

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN VE ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
HIZLA KÖTÜLEŞEN KRİTİK
YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLARINDA
HIZLI YENİ NESİL DİZİLEME İLE GENETİK TANI

Dr. Bengisu GÜNER YILMAZ
Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yasemin ALANAY

2024

İstanbul

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bengisu GÜNER YILMAZ

Ocak 2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yıllardır emek ve özveri ile sürdürdüğüm tıpta uzmanlık eğitimimi tamamlanmanın heyecanını ve gururunu yaşıyorum. Bu bölümü bana desteğini hiçbir zaman esirgememiş ve kariyer yolculuğuma ışık olmuş kişilere kalıcı bir teşekkür etme fırsatı olarak görüyorum.

Tıp fakültesi yıllarımdan başlayarak her zaman kendime örnek aldığım, hem bilgisiyle hem de hayat tecrübesiyle yoluma ışık tutan, öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum, tez danışmanım olduğu için minnettar olduğum Sayın *Prof. Dr. Yasemin Alanay'a*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım, desteklerini her zaman hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Serap Semiz* olmak üzere; doğruluğu ve merhameti ile asistanları hiçbir zaman yalnız bırakmayan Sayın *Prof. Dr. Ayşe Korkmaz Toygar'a*; tıpta uzmanlık eğitimimizin temelini atan, akademik bakış açısıyla örnek olan Sayın *Prof. Dr. Agop Çıtak'a* ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez sürecimdeki her türlü zorlukta bilgileri ile beni aydınlatan; sevgi dolu güler yüzüyle yanımda olan Sayın *Doç. Dr. Özlem Akgün Doğan'a*,

Bilgi ve tecrübelerinden sayısız kere faydalandığım, akademik ve sosyal hayatımda yaşadığım zorluklarda bana her zaman destek olan, akademik olarak bana yol gösteren ve cesaretlendiren hocalarım ve ağabeylerim Sayın *Prof. Dr. Serdar Beken* ve *Doç. Dr. Saygın Abalı'ya*,

Tez çalışmamın multidisipliner araştırma ekibinde yer alan Sayın *Prof. Dr. Uğur Işık'a*, *Prof. Dr. Uğur Özbek'e*, *Prof. Dr. Özden Hatırnaz Ng'e*, *Doç. Dr. Sare Güntülü Şık'a*, *Doç. Dr. Selma Aktaş'a*, *Doç. Dr. Atalay Demirel'e*, *Dr. Öğr. Üyesi Baran Cengiz Arcagök'e*, *Dr. Öğr. Üyesi Kaya Bilgüvar'a*, *Dr. Öğr. Üyesi Özkan Özdemir'e*, *Dr. Melike Ersoy Olbak'a*, *Dr. İbrahim Bingöl'e* ve *Dr. Özge Umur'a*,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatımın en güzel rengi ve yol arkadaşlarım olan *tüm asistan arkadaşlarıma*,

Beni sevgiyle büyütüp, her koşulda yanımda olan, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, iyi ki benim ailem dediğim sevgili annem *Dilek İnal* ve babam *Murat Güner'e*,

Varlığı bana güç veren, her koşulda bana güvenen, destekleyen ve yanımda olan; en büyük destekçim, sevgi dolu eşim *Buğra Yılmaz'a*,

Sevgi ve saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından E-2022/02-09 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

Bengisu GÜNER YILMAZ

Ocak 2024

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan ve Bebek Ölüm Oranlarına Genel Bakış	3
2.2. Yenidoğan ve Bebek Ölüm Nedenlerine Genel Bakış	5
2.3. Tanısı ve Nadir Genetik Hastalıklar	10
2.4. Hastalıkların Tanısında Genetik Tetkiklerin Gelişimi	13
2.4.1. Sanger Dizilemesi	14
2.4.2. Yeni Nesil Dizileme	15
2.4.2.1. Hedefli Gen Panelleri	17
2.4.2.2. Tüm Ekzom Dizileme	18
2.4.2.3. Tüm Genom Dizileme	18
2.4.3. Yeni Nesil Dizileme ve Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kritik Hastalarda Kullanımı	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Planı	21
3.1.1. Hasta Seçimi	23

3.1.2. Aile görüşmesi – Aydınlatılmış onamın alınması – Örneklerin alınması ve transferi.....	24
3.1.3. DNA İzolasyonu ve Genom Dizileme	25
3.1.4. Varyant Analizi.....	25
3.1.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Tedavi ve Takip Planının Düzenlenmesi	27
4. BULGULAR	29
4.1. Olgu 1	29
4.1.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	30
4.1.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	34
4.2 Olgu 2	34
4.2.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	36
4.2.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	40
4.3. Olgu 3	40
4.3.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	42
4.3.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	44
4.4. Olgu 4	44
4.4.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	46
4.4.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	48
4.5. Olgu 5	48
4.5.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	50
4.5.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	53
4.6. Olgu 6	53
4.6.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	55
4.6.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	58
4.7. Olgu 7	58
4.7.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	60
4.7.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	61
4.8. Olgu 8	62
4.8.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	63

4.8.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	66
4.9. Olgu 9	66
4.9.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	67
4.9.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	69
4.10. Olgu 10	69
4.10.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları	71
4.10.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi	74
4.11. Tüm Olguların Birlikte Değerlendirilmesi	74
4.11.1. Demografik ve Klinik Özellikler	74
4.11.2. Genetik Bulgular	75
4.11.3. Genetik Bulguların Takip ve Tedavi Sürecine Etkisi	79
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ	87
7. KAYNAKLAR	88
EKLER	94
Ek-1. Etik kurul onamı yazısı	94
Ek-2. Örnek aday olgu sunumu	95
Ek-3. Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynleri için hazırlanan aydınlatılmış onam formu... ..	100
Ek-4. Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi Aydınlatılmış Onam Formu	104
Ek-5. Çalışma Ekibindeki Doktor Tarafından Doldurulacak Hasta Bilgi Formu	113
Ek-6. Örnek Pozitif Sonuç Teknik Raporu	118
Ek-7. Örnek Negatif Sonuç Teknik Raporu	120

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Dünya genelinde yenidoğan, bebek ve 5 yaş altı çocuk ölüm hızları	3
Şekil 2. Türkiye genelinde yenidoğan, bebek ve 5 yaş altı çocuk ölüm hızları	4
Şekil 3. Dünya genelinde yenidoğan ölüm nedenlerinin yüzde dağılımı	5
Şekil 4. 2000 ve 2019 yılı 5 yaş altı 1000 canlı doğumdaki mortalite oranı ve mortalitedeki azalmanın nedenleri	7
Şekil 5. Ülkelerin akraba evliliği oranları	11
Şekil 6. Nadir genetik hastalıkların tanı yolculuğu	12
Şekil 7. Genetik tanı araçlarının özellikleri	14
Şekil 8. Yeni nesil dizileme akış şeması	16
Şekil 9. Çalışma tasarımı	22
Şekil 10. Çalışmanın genetik inceleme akış şeması	26
Şekil 11. Sonuç sonrası akış şeması	28
Şekil 12. Olgu 1'e ait aile ağacı	30
Şekil 13. Olgu 2'ye ait aile ağacı	35
Şekil 14. FARİS ve TNMG tanılarında antikorların hangi AchR alt birimine yönelik olduğunun gösterimi	38
Şekil 15. Olgu 3'e ait aile ağacı	41
Şekil 16. Olgu 4'e ait aile ağacı	45
Şekil 17. Olgu 5'e ait aile ağacı.....	49
Şekil 18. Olgu 6'ya ait aile ağacı	54
Şekil 19. Olgu 7'ye ait aile ağacı	59
Şekil 20. Olgu 8'e ait aile ağacı	63
Şekil 21. Olgu 9'a ait aile ağacı	67
Şekil 22. Olgu 10'a ait aile ağacı	70
Şekil 23. Çalışma basamaklarına göre geçen süre.....	78

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye’de bebek ölümlerinin nedenleri	8
Tablo 2. 1 yaş altı bebek ölümlerinde konjenital malformasyonlar ve kromozom anomalilerinin dağılımları.....	9
Tablo 3. Yeni nesil dizileme teknikleri ve özellikleri	19
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri	23
Tablo 5. Olgu 1’in analizinde kullanılan HPO terimleri	31
Tablo 6. Olgu 1’in tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	33
Tablo 7. Olgu 2’nin analizinde kullanılan HPO terimleri	37
Tablo 8. Olgu 2’nin tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	39
Tablo 9. Olgu 3’ün analizinde kullanılan HPO terimleri	42
Tablo 10. Olgu 3’ün tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	43
Tablo 11. Olgu 4’ün analizinde kullanılan HPO terimleri	46
Tablo 12. Olgu 4’ün tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	47
Tablo 13. Olgu 5’in analizinde kullanılan HPO terimleri	50
Tablo 14. Olgu 5’in tüm genom incelemesinde <i>FBNI</i> (ENST00000316623) geninde saptanan aday varyant.....	52
Tablo 15. Olgu 6’nın analizinde kullanılan HPO terimleri	55
Tablo 16. Olgu 6’nın tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	57
Tablo 17. Olgu 7’nin analizinde kullanılan HPO terimleri	60
Tablo 18. Olgu 7’nin tüm genom incelemesinde <i>RARB</i> (ENST00000330688.9) geninde saptanan aday varyant	60
Tablo 19. Olgu 8’in analizinde kullanılan HPO terimleri	64
Tablo 20. Olgu 8’in tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar.....	65
Tablo 21. Olgu 9’un analizinde kullanılan HPO terimleri	68
Tablo 22. Olgu 9’un tüm genom incelemesinde saptanan <i>SCO1</i> (ENST00000255390.10) genindeki aday varyant	69
Tablo 23. Olgu 10’un analizinde kullanılan HPO terimleri	71
Tablo 24. Olgu 10’un tüm genom incelemesinde saptanan aday varyantlar	73

Tablo 25. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri	75
Tablo 26. Olgular ve genetik sonuçları	76
Tablo 27. Tüm genom dizileme sonuçlarının hastaların klinik takip ve tedavi süreçlerine etkileri.....	80
Tablo 28. Literatürdeki hızlı yeni nesil dizileme tekniklerinin yenidoğan ve çocuk yoğun bakım hastalarındaki kullanımını içeren çalışmalar	82



KISALTMALAR

AchR: Asetilkolin reseptör antikor

CK: Kreatin kinaz

CK-MB: Kreatin kinaz MB izoenzimi

C/S: Sezaryen doğum (C-section)

ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi

ddNTP: Dideoksinükleotid

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTR: Derin tendon refleksi

EKO: Ekokardiyografi

FARİS: Fetal Asetilkolin Reseptör İnaktivasyon Sendromu

GD: Geleofizik Displazi

HGP: Hedefli gen paneli

HPO: İnsan fenotip ontolojisi (Human phenotype ontology)

INR: Uluslararası normalize oran (The International Normalized Ratio)

MDT: Multidisipliner Ekip

MG: Myastenia Gravis

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

PS: PHACES sendromu

SDS: Standart deviasyon skoru

TED: Tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing-WES)

TGD: Tüm genom dizileme (Whole Genome Sequencing-WGS)

VUS: Klinik önemi belirsiz

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

YND: Yeni nesil dizileme

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Nadir genetik durumlar kritik çocuk hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatışı sırasında sıklıkla şüphelenilen ancak çoğunlukla tanımlanamayan; çocukluk çağı morbidite ve mortalitesinin önemli nedenleridir. Bu durumları aydınlatmak ve etkili hasta yönetimi sağlamak amacıyla, hızlı yeni nesil dizileme (hızlı-YND) testlerinin YBÜ’ndeki kritik hastalarda kullanımı dünya çapında son yıllarda yaygınlaşmış hatta bazı ulusal sağlık sistemlerine entegre edilmiştir. Bu ön çalışmada, Türkiye’de ilk kez YBÜ’nde hızla kötüleşen, kritik yenidoğan ve süt çocuklarında hızlı-YND’nin kullanılabilirliğinin, tanısal gücünün, uygulanma süresinin ve klinik faydasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalık Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı bünyesinde Tıpta Uzmanlık Tezi olarak tasarlanmıştır. Acıbadem Üniversitesi Tanısız ve Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Merkezi (ACURARE) ortaklığı ile, Ekim 2022 – Haziran 2023 tarihleri arasında Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Acıbadem Üniversitesi Maslak (afiliye) Hastanesi ve Acıbadem Hastanesinde yenidoğan ve çocuk YBÜ’nde prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmaya, 1 yaş altı tanısı konulamamış kritik hastalar prospektif olarak dahil edilmiştir. Hastalar ve ebeveynlerinden alınan kan ile üçlü hızlı-TGD (hızlı tüm genom dizileme, rapid Whole Genome Sequencing; rapid-WGS) yapılmıştır. Çalışma; hastayı takip eden klinisyenler, konsültan hekimler, genetik ve biyoinformatik uzmanları tarafından oluşturulan multidisipliner ekip tarafından yürütülmüştür. Laboratuvarımızda geliştirilen biyoinformatik analiz hattı (bioinformatic pipeline) ile yapılan veri analizinde, klinik ve laboratuvar bilgiler, fenotipleme ve pedigrî analizi ile varyant önceliklendirmesi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 10 aylık süre içerisinde sekiz hastaya anne ve babaları ile birlikte üçlü tüm genom dizileme ve 2 hastaya ikiz kardeşleri de dahil edilerek dördü tüm genom dizileme olmak üzere toplam 32 bireye genom dizileme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60’ı kız, ortalama yaşları 4,1 ay (Aralık: 2 gün-11 ay), 3’ünün yaşı 1 ay altı ve

%50'si YYBÜ'nden çalışmaya dahil edildi. Hastaların 3'ünün anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen klinik özellikler sırasıyla çoklu doğuştan anomaliler (%40), solunum sistemi bulguları (%40), nörolojik bulgular (%30), metabolik/mitokondriyal bulgular (%30), immünolojik bulgular (%30) ve iskelet sistemi bulgularıydı (%10). Hızlı-TGD sürecinde örnek alımından sonuç raporuna kadar geçen ortalama süre 169 saattir. (124-240 saat). Hızlı-TGD uygulanan 10 hastanın 3'üne (%30) kesin tanı konuldu. Bu hastalarda *IDH3A*, *SCO1* ve *FBNI* genlerinde mutasyon tespit edildi. Hızlı-TGD sonucu 8 (%80) hastanın tanı belirsizliğinin ortadan kaldırılmasına katkı sağladı, 5 (%50) hastanın klinik takip ve tedavi planında değişikliğe gidildi.

Sonuç: Hızlı yeni nesil dizileme testlerinin YBÜ'lerinde kullanımı kritik hastaların tanı yolculuğunda ve klinik karar verme süreçlerinde güçlü bir araçtır. Bu pilot çalışmada, hızlı-YND'nin yararlılığı ve etkinliğinin yanı sıra multidisipliner yaklaşımla Türkiye'de uygulanabilirliği de ilk kez gösterilmiştir. Yaygınlaştırılması ve sağlık sistemine entegrasyonu için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hızlı yeni nesil dizileme, Tüm genom dizileme, Hızla kötüleşen kritik hasta, YYBÜ, ÇYBÜ

ABSTRACT

Objectives: Rare genetic conditions, frequently suspected but often unidentified during intensive care admissions, are major contributors to pediatric mortality and morbidity. While rapid genomic testing in critical care has been adopted globally, this pilot study represents the inaugural effort to evaluate the feasibility and utility of rWGS within the Turkish healthcare context.

Materials and Methods: This study was designed as a residency thesis within the Department of Pediatric Genetic Diseases, Department of Pediatrics, Acibadem University Faculty of Medicine. It was conducted prospectively in the neonatal and pediatric ICUs of Acibadem University Atakent Hospital, Acibadem University Maslak (affiliate) Hospital and Acibadem Hospital between October 2022 and June 2023, in partnership with Acibadem University Undiagnosed and Rare Diseases and Orphan Drugs Center (ACURARE). Undiagnosed critically ill patients under the age of 1 were prospectively included in the study. Trio rapid-WGS (rapid Whole Genome Sequencing; rapid-WGS) was performed with blood taken from the patients and their parents. A multidisciplinary team, consisting of primary care providers, specialists, genetics and bioinformatics experts, was assembled. An in-house pipeline was tailored to focus on phenotype-driven variants in recognized disease-causing genes while considering pedigree information.

Results: In this study, rapid-WGS was conducted on a cohort comprising 32 individuals within a span of 10 months. The sequencing encompassed triple whole genome sequencing for eight patients with their respective parents, as well as quadruple whole genome sequencing for two patients, each with their twin siblings. Of the patients, 60% were female, with an average age of 4.1 months (Range: 2 days-11 months), three individuals were less than 1 month old, and half of the participants were recruited from the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Consanguinity was identified among the parents of three patients. The predominant clinical manifestations observed in the studied cohort included multiple congenital anomalies (40%), respiratory system findings (40%), neurological findings (30%), metabolic/mitochondrial

findings (30%), immunological findings (30%), and skeletal findings (10%), respectively. The average turnaround from sample collection to report was 169 hours (range: 124-240 hours). Of the 10 infants subjected to Trio WGS, 3 (30%) received a definitive diagnosis. We identified mutations in the IDH3A, SCO1, and FBN1 genes. rWGS concluded the diagnostic journey for 8 (80%) patients and directly influenced the clinical care of 5 (50%).

Conclusion: WGS emerges as a promising diagnostic tool for critically ill children, crucial for both diagnosis and clinical decision-making. This inaugural study underscores the potential and feasibility of rapid genomics in Türkiye, achieved through a collaborative approach. However, its broader integration into the national healthcare system warrants further exploration.

Keywords: Rapid next generation sequencing, Whole genome sequencing, Acutely deteriorating critically ill patient, PICU, NICU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde genetik nedene bağlı ortaya çıkan pek çoğu nadir veya ultra nadir olan yaklaşık 8000 hastalık bilinmektedir. Bu hastalıkların görülme sıklığı, dünya genelinde değişkenlik gösterse de, etkilenen birey sayısının dünya çapında 350 milyonu, ülkemizde ise yaklaşık 8 milyonu bulduğu tahmin edilmektedir (1-3). Ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde otozomal resesif kalıtılan nadir genetik hastalıkların daha sık görüldüğü de dikkate alınmalıdır (3).

Bu genetik hastalıkların birçoğu YBÜ’de morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alır, YBÜ yatışları için risk faktörü kabul edilirler. Genetik heterojenite, yenidoğan ve/veya prematüreliliğin getirdiği klinik çeşitlilik, komorbiditeler, atipik prezentasyonlar ve klinik fenotipin tam oturmamış olması gibi etkenler YBÜ koşulları ve hastanın kritik durumu ile birleşince bu hastalıkların tanınması zorlaşmaktadır. Bu hastalara erken ve kesin tanı konulması etkin bir tedavi protokolünün oluşturulmasında, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Erken ve kesin tanı ile gereksiz, invaziv, ağrılı ve pahalı ileri tetkiklerin azaltılması mümkündür. Erken genetik tanı, hastanın yıpratıcı tanı konma yolculuğunu (diagnostic odyssey) sonlandırarak ailenin ve izleyen hekimlerin kaygılarını hafifletir ve prognoz için ışık tutar (4-5).

Son yıllarda, dünyanın birçok ülkesinde genom teknolojilerindeki gelişmeler YND tekniklerinin kullanımını arttırırken, maliyetlerini ve sürelerini ise azaltmıştır. Bu da hem bu testlerle ilgili deneyimin artmasına hem de YBÜ gibi daha komplike klinik uygulama alanlarında “hızlı” ve “tanısal” kullanımına yönelmeyi sağlamıştır. Pediatrik yaş grubu için yoğun bakımdaki kritik hastaya YND testleri ile tanı koyma ile ilgili çalışmalar son 10 yılda başlamıştır. Bugüne kadar yirmiden fazla çalışmada, 1200’ün üzerinde hastada bu testlerin hastaların izlem ve tedavileri üzerine etkisi yayınlanmıştır (6-29). Çalışma protokolüne göre değişmekle birlikte hızlı ve ultra-hızlı YND testleri (hedefli gen panelleri veya tüm ekzom dizileme veya tüm genom dizileme) ile tanı süresinin ortalama 1-7 güne kadar gerilediği, bazı çalışmalarda %87,5’e varan oranlarda tanı konulduğu ve bu testlerle erken ve doğru tanı

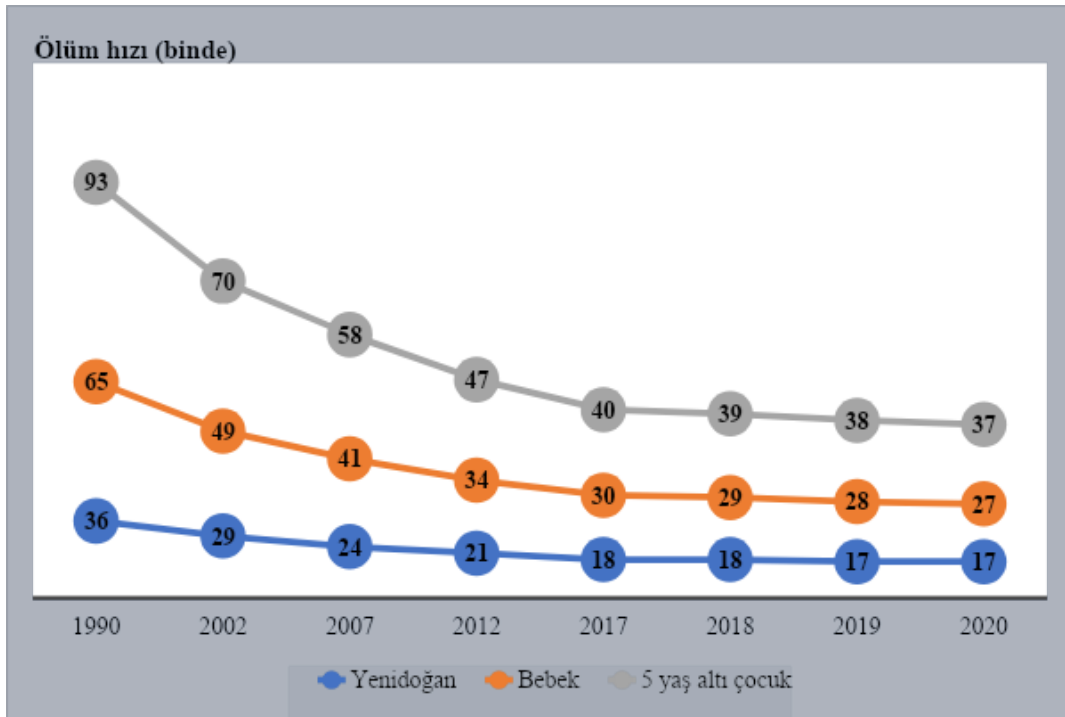
konmasının kısa ve uzun dönem izlem ve tedavi planını değiştirebildiği, ailenin gelecek gebelikleri açısından katkı sağladığı gösterilmiştir (6-29). Bu bilimsel veriler ışığında bazı ülkeler ve sağlık kuruluşları hızlı-YND testlerini sağlık sistemlerine entegre etmek üzere çalışmalara başlamıştır.

Bu tez çalışmasında; Türkiye’de ilk kez multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulan çalışma algoritması ile YBÜ’de hızla kötüleşen, kritik yenidoğan ve süt çocuklarında hızlı-YND’nin uygulanabilirliğinin, tanısal gücünün, uygulanma süresinin ve klinik faydasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın yararlı ve etkin olduğunu göstererek, ülkemizde bu uygulamanın yaygınlaşması için veri oluşturulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan ve Bebek Ölüm Oranlarına Genel Bakış

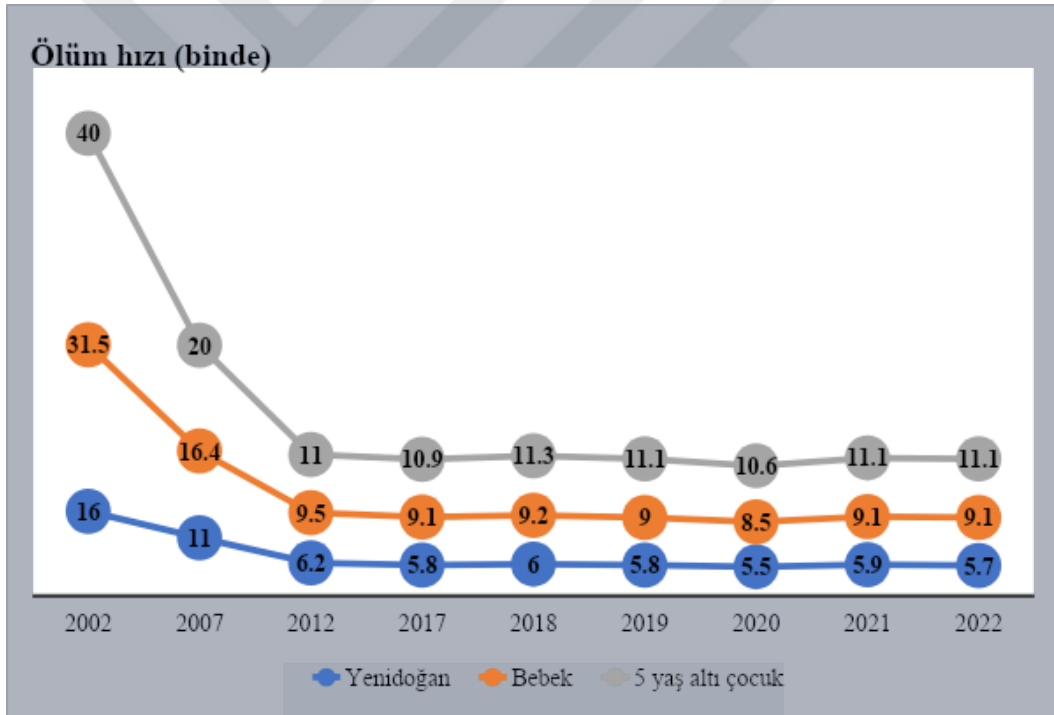
Yenidoğan dönemi doğumdan sonra başlayıp 28. güne kadar süren dönemi kapsamaktadır. Bebeklik veya süt çocukluğu dönemi ise 28. günden bir yaşa kadar süren dönemdir. Yenidoğan ve bebeklik dönemi mortalite nedenleri farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde özellikle doğum komplikasyonları, konjenital hastalıklar ve genetik temelli hastalıklar gibi endojen nedenler ön plandayken yenidoğan dönemi sonrası bulaşıcı hastalıklar gibi aşılama ve tıbbi gelişmeler ile engellenebilecek ekzojen nedenler ön plana çıkmaya başlar. Dünya genelinde yenidoğan ölüm hızı 1990 yılında binde 37 iken 2020 yılında 17'e, bebek ölüm hızı 1990 yılında binde 65 iken 2020 yılında binde 27'e ve 5 yaş altı ölüm hızı 1990 yılında binde 93 iken 2020 yılında 37'ye gerilemiştir. Bu düşüşe rağmen dünya genelinde 2021 yılında 3.759.949 bebek ölümü olmuştur ve bunun 2.344.618'i yenidoğandır (30) (Şekil 1).



Şekil 1: Dünya genelinde yenidoğan, bebek ve 5 yaş altı çocuk ölüm hızları (DSÖ)

Türkiye’de ise yenidoğan ölüm hızı 2002 yılında binde 16 iken 2022 yılında 5,7’ye; bebek ölüm hızı 2002 yılında binde 31,5 iken 2022 yılında binde 9,1’e ve 5 yaş altı ölüm hızı 2002 yılında binde 40 iken 2022 yılında 11,1’e gerilemiştir (31,32) (Şekil 2).

