunda öncü bir tümör modeli haline gelmiştir(3). *KRAS* protoonkogeni, *RAS/RAF/MEK/ERK* sinyal iletim ağının temel düzenleyicilerinden biri olup hücrel proliferasyon, diferansiyasyon, metabolizma ve apoptotik yanıtların kontrolünde merkezi rol üstlenmektedir. *KRAS* geninde meydana gelen somatik aktive edici mutasyonlar, GTPaz aktivitesinin bozulmasına ve proteinin konstitutif olarak aktif durumda kalmasına yol açarak sürekli mitojenik sinyal iletimi ve tümör gelişimini desteklemektedir(2)(11). Son yıllarda *KRAS* G12C’ye özgü inhibitörlerin klinik kullanıma girmesi, bu mutasyonların yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda doğrudan terapötik önem taşıdığını ortaya koymuştur.

Kolorektal kanser (KRK) ise dünya çapında en sık tanı alan maligniteler arasında yer almakta olup, moleküler heterojenitesi nedeniyle kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin en yoğun uygulandığı solid tümörlerden biridir. *KRAS* mutasyonları kolorektal kanserlerin yaklaşık %35–45’inde saptanmakta ve özellikle Cetuximab ve Panitumumab gibi anti-*EGFR* ajanlara karşı primer dirençle güçlü biçimde ilişkilendirilmektedir(5). Bu mutasyonlar, *MAPK/ERK* ve *PI3K/AKT* sinyal yollarının sürekli aktivasyonu aracılığıyla tümör proliferasyonu, invazyon ve tedavi direncine katkıda bulunmaktadır. *KRAS* mutasyon prevalansı ve alt tip dağılımı; etnik köken, çevresel maruziyetler, tümör biyolojisi ve hasta seçimine bağlı olarak toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir(10).

*KRAS* mutasyon spektrumunun ayrıntılı olarak karakterize edilmesi, yalnızca moleküler epidemiyolojinin anlaşılması açısından değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi bakımından da klinik önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda değerlendirilen akciğer ve kolorektal kanser olgularında *KRAS* mutasyon prevalansını, kodon 12 düzeyindeki dağılımını ve cinsiyet ile ilişkisini belirlemek; elde edilen bulguları

güncel ulusal ve uluslararası literatür verileri ışığında değerlendirerek bölgesel moleküler epidemiyolojik özellikleri ortaya koymaktır.

## Metod

Bu araştırma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilen tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. 2025 yılı içerisinde kliniğimize başvuran 310 akciğer ve 67 kolorektal kanser hastasına ait FFPE doku örnekleri çalışma kapsamına alınmıştır.

DNA ekstraksiyonu, ticari spin-kolon bazlı kitler aracılığıyla gerçekleştirilmiş; elde edilen genetik materyalin kantitatif ve kalitatif analizi spektrofotometrik yöntemlerle yapılmıştır. *KRAS* varyant analizi, ekzon 2 (kodon 12, 13), ekzon 3 (kodon 59, 61) ve ekzon 4 (kodon 117, 146) bölgelerini kapsayan Pentabase SensiScreen® FFPE *KRAS* qPCR kiti ile gerçek zamanlı PCR platformunda yürütülmüştür. SensiScreen® teknoloji, Intercalating Nucleic Acid (INA®) bazlı yapısı sayesinde düşük mutant alel frekanslarının (MAF) tespitinde yüksek hassasiyet sağlamaktadır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde dağılımları kullanılmıştır.

## Bulgular

### *Demografik Veriler*

Akciğer kanseri kohortunun %84,5’i (n=262) erkek, %15,5’i (n=48) kadın hastalardan oluşmaktadır. Kolorektal kanser grubunda ise cinsiyet dağılımı %67,2 erkek (n=45) ve %32,8 kadın (n=22) şeklindedir.

### *KRAS Mutasyon Prevalansı ve Cinsiyet İlişkisi*

- Akciğer Kanseri: Toplamda 43 olguda (%13,87) *KRAS* mutasyonu saptanmıştır. Grup içi analizde mutasyon prevalansı erkeklerde %15,27, kadınlarda ise %7,14 olarak hesaplanmıştır.
- Kolorektal Kanseri: Toplamda 29 olguda (%43,3) mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyon dağılımı 19 erkek ve 10 kadın hasta şeklindedir. Prevalans oranları kadınlarda %45,5, erkeklerde %42,2 olarak belirlenmiştir.

### *Kodon Dağılım Profili*

Mutasyonel spektrumun kodon düzeyinde değerlendirilmesi sonucunda, akciğer kanseri olgularında saptanan *KRAS* varyantlarının %88’inin, kolorektal kanser olgularında ise %86,2’sinin ekzon 2’de lokalize kodon 12 bölgesinde yer aldığı belirlenmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmada elde edilen bulgular, akciğer ve kolorektal kanser kohortlarında saptanan *KRAS* mutasyon prevalansı ve mutasyonel dağılımının mevcut literatür verileriyle genel olarak uyumlu olduğunu, bununla birlikte bazı epidemiyolojik ve demografik özellikler açısından popülasyona özgü farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Akciğer kanseri kohortunda saptanan %13,87’lik *KRAS* mutasyon prevalansı, Batı popülasyonlarında özellikle KHDAK için bildirilen yaklaşık %25–30’luk oranların altında, Asya popülasyonlarında rapor edilen %10–15 aralığıyla(2) ise daha uyumlu görünmektedir(1,3,6). Bununla birlikte, çalışmamızda histolojik alt tip dağılımı ayrı olarak

değerlendirilmediğinden, bu karşılaştırmanın dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Elde edilen bulgular, bölgemizdeki akciğer kanseri olgularında *KRAS* mutasyon sıklığının etnik ve epidemiyolojik faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir(10).

Akciğer kanseri hastalarında cinsiyet dağılımı literatürde popülasyonlara göre değişkenlik göstermektedir. Asya toplumlarında erkek oranı %54,0–65,0, kadın oranı %35,0–46,0; İngiltere’de erkek oranı yaklaşık %55,0, kadın oranı %45,0; Amerika Birleşik Devletleri’nde ise erkek oranı %58,0, kadın oranı %42,0 olarak bildirilmektedir(13).

Türk popülasyonunda gerçekleştirilen önceki çalışmalarda, Ünal ve arkadaşları erkek hasta oranını %85,0, kadın hasta oranını %15,0; (15) Akça ve arkadaşları ise sırasıyla %75,0 ve %25,0 olarak rapor etmiştir(14). Çalışmamızda akciğer kanseri kohortunun %84,52’sinin erkek, %15,48’inin kadın hastalardan oluştuğu saptanmış olup, bu dağılım özellikle Türkiye’den bildirilen önceki verilerle yüksek düzeyde uyumludur.

Uluslararası çalışmalarda, özellikle akciğer adenokarsinomu serilerinde *KRAS* mutasyonlarının kadın hastalarda daha yüksek oranlarda görülebildiği bildirilmiştir (57% kadın vs. 43% erkek)(16).

Türkiye’de gerçekleştirilen önceki çalışmalarda da *KRAS* mutasyon prevalansının erkek hastalarda kadınlara kıyasla numerik olarak daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, oranlar erkeklerde %26,5 ve kadınlarda %19,4 olarak rapor edilmiştir(13).

Çalışmamızda *KRAS* mutasyonu saptanan olguların büyük çoğunluğu erkek hastalardan oluşmakla birlikte, bu durum kohortun erkek ağırlıklı yapısından etkilenmektedir. Cinsiyet grupları kendi içinde değerlendirildiğinde erkeklerde *KRAS* mutasyon prevalansı kadınlara kıyasla numerik olarak daha yüksek bulunmuştur (%15,27’ye karşı %6,25); ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu nedenle gözlenen farklılığın biyolojik bir cinsiyet etkisinden ziyade örneklem dağılımı ve sınırlı kadın hasta sayısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kolorektal kanser grubunda saptanan %43,3’lük mutasyon prevalansı, hem uluslararası literatürde %32-51 aralığındaki verilerle (19,20,21) hem de Türkiye genelinde bildirilen %33,2–47,7 aralığındaki verilerle uyumlu bulunmuştur(17,18).

Cinsiyet grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, *KRAS* mutasyon prevalansı kadınlarda %45,5 erkeklerde ise %42,2 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar kadın hastalarda numerik olarak hafif bir artış gözlenmiş olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Sonuçlarımız, kolorektal kanserde *KRAS* mutasyon sıklığının cinsiyetten bağımsız olarak benzer oranlarda görüldüğünü düşündürmektedir.

Akciğer kanserlerinde mutasyonel spektrumun moleküler dağılımı incelendiğinde, tespit edilen varyantların %88’inin ( $n=38$ ) 12. kodonda (Ekzon 2) kümелendiği görülmüştür. Bu bulgu, *KRAS* mutasyonlarının büyük çoğunluğunun (%80–95) kodon 12 hotspot bölgesinde meydana geldiğini bildiren uluslararası literatürle uyumludur(3,4).

Çalışmamızda mutasyonlar kodon düzeyinde değerlendirilmiş olmakla birlikte, spesifik aminoasit değişikliklerinin ayrıntılı alt tip dağılımı ayrıca analiz edilmemiştir. Bu nedenle, kodon 12 mutasyonlarının yüksek sıklığı hedefe yönelik tedavi potansiyeline işaret etmekle birlikte, Sotorasib ve Adagrasib gibi mutasyon-spesifik ajanlardan doğrudan yararlanabilecek hasta oranı bu çalışma verileriyle kesin olarak belirlenememektedir. Buna rağmen, elde edilen sonuçlar kohortumuzdaki *KRAS* mutasyonel profilin akciğer kanserinde tanımlanmış klasik moleküler patogeneze ile uyumlu olduğunu ve ileri düzey varyant alt tip analizlerinin klinik açıdan önemli ek bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir(5).

Kolorektal kanser kohortunda gerçekleştirilen moleküler analiz sonucunda, *KRAS* mutasyonu saptanan 29 hastanın %86,2’sinde (n=25) mutasyonun 12. kodon bölgesinde lokalize olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, *KRAS* mutasyon havuzunun yaklaşık %80-84’ünün kodon 12’de yoğunlaştığını bildiren Türkiye verileri (17,18) ve uluslararası literatür (yaklaşık %80) ile tutarlılık sergilemektedir(19,20).

Kodon 12 mutasyonlarının yüksek sıklığı kohortumuzun moleküler profilinin kolorektal kanserde tanımlanmış klasik sürücü mutasyon dağılımı ile örtüştüğünü göstermekte; ancak belirli mutasyon alt tiplerine bağlı prognostik farklılıklar veya mutasyon-spesifik hedefe yönelik tedavi olanakları hakkında doğrudan çıkarım yapılmasına olanak vermemektedir. Bununla birlikte, elde edilen veriler *KRAS* mutasyon spektrumunun literatürde bildirilen dağılımı yansıttığını ve ileri düzey varyant alt tip analizlerinin klinik açıdan ek değer sağlayabileceğini düşündürmektedir.

### Sonuç

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, *KRAS* mutasyon prevalansı akciğer kanseri olgularında %13,87, kolorektal kanser olgularında ise %43,3 olarak saptanmıştır.

Her iki tümör grubunda da mutasyonların büyük çoğunluğunun ekzon 2’de yer alan kodon 12 bölgesinde yoğunlaşması, çalışmamızdaki mutasyonel profilin literatürde tanımlanan klasik *KRAS* hotspot dağılımını yansıttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma Türkiye’de akciğer ve kolorektal kanserlerde *KRAS* mutasyon prevalansı ve kodon dağılımına ilişkin güncel ve bölgesel veriler sunmaktadır. *KRAS* mutasyonlarının toplum bazlı dağılımının ortaya konulması, moleküler epidemiyolojinin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve kişiselleştirilmiş onkoloji uygulamalarının geliştirilmesi açısından önemli bir temel oluşturmaktadır. Bununla birlikte, sigara öyküsü, histolojik alt tip, tümör evresi, klinik özellikler, tedavi yanıtı ve spesifik *KRAS* mutasyon alt tiplerinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmaların, mevcut bulguların doğrulanması ve *KRAS* mutasyonlarının klinik, prognostik ve prediktif öneminin daha kapsamlı biçimde ortaya konulması açısından gerekli olduğu düşünülmektedir.

### Kaynakça

1. Akdogan, O., Sutcuoglu, O., Tunali, D., Divrikoglu, D., Gurbuz, A. F., & Kutlu, Y. (2024). Multicenter Real-World Experience from the Turkish Oncology Group: Sotorasib in *KRAS* G12C-Mutated NSCLC. *Eurasian Journal of Medical Investigation*, 8(4), 274.
2. Burns, T. F., Borghaei, H., Ramalingam, S. S., Mok, T. S., & Peters, S. (2020). Targeting *KRAS*-mutant non-small-cell lung cancer: One mutation at a time, with a focus on *KRAS* G12C mutations. *Journal of Clinical Oncology*, 38(35), 4208–4218. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00744>
3. Ilhan, N., Dane, F., Goker, E., Uygun, K., Orhan, B., Okutur, K., Ünek, İ. T., Işıkdoğan, A., Bilici, A., Zengin, N., Alkış, N., Yücel, İ., Odabaş, H., Öksüzoğlu, B. Ö., Doğan, A., Erölmez, H. N., & Gümüş, M. (2025). Regional and gender-based distribution of *KRAS* mutations in metastatic colorectal cancer patients in Turkey: An observational study. *Medicina*, 61(4), 694. <https://doi.org/10.3390/medicina61040694>
4. Sahin, I. H., Saridogan, T., Ayasun, R., Syed, M. P., Gorantla, V., Malhotra, M., Thomas, R., Rhee, J., Zhang, J., Hsu, D., Singhi, A. D., & Saeed, A. (2024). Targeting *KRAS* oncogene for patients with colorectal cancer: A new step toward precision medicine. *JCO Oncology Practice*, 20(10), 1336–1347. <https://doi.org/10.1200/OP.23.00787>
5. *KRAS* mutation subtypes in metastatic non-small cell lung cancer. (2025). *American Journal of Cancer Research*.

6. Eser, M., Hekimoğlu, G., Yazar, M. H., Canbek, S., & Özçelik, M. (2024). *KRAS G12C mutation in NSCLC in a small genetic center: Insights into sotorasib therapy response potential*. *Scientific Reports*, 14, 26581. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75208-4>
7. M. M., Liu, S., Rybkin, I. I., Arbour, K. C., Dilly, J., Zhu, V. W., Johnson, M. L., Heist, R. S., Patil, T., Riely, G. J., & diğerleri. (2021). *Resistance to KRAS G12C inhibitors in non-small-cell lung cancer*. *Cancer Discovery*, 11(6), 134–145. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0363>
8. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1101-1110. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.001. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34089836.
9. De Langen, A. J., Johnson, M. L., Mazieres, J., Dingemans, A. M. C., Mountzios, G., Pless, M., Wolf, J., Lara, P. N., & diğerleri. (2023). *Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer*. *New England Journal of Medicine*, 388(2), 111–122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213553>
10. Torres-Jiménez J, Espinar JB, de Cabo HB, Berjaga MZ, Esteban-Villarrubia J, Fraile JZ, Paz-Ares L. Targeting KRAS<sup>G12C</sup> in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Standards and Developments. *Drugs*. 2024 May;84(5):527-548. doi: 10.1007/s40265-024-02030-7. Epub 2024 Apr 16. Erratum in: *Drugs*. 2024 May;84(5):619. doi: 10.1007/s40265-024-02044-1. PMID: 38625662.
11. Austin Frisch, Eric Martin, So Yeon Kim, Jonathan W Riess, Triparna Sen, Nagla Karim, KRAS mutasyonlu küçük hücreli olmayan akciğer kanseri: hızla gelişen bir ortamda geçmiş, bugün ve gelecekteki yönler, *The Oncologist*, Cilt 30, Sayı 6, Haziran 2025, oyaf153, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf153>
12. Kavgacı, G., Akiva, I., Özön, Y. H., Berkil, H., Karadayı, H., Dizdar, Ö., & Yalçın, S. (2025). Evaluation of KRAS and NRAS mutations in metastatic colorectal cancer: An 8-year study of 10,754 patients in Turkey. *Molecular Oncology*, 19(10), 2967–2977. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.70042>
13. Aydın, D., Yılmaz, A., Kaya, N., Bayram, F., Doğan, A. G., Kılıç, E. R., Taştepe, O., Ernam, L., & Haydaroğlu, A. (2018). The frequency of EGFR and KRAS mutations in the Turkish population with non-small cell lung cancer and their response to erlotinib therapy. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 21(2), 21–26. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2018-0022>
14. Akca H, Demiray A, Yaren A, Bir F, Koseler A, Iwakawa R. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde EGFR mutasyonlarının saptanmasında serum DNA'sı ve piroz dizilemesinin faydası. *Cancer Genet*. 2013;206(6):73–80 doi:10.1016/j.cancergen.2013.01.005
15. Ünal OU, Öztıp I, Calibasi G, Baskin Y, Koca D, Demir N. Batı Türkiye'de küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında epidermal büyüme faktörü reseptörü gen mutasyonları ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(6):3705–3709. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3705
16. Judd J, Abdel Karim N, Khan H, Naqash AR, Baca Y, Xiu J, VanderWalde AM, Mamdani H, Raez LE, Nagasaka M, Pai SG, Socinski MA, Nieva JJ, Kim C, Wozniak AJ, Ikpeazu C, de Lima Lopes G Jr, Spira AI, Korn WM, Kim ES, Liu SV, Borghaei H. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2021 Dec;20(12):2577-2584. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0201. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34518295; PMCID: PMC9662933.
17. Kavgacı G, Akiva I, Ozon YH, Berkil H, Karadayi H, Dizdar O, Yalcin S. Evaluation of KRAS and NRAS mutations in metastatic colorectal cancer: an 8-year study of 10 754

patients in Turkey. *Mol Oncol*. 2025 Oct;19(10):2967-2977. doi: 10.1002/1878-0261.70042. Epub 2025 May 23. PMID: 40411151; PMCID: PMC12515694.

18. Selçukbiricik, F., Erdamar, S., Özkurt, C.U., Molinas Mandel, N., Demirelli, F., Özgüroğlu, M., ... ve Serdengeçti, S. (2013). Metastatik kolorektal kanserde biyobelirteç olarak K-RAS ve B-RAF mutasyonlarının rolü. *J BUON* , 18 (1), 116-123.

19 Serebriiskii, I. G., Connelly, C., Frampton, G., Newberg, J., Cooke, M., Miller, V., ... & Meyer, J. E. (2019). Yaşlı ve genç hastalarda kolon ve rektum kanserlerinde RAS mutasyonlarının kapsamlı karakterizasyonu. *Nature communications* , 10 (1), 3722.

20. COSMIC Kanserdeki Somatik Mutasyonlar Kataloğu 2024. Şu adresten erişilebilir: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>

21. Kanser Genomik Çalışmaları için cBioPortal 2024. Şu adresten erişilebilir: <https://www.cbioportal.org/>

22. Baskin, Y., Calibasi, G., Amirfallah, A., Dagdeviren, Y. K., Canda, A. E., Sarioglu, S., ... & Yilmaz, U. (2014). Bir grup Türk kolorektal kanser hastasında KRAS ve BRAF mutasyon sıklıkları. *Translational Cancer Research* , 3 (2).

**S-22 İnfantil Karaciğer Yetmezliği Sendromu Tip 1’De Novel Bir Lars1 Varyantının Patojenik Rolünü Destekleyen Yapısal ve Dinamik Karakterizasyonu**

Güzin Tunca Alparslan<sup>1</sup>, İsmihan Merve Tekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi

<sup>2</sup> Özel Genoks Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Sitozolik lösil-tRNA sentetazı kodlayan LARS1 genindeki varyantlar; karaciğer fonksiyon bozukluğu, gelişimsel gecikme ve nörolojik tutulum ile karakterize nadir, otozomal resesif bir hastalık olan infantil karaciğer yetmezliği sendromu tip 1 (ILFS1) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, missense varyantların LARS1 fonksiyonunu hangi moleküler mekanizmalar aracılığıyla etkilediği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, ILFS1 ile uyumlu klinik bulgular gösteren bir hastada novel bir homozigot missense varyant olan c.2381A>G (p.Asp794Gly, D794G) tanımlanmıştır. Varyantın aile içinde hastalık fenotipi ile segregasyon gösterdiği ve popülasyon veri tabanlarında son derece nadir olduğu belirlenmiştir. In silico tahmin araçları varyantın zararlı bir etkiye sahip olabileceğini göstermiş ve varyant ilk olarak ACMG/AMP kriterlerine göre belirsiz klinik öneme sahip varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. Olası fonksiyonel etkisini araştırmak amacıyla, wildtype LARS1, hastadan elde edilen D794G varyantı ve ClinVar’da patojenik olarak bildirilmiş p.Tyr835Cys (Y835C) varyantı için karşılaştırmalı moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Yapısal analizler, Asp794’ün antikodon bağlanma domaini içinde, Tyr835 ile hidrojen bağı da dahil olmak üzere stabilize edici etkileşimlere katkı sağladığını göstermiştir. Glisin ile yer değiştirme (D794G) bu etkileşimleri bozmuş ve lokal esneklikte artışa yol açmıştır. Benzer şekilde RMSF, RMSD, jirasyon yarıçapı ve temel bileşen analizi sonuçları, mutant proteinde artmış konformasyonel değişkenlik ve azalmış yapısal stabilite olduğunu göstermiştir. Dikkat çekici biçimde, D794G varyantının dinamik davranışı bilinen patojenik varyant Y835C ile benzerlik göstermiştir. Bu bulgular, antikodon bağlanma domainindeki değişikliklerin LARS1 fonksiyonunu nasıl bozabileceğine dair mekanistik bir bakış sunmaktadır. Klinik, genetik ve yapısal kanıtların birlikte değerlendirilmesi, D794G varyantının olası patojenik niteliğini desteklemekte ve LARS1 ilişkili hastalıklarda genotip–yapı–fonksiyon ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Moleküler dinamik simülasyonlardan elde edilen fonksiyonel kanıtların (PS3), fenotip–genotip uyumu ve segregasyon verileriyle entegrasyonu, daha önce VUS olarak sınıflandırılan bu varyantın güncel ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak yeniden sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Missense Varyasyon, Moleküler Dinamik Simülasyonları, İnfantil Karaciğer Yetmezliği Sendromu Tip 1

**S-23 Erişkin Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda Kemik İliği Mikroçevresine Etkili Uzun Kodlamayan Rna Uca1 Düzeylerinin Araştırılması**

Bengüsu Eren<sup>1</sup>, Ebru Göncü<sup>1</sup>, Onur Kırkızlar<sup>1</sup>, Hakan Gürkan<sup>1</sup>, Tuğcan Alp Kırkızlar<sup>1</sup>, Elif Gülsüm Ümit<sup>1</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>1</sup>, Jülide Tozkır<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi