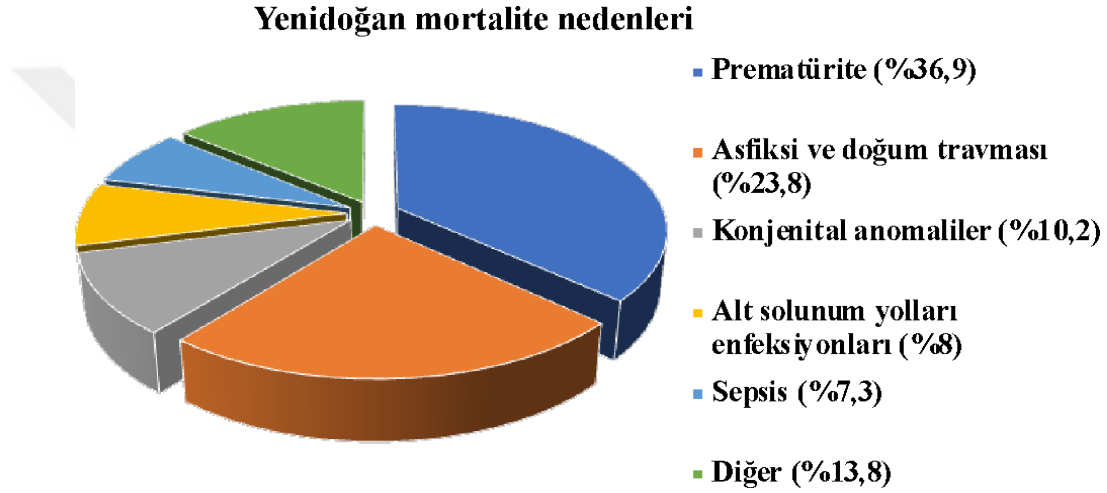
İstatistikler yenidoğan ölümlerinin, 5 yaş altı çocuk ölümlerine göre daha yavaş azaldığını göstermektedir. Bu veri, dünya genelinde 5 yaş altı çocuk ölümlerinde yenidoğan ölümlerinin payının 1990 yılında %40 iken 2020 yılında %46’ya yükselmesini açıklamaktadır. Ülkemizde ise bu oran dünya ortalamasının üzerindedir. 2017 yılında yenidoğan ölümleri 5 yaş altı ölümlerin %54’ünü oluşturmaktadır. (33)



Şekil 2: Türkiye genelinde yenidoğan, bebek ve 5 yaş altı çocuk ölüm hızları (T.C. Sağlık Bakanlığı)

2.2. Yenidoğan ve Bebek Ölüm Nedenlerine Genel Bakış

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 verilerine göre dünya genelinde yenidoğan döneminde mortalitenin en sık nedeni %36,9 ile prematüreliktir. Bunu %23,8 ile doğum travması ve asfiksi izlemektedir. Üçüncü sırada ise %10,2 ile konjenital anomaliler bulunmaktadır (34).



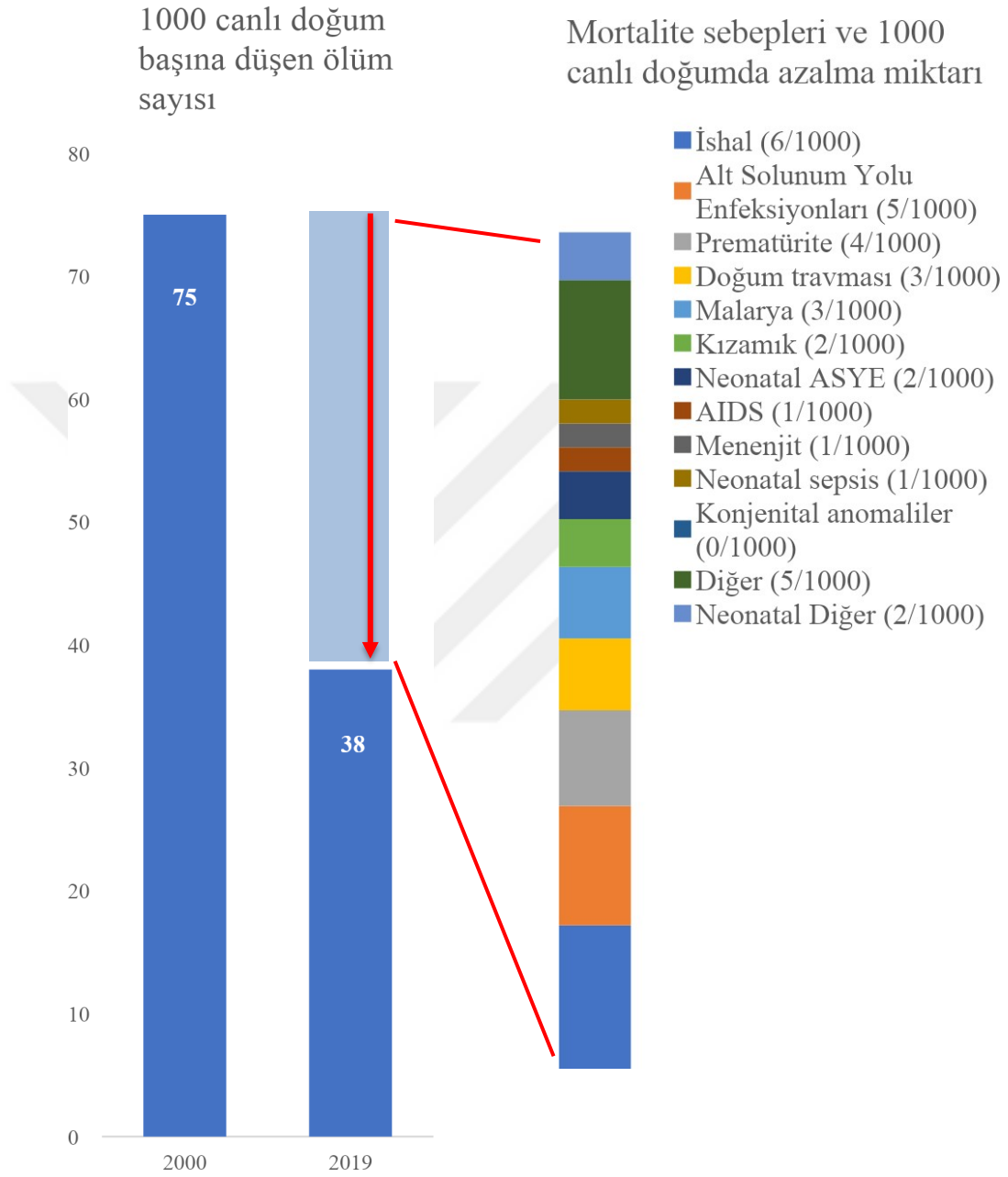
Şekil 3: Dünya genelinde yenidoğan ölüm nedenlerinin yüzde dağılımı (DSÖ)

Özellikle son 20 yılda dünya genelinde aşılama programlarının yaygınlaşması, sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşması ve enfeksiyon için risk oluşturabilecek etkenlerin (kontamine su ve gıda vb.) ortadan kaldırılması ile gelişmiş ülkeler başta olmak üzere enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerde azalma görülmüştür. Bunu yenidoğan yoğun bakım hizmetinin gelişmesi ve doğum ve sonrasında sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması ile prematürelığe ve doğuma bağlı mortalitenin gerilemesi izlemiştir. (35)

2000 yılından 2019 yılına kadar 5 yaş altı ölümlerde görülen küresel azalmanın %63,5'inin nedeni sırasıyla ishal, alt solunum yolu enfeksiyonları, prematürelığe bağlı komplikasyonlar, doğum komplikasyonları, sıtma ve kızamık nedeniyle kaybedilen çocuk

sayısındaki azalmadır (Şekil 4). Tüm mortalite nedenleri içerisinde yüzde olarak bakıldığında enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin oranının azaldığı ancak doğum ve prematürelığe bağlı nedenlerin toplam içerisinde yüzdesinin arttığı görülmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonları 2000 yılında 5 yaş altı mortalitenin %16,6'sını oluştururken bu oran 2019'da %14'e, ishal 2000 yılında %12,6'sını oluştururken 2019'da %9,1'e gerilemiştir. Prematüriteye bağlı ölümler ise %14,5'ini oluştururken %17,7'ye, doğum komplikasyonları %10,1'den %11,6'ya yükselmiştir (35). Yıllar içerisinde konjenital anomalilere bağlı ölümlerinde oranının arttığı, etkilenmiş bebek sayısında belirgin bir gerileme olmadığı görülmüştür (36).





Şekil 4. 2000 ve 2019 yılı 5 yaş altı 1000 canlı doğumdaki mortalite oranı ve mortalitedeki azalmanın nedenleri

Türkiye’de doğum travması, asfiktik doğum, neonatal enfeksiyonlar ve prematürelık yenidoğan ölümlerinin (%59,7) ve bebek ölümlerinin (%47,4) en sık nedenleridir. İkinci en sık neden ise yenidoğanlarda %21,8, bebeklerde %23,4 ile konjenital anomalilerdir. Bebek ölüm nedenlerinin 2012-2018 yılları arasındaki sayısal ve oransal dağılımı Tablo 1’de verilmiştir (33).

Tablo 1: Türkiye’de bebek ölümlerinin nedenleri (T.C. Sağlık Bakanlığı)

Ölüm Nedenleri	Neonatal		Postneonatal		1 Yaş Altı Ölümler	
	N	%	N	%	N	%
Neonatal Nedenler	33628	59,7	8278	25,8	41910	47,4
Konjenital Anomaliler	12307	21,8	8372	26,1	20679	23,4
Sepsis	1849	3,3	1760	5,5	3609	4,1
Solunum Sistemi Hastalıkları	1637	2,9	1553	4,8	3190	3,6
Kardiyovasküler Hastalıklar	1158	2,1	1108	3,4	2266	2,6
Solunum Yolu Enfeksiyonları	482	0,9	1719	5,3	2201	2,5
Ani Bebek Ölümü Sendromu	739	1,3	1453	4,5	2192	2,5
Sinir Sistemi Hastalıkları	490	0,9	1605	5,0	2095	2,4
Metabolik Hastalıklar	764	1,4	1230	3,8	1994	2,3
Maternal Durumlar	1202	2,1	247	0,8	1449	1,6
Kromozom Anomalileri	577	1,0	858	2,7	1435	1,6
Hematolojik Sistem Hast.	215	0,4	461	1,4	676	0,8
Gastrointestinal Sis. Hast.	179	0,3	270	0,8	449	0,5
Genitoüriner Sis. Hast.	170	0,3	215	0,7	385	0,4
Neoplazmlar	73	0,1	232	0,7	305	0,3
İshalli Hastalıklar	42	0,1	243	0,8	285	0,3
Menenjit ve Ensefalit	41	0,1	153	0,5	194	0,2
Beslenme ile İlgili Durumlar	30	0,1	138	0,4	168	0,2

Diğer Enfeksiyonlar	38	0,1	117	0,4	155	0,2
Diğer Neonatal Nedenler	34	0,1	90	0,3	124	0,1
Endokrin Sorunlar	27	0,0	37	0,1	64	0,1
Kaza ve Yaralanmalar	230	0,3	1051	3,3	1283	1,5
Aşı ile Önlenebilir Hast.	15	0,0	40	0,1	55	0,1
Diğer Nedenler	3	0,0	5	0,0	8	0,0
Nedeni Bilinemeyen Durumlar	405	0,8	900	2,8	1309	1,5
Toplam	56335	100	32135	100	88480	100

Tüm ölüm nedenleri incelendiğinde; sadece konjenital anomaliler (%23,4), ani bebek ölümü sendromu (%2,5), metabolik hastalıklar (%2,3), kromozom anomalileri (%1,6) ve nedeni bilinmeyen durumlar (%1,5) dikkate alınacak olsa dahi yaklaşık üçte birinin altında genetik bir neden olabileceği söylenebilir. Tablo 2 genetik bir neden olma şüphesinin en yüksek olduğu konjenital anomaliler ve kromozom anomalileri grubunun dağılımı göstermektedir. Bu grupta “tanımlanamayan” ya da “tanısız” oranının %26,7 olduğu görülmektedir (33).

Tablo 2: 1 yaş altı bebek ölümlerinde konjenital malformasyonlar ve kromozom anomalilerinin dağılımları (T.C. Sağlık Bakanlığı)

Kromozom Anomalileri ve Konjenital Malformasyonlar	N	%
Down Sendromu	763	4,0
Trizomiler	255	1,4
Konjenital Kalp Hastalıkları	5672	30,1
Nöral Tüp Defektleri	908	4,8
Diğer	6208	32,9
Tanımlanamayan	5035	26,7
Toplam	18841	100,0

Dünya geneliyle uyumlu şekilde ülkemizde sağlık verileri; tıptaki ilerlemeler, sağlık hizmetine ulaşımdaki gelişmeler, beslenme ve hijyen alanlarındaki iyileşmelerle birlikte olumlu yönde değişmektedir. Bu olumlu, daha önce gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de doğumsal anomaliler ve genetik nedenlere bağlı ölümlerin, toplam sayı azalsa da tüm ölümler arasındaki oranını ve önemini artırmaktadır. Gelişmiş ülkelerden farklı olarak ülkemizde akraba evliliğinin sıklığının yüksekliği de dikkate değerdir. Tablo 1’de bildirilen bebek ölümü vakalarının %25,4’ünün anne ve babası arasında akrabalık olduğu bildirilmiştir. Akraba olanların %46,2’si 1° kuzen evliliğidir ve bu grubun %6,7’sinin ailesinde genetik hastalık ve/veya anomalili birey öyküsü bulunmaktadır. Aile öyküsü olanlarda, kalp dışı konjenital anomaliler (%44,6), konjenital kalp hastalıkları (%14,4) ve kalıtsal metabolik hastalıklar (%9,8) ilk sıralarda yer almaktadır (33).

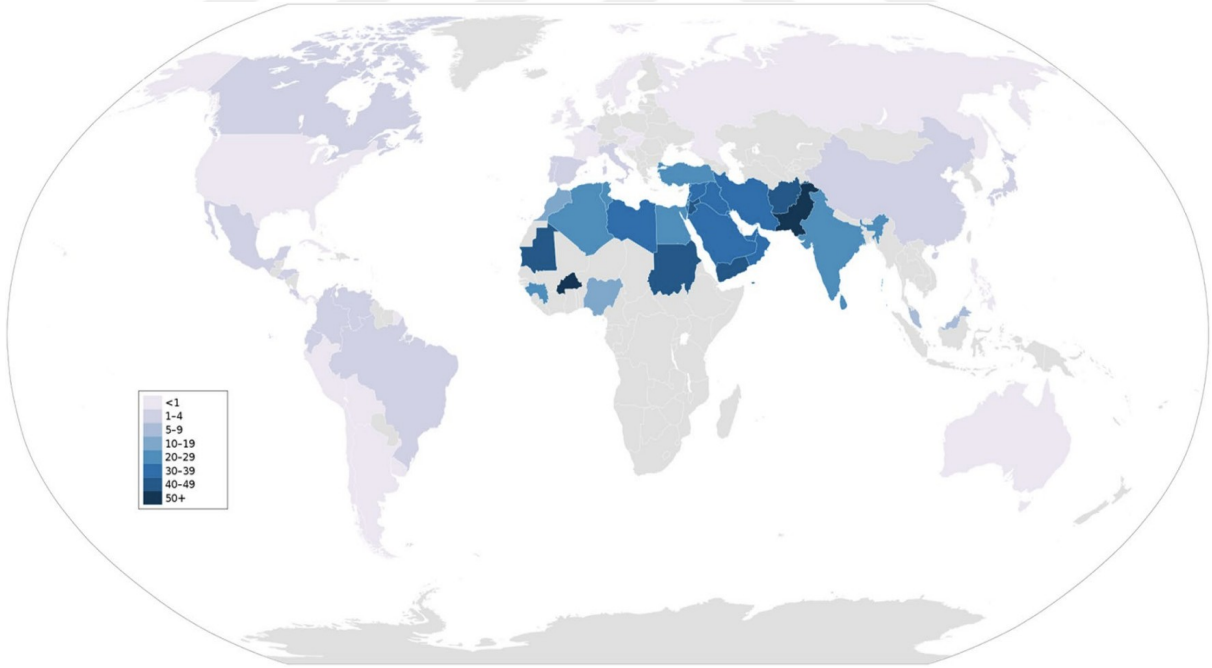
2.3. Tanısız ve Nadir Genetik Hastalıklar

İnsan Genom Projesi’nin 1990 yılında başlamasıyla genetik çalışmalara hız verilmiş ve 20,000’den fazla protein kodlayan gen ve 1 milyondan fazla polimorfik DNA dizisinin kataloglanması ile insan genomunun tümüyle dizilenmiştir (37-39). İnsan genomundaki 3 milyardan fazla baz çiftinin tanımlanması ve referans insan genomu olarak kullanılması bundan sonraki süreçlerde tanı için kullanılan genetik yöntemler için yol gösterici olmuş ve bir harita olarak kullanılmasına imkan vermiştir. Referans insan genomu sayesinde araştırmacılar zaten işlevi hakkında bilgi sahibi oldukları bir gendeki mutasyonların bağlantılı olabilecekleri hastalık veya özellikler hakkında hipotez kurabilmeye ve bu yaklaşımla aday genlerin olası fenotiplerle bağlantısını araştırabilmeye başlamışlardır (40). Kasım 2023 itibarıyla ise 4861 adet genin bir hastalık fenotipi ile eşleştiği bilinmektedir (41).

Genetik hastalıkların güncel sayısı 8000 civarındadır (2). Bu hastalıkların %69,9’u pediatrik yaş grubunda başlamaktadır ve pek çoğu nadir veya ultra nadirdir (40). Nadir hastalıklar, dünya genelinde ve ülkeler arasında tanımları bakımından farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, 200.000’den az kişiyi etkileyen hastalıklar nadir kabul edilirken, Japonya’da bu sayı 50.000’den azdır. Avrupa Birliği ve Türkiye’de ise 2.000 kişide 1 kişiyi etkileyen hastalıklar nadir hastalık olarak; <2/100.000 bireyi (milyonda <20 hasta)

etkileyen hastalıklar ise ultra nadir olarak sınıflandırılmaktadır (3). Nadir ve ultra nadir hastalıkların prevalans dünya genelinde 5/100.000 ila 60/100.000 değişse de etkilenen birey sayısının dünyada yaklaşık 350 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 5 milyon olduğu tahmin edilmektedir (1-3). Ülkemizdeki ortalama nadir hastalık prevalansının ise 38/100.000 ve ultra-nadir hastalığı olan bireylerin sayısının da 30.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (3).

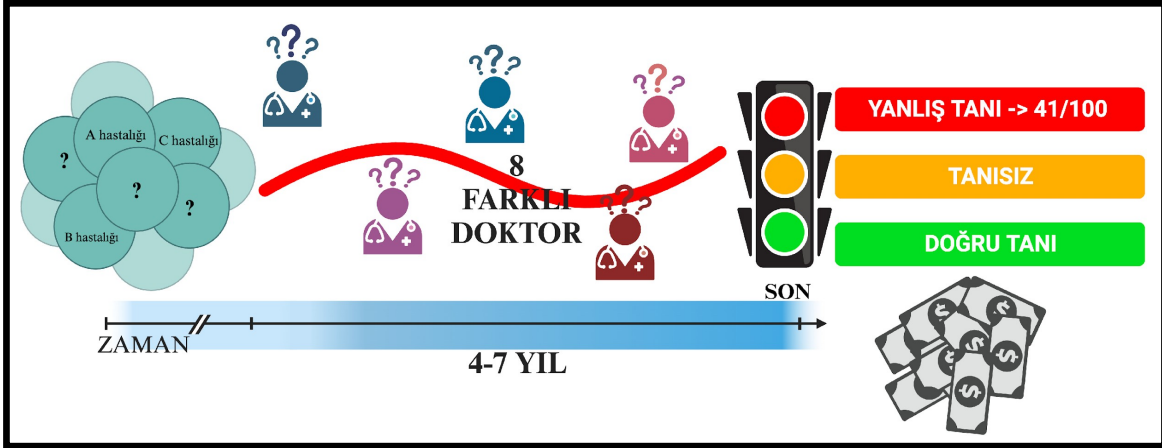
Akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda özellikle bu grup hastalıkların ciddi sağlık sorunlarına ve sosyal sorunlara yol açtığı saptanmıştır (43). Dünya genelinde akraba evliliği oranı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte (örneğin; Pakistan %60, Katar %54 iken Avusturalya %1, Avrupa geneli %1,5) ortalama %10,4 civarındadır (44) (Şekil5). Türkiye’de akraba evliliği oranı yıllar içerisinde gerilese de, bölgesel olarak farklı olmakla birlikte ülke genelinde ortalama %24’tür. Bu evliliklerin %46,1’i ise birinci derece akraba evliliğidir (45).



Şekil 5. Ülkelerin akraba evliliği oranları. Burada ikinci derece kuzen veya daha yakın akrabalar yüzde olarak gösterilmiştir.

***Şekil referans gösterilen yayından alınmıştır (44).**

Son yıllardaki genom teknolojilerindeki ilerlemelerle birçok yeni nadir genetik hastalık tanımlanmaya devam etmektedir. Bir kısmı önlenebilir, yaklaşık %5'i tedavi edilebilir kabul edilen nadir hastalık grubunda yer alan hastalıkların önemli bölümü kronik, dejeneratif ve yaşamı tehdit edici niteliktedir (43). Bu nedenle sağlık sistemi üzerinde maddi ve insan kaynağı açısından etkilidir. Uzmanlaşmış sağlık profesyonellerinin sayısının yetersiz oluşu hastaların tanısı ve sürecin yönetimi açısından zorlayıcıdır. Bu hastalıkların seyri klinik ve genetik olarak oldukça heterojen ve coğrafyaya/ırklara göre farklılık göstermektedir. Aynı veya benzer fenotipler (lokus heterojenite) farklı genetik mekanizmalardan kaynaklanabileceği gibi aynı gendeki mutasyonlar farklı fenotiplere (allel heterojenitesi) yol açabilir. Karşılaşılan klinik belirtiler çoğunlukla patognomonik olmadığından tanıya yönelik net bilgi vermeyebilir. Ayrıca birçok genetik hastalığın semptomları birbiri ile ortak veya benzer olduğu için özellikle bu hastalıklar hakkında sınırlı bilgiye sahip sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirildiklerinde ve tetkik edildiklerinde yanlış tanı konulma veya tanı koyamama olasılığı da sık görülen çocukluk çağı hastalıklarına göre daha yüksektir (46) (Şekil 6).



Biorender.com'da hazırlanmıştır.

Şekil 6. Nadir genetik hastalıkların tanı yolculuğu

Son yıllarda genetik tanı yöntemlerindeki gelişmeler birçok nadir hastalığın altındaki moleküler genetik nedenin aydınlatılmasını sağlamış ve tanısız birçok hastaya tanı konulmasını mümkün kılmıştır. Genetik hastalıklarda doğru tanı, nedene yönelik bakım ve tedavinin yolunu

açabilecek en önemli anahtardır. Kesin tanı ayrıca ailedeki taşıyıcı/riskli bireylerin belirlenmesine ve gelecek gebelikler için danışmanlık verilmesine de olanak sağlar.

2.4. Hastalıkların Tanısında Genetik Tetkiklerin Gelişimi

James Dewey Watson ve Francis Crick, 1953 yılında yayımlanan makalelerinde genetik bilginin çift sarmallı DNA molekülü tarafından taşındığını ortaya koyduktan sonra ilk geliştirilen genetik test karyotip analizidir. Karyotip analizi, ilk kez 1950'lerde geliştirilmiş olup, bu teknikle bireyin kromozom sayısı, şekli ve büyüklüğü incelenerek genetik bozukluklar tespit edilebilmektedir. Jerome Lejeune ilk kez 1958 yılında Down Sendromlu bir bireyin 21. kromozomunun 3 adet olduğunu keşfetmiştir ve böylece bazı hastalıklar ile kromozomlarla ilişkili anormalliklerin arasında bağ olabileceği ilk kez ortaya koyulmuştur (47). Maxam ve Gilbert (48) tarafından 1977'de ilk DNA dizileme yöntemi geliştirdikten sonra, Sanger ve arkadaşları (49) tarafından geliştirilen zincir sonlandırma DNA dizileme yöntemi (Sanger dizileme) 2000'li yıllara kadar tek yöntem kullanılmıştır. Bu yöntem genlerin tespitinde genetik belirteçler veya işaretler kullanılarak şablon DNA zincirine göre bu belirteçlerin bireyin genomu boyunca belirli bölgelere eşlenmesi prensibine dayanmaktadır. Ancak bu yöntem birden fazla geni dizilemekte sınırlı kapasiteye sahiptir. 2000'li yılların başında belirli genetik bölgelere ve genlere özgü problemlerin hibridizasyonu ve hibridizasyon sonucunda, prob bölgelerine bağlanan genetik materyalin floresan bir işaretle belirlenmesi prensibine dayanan mikroarray yöntemi geliştirilmiştir. Kalıtsal hastalıkların teşhisinde mikroarray genetik testleri önemli bir rol oynadıysa da, bazı durumlarda çok küçük genetik değişiklikleri tespit edememektedir. Özellikle tek baz çifti düzeyindeki varyasyonları belirlemede sınırlılıkları mevcuttur (50). Mikroarray ve Sanger yönteminin kısıtlamaları daha ucuz, çözünürlüğü yüksek ve hızlı dizileme teknolojilerine olan ihtiyacı arttırmıştır. İnsan Genom Projesinin bitmesi ile birlikte masif paralel dizileme yapan YND yöntemleri geliştirilmeye başlamıştır. 2007 yılında YND platformlarının ticari olarak üretilerek kullanılmaya başlanması ise devrim yaratmıştır. (51) Masif paralel dizileme olarak da adlandırılan YND, milyonlarca küçük DNA parçasının aynı anda dizilenerek bu dizilerin direkt olarak okunabilmesini sağlar. YND, tüm genomu dizilemek,

tüm ekzomu dizilemek veya hedeflenmiş yüzlerce geni içeren hedefli dizileme panelleri için kullanılabilir. kullanılabilmektedir.



Biorender.com'da hazırlanmıştır.

Şekil 7. Genetik tanı araçlarının özellikleri

2.4.1. Sanger Dizilemesi

Sanger dizileme yöntemi 1977 yılında Frederick Sanger tarafından geliştirilmiştir. Aynı zamanda zincir sonlandırma tekniği olarak da adlandırılmaktadır (49). Sanger dizilemesinde temel prensip dideksinükleotidlerin (ddNTP) sonlandırma zinciri olarak kullanılarak enzimatik DNA sentezi yapmaktır. Dizilenmek istenen DNA parçalara ayrıldıktan sonra normal deksinükleotidler, dideksinükleotidler ve DNA polimeraz 1 enzimi ile karıştırılır. ddNTP'ler DNA zincirinin uzatılması için gerekli olan 3'hidroksil grubundan yoksun oldukları için bir sonraki dNTP'nin 5' fosfatı ile bir bağ oluşturamazlar. Bu sayede rastgele zincir sonlanmaları oluşur ve birçok farklı kombinasyonlarda DNA zinciri oluşturulur. Her reaksiyona bir ddNTP

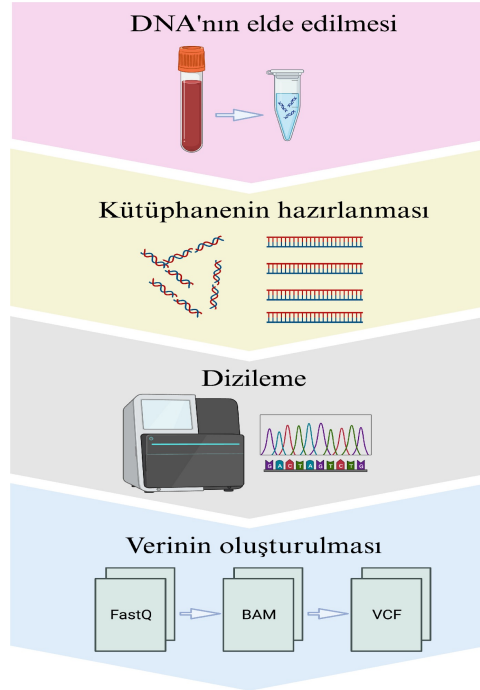
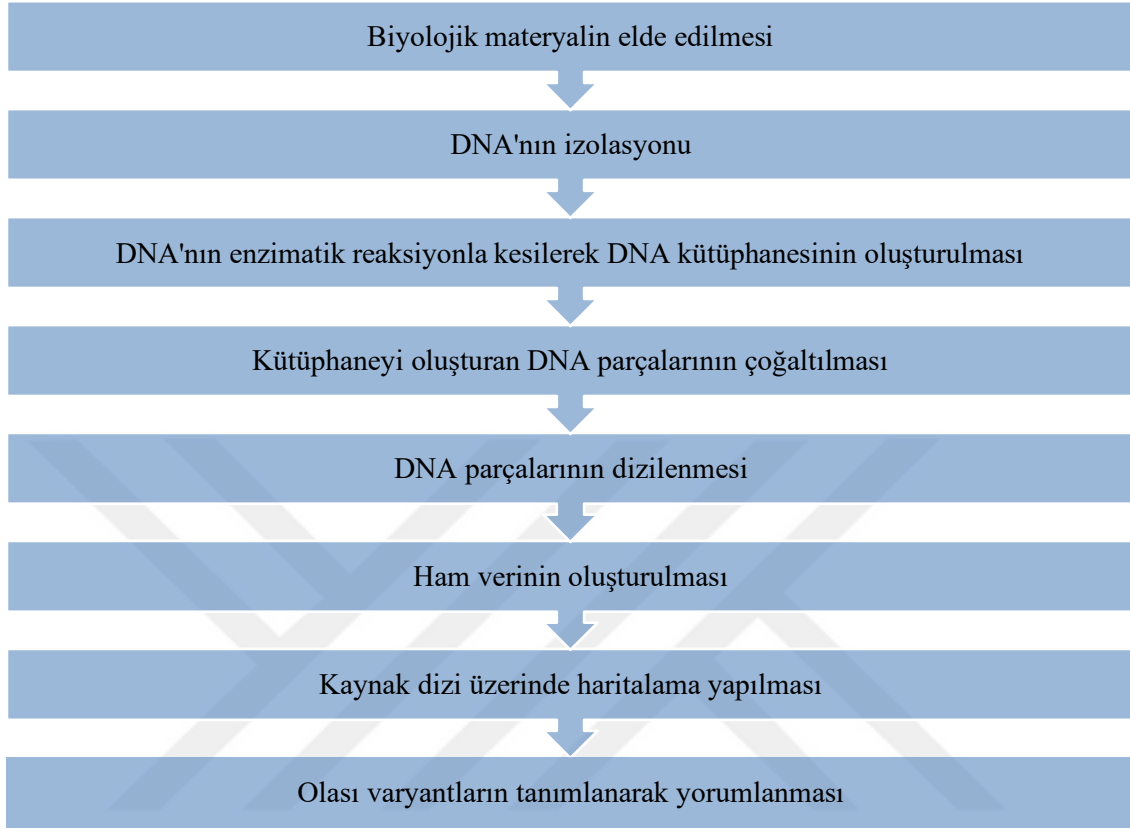
çeşidi (ddATP, ddGTP, ddCTP, veya ddTTP) eklenir ve dört paralel reaksiyon gerçekleştirilerek jelde yürütme işlemi yapılır. Jel üzerinde daha küçük olan parçanın daha uzun mesafe alacağı göz önünde bulundurularak nükleotid dizisi belirlenir. DNA dizileri jel üzerinde gümüş, radyoaktif ve florasan boyalarla işaretlenerek tespit edilir. Jel elektroforezi kullanılabileceği gibi otomatik dizi analizi cihazları da okuma için kullanılabilir.

Sanger dizileme yöntemi varyant tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir. YND yöntemi ile tanımlanan varyantların doğrulanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak YND teknolojilerindeki son gelişmelerle okuma derinliği ve kalitesindeki artış ile YND sonuçlarının Sanger dizileme ile doğrulanma ihtiyacı giderek ortadan kalkmaktadır.

2.4.2. Yeni Nesil Dizileme

Yeni Nesil Dizileme bir diğer adıyla yüksek verimli dizileme DNA moleküllerini paralel olarak dizilerek yüzlerce mega bazdan giga bazlara kadar nükleotid dizilerinin paralel dizilenmesine olanak tanımaktadır. Bu teknoloji ile birlikte artık bir gen veya gendeki tek bir varyant değil; birden fazla gen, tüm ekzom veya tüm genom eş zamanlı olarak dizilenebilmektedir (52). Pek çok pediatrik yaş grubu hastalığın genetik nedeni farklı genlerdeki varyantlar olabilir. Bu nedenle aynı anda birden çok genin dizilenebiliyor olması hızlı ve kapsamlı değerlendirmeye mümkün kılar. Örneğin Bardet-Biedl sendromunun genetik patogeneğinde 20'den fazla farklı gen yer almaktadır. Bu genler birbirinden tamamen bağımsız olsa da oluşturdukları klinik tablo birbirinden ayırt edilemez (53). Benzer şekilde epilepsi kliniği ile başvuran bir hastanın genetik etiyolojisi yüzlerce farklı genden biri olabilir (54).

YND testlerinin temelinde izole edilen DNA'nın enzimatik olarak kesilmesi, elde edilen çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve bu DNA kütüphanesinin çoğaltılması ve dizilenmesi bulunmaktadır. Dizileme sonrası elde edilen ham veri kaynak diziyeye göre haritalanarak olası değişimler tanımlanır ve bu değişimler veri tabanlarına ve hastaya göre yorumlanır (Şekil 8).



Şekil 8. Yeni nesil dizileme akış şeması

Biorender.com'da hazırlanmıştır.

YND testlerinin 2009 yılında ticari olarak piyasaya sürülmesi ve klinisyenin klinik pratikte genetik tanı sürecinde bu teknikleri kullanabiliyor olması kapsamlı değerlendirmeyi sağlamış ve tanı sürecini önemli ölçüde hızlandırmıştır (55). Bu testlerin klinik pratikte kullanımının yaygınlaşmasındaki en önemli etken ise maliyetin düşmesi olmuştur. İnsan Genom Projesinde ilk kez insan genomunun dizilenmesi 300 milyon dolara mal olmuştur. Projenin tamamlanmasından yaklaşık 3 yıl sonra 2006 yılında bu maliyet yaklaşık 14 milyona kadar gerilemiştir. Projeyi takip eden 10 yıldaki teknolojik gelişmeler ile 2016 yılında bu maliyet 1000 dolara, günümüzde ise 600 dolara kadar gerilemiştir (56). Bu maliyetler global olarak yaklaşık değerler olsa da dünyanın her yerinde ve ülkemizde yeni nesil dizileme testlerinin maliyetinin gün geçtikçe logaritmik olarak azaldığı görülmektedir.

Sanger dizileme yöntemi, küçük insersiyon, delesyon ve substitüsyon mutasyonlarını tespit etmede kısıtlı kalabileceğinden submikroskopik delesyon ve kopya sayısı değişiklikleri için ek olarak FISH ve mikroarray analizlerine ihtiyaç duyulabilir. Ancak YND teknikleri ile bu veriler tek seferde elde edilebilir.

Üç tip YND yöntemi bulunmaktadır. Bunlar hedefli gen panelleri (HGP), tüm ekzom dizileme (TED) ve tüm genom dizilemedir (TGD).

2.4.2.1. Hedefli Gen Panelleri

Hedefli gen panelleri, araştırılmak istenen bir hastalık, hastalık grubu veya semptomun patogeneğinde rol oynadığı bilinen belirli sayıdaki genlerin dizilendiği panellerdir. Seçilmiş genlerin tamamı veya belirli bölgelerini kapsayacak şekilde tasarlanabilir. Bu yöntemle, panele dahil edilmiş seçili genler için daha derin okumalar, daha az maliyetle ve daha hızlı şekilde yapılabilir. Özellikle genetik etiyolojisi heterojenite gösteren hastalıklarda kullanılmaktadır. İmmun yetmezlikler, körlük, işitme kaybı ve kardiyomiyopatiler panellerin tarama ve tanı amaçlı sıklıkla kullanıldığı klinik durumlara örneklerdir. Seçili genler inceleneceğinden, tesadüfi bulgular ve önemi belirsiz varyantların tespit edilme olasılığı daha düşüktür.

2.4.2.2. Tüm Ekzom Dizileme

Tüm ekzom dizileme, genomun yaklaşık %2'sini oluşturan ve protein kodlayan ekzom adı verilen bölgelerin dizilenmesidir. Hastalığa neden olduğu bilinen mutasyonların %85'i bu bölgeler içerisinde bulunmaktadır. TED ile her bir ekzon ve ekzonun her iki tarafındaki 20 baz çifti büyüklüğündeki kırılma bölgeleri analiz edilir.

2.4.2.3. Tüm Genom Dizileme

Tüm genom dizileme, insan genomunun tamamını oluşturan 3,2 milyar baz çiftinin tamamının dizilenmesidir. TGD'de protein kodlayan ve kodlamayan bölgeler ve düzenleyici bölgeler dahil olmak üzere tüm genom taranmış olur. İnsersiyon/delesyon, tek nükleotid varyantlar, kopya sayısı varyantları ve translokasyonlar gibi yapısal varyantlar dahil tüm varyantlar tespit edilebilir.

Tekrar bölgelerinin verimli bir şekilde dizilenememesi yöntemin kısıtlılıkları arasındadır. Bu durum, trinükleotid tekrar hastalıkları ve kırık noktaları tekrar bölgelerinde olan yapısal varyantların analizini zorlaştırabilmektedir.

Tablo 3. Yeni nesil dizileme teknikleri ve özellikleri

	Hedefli Gen Paneli	Tüm Ekzom Dizileme	Tüm Genom Dizileme
Dizilenen genom yüzdesi	<%0,2	~%2	%100
Dizilenen baz sayısı	değişmekte	~50 milyon	3 milyar
Dizilenen gen sayısı	2-4000	~22.000	~22.000 gen + intergenik bölgeler
Çözünürlük	1 baz çifti	1 baz çifti	1 baz çifti

2.4.3. Yeni Nesil Dizileme ve Yoğun Bakım Ünitelerindeki Kritik Hastalarda Kullanımı

Son 10 yılda yeni nesil dizileme teknikleri çocuk yoğun bakım (ÇYYBÜ) ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) uygulanmaya ve benimsenmeye başlamıştır (6-29). Yoğun bakım yatış ihtiyacı gerektiren durumlar çoğunlukla tanı konulması zor, tedavisi karmaşık ve başka hastalıklarında eşlik ettiği kompleks hastalıklardır. Çoğu yüksek riskli ve maliyetli tedaviler gerektirir. Çok sayıda invaziv işlem ve tedavi gerekliliği düşünüldüğünde, YND teknikleri ile erken ve doğru tanı konulması tedavileri hedefe yönlendirecek ve gereksiz tetkik ve tedavilerden uzaklaşmayı sağlayacaktır.

YND tekniklerinin yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda klinik faydası, 2015 yılından itibaren 1200'den fazla kritik çocuk hastayı içeren yirmiye yakın yayında prospektif olarak test edilmiştir (6-29). Bunun yanı sıra birçok retrospektif çalışma ve dizileme sürelerini test eden çalışma da yayınlanmıştır (6,7,12,17,18). Tüm çalışmalar dikkate alındığında, YND

ile tanı oranının %87,5'e ulaşabileceği ve tanı alan hastaların %100'üne kadar medikal tedavi/takip süreçlerini değiştirebileceği gösterilmiştir. (8,21) YND teknolojilerindeki gelişmelerin etkisiyle dizileme süreleri de kısalmıştır (57,58). Bu da YND tekniklerini YBÜ'deki takipleri sırasında zamanla yarışılan kritik hastalardaki kullanımı açısından daha avantajlı hale getirmiştir. Önceleri aylar süren analizler günümüzde birkaç gün hatta saatlere inmiştir. Dizileme maliyetlerinin azalması da YND'nin YBÜ'de kullanımını arttıran önemli bir etkidir. Özellikle yurtdışında birçok merkez kendi kurum içi (in-house) dizileme hizmetlerini de geliştirmeye başlamıştır. YND'nin hızlı, maliyet etkin ve yüksek tanı potansiyelli oluşu gelecekte bu yöntemin daha sık kullanılmaya başlanacağını düşündürmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

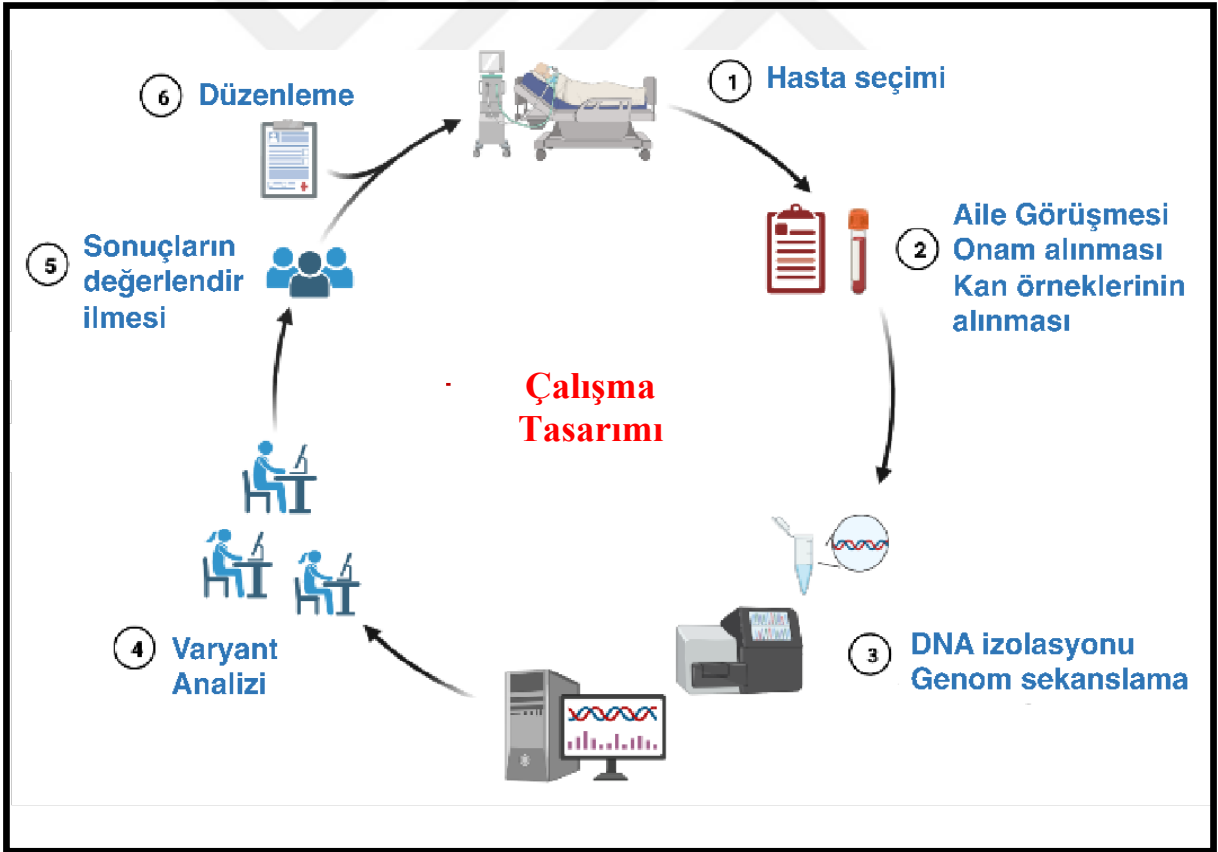
Bu çalışma, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalık Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı bünyesinde Tıpta Uzmanlık Tezi olarak tasarlanmıştır. Acıbadem Üniversitesi Tanımsız ve Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Merkezi (ACURARE) ortaklığı ile, Ekim 2022 – Haziran 2023 tarihleri arasında Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Acıbadem Üniversitesi Maslak (afiliye) Hastanesi ve Acıbadem Hastanesinde YYBÜ ve ÇYBÜ’nde prospektif olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya nedeni açıklanamayan, ani klinik kötüleşme gösteren, beklenenden farklı bir klinik seyir izleyen ve genetik hastalık şüphesi olan 0-1 yaş aralığındaki hastalar ve ebeveynleri dahil edilmiştir. Çalışmayı yürütmek üzere Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı öncülüğünde multidisipliner bir ekip (MDT) oluşturulmuştur. Çalışmanın hasta seçimi aşamasından başlayarak tüm basamakları bu ekip tarafından yürütülmüştür. MDT 4 çocuk yoğun bakım uzmanı, 6 neonatoloji uzmanı, 2 çocuk genetik hastalıkları uzmanı, 2 tıbbi genetik uzmanı, 2 moleküler biyolog ve 5 biyoinformatik uzmanından oluşmaktadır. Ek olarak, hasta özelinde gerek duyulduğunda diğer branşlardan uzmanlar da (çocuk nöroloji, çocuk metabolizma vb.) ekibe dahil edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu’ndan alınmıştır (ATADEK – karar no: 2021-23/30). Bütçe desteği Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından genel araştırma projeleri kapsamında sağlanmıştır (Karar no: 2022/01-01) (Ek-1).

Çalışma 6 aşamalı olarak tasarlanmıştır (Şekil 9).

1. Hasta seçimi
2. Aile görüşmesi – Aydınlatılmış onamın alınması – Örneklerin alınması ve transferi
3. DNA izolasyonu ve Genom dizileme
4. Varyant analizi
5. Sonuçların değerlendirilmesi
6. Tedavi ve takip planının düzenlenmesi



Biorender.com'da hazırlanmıştır.

Şekil 9. Çalışma tasarımı

3.1.1. Hasta Seçimi

MDT üyesi olan yenidoğan ve çocuk yoğun bakım uzmanı tarafından takibi yapılan hastalar içerisinde çalışma kriterlerine uygun olduğu düşünülen hastanın dosya özeti ve aile ağacı bilgileri, MDT ile çevrimiçi toplantıda sunulmuştur. Sunum örneği Ek-2’de gösterilmiştir. Değerlendirilme sonrası MDT’de konsensus sağlanırsa hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri
Yenidoğan veya çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen hızla kötüleşen kritik hasta infant (<12 ay) + aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası
Çoklu organ yetmezliği
Açıklanamayan nörolojik bulgular
Açıklanamayan metabolik değişiklikler
Malformasyonlar
Atipik klinik seyir
Beklenmeyen akut değişiklikler
Dışlanma Kriterleri
Kritik klinik seyirin prematürelilik, travma, malignite, enfeksiyon gibi kesin bir tanı ile veya bu tanılarda beklenen komplikasyonlar ile açıklanabilir olması
Genetik testlerle konfirme edilmiş bir tanının veya spesifik bir sendromun bir göstergesinin olması
Ailenin çalışmaya katılmayı reddetmesi

3.1.2. Aile görüşmesi – Aydınlatılmış onamın alınması – Örneklerin alınması ve transferi

Değerlendirme sonrasında çalışmaya dahil edilen hastaların aileleri ile hastanede görüşülmüş, önbilgilendirme sonrası izleyen yoğun bakım uzmanı ve/veya çocuk genetik hastalıkları uzmanı ile bir araya getirilerek çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, sorular yanıtlanmıştır. Detaylı bilgi ve genetik test öncesi genetik danışmanlık verildikten sonra çalışmaya katılmak isteyen ailelerden aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek-3). Ayrıca, ailelere biyobankalama ile ilgili detaylı bilgi verilmiştir. Verilerinin ve numunelerinin Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Biriminde ücretsiz olarak süresiz saklanmasına izin veren ebeveynlerden biyobankalama için ayrıca aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek-4).

Aile görüşmesi sırasında anne ve babadan tekrar detaylı anamnez alınmıştır. Hastanın muayenesinden, hasta dosyalarından ve aileden elde edilen bilgiler hasta bilgi formuna kaydedilmiştir (Ek-5). Hasta bilgi formunda kayıt altına alınan bilgiler; demografik özellikler, yakınma, öykü, özgeçmiş (prenatal, natal ve postnatal tüm özellikleri kapsayacak şekilde), soygeçmiş, muayene bulguları (vital değerler, antropometri, dismorfik bulgular, tüm sistem muayeneleri), laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinin sonuçları, uygulanan tedaviler ve gerçekleştirilen konsültasyonlardır.

Hastaların klinik ve fenotipik özellikleri çocuk genetik uzmanları ile birlikte insan fenotip ontolojisine (Human phenotype ontology- HPO) göre kayıt altına alınmıştır.

Çalışma; hasta ve ebeveynlerden alınan kan örneklerinden elde edilen DNA ile yapılmıştır. Her bir katılımcıdan yaklaşık 1 ml olacak şekilde 2 ayrı EDTA'lı tüpe kan alınmıştır. Tüplerden biri dizileme işleminin gerçekleştirildiği laboratuvara diğeri ise biyobankaya transfer edilmiştir.

3.1.3. DNA İzolasyonu ve Tüm Genom Dizileme

DNA izolasyonu ve üçlü tüm genom dizileme hizmet alımı ile SZAOMICS Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarında yapılmıştır. DNA izolasyonu QIAamp® DNA Blood Mini Kiti aracılığı ile üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Kütüphane hazırlama için Illumina® DNA PCR Free Prep Kiti kullanılmıştır. Yeterli QC skoruna sahip olan örnekler dizilemeye alınmıştır.

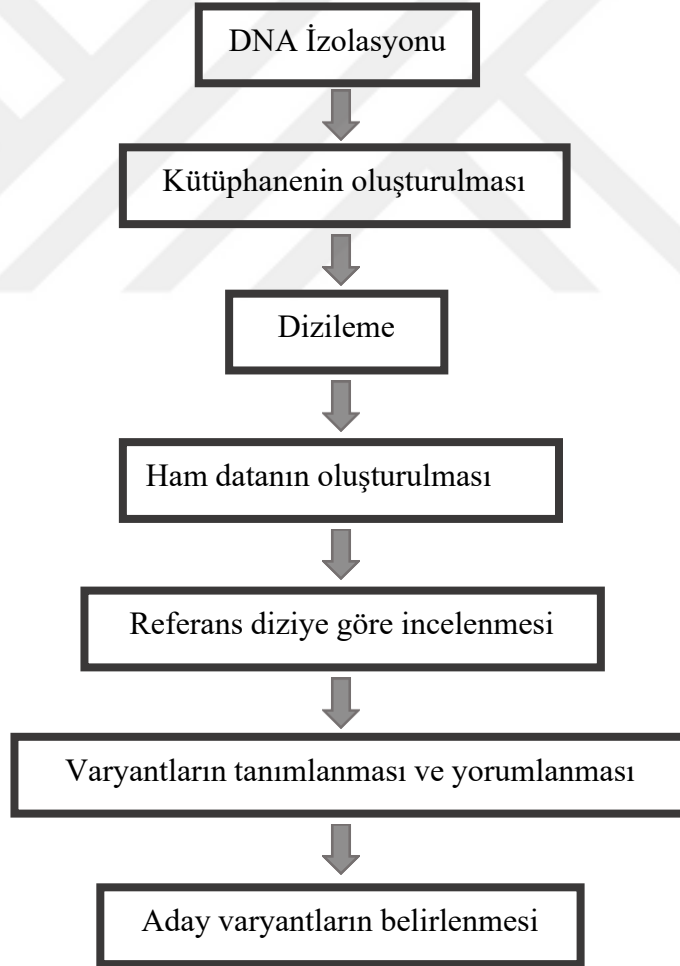
Tüm genom dizileme işlemi Illumina® NovaSeq 6000 (Illumina Inc., San Diego, CA, ABD) sisteminde gerçekleştirilmiştir. Dizileme sonrasında elde edilen ham data (.bcl) DRAGEN software v3.9.5. ile FASTQ (Fast Adaptive Shrinkage Thresholding Algorithm and Quality) formatına çevrilmiştir. FASTQ verisi GRCh38/hg38 insan referans genomuna göre hizalanarak BAM (Binary Alignment Map) dosyası elde edilmiştir. Hizalanmış ham veriler varyantların çağırıldığı VCF formatına dönüştürülmüştür.

3.1.4. Varyant Analizi

VCF formatındaki veri üniversitemizin laboratuvarında geliştirilen Gennext ® yazılımı ile anote edilmiştir. Varyantların anotasyonlarının ardından filtreleme ölçütleri belirlenerek anlamlı varyantlar filtelenmiştir. Fenotip ve pedigrî bilgilerine göre varyant önceliklendirilmesi yapılmıştır. Varyantların patojenitelerini tahmin etmek amacıyla in silico araçlar (CADD Exome, DANN Coding, FATHMM, MetaSVM, MutationTaster, PROVEAN, SIFT, MutationAssessor, MetaLR, PolyPhen-2, REVEL, SpliceAI) kullanılmıştır.

Tüm varyant analizi basamaklarında açık kaynaklı veya ücretli, popülasyona özgü, hastalıklara özgü ve dizilere özgü veri tabanları kullanılmıştır. En sık kullanılan veri tabanları gnomAD3, 1000 Genomes Project, dbSNP, dbVar, ClinVar, OMIM, Human Gene Mutation Database, Human Genome Variation Society, DECIPHER, Leiden Open Variation Society, NCBI Genome, RefSeq, GME, Ensembl, Iranome ve Turkish Variome olarak sıralanmaktadır.

Okuma derinliği 30x için en az %95 olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır. Tespit edilen varyantlar ACGS (Association for Clinical Genomic Science) ve ClinGen (Clinical Genome Resource) varyant tanımlama kılavuzuna göre değerlendirilmiştir ve ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) varyant sınıflandırma klavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Bu kapsamda “benign”, “muhtemel benign” varyantlar raporlanmamış; yalnızca hastanın fenotipiyle ilgili “klinik önemi belirsiz (VUS)” varyantlar ve tüm “muhtemel patojenik”, “patojenik” varyantlar raporlanmıştır. Raporlanan varyantlar HGVS (Human Genome Variation Society) nomenklatürüne göre adlandırılmıştır.



şekil 10. Çalışmanın genetik inceleme akış şeması

Çalışmamızda anne-baba-çocuk olacak şekilde üçlü dizileme yapıldığı için sonradan segregasyon analizine gerek duyulmamıştır. Okuma kalitesi düşük olan varyantların Sanger dizi analizi tekniği ile doğrulanması yapılmıştır.

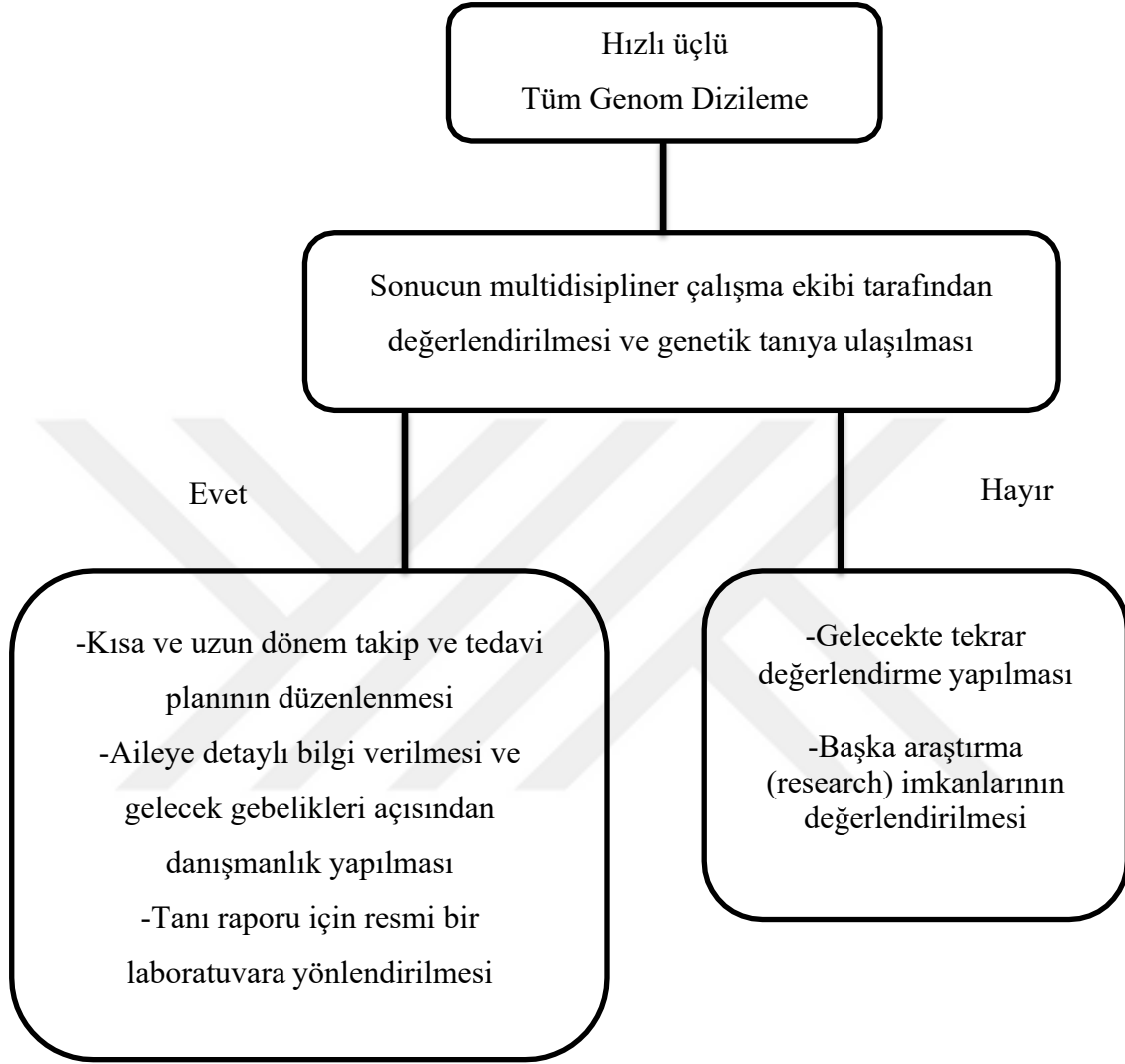
Çalışmanın amacı doğrultusunda yoğun bakım sürecinde hastanın içerisinde bulunduğu kritik klinik durumu hızlıca aydınlatmaya yönelik yapılan bu genetik incelemede hastanın fenotipi ile ilgili olmayan tesadüfi saptanan bulgular raporlanmamıştır.