Akut Miyeloid Lösemi (AML), kemik iliğinde olgunlaşmamış blast hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde birikmesi ile karakterize edilen ve yetişkinlerde en sık rastlanan lösemi türüdür. Hastalığın klinik seyrini ve prognozunu hastanın yaşı, genetik varyasyonlar ve sitogenetik profiller belirlemektedir. Bu bağlamda, moleküler düzeydeki düzenleyici mekanizmaların anlaşılması hastalığın patogeneze ışık tutmaktadır. Uzun kodlamayan RNA’lar (lncRNA), 200 nükleotitten uzun ve protein kodlamayan RNA molekülleri olup, transkripsiyonel, translasyonel ve post-translasyonel düzeylerde hücresel süreçleri düzenleyerek hücre farklılaşması, metabolizma ve kanser gelişiminde kritik roller oynamaktadırlar. Ürotelyal karsinomla ilişkili 1 (UCA1), farklı kanser türlerinde mikroRNA’lar (miRNA) ile etkileşerek onları süngerleme yoluyla susturan ve böylece hücre proliferasyonu, invazyon, metastaz ve ilaç direnç mekanizmalarını düzenleyen önemli bir lncRNA molekülüdür. Ayrıca çeşitli malignitelerde tümör progresyonunu destekleyen onkogenik bir lncRNA olarak işlev görmektedir ve mevcut kanser çalışmalarında prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. AML’de ise UCA1’in rolü literatürde farklılık göstermekle birlikte, hastalığın patogenezinde önemli bir moleküler regülatör olarak işlev görmesi, aynı zamanda potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Yaptığımız çalışmada, AML’de UCA1’in ekspresyon düzeyini yeni tanı almış ve tedavi görmemiş AML hastalarında araştırdık. UCA1 ekspresyonu 33 yeni tanı AML hastasında ve 38 sağlıklı kontrolde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile belirlendi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı kullanıldı. Örnekler nonparametrik dağılım gösterdiğinden Mann-Whitney U testi uygulandı ( $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi). AML kemik iliği ve periferik kan örnekleri arasında UCA1 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmadığından, AML kemik iliği verileri sağlıklı kontrol periferik kan verileri ile karşılaştırılabilir. Bu karşılaştırma sonucunda AML kemik iliği örneklerinde UCA1 ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0,007$ ). AML periferik kan örneklerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ( $p = 0,009$ ). Spearman korelasyon analizine göre AML kemik iliği örneklerinde UCA1 ekspresyonu lökositler, bazofiller ve monositler ile anlamlı korelasyon gösterirken, periferik kan örneklerinde lökositler, bazofiller, eozinofiller, monositler ve nötrofiller ile anlamlı korelasyon görüldü. AML hastalarında en sık görülen gen mutasyonları NPM1 (%42,4), FLT3 (%27,3) ve DNMT3A (%21,1) olup bu mutasyonların varlığı ile UCA1 ekspresyonu arasında anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak, UCA1’in yeni tanı almış ve tedavi başlanmamış AML hastalarında yüksek ekspresyonu, bu molekülün prognostik biyobelirteç potansiyelinin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Uzun kodlamayan RNA, UCA1, Akut Miyeloid Lösemi

**S-24 Yeni Tanı Almış Aml Hastalarında Mir-490-3P, Kolon Kanseri İle İlişkili Transkript-1 (Ccat1), Hox Transkript Antisens İntergenik Rna (Hotair) ve H19 Kodlanmayan Rna'larının İfade Düzeylerinin İncelenmesi**

Ebru Göncü<sup>1</sup>, Mine Ünlü<sup>2</sup>, Onur Kırkızlar<sup>2</sup>, Hakan Gürkan<sup>2</sup>, Tuğcan Alp Kırkızlar<sup>2</sup>, Elif Gülsüm Ümit<sup>2</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>2</sup>, Jülide Tozkır<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi

Klonal hematopoietik hücrelerin çeşitli genetik anomaliler kazanarak kontrolsüz çoğalmasıyla ortaya çıkan akut miyeloid lösemi (AML), yetişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür. Güncellenen tanı ve tedavi kılavuzlarında AML'nin oluşumunda genetik anomalilerin önemi ortaya konmuştur. Genomumuzun büyük kısmı, uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) ve mikroRNA'lar (miRNA) gibi kodlanmayan RNA'lardan (ncRNA) oluşmaktadır. AML'de miRNA'ların ve lncRNA'ların rolü halen belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada c-Myc ile ilişkili olarak AML mekanizmalarında rolü olabileceği düşünülen lncRNA'lardan CCAT1, HOTAIR ve H19'un ifadesi araştırılmış ve CCAT1 ile ilişki olduğu gösterilen miR-490-3p'nin ifadesi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, 18 yaş üstü, yeni tanı almış ve tedavi başlanmamış 26 AML hastasından hem periferik kan (PK) hem de kemik iliği (Kİ) örnekleri alınmıştır. Ayrıca 18 yaş üstü 26 sağlıklı gönüllünün PK örnekleri dahil edilmiştir. Alınan örneklerden RNA izolasyonu yapılmış ve ardından cDNA elde edilmiştir. CCAT1, HOTAIR, H19 ve miR-490-3p'nin ifadeleri gerçek zamanlı PCR yöntemiyle ölçülerek ifade düzeyleri ortaya konmuştur. Elde ettiğimiz veriler normallik testinde parametrik olarak dağılmadığından nonparametrik analizlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde çıkan sonuçlar için anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Ayrıca değişkenler arası korelasyonlar Spearman analizi yöntemiyle hesaplanmıştır. Yapılan literatür incelemesinde, AML'de incelediğimiz bu parametreler için PK ve Kİ düzeyleri arasında ifade farklılığına dair bilgi bulunamadığından, ilk olarak hastaların PK ve Kİ ifade düzeyleri karşılaştırılmıştır. AML hastalarında CCAT1, HOTAIR, H19 ve miR-490-3p'nin PK ve Kİ ifade düzeyleri arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bu nedenle, hastaların Kİ örnekleri sağlıklı kontrol grubunun PK örnekleriyle karşılaştırılmıştır. AML Kİ grubunda HOTAIR, H19 ve miR-490-3p düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). CCAT1'in ifadesi AML Kİ grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). AML PK grubunda sağlıklı kontrole kıyasla H19 ve miR-490-3p ifadesi artmıştır ( $p < 0,05$ ). HOTAIR ve CCAT1 için sağlıklı kontrol ile AML PK grupları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Ayrıca CCAT1, HOTAIR, H19 ve miR-490-3p arasında pozitif yönlü korelasyon mevcuttur. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde, CCAT1, HOTAIR, H19 ve miR-490-3p'nin AML grubunda onkogenik mekanizmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu ncRNA'ların AML'deki rolünün daha iyi anlaşılması ve olası tanısal biyobelirteçler olarak değerlendirilebilmesi için hasta alt gruplarını içeren daha geniş popülasyonlarda fonksiyonel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Miyeloid Lösemi, AML, Mikro RNA, Uzun Kodlanmayan RNA, miR-490-3p, HOTAIR, CCAT1, H19

**S-25 19P13.3 Duplikasyonu ve 17Q25.3 Delesyonunu İçeren Rekürren Kromozomal Kopya Sayısı Değişikliklerinin Parental Orijinin Belirlenmesi ve İnsidental Beta-Talasemi Taşıyıcılığı Saptanmasıyla Genetik Danışmanın Genişletilmesi**

Zeynep Nergiz Sarıççek<sup>1</sup>, Büşranur Çavdarlı<sup>2</sup>, Esra Şükran Çakar<sup>1</sup>, Cavidan Nur Semerci Gündüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara,Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,tıbbi Genetik Kliniği-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,Ankara,Türkiye

**AMAÇ:** Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerin dengesiz segregasyon ürünü oluşturma riski, postnatal ve prenatal entegre genetik yönetim gerektirmektedir. Bu sunumda, maternal dengeli resiprokal translokasyondan kaynaklanan 19p13.3 duplikasyonu (3.4 Mb) ve 17q25.3 delesyonunu (1.1 Mb) içeren dengesiz yeniden düzenlenmenin iki kardeşte yinelenmesi, her iki olgudaki fenotipik bulguların karşılaştırılması ve parental kaynağının subtelomerik FISH ile aydınlatılması aktarılmaktadır. **OLGU:** Birinci olgu, 27 yaş G5Y1A3P1 annenin 4. Gebeliğinden doğan, primer mikrosefali (Baş Çevresi -4.89 SDS), IUGR (37. haftada 1500 gr), dismorfik yüz, hipertelorizm, hipospadias, umbilikal herni ve perimembranoz VSD ile izlenen 2,5 yaşında erkek çocuktur. Postnatal kromozomal mikrodizin analizi 19p13.3'te 3.4 Mb duplikasyon ve 17q25.3'te 1.1 Mb delesyon saptamış; her iki kopya sayısı değişikliği olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. İkinci olgu, birinci çocuğun annesinin bize bir sonraki başvurusundaki mevcut gebeliğidir. Amniyosentez (23+2. hafta) materyalinden yapılan prenatal mikrodizin analizi, fetüste birinci kardeşle özdeş genomik dengesizliği (19p13.3 x3, 17q25.3 x1) ortaya koymuştur. Fetal ekokardiyografide inlet tipi VSD, persistan sol superior vena kava ve geniş koroner sinus saptanmış; aortik koarktasyon ekarte edilememiştir. Subtelomerik FISH analizi annenin periferik kanında der(17) ve der(19) yapısını doğrulayarak maternal dengeli resiprokal translokasyonun dengesiz ürünlerin kaynağı olduğunu desteklemiştir. Öte yandan, annenin HBB c.92+1G>A ve eşinin HBB c.93-21G>A varyantlarını taşıdığıının saptanması, aileye yönelik genetik danışmanlığın kapsamını genişletmiştir. Tüm bu bulgular ışığında aile ile yapılan kapsamlı genetik danışmanlık görüşmesinin ardından terminasyon kararı alınmış; gebelik 26+2. haftada sonlandırılmıştır. **SONUÇ:** Bu vaka, maternal dengeli resiprokal translokasyonun aynı ailede rekürren özdeş dengesiz segregasyon ürünü oluşturabildiğini göstermektedir. 19p13.3 duplikasyonu IUGR, mikrosefali ve gelişme geriliğiyle karakterize mikroduplikasyon sendromuyla uyumlu olup PIAS4, NFIC ve MAP2K2 aday genler arasındadır. 17q25.3 delesyon bölgesi kardiyovasküler malformasyonlarla ilişkilendirilmiş; RAC3, ARHGDIA, MAFG ve CSNK1D yüksek öncelikli kardiyak aday genler olarak belirlenmiştir. Her iki kardeşte kardiyovasküler tutulum, 17q25.3 delesyon lokusunun kardiyak penetransını desteklemektedir. Postnatal ve prenatal mikrodizin verilerinin subtelomerik FISH ile desteklenmesi maternal kaynağı kesin olarak ortaya koymuş; sonraki gebelikler için PGT-SR ve ek beta-talasemi riskinin birlikte yönetilmesi gerektiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** dengesiz translokasyon, kromozomal mikrodizin, subtelomerik FISH, prenatal tanı,genetik danışma, PGT-SR

## **S-26 Premutasyon/tam Mutasyon Mozaikliği ile Prezente Olan Fragile X Sendromu: Klinik ve Tanısal Çıkarımlar**

Yüksel Karadağ<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet Ceylan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

<sup>2</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Giriş: Fragile X Sendromu (FXS), X kromozomunda yer alan FMR1 genindeki CGG trinükleotid tekrar artışına bağlı gelişen, kalıtsal entelektüel yetersizliğin başlıca nedenlerinden biri olan nörogelişimsel bir hastalıktır. Premutasyon/tam mutasyon (PM/FM) mozaikliği, FMRP ekspresyonunun kısmen korunmasına yol açarak klinik fenotipte belirgin heterojeniteye neden olmakta ve tanısal değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Olgu sunumu: On yaşında erkek hasta; gelişimsel gecikme, konuşma bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemler ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede uzun yüz yapısı, epikantus, almond-shaped eyes, makrotia ve retrognati saptandı. Kromozom analizi ve kromozomal mikroarray analizi normal bulundu; klinik ekzom dizilemede kliniği açıklayan patojenik varyant saptanmadı. Klinik şüphe üzerine istenen FMR1 CGG fragman analizinde periferik kanda 86 ve >200 CGG tekrarı (premutasyon ve tam mutasyon alleli birlikte) saptanarak PM/FM size mozaikliği gösterildi. Bukkal mukoza örneğinde ise 99 CGG tekrarı saptanarak dokuya özgü mozaiklik ortaya kondu. Segregasyon analizinde annede 69 CGG tekrarı (premutasyon taşıyıcısı), ağabeyinde ise 86 CGG tekrarı saptanarak aile içi CGG tekrar artışı desteklendi. Tartışma: Bu olgu, FMR1 PM/FM mozaikliğine bağlı gelişen klinik heterojenliği ve atipik prezentasyonu vurgulamaktadır. PM/FM mozaikliği daha hafif ve değişken bir fenotipe neden olabilmekte; bu durum tanı sürecini güçleştirmektedir. Standart genetik testlerin negatif kaldığı, dismorfik bulgular ve nörogelişimsel gelişme geriliği ile başvuran erkek hastalarda mozaik FXS ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı ve FMR1 CGG fragman analizi planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Fragile X Sendromu; FMR1 mozaikliği; CGG tekrar artışı

**S-27 Nörogelişimsel Gerilik ve İskelet Displazisi Bulunan Bir Olguda Dual Fenotip Açısından Değerlendirme: Olgu Sunumu**

Asibe Türkkan Ünal<sup>1</sup>, Gönül Büyükyılmaz<sup>2</sup>, Didem Ardıçlı<sup>2</sup>, Büşranur Çavdarlı<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Nörogelişimsel Gerilik ve İskelet Displazisi Bulunan Bir Olguda Dual Fenotip Açısından Değerlendirme: Olgu Sunumu Giriş ve Amaç: Spondilokostal dizostozis (SCDO), vertebrada çoklu segmentasyon kusurları ve kosta anomalileri ile karakterize nadir bir iskelet displazisidir. DLL3 geni başta olmak üzere birçok farklı gen ile ilişkisi görülmektedir. Hastalık, somitogenez ve Notch sinyal yolağında rol oynayan başta DLL3 olmak üzere çeşitli genlerdeki işlev kayıpları sonucu vertebral segmentasyon döngüsünün bozulması ve anormal vertebra pozisyonları ile ortaya çıkar. Klinikte hastalar çoğunlukla vertebral anomaliler ve göğüs deformiteleri ile başvurmaktadır. Bizim hastamız da benzer klinik durum ile başvurmuştur. Bu sunumda, SCDO kliniğine eşlik eden ve klasik fenotip ile açıklanamayan nörogelişimsel bulguları nedeniyle dual etiyoji saptanan bir olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır. Olgu Sunumu: 9 yaşında kız hasta tarafımıza iskelet displazileri, boy kısalığı, zihinsel yetersizlik ve epileptik nöbetler nedeni ile yönlendirilmiştir. Özgeçmişinde nöromotor gelişim basamaklarında gerilik öyküsü mevcuttur; anne-baba arasında akraba evliliği yoktur. Fizik muayenesinde; hastanın dismorfik yüz görünümünün yanı sıra, boy kısalığı (Persentil: 2,5, SDS: -1,96), belirgin skolyoz ve pektus karinatum bulguları mevcuttur. Yapılan tetkikler sonucunda; ekokardiyografide sekundum ASD, tüm vücut radyolojik görüntülemesinde ise segmentasyon-füzyon anomalilerine ait görünüm, hemivertebra ve sakral agenezi tespit edilmiştir. Olguda etiyojiye yönelik yapılan karyotip analizi normal sonuçlanmıştır. Kromozomal mikroarray (CMA) analizinde 3p14.1 bölgesinde PRICKLE2 genini kapsayan 190 kb büyüklüğünde heterozigot delesyon saptanmıştır. (VUS). Klinik ekzom sekanslama (CES) analizinde ise DLL3 geninde c.1244G>A (p.Cys415Tyr) homozigot varyantı (VUS/LP) belirlenmiştir. Segregasyon analizi için aile çalışması planlanmıştır. Tartışma ve Sonuç: Literatür ile karşılaştırıldığında, olguda saptanan DLL3 homozigot varyantı, SCDO ile uyumlu olup hastanın iskelet displazisi bulgularını tam olarak açıklamaktadır. Ancak klasik SCDO fenotipinde nörogelişimsel bulgular beklenmemektedir. CMA ile saptanan PRICKLE2 geni delesyonlarının, işlev kaybı (LOF) mekanizmasıyla epilepsi ve mental retardasyon kliniğinden sorumlu olduğu literatürde bildirilmektedir. Bu doğrultuda, olgumuzdaki nörogelişimsel tablonun PRICKLE2 delesyonuna bağlı geliştiği ve hastanın "dual fenotip" sergilediği düşünülmüştür. Sonuç olarak, genotip-fenotip uyumsuzluğu izlenen karmaşık olgularda, iki farklı genetik etkenin bir arada bulunabileceği (dual patoloji) her zaman akılda tutulmalıdır. **Anahtar Kelimeler:** Dual Fenotip, Spondilokostal Dizostozis, DLL3, PRICKLE2, Epilepsi.

**S-28 Six3 Varyantları ile İlişkili Prenatal Saptanan Alobar Holoprozoensefali: İki Olgu Sunumu ve Gonozomal Mozaizm Prezantasyonu**

Burak Emiroğlu<sup>1</sup>, Büşranur Çavdarlı<sup>2</sup>, Ahmet Cevdet Ceylan<sup>2</sup>, Cavidan Nur Semerci Gündüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği - Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Giriş ve Amaç:** Holoprozoensefali (HPE), ön beynin iki hemisfere ayrışamaması ile karakterize, nadir görülen ancak ağır seyirli bir nöromigrasyonel anomalidir. Etiyolojisinde aneuploidiler, monogenik nedenler ve Sonic Hedgehog (SHH) sinyal yolağı bozuklukları yer almaktadır. SIX3, prechordal plate ve anterior nöral plakada SHH sentezini baskılayan bir homeobox transkripsiyon faktörüdür; SIX3 işlev kaybı varyantları, alobar HPE ile ilişkili önemli bir monogenik neden olarak bilinmektedir. Bu sunumda, SIX3 varyantı ile açıklanan iki olgu ve dikkat çekici bir gonozomal mozaizm bulgusu aktarılmaktadır. Olgular: Birinci olgu, 21 yaşında, uzak akraba evliliği öyküsü olan anne, 17+2. gebelik haftasında çoklu kraniofasial ve SSS anomalileri nedeniyle prenatal genetik değerlendirmeye yönlendirildi. USG'de alobar HPE, bilateral yarık dudak-damak ve arrhinia saptandı. Amniyosentez materyalinden yapılan klinik ekzon sekanslama (CES) sonucunda SIX3 geninde c.568A>T; p.K190\* heterozigot varyant (LP) tespit edildi. Fetal prognozun ağırlığı nedeniyle 18. haftada tıbbi terminasyon uygulandı. İkinci olgu, 20 yaşında annenin ilk bebeği, postnatal 5. günde nöbet, dismorfik yüz, O2 desatürasyonu ve beslenme güçlüğü nedeniyle konsülte edildi. Muayenede makrosefali, alobar HPE, bilateral yarık dudak-damak, arrhinia, hipotelorizm ve spastisite saptandı. Ailede benzer fenotipin ağırlıklı olduğu pedigrî analizi dikkat çekiciydi. Whole ekzom sekanslama (WES) ile SIX3 geninde c.496C>T; p.Q166\* heterozigot varyant (LP) belirlendi. Annenin ikinci gebeliğinde de 16. haftada HPE saptanması üzerine yapılan aile çalışmasında babada gonozomal mozaizm düşündürülen bulgular tespit edildi; bu bulgu, ailede varyantın de-novo olmadığını ortaya koydu. Sonuç: Bu olgular, SIX3 varyantlarının Sonic Hedgehog sinyal yolağı üzerindeki kritik rolünü ve ağır fetal fenotiplerle ilişkisini vurgulamaktadır. Gonozomal mozaizm tespiti, HPE olgularında görünürde negatif ebeveyn test sonuçlarının yeniden tekrarlama riskini dışlamadığını; kapsamlı aile çalışması ve yüksek duyarlılıklı sekanslama yöntemlerinin önemini göstermektedir. Aileye sunulacak genetik danışmanlıkta preimplantasyon genetik test (PGT) seçeneği önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Holoprozoensefali, SIX3, Gonozomal Mozaizm, Prenatal Tanı, Sonic Hedgehog Sinyal Yolağı, Arrhinia

**S-29 Nail-Patella Sendromunda Klinik ve Moleküler Bulgular: Üç Ailelik Olgu Serisi**

İrem Fikriye Akbolat Sakar<sup>1</sup>, Kadir Işık<sup>1</sup>, Evrim Efe<sup>1</sup>, Şirin Sedef Baş<sup>1</sup>, Nursel H Elçioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

NAIL-PATELLA SENDROMUNDA KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULAR: ÜÇ AİLELİK OLGU SERİSİ Amaç Nail-Patella sendromu (NPS; OMIM:161200), LMX1B genindeki patojenik varyantlar ile ilişkili, otozomal dominant kalıtılan nadir bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık; tırnak anomalileri, patella hipoplazisi/aplazisi, dirsek anomalileri ve iliak horn oluşumları ile karakterizedir. Klinik bulgular açısından belirgin inter- ve intrafamilial değişkenlik görülebilmektedir. Bu çalışmada üç farklı aileye ait Nail-Patella sendromlu olguların klinik, radyolojik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlandı. Yöntem Çocuk genetik polikliniğinde izlenen ve moleküler olarak doğrulanmış Nail-Patella sendromlu 5 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, klinik bulgular, radyolojik incelemeler, böbrek ve göz değerlendirmeleri ile genetik analiz sonuçları incelendi. Bulgular Çalışmaya üç farklı aileden 6 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 3-36 yıl arasında değişmekteydi. Tüm olgularda tırnak hipoplazisi/distrofisi ve patella aplazisi mevcuttu. Dört olguda bilateral simetrik iliak horn saptandı. Başlıca başvuru yakınmaları yürüme bozukluğu, alt ekstremitte anomalileri ve tırnak hipoplazisiydi. Tüm ailelerde farklı LMX1B patojenik varyantları tespit edildi. İki ailede üç kuşak boyunca otozomal dominant kalıtım gözlenirken, bir olguda de novo LMX1B varyantı saptandı. Aynı ailedeki 3 birey arasında erkek çocukta pitozis ve işitme kaybı, kız çocukta işitme kaybı varken babalarının göz ve işitme problemi yoktu. Klinik şiddet bireyler arasında belirgin farklılık göstermekteydi. Bir olguda pes ekinovarus deformitesi ve patolojik boy kısalığı, diğer olguda bilateral kalça çıkığı, skolyoz ve iris kolobomu mevcuttu. Hastaların hiçbirinde nefropati veya proteinüri saptanmadı. Böbrek tutulumunun olmamasına rağmen belirgin iskelet sistemi bulguları dikkat çekiciydi. İşitme kaybı toplamda üç olguda izlendi. Sonuç Nail-Patella sendromunda aynı aile içinde dahi belirgin fenotipik değişkenlik görülebilmektedir. Özellikle tırnak anomalileri ve patella yokluğu olan hastalarda iliak horn varlığı tanı açısından oldukça yol göstericidir. Çocukluk çağında iliak horn bulguları daha silik olabileceğinden dikkatli radyolojik değerlendirme önem taşımaktadır. Renal tutulum saptanmamış olsa da tüm hastalarda uzun dönem nefrolojik ve oftalmolojik takip önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Nail-Patella sendromu, LMX1B, iliak horn, patella aplazisi, tırnak hipoplazisi

### **S-30 Ehlers-Danlos Spektrumunda Chst14 İlişkili Dunder Sendromu İçin Sendrom Farkındalıklı Adaptif Varyant Önceliklendirme Yaklaşımı**

Mustafa Tarık Alay<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Etlik City Hospital

Giriş: Ehlers-Danlos sendromları (EDS), klinik ve genetik açıdan heterojen kalıtsal bağ dokusu hastalıklarıdır. CHST14 ilişkili muskulo-kontraktürel EDS, diğer adıyla Dunder sendromu veya addukte başparmak-çarpık ayak sendromu, dermatan sülfat biyosentezindeki bozulma ile ilişkilidir. Kraniofasiyal dismorfizm, ince/transparan deri, distal artrogripozis, addukte başparmaklar, çarpık ayak, eklem instabilitesi, koagülopati ve değişken visseral tutulum görülebilir. Hastalığın nadirliği ve fenotipik çeşitliliği, özellikle missense ve belirsiz anlamlı varyantların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu çalışmada, Alay ve ark. (2025) tarafından tanımlanan adaptif oylama sınıflandırıcısı stratejisine dayanan EDS-AC Framework, CHST14 ilişkili Dunder sendromu özelinde sendrom farkındalıklı varyant yorumlama modeli olarak değerlendirilmiştir. Yöntem: Toplam 63.889 EDS ilişkili varyant, VEP/dbNSFP kaynaklı in silico patojenite skorları ile harmonize edildi. ClinVar sınıflamaları sadeleştirilerek patojenik/olası patojenik varyantlar LP, benign/olası benign varyantlar LB olarak gruplandı; belirsiz veya çelişkili varyantlar adaptif önceliklendirme için ayrıldı. Analitik süreçte veri temizleme, eğitim-test ayrımı, eksik veri işlemleri, standardizasyon, redundant sinyallerin azaltılması, özellik seçimi ve çapraz doğrulamalı denetimli modelleme uygulandı. Çok sayıda in silico skor ailesi taranarak temsilci prediktörlere indirgenmiş ve adaptif sınıflandırıcı katmanına aktarılmıştır. Bulgular: Denetimli analiz seti 55.318 ikili etiketli varyanttan oluştu; bunların 32.311'i LP, 23.007'si LB idi. Ayrıca 8.571 belirsiz/ikili olmayan varyant adaptif önceliklendirme için ayrıldı. Yetmiş sekiz aday in silico skor kolonu 37 temsilci prediktör ailesine indirgenmiş, özellik seçimi sonrası 28 özellik modellemeye dahil edilmiştir. Tekil araçlar arasında ClinPred en güçlü temel karşılaştırma performansını göstermiştir. Denetimli model karşılaştırmasında en yüksek başarı xgbTree ile elde edilmiş; held-out test setinde ROC-AUC 0,9961, PR-AUC 0,9971, balanced accuracy 0,9751 ve F1 skoru 0,9794 bulunmuştur. En yakın rakip gbm ROC-AUC 0,9955'e ulaşmış, fark 0,00063 olarak hesaplanmıştır. xgbTree, ClinPred'e kıyasla ROC-AUC'de 2,20, balanced accuracy'de 5,07 ve F1'de 4,17 yüzde puanı artış sağlamıştır. CHST14 etiketli missense alt kümesinde 4 LP ve 10 LB varyant tam ayrımla sınıflandırılmış; ROC-AUC, accuracy, balanced accuracy ve F1 skorları 1,000 bulunmuştur. İki belirsiz CHST14 varyantı VOUS++/LP-benzeri ve VOUS—/LB-benzeri olarak önceliklendirilmiştir. Sonuç: EDS-AC Framework, EDS ilişkili missense varyantların sendrom farkındalıklı önceliklendirilmesi için tekrarlanabilir bir hesaplamalı yaklaşım sunmaktadır. Denetimli patojenite modellemesi, adaptif belirsizlik sınıflandırması ve CHST14 merkezli sendrom bağlamı; varyant triyajı, manuel kürasyon, fonksiyonel doğrulama ve nadir EDS alt tiplerinde klinik geçerlilik çalışmaları için destekleyici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ehlers-Danlos sendromu; Dunder sendromu; CHST14; missense varyant; adaptif sınıflandırıcı; ClinVar; in silico analiz

### **S-31 Porto-Sinüzoidal Vasküler Hastalıkta (Psvd) Diferansiyel Gen İfade Profilleri ve Protein Etkileşim Ağlarının İncelenmesi**

Özlem Gökçe Ekin<sup>1</sup>, Zülal İstemihan<sup>2</sup>, Seyyid Mehmet Bulut<sup>3</sup>, Dilara Fatma Akın<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad

<sup>2</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Gastroenteroloji Kliniği

<sup>3</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ad

<sup>4</sup> Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ad

**Giriş ve Amaç:** Porto-sinüzoidal vasküler hastalık (PSVD), etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, siroz dışı portal hipertansiyonla karakterize vasküler bir patolojidir. Bu çalışmanın amacı, PSVD hastalarına ait transkriptomik verileri biyoinformatik yöntemlerle analiz ederek hastalıkla ilişkili diferansiyel genleri belirlemek ve bu genlerin fonksiyonel protein etkileşimlerini haritalandırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, NCBI GEO veri tabanından erişilen GSE77627 verisetine ait 14 Normal ve 18 PSVD karaciğer dokusu örneği analiz edilmiştir. R/Bioconductor platformunda limma paketi kullanılarak diferansiyel gen ekspresyon analizi (DEG) yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık eşiği  $\text{adj.P} < 0.05$  ve  $|\log\text{FC}| > 1$  olarak belirlenmiştir. Belirlenen genlerin protein düzeyindeki etkileşimleri STRING (v11.5) veri tabanı üzerinden, minimum 0.700 güven skoru ile modellenmiştir. Aday biyobelirteçlerin tanısal başarısı ROC analizi, 1000 iterasyonlu Permütasyon Testi ve Bootstrap (%95 CI) yöntemi ile valide edilmiştir. **Bulgular:** Diferansiyel ifade analizi sonucunda PSVD grubunda, koagülasyon kaskadı ile ilişkili genlerin ifade düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Özellikle A2M ( $\log\text{FC}$ : 3.09,  $\text{adj.P}$ : 2.49e-08), FGA ( $\log\text{FC}$ : 1.82,  $\text{adj.P}$ : 1.26e-07) ve FGB ( $\log\text{FC}$ : 1.83,  $\text{adj.P}$ : 1.60e-03) genleri en yüksek değişim gösteren transkriptler olarak belirlenmiştir. Protein-protein etkileşim (PPI) ağ analizinde, bu gen ürünlerinin F2 (Trombin) ve SERPIND1 ile maksimum güven skoru (999) düzeyinde fiziksel etkileşim kurduğu saptanmıştır. Tanısal validasyon testlerinde; A2M için AUC değeri 0.9722 (%95 CI: 0.89-1.00), FGB için 0.9167 (%95 CI: 0.79-0.99) ve SERPINC1 için 0.8333 (%95 CI: 0.66-0.98) olarak hesaplanmıştır. Permütasyon testi, söz konusu tanısal başarının rastlantısal olmadığını doğrulamıştır ( $p < 0.001$ ). **Sonuç:** Analiz sonuçları, PSVD dokusunda koagülasyon faktörlerini kodlayan genlerin transkripsiyonel düzeyde yukarı regüle olduğunu ve bu gen ürünlerinin F2 (Trombin) merkezli sıkı bir protein etkileşim ağı oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle A2M ve FGB, PSVD'nin sağlıklı doku kontrollerinden ayırt edilmesinde yüksek istatistiksel güce sahip moleküler parametreler olarak valide edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** PSVD, Diferansiyel Gen Ekspresyonu, PPI Ağ Analizi, ROC-AUC, A2M, FGB

**S-32 Primer Mikrosefalide Cdk4/cdk6 Varyantları: Hücre Döngüsü Bozuklukları ve Mitokondri Aracılı Apoptoz**

Yusuf Can Doğan<sup>1</sup>, Esra Işık<sup>1</sup>, Mohammad Faraz Zafeer<sup>2</sup>, Güney Bademci<sup>3</sup>, Memoona Ramzan<sup>2</sup>, Türkan Turkut Tan<sup>4</sup>, Leshon Peart<sup>3</sup>, Mehmet Mert Topaloğlu<sup>1</sup>, Özgür Çoğulu<sup>1</sup>, Nihal Karadaş<sup>5</sup>, Deniz Özalp Kızılay<sup>6</sup>, Damla Gökşen<sup>6</sup>, Cenk Eraslan<sup>7</sup>, Tahir Atik<sup>4</sup>, Duygu Duman<sup>8</sup>, Mustafa Tekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

<sup>2</sup> John P. Hussman Institute For Human Genomics, University Of Miami Miller School Of Medicine, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>3</sup> Dr. John T. Macdonald Foundation Department Of Human Genetics, University Of Miami Miller School Of Medicine, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>7</sup> Ege Üniversite Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>8</sup> Ankara Üniversitesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Amaç:** Mikrosefaliye yol açan genetik nedenleri araştırmak ve CDK4/CDK6 varyantlarının nörogelişimsel bozukluklarla ilişkisini değerlendirmek. **Yöntem:** Akraba olmayan iki ailenin mikrosefali ve gelişimsel gerilik tanılı üç üyesinde yapılan genetik analizlerde CDK4 ve CDK6 genlerinde varyantlar saptandı. Moleküler incelemelere ek olarak, hasta fibroblastlarında hücre döngüsü ilerleyişi, DNA sentezi, mitokondriyal kütle, reaktif oksijen ürünleri üretimi ve apoptoz düzeyleri değerlendirildi. **Bulgular:** Birinci ailede, primer mikrosefali ve pontocerebellar hipoplazi tanılı iki kardeşte CDK4 geninde p.Glu94Argfs\*65 homozigot varyantı bulundu. Bu bireylerin fibroblastlarında CDK4 ekspresyonu kaybolmuş, DNA sentezi %80 oranında azalmıştı. Mutant hücrelerde mitokondriyal kütle ve reaktif oksijen ürünleri artışıyla birlikte apoptozda belirgin artış saptandı. İkinci ailede, mikrosefali, beyin atrofisi, nötroopeni ve over yetmezliği bulunan bir çocukta CDK6 p.Thr154Ile homozigot varyantı tespit edildi. Bu varyantın da hücre döngüsünü bozarak mitokondri kaynaklı apoptozu artırdığı gösterildi. **Sonuç:** CDK4 ve CDK6 varyantları ile ilişkili mikrosefali olguları, hücre döngüsü kusurları ve mitokondriyal adaptasyon arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bu bulgular, kortikal gelişim sırasında proliferasyon bozukluklarının oksidatif metabolizma ve apoptoz yolakları üzerinden nörogelişimsel tablolara yol açabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CDK4, CDK6, mikrosefali, apoptozis

**S-33 A Novel Homozygous Psat1 Variant in A Fetus With Neu-Laxova Syndrome Type 2 Identified By Trio- Exome Sequencing**

Fatih Özdemir<sup>1</sup>, Erhan Parıltay<sup>1</sup>, Esra Arslan Ateş<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad

**Background:** Neu-Laxova syndrome (NLS) is a rare, severe autosomal recessive metabolic disorder caused by biallelic mutations in genes encoding essential enzymes of the L-serine biosynthesis pathway. Pathogenic variants in the PSAT1 gene are specifically linked to Neu-Laxova syndrome type 2. The clinical presentation during the prenatal period typically encompasses severe central nervous system anomalies, distinctive facial features, skin restriction, and major limb deformities. Herein, we report a novel PSAT1 variant identified via trio-whole exome sequencing (trio-WES) in a fetus presenting with multiple prenatal ultrasonographic abnormalities. **Case Presentation:** The case involves a fetus at 22 weeks of gestation, born to a 29-year-old mother and a 33-year-old father who are first-degree cousins. Prenatal ultrasonography revealed ventriculomegaly, a single umbilical artery, external rotation of the left foot, and clenched hands (flexion deformity). For a comprehensive genetic evaluation, conventional chromosome analysis, chromosomal microarray analysis (CMA), and trio-WES were performed. Conventional karyotyping yielded a normal result. CMA identified a 349 kb deletion in the 17q24.3q25.1 region and a 919 kb duplication in the 18q23 region, both of which were classified as variants of uncertain significance (VUS). Subsequently, trio-WES analysis revealed a novel homozygous c.733T>C p.(Cys245Arg) variant in the PSAT1 gene of the fetus, with both parents confirmed as heterozygous carriers. **Discussion:** Biallelic variants in the PSAT1 gene are well-established causes of autosomal recessive Neu-Laxova syndrome. Recent studies have extensively characterized prenatal central nervous system abnormalities and arthrogryposis-like features in PSAT1-related serine biosynthesis defects; the clinical findings in our fetus are highly compatible with this established phenotype. This novel variant was classified as Likely Pathogenic based on its absence in large population databases, strong in silico pathogenicity predictions, confirmed parental heterozygous segregation, and high phenotypic specificity for a monogenic serine biosynthesis defect. The homozygosity of the variant and its perfect correlation with the clinical phenotype further reinforce its pathogenicity. **Conclusion:** This case highlights the definitive diagnostic utility of trio-WES in fetuses presenting with multiple structural anomalies during the prenatal period. Particularly when conventional karyotyping and CMA results are non-diagnostic, trio-WES provides significant clinical value

**Anahtar Kelimeler:** PSAT1, Neu-Laxova Syndrome Type 2, Exome Sequencing

### **S-34 İskelet Displazisi ve Disotonomi Birlikteliğinde Nadir Bir Tanı: Stuve-Wiedemann Sendromu**

Zehra Burcu Yılmaz<sup>1</sup>, Yusuf Can Doğan<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş Stuve-Wiedemann Sendromu (SWS), ilk olarak 1971 yılında tanımlanan, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir iskelet displazisidir(1). Hastalık; uzun kemiklerde eğrilik, metafizer genişleme, epizodik hipertermi, solunum güçlüğü ve infant dönemde yüksek mortaliteye yol açan beslenme problemleri ile karakterizedir(1). Sendroma, LIFR (Leukemia Inhibitory Factor Receptor) genindeki patojenik varyantlar neden olur. Silier nörotrofik faktör reseptör yolağındaki defektlere bağlı gelişen disotonomi bulguları, morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Yöntem Bu çalışmada, belirgin iskelet anomalileri ve disotonomi bulguları ile kliniğimize başvuran, LIFR geninde homozigot yeni varyant saptanarak SWS tanısı alan 18 yaşında bir kadın olgu sunulmuştur. Bulgular On sekiz yaşında kadın hasta; 3 yaşındayken yürüme bozukluğu ve anhidroz (terlememe) şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Perinatal öyküsünde pnömoni nedeniyle 1 ay hastane yatışı dışında özellik olmayan hastanın nöromotor gelişimi yaşına uygundu. İnfantil dönemde SWS için tipik olan ciddi hipertermi, respiratuar distres veya beslenme güçlüğü öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; dismorfik yüz hatları, parmaklar arasında interfalangeal perdeler (web), sağ bacakta kısalık, klinodaktili ve pes cavus saptandı. Genu valgum nedeniyle 12 yaşında opere edilen hastanın preoperatif direkt grafilerinde bilateral uzun kemiklerde eğrilik ve metafizlerde genişleme mevcuttu. Kromozom analizi 46,XX olarak saptanan hastaya, mevcut klinikle Yeni Nesil Dizileme (NGS) tabanlı İskelet Displazisi Paneli çalışıldı. Analiz sonucunda LIFR geninde homozigot c.890T>A (p.Val297Asp) novel missense varyantı tespit edildi. gnomAD veri tabanında bulunmayan ve in-silico analiz araçlarıyla patojenik olarak öngörülen varyant, klinik uyum ve aile segregasyon analizi sonuçları ile birlikte ACMG 2015 kriterlerine göre (PM2, PP1, PP4) "olası patojenik" (class 4) olarak sınıflandırıldı. Sonuç Stuve-Wiedemann Sendromu, otonomik disfonksiyon bileşeni nedeniyle hastaların büyük kısmının infant dönemde kaybedildiği ağır seyirli bir tablodur. LIFR genindeki bazı missense varyantların daha hafif/atipik bir klinik seyir ve uzun sağkalım ile seyredebileceğini düşünülmektedir (3). Burada sunulan olgu ve saptanan yeni missense varyant, SWS'nin genotip-fenotip korelasyonuna ve bilinmeyen klinik spektrumuna önemli bir katkı sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Stuve-Wiedemann Sendromu, disotonomi, iskelet displazisi, LIFR

### S-35 Miyopati Maskesi Altında Bir İskelet Displazisi: *COMP* geni *De Novo* Varyant

Kübra Taşar Ünsaçar<sup>1</sup>, Özgür Çoğulu<sup>1</sup>, Tahir Atık<sup>1</sup>

<sup>1</sup>-Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Giriş

Multiple epifizyel displazi (MED), genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkabilir ve egzersiz sonrası kalça ve/veya diz ağrısı, uzun mesafeli yürüyüşlerde yorgunluk, yürüyüş bozukluğu ile klinik bulgu verebilir. Ağrı ve eklem deformitesi ilerleyerek, özellikle büyük ağırlık taşıyan eklemlerde erken başlangıçlı osteoartrite yol açabilir (1). MED genetik olarak oldukça heterojendir. Bildirilen otozomal dominant MED vakalarının en az %66'sı *COMP* (kıkırdak oligomerik matriks proteini, OMIM 600310), mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (2). *COMP* kolajenlerin birleşmesini katalize eden ve iyi tanımlanmış fibrillerin oluşumunu destekleyen pentamerik bir hücre dışı matriks proteindir (3).

#### Yöntem

Klinik ve radyolojik bulgular hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edilmiştir. Proband, anne ve babadan elde edilen DNA örnekleri Roche Kapa HyperExome kiti kullanılarak MGI platformunda çalışılmıştır. Verilerin biyoinformatik analizi Genomize SEQ Platformunda gerçekleştirilmiştir.

#### Bulgular

Dokuz yaşında erkek hasta kas ağrıları ve bir yaşında başlayan yürüme bozukluğu şikayetiyle başvurdu. Antenatal ve postnatal öyküsü olağan olan hastanın entellektüel ve nöromotor gelişimi normaldi. Uzun süre nöroloji kliniğince takipli olan hastanın kraniyal/spinal görüntülemeleri, kas biyopsisi, EMG ve kreatin kinaz düzeyleri normal saptandı. Spinal muskular atrofi ayırıcı tanısı için yapılmış olan *SMN1* MLPA analizi normal olarak raporlanmıştı. Kliniğimizdeki fizik muayenesinde boy, kilo ve baş çevresi persentilleri yaşıyla uyumlu, yüzünde minör dismorfik bulgular, alt ekstremitelerde atrofi, geniş tabanlı yürüyüşü mevcuttu. Derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde alınmaktaydı. Nöromusküler hastalık ayırımı için yapılan yapılan Trio-WES analizinde multiple epifizyel displazi 1 ve psödoakondroplaziden sorumlu olan *COMP* geninde (NM\_000095.3) *de novo* heterozigot c.1279 G>C (p.Gly427Arg) varyant belirlendi. Bu varyant ClinVar veri tabanında olası patojenik olarak listelenmiştir. Olgu geriye dönük olarak incelendi ve çekilen kemik surveyinde koksa valga, 1. ve 5. metatars kemiklerinde distal epifizinde fragmente görünümü saptandı. Hastanın iskelet bulguları ile birlikte boyunun normal olması sebebiyle MED1 fenotipi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın yürüyüş bozukluğunun iskelet tutulumundan kaynaklanabileceği düşünüldü.

#### Sonuç

Erken çocukluk döneminde izole yürüme bozukluğu ile başvuran olgularda nöromusküler hastalıkların yanı sıra iskelet displazileri de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Literatürde MED ağır formları erken yaşta ortaya çıkarken, hafif formları ilerleyen dönemde bulgu verebilmektedir. Bu nedenle radyolojik kemik bulgularının yaşla birlikte belirginleşebileceği unutulmamalı; hastalar takiplerinde kemik deformiteleri açısından tekrar değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKÇA

- 1- Briggs M.D., Wright M.J., Mortier G.R. Multiple Epiphyseal Dysplasia, Autosomal Dominant. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors.