3.1.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Tedavi ve Takip Planının Düzenlenmesi

Biyoinformatik ekibi tarafından sunulan tüm varyantlar MDT tarafından hastanın klinik bilgileri ve aile öyküsü ışığında değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrasında elde edilen pozitif veya negatif sonuca göre hastanın tedavi ve izlem planında değişiklik yapıp yapılmayacağına karar verilmiştir.

Aile ile tekrar bir araya gelerek test sonrası ayrıntılı genetik danışma verilmiştir. Gelecek gebeliklerde prenatal/ preimplantasyon genetik tanı olanaklarından bahsedilmiştir. Tanı konulamayan hastalara en az 12 ay sonra yeniden klinik değerlendirme ve güncellenen bilgiler ışığında tekrar analiz önerilmiştir.

Analiz sonucunda ACMG önerileri ile uyumlu teknik rapor düzenlenmiştir. Pozitif ve negatif teknik rapor örnekleri Ek-6 ve Ek-7’de sunulmuştur. Tanı konulan hastaların aileleri ile yapılan görüşmede bu raporun çalışma kapsamında düzenlenmiş teknik bir rapor olduğu anlatılarak aileler tanı raporu almaları için resmi bir genetik laboratuvara yönlendirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Sonuç sonrası akış şeması

4. BULGULAR

4.1. Olgu 1 – 2 günlük, Kız, YYBÜ

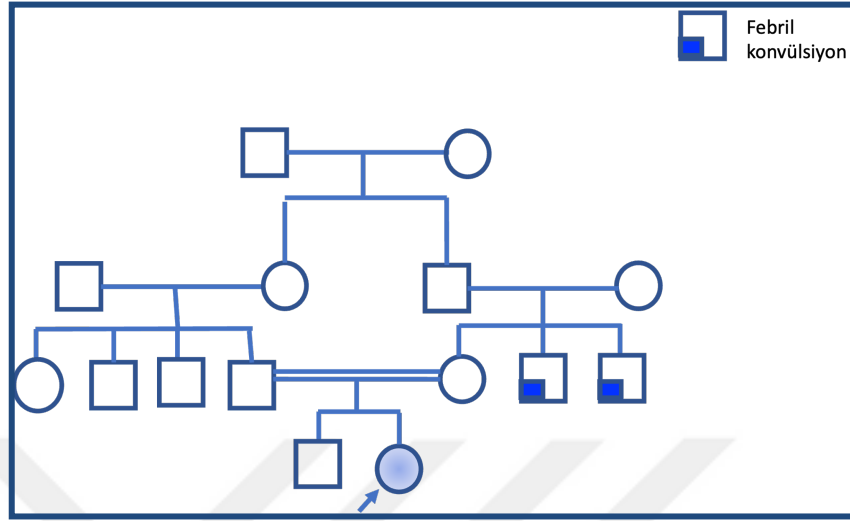
Olgu 1 rutin doğum sonrası takibinin 36. saatinde gözlerinde deviasyon ve tüm vücudunda tonik kasılma görülmesi nedeniyle YYBÜ'ne takip ve tedavi için yatırılmış 2 günlük kız hastaydı.

Aralarında akrabalık olan 36 yaşındaki anne ve babanın spontan ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak, 39 3/7 gestasyon haftasında, isteğe bağlı C/S ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlığı 2775 gram (-1,22 SDS), doğum boyu 50 cm (0,22 SDS) ve baş çevresi: 32 cm (-1,86 SDS) olarak kaydedilmişti. Doğar doğmaz ağlamış ve sorunsuz şekilde anne yanına verilmişti.

Antenatal takibinde 7. ve 9. haftada kanama olduğu için progesteron tedavisi altında takip edilmişti. Gebelik sürecinde anne kanından fetal DNA izolasyonu yöntemi ile genetik tarama testi yapılmış, normal saptanmıştı.

Aile öyküsünde 6 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin olduğu, bu kardeşin plasenta previa nedeniyle 35 hafta iken doğurtulduğu, prematürite nedeniyle 9 gün YYBÜ takibinden sonra sağlıklı taburcu edildiği öğrenildi.

Olgunun anne ile babası arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Olgu 1'in aile ağacı Şekil 12'de sunuldu.



Şekil 12. Olgu 1'e ait aile ağacı

Hastanın yenidoğan yoğun bakımda yapılan muayenesinde aktif, çevre ile ilgiliydi. Oda havasında spontan solunumda takip ediliyordu. Kas tonusu normaldi, yenidoğan refleksleri ve derin tendon refleksleri (DTR) aktif olarak alındı. Herhangi bir dismorfik bulgu saptanmadı. Sistem muayeneleri doğaldı. Hemogram ve rutin biyokimyasal tetkilerinde hiperkalsemi (Ca: 11,4 mg/dL) dışında bir anormallik görülmedi. Kranial ultrasonografisinde (USG) sağ lateral ventrikülde koroid pleksus kisti ve her iki lateral ventrikül frontal hornları arasında asimetri olduğu raporlandı. Ekokardiyografide (EKO) yapısal anomali saptanmadı.

4.1.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu 1'in analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0001250	Nöbet
HP:0025190	Fokal başlangıç olmadan olan jeneralize tonik klonik nöbetler
HP:0002190	Koroid pleksus kisti
HP:0003072	Hiperkalsemi
HP:0001298	Ensefalopati

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *PHGDH* (OMIM:*606879) geninde heterozigot, *MYO9A* (OMIM:*604875) geninde homozigot ve *MYO1H* (OMIM:*614636) geninde bileşik heterozigot varyantlar tespit edildi (Tablo 6). MDT tarafından bu varyantlar değerlendirildi. *MYO9A* ve *MYO1H* genlerindeki varyantlar hastadaki klinik bulgular ile uyumlu bulunmadı. *PHGDH* genindeki biallelik varyantlar ile ilişkili olarak bildirilen fosfogliserat dehidrogenaz eksikliğinin (OMIM:#601815) hastada bildirilen klinik bulgular ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Ancak hastanın kan serin düzeyi normal sınırlarda olduğundan tanıyı doğrulamak adına kan serin düzeyinden daha güvenilir olan beyin-omurilik sıvısında (BOS) serin düzeyi incelemesi yapılmasına karar verildi. BOS örneğinde serin düzeyi normal saptandı, fosfogliserat dehidrogenaz eksikliği ön tanısı ekarte edildi.

Hasta genel durumunun düzelmesi üzerine poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi. Taburculuğundan sonra nöbetleri tekrar eden hasta çocuk nörolojisi ve çocuk metabolizma hastalıkları tarafından yakın takibe alındı, antiepileptik tedavi başlandı. Takipleri sırasında yapılan kraniyal MRG'sinde bilateral perirolandik alanda ve internal kapsül posterior krusunda kortikospinal trakta uygun lokalizasyonda difüzyon kısıtlılığı, yaşına göre geri myelinizasyon ve bilateral frontal bölgede subaraknoid mesafede genişleme ve göz muayenesinde maküler distrofi saptandı. Eklenen bu yeni bulgu ile TGD verisi "HP:0007754 Maküler Distrofi" HPO terimi eklenerek yeniden analiz edildi. Bu analiz sonrasında ensefalopati ve göz bulguları ile ilişkili olan *IDH3A* (OMIM:601149) genindeki homozigot

VUS varyantı tespit edildi. *IDH3A* genindeki biallelik varyantlar Retinitis pigmentosa 90 (#619007) fenotipinin yanı sıra, 2017 yılında infant döneminde ciddi ensefalopati kliniği ile seyreden bir mitokondriyal ensefalopati ile ilişkilendirilmişti (PMID: 28058510). MDT tarafından değerlendirilen varyant hastadaki klinik bulgulardan sorumlu olarak kabul edildi. Hasta mitokondriyal ensefalopatilerle ilgili global gelişme geriliği, kronik veya ilerleyici ensefalopati, dirençli epilepsi, görme ve işitme bozuklukları açısından yakın takibe alındı (59,60).



Tablo 6. Olgu 1' in tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>PHGDH</i> ENST00000641023.1	c.739C>T	p.Arg247Trp	*Neu-Laxova Syndrome 1 (OMIM:256520) *Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency /AR (OMIM:601815)	VUS	0,0000	-	Het (de novo)
<i>MYO9A</i> ENST0000035605.6.10	c.5191A>T	p.Thr1731Ser	*Myasthenic Syndrome, Congenital, 24, Presynaptic /AR (OMIM:618198)	VUS	0,0002	0,0004	Hom
<i>MYO1H</i> ENST0000031090.3.9	c.300A>G	p.Ile100Met	*Central Hypoventilation Syndrome, Congenital, 2, And Autonomic Dysfunction /AR (OMIM:619482)	-	0,0000	-	Bileşik Het
<i>MYO1H</i> ENST0000031090.3.9	c.235G>A	p.Val79Met	*Central Hypoventilation Syndrome, Congenital, 2, And Autonomic Dysfunction /AR (OMIM:619482)		0,0000	0,0007	Bileşik Het
<i>IDH3A</i> ENST0000029951.8.7	c.802G>A	p.Gly268Arg	*Retinitis pigmentosa 90 /AR (OMIM:619007) *Mitokondriyal Ensefalopati (PMID: 28058510)	VUS	-	-	Hom

4.1.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 146,5 saatin sonunda tamamlandı. TGD analizi sonrasında tanısız bir varyant tespit edilemese dahi hastanın takibine devam edildi. Hastanın takibi sırasında saptanan ek bulgular ışığında genom verisi yeniden değerlendirildi. Yeniden analiz sonrasında hastanın tanısı koyularak klinik durumu ve prognozu aydınlatılmış oldu.

Çoklu antiepileptik tedavisi altında dirençli epilepsi bulgusu devam eden hasta *IDH3A* geni ilişkili mitokondriyal ensefalopati tanısı ile çocuk nörolojisi ve çocuk metabolizması tarafından takip programına alındı. Bu gende göz bulgularının sık görülmesi nedeniyle hasta göz hastalıkları takibine alındı. Homozigot bir varyant olmasından dolayı aileye ileriki gebelikleri için genetik danışmanlık verildi, prekonsepsiyonel tanı önerildi.

4.2 Olgu 2 – 37 günlük, Kız, YYBÜ

Olgu 2 doğumunda yeterli spontan solunum eforu olmayan doğum salonunda yenidoğan resüsitasyon basamakları uygulandıktan sonra entübe edilerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla YYBÜ'ne yatırılmış 37 günlük kız hastaydı.

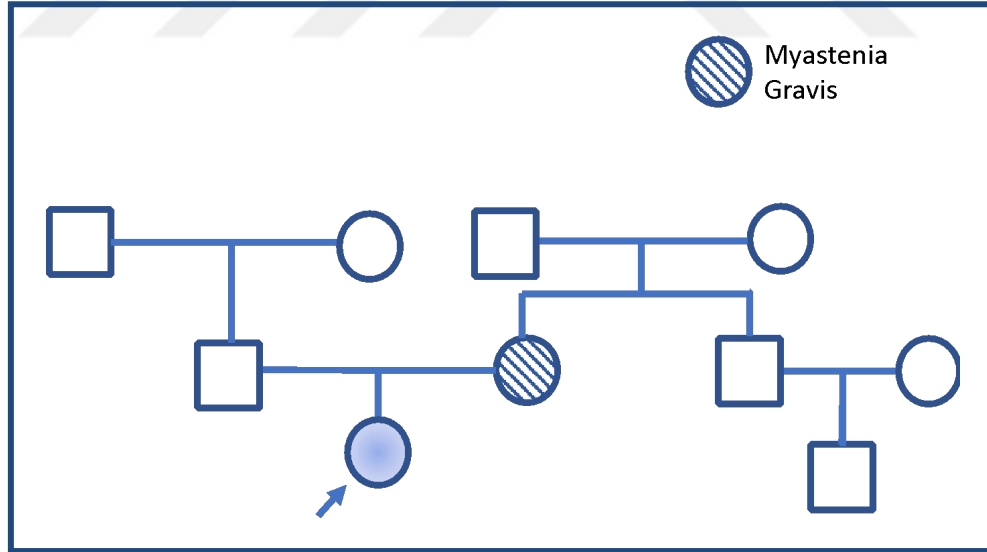
Annesinin Myastenia Gravis (MG) tanısı olduğu bilinen hasta geçici neonatal myasteni tanısıyla ile takip edilmişti ancak bu tanının seyrinde beklenenden farklı olarak solunum sıkıntısının devam etmesi ve belirgin emme-yutma disfonksiyonunun ve bilateral pes ekinovarusunun olması nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık olmayan 32 yaşındaki baba ve 28 yaşındaki annenin invitro fertilizasyon yöntemi ile olan birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak 35 gestasyon haftasında fetal hareketlerde azalma nedeniyle acil C/S ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlığı 2555 gram (0,67 SDS), doğum boyu 50 cm (1,95 SDS) ve baş çevresi 33 cm (0,64 SDS) olarak kaydedilmişti.

Antenatal öyküsünde 21. haftada unilateral (sol) pes ekinovarus tespit edildiği, amniyosentez örneğinden elde edilen fetal DNA’da mikroarray ve TED yapıldığı, her iki analizin de negatif sonuçlandığı öğrenildi. Antenatal 26.-27. hafta kontrollerinde ise bilateral pes ekinovarus, polihidramnios ve mide küçük olarak görülmüştü. Annenin şeker yükleme testinde ise gestasyonel diyabet mellitus saptanmıştı. Diyetle regüle edilmişti. Antenatal 34. haftada annede HELLP sendromu gelişmesi ve fetal hareketlerde azalma tespit edilmesi üzerine acil C/S’ye alınmıştı.

Olgunun annesi gebelik öncesi ve gebelik süresince MG tanısı ile neostigmin tedavisi altında nöroloji uzmanı tarafından takip edilmişti.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi. Olgu 2’ye ait aile ağacı Şekil 13’de sunuldu.



Şekil 13. Olgu 2’ye ait aile ağacı

Hastanın YYBÜ'nde yapılan muayenesinde genel durumu kötü, solunumu non-invaziv mekanik ventilasyon ile destekleniyordu. Hipotonik olan hastanın ağlaması ve emme refleksi zayıftı; bol sekresyonu mevcuttu, yutma fonksiyonu yoktu. Yenidoğan refleksleri zayıf alınan hastanın DTR'leri aktifti. Miyopatik yüz görünümü, aşağı eğimli palpebral aralıklar, bülböz burun ve etli kulak memesi dikkat çeken fasiyal dismorfik bulgulardı. Akciğerlerde dinlemekle kaba sekretuar raller tespit edildi. Kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayenesi doğaldı. Genitoüriner sistem muayenesinde eksternal bir patoloji saptanmadı. Alt ekstremitelerde bilateral pes ekinovarus saptandı.

Hastanın hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinde asetilkolin reseptör antikoru yüksekliği: 2,745 nmol/L (pozitif >0,40 nmol/L) dışında anormallik saptanmadı. Transfontanel USG'de solda ventriküler sistemde frontal lobda hafif asimetric görünüm, batın USG'de der iki böbrek orta hatta yakın ve hafif inferiorda olarak raporlandı, klinik olarak anlamlı bulunmadı. EEG incelemesinde 35 hafta prematürelikle uyumlu delta-brush aktiviteleri ve sol temporalde daha belirgin multifokal keskin dalgalar gözlemlendi. EKO incelemesinde yapısal anomali saptanmadı.

Hastanın yoğun bakım takibi sırasında annenin MG tanısı ve hastanın serum asetilkolin reseptör antikoru yüksekliği göz önünde bulundurularak geçici neonatal myasteni (TNMG) ön tanısıyla verilen intravenöz immünoglobulin, neostigmin ve pridostigmin tedavisine yanıtı yoktu.

4.2.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 7. Olgu 2'nin analizinde kullanılan HPO terimleri

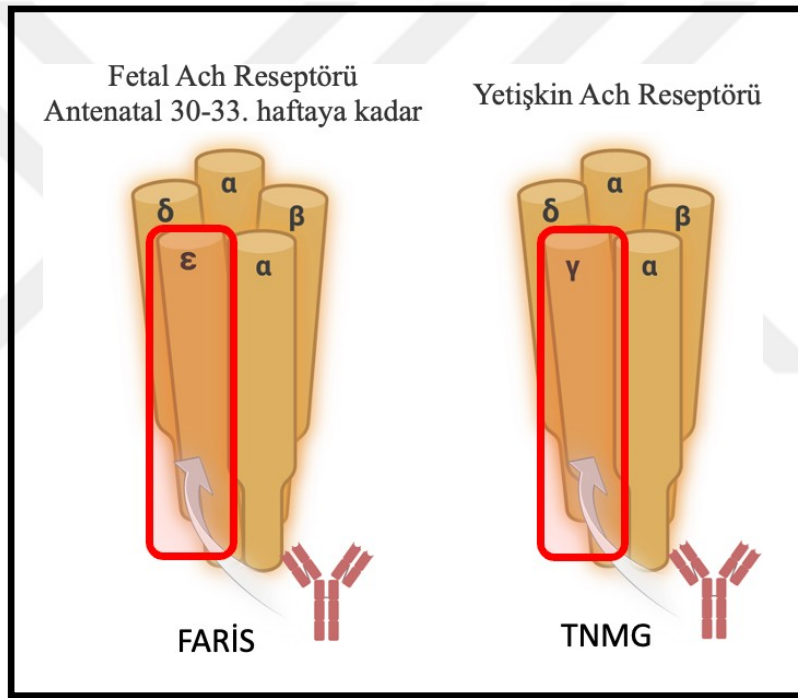
HPO kodu	Fenotip
HP:0001252	Kas hipotonisi
HP:0001762	Talipes ekinovarus
HP:0002033	Zayıf emme
HP:0011968	Beslenme güçlükleri
HP:0002093	Solunumsal yetmezlik
HP:0001612	Zayıf ağlama
HP:0001336	Myoklonus
HP:0002804	Artrogripozis multipleks konjenita

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *TBX1* (OMIM:*602054), *SHANK3* (OMIM:*606230), *SCN8A* (OMIM:*600702) ve *WDR26* (OMIM:*617424) genlerinde heterozigot de-novo varyantlar tespit edildi (Tablo 8). Multidispliner ekip tarafından bu varyantlar değerlendirildi ve varyantlar hastadaki klinik bulgular ile uyumlu bulunmadı.

Hastadaki etiyojolojiye yönelik araştırma MG'li anne bebeklerinde görülen durumlar açısından derinleştirildi. Oxford üniversitesinde MG tanısı üzerinde uzmanlaşmış Dr. Heinz Jungbluth ile iletişime geçilerek hasta konsülte edildi. Dr. Jungbluth hastanın tanısının Fetal Asetilkolin Reseptör İnaktivasyon Sendromu (FARİS) olabileceği düşünülerek; hastanın ve annesinin kanında fetal asetilkolin reseptör antikörlerinin (AchR) çalışılması önerdi. Hasta ve annesinin kan fetal AchR düzeylerinin yüksek saptanması üzerine hastaya FARİS tanısı konuldu.

FARİS miyastenik annelerin bebeklerinde görülen generalize kas güçsüzlüğünün iyileşmesinden sonra bulbar ve fasiyal güçsüzlüğün persiste etmesi ile karakterize nadir görülen bir durumdur. Asetilkolin reseptörünün fetal γ alt birimine karşı oluşan antikörlerin antenatal

dönemde plasental geçişi ile fetüsün çeşitli kas gruplarına uzun süreli zarar vermesi patogeneizde rol oynar. İkinci trimester boyunca paralize olan fetüste fetal immobilizasyonu bağlı Artrogripozis Multipleks Konjenita tablosu görülür. Tanı annede ve bebekte fetal/yetişkin AChR antikor titresine bakılarak konulur. Hastalar oral kısa etkili beta2-adrenerjik reseptör agonisti olan salbutamol tedavisinden fayda görebilirler. Ancak çoğu olguda, semptomlar yetişkin yaşa kadar devam etmektedir (61) (Şekil 14).



Biorender.com'da hazırlanmıştır.

Şekil 14. FARİS ve TNMG tanılarında antikorların hangi AchR alt birimine yönelik olduğunun gösterimi

Tablo 8. Olgu 2' nin tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>TBX1</i> ENST00000649276.1	c.176A>C	p.Tyr59Ser	*DiGeorge Syndrome /AD (OMIM:188400) *Tetralogy Of Fallot /AD (OMIM:187500) *Velocardiofacial Syndrome /AD (OMIM:192430)	-	-	-	Het
<i>SHANK3</i> ENST00000445220.5	c.3038T>G	p.Leu1013Arg	*Phelan-Mcdermid Syndrome /AD (OMIM:606232) *Schizophrenia 15 /AD (OMIM:606232)	-	-	-	Het
<i>SCN8A</i> ENST00000354534.11	c.1742A>C	p.Asn581Thr	*Myoclonus, Familial, 2 /AD (OMIM:618364) *Cognitive Impairment With Or Without Cerebellar Ataxia /AD (OMIM:614306) *Developmental And Epileptic Encephalopathy 13 /AD (OMIM:614558) *Seizures, Benign Familial Infantile /AD (OMIM:617080)	-	-	-	Het
<i>WDR26</i> ENST00000414423.8	c.89A>C	p.Lys30Thr	*Skraban-Deardorff Syndrome /AD (OMIM:617616)	-	-	-	Het

4.2.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 155,5 saat sonunda tamamlandı. TGD analizi sonucunda klinik ile uyumlu tanısal bir varyant saptanamasa da ayırıcı tanıda düşünülen bazı genetik konjenital kas ve sinir hastalıkları ekarte edilmiş oldu. Etiyolojinin araştırılmasına yönelik yapılması planlanan girişimsel işlemler (kas biyopsisi ve elektromiyografisi vb.) iptal edildi. Negatif TGD sonucu hastayı takip eden klinisyenleri myastenik anne bebeklerinde görülen klinik durumlar üzerinde araştırmalarını derinleştirmeye yönlendirdiğinden; hastanın tanısının konulmasında ve prognozunun aydınlatılmasında katkı sağladı.

4.3. Olgu 3 – 10,5 aylık, Erkek, ÇYBÜ

Olgu 3 çoklu konjenital anomalileri sebebiyle daha önce opere edilmiş 10,5 aylık erkek hasta neo-anüs yapımı (pull through) ameliyatı sonrası çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan 10,5 aylık erkek hastaydı. Takibinde solunum sıkıntısı ve hemodinamik instabilite gelişmesi ve genel durumunun kritikleşmesi üzerine çalışmaya dahil edildi.

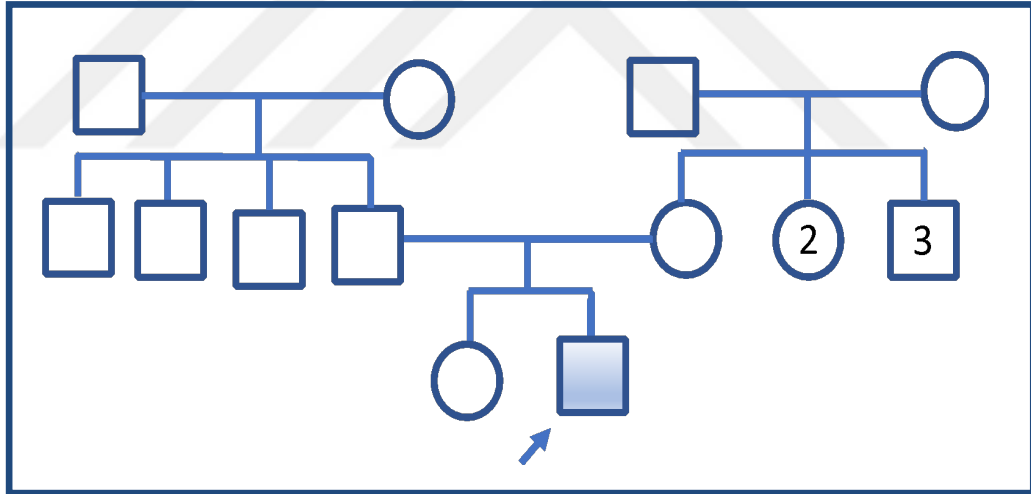
Aralarında akrabalık olmayan 35 yaşındaki baba ve 36 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 39. gestasyonel haftada elektif C/S ile doğurtulmuştu. Doğumda vücut ağırlığı 3130 gram (-0,57 SDS), boyu 50 cm (-0,05 SDS) ve baş çevresi 37 cm (1,75 SDS) olarak kaydedilmişti.

Öyküsünde doğum sonrası anal atrezi ve sol unilateral koanal atrezinin fark edildiği, solunum sıkıntısı nedeniyle hasta anne yanına verilmeden entübe edilerek YYBÜ'ne yatırıldığı ve kolostomi açılması ameliyatı sonrası bir kez arrest olduğu öğrenildi. Yapılan EKO'da pulmoner hipertansiyon, aort hipoplazisi, parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, atriyal septal defekt, patent duktus arteriosus, ve pulmoner ven obstrüksiyonu ve EKG'sinde kavşak ekstra atımları ve sinoatriyal kaçış bloğu gibi disritmiler tespit edilmişti. İzleminde baş

çevresinde büyüme saptanan hasta hidrosefali tanısı ile beyin ve sinir cerrahisi tarafından takip edilmiştir. Abdominal USG’desinde sağ böbrek rotasyonu idi; safra kesesi görüntülenmemiştir.

Hastanın antenatal geçmişinde fetal yerleşiminden dolayı düşük tehdi olduğu ve 22. haftada yapılan detaylı USG’de tek umbilikal arter, bağırsaklarda kist ve fetal aritmi tespit edildiği öğrenildi. Fetal aritminin devam etmesi üzerine anne doğuma kadar flekainid kullanmıştı.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi ve soygeçmişinde belirgin bir özellik dikkat çekmedi. Olgu 3’e ait aile ağacı Şekil 15’te sunuldu.



Şekil 15. Olgu 3’e ait aile ağacı

Hastanın ÇYBÜ’nde yapılan muayenesinde vücut ağırlığı 7,5 kg (-2,07 SDS), baş çevresi 48,5 cm (+1,34 SDS), ön fontaneli 4x3 cm olarak ölçüldü. Hastanın solunumu yüksek akımlı nazal oksijen ile desteklenmekteydi. Vital bulguları hedeflenen aralıktaydı. Yüzde herhangi bir dismorfik bulgu saptanmadı. Sol elde anormal palmar kıvrım, her iki elde kamptodaktili ve meme başı ayrıklığı görüldü. Akciğer seslerini dinlemekle kaba sekretuar ralleri duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı. Batını rahat, kolostomisi mevcuttu.

Genitoüriner sistem muayenesinde eksternal bir patoloji saptanmadı. Haricen erkek, testisler bilateral skrotumda muayene edildi. Anal bölgede operasyon pansumanı mevcuttu. Ekstremiteler doğal görüldü. Nörolojik muayenesinde kısa süreli desteksiz oturabiliyordu, annesinden başını 5 ay civarında dik tutmaya başladığı öğrenildi. DTR'leri aktif alındı. Yapılan laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinde ek bir patoloji saptanmadı.