GeneReviews [Internet] University of Washington; Seattle, WA, USA: 2003. [(accessed on 3 April 2026)]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1123/> [[Google Scholar](#)]

- 2- Shao J, Zhao S, Yan Z, et al. A novel COMP mutation in a Chinese family with multiple epiphyseal dysplasia. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):115. Published 2020 May 27. doi:10.1186/s12881-020-01040-y
- 3- Mazzotti A, Artioli E, Brizola E, et al. Multiple Osteochondritis Dissecans as Main Manifestation of Multiple Epiphyseal Dysplasia Caused by a Novel Cartilage Oligomeric Matrix Protein Pathogenic Variant: A Clinical Report. *Genes (Basel).* 2024;15(11):1490. Published 2024 Nov 20. doi:10.3390/genes15111490
- 4- Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2002;19(5):465-478. doi:10.1002/humu.10066

### **S-36 Pgap1 Geninde Yeni Bir İntronik Varyantın Fonksiyonel Karakterizasyonu ve Klinik Yorumu**

Mehmet Mert Topaloğlu<sup>1</sup>, Yusuf Can Doğan<sup>2</sup>, İnci Yaprak<sup>3</sup>, Uğur Özbek<sup>3</sup>, Esra Işık<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi / İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi

<sup>3</sup> İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

**Giriş:** Yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte klinik önemi belirsiz varyantların (VUS) saptanma sıklığı artmıştır. Bu varyantların fonksiyonel yöntemlerle değerlendirilmesi, tanısal doğruluğun artırılması ve genetik danışma süreçlerinin iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, PGAP1 geninde saptanan yeni bir intronik varyantın klinik ve fonksiyonel değerlendirme süreci sunulmuştur. **Olgu:** Hipotoni, ağır nörogelişimsel gecikme, konuşma yokluğu, yürüyememe ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle değerlendirilen 14 aylık kız olguda, anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Trio ekzom dizileme (ES) analizinde PGAP1 geninde c.649+5G>A varyantı homozigot olarak saptandı. Varyantın popülasyon veritabanlarında bildirilmemiş olması, in silico analizlerde splice bozucu etki göstermesi ve hastanın fenotipinin PGAP1 ilişkili nörogelişimsel bozukluk (NEDDSBA, MIM #615802) ile yüksek uyum göstermesi varyantın hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi. Ancak varyantın daha önce tanımlanmamış olması ve intronik varyanta ilişkin fonksiyonel kanıt bulunmaması nedeniyle başlangıçta VUS olarak raporlandı. **Yöntem ve Bulgular:** PGAP1 geninin periferik kanda düşük düzeyde eksprese olduğu dikkate alınarak hastadan cilt biyopsisi alındı ve fibroblast kültürlerinden RNA elde edildi. İn silico analizler varyantın normal kesilme (splicing) sürecini bozabileceğini öngördü. Fibroblast kaynaklı RNA üzerinde gerçekleştirilen qPCR analizlerinde, GAPDH referans geni kullanılarak yapılan normalizasyon sonrasında hastaya ait PGAP1 transkript düzeylerinde belirgin azalma saptandı; teknik replikalarda elde edilen relatif ekspresyon değerleri sağlıklı kontrolün yaklaşık %1'i düzeyindeydi. Bu bulgular, varyantın transkript stabilitesi ve/veya normal RNA işlenmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu destekleyen fonksiyonel kanıt sağladı. **Sonuç:** Bu çalışma, güçlü fenotip-genotip korelasyonu bulunan olgularda fonksiyonel analizlerin VUS olarak değerlendirilen varyantların yeniden sınıflandırılmasına katkısını göstermektedir. Multidisipliner iş birliği ile gerçekleştirilen fonksiyonel çalışmalar sayesinde PGAP1 genindeki yeni bir varyant için hastalıkla ilişkili ek kanıt elde edilmiş ve varyantın VUS sınıfından muhtemel patojenik olarak yeniden sınıflandırılması mümkün olmuştur. Böylece tanısal kesinlik artırılmış ve aileye daha kapsamlı genetik danışma verilmesi sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** PGAP1, nadir hastalık, splicing, qPCR, multidisipliner değerlendirme

**S-37 Antenatal Dönemde Yapılan Fetal Ultrasonografide Merkezi Sinir Sistemi Anomalisi Saptanan Fetustlarda Genetik Etiyolojinin Moleküler Düzeyde Araştırılması**

Hakan Gürkan<sup>1</sup>, Selen İşçi<sup>1</sup>, Sinem Yalçıntepe<sup>1</sup>, Engin Atlı<sup>1</sup>, Cihan İnan<sup>2</sup>, Cenk Sayın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı

Merkezi sinir sisteminin (MSS)'nin ilk trimesterda değerlendirilmesi, serebral yapıların gebelik sırasında önemli ölçüde gelişmesi ve sürekli olarak şekil ve biçim değiştirmesi nedeniyle zordur. Akrania, ekzensefali, anensefali, holoprozensefali, sefalosel ve spina bifida, 14 haftadan önce kolayca teşhis edilebilen önemli prevalansa, sınırlı terapötik çözümlere ve en kötü kısa ve uzun vadeli prognoza sahip büyük anormallikleri temsil eder. Çalışmamızda, antenatal dönemde fetal beynin ve beyinciğin USG ile saptanan anomalilerinde altta yatan olası genetik nedenlerin moleküler düzeyde araştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda Trakya Üniversitesi Hastanesi, Perinatoloji BD. polikliniğine ve/veya servisine başvuran gebelerden, birinci ve ikinci trimester takiplerinde fetal USG’de Dandy-Walker malformasyonu, korpus kallozum agenezisi, hipoplazisi, serebellar hipoplazi, Galen veni anevrizması ve ventrikülomegali, intraventriküler bantlar, intraventriküler kist ve hiperekoik odaklar saptanarak girişimsel işlem yapılan (koryon villus biyopsisi veya amniyosentez) ve karyotip analizi, mikrodizin analizi sonuçları normal saptanan 18 hasta dahil edildi. Perinatoloji Bilim Dalında hastaların 16’sına amniyosentez, 2’sine kordosentez işlemi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 30.35 yaş olarak hesaplandı. Çalışmamıza dahil edilen 18 hastada NGS yöntemi ile 82 gen, tek nükleotid varyantları, küçük delesyonlar ve insersiyonlar açısından Clinical Insight (QCI, Qiagen) biyoinformatik programı, IGV (Integrative Genomics Viewer, oad Institute and Regents of the University) genomik data görüntüleme programı, Franklin ve Varsome in-siliko tahmin araçları kullanılarak değerlendirildi. Yapılan bioinformatik analizler sonucunda hastalarda saptanan varyantlar ACMG-2015 yönergesine göre değerlendirilerek, dbSNP, ClinVar, ClinGen, HGMD, OMIM açık erişimli veritabanlarında fenotip-genotip korelasyonu açısından karşılaştırıldı. Yapılan bioinformatik analiz sonucunda bazı hastalarda birden fazla varyant olmak üzere 18 hastada toplam 29 varyant saptandı. Varyantların ACMG-2015 yönergesine göre dağılımı şu şekildeydi: Bir hastada patojenik varyant, altı hastada fetal USG bulguları ile ilişkili olabilecek klinik önemi belirsiz varyant (variant of uncertain (or unknown) significance, VUS), dokuz hastada tesadüfi klinik önemi belirsiz varyant saptanırken, iki hastada varyant saptanmadı. Tarafımızca özgün olarak tasarlanan 82 geni kapsayan hedefli panelin hasta grubumuzdaki tanı oranı (sadece patojenik olarak saptanan varyant dikkate alındığında ) % 6’dır. Antenatal görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilecek VUS varyantlar da dikkate alındığında mevcut panelin tanı oranı % 38-39’a ulaşmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** FetalDNA, Antenatal, Holoprozensefali, NGS, Fetal USG

### **S-38 Expanding The Clinical Spectrum Of Kmt2C-Related Kleefstra-Like Syndrome 2: A Case Report**

Zeynep Hande Kayasar<sup>1</sup>, Eren Kılınç<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>, Hüseyin Per<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

**Background:** KMT2C-related Kleefstra-like syndrome 2 is a rare neurodevelopmental disorder caused by heterozygous pathogenic variants in KMT2C, which encodes an epigenetic regulator involved in enhancer-mediated gene expression. The phenotype typically includes global developmental delay, intellectual disability, speech impairment, hypotonia, seizures, growth abnormalities, and variable dysmorphic features. **Methods:** We evaluated a 14-year-old female referred for developmental delay and epilepsy. Clinical data, family history, neuroimaging findings, and molecular test results were reviewed. Genetic analysis was performed using an epilepsy gene panel. **Results:** The patient had afebrile seizures beginning at one year of age and has remained free of major seizures under valproate treatment. She had severe hypotonia from infancy, profound global developmental delay, and had never achieved independent walking or speech. She had previously been followed with a diagnosis of cerebral palsy. Additional findings included nephrotic syndrome and primary amenorrhea with partial secondary sexual development. Family history revealed distant parental consanguinity, a younger brother with hypotonia, speech difficulty and learning disability, and disability among maternal relatives. Physical examination showed severe growth retardation, profound microcephaly, mildly coarse facial appearance with thick eyebrows and synophrys, low-set ears, narrow palate, tented mouth, full lips, bulbous nasal tip, broad thumbs, overlapping toes, contractures, and scoliosis. Brain MRI demonstrated progressive cerebellar atrophy compared with previous imaging. An epilepsy gene panel identified a heterozygous nonsense variant in KMT2C (NM\_170606.3): c.3874C>T, p.Arg1292\*, located in exon 25. The variant was classified as likely pathogenic. Segregation analysis has not yet been performed. **Conclusion:** This case highlights the diagnostic value of gene panel testing in patients with syndromic neurodevelopmental delay and epilepsy. The findings support the expanding clinical spectrum of KMT2C-related Kleefstra-like syndrome 2. Progressive cerebellar atrophy may represent an unusual neuroimaging finding; however, additional cases and segregation studies are needed to clarify its clinical significance.

**Anahtar Kelimeler:** KMT2C, Kleefstra-like syndrome 2, epilepsy, neurodevelopmental disorder, cerebellar atrophy

**S-39 Expanding The Phenotypic Spectrum Of Rnf220-Related Hypomyelinating Leukodystrophy (Hld23): A Case Series With Spinal Findings, 4H-Like Features, And Tigroid Mri Pattern**

Nuh Altunoğlu<sup>1</sup>, Ayşe Nur Canal<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>1</sup>, Hilal Akalın<sup>1</sup>, Hüseyin Per<sup>2</sup>, Munis Dündar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes University Department Of Medical Genetics

<sup>2</sup> Erciyes University, Department Of Pediatric Neurology, Kayseri, Turkey

**Background:** Hypomyelinating leukodystrophies (HLDs) are rare congenital disorders characterized by permanent myelin deficits. Biallelic RNF220 mutations cause HLD23, an E3 ubiquitin ligase-related disorder typically manifesting as ataxia and sensorineural deafness. RNF220 is essential for central nervous system patterning and myelination by stabilizing Olig1/2 proteins. We describe two Turkish cousins from a consanguineous family with biallelic RNF220 mutations presenting with novel clinical and radiological features. **Material and Methods:** Clinical, psychometric (Porteus Maze Test), and endocrinological evaluations were performed. Neuroimaging included cranial and spinal MRI. Molecular analysis was conducted using Whole Exome Sequencing (WES). **Results:** Case 1, a 7-year-old female, presented with a 4H-like phenotype (hypomyelination, hypodontia, and hypogonadotropic hypogonadism) and a novel spinal syringohydromyelia. Case 2, an 11-year-old male, exhibited progressive tremor, profound bilateral hearing loss, and moderate cognitive impairment (IQ: 43, mental age: 5). His cranial MRI revealed a "tigroid" pattern of hypomyelination in the centrum semiovale, mimicking metachromatic leukodystrophy. Both patients shared biallelic RNF220 mutations and carried a maternal heterozygous DIAPH1 (p.Gln420His) variant of uncertain significance. **Conclusion:** This report expands the phenotypic spectrum of RNF220-related HLD23 to include multisystemic involvement (dental, endocrine, and spinal). Our findings underscore RNF220 as a critical differential diagnosis for 4H-like presentations and highlight its potential to radiologically mimic other leukodystrophies through a tigroid pattern.

**Anahtar Kelimeler:** RNF220 ; HLD23 ; Tigroid pattern

## **S-40 Aile Hekimliğinde Spinal Musküler Atrofi Taramaları**

### **Spinal Muscular Atrophy Screenings in Family Medicine**

Nilay GÜLÜMSER<sup>1</sup>, Eda ÇELİK GÜZEL<sup>2</sup>, Emine Hilal YÜKSEL<sup>3</sup>, Selma MİNAZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ, Türkiye E-mail: ngulumser@nku.edu.tr

<sup>2</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ, Türkiye E-mail: edacelikguzel@gmail.com

<sup>3</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ, Türkiye E-mail: ehyuksel@nku.edu.tr

<sup>4</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ, Türkiye E-mail: selmaminaz.sm@gmail.com

## **ÖZET**

Spinal Musküler Atrofi (SMA), SMN1 genindeki patojenik varyasyonlar sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan ilerleyici nöromusküler bir hastalıktır. Türkiye’de akraba evliliklerinin yaygınlığı nedeniyle taşıyıcılık oranları önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Tekirdağ Süleymanpaşa ilçesi Değirmenaltı Aile Sağlığı Merkezine evlilik öncesi sağlık raporu veya tarama amacıyla başvuran 530 kişiye SMA taşıyıcılık taraması yapılmıştır. Real Time PCR yöntemiyle gerçekleştirilen analizlerde, taşıyıcılık oranı literatürle uyumlu olarak saptanmış ve taşıyıcıların erken belirlenmesinin genetik danışmanlık ve hastalık önleme stratejilerinde kritik olduğu vurgulanmıştır. Sonuçlar, aile hekimliği birimlerinde yürütülen taşıyıcılık tarama programlarının yaygınlaştırılması ve genetik danışmanlık hizmetlerinin güçlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir.

## **Anahtar Kelimeler:**

Spinal Musküler Atrofi, taşıyıcılık taraması, aile hekimliği, genetik danışmanlık, SMA taşıyıcılık oranı.

## **ABSTRACT**

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a progressive neuromuscular disease inherited in an autosomal recessive manner, resulting from pathogenic variations in the SMN1 gene. In Turkey, carrier rates are of significant importance due to the prevalence of consanguineous marriages. In this study, SMA carrier screening was performed on 530 individuals who applied to the Değirmenaltı Family Health Center in Süleymanpaşa district of Tekirdağ for premarital health reports or screening purposes. Analyses performed using the Real Time PCR method revealed carrier rates consistent with the literature, highlighting the critical role of early identification of carriers in genetic counseling and disease prevention strategies. The results support the need to expand carrier screening programs in family medicine units and strengthen genetic counseling services.

## **Keywords:**

Spinal Muscular Atrophy, carrier screening, family medicine, genetic counseling, SMA carrier rate

## **GİRİŞ**

Spinal Musküler Atrofi (SMA); Survival Motor Neuron 1 (SMN1) genindeki delesyonlar veya patojenik varyasyonlar sonucu gelişen, monogenik ve ilerleyici nöromusküler bir hastalıktır. Hastalığın temel patofizyolojisi; motor nöronların sağ kalımı için kritik öneme sahip olan SMN proteininin yetersizliğine bağlı olarak, spinal kord ön boynuz alfa motor nöronları ile beyin sapı motor nükleuslarının geri dönüşümsüz dejenerasyonudur. Nadiren X'e bağlı resesif veya otozomal dominant geçiş gösteren varyantları bulunsa da SMA, en sık otozomal resesif kalıtım modeliyle ortaya çıkmaktadır.

### **Epidemiyoloji**

SMA, küresel ölçekte yaklaşık 10.000 ila 20.000 canlı doğumda 1 (ortalama 1/11.000) görülmekte olup genel popülasyonda 1/40 ila 1/100 (ortalama 1/52) arasında değişen oldukça yüksek bir taşıyıcılık sıklığına sahiptir <sup>1,2</sup>. Türkiye projeksiyonunda net veriler bilinmemekle birlikte, yıllık canlı doğum oranları dikkate alındığında yılda ortalama 130-180 (ortalama 150) yeni vakanın eklendiği tahmin edilmekte ve yaklaşık 3000 aktif hasta izlenmektedir <sup>3</sup>.

Hastalık ilk olarak 19. yüzyılın son on yılında, 1891 yılında Avusturyalı nörolog Guido Werdnig ve ardından Johan Hoffmann'ın proksimal kas güçsüzlüğü olan çocukların otopsilerinde ön boynuz hücre dejenerasyonunu göstermesiyle literatüre girmiştir <sup>4</sup>. 1956 yılında Kugelberg ve Welander daha hafif seyirli formu, 1964 yılında ise Dubowitz yavaş ilerleyici "intermediate" (orta) formu tanımlayarak hastalığın geniş bir fenotipik spektruma sahip olduğunu kanıtlamıştır <sup>2</sup>.

1995 yılındaki genetik keşifler, SMA vakalarının yaklaşık %95'inin kromozom 5q13 lokusunda konumlanan Survival Motor Neuron 1 (SMN1) genindeki homozigot delesyonlardan kaynaklandığını ortaya koymuştur <sup>5</sup>. İnsan genomunda, her alelde biri telomerik (SMN1), diğeri ise sentromerik (SMN2) yerleşimli olmak üzere iki farklı SMN geni mevcuttur. Fonksiyonel açıdan bakıldığında; SMN1 geninin transkripsiyonu sonucunda tam uzunlukta ve kararlı SMN proteinini kodlayan mRNA transkriptleri üretilirken, SMN2 geni ekzon 7 kaybı nedeniyle büyük oranda hızlıca yıkıma uğrayan fonksiyon dışı (trunkat) bir protein üretir. Bununla birlikte, SMN2 geninden yaklaşık %10 oranında ekzon 7 ihtiva eden fonksiyonel tam uzunlukta protein sentezlenebilmektedir. Fonksiyonel bir SMN1 geninden yoksun olan SMA hastaları, yaşamın devamlılığı için yetersiz düzeyde de olsa bu %10'luk fonksiyona, yani SMN2 genine bağımlıdırlar <sup>6</sup>. SMA patofizyolojisinde hedef hücrelerdeki seçici motor nöron kaybının nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da, hastalığın klinik şiddetinin hastanın taşıdığı SMN2 kopya sayısı ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Genotip-fenotip korelasyon çalışmaları, SMN2 kopya sayısındaki artışın daha hafif klinik fenotiplerle pozitif bir ilişki (korelasyon) gösterdiğini doğrulamakla birlikte; bu parametrenin tek fenotipik belirteç olmadığı da akılda tutulmalıdır <sup>7</sup>.

### **Klinik Özellikler**

Yenidoğan döneminde "gevşek bebek" (konjenital hipotoni) ve simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ile ayırıcı tanı listelerinde ilk sıralarda yer alan SMA'nın temel tanı kriterleri arasında; derin tendon reflekslerinde kayıp, üst ve alt ekstremitelerde simetrik atrofi, tremor, eklem kontraktürleri, skolyoz ve patognomonik bir bulgu olan dil kaslarında fasikülasyonlar yer almaktadır. SMA'nın klinik tablosu yaş gruplarına göre dinamik bir varyasyon göstermekte olup; erken süt çocukluğu döneminde yaygın konjenital hipotoni, jeneralize kas güçsüzlüğü ile solunum ve beslenme disfonksiyonları başvuru semptomlarının merkezinde yer alır. Geç bebeklik ve çocukluk çağında ise süreç kaba motor becerilerde ekspresyon bulmakta; motor gelişim basamaklarında duraksama, sık düşme atakları, bağımsız ambulasyonun gecikmesi ile merdiven inip-çıkma gibi proksimal güç gerektiren aktivitelerde zorlanma şeklinde kendini göstermektedir. Hastalığın adolesan ve yetişkinlik dönemlerindeki ileri projeksiyonunda ise kronik denervasyon süreçlerine bağlı ilerleyici kas atrofisi, belirgin kuvvetsizlik, eklem kontraktürleri ve skolyoz gibi spinal deformiteler klinik tabloya hakim olmaktadır <sup>8</sup>. SMA, semptomların başlangıç yaşı ve ulaşılan maksimum motor fonksiyon düzeyine göre beş ana

klirik alt tipe ayrılmaktadır. Semptom başlangıç yaşı ne kadar erken ise klinik seyir o kadar şiddetlidir:

- *Tip 0 (Prenatal)*: Doğum öncesi başlayan, ciddi solunum yetmezliği ve yüksek mortalite ile seyreden en ağır formdur. Bu tip SMA’da gebeliğin 30. haftasından itibaren fetal hareketlerde azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte bu bebeklerde doğum sonrası hipotoni ve asfiksi görülmesi nedeniyle solunum yetmezliği bulguları görülmektedir
- *Tip 1 (Werdnig-Hoffmann-Akut İnfantil)*: 6 aylıktan önce bulgu veren, bebeklerin desteksiz oturamaması ve boynunu tutamamasıyla karakterize ve yaklaşık 2 yaşında hayatını kaybedebilen formdur. Bu tipte SMN2 geninin 1-2 adet kopyası bulunmaktadır.
- *Tip 2 (Dubowitz -Intermediate)*: 6-18 ay arasında başlayan, desteksiz oturabilen ancak bağımsız ayakta duramayan veya yürüyemeyen orta formdur. İlerleyen yaşla birlikte solunum kasları etkilenebilmekte ve skolyoz ortaya çıkabilmektedir. Bu tipte SMN2 geninin 2-3 adet kopyası bulunmaktadır.
- *Tip 3 (Kugelberg-Welander-Kronik Çocukluk Çağı)*: 18 aydan sonra başlayan, desteksiz yürüyebilen ancak proksimal güçsüzlüğü olan hafif formdur. İlerleyen dönemde alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha fazla etkilendiği için tekerlekli sandalye kullanımı gerekebilmektedir. Bu tipte SMN2 geninin 3-4 adet kopyası bulunmaktadır.
- *Tip 4 (Erişkin Başlangıçlı)*: 30 yaşından sonra ortaya çıkan, yavaş ilerleyici ve en hafif klinikle seyreden formdur. Yutma ve solunum kasları nadiren etkilenen, genelde yaşam süresi normal olan formdur. Bu tipte SMN2 geninin 4 ve üzeri kopyası bulunmaktadır

#### Tanı

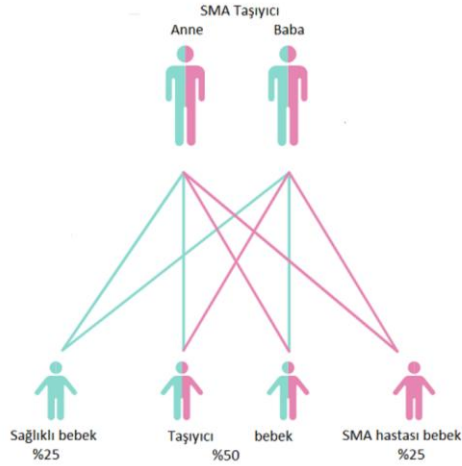
Moleküler tanı laboratuvarlarında SMA şüphesi olan probandların ve taşıyıcıların değerlendirilmesinde kullanılan ilk yöntemlerden biri, *SMN1* geninin 7. ekzonunu sindiren spesifik kısıtlama enzimleri vasıtasıyla yürütülen PCR tabanlı hedefli genetik testlerdir. Buna karşın, günümüz modern tanı laboratuvarlarındaki güncel yaklaşım, delesyon analizi süreçlerinde daha yüksek çözünürlük sunan MLPA (Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu) metodolojisinin tercih edilmesi yönündedir. Bu gelişmiş hedefli mutasyon test sistemleri, dizileme (sekans) analizleriyle desteklendiği takdirde, tanıda yanlışlama payını minimuma indirir. Böylece, alellerinin birinde klasik ekzon 7 delesyonu, diğerinde ise nadir görülen intragenik nokta mutasyonu bulunan ve standart testlerden kaçabilen bileşik heterozigot olguların net bir şekilde teşhis edilmesini sağlar <sup>6</sup>.

#### Tarama

*Yenidoğan taramaları*: Spinal Musküler Atrofi (SMA) tedavisindeki güncel gelişmeler, en yüksek klinik başarının motor nöron kaybı şekillenmeden ve semptomlar henüz klinik olarak belirmeden başlanan erken tedavilerle elde edildiğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, erken tanı mekanizmaları ve genetik tarama programları hayati bir önem taşımaktadır. Türkiye’de halk sağlığı politikaları kapsamında önemli bir adım atılmış ve SMA, 9 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla ‘Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı’na dahil edilmiştir.

*Taşıyıcılık Taramaları*: Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Spinal Musküler Atrofi (SMA) patolojisinde, her iki ebeveyn adayının da taşıyıcı olması durumunda; doğacak çocuğun %25 ihtimalle hasta, %50 ihtimalle asemptomatik taşıyıcı ve %25 ihtimalle tamamen sağlıklı (geni taşımayan) olma riski bulunmaktadır <sup>10</sup>.

Şekil 1: SMA Hastalığının Otozomal Resesif Kalıtım Şeması



\*Her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu durumda çocukların %25 sağlıklı, %50 taşıyıcı ve %25 SMA hastası olma olasılığını göstermektedir

Akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkemizde, bu tür otozomal resesif kalıtılan hastalıkların ve taşıyıcılık sıklığının artış gösterdiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, ailesinde hastalık öyküsü bulunup bulunmadığına bakılmaksızın tüm çiftlere gebelik öncesi dönemde tarama yapılması önerilmektedir. Evlilik öncesi dönemde sağlık raporu almak üzere aile hekimliklerine başvuranlar ile bebek sahibi olmayı düşünen evli çiftler, tarama programının hedef popülasyonunu oluşturur. Tarama stratejilerinde taşıyıcı test yöntemi olarak Real Time PCR (RT-PCR) kullanılmaktadır. Öncelikle erkek eş adayından örnek alınır ve erkek eş adayının analiz sonuçlarında şüpheli bir pozitiflik saptanmadığı takdirde süreç sonlandırılır. Ancak erkek eş adayında şüpheli sonuç elde edilmesi durumunda, risk yönetimi amacıyla kadın eş/eş adayına da test yapılması gerekir. Yapılan taramalar sonucunda her iki eş adayının da SMA taşıyıcısı olduğunun saptanması halinde, aileye hastalık hakkında ayrıntılı bilgi ve kapsamlı genetik danışmanlık hizmeti sunulmalıdır. Riskli çiftlere sağlıklı çocuk sahibi olabilmeleri adına prenatal (doğum öncesi) veya preimplantasyon genetik tanı (PGT) seçenekleri ulaştırılmaktadır. Özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) süreciyle kombine edilen preimplantasyon tanı yöntemi, sağlıklı embriyo seçilimine olanak tanıyarak sonraki nesillerde hem taşıyıcılık hem de hastalık insidansının azaltılması açısından klinik olarak yüz güldürücü sonuçlar sağlamaktadır.

### Tedavi

Günümüzde SMA için tamamen kür sağlayan bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi, daha fazla normal protein üretimini sağlamak amacıyla SMN2 ya da SMN1 genini düzeltmek veya yenilemek amacıyla etkileyerek iki farklı şekilde uygulanabilir.

SMA tedavisinde ilk olarak SMN2 gen ekspresyonunu artırmaya yönelik hidroksiüre ve valproik asit gibi ajanlar ile nöroprotektif ve kas aktivasyonunu hedefleyen alternatif mekanizmalar klinik faz aşamalarında test edilmiştir. Ancak bu bileşikler, yetersiz terapötik etkinlik veya farklı kısıtlamalar nedeniyle klinik geliştirme aşamasında elenmiştir.

SMN eksikliği motor nöronların yanı sıra periferik dokuları da etkilediğinden, güncel SMA yönetimi pulmoner, nutrisyonel ve ortopedik takibi içeren çok disiplinli bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu kapsamda, doğrudan SMN eksikliğini hedef alan ve SMN düzenleyicileri/düzeltilicileri olarak sınıflandırılan üç farklı terapi (Nusinersen, Onasemnogene Apeparvovec ve Risdiplam), günümüzde FDA ve Avrupa Birliği (EMA) onayına sahip olarak klinik kullanımda yer almaktadır<sup>11</sup>. Bu tedavilerde en önemli olan zamanlamadır, ne kadar erken (mümkünse semptomlar başlamadan önce) alınırsa, motor nöron kaybı engellendiği için başarı oranı o kadar artmaktadır. Zamanlama faktörünün bir sonucu olarak, dünya genelinde ve Türkiye'de yenidoğan SMA tarama programları zorunlu hale getirilmiştir. On sekiz çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi; erken dönem tedavi yanıtlarının, hastanın başlangıçtaki

nörolojik durumu ve SMN2 gen kopya sayısı ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır<sup>12</sup>.

## YÖNTEM

Çalışmamız tanımlayıcı ve retrospektif özellikte olup; 04.01.2022-10.06.2026 tarihleri arasında Tekirdağ ili Süleymanpaşa ilçesinde bulunan Değirmenaltı Aile Sağlığı Merkezinde SMA taraması yapılan kişilerin sonuçlarının aile hekimliği bilgi sistemi programı üzerinden toplanması ile yapılmıştır.

Araştırmanın evrenini, ilgili tarihler arasında Tekirdağ Süleymanpaşa Değirmenaltı Aile Sağlığı Merkezine herhangi bir nedenle başvurması üzerine kendilerine SMA taraması yapılan 552 hasta oluşturmaktadır.

Dahil Etme Kriterleri: Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri olan, herhangi bir nedenle SMA taraması yapılmış 530 kişi dahil edilmiştir

Hariç Tutma Kriterleri: Herhangi bir nedenle tekrar numune alınan 2 kişi ve henüz sonucu çıkmamış 20 kişi çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler araştırmacı tarafından, Sağlık Bakanlığı onaylı Aile Hekimliği Bilgi Sistemi (AHBS) üzerinden SMA sonuçları sorgulanarak toplanmış, hastaların SMA taraması sonuç durumları kayıt altına alınmıştır.

## BULGULAR

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından, 27 Aralık 2021 tarihinden itibaren SMA Taşıyıcı Tarama Programı uygulanmaya başlamasıyla birlikte, Tekirdağ Süleymanpaşa Değirmenaltı Aile Sağlığı Merkezinde bulunan 3 aile hekimliği birimine evlilik öncesi sağlık raporu için başvuran veya halen evli olup bebek sahibi olmayı düşündüğünden tarama amaçlı başvuran 552 kişiye SMA taraması yapılmıştır. Tarama yapılan 2 kişinin numunesi ikinci kez gönderilmiş olduğundan, 20 kişinin de henüz sonucu çıkmadığından bu kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Analizler dahil edilen 530 kişi üzerinden yürütülmüştür.

Tablo 1: Aile Hekimliği Birimlerine Göre SMA Tarama Sonuçları Dağılımı

| Aile Hekimliği Birimi | Tarama Yapılan Kişi | SMA Taşıyıcılığı Saptanmayan | Sonucu Şüpheli Olanlar | Tekrar Numune Gönderilmesi Gereken |
|-----------------------|---------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| <b>5901029</b>        | 156                 | 154 (%98,7)                  | 1 (%0,6)               | 1 (%0,6)                           |
| <b>5901030</b>        | 125                 | 120 (%96,0)                  | 2 (%1,6)               | 3 (%2,4)                           |
| <b>5901031</b>        | 249                 | 232 (%93,2)                  | 6 (%2,4)               | 11 (%4,4)                          |
| <b>Toplam</b>         | <b>530</b>          | <b>506 (%95,5)</b>           | <b>9 (%1,7)</b>        | <b>15 (%2,8)</b>                   |

Tarama sonuçlarının genel dağılımı incelendiğinde; örneklemin büyük bir çoğunluğunu %95,47 (n=506) ile SMA taşıyıcılığı saptanmayan bireyler oluşturmaktadır. Tarama sürecinde teknik veya lojistik nedenlerle tekrar numune gönderilmesi gereken olguların oranı %2,83 (n=15) olarak belirlenmiştir. Laboratuvar analizi sonucunda pozitiflik yönünden sonucu şüpheli olarak değerlendirilen ve eşinden numune alınması gereken olguların oranı ise %1,70 (n=9) olarak saptanmıştır.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmamızda pozitiflik yönünden sonucu şüpheli olanlar 1/59 sıklığında bulunarak, literatürle uyumlu saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen geniş ölçekli bir çalışmada, genel popülasyondaki SMA taşıyıcı sıklığının 1/54 olduğu rapor edilmiştir; bu sıklık Kafkas kökenli topluluklarda 1/47 ile en yüksek seviyede seyrederken, Afrika-Amerikan

popülasyonunda 1/72'ye kadar gerilemekte ve etnik kökene bağlı belirgin bir varyasyon sunmaktadır <sup>13</sup>. Bu bulguyu destekler nitelikteki bir diğer çalışmada da etnik heterojenlik vurgulanmış; en yüksek taşıyıcılık frekanslarının Kafkas ve Asya popülasyonlarında benzer oranlarla (yaklaşık 1/50) kümелendiği, en düşük frekansların ise Hispanik (1/76) ve Siyah (1/100) popülasyonlarında yer aldığı ortaya konmuştur <sup>14</sup>.

Çalışmamızda elde edilen taşıyıcılık oranları, ülkemizde SMA taşıyıcılığına yönelik erken tanı ve tarama programlarının etkinliğini göstermesi açısından önemlidir. Bu sonuçlar, aile hekimliği birimlerinde yürütülen tarama programlarının yaygınlaştırılması ve genetik danışmanlık hizmetlerinin güçlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, taşıyıcıların erken dönemde belirlenmesi, riskli çiftlere yönelik bilgilendirme ve uygun genetik tanı yöntemlerinin sunulmasıyla hastalığın yeni nesillere geçişinin önlenmesine katkı sağlayacaktır. Ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek oranlarda olması sebebiyle, bu tür genetik tarama programlarının kapsamının genişletilmesi ve toplumun genetik hastalıklar konusundaki farkındalığının artırılması, SMA'nın görülme sıklığının azaltılmasında kritik rol oynayacaktır. SMA tarama programları evlilik öncesi dönemi de kapsayacak şekilde genişletilmeli, toplumsal farkındalığı artırmak amacıyla kamu spotları, eğitim programları ve medya çalışmaları yapılmalıdır. Genetik danışmanlık hizmetleri yaygınlaştırılmalı ve ücretsiz erişilebilir olmalıdır. Gelecek çalışmalarda, farklı bölgelerde ve daha geniş örneklem gruplarında yapılacak taramalarla taşıyıcılık oranlarının daha ayrıntılı değerlendirilmesi ve genetik varyasyonların etnik farklılıklar açısından incelenmesi önerilmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Şahin M, Karaman ST, Basat O. Evlilik Öncesi Kişilerin SMA Taşıyıcılığı Taraması Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Turkish Journal of Family Practice*. 2024;28(1):11-17. doi:10.54308/tahd.2024.82474
2. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11939. doi:10.3390/ijms241511939
3. Tezel DB, Çınar R, Aydın Ş, Olcar EÇ, Kaymak G. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI SAHA REHBERİ.
4. Basak S, Biswas N, Gill J, Ashili S. Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Re-purposed Drugs. *Cell Mol Neurobiol*. 2024;44:75. doi:10.1007/s10571-024-01511-3
5. Yeo CJJ, Tizzano EF, Darras BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *The Lancet Neurology*. 2024;23(2):205-218. doi:10.1016/S1474-4422(23)00419-2
6. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(3):743-766. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.010
7. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genetics in Medicine*. 2002;4(1):20-26. doi:10.1097/00125817-200201000-00004
8. Oskoui M, Servais L. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum*. 2023;29(5):1564-1584. doi:10.1212/CON.0000000000001338
9. Yilmaz S, Karaaslan BT, Akoğlu G. Gelişimsel Bakış Açısıyla Spinal Musküler Atrofi'de Çocuğun Sağlık Hakkı ve Yaşam Kalitesi.

10. Dinç G, Akin MG, Erat Z. SMA Tarama, Tanı ve Tedavisinde Karşılaşılan Etik Sorunlar, Sağlık Politikalarında Yükselen Popülizm ve Medyanın Etkisi: Sistematik Derleme. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 2024;32(1):64-75. doi:10.5336/mdethic.2023-99285
11. Day JW, Howell K, Place A, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022;22:632. doi:10.1186/s12887-022-03671-x
12. Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, Servais L. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1377. doi:10.3390/genes14071377
13. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27-32. doi:10.1038/ejhg.2011.134
14. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:124. doi:10.1186/s13023-017-0671-8

**S-41 Prenatal İnvaziv Genetik Testlerde Endikasyonlar ve Genetik Bulgular: 2271 Olguluk Tek Merkez Deneyimi**

**Indications And Genetic Findings in Prenatal Invasive Genetic Testing: A Single-Center Experience Of 2271 Cases**

Kübra Müge Çelik<sup>1</sup>, Emine İkbal Atlı<sup>1</sup>, Sinem Yalçın-tepe<sup>1</sup>, Niyazi Cenk Sayın<sup>2</sup>, Cihan İnan<sup>2</sup>, Hakan Gürkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne

**ÖZET**

**Giriş:** Prenatal genetik tanı amacıyla uygulanan invaziv girişimlerin en sık endikasyonlarını fetal ultrasonografi (USG) anomalileri, tarama testlerinde yüksek risk saptanması ve aile öyküsü oluşturmaktadır. Son yıllarda kromozom mikrodizi analizi (CMA) ve moleküler genetik yöntemlerin klinik kullanıma girmesiyle prenatal dönemde tanı konulabilen genetik hastalıkların spektrumu genişlemiştir.

**Amaç:** Bu çalışmada merkezimizde 2012-2026 yılları arasında prenatal genetik inceleme amacıyla invaziv girişim uygulanan olguların endikasyonlarının ve genetik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Prenatal genetik inceleme amacıyla amniyosentez, koryon villus örnekleme veya kordosentez uygulanan 2271 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgular maternal anksiyete, tarama testlerinde yüksek risk, patolojik fetal USG bulgusu ve önceki gebelik öyküsü/aile öyküsü/ebeveyn taşıyıcılığı olmak üzere dört endikasyon grubunda değerlendirildi. Kültürde üreme başarısızlığı veya maternal kontaminasyon nedeniyle yorumlanabilir sonuç elde edilemeyen olgular non-informatif olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 2271 olgunun 1157'si (%50,9) patolojik fetal USG bulgusu, 1019'u (%44,9) tarama testlerinde yüksek risk, 86'sı (%3,8) aile öyküsü veya ebeveyn taşıyıcılığı ve 9'u (%0,4) maternal anksiyete nedeniyle değerlendirilmişti. Sonuçların 1763'ü (%77,6) normal, 233'ü (%10,3) non-informatif ve 275'i (%12,1) anormal olarak değerlendirildi. Değerlendirilebilir olgular arasında anormal sonuç oranı %13,5 olarak bulundu. Patolojik USG bulunan olgularda anormal genetik sonuç oranı %18,0 iken tarama testi yüksek risk grubunda %9,3 olarak saptandı. Patolojik USG bulunan olgularda anormal genetik sonuç saptanma olasılığı tarama testi yüksek risk grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (OR=2,14; %95 GA:1,63-2,81; p<0,001). Anormal sonuçların en sık nedenleri trizomi 21 (n=125), trizomi 18 (n=36), cinsiyet kromozom anomalileri (n=27), klinik olarak anlamlı CNV/yapısal kromozomal anomaliler (n=30), trizomi 13 (n=21) ve monogenik hastalıklardı (n=14).

**Tartışma ve Sonuç:** Prenatal invaziv genetik testlerde en yüksek anormal sonuç oranı fetal USG anomalisi bulunan olgularda saptanmıştır. Klinik olarak anlamlı CNV'lerin %86,7'si ve monogenik hastalıkların %78,6'sı bu grupta tespit edilmiştir. Sonuçlarımız, prenatal değerlendirmede ayrıntılı fetal fenotiplemenin ve uygun olgularda ileri genetik incelemelerin önemini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal tanı, fetal ultrasonografi, genetic analiz

**ABSTRACT**

**Introduction:** The most common indications for invasive prenatal genetic testing include fetal ultrasonographic (USG) abnormalities, high-risk screening test results, and a positive family history. In recent years, the spectrum of genetic disorders that can be diagnosed prenatally has expanded with the introduction of chromosomal microarray analysis (CMA) and molecular genetic testing into clinical practice.

**Objective:** This study aimed to evaluate the indications and genetic findings of cases undergoing invasive prenatal genetic testing at our center between 2012 and 2026.

**Methods:** A total of 2,271 cases who underwent amniocentesis, chorionic villus sampling, or cordocentesis for prenatal genetic evaluation were retrospectively reviewed. Cases were categorized into four indication groups: maternal anxiety, high-risk screening test results, abnormal fetal ultrasonographic findings, and previous affected pregnancy/family history/parental carrier status. Cases in which an interpretable result could not be obtained due to culture failure or maternal contamination were classified as non-informative.

**Results:** Of the 2,271 cases, 1,157 (50.9%) were referred because of abnormal fetal USG findings, 1,019 (44.9%) because of high-risk screening test results, 86 (3.8%) because of family history or parental carrier status, and 9 (0.4%) because of maternal anxiety. Genetic test results were normal in 1,763 cases (77.6%), non-informative in 233 (10.3%), and abnormal in 275 (12.1%). The overall abnormal result rate among informative cases was 13.5%. The abnormal genetic result rate was 18.0% in cases with abnormal fetal USG findings and 9.3% in the high-risk screening group. The likelihood of detecting an abnormal genetic result was significantly higher in cases with abnormal fetal USG findings compared with those referred because of high-risk screening results (OR=2.14; 95% CI: 1.63–2.81;  $p<0.001$ ). The most frequent abnormal findings were trisomy 21 ( $n=125$ ), trisomy 18 ( $n=36$ ), sex chromosome abnormalities ( $n=27$ ), clinically significant copy number variants (CNVs)/structural chromosomal abnormalities ( $n=30$ ), trisomy 13 ( $n=21$ ), and monogenic disorders ( $n=14$ ).

**Discussion and Conclusion:** In our cohort, the highest rate of abnormal genetic findings was observed among cases with abnormal fetal USG findings. Furthermore, the majority of clinically significant CNVs and monogenic disorders were identified in this group, highlighting the importance of detailed fetal phenotyping in prenatal evaluation. Although the retrospective design and changes in genetic testing algorithms over the extended study period represent the main limitations of the study, our findings provide comprehensive real-world data on prenatal genetic diagnostic practice.

**Keywords:** Prenatal diagnosis, fetal ultrasonography, genetic analysis

## GİRİŞ

Prenatal genetik tanı, fetal kromozomal anomalilerin ve kalıtsal hastalıkların gebelik sırasında saptanmasına olanak sağlayan modern obstetrik uygulamaların önemli bir bileşenidir. İnvaziv prenatal tanı yöntemleri arasında amniyosentez, koryon villus örnekleme (CVS) ve kordosentez yer almakta olup, bu yöntemler fetal genetik materyalin doğrudan incelenmesine olanak sağlamaktadır (1).

Geleneksel olarak ileri maternal yaş ve yüksek riskli tarama testleri prenatal genetik incelemeler için başlıca endikasyonları oluştururken, günümüzde ayrıntılı fetal ultrasonografi ile saptanan yapısal anomaliler en önemli yönlendirme nedenlerinden biri haline gelmiştir (2,3). Ayrıca kromozom mikrodizi analizi (CMA), hedefe yönelik moleküler testler ve yeni nesil dizileme

yöntemlerinin klinik uygulamaya girmesiyle prenatal dönemde tanı konulabilen genetik hastalıkların kapsamı genişlemiştir (4,5).

Bu çalışmada merkezimizde 2012-2026 yılları arasında prenatal genetik inceleme amacıyla invaziv girişim uygulanan olguların endikasyonları ve genetik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı

Bu çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. 2012-2026 yılları arasında prenatal genetik inceleme amacıyla amniyosentez, koryon villus örnekleme veya kordosentez uygulanan olgular incelendi.

### Hasta Grupları

Olgular aşağıdaki dört ana endikasyon grubunda değerlendirildi:

1. Maternal anksiyete
2. Tarama testlerinde yüksek risk
3. Patolojik fetal ultrasonografi bulgusu
4. Önceki gebelik öyküsü, aile öyküsü veya ebeveyn taşıyıcılığı

### Genetik Analizler

Çalışma süresince prenatal genetik test algoritmaları dönemin klinik uygulamalarına göre değişkenlik göstermiştir. Olgulara karyotip analizi, hızlı anöploidi testleri (FISH/QF-PCR), kromozom mikrodizi analizi ve gerekli durumlarda moleküler genetik incelemeler uygulanmıştır.

Kültürde üreme başarısızlığı veya maternal kontaminasyon nedeniyle yorumlanabilir sonuç elde edilemeyen olgular non-informatif olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Odds oranları (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 2271 prenatal invaziv girişim değerlendirildi.

TABLO 1. Çalışma grubunun endikasyonlara göre dağılımı

| Endikasyon                                                 | n    | %    |
|------------------------------------------------------------|------|------|
| Patolojik fetal USG bulgusu                                | 1157 | 50.9 |
| Tarama testlerinde yüksek risk                             | 1019 | 44.9 |
| Önceki gebelik öyküsü / aile öyküsü / ebeveyn taşıyıcılığı | 86   | 3.8  |
| Maternal anksiyete                                         | 9    | 0.4  |

TABLO 2. Prenatal genetik inceleme sonuçlarının dağılımı

| Sonuç  | n    | %    |
|--------|------|------|
| Normal | 1763 | 77.6 |

| Sonuç           | n   | %    |
|-----------------|-----|------|
| Non-informatif* | 233 | 10.3 |
| Anormal         | 275 | 12.1 |

\*Non-informatif sonuçlar; kültürde üreme başarısızlığı ve maternal kontaminasyon nedeniyle yorumlanabilir sonuç elde edilemeyen olguları içermektedir.

TABLO 3. Endikasyonlara göre anormal genetik sonuç oranları

| Endikasyon                          | Değerlendirilebilir Olgu Sayısı | Anormal (n) | Sonuç Anormal Oranı (%) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------|
| Patolojik fetal USG bulgusu         | 999                             | 180         | 18.0                    |
| Tarama testlerinde yüksek risk      | 957                             | 89          | 9.3                     |
| Önceki gebelik öyküsü / aile öyküsü | 73                              | 6           | 8.2                     |
| Maternal anksiyete                  | 9                               | 0           | 0                       |
| Toplam                              | 2038                            | 275         | 13.5                    |

\*Patolojik fetal USG bulunan olgularda anormal genetik sonuç saptanma olasılığı tarama testi yüksek risk grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (OR=2.14, %95 GA:1.63–2.81, p<0.001).

TABLO 4. Anormal genetik sonuçların dağılımı

| Genetik Bulgular                                | n   | % (Anormal Sonuçlar İçinde) |
|-------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| Trizomi 21                                      | 125 | 45.5                        |
| Trizomi 18                                      | 36  | 13.1                        |
| Cinsiyet kromozom anomalileri                   | 27  | 9.8                         |
| Klinik anlamlı CNV / yapısal kromozomal anomali | 30  | 10.9                        |
| Trizomi 13                                      | 21  | 7.6                         |
| Monogenik hastalık                              | 14  | 5.1                         |
| Triploidi                                       | 8   | 2.9                         |
| Marker kromozom                                 | 6   | 2.2                         |
| Translokasyon                                   | 5   | 1.8                         |
| DiGeorge sendromu                               | 2   | 0.7                         |
| Beckwith-Wiedemann sendromu                     | 1   | 0.4                         |

## TARTIŞMA

Prenatal genetik tanı uygulamalarında fetal ultrasonografi anomalileri günümüzde en önemli yönlendirme nedenlerinden biri haline gelmiştir (2,3). Çalışmamızda da prenatal invaziv girişim yapılan olguların yarısından fazlasını fetal USG anomalisi bulunan gebeler oluşturmuştur.

Literatürde fetal yapısal anomalisi bulunan fetüslerde kromozomal anomalilerin ve klinik olarak anlamlı CNV’lerin daha yüksek oranda saptandığı bildirilmektedir (3,4). Çalışmamızda patolojik USG bulunan olgularda anormal genetik sonuç saptanma olasılığının tarama testi yüksek risk grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla bulunması (OR=2,14) bu bulgularla uyumludur.

Anormal sonuçların yaklaşık yarısını trizomi 21 oluşturmuştur. Bununla birlikte klinik olarak anlamlı CNV ve monogenik hastalıkların toplam 44 olguda saptanmış olması dikkat çekicidir. Özellikle CNV’lerin %86,7’sinin ve monogenik hastalıkların %78,6’sının fetal USG anomalisi bulunan olgularda tespit edilmiş olması, prenatal değerlendirmede fenotiplemenin önemini göstermektedir.

Son yıllarda CMA ve prenatal ekzom dizileme çalışmalarında fetal yapısal anomalisi bulunan olgularda ek tanı oranlarının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (5-7). Çalışmamızda saptanan CNV ve monogenik tanılar da ileri genetik testlerin prenatal tanıdaki katkısını desteklemektedir.

Çalışmanın temel kısıtlılığı retrospektif tasarımı ve uzun çalışma dönemi boyunca uygulanan genetik test algoritmalarındaki değişikliklerdir. Tüm olgulara aynı testlerin uygulanmamış olması nedeniyle sonuçlarımız genetik testlerin tanısal performansını değil, merkezimizin prenatal genetik tanı pratiğine ait gerçek yaşam verilerini yansıtmaktadır.