4.3.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 9. Olgu 3'ün analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0002023	Anal atrezi
HP:0000453	Koanal atrezi
HP:0007608	Anormal palmar dermal sırtı
HP:0000200	Kısa dil frenulumu
HP:0011675	Aritmi
HP:0031860	Anormal kalp hızı değişikliği
HP:0012304	Hipoplastik aort yayı
HP:0030950	Pulmoner venöz hipertansiyon
HP:0010772	Anormal pulmoner venöz dönüş
HP:0100542	Böbreklerin anormal lokalizasyonu
HP:0000238	Hidrocefali

Biyoinformatik ekibi tarafından yapılan analizde babanın genetik materyalinin hastaninkine ile uyumlu olmadığı tespit edildi. Çalışma anne ve çocuk olarak ikili (duo) devam ettirildi. Yapılan varyant analizinde *NEB* (OMIM:*161650) geninde bir varyant tespit edildi

(Tablo 10). Multidisipliner ekip tarafından bu varyant değerlendirildi ancak hastanın kliniği ile uyumlu bulunmadı.

Tablo 10. Olgu 4' ün tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>NEB</i> ENST0000 0397345.7	c.2987T>C	p.Ile996Thr	*Arthrogryposis Multiplex Congenita 6 (OMIM:619334) *Nemaline Myopathy 2 /AR (OMIM:256030)	VUS	-	0.00074449 1	Het
<i>NEB</i> ENST0000 0397345.7	c.10463G>A	p.Arg3488His	*Arthrogryposis Multiplex Congenita 6 (OMIM:619334) *Nemaline Myopathy 2 /AR (OMIM:256030)	-	-	0.000707 7	Het

4.3.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 152,5 saat sonunda tamamlandı. Hastanın klinik süreci ve prognozu açısından aydınlatıcı bir bulgu elde edilemedi. Aileye detaylı bilgi verildi. Hastanın klinik durumunda ek bir gelişme olursa tarafımızla iletişime geçilmesi, bir değişiklik olmaz ise 1 yıl sonra kontrole gelmeleri ve bu dönemde verinin yeniden analiz edilmesi önerildi. Paternite uyumsuzluğu ile ilgili bilgi MDT tarafından değerlendirilip etik açıdan uygun olmayacağından aile ile paylaşılmadı. Hastanın planlanmış tedavi ve takip planına devam edildi.

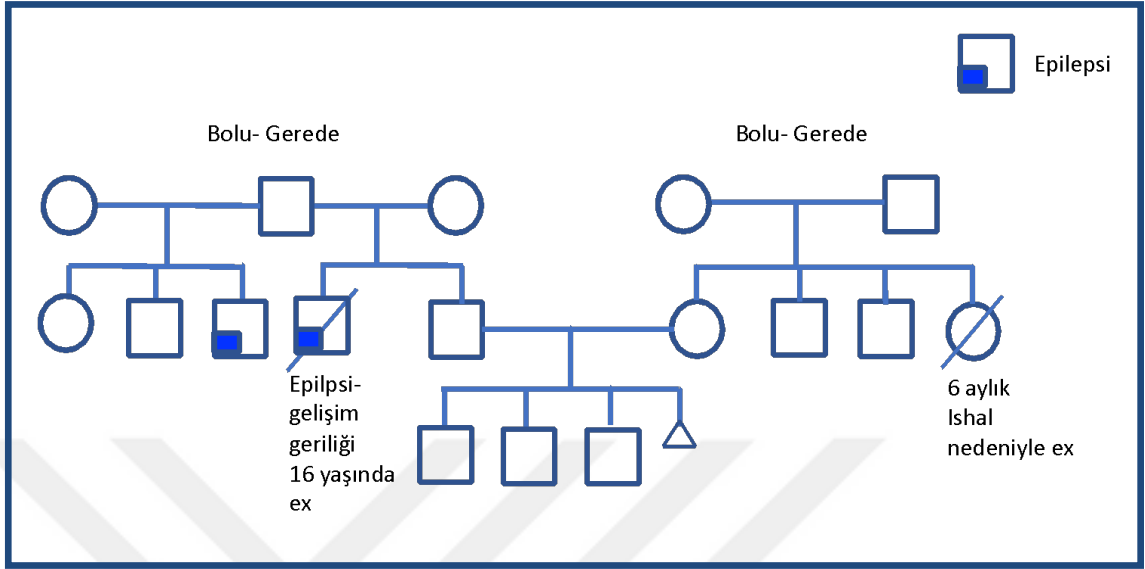
4.4. Olgu 4 – 2,5 aylık, Erkek, ÇYBÜ

Öncesinde hiçbir bulgusu olmayan uyurken başlayan inleme, ağzından köpük gelme ve morarma şikayeti ile dış merkez aciline başvuran 2,5 aylık erkek hasta genel durumunun kötüleşmesi nedeniyle entübe edilerek, konvüzyon ön tanısı ile hastanemizin ÇYBÜ'ne sevk edilmişti. Yoğun bakım takibi sırasında septik şok tablosu gelişen hasta çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık olmayan 37 yaşındaki baba ve 31 yaşındaki annenin spontan, dördüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak, zamanında, normal spontan vajinal doğum ile doğmuştu. Doğar doğmaz ağlamış ve sorunsuz şekilde anne yanına verilmişti. Hastanın daha önce geçirdiği bir hastalık veya hastane yatışı olmamıştı.

Antenatal takibinde annenin gebelik hipertansiyonu nedeniyle antihipertansif ilaç kullandığı bunun dışında herhangi bir sorun yaşanmadığı öğrenildi.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi ancak her ikisi de aynı küçük ilçeden köken alıyordu. Annenin 8. gestasyonel haftada bir abortus öyküsü olduğu, babanın bir erkek kardeşinin gelişme geriliği ve epilepsi nedeniyle 16 yaşındayken kaybedildiği, bir diğer erkek kardeşinde ise epilepsi öyküsü olduğu öğrenildi. Annenin bir kız kardeşi ise 6 aylıkken ishal nedeniyle kaybedilmişti. Olgu 4'e ait aile ağacı Şekil 16'da sunuldu.



Şekil 16. Olgu 4'e ait aile ağacı

Hastanın ÇYBÜ'nde yapılan muayenesinde genel durumu kötüydü, sedasyon altında entübe olarak takip ediliyordu. Vücut ağırlığı 5800 gram (-0,77 SDS) ve baş çevresi: 40,5 cm (-0,56 SDS) ölçüldü. Sedasyon altında takip edildiği için kas tonusu ve DTR'leri değerlendirilemedi. Herhangi bir dismorfik bulgu saptanmadı. Abdomen üzerinde yaklaşık 0,5x1 cm büyüklüğünde hemanjiom görüldü. Akciğer sesleri bilateral kabaydı, yaygın ral ve ronküs duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde ek ses ve üfürüm saptanmadı. Batın rahattı ve organomegali yoktu. Ekstremitelerde anomali görülmedi. Laboratuvar tetkiklerinde; lökositöz (17850/mm³), uzamış INR (1,42, D-dimer >35 µg/L yüksekliği, akut faz reaktanları (C- reaktif protein:103 mg/L ve prokalsitonin:116 µg/L) yüksekliği, CK (563 IU/L) ve CK-MB (12,7 IU/L) yüksekliği, ferritin (936 ml/ng yüksekliği ve hiperamonyemi (80 mg/dL) gibi septik şok ile uyumlu bulgular dikkat çekti. Ayrıca hastanın kan immunoglobulin düzeyleri (IgG:299 mg/dl) düşüktü. Görüntüleme tetkiklerinden; elektroensefalografisi hafif disritmik, ekokardiyografi, kraniyal ve batın USG'si normal saptandı.

4.4.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 11. Olgu 4'ün analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0001250	Nöbetler
HP:0002715	İmmün sistemi anormalliği

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *SETD1B* (OMIM:*611055), *ATN1* (OMIM:*607462) ve *NSF* (OMIM:*601633) genlerinde heterozigot de-novo varyantlar tespit edildi (Tablo 12). MDT tarafından bu varyantlar değerlendirildi, *SETD1B* genindeki varyantın klinikle uyumlu olabileceği ancak okuma kaliteleri açısından Sanger dizi analizi ile doğrulamaya ihtiyaç duyulduğuna karar verildi. Sanger dizi analizinde *SETD1B* genindeki ilgili varyant saptanamadı. Genom dizileme sonucu negatif kabul edildi.

Hastanın çocuk yoğun bakım uzmanları tarafından planlanan sepsise ve nöbete yönelik tedavisine devam edilen hasta kliniği düzeldikten sonra koruyucu antiepileptik tedavisi ile taburcu edildi.

Tablo 12. Olgu 4' ün tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>SETD1B</i> ENST000006045 67.5	c.4523T>G	p.Leu1508Arg	*Intellectual Developmental Disorder With Seizures And Language Delay /AD (OMIM:619000)	-	-	-	Het
<i>ATNI</i> ENST000003966 84.3	c.1195T>G	p.Phe399Val	*Congenital Hypotonia, Epilepsy, Developmental Delay, And Digital Anomalies (OMIM:618494) *Dentatorubral-Pallidolusian Atrophy /AD (OMIM:125370)	-	-	-	Het
<i>NSF</i> ENST000003982 38.8	c.185del	p.Phe62SerfsTer17	*Developmental And Epileptic Encephalopathy 96 /AD (OMIM:619340)	-	-	-	Het

4.4.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 124 saat sonunda tamamlandı. Üçlü negatif genom dizileme sonucunda hastanın klinik sürecinin, altta yatan genetik bir etiyolojiden kaynaklanmadığına karar verildi. Çocuk immünolojisi tarafından immün yetmezlikleri değerlendirmek için yapılacak olan ileri tetkikler negatif sonucun paylaşılması sonrasında iptal edildi. Aileye hastanın klinik süreci ve prognozu hakkında detaylı bilgi verildi. Güncel literatür ışığında, hastadaki bulgularla ilişkili genetik bir etiyoloji saptanamadığı anlatıldı. Tedaviler sonucunda kliniği düzelen hasta sağlıklı taburcu edilse de 1 yıl sonra tekrar analiz için kontrole çağırıldı.

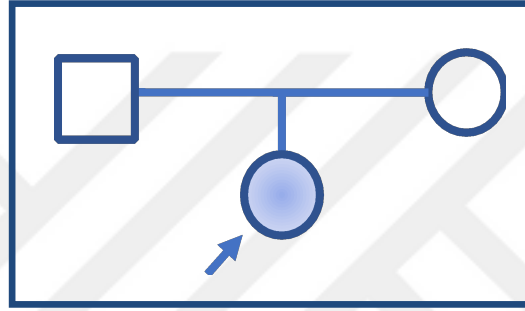
4.5. Olgu 5 – 11 aylık, Kız, ÇYBÜ

Olgu 5, burun akıntısı ve öksürüğü nedeniyle acil servise başvuran, oksijen ihtiyacı ve solunum sıkıntısı arttığı için çocuk yoğun bakıma yatırılarak izlenen 11 aylık kız hastaydı. ÇYBÜ’ndeki izleminde solunum sıkıntısı artış nedeniyle entübe edilmesi gereken ve ekokardiyografisinde ciddi mitral stenoz ve subaortik stenoz saptanan hasta çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık bulunmayan baba ve 33 yaşındaki annenin spontan birinci gebeliğinden, birinci yaşayan olarak, 38 5/7 gestasyonel haftada isteğe bağlı C/S ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlığı 3350 gram (0,57 SDS) ve boyu 48 cm (-0,55 SDS) olarak kaydedilmişti. Doğar doğmaz ağlamış, ancak bebek odası takiplerinde saptanan solunum sıkıntısı nedeniyle YYBÜ’ne yatırılarak 2 gün takip edildikten sonra taburcu edilmişti. Hastanın doğumdan sonra dismorfik bulguları olduğu fark edilerek çocuk genetik hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş ve *FGFR3* geni dizi analizi yapılarak, negatif bulunmuştu. TEG veya TGD yapılması önerilen hastanın ailesi henüz bu tetkikleri yaptırmamıştı.

Antenatal takiplerinde annede gestasyonel diyabetes mellitus saptandığı ve diyetle regüle edildiği öğrenildi. Fetüs açısından bir anormallik tespit edilmemişti.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi. Olgu 5'e ait aile ağacı Şekil 17'de sunuldu.



Şekil 17. Olgu 5'e ait aile ağacı

Hastanın ÇYBÜ'nde yapılan muayenesinde, genel durumu kötü, sedasyon altında entübe şekilde takip edildiği görüldü. Vücut Ağırlığı -1,37 SDS, boyu -3,63 SDS ve baş çevresi 0,91 SDS olarak ölçüldü. Frontal bölgede belirginlik, hafif orta yüz hipoplazisi, hafif rizomelik kısalık ve ellerde trident görünümü dikkat çekti. Sedasyon altında olan hastanın kas tonusu ve DTR'leri değerlendirilemedi. Akciğer sesleri bilateral kabaydı, yaygın ral ve ronküs duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde ek ses ve üfürüm duyulmadı. Batın muayenesinde organomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde c-reaktif protein ve prokalsitonin değerlerinin yüksekliği dışında bir anormallik görülmedi. Görüntüleme tetkiklerinde, kraniyal ve batın USG normal saptandı. EKO'da ciddi mitral stenoz ve subaortik stenoz olduğu görüldü.

4.5.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 13. Olgu 5'in analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0004322	Kısa boy
HP:0000309	Ortayüz anormalliği
HP:0004279	Kısa avuç içi
HP:0001773	Kısa ayak
HP:0031878	Akromikri
HP:0001718	Mitral darlık
HP:0001682	Subaortik stenoz

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *FBNI* (OMIM:*134797) geninde heterozigot de-novo patojenik bir varyant tespit edildi (Tablo 14). MDT tarafından bu varyant değerlendirildi. Hastadaki klinik bulgular *FBNI* genindeki monoallel patojenik varyantlarla ilişkilendirilen Geleofizik displazi (#614185) fenotipi ile uyumlu bulundu ve tanısal kabul edildi.

Fibrillin vücutta bağ dokusunda yaygın olarak bulunan hücre dışı mikrofibrillerin ana elemanı olan bir glikoproteindir. *FBNI* geni tarafından kodlanır. *FBNI* genindeki değişiklikler Marfan Sendromu (#154700), Akromikrik Displazi (#102370), Ailesel Ektopia Lentis (#129600), Geleofizik Displazi (#614185), Marfan Lipodistrofi Sendromu (#616914), MASS Sendromu (#604308), Sert Deri Hastalığı (#184900) ve Weill-Marchesani Sendromuna (#608328) neden olmaktadır (62).

Geleofizik Displazi (GD), kısa boy, küçük el, ayak ve parmaklar, eklem sertliği, kalın cilt, ayırt edici yüz özellikleri ve normal zeka düzeyi ile karakterize bir akromelik displazidir. Boy kısalığı ve el-ayaklardaki küçüklük nedeniyle bu hastalarda doğumdan itibaren iskelet displazilerinden şüphelenilir. Yetişkin boyları -3 SDS ile -6 SDS arasındadır. Eklem sertliği ve kalın cilt yapıları nedeniyle parmak ucunda yürüme, büyük eklemlerde kontraktürler ve bileklerde kısıtlılık görülebilir. GD diğer akromelik displazilerden kalp kapak anomalileri, progresif hepatomegali, trakeal stenoz ve restriktif akciğer hastalığı gibi klinik özellikleri ile ayrılır. Kalp bulguları genellikle ilk 1 yılda ortaya çıkmaktadır. Pulmoner stenoz, atriyal septal defekt, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner, aortik ve mitral kapaklarda kalınlaşma en sık görülen kardiyak tutulumlardır. İlerleyici kalp kapağı tutulumları, pulmoner hipertansiyon ile birlikte bronkopulmoner yetmezlik ve restriktif akciğer hastalığı bu hastaların prognozunu açısından ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Hastalığın tedavisi bulunmamaktadır ancak bu hastalığın takibi sırasında eklem kısıtlılıkları için fizyoterapi, kalp kapağı değişimi ve trakeostomi ihtiyacı olabilir (63).

Tablo 14. Olgu 5' in genom incelemesinde *FBNI* (ENST00000316623) geninde tüm

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>FBNI</i>	c.5096A>G	p.Tyr1699Cys	<p>*Acromicric dysplasia/AD (OMIM:102370)</p> <p>*Ectopia lentis, familial/AD (OMIM:129600)</p> <p>*Geleophysic dysplasia 2/AD (OMIM:614185)</p> <p>*Marfan lipodystrophy syndrome/AD (OMIM:616914)</p> <p>*Marfan syndrome/AD (OMIM:154700)</p> <p>*MASS syndrome/AD (OMIM:604308)</p> <p>*Stiff skin syndrome/AD (OMIM:184900)</p> <p>*Weill-Marchesani syndrome 2/AD (OMIM:608328)</p>	Patojenik	-	-	Het

4.5.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 145,5 saat sonunda tamamlandı. Analiz sonrasında hastaya Geleofizik Displazi tanısı konuldu. Tanı ile ilgili aileye detaylı bilgi verildi. Hastanın klinik süreci ve prognozu aydınlatılmış oldu. Çocuk yoğun bakım, çocuk kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi (KVC) bölümleri tanıdan haberdar edildi. Hastayı izleyen kardiyovasküler cerrahi bölümü valvuloplasti ameliyatı planlamıştı. Tanının konulmasının ardından izleyen KVC bölümü GD tanısını göz önünde bulundurarak, bu hastalarda bildirilen post-operatif yüksek morbidite ve mortalite oranları, 1 yaştan sonra kalp kapak tutulumlarının duraklama ihtimalinin olması ve hastamız özelinde akciğer komorbiditesinin bulunması nedeniyle ameliyatı erteleme kararı aldı. Yakın EKO takibi ile izlem önerdi (64,65). Aileye bu karar ve nedenleri detaylı anlatıldı. GD’de tanımlanan obstruktif ve restriktif akciğer bulguları nedeniyle çocuk göğüs hastalıkları, eklem bulguları nedeniyle çocuk ortopedisinin takibine alınması önerildi. Hasta ailenin isteği ile dış merkezde opere edilmek üzere sevk edildi. Operasyon sonrası yoğun bakım takibi sırasında hasta kaybedildi.

4.6. Olgu 6 – 7 aylık, Kız, ÇYBÜ

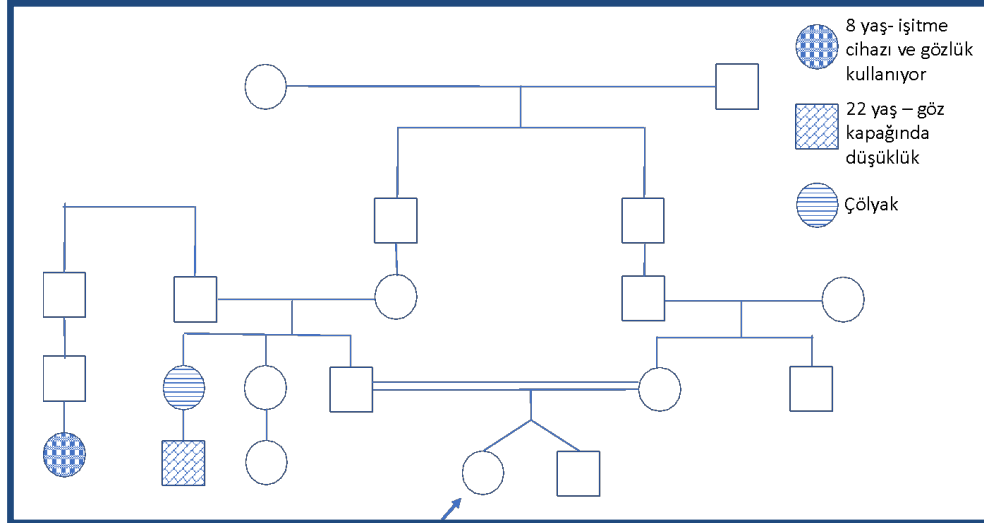
Bir buçuk aylıkken siyanotik kalp hastalığı nedeniyle KVC tarafından opere edilen hasta eve taburculuğu sonrasında evde dolaşımının kötüleşmesi üzerine hastanemize başvurmuştu. Genel durumu çok kötü olan hasta ÇYBÜ’ne yatırılarak tedavisine başlanmıştı. Yaklaşık 5,5 aydır ÇYBÜ’nde takip edilen hastanın laktat yüksekliğinin gerilememesi, immünolojik parametrelerinin düşüklüğü ve genel durumunun gün geçtikçe kötüleşmesi üzerine çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık olan 39 yaşındaki baba ve 30 yaşındaki annenin IVF birinci gebeliğinden, ikiz eşi olarak, 37 gestasyon haftasında elektif C/S ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlığı 1770 gram (-3,75 SDS) olan hasta bilinen konjenital kalp hastalığı nedeniyle YYBÜ’ne yatırılarak takip edilmişti. YYBÜ’de yapılan EKO’sunda büyük arter transpozisyonu,

ventriküler septal defekt, pulmoner stenoz, biküspit pulmoner kapak, patent duktus arteriozus ve patent foramen ovale tespit edilmişti. Hastaya kalp kataterizasyonu ve balon atriyal septostomi uygulanmıştı. Daha sonra ise KVC tarafından modifiye Blalock-Taussig şant ameliyatı yapılmıştı. Bir süre daha yoğun bakımda takip edilen hasta genel durumunun iyi olması üzerine taburcu edilmişti.

Antenatal öyküsünde 16. haftada konjenital kalp hastalığı tespit edildiği, perinatoloji uzmanı tarafından ek bir girişim yapılmasının önerilmediği ve ikinci trimesterden itibaren ikiz eşine göre ölçümlerde geri kalmaya başladığı öğrenildi. İkiz eşi doğum ağırlığı 2550 gram (-1,15 SDS) olarak sorunsuz şekilde anne yanına verilmiş ve zamanında taburcu edilmişti.

Olgunun anne ile babası arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu. Olgu 6'ya ait aile ağacı Şekil 18'de sunuldu.



Şekil 18. Olgu 6'ya ait aile ağacı

Hastanın ÇYBÜ'nde yapılan muayenesinde trakeostomizeydi ve solunumunun mekanik ventilatör ile destekleniyordu. Vücut ağırlığı 4550 gram (-4,38 SDS), baş çevresi 35 cm (-6,43 SDS), boyu 54 cm (-5,43 SDS) ve ön fontaneli 2x1 cm ölçüldü. Kas tonusu artmış ve DTR'leri aktif olarak değerlendirildi. Cilt rengi alacalıydı. Ekstremiteler periferleri soğuktu, dolaşım bozukluğu mevcuttu. Mikrosefalisi olan hastanın basık burun kökü, çadır ağzı ve yüksek damağı dikkat çekti. Akciğer sesleri bilateral kabaydı, yaygın ral ve ronküs duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Batın muayenesinde organomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde, düşük kan immunoglobulin düzeyleri ve laktat yüksekliği dikkat çekmekteydi. Görüntüleme tetkiklerinde belirgin bir patoloji saptanmadı. Birkaç kez çocuk nöroloji ve metabolizması tarafından da değerlendirilen hastanın mikrosefali etiyojisi açısından annenin fenilalanin düzeyi ölçülere maternal fenilketonüri tanısı dışlanmıştı.

4.6.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 15. Olgu 6'nın analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0000252	Mikrosefali
HP:0001669	Büyük Arter Traspozisyonu
HP:0001511	İntrauterin büyüme geriliği
HP:0001263	Global gelişme geriliği
HP:0005280	Çökük burun köprüsü
HP:0010701	Anormal immünoglobülin seviyesi
HP:0001977	Anormal trombozis
HP:0002151	Artmış serum laktatı

Bu hasta için sağlıklı ikiz eşinin bulunması da dikkate alınarak dörtlü tüm genom dizileme yapıldı. Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *KDM5B* (OMIM:*605393) geninde homozigot, *MACF1* (OMIM:*608271) geninde heterozigot de-novo, *MYO18B* (OMIM:607295) geninde bileşik heterozigot ve *TET3* (OMIM:613555) geninde bileşik heterozigot varyantlar tespit edildi (Tablo 16). Multidispliner ekip tarafından bu varyantlar değerlendirildi. *MACF1*, *MYO18B* ve *TET3* genlerindeki varyantlar hastanın klinik bulguları ile uyumlu bulunmadı. *KDM5B* genindeki varyantın hastanın kliniği ile uyumlu olabileceği dşnlmekle beraber sağlıklı kardeşte de homozigot saptanması nedeniyle ekarte edildi. Genom dizileme sonucu negatif kabul edildi.

Tablo 16. Olgu 6' nın tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>KDM5B</i> ENST00000367265.9	c.2197C>T	p.Arg733Trp	*Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 65 (OMIM:618109)	Olası patojenik	-	-	Hom
<i>MACF1</i> ENST00000641012.1	c.3313A>G	p.Thr1105Ala	*Lissencephaly 9 with complex brainstem malformation/AD (OMIM:618325)	Olası patojenik	-	-	Het
<i>MYO18B</i> ENST00000335473.11	c.1951C>T	p.Arg651Trp	*Klippel-Feil syndrome 4, autosomal recessive, with myopathy and facial dysmorphism/AR (OMIM:616549)	VUS	0,00001314	-	Bileşik Het
<i>MYO18B</i> ENST00000335473.11	c.2774C>T	p.Ser925Leu		Bening	0,2057	-	Bileşik Het
<i>TET3</i> ENST00000409262.7	c.1285C>T	p.Pro429Ser	*Beck-Fahrmer syndrome/AD,AR (OMIM:618798)	VUS	0,04131	-	Birleşik Het
<i>TET3</i> ENST00000409262.7	c.1637C>T	p.Thr546Ile		-	0,0008736	-	Birleşik Het

4.6.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 192 saat sonunda tamamlandı. TGD sonucu negatif saptanan hastanın klinik bulgularının konjenital siyanotik kalp hastalığının komplike olmasının neticesinde olduğuna karar verildi. Aileye detaylı bilgi verildi. Çocuk immünolojisi ve çocuk nörolojisi hastanın kliniğini aydınlatmak için ek ileri tetkik gerekliliği kalmadığına karar verdi. Hastanın planlanmış takip ve tedavisine devam edildi. Hasta yoğun bakım takibi devam ederken siyanotik konjenital kalp hastalığının komplikasyonlarına bağlı kötüleşerek kaybedildi.

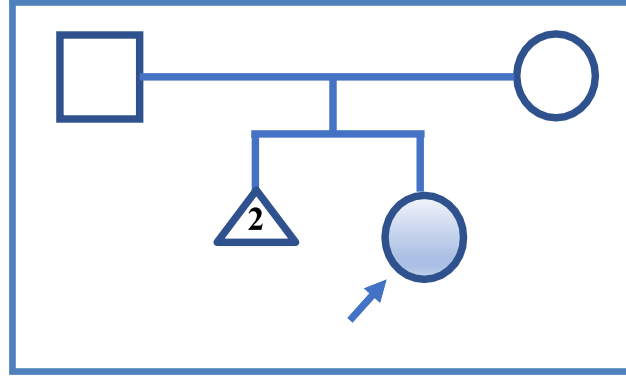
4.7. Olgu 7 – 1 aylık, Kız, YYBÜ

Doğumda siyanotik konjenital kalp hastalığı (aort koarktasyonu) olduğu bilinen hasta doğar doğmaz YYBÜ'ne yatırılarak takip edilmeye başlanmıştı. Ancak doğum sonrası mikrooftalmi, sternal cleft ve supraumbilikal raphesi de olduğu tespit edilen hasta çoklu anomalileri nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık bulunmayan 40 yaşındaki baba ve 40 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden, ilk yaşayan olarak, 38 4/7 gestasyonel haftasında elektif C/S ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlığı 4200 gram (2,34 SDS) olarak kaydedilmişti. Doğum sonrası yoğun bakım takibine başlanan hastaya KVC tarafından aort onarımı ameliyatı yapılmıştı.

Antenatal takiplerinde aort koarktasyonu olduğu bilinen hasta gebelik boyunca perinatoloji tarafından takip edilmişti.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi. Olgu 7'ye ait aile ağacı Şekil 19'de sunuldu.