## SONUÇ

Prenatal invaziv genetik testlerde en yüksek anormal sonuç oranı fetal USG anomalisi bulunan olgularda saptanmıştır. Klinik olarak anlamlı CNV ve monogenik hastalıkların büyük çoğunluğu da bu grupta tespit edilmiştir. Sonuçlarımız, prenatal değerlendirmede ayrıntılı fetal fenotiplemenin ve uygun olgularda ileri genetik incelemelerin önemini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Grimm T, Zerres K. Genetic counseling and prenatal diagnosis. In: Vogel F, Motulsky AG, eds. *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. Springer; 2010:845-866.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 682: Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e262-e268.
3. Hamilton JL, Bank TC, Kiefer MK. Prenatal genetic diagnosis: a guide to screening and diagnostic testing options. *Clin Perinatol*. 2025;52(3):555-574.
4. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-2184.
5. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-757.
6. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, et al. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2022;42(6):662-685.
7. Zhu X, Petrovski S, Xie P, et al. Utility of trio-based prenatal exome sequencing incorporating splice-site and mitochondrial genome assessment in pregnancies with fetal ultrasound anomalies: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(6):780-792.

**S-42 Alzheimer Hastalığında Periferik Kan Mrna ve Mirna Ekspresyon Profillerinin Purinerjik–İnflamatuvar Belirteçler Açısından Değerlendirilmesi**

Duygu T. Yıldırım<sup>1</sup>, A.baki Yıldırım<sup>1</sup>, Ezgi A. Barlas<sup>1</sup>, Hilal Akalın<sup>1</sup>, Murat Gültekin<sup>1</sup>, Füsün Ferda Erdoğan<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi

**Arkaplan:** Alzheimer hastalığı (AD), nöroinflamatuvar ve pürinerjik sinyal yollarının hastalığa bağlı moleküler değişikliklere katkıda bulunabileceği düşünülen, çok faktörlü bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, Alzheimer hastalığı olan hastalarda PAX7, PAX7, miR-187-3p, miR-187-5p ve miR-422a genlerinin periferik kandaki ekspresyon profillerini, bilişsel açıdan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. **Yöntem:** 20 AD hastası ve 20 kontrol grubu katılımcısından alınan periferik kan örnekleri, kantitatif gerçek zamanlı PCR ile analiz edildi. PAX7 ve PAX7’in mRNA ekspresyon düzeyleri EIF4A2’ye göre normalize edilirken, miR-187-3p, miR-187-5p ve miR-422a’nın miRNA ekspresyon düzeyleri U6’ya göre normalize edildi. Göreceli ekspresyon,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  yöntemi kullanılarak hesaplandı. Grup karşılaştırmaları, çoklu karşılaştırmalar için yanlış keşif oranı (FDR) düzeltmesi ile normallik kılavuzlu istatistiksel testler kullanılarak  $\Delta Ct$  değerleri üzerinde gerçekleştirildi. Tanı ayırımı, alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile araştırıldı. **Sonuç:** AD grubunda PAX7 ve PAX7 mRNA ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmış bulundu (PAX7 fold change = 0.51,  $p < 0.01$ , FDR-düzeltilmiş  $q < 0.005$ ; PAX7 fold change = 0.53,  $p < 0.01$ , FDR-düzeltilmiş  $q < 0.005$ ). Buna karşılık, miR-187-5p ekspresyonu AD hastalarında anlamlı olarak artmıştı (fold change = 1.93,  $p < 0.001$ , FDR-düzeltilmiş  $q < 0.005$ ). miR-187-3p, normalizasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir ekspresyon farkı göstermedi. miR-422a ise nominal düzeyde anlamlı bir farklılık gösterdi ( $p < 0.05$ ); ancak bu ilişki FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumadı. ROC analizi, miR-187-5p (AUC = 0.834), PAX7 (AUC = 0.788) ve PAX7 (AUC = 0.776) için orta düzeyde ayırt edici performans olduğunu gösterdi. Referans gen Ct değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. **Çıkarım:** Bu bulgular, PAX7 ve PAX7 genlerinin ekspresyonundaki azalmanın, miR-187-5p’nin ekspresyonundaki artışla birlikte, Alzheimer hastalığında hastalığa bağlı periferik moleküler belirteçleri yansıtabileceğini göstermektedir. Purinerjik inflamatuvar mRNA hedefleri ile miR-187-5p arasındaki ters orantı, gelecekteki doğrulama çalışmaları için biyolojik açıdan anlamlı bir eksen oluşturabilir. Bu faktörlerin biyobelirteç potansiyelini ve mekanizma açısından önemini doğrulamak için daha geniş kohortlar ve fonksiyonel analizler gereklidir. **Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, PAX7, PAX7, miRNA, qPCR

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, PAX7, PAX7, miRNA, qPCR

**S-43 Ryr1 Geninin 91. Ekzonunda Bulunan Yeni Bir Heterozigot C.13196\_13200delCGGGC /p.Pro4399fs Varyasyonu Brugada Sendromu ile İlişkili Olabilir Mi?**

İbrahim Halil Damar<sup>1</sup>, Recep Eröz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ad

<sup>2</sup> Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.

**Amaç:** Brugada sendromu (BrS), ani kardiyak ölümün (AKÖ) yaygın sebeplerinden biridir. BrS, çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, genelde 40 yaş civarında hastalarda polimorfik ventriküler taşikardi (PVT)/ventriküler fibrilasyon (VF) nedeniyle senkop şeklinde semptomatik olabilir yada AKÖ'e sebep olabilir. RYR1 gen varyant patolojileri kardiyak aritmi ve kardiyomiopati ile ilişkili genler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada amaç, tespit edilen RYR1 gen mutasyonu ile BrS arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Yöntemler:** Çalışmaya BrS tanısı olan baba ve iki çocuğu olmak üzere üç aile bireyi dahil edildi. Üç aile üyesinin (15-43 yaş arası) DNA'sı, periferik kan örneklerinden izole edildi. HiSeq-Illumina platformu aracılığıyla tüm ekzom dizilemesi (WES) gerçekleştirildi. **Bulgular:** Brugada sendromu tanısıyla takip edilen 43 yaşındaki babada ve henüz tanı konmamış 18 yaşındaki kızında, RYR1 geninin 91. ekzonunda yeni bir heterozigot c.13196\_13200delCGGGC/p.Pro4399fs varyasyonu tespit edildi. **Vaka 1:** 43 yaşındaki hastamız, diğer iki vakanın babasıdır. 6 yıl önce tekrarlayan senkop atakları nedeniyle elektrofizyolojik çalışma ve provokasyon testi yapılarak BrS tanısı konulmuş ve ICD (İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör) takılmıştır. EKG'de V2'de minimal ST segment yükselmesi ve minimal T negatifliği görüldü. Ekokardiyografide hafif triküspit kapak yetmezliği tespit edildi. Hasta ritim holteri kabul etmediği için işlem yapılmadı. WES analizi sonrasında, RYR1 (NM\_000540.2) geninin 91. ekzonunda yeni bir heterozigot c.13196\_13200delCGGGC /p.Pro4399fs varyasyonu tespit edildi. Varyantların patojenitesi, biyoinformatik, segregasyon çalışmalarıyla in silico analiz ve hem klinik hem de laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, varyantın muhtemelen patojenik olabileceği düşünüldü. **Vaka 2:** İkinci vakamız 18 yaşında bir kadındır. Aralıklı çarpıntı şikayeti vardı. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi. EKG'de sağ dal bloğu paterni görüldü. Tüm ekokardiyografik ölçümler normal olarak rapor edildi. Ritim holterinde 500 ventriküler ekstrasistol gözlendi. WES analizinden sonra, RYR1 (NM\_000540.2) geninin 91. ekzonunda yeni, heterozigot, muhtemelen patojenik c.13196\_13200delCGGGC /p.Pro4399fs varyasyonu tespit edildi. **Vaka 3:** Üçüncü vakamız 15 yaşında bir erkektir. Aktif bir şikayeti yoktu. Tüm fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. EKG'de anterolateral derivasyonlarda sağ dal bloğu paterni ve erken repolarizasyon görüldü. Ekokardiyografik değerlendirmede, hafif mitral kapak yetmezliği ve hafif triküspit kapak yetmezliği saptandı. Ritim holteri normaldi. WES analizi sonrasında herhangi bir varyant tespit edilmedi. **Sonuç:** Brugada sendromu tanısı olan 43 yaşındaki hastamızda gen varyasyonunun saptanması, RYR1 gen varyasyonunun, aritmi açısından BrS'da önemli olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Brugada sendromu, RYR1 Geni, aritmi

#### **S-44 Serebral Palsi ile Karakterize Nörogelişimsel Bozukluklarda Genetik Kökenlerin Aydınlatılması: Bütünleşik Genomik Yaklaşım**

Ayça Yiğit<sup>1</sup>, Özlem Akgün Doğan<sup>2</sup>, Zeynep Özkaserli<sup>2</sup>, Günseli Bayram Akçapınar<sup>3</sup>, Semih Ayta<sup>4</sup>, Pinar Gençpınar<sup>5</sup>, Hülya Maraş Genç<sup>6</sup>, Büşra Kutlubay<sup>6</sup>, Bülent Kara<sup>7</sup>, Hatice Gülhan Sözen<sup>8</sup>, Nihat Buğra Ağaoglu<sup>9</sup>, Özkan Özdemir<sup>2</sup>, Kaya Bilgüvar<sup>2</sup>, Uğur Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi

<sup>2</sup> Acıbadem Üniversitesi

<sup>3</sup> Acıbadem Üniversitesi

<sup>4</sup> Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı

<sup>5</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>6</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

<sup>7</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>8</sup> Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>9</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş Serebral Palsi (SP), gelişmekte olan beyinde meydana gelen hasar veya gelişimsel bozukluklar sonucunda ortaya çıkan, kalıcı ve ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozuklukları ile karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, SP etiyolojisinde genetik etkenlerin rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. SP'nin klinik ve genetik açıdan oldukça heterojen bir yapıya sahip olduğu ve bazı olguların SP'yi taklit eden kalıtsal nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, sistematik genomik analizler kullanarak SP ve SP-benzeri fenotiplerin genetik altyapısını ortaya koymak ve tanısal doğruluğu artırmaktır. Yöntemler Klinik olarak doğrulanmış SP veya SP-benzeri bulgulara sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiş, biyolojik örnekleri Acıbadem Üniversitesi ve İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) biyobankalarında saklanmıştır. Hastalara ait tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) verileri, kapsamlı varyant filtreleme, önceliklendirme ve yeniden fenotipleme adımlarını içeren doğrulanmış kurum içi analiz hattı kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen varyantlar ACMG sınıflandırma kriterlerine göre yorumlanmış ve klinik bulgularla birlikte analiz edilmiştir. Bulgular Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın %36,4'ünde (24/66) patojenik veya olası patojenik varyantlar saptanırken, %25,8'inde (17/66) klinik anlamı belirsiz varyantlar (VUS) belirlenmiştir. Tanımlanan varyantlar arasında SPAST, KIF1A, PLA2G6, CTNNB1, L1CAM ve SYNGAP1 gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili genler yer almaktadır. Birçok hastada motor bozukluklara ek olarak epilepsi, entelektüel yetersizlik ve diğer nörogelişimsel bulgular gözlenmiştir. Sonuçlar, nadir monogenik varyantların SP ve SP-benzeri fenotiplerin ortaya çıkışında önemli rol oynadığını ve bu hastalık grubunun belirgin genetik heterojenite gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sonuç Bulgularımız, genetik faktörlerin SP etiyolojisindeki önemli katkısını desteklemekte ve genomik testlerin rutin klinik değerlendirme sürecine entegre edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Ekzom ve genom dizileme yöntemlerinin sistematik kullanımı tanısal verimi artırmakta, bazı hastaların genetik olarak yeniden sınıflandırılmasına olanak sağlamakta ve hedefe yönelik klinik yönetim ile genetik danışmanlık süreçlerine önemli katkılar sunmaktadır. Bu çalışma, Türkiye'den bir SP kohortunda genetik heterojeniteyi ortaya koyarak genomik yaklaşımların tanı, hasta yönetimi ve genetik danışmanlık süreçlerindeki değerini göstermektedir. Destek: Bu çalışma TÜBİTAK 1001 Programı (221S889, Deep-CP) ve Avrupa Birliği Horizon 2020 Programı kapsamında desteklenen RareBoost Projesi (952346) tarafından desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral Palsi, Nörogelişimsel Bozukluklar, Genetik Etiyoloji

• **POSTER BİLDİRİLER**

## **P-01 Erken Çocukluk Döneminde Fatal Seyirli *PMPCB* İlişkili MMDS6 Olgusu**

### **A Case of *PMPCB*-Related MMDS6 with a Fatal Course in Early Childhood**

Hilmi Bolat<sup>1</sup>, Dilan Genç-Akdağ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.  
hilmi\_bolat@hotmail.com

<sup>2</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.  
dlnngnc@gmail.com

#### **ÖZET**

Multipl mitokondriyal disfonksiyon sendromu tip 6 (MMDS6; OMIM #617954), *PMPCB* genindeki biallelik patojenik varyantlara bağlı gelişen, erken başlangıçlı nadir bir mitokondriyal hastalıktır. *PMPCB*, mitokondriyal proteinlerin olgunlaşmasında görev alan metaloproteaz kompleksinin katalitik alt birimini kodlamaktadır. Literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiş olup hastalık genellikle hipotoni, gelişimsel gerileme, epileptik ensefalopati ve erken çocukluk döneminde fatal seyir ile karakterizedir. Bu çalışmada *PMPCB* ilişkili MMDS6 tanısı alan bir olgunun klinik ve moleküler bulguları sunulmuştur. Altı aylık erkek olgu, akraba evliliği bulunan aileden doğmuş olup aksiyal hipotoni, gelişimsel gerilik, beslenme güçlüğü, laringomalazi, emme refleksi yokluğu ve egzamatöz deri bulguları ile değerlendirilmiştir. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer enzimleri, CK ve LDH yüksekliği saptanmıştır. İlk basamak genetik incelemeler normal bulunmuş, tüm ekzom dizileme analizinde *PMPCB* geninde NM\_004279.3:c.212C>T p.(Ser71Leu) homozigot missense varyantı tespit edilmiştir. Varyant ACMG kriterlerine göre VUS olarak değerlendirilmiş, ancak in silico analizler patojenik etkiyi desteklemiştir. Olgu altı aylıkken eksitus olmuştur. Bu olgu, *PMPCB* ilişkili MMDS6'nın fenotipik spektrumuna katkı sağlamakta ve açıklanamayan progresif nörogelişimsel hastalıklarda tüm ekzom dizilemenin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *PMPCB*, Mitokondriyal hastalık, Hipotoni

#### **ABSTRACT**

Multiple mitochondrial dysfunction syndrome type 6 (MMDS6; OMIM #617954) is a rare early-onset mitochondrial disorder caused by biallelic pathogenic variants in the *PMPCB* gene. *PMPCB* encodes the catalytic subunit of the mitochondrial presequence protease complex, which plays a critical role in mitochondrial protein maturation. Only a limited number of cases have been reported in the literature, and the disease is generally characterized by hypotonia, developmental regression, epileptic encephalopathy, and a fatal course in early childhood. Here, we present the clinical and molecular findings of a patient diagnosed with *PMPCB*-related MMDS6. The six-month-old male patient, born to consanguineous parents, was evaluated for axial hypotonia, developmental delay, feeding difficulties, laryngomalacia, absence of sucking reflex, and eczematous skin lesions. Laboratory investigations revealed elevated liver enzymes, CK, and LDH levels. Initial genetic testing was normal, whereas whole exome sequencing identified a homozygous missense variant, NM\_004279.3:c.212C>T p.(Ser71Leu), in the *PMPCB* gene. The variant was classified as a variant of uncertain significance according to ACMG criteria; however, in silico analyses supported a pathogenic effect. The patient died at six months of age. This case contributes to the phenotypic spectrum of *PMPCB*-related MMDS6 and highlights the importance of whole exome sequencing in unexplained progressive neurodevelopmental disorders.

**Keywords:** *PMPCB*, Mitochondrial disease, Hypotonia

## GİRİŞ

Multipl mitokondriyal disfonksiyon sendromu tip 6 (MMDS6; OMIM #617954), *PMPCB* genindeki biallelik patojenik varyantlara bağlı, erken çocukluk döneminde ağır nörodejenerasyon ile seyreden nadir bir mitokondriyal hastalıktır.<sup>1</sup> *PMPCB*, mitokondriyal proteinlerin olgunlaşmasında görevli metaloproteaz kompleksinin katalitik alt birimini kodlayarak mitokondriyal biyogenez ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinde kritik rol oynar.<sup>1</sup> Literatürde yalnızca 6 olgu bildirilmiş olup<sup>2,3</sup>, hastalık genellikle yaşamın ilk yıllarında başlayan gelişimsel gerileme, hipotoni, epileptik ensefalopati, Leigh benzeri bazal ganglion tutulumu ve serebellar atrofi ile karakterizedir ve sıklıkla erken çocukluk döneminde fatal seyretmektedir.<sup>3</sup> Bu çalışmada, *PMPCB* ilişkili MMDS6 fenotipine katkı sağlayan yeni bir olgunun klinik ve genetik bulguları sunulmuştur.

## YÖNTEM

Konjenital miyotoni ön tanısıyla kliniğimizde değerlendirilen olguda, ilk basamak genetik inceleme kapsamında DMD-MLPA analizi yapılmış ve normal saptanmıştır. Bunun üzerine ileri moleküler değerlendirme amacıyla ekzom dizileme analizi gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Altı aylık erkek olgu, 1. derece kuzen evliliği bulunan aileden, 38+5 gebelik haftasında sezaryen ile 3180 g (SDS: -0.43) ağırlığında, 51 cm (SDS: 0.49) boyunda ve 34 cm (SDS: -0.73) baş çevresi ile doğmuştur. Yenidoğan döneminin 6. gününde dil bağı nedeniyle frenotomi uygulanmıştır. Fizik muayenesinde kilo 5.1 kg (SDS: -2.48), boy 63 cm (SDS: -0.55) ve baş çevresi 40.3 cm (SDS: -1.45) olarak saptanmıştır. Olguda kubbe damak, bipariyetal darlık, aksiyal hipotoni, gelişimsel gerilik, laringomalazi, beslenme güçlüğü, emme refleksi yokluğu ve yanaklarda egzamatöz döküntüler mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ile CK ve LDH yüksekliği saptandı. Ekokardiyografi, transfontanel ultrasonografi ve batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. İlk basamak genetik inceleme kapsamında yapılan DMD-MLPA analizi normal bulundu. Altı aylıkken evde eksitus olan olguya uygulanan ekzom dizileme analizinde *PMPCB* geninde NM\_004279.3:c.212C>T p.(Ser71Leu) homozigot missense varyantı saptandı. ACMG kriterlerine göre VUS (PM2) olarak değerlendirildi. Bununla birlikte CADD, DANN ve AlphaMissense başta olmak üzere in silico analiz araçlarının varyant için patojenik etkiyi desteklediği görüldü. Anne ve babanın varyant açısından heterozigot taşıyıcı olduğu gösterildi.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

*PMPCB* ilişkili MMDS6, oldukça nadir görülen ve erken başlangıçlı progresif nörodejenerasyon ile karakterize bir mitokondriyal hastalıktır. Literatürde bildirilen olgularda gelişimsel gerileme, hipotoni, epilepsi, beslenme güçlüğü ve erken çocukluk döneminde ölüm ön planda olup, sunulan olgu da erken başlangıçlı hipotoni, gelişimsel gerilik, beslenme güçlüğü ve fatal seyir açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur. Olgumuzda bildirilen olgulardan farklı olarak laringomalazi, emme refleksi yokluğu ve egzamatöz deri bulgularının eşlik etmesi fenotipik spektrum açısından dikkat çekicidir. Saptanan NM\_004279.3:c.212C>T (p.Ser71Leu) homozigot missense varyantının mitokondriyal protein işlenmesini bozarak ağır klinik tabloya katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu olgu, *PMPCB* ilişkili MMDS6'nın erken infantil dönemde ağır hipotoni ve nöromusküler hastalık ön tanıları ile karışabileceğini göstermekte ve açıklanamayan progresif nörogelişimsel olgularda tüm ekzom dizileme analizinin önemini vurgulamaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Jing, Y., Peng, H., Tai, Z., Li, G., & Liu, J. X. (2026). Pmpcb modulates zebrafish neurogenesis and stress resistance via regulating mitochondria metabolism and function. *Molecular Neurobiology*, 63(1), 571.
2. Matthews, E., Whittle, E. F., Khan, F., McEntagart, M., & Carroll, C. J. (2024). Leigh syndrome with developmental regression and ataxia due to a novel splicing variant in the PMPCB gene. *Journal of Human Genetics*, 69(6), 283–285.
3. Vögtle, F. N., Brändl, B., Larson, A., Pendziwiat, M., Friederich, M. W., White, S. M., ... Helbig, I. (2018). Mutations in PMPCB encoding the catalytic subunit of the mitochondrial presequence protease cause neurodegeneration in early childhood. *The American Journal of Human Genetics*, 102(4), 557–573.

**P-02 GATAD2B Geninde Novel Frameshift Varyantı ile İlişkili GAND Sendromu: Olgu Sunumu**

**GAND Syndrome Associated With a Novel Frameshift Variant in the GATAD2B Gene: A Case Report**

Edanur Bulut<sup>1</sup>, Seher Sarı<sup>2</sup>, Hilmi Bolat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,  
edanurbulut2016@gmail.com

<sup>2</sup>Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, sehersari1985@icloud.com

<sup>3</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,  
hilmi\_bolat@hotmail.com

**ÖZET**

**Amaç**

*GATAD2B* ilişkili nörogelişimsel bozukluk (GAND); gelişim geriliği, hipotoni, konuşma bozukluğu ve karakteristik dismorfik bulgular ile seyreden nadir bir nörogelişimsel sendromdur. Bu çalışmada, *GATAD2B* geninde novel bir frameshift varyant saptanan GAND Sendromu tanımlı bir olgunun klinik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlandı.

**Olgu**

Bir yıl 10 aylık erkek olgu gelişim geriliği ve hipotoni nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenesinde dismorfik bulgular (frontal bossing, derin yerleşimli gözler, aşağı eğimli palpebral fissürler, düşük kulaklar, bulböz burun ucu, ince üst dudak, yüksek damak, uzun parmaklar, pes planus) mevcuttu. Hastanın motor ve dil gelişiminde belirgin gecikme olduğu saptandı. Kardiyolojik değerlendirmede sekondum atriyal septal defekt ve patent duktus arteriozus izlendi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde cavum septum pellucidum varyasyonu ile yaşına göre gecikmiş miyelinizasyon saptandı. Tüm ekzom dizileme analizinde *GATAD2B* (NM\_020699.4) geninde heterozigot c.1192del (p.Val398TyrfsTer48) varyantı saptandı. Varyantın de novo geliştiği gösterildi ve ACMG kriterlerine göre patojenik (PVS1, PM2, PS2) olarak değerlendirildi.