Şekil 19. Olgu 7'ye ait aile ağacı

Hastanın YYBÜ'de yapılan muayenesinde oda havasında spontan solunumda takip ediliyordu. Kas tonusu normal, DTR'leri aktif alındı. Temporal bölgede 0,5x0,5 cm hemanjiom, sol mikrooftalmi, paraumbilikal bölgede ve sternal bölgede anormal cilt katlantısı görüldü. Sistem muayenelerinde, stridor belirgindi, ağlamakla ses az ve boğuktu. Akciğer sesleri doğal saptandı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Batın muayenesinde organomegali yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmadı. Görüntüleme tetkiklerinde; toraks USG'de toraks anterior duvarda jugulum düzeyinde ciltte defektif alan olduğu ve bu alanın posterior perikardiyal bölgeye kadar uzanım gösterdiği, yaklaşık 12 mm genişliğinde heterojen hipoekoik görünümde olduğu raporlanmıştı. EKO'su aort koarktasyonu ile uyumlu bulunmuştu. Aort tamiri sırasında sternal yarıktan alınan patoloji örneği fibroblastik vasküler proliferasyon, disorganize düz kas lifleri, asendan ve arkus aorta dokuları, yer yer mukoid ekstraselüler matriks birikimi ve elastik dejenerasyon gösteren, disorganize elastik lifler ve disorganize düz kas lifleri şeklinde yorumlanmıştı. Hasta göz hastalıkları uzmanına konsülte edilmişti. Sol gözde ışıkla lökokori, lens periferinde ve ön vitreus düzeyinde vaskülarizasyon ve persistan hiperplastik vitreus tespit edilmişti. Göz hastalıkları uzmanının değerlendirmesinde bu göz için görme potansiyeli düşünülmemişti. Yapılan orbita MRG'sinde ise sol vitröz kamera içerisinde retinal kanama ile uyumlu alan tespit edilmiş, optik lens vitröz kameraya doğru yer değiştirmiş ve sol optik sinir atrofik bulunmuştu.

4.7.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 17. Olgu 7'nin analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0000568	Microftalmi
HP:0010309	Bifid sternum
HP:0410276	Supraumbilical rafe
HP:0001680	Aort koarktasyonu
HP:0001028	Hemanjiom
HP:0000609	Optik sinir hipoplazisi
HP:0007986	Artmış retinal damarlanma

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *RARB* (OMIM:180220) geninde heterozigot de-novo varyant tespit edildi (Tablo 18). MDT tarafından varyant değerlendirildi. Varyantın hastanın annesinde de heterozigot olarak saptanması nedeniyle varyant tanısal kabul edilmedi.

Tablo 18. Olgu 7'nin tüm genom incelemesinde *RARB* (ENST00000330688.9) geninde saptanan aday varyant

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>RARB</i>	c.224C>T	p.Pro74Leu	*Microphthalmia, syndromic 12 /AD, AR (OMIM:615524)	VUS	-	-	Het

4.7.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 240 saat sonunda tamamlandı. Genom dizileme analizinin negatif saptanması üzerine MDT tarafından hastanın klinik bulguları tanımlanmış bir genetik etiyojisi olmayan PHACES sendromu (PS) lehine değerlendirildi. PHACES posterior fossa anomalileri, hemanjiyom (servikofasiyal bölge), arteriyel lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu, göz anomalileri, sternal/abdominal yarıkların baş harflerinden oluşan bir akronimdir. PS nadir görülen bir konjenital servikofasiyel infantil hemanjiom nedenidir. PS'nun etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde antenatal 6.-8. Haftalar arasında vaskulogenezdeki bir anormalliğin bu tabloya neden olduğunu savunulmaktadır. Genellikle yüz, boyun ve kafa derisini kapsayan, tek bir lezyon veya birçok lezyon şeklinde segmental dağılım gösteren bir nörokutanöz sendromdur. En sık ekstrakutanöz bulguları ise yapısal beyin anomalileri (%52), serebrovasküler anomaliler (%91) ve kardiyovasküler anomalilerdir (%67). Serebrovasküler tutulum tipik olarak aynı taraftaki internal karotid arter ile ilişkilidir. En sık görülen kardiyovasküler anormallikler ise abberan subklavyen arter ve aort koarktasyonudur. Beyin anormallikleri ise esas olarak posterior fossayı içerir. Serebral hipoplazi, kortikal disjenezi ve Dandy-Walker malformasyonunu içerebilir. Tıkalı olan arterin ilgili bölgesine göre ek nörolojik bulgular gözlenebilir. Oftalmolojik bulgular arasında mikrooftalmi, glokom ve kolobom bulunur (66).

Aileye PS hakkında detaylı bilgi verildi. Eşlik edebilecek komplikasyonlar açısından kraniyal ve ekstrakraniyal MRG ve MR anjiyografi planlandı. Bu görüntülemelerde sol internal karotid arter izlenmedi, sol vertebral arterlerde retrograd akım tespit edildi. Çocuk nörolojisi konsültasyonu ile antikoagulan tedavi ve takip süreci, göz hastalıkları bölümü tarafından yakın izlemi planlandı.

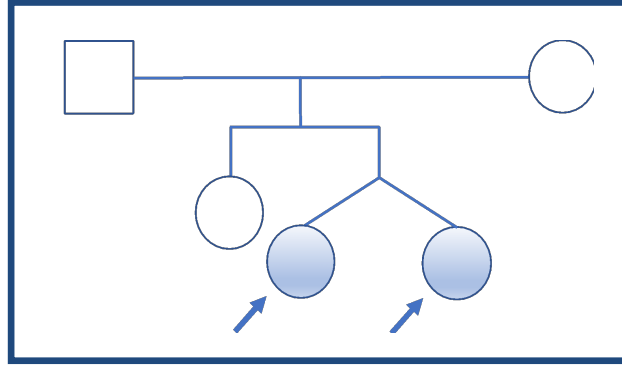
4.8. Olgu 8 – 7 aylık, Kız, ÇYBÜ

Hırıltı şikayeti ile dış merkeze başvuran hasta influenza virüsün neden olduğu akut bronşiolit tanısı ile yatırılarak tedavi edilmeye başlanmıştı. Takibi sırasında solunum sıkıntısı artan hasta sepsis tablosunda edilerek hastanemizin ÇYBÜ'ne sevk edilmişti. Benzer şekilde ikiz eşi de entübe edilerek sevk edilmişti. Yoğun bakımı yatışı sırasında ikiz eşi klinik olarak düzeliirken, ağır sepsis kliniğinde seyreden hasta atipik klinik seyir göstermesinden dolayı çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık olmayan 35 yaşındaki baba ve 34 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, 33 1/7 gestasyonel haftada, ikiz eşi olarak erken membran rüptürü nedeniyle C/S ile doğurtulmuştu. Hastanın doğum ağırlığı 1515 gram (-0,76 SDS) ve ikiz eşinin doğum ağırlığı 1620 gram (-0,37 SDS) olarak kaydedilmişti. Her iki bebek de YYBÜ'nde 24 gün takip ve tedavi edildikten sonra sağlıklı taburcu edilmişti. Her iki bebeğin de iki buçuk aylık olana kadar sadece anne sütü aldığı ancak inek sütü protein alerjisi tanısı koyulduktan sonra hidrolize mama ile beslenmeye başladıkları öğrenildi. Üç buçuk aylıkken üst solunum yolları enfeksiyonu geçirmişler ve çocuk göğüs hastalıkları uzmanına konsülte edilmişlerdi. Uzman değerlendirmesi sonucunda alerjik astım olabileceği söylenmişti.

Antenatal takiplerinde annenin preeklampsisi olması nedeniyle yakın takip edildiği başka bir sorun yaşanmadığı öğrenildi.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi. Olgu 8'e ait aile ağacı Şekil 20'de sunuldu.



Şekil 20. Olgu 8'e ait aile ağacı

Hastanın ÇYBÜ'nde yapılan muayenesinde genel durumunun stabil olmadığı, sedasyon ve inotrop ilaç desteği altında entübe şekilde takip edildiği görüldü. Sedatize olduğu için kas tonusu ve DTR'leri değerlendirilemedi. Vücut ağırlığı 8 kg (0 SDS), baş çevresi 41 cm (-2 SDS) ve ön fontaneli 0,5x0,5 cm ölçüldü. Herhangi bir dismorfik bulgu saptanmadı. Akciğer sesleri dinlemekle kabaydı ve yaygın ralleri mevcuttu. Organomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde, akut faz reaktanlarındaki (C-reaktif protein, prokalsitonin ve ferritin) yükseklik ve serum immunoglobulinlerindeki düşüklük dikkat çekti. İmmünsüprese hastalarda özellikle pozitif saptanan sitomegalovirüs, adenovirüs, influenza virüsü ve trakeal aspirat kültüründe stentofomonas bakterisi pozitif saptanmıştı. Görüntüleme tetkiklerinde transfontanel, batın ve renal USG normaldi. EKO'sunda sol atrium posterior duvarına komşu bası oluşturmayan 3x3 cm kitle imajı ve küçük bir atriyal septal defekt görüldü.

4.8.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 19. Olgu 8'in analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0100806	Sepsis
HP:0002715	İmmün sistem anormalliği
HP:0012393	Alerji
HP:0002099	Astım

Hastanın daha hafif ancak benzer kliniği olan ikiz eşi de genetik incelemeye dahil edildi. Dörtlü tüm genom dizileme yapıldı. Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *MS4A2* (OMIM:147138), *IL6ST* (OMIM:600694) ve *IL4R* (OMIM:147781) genlerinde heterozigot de-novo varyantlar tespit edildi (Tablo 20). Multidisipliner ekip tarafından bu varyantlar değerlendirildi. Tüm varyantlar anne ve/veya babada segregasyon saptandığı için varyantlar tanısal olarak kabul edilmedi. TGD analizi negatif olarak raporlandı.

Tablo 20. Olgu 8' in tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>MS4A2</i> ENST000002 78888.8	c.2T>G	p. p.Met1	*IgE Responsiveness, Atopic (OMIM:147050)	VUS	0,0002026 38	0,0001771	Het
<i>IL6ST</i> ENST000003 81298.7	c.1048G>A	p.Val350Met	*Immunodeficiency 94 with autoinflammation and dysmorphic facies (OMIM:619750) *Hyper-IgE syndrome 4A, autosomal dominant, with recurrent infections (OMIM:619752) *Hyper-IgE syndrome 4B, autosomal recessive, with recurrent infections (OMIM:618523) *Stuve-Wiedemann syndrome 2 (OMIM:619751)	-	0,0002	-	Het
<i>IL4R</i> ENST000003 95762.7	c.223A>G	p.Ile75Val	*Asthma, Susceptibility To (OMIM:600807)	VUS	0,4	-	Het

4.8.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 194 saat sonunda tamamlandı. Hastanın klinik süreci ve prognozu açısından aydınlatıcı bir bulgu elde edilemedi. Hastanın ikiz eşi tedavi sürecini tamamlayarak sağlıklı taburcu edilirken, hastanın durumu daha da kötüleşti. Solunum ve dolaşım yetmezliği nedeniyle ekstrakorporal membran oksijenatör desteğine de alınan hasta kaybedildi.

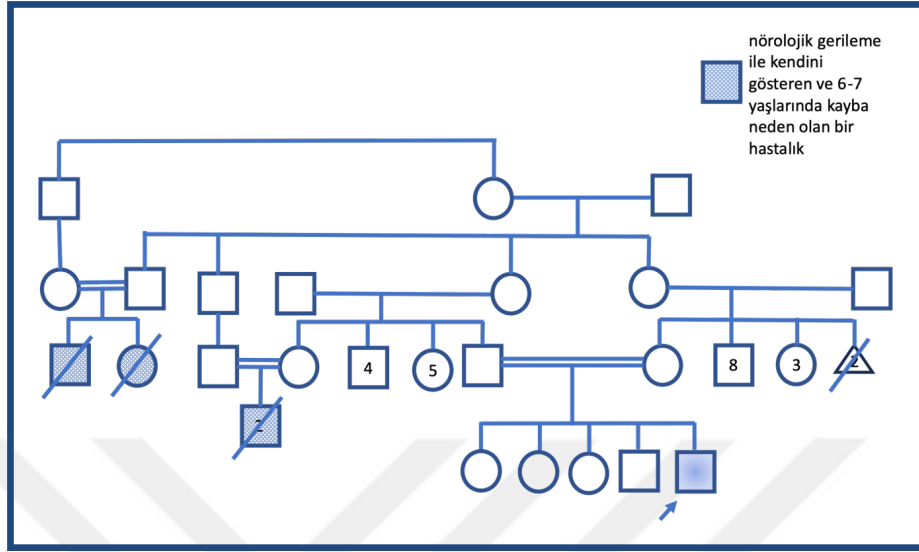
4.9. Olgu 9 – 2 günlük, Erkek, YYBÜ

Doğum sonrası takibinde, saturasyon düşüklüğü nedeniyle incelenen kan gazı parametrelerinde metabolik asidoz ve laktat yüksekliği olduğu tespit edilen 2 günlük erkek hasta konjenital kalp hastalığı ön tanısı ile ileri düzey yoğun bakım ihtiyacı olması üzerine YYBÜ'mize sevk edilmişti. Ekokardiyografisinde siyanotik konjenital kalp hastalığı saptanmayan hasta metabolik asidoz etiyolojinin aydınlatılması açısından çalışmamıza dahil edildi.

Aralarında akrabalık olan 39 yaşındaki baba ve 34 yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden, beşinci yaşayan olarak 37. gestasyonel haftada eski sezeryan endikasyonu ile C/S ile doğurtulmuştu. Doğumda vücut ağırlığı 2750 gram (-0,57 SDS) olarak kaydedilmişti.

Antenatal takiplerinde bir sorun tespit edilmediği ancak annede gebelik boyunca hiperemesis olduğu öğrenildi.

Olgunun anne ile babası arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Babanın kız kardeşinin 2 erkek çocuğunun ilerleyici bir nörolojik hastalık nedeniyle 6-7 yaşlarında kaybedildiği öğrenildi. Babanın dayısının da benzer klinik bulgularla izlenen ve kaybedilen 1 kız ve 1 erkek çocuğu vardı. Olgu 9'a ait aile ağacı Şekil 21'de sunuldu.



Şekil 21. Olgu 9'a ait aile ağacı

Hastanın YYBÜ'nde yapılan muayenesinde hedef saturasyonun ancak %40 oksijen desteği ile sağlandığı görüldü. Vücut ağırlığı 2750 gram, baş çevresi 35 cm, boyu 50 cm ve ön fontaneli 2x1 cm ölçüldü. Yenidoğan refleksleri ve DTR'leri aktif olarak alındı. Kısa boyun dışında dismorfik bir bulgu dikkat çekmedi. Sistem muayeneleri normal saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde kan laktat yüksekliği ve metabolik asidozu dikkat çekti. İdrarda fumarat ve malik asit atılımı yüksek, kan amonyak düzeyi normal saptanmıştı. Görüntüleme tetkiklerinde, kraniyal ve batin USG normal raporlanmıştı. EKO'sunda sağ ventrikül hipertrofik kardiyomyopatisi ve sağ ventrikül endomiyokardiyal fibroelastozisu bildirilmişti.

4.9.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 21. Olgu 9’un analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0001667	Sağ ventrikül hipertrofisi
HP:0001942	Metabolik asidoz
HP:0003128	Laktik asidoz
HP:0003287	Mitokondri metabolizması anormalliği

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *SCO1* (OMIM:*603644) geninde homozigot, VUS bir varyant tespit edildi (Tablo 22). MDT tarafından saptanan varyantın hastadaki klinik bulgularla uyumlu olduğu görüldü ve tanısal kabul edildi.

SCO1 geni *SCO2* geni ile birlikte mitokondriyal solunum zincirinin terminal bileşeni olan sitokrom c’nin MTCO2 alt birimindeki bakır içeren CuA bölgesine bakır bağlayan proteini kodlar. Ayrıca hücrelerin bakır homeostazisinde de rol alır. *SCO1* genindeki homozigot veya bileşik heterozigot değişiklikler birçok sistemi etkileyen metabolik bir hastalık olan “Mitokondriyal Kompleks 4 Eksikliği, Nükleer Tip 4”e (OMIM:#619048) neden olur. Etkilenen bireylerde hipotoni, gelişme geriliği, ensefalopati gibi nörolojik bulgular görülür. Bunlara ek olarak hipertrofik kardiyomyopati, hepatomegali, hepatik steatoz, beslenme güçlüğü, serum laktat artışı ve metabolik asidoz bildirilen bulgular arasındadır. Etkilenen bireyler bebeklik döneminde mortal seyredabilen karaciğer yetmezliği veya ketoasidotik koma ile prezante olabilirler (67).

Tablo 22. Olgu 9'un tüm genom incelemesinde saptanan *SCO1* (ENST00000255390.10) genindeki aday varyant

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>SCO1</i>	c.715A>G	p.Arg239Gly	*Mitochondrial complex IV deficiency, nuclear type 4, AR (OMIM:619048)	VUS	-	0,001	Hom

4.9.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 148 saat sonunda tamamlandı. Hastaya Mitokondriyal Kompleks 4 Eksikliği, Nükleer Tip 4 tanısı konuldu. Bu sayede hastanın klinik süreci ve prognozu aydınlatılmış oldu. Aileye tanı ile ilgili detaylı bilgi verildi. Homozigot bir varyant olmasından dolayı aileye ileriki gebelikleri için genetik danışmanlık verilmesi gerektiği özellikle anlatıldı. Hasta hipertrofik kardiyomyopati kliniği için Çocuk Kardiyoloji, mitokondriyal hastalık olduğu için Çocuk Metabolizma, bu hastalığın nörolojik ve gastroenterolojik komponentleri olduğu için ise Çocuk Nöroloji ve Çocuk Gastroenteroloji bölümlerince takibine alındı. Tüm bu branşlarla toplantı yapılarak tanı detaylı şekilde anlatıldı. Ancak hasta takibimizden çıktığı için güncel klinik durumu bilinmemektedir.

4.10. Olgu 10 – 11 günlük, Erkek, YYBÜ

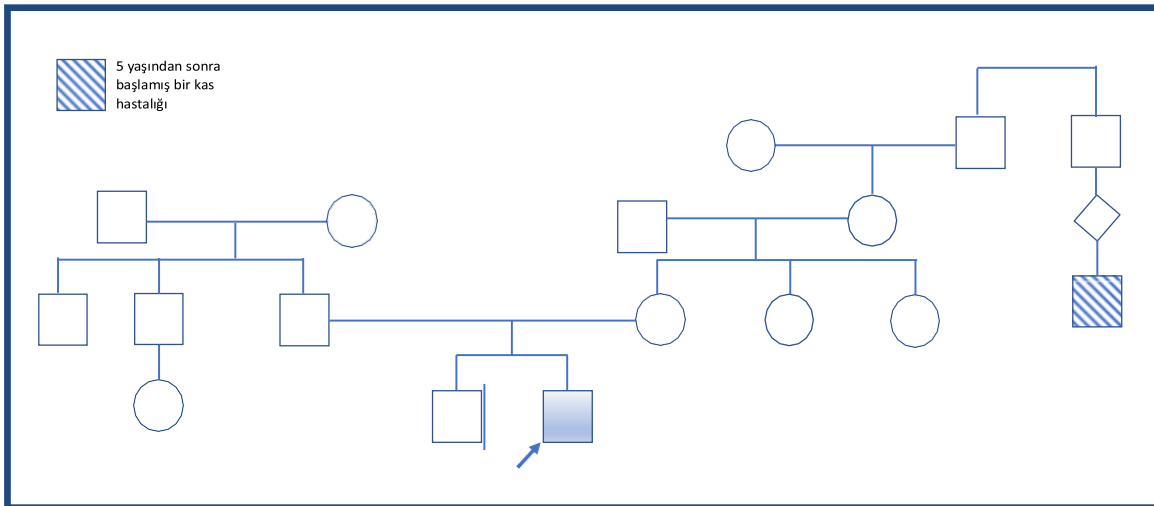
Dış merkezde doğum sonrasında prematürite ve gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) tanıları ile takip edilirken bu tanılarla ilişkilendirilemeyen atipik bulgularının olması üzerine tetkik ve tedavi amaçlı YYBÜ'mize sevk edilmişti. YYBÜ'müzdeki değerlendirmesinde, prematürite ve SGA tanılarının yanı sıra bu tanılarla açıklanamayacak trombositopeni,

hiperbilirubinemi, kolestaz, koagulopati ve perirenal subkapsüler hematoma saptanması nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Aralarında akrabalık olmayan 30 yaşındaki baba ve 28 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, birinci yaşayan olarak, 32 2/7 gestasyonel haftada fetal distress nedeniyle acil C/S ile doğurtulmuştu. Doğumda vücut ağırlığı 1280 gram (-2,09 SDS) olarak kaydedilmişti. Doğar doğmaz YYBÜ'nde takibine başlanmıştı.

Antenatal takiplerinde 30. gestasyonel haftada fetüsün 28 hafta ile uyumlu olduğu ve intrauterin büyüme geriliği nedeniyle yakın takip edildiği öğrenildi. 25. gestasyonel haftada anne karpal tünel ameliyatı geçirmiş ve ameliyat sonrasında antikoagulan kullanmaya başlamıştı. Annenin 14. gestasyonel haftada düşük ile sonuçlanan gebelik öyküsü mevcuttu. Abortus materyalinde patolojik inceleme yapılmış ancak herhangi bir patoloji tespit edilmemişti.

Olgunun anne ile babası arasında akrabalık mevcut değildi. Annenin aile öyküsünde bir erkek çocukta 5 yaşından sonra başlayan bir kas hastalığı öyküsü dışında soygeçmişte belirgin bir özellik saptanmadı. Olgu 10'a ait aile ağacı Şekil 22'de sunuldu.



Şekil 22. Olgu 10'a ait aile ağacı

Hastanın YYBÜ'nde yapılan muayenesinde entübe ve inotrop ilaç desteği altında izlendiği görüldü. Vücut ağırlığı 1270 gram (-2,14 SDS), baş çevresi 28 cm, boyu 35 cm ve ön fontaneli 2x1 cm ölçüldü. Cilt rengi bronzdu. Dismorfik bir bulguya rastlanmadı. Sistem muayenelerinde, akciğer sesleri bilateral yaygın ralleri mevcuttu. Kardiyovasküler sistem ve abdomen muayenesi doğaldı. DTR'leri bilateral aktif alındı. Yenidoğan refleksleri ise hipoaktifti. Akut faz reaktanları yüksek saptanan hasta antibiyoterapi alıyordu. Hastaya aralıklı olarak trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma desteği veriliyordu. Alloimmün trombositopeni tanısı açısından ise 1 kez IVIG tedavisi uygulanmıştı. Oligürisi olan hasta aralıklı diüretik tedavi ile destekleniyordu. Laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni, kreatinin, INR, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit ve laktat yüksekliği ile hipoalbuminemi dikkat çekti. Endokrinolojik tetkiklerinde ise kortizol değeri alt sınırdaki, serbest T4 değeri düşük ve tiroid stimüle edici hormon seviyesi normal saptandı. Görüntüleme tetkiklerinde; kraniyal USG'de sol ventrikül sağa göre hafif ektazik görünümde ve sol lateral ventrikül komşuluğunda periventriküler alanda en büyüğünün çapı 2,5 mm'ye ulaşan birkaç adet anekoik iç yapıda basit kistik oluşum tespit edildi. Batın USG'de sağ böbrekte subkapsüler hematoma ile uyumlu ekojenite, bilateral grade 2 hidronefroz ve grade 2-3 parankim hastalığı görüldü. EKO incelemesinde anomali saptanmadı.

4.10.1. Tüm Genom Dizileme Sonuçları

Hastanın varyant analizinde fenotipik filtreleme basamağında aşağıdaki HPO terimleri kullanıldı.

Tablo 23. Olgu 10'un analizinde kullanılan HPO terimleri

HPO kodu	Fenotip
HP:0001622	Erken doğum
HP:0001511	Intrauterin büyüme geriliği
HP:0001518	Gestasyonel yaşa göre küçük

HP:0001873	Trombositopeni
HP:0002904	Hiperbilirubinemi
HP:0001396	Kolestazis
HP:0003128	Laktik asidoz
HP:0004719	Hiperekoik böbrekler
HP:0000126	Hidronefroz
HP:0001878	Hemolitik anemi
HP:0000076	Veziköüretal reflü
HP:0003281	Artmış serum ferritini
HP:0000846	Adrenal yetmezlik
HP:0000821	Hipotiroidizm
HP:0000864	Hipotalamus-pitüiter aks anormalliği
HP:0030171	Perirenal hematoma
HP:0003287	Mitokondri metabolizması anormalliği

Biyoinformatik ekibi tarafından gerçekleştirilen varyant analizinde *DUOX2* (OMIM:*606759) geninde homozigot, *SLX4* (OMIM:*613278) geninde bileşik heterozigot, *HYLS1* (OMIM:*610693) geninde bileşik heterozigot ve *GNAS* (OMIM:*139320) geninde heterozigot de-novo varyantlar tespit edildi (Tablo 24). MDT tarafından bu varyantlar tartışıldı. Varyantların in-silico skorları düşük bulundu ve tüm varyantlar tanısal olarak kabul edilmedi.

MDT toplantısında tanısal bir varyant bulunmaması üzerine hastanın klinik durumundan prematürite ve SGA tanısı sorumlu tutuldu. Hastanın planlanmış olan takip ve tedavisine devam edildi ve sağlıklı taburcu edildi.

Tablo 24. Olgu 10' un tüm genom incelemesinde saptanan aday

Gen	cDNA	Amino asit	OMIM	ClinVAR	GnomAD	Turkish Var.	Zigosite
<i>DUOX2</i> ENST00000389 039.10	c.598G>A	p.Gly200Arg	*Thyroid dysmorphogenesis 6, AR (OMIM:607200)	VUS	0,0009	0,005	Hom
<i>SLX4</i> ENST00000294 008.4	c.2053G>A	p.Val685Ile	* Fanconi anemia, complementation group P, AR (OMIM:613951)	VUS	0,0001	-	Bileşik Het
<i>SLX4</i> ENST00000294 008.4	c.398C>T	p.Pro133Leu		VUS	0,0001	0,0007	Bileşik Het
<i>HYLS1</i> ENST00000425 380.6	c.91T>C	p.Cys31Arg	*Hydrolethalus syndrome, AR (OMIM:236680)	Bening	0,268474	0,245608 812	Bileşik Het
<i>HYLS1</i> ENST00000425 380.6	c.851C>A	p.Cys31Arg		LP	-	-	Bileşik Het
<i>GNAS</i> ENST00000461 152.6	c.536T>G	p.Val179Gly	*Osseous heteroplasia, progressive, AD (OMIM:166350) *Pseudohypoparathyroidism Ia, Ib, Ic, AD (OMIM:103580, 603233, 612462) *Pseudopseudohypoparathyroidism, AD (OMIM:612463)	VUS	-	-	Het

4.10.2. Sonuç Sonrası Hastanın Yönetimi

Hastanın tüm araştırma süreci 193 saat sonunda tamamlandı. Hastanın klinik süreci ve prognozu açısından aydınlatıcı bir bulgu elde edilemedi. Ancak bu negatif sonuç hastanın kliniğinin prematürel ve SGA'lık nedeniyle olabileceğini destekler nitelikte olduğundan hastanın planlanmış tedavi ve takip planına devam edildi. Ek invaziv tetkikler ertelendi. Takibi sırasında klinik olarak iyi seyreden hasta sağlıklı taburcu edildi. 6 aylıkken yapılan kontrolünde herhangi bir anormallik saptanmadı. Bir yıl sonra TGD verisinin yeniden analizi planlandı.

4.11. Tüm Olguların Birlikte Değerlendirilmesi

4.11.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 10 aylık süre içerisinde 3 farklı hastanedeki, 5 yoğun bakım ünitesinden, 10 kritik hasta, ebeveynleri ile birlikte dahil edildi. Sekiz hastaya anne ve babaları ile birlikte üçlü tüm genom dizileme ve 2 hastaya ikiz kardeşleri de dahil edilerek dördü tüm genom dizileme olmak üzere toplam 32 bireye genom dizileme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 25'te gösterildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60'ı kız, ortalama yaşları 4,1 ay (Aralık: 2 gün-11 ay), 3'ünün yaşı 1 ay altı ve %50'si YYBÜ'nden çalışmaya dahil edildi. Hastaların 3'ünün anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen klinik özellikler sırasıyla çoklu doğuştan anomaliler (%40), solunum sistemi bulguları (%40), nörolojik bulgular (%30), metabolik/mitokondriyal bulgular (%30), immünolojik bulgular (%30) ve iskelet sistemi bulgularıydı (%10).