**Sonuç**

Sunulan olgu, GAND sendromunun klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesine katkı sağlamaktadır. Gelişim geriliği, hipotoni ve karakteristik dismorfik bulgularla başvuran olgularda *GATAD2B* ilişkili nörogelişimsel bozukluğun ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler**

*GATAD2B*, GAND, nörogelişimsel bozukluk, hipotoni, gelişim geriliği

**ABSTRACT**

**Objective**

*GATAD2B* associated neurodevelopmental disorder (GAND) is a rare neurodevelopmental syndrome characterized by developmental delay, hypotonia, speech impairment, and characteristic dysmorphic features. We aimed to present the clinical and molecular findings of a patient diagnosed with GAND Syndrome carrying a novel frameshift variant in the *GATAD2B* gene.

### Case Presentation

A 1 year 10 month old boy was evaluated for developmental delay and hypotonia. Physical examination revealed dysmorphic findings (frontal bossing, deep set eyes, downslanting palpebral fissures, low set ears, bulbous nasal tip, thin upper lip, high palate, long fingers, pes planus). Marked motor and language developmental delay was present. Cardiac evaluation demonstrated secundum atrial septal defect and patent ductus arteriosus. Brain magnetic resonance imaging showed cavum septum pellucidum variation and delayed myelination. Whole exome sequencing identified a heterozygous c.1192del (p.Val398TyrfsTer48) variant in the *GATAD2B* gene (NM\_020699.4). The variant occurred de novo and was classified as pathogenic according to ACMG criteria (PVS1, PM2, PS2).

### Conclusion

This case expands the clinical and molecular spectrum of GAND syndrome. *GATAD2B* associated neurodevelopmental disorder should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with developmental delay, hypotonia, and characteristic dysmorphic features.

### GİRİŞ

GATA zinc finger domain containing 2B (*GATAD2B*) geni, transkripsiyon baskılayıcı MeCP1-Mi-2/nükleozom yeniden şekillendirme ve deasetilaz (NuRD) kompleksinin bir alt birimi olan p66 $\beta$  proteinini kodlamaktadır.<sup>1,2</sup> İlk kez yaklaşık on yıl önce nörogelişimsel bozukluğu bulunan bir hastada de novo *GATAD2B* prematür sonlandırma kodonu varyantı tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Günümüzde *GATAD2B* ilişkili nörogelişimsel bozukluk (GAND); infantil dönemden itibaren belirginleşen global gelişimsel gecikme, motor gelişim geriliği ve orta-ağır düzeyde entelektüel yetersizlik ile karakterize nadir bir sendrom olarak bilinmektedir. Hastalarda özellikle ifade edici dil gelişiminde belirgin olmak üzere konuşma ediniminde yetersizlik ve konuşma apraksisi görülebilmektedir. Ayrıca infantil hipotoni, beslenme güçlüğü ve dismorfik yüz bulguları sık gözlenen klinik özellikler arasındadır. Daha değişken özellikler arasında nöbetler, kardiyak anomaliler ve nonspesifik nörogörüntüleme bulguları yer almaktadır.<sup>4</sup>

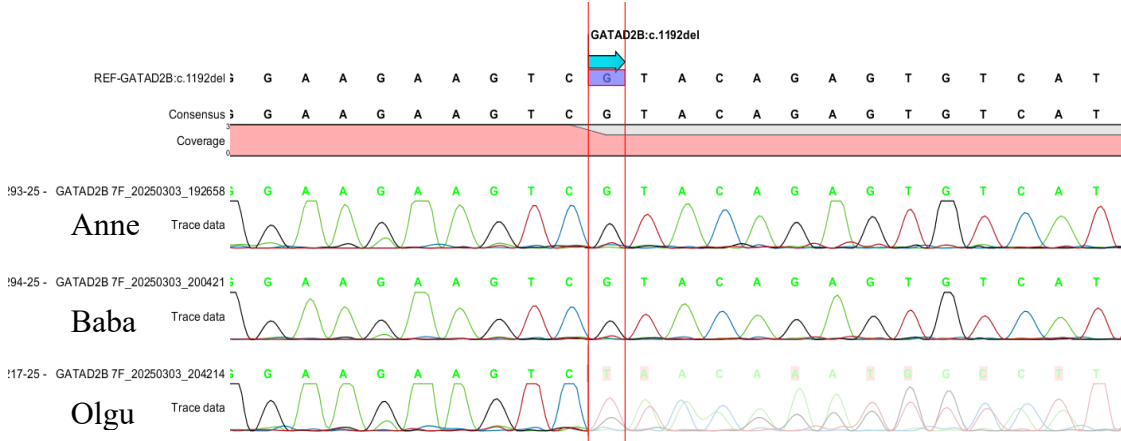
GAND oldukça nadir görülen bir nörogelişimsel sendromdur ve literatürde bugüne kadar yaklaşık olarak 80 olgu bildirilmiştir.<sup>4-6</sup> Bu bildiride, *GATAD2B* geninde novel bir frameshift varyant saptanan GAND sendromu tanılı bir olgunun klinik, genetik ve nörogelişimsel özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

### YÖNTEM

#### Moleküler Genetik Analiz

Gelişim geriliği, hipotoni ve dismorfik bulgular nedeniyle değerlendirilen olguya tüm ekzom dizileme analizi uygulandı. Saptanan varyantın doğrulanması ve aile segregasyon analizinin yapılabilmesi amacıyla Sanger sekanslama gerçekleştirildi.

Yeni nesil dizileme analizinde *GATAD2B* (NM\_020699.4) geninde heterozigot c.1192del (p.Val398TyrfsTer48) varyantı saptandı (Şekil 1). Exon 6’da yer alan frameshift tipteki varyantın prematür stop kodonu oluşturduğu belirlendi. Varyantın de novo geliştiği gösterildi ve ACMG kriterlerine göre patojenik (PVS1, PM2, PS2) olarak değerlendirildi. Klinik ve moleküler bulgular doğrultusunda GAND sendromu tanısı doğrulandı.



**Şekil 1.** *GATAD2B* geninde saptanan heterozigot c.1192del (p.Val398TyrfsTer48) varyantına ait Sanger sekanslama kromatogramları.

## BULGULAR

### Klinik Bulgular

Bir yıl 10 aylık erkek olgu gelişim geriliği ve hipotoni nedeniyle yönlendirildi. Fizik muayenesinde boyu 75 cm (-0,99 SDS), kilosu 8 kg (-2,11 SDS) ve baş çevresi 47 cm (-0,26 SDS) idi. Hastada dismorfik bulgular (frontal bossing, derin yerleşimli gözler, epikantus, aşağı eğimli palpebral fissürler, düşük kulaklar, geniş burun sırtı, bulböz burun ucu, ince üst dudak, yüksek damak, sivri dişler, uzun parmaklar ve pes planus) mevcuttu.

Gelişimsel öyküsünde baş kontrolünü 10. ayda sağladığı, 15. ayda emeklemeye başladığı öğrenildi. Başvuru sırasında desteksiz oturma, yürüme ve anlamlı kelime üretimi mevcut değildi. Hastanın özel eğitim ve fizik tedavi aldığı belirtildi.

Kardiyolojik incelemede sekundum atriyal septal defekt ve patent duktus arteriozus saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde cavum septum pellucidum varyasyonu ile yaşına göre gecikmiş miyelinizasyon/hipomiyelinizasyon izlendi. Prenatal dönemde polihidramnios öyküsü bulunan hastada ayrıca beslenme güçlüğü, oromotor disfonksiyon ve gastroözofageal reflü mevcuttu. Nöbet öyküsü bulunmamaktaydı.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

GAND; gelişim geriliği, konuşma bozukluğu, hipotoni ve karakteristik dismorfik yüz görünümü ile seyreden nadir bir nörogelişimsel sendromdur. Sunulan olguda belirgin motor ve

dil gelişim geriliği, konjenital hipotoni, beslenme güçlüğü, gastroözofageal reflü, kardiyak anomaliler ve tipik dismorfik yüz bulgularının bulunması literatürde tanımlanan GAND fenotipi ile uyumludur. Ayrıca beyin manyetik rezonans görüntülemesinde saptanan gecikmiş miyelinizasyon/hipomiyelinizasyon bulguları daha önce bildirilen nörogörüntüleme anomalilerini desteklemektedir.

Olgunun moleküler incelemesinde saptanan heterozigot c.1192del (p.Val398TyrfsTer48) varyantı, *GATAD2B* geninin exon 6 bölgesinde yer alan daha önce literatürde bildirilmemiş bir frameshift varyanttır ve prematür stop kodonu oluşturmaktadır. Varyantın de novo gelişmiş olması ve loss of function mekanizmasının hastalık patogenezindeki rolü göz önüne alındığında klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmektedir. GAND sendromunda özellikle protein kısalmasına yol açan varyantların sık bildirilmesi, *GATAD2B* haploetersizliğinin hastalık gelişimindeki temel mekanizma olduğunu desteklemektedir.

Bu olgu, GAND sendromunun klinik ve moleküler spektrumunun genişletilmesine katkı sağlaması açısından önem taşımaktadır. Gelişim geriliği, hipotoni ve karakteristik dismorfik bulgularla başvuran hastalarda *GATAD2B* ilişkili nörogelişimsel bozukluğun ayırıcı tanıda düşünülmesi; erken genetik tanı, genetik danışmanlık ve uygun multidisipliner yaklaşım açısından önemlidir.

#### KAYNAKÇA

1. Brackertz M, Boeke J, Zhang R, Renkawitz R. Two highly related p66 proteins comprise a new family of potent transcriptional repressors interacting with MBD2 and MBD3. *J Biol Chem.* 2002;277(43):40958-40966.
2. Feng Q, Zhang Y. The MeCP1 complex represses transcription through preferential binding, remodeling, and deacetylating methylated nucleosomes. *Genes Dev.* 2001;15(7):827-832.
3. Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, et al. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet.* 2010;42(12):1109-1112.
4. Shieh C, Jones N, Vanle B, et al. GATAD2B-associated neurodevelopmental disorder (GAND): clinical and molecular insights into a NuRD-related disorder. *Genet Med.* 2020;22(5):878-888.
5. Vera G, Sorlin A, Delplancq G, et al. Clinical and molecular description of 19 patients with GATAD2B-associated neurodevelopmental disorder (GAND). *Eur J Med Genet.* 2020;63(10):104004.
6. Tan CW, Lim JY, Rafi'ee K, et al. A novel GATAD2B frameshift variant causes GATAD2B-associated neurodevelopmental disorder with camptodactyly. *Mol Syndromol.* 2026;17(1):54-58. doi:10.1159/000545445.

**P-03 Mikrosefali ve Corpus Callosum Agenezisi Ile Prezente Olan Arid1B İlişkili Coffin-Siris Sendromu: Novel Varyant**

Zeynep Esener<sup>1</sup>, Dilan Genç Akdağ<sup>1</sup>, Hilal Aydın<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Coffin-Siris sendromu, gelişimsel gecikme, bilişsel yetersizlik, hipotoni, kaba yüz görünümü, hipertrikoz ve özellikle beşinci parmak distal falanksı ile tırnak hipoplazisi/aplazisi ile karakterize nadir bir nörogelişimsel bozukluktur. Moleküler olarak heterojen olan bu sendromda, en sık sorumlu genlerden biri 6q25.3 lokalizasyonundaki ARID1B genidir ve olguların yaklaşık %37’sinden sorumludur. ARID1B genindeki heterozigot patojenik varyantlar, otozomal dominant kalıtım gösteren Coffin-Siris sendromu tip 1 ile ilişkilidir. Kromozom analizi ve kromozomal mikroarray analizinin normal bulunması üzerine ileri inceleme amacıyla tüm ekzom dizileme analizi uygulanmış, saptanan varyant Sanger dizileme ile doğrulanmıştır. Akraba evliliği bulunan ebeveynlerin iki yaşındaki kız çocuğunun antenatal dönemde intrauterin gelişme geriliği nedeniyle izlendiği, 38+5 gebelik haftasında fetal distres ve preeklampsi nedeniyle sezaryen ile 2350 g doğum ağırlığı ile doğduğu öğrenildi. Yenidoğan döneminde mekonyum aspirasyonu ve evre 1 hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü mevcuttu. Hastada gelişimsel gecikme, mikrosefali, karakteristik dismorfik yüz bulguları ve bilateral ayak tırnak hipoplazisi saptandı. Ekokardiyografide sekundum atriyal septal defekt, kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye corpus callosum agenezisi izlendi. Tüm ekzom dizilemede ARID1B geninde novel heterozigot frameshift c.6138\_6139insG (p.Arg2047GlufsTer20) varyantı saptandı ve ACMG kriterlerine göre olası patojenik (PVS1, PM2) olarak değerlendirildi. Bu olgu, ARID1B ilişkili Coffin-Siris sendromunun genotip-fenotip spektrumuna katkı sunmakta ve mikrosefali ile corpus callosum agenezisi birlikteliğinde bu tanının göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Coffin-Siris sendromu, ARID1B, corpus callosum agenezisi

**P-05 Tüm Genom Analizi ile Tanı Alan Bir Cockayne Sendromu Olgusu: Ercc8 Ekzon 2-8 Homozigot Delesyon**

Dilara Saraç<sup>1</sup>, Ahmet Cevdet Ceylan<sup>2</sup>, Erhan Aksoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

<sup>2</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

<sup>3</sup> Ankara Etlik Şehir Hastanesi

**Giriş:** Cockayne sendromu (CS), nükleotid eksizyon tamir (NER) yolağındaki defekte bağlı gelişen, nadir görülen otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak büyüme geriliği, progresif mikrosefali, fotosensitivite ve nörolojik bozulma ile karakterizedir. Hastalık en sık ERCC6 ve ERCC8 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir. Bu çalışmada tüm genom dizileme ile tanı konulan bir olgu sunulacaktır. **Yöntemler:** On dört yaşında erkek hasta, doğuştan mikrosefali, nörogelişimsel gerilik ile birlikte yürüme ve konuşma bozukluğu nedeniyle refere edildi. Hastanın öyküsünde; anne babasının akraba olduğu, 28 haftalık ikiz gebelikten prematüre olarak doğduğu ve postnatal dönemde 60 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildiği öğrenildi. Ailede benzer semptomlara sahip başka bir birey bulunmuyordu. Fizik muayenesinde ileri derecede boy ve kilo geriliği, belirgin mikrosefali, kaşektik görünüm, derin yerleşimli gözler ve yüzde karakteristik dismorfik özellikler saptandı. Hastada ayrıca fotosensitivite, ağır gelişimsel gecikme ile birlikte yürüme ve konuşma bozukluğu mevcuttu. Kraniyal görüntülemelerde serebellar vermis hipoplazisi, yaygın serebral ve serebellar atrofi ile bazal ganglionlarda kalsifikasyon izlendi. Klinik, nörolojik ve dismorfolojik değerlendirme sonucu hastaya tanısal süreçte sırasıyla kromozom analizi, array-CGH, SMA MLPA ve tüm ekzom dizileme (WES) planlandı. Yapılan testlerin analizinde anlamlı varyant saptanmaması sebebiyle ileri genetik inceleme olarak tüm genom dizileme (WGS) planlandı. **Bulgular:** WGS analizinde ERCC8 geninde ekzon 2-8’i kapsayan homozigot delesyon saptandı. Saptanan kopya sayısı değişikliği(CNV) patojenik olarak değerlendirildi ve hastanın klinik bulgularını açıkladığı düşünüldü. **Sonuç:** CS; mikrosefali, fotosensitivite ve progresif nörolojik bulgularla prezente olan hastalarda akılda tutulmalıdır. Literatürde CS hastalarında ERCC6 ve ERCC8 genlerindeki patojenik varyant saptanma oranları sırasıyla %65 ve %35 olarak bildirilirken, hastalıktan sorumlu kopya sayısı değişikliklerinin bu genlerdeki oranları sırasıyla %10 ve %12 olarak rapor edilmiştir. Bu olgu, WES’in normal olduğu ve yüksek çözünürlüklü mikromarray incelemesinin yapılmadığı hastalarda kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasında WGS’in tanısal değerini vurgulamaktadır. Ayrıca, hastalığa neden olabilecek patolojilerin saptanmasında CNV analizli WES kullanımı da tanısal süreçte önem taşımaktadır. CNV analizli WES ve WGS kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte CNV’lerin saptanma sıklığının artması beklenmekte olup, bu durum söz konusu değişikliklerin fenotipik etkilerinin daha ayrıntılı ve doğru biçimde ortaya konulmasına olanak sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anahtar Kelimeler: Cockayne sendromu, ERCC8, tüm genom dizileme, CNV, nörodejenerasyon

**P-06 Västerbotten Tipi Osteopetrozis: Multisistemik Klinik Belirtilerin Arkasındaki Nadir Bir Pleiotropik Etiyoloji**

Aleyna Emeksiz<sup>1</sup>, Büşranur Çavdarlı<sup>2</sup>, Dilek Kaçar<sup>3</sup>, Aynur Küçükçongar Yavaş<sup>4</sup>, Mualla Şahin Hamurcu<sup>5</sup>, Cavidan Nur Semerci Gündüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent City Hospital, Clinic Of Medical Genetics, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Genetics, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara Bilkent City Hospital, Department Of Pediatric Hematology, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Ankara Bilkent City Hospital, Department Of Pediatric Metabolic Diseases, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup> Ankara Bilkent City Hospital, Department Of Ophthalmology, Ankara, Türkiye

**Giriş:** Çoklu sistem tutulumu gösteren hastalarda, hastalıkla ilişkili genlerin pleiotropik etkileri nedeniyle genetik tanı süreci zorlayıcı olabilmektedir. Bu doğrultuda Klinik Ekzom Dizileme (CES), karmaşık ve heterojen fenotiplere sahip hastaların ayırıcı tanısında önemli bir yaklaşım teşkil etmektedir. Bu çalışmada; multisistemik klinik bulgularla başvuran ve CES aracılığıyla Västerbotten tipi Osteopetrozis'in altında yatan moleküler etiyojisi saptanan bir olgu sunulmaktadır. **Yöntemler:** Akraba evliliği yapmış sağlıklı ebeveynlerden doğan ve aile öyküsünde özellik bulunmayan 4 yaşındaki kız hasta; anemi, trombositopeni, splenomegali, gelişim geriliği, görme bozukluğu ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri nedenleriyle merkezimize sevk edilmiştir. Anemi etiyojisine yönelik daha önce yürütülen ve hedefli bir NGS (Yeni Nesil Dizileme) panelini de içeren incelemelerde, klinik bulguları açıklayacak bir nedene ulaşılamamıştır. Sevkin ardından gerçekleştirilen iskelet grafisi taramasında; humerus, femur ve tibia da kemik yoğunluğunda artış ve kortikomedüller diferansiyasyon kaybı ile karakterize yaygın osteoskleroz saptanmıştır. Bu tabloya, metafizer-diafizer genişleme ve femur metafizlerinde bilateral Erlenmeyer flas deformitesi eşlik etmiştir. İleri inceleme amacıyla basamaklı bir genetik test stratejisi benimsenmiştir. Olası etiyojileri araştırmak adına ilk olarak konvansiyonel ve moleküler karyotipleme (mikrodizin/microarray) tetkikleri yapılmış; takiben genetik etiyojisi aydınlatmak amacıyla CES uygulanmıştır. **Bulgular:** Kromozom analizi ve mikrodizin sonuçları normal olarak değerlendirilmiştir. CES analizi neticesinde, SNX10 geninde (NM\_013322.3) homozigot c.284G>A (p.Gly95Asp) missense varyantı tespit edilmiştir. İlgili varyant, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) kılavuzlarına göre "muhtemelen patojenik" olarak sınıflandırılmış olup hastanın klinik ve radyolojik fenotipiyle uyumluluk göstermiştir. **Sonuç:** Otozomal resesif osteopetroziste, SNX10 genindeki bialelik missense ve trunkasyon varyantlarının anemi, kemik yoğunluğunda artış, görme kaybı ve hepatosplenomegali ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Nitekim literatürde, aynı varyantın daha önce osteopetrozis tanısı alan iki kardeşte homozigot durumda saptandığı bildirilmiştir. Bahsi geçen kardeşlerin klinik tabloları, osteopetrozis haricinde mevcut olguyla tam bir örtüşme göstermese de, genotip-fenotip korelasyonunun hastanın klinik tablosuyla uyumlu olduğu mütalaa edilmiştir. Elde edilen bulgular, varyantın patojenitesini ve klinik fenotipten sorumlu olduğunu destekler niteliktedir. Multisistem tutulumu olan hastaların tanı süreçlerini optimize etmek ve genetik test algoritmasını doğru şekillendirmek adına bütüncül bir yaklaşım sergilenmesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Osteopetrozis, SNX10, Pleitropi

**P-07 Tiroid Hormon Direnci Ayırıcı Tanısında Alb Geni: Olgu Sunumu**

Mustafa Mert Aydın<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Tiroid hormon direnci (THD), tiroid hormonlarının hedef dokulardaki biyolojik etkisinin azalması ile karakterize, genetik temelli nadir bir endokrin bozukluktur. En sık THRB genindeki heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmakla birlikte, etiyolojide THRA gen mutasyonları ile tiroid hormon taşıyıcı veya metabolizma proteinlerini kodlayan genlerdeki varyantlar da yer almaktadır. Klinik tabloda yüksek serbest T3 ve T4 düzeyleri ile birlikte normal veya yüksek TSH değerlerinin saptanması tipik laboratuvar bulgusunu oluşturmakta; bu tablo hipertiroidi ile sık karıştırılmaktadır. Dolayısıyla yüksek tiroid hormonu ile başvuran olgularda kapsamlı bir ayırıcı tanı süreci büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, ALB genindeki varyantlara bağlı gelişen disalbuminematik hipertiroksinemin, tiroid hormon direncini taklit eden ancak klinik olarak ötiroid seyreden önemli bir ayırıcı tanı olarak öne çıkmaktadır. Albümindeki yapısal değişiklik, tiroid hormonlarına karşı anormal bir bağlanma afinitesine yol açarak immünoimetrik yöntemlerde yanlış yüksek ölçüm değerlerine neden olmaktadır. Burada, pediatri endokrinoloji kliniğinde tiroid hormon direnci ön tanısıyla yönlendirilen ve genetik değerlendirme sonucunda ALB geninde heterozigot missense varyant saptanan 14 yaşında erkek bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid Hormon Direnci, Albumin, Disalbuminematik Hipertiroksinemi

**P-08 Juvenil Crohn Hastalığı Tanısıyla Uzun Süre Takip Edilen Bir Olguda Monogenik  
Etyoloji: X'e Bağlı Elf4 Eksikliği (Dex)**

Eren Kılınç<sup>1</sup>, Hilal Akalın<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) çoğunlukla poligenik bozukluklar olarak değerlendirilse de, özellikle çok erken yaşta başlayan olguların temelinde Crohn hastalığını birebir taklit eden monogenik doğuştan immün sistem hataları yatabilmektedir. "İmmün disregülasyon hastalıkları" spektrumundaki X'e bağlı ELF4 eksikliği (DEX), bağışıklık sisteminde dengeyi sağlayan merkezi bir transkripsiyon faktörünün kaybıyla karakterizedir ve ağır GİS tutulumuyla klasik İBH'yi kopyalar. Bu bildiri, 16 yıl boyunca juvenil Crohn tanısıyla yönetilen bir olgu üzerinden; ELF4 fonksiyon kaybının patofizyolojisini açıklamayı, yalnızca fenotipe dayalı yaklaşımın tehlikelerini sorgulamayı ve monogenik etyolojilerin erken ayırıcı tanıdaki analitik ağırlığını vurgulamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** X'e Bağlı ELF4 Eksikliği (DEX), Juvenil Crohn Hastalığı, Yeni Nesil Dizileme