Tablo 25. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Kategori	n (%)
Cinsiyet	Erkek	4 (%40)
	Kadın	6 (%60)
Yaş	Yenidoğan (<1 ay)	3 (%30)
	Süt Çocuğu (1 ay -12 ay)	7 (%70)
Sağkalım	Yaşayan	7 (%70)
Takibin Yapıldığı Servis	YYBÜ	5 (%50)
	ÇYBÜ	5 (%50)
Akraba Evliliği	Var	3 (%30)
TGD Tipi	Üçlü (Çocuk-Anne-Baba)	8 (%80)
	Dörtlü (Çocuk-Anne-Baba-Kardeş)	2 (%20)
Dismorfik Özellikler	Var	5 (%50)
Klinik Özellikler	Çoklu Doğuştan Anomaliler	4 (%40)
	Solunum Sistemi Bulguları	4 (%40)
	Metabolik/Mitokondriyal Bulgular	3 (%30)
	İmmünolojik Bulgular	3 (%30)
	Nörolojik Bulgular	3 (%30)
	İskelet Sistemi Bulguları	1 (%10)

4.11.2. Genetik Bulgular

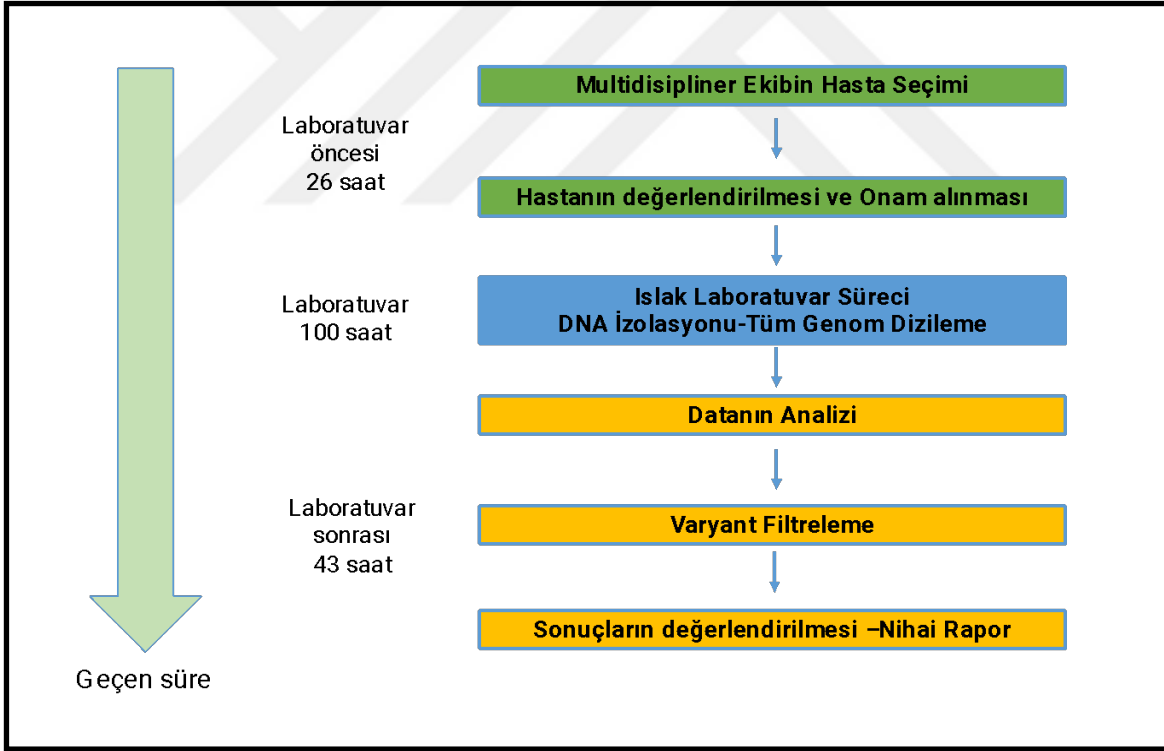
Çalışmaya dahil edilen 3 (%30) hastada altta yatan moleküler etiyoloji belirlendi. Bu etiyolojilere bağlı klinik tanımlar *IDH3A* genindeki homozigot VUS varyantın neden olduğu *IDH3A* ilişkili Mitokondriyal Ensefalopati, *FBNI* genindeki de-novo patojenik varyantın neden olduğu Geleofizik Displazi ve *SCO1* genindeki homozigot VUS varyantın neden olduğu Mitokondriyal Kompleks IV Eksikliği, Nükleer Tip 4 olarak belirlendi (Table 16).

Tablo 26. Olgular ve genetik sonuçları

Olgu	Yaş Cins.	Servis	Akra balık	Süre (saat)	Klinik Özellikler	Test	Tanısal Varyant	Test sonrası tanı ve yapılan değişiklikler
1	2 gün K	YYBÜ	+	146,5	Nöbeti maküler distrofi	Üçlü TGD	IDH3A, c.802G>A, p.Gly268Arg, homozigot, VUS IDH3A ilişkili Mitokondriyal Esefalopati (PMID: 28058510)	<ul style="list-style-type: none"> Klinik durum ve prognoz aydınlatıldı. Taniya uygun takip düzenlendi, takibe göz hastalıkları eklendi.
2	37 gün K	YYBÜ	-	155,5	Hipotoni, solunum yetmezliği, artrogripozis multipleks konjenita, emme güçlüğü, beslenme güçlüğü	Üçlü TGD	-	<ul style="list-style-type: none"> FARİS tanısı koyularak klinik durum ve prognoz aydınlatıldı. FARİS' e uygun tedavi değiştirildi. İleri tetkiklere (kas biyopsisi, EMG) gerek kalmadı.
3	10,5 ay E	ÇYBÜ	-	152,5	Çoklu konjenital anomaliler (anal atrezi, koanal atrezi, hipoplastik aortik ark, anormal pulmoner venöz dönüş), aritmi, hidrosefali, ektopek böbrek	İkili TGD	-	-
4	2,5 ay E	ÇYBÜ	-	124	Nöbet, hemodinamik instabilite, sepsis	Üçlü TGD	-	<ul style="list-style-type: none"> Altta yatan genetik immünolojik veya nörolojik bir sebep olmadığı ortaya koyuldu. İleri immünolojik tetkikler iptal edildi.
5	11 ay K	ÇYBÜ	-	145,5	Respiratuvar distress/ytmezlik, mitral stenozu, subvalvular aortik stenoz, akromikri, anormal orta yüz morfolojisi, kısa boy	Üçlü TGD	FBN1, c.5096A>G, p.Tyr1699Cys, missense, patojenik, de novo Geleofizik Displazi (#614185)	<ul style="list-style-type: none"> Klinik durum ve prognoz aydınlatıldı. Taniya uygun tedavi ve takip düzenlendi, kapak replasman ameliyatı iptal edildi. Çocuk göğüs hastalıkları takibe eklendi

Olgu	Yaş Cins.	Servis	Akra balık	Süre (saat)	Klinik Özellikler	Test	Tanısal Varyant	Test sonrası tanı ve yapılan değişiklikler
6	7 ay K	ÇYBÜ	+	192	Büyük arter transpozisyonu, artmış laktat düzeyi, sepsis, mikrosefali, anormal thromboz, anormal immünoglobulin seviyeleri	Dörtlü TGD	-	<ul style="list-style-type: none"> Kliniğin konjenital kalp hastalığı nedeniyle olduğu anlaşıldı, buna uygun prognoz bilgisi verildi. Metabolik ve immünolojik ileri tetkikler iptal edildi.
7	32 gün K	YYBÜ	-	240	Aort koarktasyonu, mikrooftalmi, bifid sternum, supraumbilikal rafe, hemanjiom, optik sinir hipoplazisi	Üçlü TGD	-	<ul style="list-style-type: none"> PHACES tanısı koyuldu. Bu tanıya uygun tedavi ve takip planı yapıldı.
8	7 ay K	ÇYBÜ	-	194	Solunumsal distres/yetmezlik, anormal immünolojik bulgular, septik şok, alerji	Dörtlü TGD	-	-
9	2 ay E	YYBÜ	+	148	Düşük kan oksijen saturasyonu, metabolik asidoz, artmış serum lactat düzeyi, sağ ventrikül hipertrofisi	Üçlü TGD	SCO1, c.715A>G, p.Arg239Gly, homozigot, VUS Mitochondrial complex IV deficiency, nuclear type 4 (#619048)	<ul style="list-style-type: none"> Klinik durum ve prognoz aydınlatıldı. Metabolizma hastalıkları tanıya uygun tedaviyi düzenledi. Takibe çocuk gastroenteroloji ve nöroloji bölümleri eklendi.
10	11 g E	YYBÜ	-	193	Prematürite, trombositopeni, koagulopati, laktik asidoz, hidronefroz, hemolitik anemi, perirenal hematoma	Üçlü TGD	-	<ul style="list-style-type: none"> Klinik durum prematürite/SGA ile ilişkili olarak değerlendirildi. Klinik değişiklik olmadığı sürece ek ileri tetkik yapılmamasına karar verildi.

Çalışmada, örnek alımından sonuç raporuna kadar geçen ortalama süre 169 saattir (124-240 saat). Multidisipliner hasta seçimi süreci, aile görüşmesi, onam alınması, örneklerin alınması ve transferi dahil olmak üzere laboratuvar öncesi süreç ortalama 26 saat sürdü. DNA izolasyonu ve tüm genom dizileme işleminin gerçekleştiği ıslak laboratuvar süreci ortalama 100 saatte tamamlandı. Veri analizi, varyant filtreleme ve elde edilen sonuçların MDT tarafından değerlendirilerek hastanın tedavi ve takip sürecinin yeniden planlanması ve aileye bilgi verilmesini kapsayan laboratuvar sonrası süreç ortalama 43 saat olarak bulundu (Şekil 23). Genetik tanı konulan olgularda sonuç raporuna kadar geçen ortalama süre konulamayan grubunkine göre daha kısaydı (147 saat ve 174,5 saat).



Şekil 23. Çalışma basamaklarına göre geçen süre

4.11.3. Genetik Bulguların Takip ve Tedavi Sürecine Etkisi

Genetik tanı konulan 3 hastanın tedavi ve takip planı tamamen değişti ve yeniden düzenlendi. Bunun yanı sıra TGD sonucu 8 (%80) hastanın tanı belirsizliğinin ortadan kaldırılmasına katkı sağladı. 5 (%50) hastanın klinik takip ve tedavi planında değişiklik yapıldı, 3 (%30) hastanın ise ileri tetkik ihtiyacı ortadan kaldırıldı. (Tablo 27).

Hastalardan 3'ü (%30) dizileme süreci tamamlandıktan sonra kaybedildi. Bir hasta takibimizde kendi isteği ile çıktı, 6 hastanın takibine devam ediliyor. Genetik inceleme sonucu negatif sonuçlanan ve tanısı konulamayan 3 hastanın verisinin ise en az 12 ay sonra yeniden analiz edilmesi planlandı.

Tablo 27. Tüm genom dizileme sonuçlarının hastaların klinik takip ve tedavi süreçlerine etkileri

Klinik Etki	#	%	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Klinik sürecin ve prognozun aydınlatılması	8	80	Orange	Orange	White	Orange	Orange	Orange	Orange	White	Orange	Orange
İleri ek tetkiklere gerek kalmaması	6	60	White	Green	White	Green	White	Green	Green	White	Green	Green
Tedavi değişikliği	3	30	White	Yellow	White	White	Yellow	White	White	White	Yellow	White
Yeni bir branşın tedaviye dahil edilmesi	3	30	Blue	White	White	White	Blue	White	White	White	Blue	White
Takibin yeniden planlanması	3	30	Grey	White	White	White	Grey	White	White	White	Grey	White
Ebeveynlere prenatal tanı danışmanlığı verilmesi	10	100	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple	Purple

Olgu	Tedavi değişikliği	Görüntüleme/ Girişimsel işlem/ Cerrahi kararı	Ek morbiditeler açısından takibe katkı sağlaması
1		Aralıklarla kraniyal MRG yapılması planlandı	Göz hastalıkları bölümünce takibine alındı
2	Oral salbutamol tedavisi başlandı	Kas biyopsisi ve EMG iptal edildi	
4		İleri immünolojik testler iptal edildi	
5		Kalp kapak replasmanı ameliyatından vazgeçildi	Çocuk göğüs hastalıkları bölümünce takibine alındı
6		İleri immünolojik testler iptal edildi	
7	Aspirin tedavisi başlandı	Kraniyal MRG ve MR arteriovenografi planlandı	
9	Mitokondriyal kokteyl tedavisi başladı	Kraniyal MRG planlandı	Çocuk nörolojisi ve çocuk gastroenterolojisi bölümlerince takibine alındı
10		İleri immünolojik testler iptal edildi	

5. TARTIŞMA

Bulaşıcı hastalıklar, travma ve doğum komplikasyonları gibi ekzojen sebeplerin etkin şekilde yönetildiği gelişmekte olan ülkelerde temelinde genetik bir etiyojoloji bulunan hastalıklar hastaneye yatış gerekliliğinin ve mortalitenin önde gelen nedeni olarak daha belirgin bir rol üstlenmeye başlamaktadır.

Eşlik eden komorbiditelerin varlığı, genetik heterojenite ve fenotipik belirsizlik bu hastalıklara tanı koymaktaki zorluğun esas nedenleridir. Geleneksel genetik, metabolik ve immünolojik testler sonuçlanması uzun sürebilen testlerdir. Bunun yanında bu kompleks hastalıkların tanısı her zaman bu testlerle koyulamayabilir. YND testlerinin ortaya çıkması ve klinik kullanımının yaygınlaşması kesin tanının koyulmasında ve tanıya kadar geçen sürenin kısalmasında önemli bir etkiye sahip olmuştur. Özellikle fenotip önceliklendirme esasına dayalı varyant filtrelendirmelerinin kullanılması oldukça büyük genom dizileme verilerinin yorumlanmasını hızlandırmış ve kolaylaştırmıştır.

Bu öncü tez çalışmasında yoğun bakım ünitelerindeki tanısız kritik 1 yaş altı pediatrik hastalarda hızlı tüm genom dizileme analizinin kullanıldığı kapsamlı bir çalışma tasarımı planlandı. Bu çalışma tasarımı 10 hastada prospektif olarak başarıyla uygulandı. Bu hastalardan 3'ünde (%30) moleküler tanı elde edildi ve hastaların tüm tanı süreci ortalama 169 saatte tamamlandı.

Literatürde 2015 yılından itibaren hedefli gen panelleri, tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizileme teknikleri kullanılarak farklı yaş gruplarındaki (yenidoğan, süt çocuğu veya pediatrik yaş grubu) çeşitli büyüklükteki kohortlarda yeni nesil dizileme tekniklerinin kritik hastalarda kullanımını gösteren hem retrospektif hem de prospektif çalışmalar yapılmıştır (Tablo 28). Bu çalışmalarda tanı oranı %10 ile %87,5 arasında değişmektedir (14,25). Çalışmaların tanı oranlarındaki bu farklılığın ön plana çıkan nedeni hastaların çalışmalara dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar olabilir. Örneğin bizim çalışmamızda hasta YBÜ'nde yatıyor olsa dahi çalışmaya dahil edilebilmesi için kliniğinin kritik olması şartı aranmıştır. Genetik

hastalık şüphesi olan ancak hızlı YND ile tanı koyulması durumunda YBÜ'ndeki takip ve tedavisine katkı sağlanamayacağı düşünülen hastalar çocuk genetik hastalıkları uzmanına danışılarak elektif şartlarda standart değerlendirmeye tabii tutulmuştur.

Tablo 28. Literatürdeki hızlı yeni nesil dizileme tekniklerinin yenidoğan ve çocuk yoğun bakım hastalarındaki kullanımını içeren çalışmalar

Yazar	Yıl	Teknik	Hasta Sayısı	Tanı Oranı	Süre
Willig ve ark.	2015	Üçlü TGD	35	%57	retrospektif
Dauod ve ark.	2016	Üçlü HGP	20	%40	retrospektif
Meng ve ark.	2017	HGP	178	%33	95 g
		Üçlü HGP	37	%32	51 g
		Kritik üçlü HGP	63	%51	13 g
Van Dieman ve ark.	2017	HGP	23	%30	12 g
Petrikın ve ark.	2018	TGD	64	%33	13 g
Stark ve ark.	2018	TED	40	%52	16 g
Farnaes ve ark.	2018	TGD	42	%43	retrospektif
Mestek ve ark.	2018	Üçlü TGD	24	%42	8,5 g
Brunelli ve ark.	2019	HGP	20	%10	9,6 g
Elliot ve ark.	2019	TED	25	%56	7,2 g
French ve ark.	2019	Üçlü TGD	106	%13	21 g
Kapil ve ark.	2019	TED	50	%20	retrospektif
Kernan ve ark.	2019	TGD	24	%42	retrospektif
Kingsmore ve ark.	2019	TGD	94	%19	11 g
		TED	95	%20	11,2 g
		Hızlı TGD	24	%46	4,6 g
Wang ve ark.	2020	Üçlü TGD	84	%38	4 g
Gubbels ve ark.	2020	Üçlü TED	50	%56	4,9 g

Lunke ve ark.	2020	Üçlü TED	108	%51	3,3 g
Castro ve ark.	2020	HGP	33	%39,4	7,5 g
Smigiel ve ark.	2020	TED	18	%72,2	9,5 g
Williamson ve ark.	2021	TED	7	%87,5	11 g
McDermott ve ark.	2022	Üçlü TED	95	%40	11 g
Beaman ve ark.	2022	Üçlü TGD	8	%37,8	10,6 g
Wells ve ark.	2022	Üçlü TED	15	%40	16 g
Lumaka ve ark.	2023	Üçlü TGD	21	%57,5	1,65 g

Tüm genom dizileme analizi diğer analiz tekniklerine göre kopya sayısı değişikliklerini analiz etmekte, mitokondriyal ve intergenik (non-coding) mutasyonların tespit edilmesi gibi birçok avantaj sunar. Tüm genom dizilemeyi gerçekleştirmek için yüksek verimli ve pahalı cihazlara olan ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilen verileri yorumlamak ve klinik uygulamaya entegre etmek için genomiks alanında deneyimli biyoinformatik ve genetik uzmanlarına da ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda tanısal bulunan tüm varyantlar kodlama bölgelerinde yer alan tek nükleotid değişikliği varyantlarıydı, yani hastalarımıza tüm ekzom dizileme yapılmış olsaydı bu varyantlar tespit edilebilirdi. Bu açıdan, Wang ve arkadaşlarının çalışması (20) gibi birkaç çalışmada sunulan bulguların aksine çalışmamızda tüm genom dizilemenin tüm ekzom dizilemeye karşı üstünlüğü olduğu söylenemez. Ancak, Hu ve arkadaşlarının çalışmasında (68) elde edilen bulgulara benzer şekilde analizin üçlü olarak yapılması veri analizinin verimliliği ve hızını artıran bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Üçlü dizileme ile segregasyon analizi için harcanacak olan zaman ortadan kaldırılmıştır.

Zamanında ve kesin tanının konulması hastanın tedavisinin doğru şekilde düzenlenmesinin yanı sıra etkin ve koruyucu bir takip planı da oluşturulmasına olanak sağlar. Çalışmamızda Olgu 9'da SCO1 geni-ışikili mitokondriyal hastalık tanısı konulmuştur. Hastanın tedavisi bu tanıya göre düzenlenmiştir. Bunun yanı sıra hastanın henüz semptomu olmamasına rağmen bu tanının komponentleri olarak nörolojik ve gastroenterolojik bulgular görülebileceğinden çocuk nöroloji ve çocuk gastroenteroloji takibine alınmıştır.

Kesin tanının konulmuş olması ailelerin çocuklarının durumu hakkında daha detaylı ve doğru bilgi almalarına yardımcı olmaktadır. Ancak kötü prognozlu veya mortal bir hastalığın tespit edildiği bir durumda ailelerin bu kesin tanı ile yüzleşmesi aileler üzerinde olumsuz psikososyal etkiler oluşturabilir. YND'nin YBÜ'lerde kullanımının etik, yasal ve sosyal etkilerine yönelik araştırmaların sonuçları; genetik testlerin ebeveynlik algısı, çocuk savunmasızlığı, ebeveyn-çocuk bağı ve eşlerin arasındaki ilişki üzerindeki etkileri açısından endişe verici olabileceğini ortaya koymaktadır (69). Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak, çalışmamızda Geleofizik Displazi tanısı konulan Olgu 5'in ailesine çocuk genetik uzmanı tarafından kötü prognoz bilgisi ve özellikle yüksek mortaliteye sebep olabilecek akciğer komplikasyonları dikkatle ve empatiyle anlatıldı. Kardiyovasküler cerrahların mitral darlık ameliyatını ertelemesi literatüre dayandırılarak objektif bilgiler ışığında aile ile paylaşıldı.

Hızlı üçlü TGD ile sadece pozitif sonuç elde edilen hastaların değil, negatif sonuç elde edilen bazı hastaların klinik süreçlerine etki edildi. Myastenia gravisli anneden doğan Olgu 2'de olduğu gibi negatif üçlü TGD sonucu sonrasında planlanmış invaziv ve maliyetli ek tetkikler iptal edilmiş ve annenin myastenia gravis tanısı üzerinde tekrar durularak bu konunun uzmanları ile bu konudaki tetkikler genişletilerek hastanın kesin tanısı konulmuştur.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında VUS varyantların değerlendirilmesi konusunda dikkatli olunmalıdır. Tespit edilen VUS varyantların en doğru şekilde değerlendirme yaklaşımı kapsamlı bir klinik karakterizasyon, ters fenotipleme ve tespit edilen varyant özelinde bu alandaki uzmanlarla iş birliğidir. Örneğin çalışmamızda bu yaklaşımla Olgu 1'de tespit edilen VUS varyant tanısız olarak kabul edilmiştir.

Değinilmesi gereken diğer bir önemli nokta ise, YND'lerden elde edilen sonuçlar hastayı takip eden yoğun bakım doktorları ve diğer branş hekimleri tarafından değerlendirmek için fazla karmaşık olabilir. Bunun yanında elde edilen bilginin yanlış değerlendirilmesi hastanın tedavi ve takibi açısından oldukça yıkıcı sonuçlar doğurabilir. Bu yüzden dizileme sonuçlarının bir genetik uzmanının öncülüğünde değerlendirilmesi ve bu uzmanın hastanın klinik planlamasında

etkin biçimde rol alması oldukça kıymetlidir. Char ve arkadaşlarının klinisyenlerin TGD'ye bakış açılarını inceledikleri çalışmasında klinisyenlerin özellikle genetik testi değerlendirme aşamasında, sonuca göre bir karar vermek konusunda destek göremediklerinde ve zaten çocukları yoğun bakımda yatan yıpranmış ve üzgün ailelere çalışmayı anlatmakta manevi ve ahlaki açıdan zorlandıkları belirtilmiştir (69).

Ülkemizde kanunen uygun olmasa ve pratik olarak uygulanmasa da çeşitli ülkelerde hastanın tanısına göre tedavinin kesilmesi, pasif ve aktif ötenazi uygulamaları mevcuttur. YND verileri tedaviye devam edip etmeme kararını desteklemek için kullanılabilir. Bu veriler üzerinden sorumluluğu yüksek ve hayati önem oluşturan kararlar almak klinisyenlerin kaygıları ortaya çıkarmaktadır (70). Petrikin ve ark.'nın çalışmasında tartışıldığı gibi evlatları yoğun bakımda tedavi görürken ailelerin sağlıklı bir karar vermelerini beklemenin zor olduğu tartışılmıştır. Çalışmamızda aileler proaktif olarak genetik uzmanları ve hastayı takip eden klinik uzmanları tarafınca bilgilendirildi. Çalışmanın hiçbir aşamasında aile ve klinik ekip yalnız bırakılmadı ve her basamakta hem klinisyenlere hem de aileye genetik danışmanlık verildi. (10,69,71)

Literatürde tesadüfi bulguların rapor edilip edilmeyeceği konusunda bir konsensüs sağlanamamıştır, bu varyantlar bazı çalışmalarda rapor edilirken bazı çalışmalarda rapor edilmemiştir (27,29). Çalışmamızda çocuğun “açık bir geleceğe sahip olma” ve “bilmeme” hakkının korunması etik ilkeleri ışığında tesadüfi bulgular ve taşıyıcılıklar kasıtlı olarak analiz edilmemiştir. Mevcut klinik durumun iyileştirilmesinde etkisinin mümkün olmayacağı bu tür bilgilerin açıklanmasının çocuğun özerkliğine zarar verebileceği düşünülmüştür.

TGD sonucu negatif saptanan hastaların 1 yıl sonra kontrole çağırılması ve genomik verilerinin tekrar analizinin yapılması planlanmıştır. Ayrıca eğer hastanın test sonucu negatif saptanırsa ve klinik durumunda iyileşme görülmediyse, bu hastaların aileleri ek araştırma olanakları konusunda bilgilendirilmiştir. Ayrıca ailenin onay vermesi durumunda hastanın kanından DNA, RNA ve periferik kan mononükleer hücreleri izole edilerek daha sonra kurumumuzda veya işbirliği yaptığımız diğer ulusal/uluslararası kurumlarda devam eden veya

yapılacak olan araştırma çalışmalarında kullanılmak üzere Acıbadem Üniversitesi Biyobankada saklanmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında en önemlisi, diğer ülkelerde yapılan ve özellikle de ulusal sağlık sistemleri tarafından desteklenen çalışmalarla karşılaştırıldığında küçük bir kohort büyüklüğüne sahip olmasıdır. Örneğin bu nedenle, literatürdeki bazı çalışmalarda ortaya konulduğu gibi, belirli klinik özelliklerin moleküler genetik tanı konulması ile bağlantısı değerlendirilememiştir (16). Bir diğer sınırlılık ise tüm genom verilerinin fenotip bazlı bir önceliklendirme yaklaşımı kullanılarak analiz edilmiş olmasıdır. Her ne kadar bu yaklaşım analiz süresini önemli ölçüde kısaltsa da, analizi küçük bir grup aday gen grubuyla sınırlandırmaktadır. Yenidoğan dönemindeki heterojen fenotipler, eşlik eden komorbiditeler ve atipik prezentasyonlar göz önüne alındığında bu yaklaşım hasta ile tanı arasında bir engel oluşturabilir.

Çalışmanın diğer bir sınırlılığı ise TGD yönteminin trinükleotid tekrar hastalıklarının, metilasyon bozukluklarının ve mitokondriyal hastalıkların tespitinde teknik kapsamının yetersiz olabilmesidir. Hızlı YND teknikleri ile üretilen kısa diziler bu teknikler ile üçlü tekrar hastalıklarını ve psödogenleri tespit etmenin önünde engel oluşturmaktadır. Çalışma boyunca biyoinformatik ve klinik ekip 24 saat görev yapsa da ıslak laboratuvar sürecinin yürütüldüğü laboratuvar standart çalışma saatlerinde çalışmaktadır. Bu da hızlı dizilemede süreyi uzatan basamaklardan biri olarak görülmüştür. Çalışma saatlerinden sonra alınmış bir örneğin ıslak laboratuvar süreci ertesi sabaha ertelenmek zorunda kalmıştır.

7. SONUÇ

Sonuç olarak, hızlı yeni nesil dizileme testleri tanısı kritik yoğun bakım hastalarında hızlı ve zamanında kesin tanıya ulaşılması için umut vaat edici ve güçlü bir araçtır. Tanı belirsizliğini ortadan kaldırmak hastaya hedefe yönelik doğru tedaviye ulaşma olanağı sağlar. Gereksiz, invaziv ve pahalı tetkik ve girişimsel işlemleri azaltır. Ailelerin tanı ve prognoz hakkında detaylı olarak bilgilendirilebilmesine olanak sağlar. Ayrıca ailenin sonraki gebelikleri için prenatal tanıya izin vererek aynı hastalığın tekrarlamasını önlemede büyük bir potansiyele sahiptir.