**P-09 Erişkin Yaşta Tanı Alan Ccbe1 İlişkili Hennekam Lenfanjiektazi-Lenfödem Sendromu Tip 1: Atipik Bir Klinik Prezantasyon**

Sema Nur Kır<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>1</sup>, Hilal Akalın<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Amaç:**Hennekam lenfanjiektazi-lenfödem sendromu tip 1 (HKLLS1), CCBE1 genindeki bialelik varyantlarla ilişkili, lenfatik damar gelişimi ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan, kraniofasiyal, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, iskelet ve nörolojik sistemleri etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada, tekrarlayan şilotoraks nedeniyle tarafımıza yönlendirilen, klasik Hennekam sendromundan farklı bir klinik prezantasyon gösteren ve erişkin yaşta tanı alan bir olgu sunulmuştur. **Yöntem:** Hastaya klinik değerlendirme, görüntüleme incelemeleri ve tüm ekzom dizileme analizi uygulanmış; saptanan varyant klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Otuz sekiz yaşında kadın hasta, tekrarlayan plevral efüzyon nedeniyle değerlendirildi. Plevral sıvı incelemesinde trigliserid yüksekliği saptanması üzerine şilotoraks tanısı konuldu. Toraks görüntülemelerinde bilateral plevral efüzyona ek olarak minimal perikardiyal efüzyon izlendi. Abdominal görüntülemelerde mezenterik bölgede hafif serbest sıvı, mezenterik lenf nodları ve dalakta nodüler lezyonlar saptandı. Laboratuvar incelemelerinde persistan hipoalbuminemi ve hipoproteinemi mevcut olup renal protein kaybı gösterilemedi. Hastada belirgin dismorfik bulgu, nörogelişimsel etkilenim veya klinik olarak belirgin lenfödem saptanmadı. Ebeveynler arasında birinci derece kuzen evliliği bulunmakta olup, iki aylıkken kalpte sıvı birikimi nedeniyle kaybedilen bir kardeş öyküsü mevcuttu. Tüm ekzom dizileme analizinde CCBE1 geninde homozigot c.472C>T (p.Arg158Cys) missense varyantı saptandı. **Sonuç:** Erişkin yaşta tanı alan ve lenfatik sistem bulgularının ön planda olduğu CCBE1 ilişkili olgular literatürde oldukça sınırlı olup, sunulan olgu klasik Hennekam sendromu fenotipinden ayrıışan klinik özellikleri ile CCBE1 ilişkili hastalıkların beklenenden daha geniş ve değişken bir fenotipik spektruma sahip olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CCBE1, Hennekam lenfanjiektazi-lenfödem sendromu, Şilotoraks, Fenotipik değişkenlik

**P-10 Kalıtsal Kanser Sendromlarında Yeni Nesil Dizileme Tabanlı Çoklu Gen Panellerinin Klinik Yararlılığı: 118 Hastanın Retrospektif Değerlendirmesi**

Abdülbaki Oğuz<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>1</sup>, Hilal Akalın<sup>1</sup>, Munis Dünder<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Giriş:** Kalıtsal kanser sendromları (KKS), ailesel malignitelerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yeni Nesil Dizileme (YND) teknolojisinin gelişimi, birden fazla kansere yatkınlık geninin eşzamanlı analizini kolaylaştırarak patojenik varyantların saptanma oranlarını artırmıştır. Bu varyantların tanımlanması, kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedaviler, profilaktik önlemler ve risk altındaki aile bireyleri için genetik danışmanlık açısından kritik öneme sahiptir. **Amaç:** Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir tıbbi genetik kliniğine yönlendirilen hastalarda YND tabanlı çoklu gen KKS panelinin tanısal verimini, varyant spektrumunu ve genel klinik yararlılığını değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Ağustos 2025 ile Mart 2026 tarihleri arasında kapsamlı bir KKS paneli kullanılarak genetik test uygulanan, kişisel veya ailesel kanser öyküsü olan 118 hastanın retrospektif analizi gerçekleştirilmiştir. Periferik kandan genomik DNA izole edilmiş ve dizileme işlemi bir YND platformunda yapılmıştır. Kopya Sayısı Varyasyonları (CNV) da algoritmik olarak değerlendirilmiştir. Varyant sınıflandırması kesinlikle Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) yönergelerine dayandırılmıştır. **Bulgular:** Kohortun %16,1'inde (19/118) klinik olarak eyleme geçirilebilir Patojenik veya Muhtemel Patojenik (P/LP) varyantlar tespit edilmiştir. Pozitif vakalar arasında en sık mutasyona uğrayan genler CHEK2, BRCA2, BRCA1, PALB2 ve BRIP1 olmuştur. Ayrıca, hastaların %23,7'sinde (28/118) izole Önemi Bilinmeyen Varyant (VUS) saptanmış olup, bu durum ailesel segregasyon ve fonksiyonel çalışmalara olan süregelen ihtiyacı vurgulamaktadır. Dikkat çekici bir şekilde, hastaların %1,7'sinde (2/118) (FANCA ve BRCA1 genlerinde) şüpheli büyük genomik delesyonlar (CNV'ler) tespit edilmiş ve bu durum MLPA gibi ortogonal doğrulama yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymuştur. **Sonuç:** Bulgularımız, kapsamlı bir genetik profil sunmada YND tabanlı çoklu gen panellerinin güçlü tanısal değerinin altını çizmektedir. %16,1'lik tanısal verim, test kriterlerinin tek gen yaklaşımlarının ötesine genişletilmesinin risk altındaki bireylerin belirlenmesini önemli ölçüde artırdığını doğrulamaktadır. VUS ve yapısal varyantların varlığı, YND yorumlamasının karmaşıklığını ve kalıtsal kanserlerde multidisipliner klinik yönetimin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalıtsal Kanser Sendromları, Yeni Nesil Dizileme, Çoklu Gen Paneli, Klinik Yararlılık, Varyant Sınıflandırması

**P-11 Sma Tanısı Olup Onasemnogene Abeparvovec-Xioı Tedavisine Aday Olan Hastalarda Smn2 Kopya Sayıları ve Analizi**  
**Title SMN2 Copy Numbers and Analysis in Patients Diagnosed with SMA Who Are Candidates for Onasemnogene Abeparvovec-xioı Treatment**

Elif Ünlü<sup>1</sup>, Reyhan Oflazoğlu<sup>2</sup>, Pınar Çobanoğlu<sup>2</sup>, Beril Şahin<sup>2</sup>, Ela Altun<sup>2</sup>, Zeynep Tunca<sup>2</sup>, Prof. Dr. Fatma Sılan<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi, Çanakkale, Türkiye
- <sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1. Sınıf Öğrencisi, Çanakkale, Türkiye
- <sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç:** Spinal Musküler Atrofi (SMA), SMN1 genindeki ekzon 7 homozigot delesyonu sonucu gelişen motor nöron hastalığıdır. Klinik fenotipin ağırlığını, translasyon fonksiyonunun %10'unu koruyan psödogen SMN2'nin kopya sayısı belirler. Viral gen transferine dayanan onasemnogene abeparvovec-xioı (Zolgensma) tedavisi yüksek maliyeti sebebiyle sosyal güvenlik kapsamında olmayıp, aileler sivil toplum ve valilik onaylı kampanyalara yönelmektedir. Bu çalışmanın amacı, dijital platformlarda bağış kampanyası yürütülen hastaların SMN2 kopya sayılarını, demografik dağılımlarını ve tanı yaşlarını analiz etmek ve tıp fakültesi öğrencilerinde SMA bilgi yüzeyini artırmaktır.

**Yöntem:** Dataların toplanması ve analizi üniversitemizden aldığımız etik onay sonrasında yapılmıştır. Kamuya açık dijital platformlarda (Google, Instagram, Facebook...) ebeveynler ve STK'lar tarafından paylaşılan, valilik onaylı bağış kampanyası bulunan 130 SMA hastasına ait genetik raporlar retrospektif olarak taranmış ve anonimleştirilmiştir. Olguların SMN2 kopya sayıları, cinsiyetleri ve tanı yaşları (doğum ile test tarihi arasındaki süre) istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

**Bulgular:** Değerlendirilen 130 hastanın %50.8'i (n=66) kız, %49.2'si (n=64) erkektir. SMN2 kopya sayısı dağılımında hastaların %82.3'ünün (n=107) 2 kopya, %12.3'ünün (n=16) 3 kopya ve %5.4'ünün (n=7) 4 kopya taşıdığı saptanmıştır. Medyan tanı yaşı 29.0 gün olarak bulunmuştur. SMN2 kopya sayısı 2 olan hastaların ortalama tanı süresi 125.4 gün (min-maks: 0-752 gün) iken, 3 kopya taşıyanlarda bu süre 269 güne (min-maks: 5-1110 gün) çıkmıştır. Net kampanya verisi bulunan olgulardan 2 kopya grubunun yalnızca %8.4'ü kampanyasını %100 tamamlayabilmiştir.

**Sonuç:** Dijital platformlarda yardım arayan hastaların büyük çoğunluğu (%82.3) ağır progresif fenotipe sahip olan 2 kopya SMN2 taşıyıcılarıdır. Kopya sayısı azaldıkça semptomların erken başlamasına bağlı olarak tanı yaşı öne kaymaktadır. Zaman hassasiyeti yüksek bu olguların kampanyalarında fonlanma oranlarının düşük kalması, klinik etkinliğin korunması açısından yenidoğan tarama programlarının ve erken gen tedavisinin hayati önemini sayısal olarak kanıtlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** SMA, SMN2 Kopya Sayısı, Onasemnogene Abeparvovec, Erken Tanı

**ABSTRACT**

**Introduction and Objective:** Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a motor neuron disease that develops as a result of a homozygous deletion of exon 7 in the *SMN1* gene. The severity of the clinical phenotype is predominantly determined by the copy number of the pseudogene *SMN2*, which retains approximately 10% of functional protein expression. onasemnogene

abeparvovec-xioi (Zolgensma) treatment, which is based on viral gene transfer, is not covered by social security due to its high cost, forcing families to turn to non-governmental and governorate-approved crowdfunding campaigns. The aim of this study is to analyze the *SMN2* copy numbers, demographic distributions, and ages at diagnosis of patients conducting fundraising campaigns on digital platforms.

**Method:** Genetic reports of 130 SMA patients with governorate-approved donation campaigns shared by parents and NGOs on public digital platforms (Google, Instagram, Facebook) were retrospectively reviewed and anonymized. The *SMN2* copy numbers, sexes, and ages at diagnosis (the duration between birth and the genetic test date) of the cases were subjected to statistical analysis.

**Findings:** Of the 130 patients evaluated, 50.8% (n=66) were female and 49.2% (n=64) were male. Regarding the distribution of *SMN2* copy numbers, it was determined that 82.3% (n=107) of the patients carried 2 copies, 12.3% (n=16) carried 3 copies, and 5.4% (n=7) carried 4 copies. The median age at diagnosis was found to be 29 days. While the mean duration to diagnosis for patients with 2 copies of *SMN2* was 125.4 days (min-max: 0-752 day), this period extended to 269 days( min-max: 5-1110 days) for those carrying 3 copies. Among the cases with definitive campaign data available, only 8.4% of the 2-copy cohort were able to fully complete their fundraising campaigns.

**Conclusion:** The vast majority (82.3%) of patients seeking aid on digital platforms are carriers of 2 copies of *SMN2*, which corresponds to the most severe, progressive phenotype. As the copy number decreases, the age at diagnosis shifts earlier due to the premature onset of clinical symptoms. The low funding rates in the campaigns of these highly time-sensitive cases quantitatively demonstrates the vital importance of newborn screening programs and early gene therapy for preserving clinical efficacy.

**Keywords:** SMA, *SMN2* Copy Number, Onasemnogene Abeparvovec, Early Diagnosis

## GİRİŞ

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), spinal kord anterior boynuz hücrelerindeki alfa motor nöronların progresif dejenerasyonu ve buna bağlı gelişen simetrik proksimal kas atrofisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli nöromüsküler bir hastalıktır. Hastalık, insan genomunda 5q13.2 lokusunda yer alan *SMN1* genindeki ekzon 7 bölgesinin homozigot delesyonu veya mutasyonu sonucunda fonksiyonel *SMN* proteininin sentezlenememesi nedeniyle ortaya çıkar. Bununla birlikte, hastalığın klinik ciddiyeti ve fenotipik heterojenliği, *SMN1* geninin hemen yanında yer alan ters psödogen *SMN2* kopya sayısı ile yakından ilişkilidir. *SMN2* geni, alternatif kırılma (splicing) mekanizması nedeniyle ancak %10 oranında tam uzunlukta ve fonksiyonel protein üretebilmektedir. Dolayısıyla, bir hastadaki *SMN2* kopya sayısının fazlalığı, fonksiyonel protein miktarını göreceli olarak artırarak klinik seyrin daha hafif (Tip III veya IV) olmasını sağlarken; kopya sayısının 2 gibi düşük seviyelerde olması, ilerleyici solunum kası tutulumu ile karakterize, süt çocukluğu döneminde dramatik ölümcül sonuçlar doğuran Tip I veya Tip II fenotiplerine yol açmaktadır.

Son yıllarda SMA tedavisinde devrim niteliğinde moleküler ve genetik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, *SMN2* genindeki kırılma mekanizmasını modifiye ederek fonksiyonel protein üretimini artıran ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından belirli kriterlerle karşılanan Nusinersen (Spinraza) tedavisidir. Ancak adeno-ilişkili virüs serotip 9 (AAV9) vektörü aracılığıyla hastaya eksik olan *SMN1* geninin fonksiyonel bir kopyasını doğrudan transfer eden tek dozluk intravenöz gen tedavisi onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma), hastalığın patofizyolojisini kökten değiştiren en yenilikçi yaklaşım olmuştur.

Zolgensma tedavisinin terapötik penceresi motor nöron kayıpları kalıcı hale gelmeden önce, yani yaşamın ilk aylarında veya semptomlar henüz belirginleşmeden önceki evrede çok daha yüksektir. Ancak bu tedavi sosyal güvenlik kapsamında tam olarak fonlanamamakta ve yaklaşık 1.8 milyon doları bulan tedavi maliyeti sebebiyle aileler, sivil toplum kuruluşları rehberliğinde valilik onaylı bireysel bağış kampanyaları düzenleyerek dijital platformlar üzerinden bu fonu toplamaya çalışmaktadır. Bu çalışmanın amacı, dijital ve sosyal medya platformları üzerinden valilik onaylı kampanya yürüten hastaların SMN2 kopya sayılarını, tanı yaşlarını ve fonlanma dinamiklerini retrospektif olarak inceleyerek, en acil tedaviye ihtiyaç duyan hasta kohortunun genetik profilini ortaya koymak ve toplumsal/bilimsel farkındalığı artırmak ve tıp fakültesi öğrencilerinin bilgi düzeyini artırmaktır.

## YÖNTEM

Bu araştırma 2025-2026 eğitim öğretim yılında dönem 3 öğrencisi E.Ü süpervizörlüğünde dönem 1 öğrencileri ile gerçekleştirilmiştir. Dataların toplanması ve analizi üniversitemizden aldığımız etik onay sonrasında yapılmıştır. Geleneksel hastane arşivi taramalarından farklı olarak, bu çalışmada "Dijital Sağlık Veri Analizi" ve "Sosyal Medya Kohort Analizi" metodolojisi kullanılmıştır. Araştırmanın örneklemini, Türkiye genelinde yasal izin süreçlerini tamamlamış, valilik onaylı yardım kampanyası başlatan ve genetik raporlarını kamuya açık platformlarda (Google, Instagram, Facebook vb.) şeffaf bir şekilde paylaşan SMA hastaları oluşturmuştur.

Kriterlere uyan toplam 130 olgu çalışmaya dahil edilmiş, hastanemiz genetik laboratuvarından hiçbir veri kullanılmamıştır. Toplanan veriler içerisindeki isim, soyisim, spesifik doğum tarihi ve kampanya başlangıç tarihleri gibi kişisel veriler, üçüncü şahısların erişimine kapatılarak tamamen anonimleştirilmiştir. Genetik raporlarda MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) veya qPCR yöntemleriyle doğrulanmış olan kesin "SMN2 kopya sayısı", "cinsiyet", "doğum tarihi" ve "genetik test (tanı) tarihi" parametreleri veri tabanına kaydedilmiştir. İstatistiki analizlerde, uç ve hatalı tarih verileri filtreledikten sonra doğum tarihi ile test tarihi arasındaki fark gün bazına indirgenerek "Tanı Yaşı" hesaplanmıştır. Dijital platformlardaki kampanya ilerleme yüzdeleri üzerinden fonlanma başarı durumları kategorize edilerek çapraz tablolama yapılmıştır. Doğum tarihi sadece yıl olarak belirtilen ve gün bazında uç değer (outlier) üreten olgular ile test tarihi eksik olan hastalar, tanı yaşı ortalaması hesaplamalarından dışlanarak analiz edilmiştir.

## BULGULAR

Analiz edilen 130 SMA hastasından oluşan kohortun demografik yapısı incelendiğinde, biyolojik cinsiyet dağılımının tam bir denge sergilediği görülmüştür: Olguların %50.8'i (n=66) kız, %49.2'si (n=64) erkektir. Bu dengeli dağılım, hastalığın otozomal resesif kalıtım modeliyle tam uyumluluk göstermektedir.

Kohorttaki moleküler genetik prognostik belirteç olan SMN2 kopya sayısı dağılımı ve kopya sayılarına göre filtre edilmiş net tanı yaşları istatistikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

**Tablo 1.** Hastaların SMN2 Kopya Sayılarına Göre Dağılımı ve Tanı Yaşı İstatistikleri

| SMN2 Kopya Sayısı | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) | Ortalama Tanı Yaşı (Min - Maks) (Gün) | Medyan Tanı Yaşı (Gün) |
|-------------------|------------------|-----------|---------------------------------------|------------------------|
| 2 Kopya           | 107              | %82.3     | 125.4 (0 - 752)                       | 34.0                   |
| 3 Kopya           | 16               | %12.3     | 269.0 (5 - 1110)                      | 15.0                   |
| 4 Kopya           | 7                | %5.4      | 102.6 (13 - 282)                      | 51.0                   |
| Toplam / Genel    | 130              | %100.0    | 140.7 (0 - 1110)                      | 29.0                   |

SMN2 kopya sayısı ile tanı alma hızı arasında ters yönlü güçlü bir klinik ilişki saptanmıştır. Semptomları en erken ve ağır progresif başlayan 2 kopya grubunda medyan tanı yaşı 34 gün (ortalama 125.4 gün, (min: 0, maks: 752 gün)) iken; genetik koruyuculuğu daha yüksek olan 3 kopya grubunda medyan tanı yaşının 15 güne (ortalama 269.0 gün, yaklaşık 9 ay, (min: 5, maks: 1110 gün)) kaydığı saptanmıştır. Bu durum, kopya sayısı arttıkça tanı süresinde ortalama 143.6 günlük (~4.8 aylık) bir klinik gecikme yaşandığını sayısal olarak doğrulamaktadır.

Dijital platformlardaki yardım kampanyalarının başarı oranları incelendiğinde, net verisi bulunan olgular içinde 2 kopya taşıyan en kritik durumdaki 107 bebekten yalnızca 9 tanesinin (%8.4) kampanyasını %100 tamamlayarak gen tedavisine ulaşabildiği, geriye kalan 98 hastanın (%91.6) ise ortalama %59.95 fonlanma düzeyi ile aktif olarak beklemeye devam ettiği görülmüştür. Buna karşın, klinik tablosu daha hafif olan ve sayıca az olan 4 kopya taşıyan hastaların %42.8'i (n=3) kampanyasını başarıyla tamamlamıştır.

### **SONUÇ VE TARTIŞMA**

Sosyal mecralarda gen tedavisi fonuna ulaşmaya çalışan SMA hastalarının ezici bir çoğunluğunun (%82.3) 2 kopya SMN2 taşıdığı gösterilmiştir. Bu veri, internet ortamında bireysel yardım arayan popülasyonun aslında en agresif ve ölümcül seyirli Tip I SMA olgularından meydana geldiğini somut bir şekilde kanıtlamaktadır. Nusinersen gibi tedavilerin başarısının dahi 2 ve üzeri kopyalarda anlamlı olduğu, Zolgensma'nın ise zaman hassasiyeti taşıdığı bilinmektedir. 2 kopya taşıyan bebeklerin ortalama 125.4 günde (yaklaşık 4.2 ayda) tanı alması, klinik semptomların hızla açığa çıkmasıyla açıklanabilir; ancak bu gruptaki hastaların kampanyalarını %100 tamamlama oranının sadece %8.4 seviyesinde kalması ciddi bir halk sağlığı ve biyoetik problemine işaret etmektedir. Dijital platformlarda yürütülen kampanyaların çoğu tip 1 olmakla birlikte spinraza tedavisine iyi yanıtı olan tip 2 ve tip 3 hastalar için de kampanyalar düzenlenmektedir. SMA'da prognozu belirleyen başlıca faktör SMN2 kopya sayısı olmakla birlikte SMA tip 2 bir hastanın 3 yaşında tanı alması, hastanın kampaya başlangıcı ve kampanya güncel olarak devam ederken ayakta durabilmesi ve yürüyebilmesi başka faktörlerin de klinik prognozu etkilediğine işaret etmektedir.

Klinik tablosu hafif olan 4 kopya grubunun kampanyayı tamamlama oranının (%42.8), zamana karşı yarışan 2 kopya grubundan belirgin derecede yüksek olması; en acil ve kritik durumdaki bebeklerin seslerini dijital platformlarda ve lojistik süreçleri yönetmekte zamansal olarak dezavantajlı olduğunu göstermektedir. Motor nöron ölümleri kalıcı hale gelmeden önce ilaca ulaşması gereken bu bebeklerin bireysel kampanyaların insafına bırakılmaması gerektiği, elde ettiğimiz sayısal kanıtlarla sabittir.

Sonuç olarak, çalışmamız ulusal yenidoğan SMA tarama programlarının klinik takibinin ve genetik tanı hızının ne kadar hayati olduğunu ortaya koymaktadır. Dijital sağlık veri analizi yöntemiyle elde edilen bu bulgular, tıp öğrencilerinin nadir hastalıklara ve sağlık politikalarındaki finansal lojistiğe olan bakış açılarını genişleterek, geleceğin tıp hekimlerinin bilgi birikiminin artmasına klinik bir temel sunmaktadır. Zamanla yarışan 2 kopya hastalarının gen tedavisine adil ve merkezi bir sistemle erişebilmesi için gerekli uluslararası ve ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesi elzemdir. Fonlanma oranlarının düşük kalması, ülkemizde üretimine başlamasının önemini ve aciliyetini göstermektedir. SMA ve diğer nadir hastalıklara yönelik tedavilerin ülkemizde geliştirilmesi hastalarımızın tedaviye ulaşılabilirliğini koruyacaktır.

### **KAYNAKÇA**

1. American Medical Association. AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 11th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2020.
2. Prior TW, Leach ME, Finanger E, et al. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington; 1999-

2026.

3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1713-1722.