Bu öncü tez çalışmasında, Türkiye'de ilk kez yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda hızlı tüm genom dizileme tekniğinin kullanımının etkinliği, yararlılığı ve uygulanabilirliği gösterilmiştir. Bu testlerin maliyet etkinliğini değerlendirmek ve kendine özgü önceliklerini dikkate alarak Türkiye ulusal sağlık sisteminin tamamına genellenebilirliğini ve uygunluğunu belirlemek için ek araştırmaların yapılması büyük önem taşımaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Orphadata. Available online: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php> (Kasım 2023’de erişilmiştir)
2. OMIM–Online Mendelian Inheritance in Man. Available online: <https://www.omim.org/> (Kasım 2023’de erişilmiştir)
3. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. Nadir Hastalılar Raporu. Available online: https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/haberler/nadir_hastaliklar_raporu.pdf
4. Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the Diagnostic Odyssey-Is Whole-Genome Sequencing the Answer?. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):821-822. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1522
5. Bauskis A, Strange C, Molster C, Fisher C. The diagnostic odyssey: insights from parents of children living with an undiagnosed condition. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):233. Published 2022 Jun 18. doi:10.1186/s13023-022-02358-x
6. Willig LK, Petrikin JE, Smith LD, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):377-387. doi:10.1016/S2213-2600(15)00139-3
7. Daoud H, Luco SM, Li R, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit. *CMAJ.* 2016;188(11):E254-E260. doi:10.1503/cmaj.150823
8. Meng L, Pammi M, Saronwala A, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):e173438. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.3438
9. van Diemen CC, Kerstjens-Frederikse WS, Bergman KA, et al. Rapid Targeted Genomics in Critically Ill Newborns. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20162854. doi:10.1542/peds.2016-2854
10. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med.* 2018;3:6. Published 2018 Feb 9. doi:10.1038/s41525-018-0045-8
11. Stark Z, Lunke S, Brett GR, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med.* 2018;20(12):1554-1563. doi:10.1038/gim.2018.37
12. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med.* 2018;3:10. Published 2018 Apr 4. doi:10.1038/s41525-018-0049-4
13. Mestek-Boukhibar L, Clement E, Jones WD, et al. Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children. *J Med Genet.* 2018;55(11):721-728. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105396
14. Brunelli L, Jenkins SM, Gudgeon JM, et al. Targeted gene panel sequencing for the rapid diagnosis of acutely ill infants. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(7):e00796. doi:10.1002/mgg3.796

15. Elliott AM, du Souich C, Lehman A, et al. RAPIDOMICS: rapid genome-wide sequencing in a neonatal intensive care unit-successes and challenges. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1207-1218. doi:10.1007/s00431-019-03399-4
16. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x
17. Kapil S, Fishler KP, Euteneuer JC, Brunelli L. Many newborns in level IV NICUs are eligible for rapid DNA sequencing. *Am J Med Genet A*. 2019;179(2):280-284. doi:10.1002/ajmg.a.61011
18. Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Vockley J, Carcillo JA. Rapid Whole Genome Sequencing and Fulfilling the Promise of Precision Pediatric Critical Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(11):1085-1086. doi:10.1097/PCC.0000000000002082
19. Kingsmore SF, Cakici JA, Clark MM, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Analytic and Diagnostic Performance of Singleton and Trio, Rapid Genome and Exome Sequencing in Ill Infants. *Am J Hum Genet*. 2019;105(4):719-733. doi:10.1016/j.ajhg.2019.08.009
20. Wang H, Lu Y, Dong X, et al. Optimized trio genome sequencing (OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: practice in China. *Hum Genet*. 2020;139(4):473-482. doi:10.1007/s00439-019-02103-8
21. Gubbels CS, VanNoy GE, Madden JA, et al. Prospective, phenotype-driven selection of critically ill neonates for rapid exome sequencing is associated with high diagnostic yield. *Genet Med*. 2020;22(4):736-744. doi:10.1038/s41436-019-0708-6
22. Australian Genomics Health Alliance Acute Care Flagship, Lunke S, Eggers S, et al. Feasibility of Ultra-Rapid Exome Sequencing in Critically Ill Infants and Children With Suspected Monogenic Conditions in the Australian Public Health Care System. *JAMA*. 2020;323(24):2503-2511. doi:10.1001/jama.2020.7671
23. de Castro MJ, González-Vioque E, Barbosa-Gouveia S, et al. Rapid Phenotype-Driven Gene Sequencing with the NeoSeq Panel: A Diagnostic Tool for Critically Ill Newborns with Suspected Genetic Disease. *J Clin Med*. 2020;9(8):2362. Published 2020 Jul 23. doi:10.3390/jcm9082362
24. Śmigiel R, Biela M, Szmyd K, et al. Rapid Whole-Exome Sequencing as a Diagnostic Tool in a Neonatal/Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2020;9(7):2220. Published 2020 Jul 13. doi:10.3390/jcm9072220
25. Williamson SL, Rasanayagam CN, Glover KJ, et al. Rapid exome sequencing: revolutionises the management of acutely unwell neonates. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3587-3591. doi:10.1007/s00431-021-04115-x
26. McDermott H, Sherlaw-Sturrock C, Baptista J, Hartles-Spencer L, Naik S. Rapid exome sequencing in critically ill children impacts acute and long-term management of patients and their families: A retrospective regional evaluation. *Eur J Med Genet*. 2022;65(9):104571. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104571

27. Beaman M, Fisher K, McDonald M, et al. Rapid Whole Genome Sequencing in Critically Ill Neonates Enables Precision Medicine Pipeline. *J Pers Med.* 2022;12(11):1924. Published 2022 Nov 18. doi:10.3390/jpm12111924
28. Wells CF, Boursier G, Yaay K, et al. Rapid exome sequencing in critically ill infants: implementation in routine care from French regional hospital's perspective. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(9):1076-1082. doi:10.1038/s41431-022-01133-7
29. Lumaka A, Fasquelle C, Debray FG, et al. Rapid Whole Genome Sequencing Diagnoses and Guides Treatment in Critically Ill Children in Belgium in Less than 40 Hours. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4003. Published 2023 Feb 16. doi:10.3390/ijms24044003
30. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health and ageing data portal. Available online: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/number-of-infant-deaths>
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri. Available online: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/mortalite.pdf
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022 Haber Bülteni. Available online: https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/46511/0/haber-bulteni-2022-v7pdf.pdf?_tag1=3F123016BE50268AF4A10917870BF5962AC79ECF#:~:text=TÜİK%20tarafından%20revize%20edilen%20canlı,12%2C6'ya%20geriledi
33. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığının Kuruluşunun 100. Yılında Türkiye'de Bebek Ölümleri Durum Raporu. Available online: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/Saglik_Bakanliginin_Kurulusunun_100_Yilinda_Turkiyede_Bebek_Olumleri_Durum_Raporu.pdf
34. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health and ageing data portal. Available online: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/number-of-neonatal-deaths---by-cause>
35. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jan;6(1):e4]. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(2):106-115. doi:10.1016/S2352-4642(21)00311-4
36. World Health Organization. Congenital Disorders Data. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
37. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921 (2001). <https://doi.org/10.1038/35057062>
38. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome [published correction appears in *Science* 2001 Jun 5;292(5523):1838]. *Science.* 2001;291(5507):1304-1351. doi:10.1126/science.1058040

39. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation
40. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat Rev Genet.* 2002;3(5):391-397. doi:10.1038/nrg796
41. OMIM–Online Mendelian Inheritance in Man. Available online: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>
42. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-173. doi:10.1038/s41431-019-0508-0
43. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today.* 2018;23(1):187-195. doi:10.1016/j.drudis.2017.11.002
44. Temaj G, Nuhii N, Sayer JA. The impact of consanguinity on human health and disease with an emphasis on rare diseases. *J Rare Dis* 2022; 1, 2. <https://doi.org/10.1007/s44162-022-00004-5>
45. Koc I. Türkiye’de Akraba Evliliklerinin Yaygınlığının Değişimi ve Dirençli Grupların Belirlenmesi: 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması’ndan Evlilik Kuşaklarına Göre Analizler. *Turkish Journal of Public Health.* 2022; 20. 423-438. 10.20518/tjph.1114922
46. N. Black, F. Martineau, T. Manacorda, Diagnostic Odyssey for Rare Diseases: Exploration of Potential Indicators, Policy Innovation Research Unit, 2015. <http://piru.lshtm.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%20report.pdf>.
47. Snedden R. *The History of Genetics.* London: Thomson Learning Press; 1999. pp. 200–5.
48. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(2):560-564. doi:10.1073/pnas.74.2.560
49. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-5467. doi:10.1073/pnas.74.12.5463
50. Govindarajan R, Duraiyan J, Kaliyappan K, Palanisamy M. Microarray and its applications. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl 2):S310-S312. doi:10.4103/0975-7406.100283
51. Reuter JA, Spacek DV, Snyder MP. High-throughput sequencing technologies. *Mol Cell.* 2015;58(4):586-597. doi:10.1016/j.molcel.2015.05.004
52. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome?. *Hum Mutat.* 2015;36(6):648-655. doi:10.1002/humu.22783
53. Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zaccchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:115-132. Published 2023 Jan 30. doi:10.2147/TCRM.S338653
54. Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi YN, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1841-1859. Published 2017 Jul 13. doi:10.2147/NDT.S142032
55. Hirschhorn JN. Genomewide association studies--illuminating biologic pathways. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1699-1701. doi:10.1056/NEJMp0808934

56. National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome. Available online: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>
57. Bamborschke D, Özdemir Ö, Kreutzer M, et al. Ultra-rapid emergency genomic diagnosis of Donahue syndrome in a preterm infant within 17 hours. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):90-96. doi:10.1002/ajmg.a.61917
58. Miller NA, Farrow EG, Gibson M, et al. A 26-hour system of highly sensitive whole genome sequencing for emergency management of genetic diseases. *Genome Med*. 2015;7:100. Published 2015 Sep 30. doi:10.1186/s13073-015-0221-8
59. Pierrache LHM, Kimchi A, Ratnapriya R, et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Biallelic IDH3A Variants as a Cause of Retinitis Pigmentosa Accompanied by Pseudocoloboma. *Ophthalmology*. 2017;124(7):992-1003. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.010
60. Fattal-Valevski A, Eliyahu H, Fraenkel ND, et al. Homozygous mutation, p.Pro304His, in IDH3A, encoding isocitrate dehydrogenase subunit is associated with severe encephalopathy in infancy. *Neurogenetics*. 2017;18(1):57-61. doi:10.1007/s10048-016-0507-z
61. Hacoen Y, Jacobson LW, Byrne S, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: A myopathy due to maternal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014;2(1):e57. Published 2014 Dec 23. doi:10.1212/NXI.0000000000000057
62. Sakai LY, Keene DR. Fibrillin protein pleiotropy: Acromelic dysplasias. *Matrix Biol*. 2019;80:6-13. doi:10.1016/j.matbio.2018.09.005
63. Marzin P, Cormier-Daire V. Geleophysic Dysplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 22, 2009.
64. Marzin P, Thierry B, Dancasius A, et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases. *Genet Med*. 2021;23(2):331-340. doi:10.1038/s41436-020-00994-x
65. Legare JM, Modaff P, Strom SP, Pauli RM, Bartlett HL. Geleophysic dysplasia: 48 year clinical update with emphasis on cardiac care. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2237-2242. doi:10.1002/ajmg.a.40377
66. Chamli A, Litaïem N. PHACE Syndrome. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539722/>
67. Valnot I, Osmond S, Gigarel N, et al. Mutations of the SCO1 gene in mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency with neonatal-onset hepatic failure and encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1104-1109. doi:10.1016/S0002-9297(07)62940-1
68. Hu X, Li N, Xu Y, et al. Proband-only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: the China experience. *Genet Med*. 2018;20(9):1045-1053. doi:10.1038/gim.2017.195

69. Char DS, Lee SS, Magnus D, Cho M. Anticipating uncertainty and irrevocable decisions: provider perspectives on implementing whole-genome sequencing in critically ill children with heart disease. *Genet Med.* 2018;20(11):1455-1461. doi:10.1038/gim.2018.25
70. Deutch N, Soo-Jin Lee S, Char D. Translating genomic testing results for pediatric critical care: Opportunities for genetic counselors. *J Genet Couns.* 2020;29(1):78-87. doi:10.1002/jgc4.1182
71. Knapp B, Decker C, Lantos JD. Neonatologists' Attitudes About Diagnostic Whole-Genome Sequencing in the NICU. *Pediatrics.* 2019;143(Suppl 1):S54-S57. doi:10.1542/peds.2018-1099J



EKLER

Ek-1. Etik kurul onamı yazısı

		ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ	
SAYI: ATADEK-2021/23			03.12.2021
KONU: Etik Kurul Kararı			
<p>Sayın Prof. Dr. Yasemin Alanay, Dr. Kaya Bilgüvar, Dr. Bengisu Güner, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Akgün Doğan,</p> <p>Sorumluluğunu yürüttüğünüz “Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” başlıklı proje 03.12.2021 tarih 2021/23 Sayılı ATADEK Toplantısında görüşülmüş olup 2021-23/30 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.</p>			
<p> Prof. Dr. Murat BAŞ ATADEK Başkanı</p>			
<p><small>Karimiyeler Kurumu Katırdığı Caddesi 32. Kat Katırdığı 34752/Azizler İstanbul T:02165004444 F:0216 570 50 70 www.acibadem.edu.tr</small></p>			

Ek-2. Örnek aday olgu sunumu

Olgu 2

Vaka Toplantısı

Şikayet:

- 2 günlük & 37 günlük, Maslak YYBÜ
- Santral hipotoni, solunum sıkıntısı, pes equinovarus, emme-yutma güçlüğü

Öykü:

- (32 yaş baba- aralarında akrabalık olmayan) 28 yaş **Myastenia Gravis** tanılı annenin G1P1Y1 (IVF) gebeliğinden
- 35 hafta 2555 gr C/S ile (baş çevresi: 33 cm)
- Apgarı 3/6 olan hastaya doğum salonunda kısa süreli yenidoğan resüsitasyon basamakları uygulandıktan sonra nIMV desteği ile yenidoğan YBÜ'ne ileri tetkik ve tedavi amacı ile yatırılmış.

- Antenatal dönemde 21. Haftada unilateral (sol) pes equinovarus tespit edilmiş. Amniyosentez ile hastaya **mikroarray ve WES yapılmış. Her iki tetkik sonucu da negatif olarak raporlanmış.**
- 26.-27. Hafta kontrollerinde ise **bilateral pes equinovarus, polihidramnios ve mide küçük** görülmüş.
- Şeker yüklemesinde gestasyonel diyabet saptanmış. Diyetle regüle edilmiş.
- 34. haftada annede vücut ağrısı ve ödem olmaya başlamış. Daha sonra bulantı ve kusma eşlik etmiş. Bulantı ve kusmanın 3. Gününde yapılan biyokimya tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri yüksek bulunmuş- **HELLP sendromu** olarak değerlendirilmiş. Fetal hareketlerde azalma görülünce acil C/S ile doğurtulmuş.

FM; 2 günlük

- Genel durumu kötü, **entübe**
- Vital bulguları yaşı ile uyumlu.
- **Yenidoğan refleksleri zayıf**. DTR canlı. Santral hipotonisite mevcut.
- **Emme/yutma yok**.
- Sistem muayeneleri doğal. Sekretuar ral +
- Yüksek damak, yarı damak dudak yok.
- Alt ekstremitelerde **bilateral pes equinovarus** var. Solda daha belirgin ve sert ama her iki tarafta elle düzeltilebiliyor.
- Aralıklı anlamsız **kasılma benzeri hareketler**

FM; 37 günlük

- Genel durumu orta, **nIPPV** ile solunumu destekleniyor.
- Vital bulguları yaşı ile uyumlu.
- Bol sekresyonu var. **Ağlaması zayıf**.
- Yenidoğan refleksleri zayıf. DTR canlı.
- **Santral hipotonisite bir miktar düzelmekle beraber devam ediyor**.
- **Emme zayıf, yutma yok. Beslenmesi nazogastrik tüp ile yapılıyor**.
- Alt ekstremitelerde **bilateral pes equinovarus** var. (fizik tedavi yapılıyor.)

Destek tedavisi
IVIG ve neostigmin tedavisi →



Miyopatik yüz görünümü

Palpebral aralıklar aşağı meyilli

Bülböz burun

Kulak memesi etli



Tetkikler:

- EEG: 35 hafta prematürelikle uyumlu delta-brush aktiviteleri ve sol temporalde daha belirgin multifokal keskin dalgalar gözlenmiştir. Uykuda da serebral aktivite kesintisiz görülmüştür. Beta aktivitesi de uykuda yaygın saptanmıştır.
- Transfontanel USG: Solda ventriküler sistemde frontal lobda hafif asimetric görünüm.
- Batın USG: Her iki böbrek medial orta hatta yakın hafif inferiorda izlenmiştir.
- EKO: Normal.
- Kraniyal MR + Difüzyon MR + MR spektroskopi: Korpus kallozum hipoplazi ile uyumlu hafif incedir. Diğer alanlarda özellik görülmedi.

Laboratuvar:

- Trombositoz ? (250-416-540-429-566-507-621-611)
- Monosit yüzdesi artmış (%14,3-16,5-12,5-10,1-23,5-24,9-10,9-10,3)
- Tandem MS: Normal
- Asetilkolin reseptör antikor: 2,745 (>0,40 pozitif) (14.09.22)
- Anti Musk antikor: 0,44 (<1 normal) (14.09.22)

Ek-3. Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynleri için hazırlanan aydınlatılmış onam formu

“Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” Başlıklı Genetik Araştırma Çocuk ve Ebeveynleri İçin Bilgi ve Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın Katılımcı

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı “Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” isimli bir araştırma yapmaktadır. Bu araştırma yoğun bakım ünitesinde (YBÜ’nde) hızla kötüleşen kritik yenidoğan ve süt çocuklarında yeni nesil dizileme (YND) / Next Generation Sequencing (NGS) ile genetik hastalıkların tespit edilmesi ve tanının hastanın klinik izlemi boyunca karar verme süreçlerine etkisinin değerlendirilmesini hedeflemektedir.

Bu çalışma ile çocuğunuzun şu anda içinde bulunduğu klinik durum aydınlatılmaya çalışılacaktır. Bu amaçla çocuğunuzdan ve biyolojik ebeveynleri olarak sizlerden alınacak örneklerden elde edilen genetik materyal tüm genom/ekzom dizileme (WGS/WES) ile detaylı olarak incelenecektir. Bu tip bir çalışma için az miktarda kan örneği yeterli olmaktadır. Diğer aile üyelerinden de örnek almak gerekli olabilir.

Bu üçlü inceleme (Anne-Baba-Çocuk) ile amacımız; çocuğunuzun genomunda şu anki hastalığını aydınlatabilecek bir değişiklik varsa bunu tespit etmektir. Doğru tanı konmasının ve varsa şu anki hastalığına zemin hazırlayan etkenleri tespit etmenin çocuğunuzun tedavisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğinizin gizli tutulması için tüm önlemler alınacak, kimliğinizin deşifre edilme riski minimuma indirilecektir. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Alınan örnekler, öncelikle yurt içi gerekli olduğu zaman yurtdışında bir laboratuvarda tetkik edilecek ve üretilen veriler de aynı şekilde gerekli olduğunda yurtiçi ya da yurtdışındaki araştırmacılarla beraber analiz edilecektir.

Araştırmaya katılmak isterseniz Prof. Dr. Yasemin Alanay veya Dr. Bengisu Güner Yılmaz tarafından çocuğunuz (gerektiğinde sizler) muayene edilecek, detaylı aile ağacı çizilecek ve gerekli olduğunda fotoğraf çekilecektir.

Genetik analiz için çocuğunuzun uygun damarından 0,5 ml, sizin kolunuzdan 1 tüp (10ml) kan alınacaktır. Bazen ikinci bir tüp kan daha almak gerekli olabilir. Toplanan kanda yeterli genetik materyal elde edilemediği durumda ya da farklı bir metotla çalışılma gerekliliğinde toplanan kandan hücre çoğaltması yoluna gidilebilir. Bu işlem “hücre kültürü” olarak adlandırılır ve zorunlu kalınan durumlarda bu yolla hücreleriniz kısa süreli olarak çoğaltılarak analizlere devam edilebilir.

Kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir.

Kişiye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. Örneğin genetik testte biyolojik anne ve babayı belirlemek mümkündür. O nedenle, araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz. Araştırma sonucunda kendinizde bu hastalık görülmesi bile hastalığa yol açabilecek genleri taşıdığınızı ve çocuğunuza kalıtmış olduğunuz ortaya çıkabilir. Bu bilgileri herhangi bir ücret talep etmeden size bildirebiliriz. Bilgi edinmek istemiyor iseniz lütfen aşağıda buna uygun seçimi yapınız.

Bu risklere ek olarak örneğinizde tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması da gerekli olabilir. Bu analiz sonucunda çocuğunuz/ailenizde şu anki durumu açıklayan hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride bu tarz hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi edinilebilir. Buna ek olarak bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığımız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı henüz klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir. Bu nedenle çalışmada klinik önemi olduğu kesinlik kazanmış olan bilgileri herhangi bir ücret talep etmeksizin size iletebiliriz.

Sizlerden ve çocuğunuzdan alınan örneğin Acıbadem Üniversitesi(ACU) Biyobanka Birimi’nde biyobankalanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka genetik araştırmalarda kullanılabilir. Biyobanka onam formunu imzalayarak buna onam vermiş olacaksınız. Biyobanka onam formunu imzalamazsanız yalnızca bu çalışma için onam vermiş olacaksınız.

Siz ve çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Siz ve çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarıyla paylaşılmayacaktır.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde, istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmaya karar verirseniz araştırmacılar Prof. Dr. Yasemin Alanay veya Dr. Bengisu Güner Yılmaz ile iletişime geçerek bildirmeniz yeterli olacaktır. Katılmak istemediğinizde ya da ileride çalışmadan herhangi bir nedenle ayrıldığınızda şu anda sürdürülen ya da gelecekte yapılacak tedavi işlemleri bundan etkilenmeyecektir.

Katılımcı Adına Anne ve Babasının Beyanı

Prof. Dr. Yasemin Alanay tarafından “Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” başlıklı genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi.

Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve çocuğumun tıbbi bilgileriyle ilgili gizliliğin sağlanması konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma ile ilgili sorularım için Prof. Dr. Yasemin Alanay - 0532-5115037 ve Dr. Bengisu Güner Yılmaz - 0532-6681663 ile temas edebileceğim bana bildirildi.

İstediğim zaman çocuğumu araştırmadan çekebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, araştırmaya katılmadan veya katıldıktan sonra çocuğum adına araştırmadan çekildiğim durumda çocuğumun tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile çocuğumun katılmasına olurum vardır.

Katılımcı Adı Soyadı Doğum Tarihi

Anne Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

Baba Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

Tanık Adı Soyadı Doğum Tarihi Adres/Tel İmza

Hekimin Adı Soyadı :

İmza :

Görüşme tarih ve saati:

Bu çalışmada elde edilen ve çocuğun şu anki kliniğiyle ilgili olmayan bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ().

Öğrenmek istemiyorum ()

Katılımcı Beyanı

Prof. Dr. Yasemin Alanay tarafından “Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” başlıklı genetik araştırma hakkında bana bilgi verildi.

Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanması konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma ile ilgili sorularım için Prof. Dr. Yasemin Alanay - 0532-5115037 ve Dr. Bengisu Güner Yılmaz - 0532-6681663 ile temas edebileceğim bana bildirildi.

İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, araştırmaya katılmamam veya katıldıktan sonra araştırmadan çekildiğim durumda çocuğumun tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile katılmaya olurum vardır.

Katılımcı	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza
-----------	------------	--------------	-----------	------

Tanık	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza
-------	------------	--------------	-----------	------

Hekimin Adı Soyadı :

İmza :

Görüşme tarih ve saati:

Bu çalışmada elde edilecek kendim ile ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ().

Öğrenmek istemiyorum ()

Ek-4. Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi Aydınlatılmış Onam Formu

Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi Katılımcı Bilgi Formu ve Bilgilendirilmiş Onam Formu

Sayın Katılımcı,

Sizi **Acıbadem Üniversitesi (ACU) Biyobanka Birimi** için gönüllü katılımcı olmaya davet ediyoruz. ACU Biyobanka birimine biyolojik numunenizi/verinizi bağışlamaya karar vermeden ve onam formunu imzalamadan önce okumanız gerekmektedir, açık olmayan yerler ya da terimler bigilendiren araştırmacı tarafından açıklanabilir. Bu belge, anlamadığınız bilgiler veya kelimeler içerirse lütfen bize sorun.

Numunelerinizin ve/veya verilerinizin uzun vadede yürütülebilecek ancak henüz belirlenmeyen araştırmalarda size tekrar başvuru gerektirmeyecek şekilde kullanılabilmesi için sizden **geniş onam** istenmektedir. Bu, numune ve/veya verilerinizin yerel etik kurul onayı olan çeşitli bilimsel araştırmalara dahil edilmesi için izin verdiğiniz anlamına gelir. **Katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Onamınızı herhangi bir zamanda sebep göstermeksizin geri çekme hakkınız vardır. Katılım için onam vermemeniz ya da onamınızı geri çekmeniz, sağlık durumunuz ya da mevcut tedavinizle ilgili hiçbir dezavantaj oluşturmayacak ve tedavi süreciniz devam edecektir. Onamınızı geri çekmeniz durumunda numuneleriniz ve/veya verileriniz imha edilecek veya geri dönülemez bir şekilde anonim hale getirilecektir.**

1. Çalışmanın kapsamı ve amaçları

İnsana ait numunelerin (doku, kan ve vücut sıvıları vb.) ve/veya verilerin tıbbi kayıtlarla birlikte bilimsel olarak incelenmesi; hastalıkların nedenlerinin ve seyrinin daha iyi anlaşılması, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, bu hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için en önemli gereksinimlerden biridir. Numunelerin analizi için kullanılan tüm yöntemler, insan vücudundaki

ve hücrelerindeki çeşitli kimyasal ve biyolojik süreçleri araştırmak ve daha iyi anlamak için kullanılan bilimsel tekniklerdir. Bu amaçla, insan numunelerinden hücreler ve proteinler gibi bileşenler izole edilir ve çeşitli yöntemlerle incelenir. Bu tür çalışmalar, ancak katılımcı olarak tıbbi numunelerinizi ve verilerinizi bu amaçla sağlamayı kabul etmeniz halinde mümkündür. Biyobankalar, hücre, doku, DNA/RNA, serum, plazma, idrar gibi biyolojik örnek tanımına giren tüm numunelerin arşivlendiği ve bu numuneler ile ilgili bilgilerin veri tabanlarında gelecekte yürütülebilecek bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere uzun süreli korunduğu alt yapılardır.

Yürütücü kurum ve araştırmacılar

Acıbadem Üniversitesi (ACU) Biyobanka Birimi, Acıbadem Üniversitesi bünyesinde araştırma için numune ve verilerin saklanması ve sağlanması üstlenen bir hizmet birimidir. ACU Biyobanka Birimi Acıbadem Üniversitesi tarafından kâr amacı olmaksızın desteklenir ve finanse edilir. Biyobanka, numune ve/veya verilerin arşivlenmesi sürecini yasal ve etik gerekliliklere uygun şekilde yapmakla yükümlüdür. Herhangi bir nedenle iletişime geçmeniz gerekirse biobank@acibadem.edu.tr adresine e-posta gönderebilir ya da Acıbadem Üniversitesi, Kerem Aydınlar Kampüsü, Biyobanka Birimi, İçerenköy, Kayışdağı Cd. No:32, 34684 Ataşehir/İstanbul adresine yazabilirsiniz.

2. Katılım neleri içerir?

Onamınızla, muayene veya tedavi için ziyaretinizin bir parçası olarak alınan tıbbi numunelerinizi ve/veya verilerinizi ACU Biyobanka Birimi'nde arşivlememize izin veriyorsunuz. Bu kapsamda numuneleriniz ve/veya verileriniz, **süresiz**, kişisel olarak tanımlanamayacak şekilde kodlanarak bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere saklanacaktır. Katılımcı olmayı kabul ederseniz kolunuzdan 1 tüp (10 ml) kan alınacaktır. Bazen ikinci bir tüp kan daha almak gerekebilir. Ayrıca bazı durumlarda yanak içinden sürüntü ya da tükürük numunesinden de yararlanabiliriz. Bunlar dışında size tanı konulması ya da tedaviniz için alınan fakat sonradan ihtiyaç duyulmayan doku örnekleri ve/veya vücut sıvıları da saklanabilir. Bunlar bir ameliyat ya da biyopsi esnasında alınmış olabilirler. Gerekli görüldüğünde diğer aile üyelerinden de numune talep edilebilir.

3. Gizlilik, mahremiyet ve güvenlik

Numuneleriniz ACU Biyobanka Birimi'nde, fiziksel mekân ve alt yapı açısından güvenlik sistemleri ile korunaklı, sadece yetkili personelin erişimine izin verilen laboratuvarlarda işlenecek; klima, jeneratör ve kesintisiz güç kaynağı ile korunan uygun sıcaklık koşullarındaki dolaplarda saklanacaktır.

Dosyanızdaki bilgiler, yaşamınız hakkında ve bu çalışma sırasında yapılan muayene ve prosedürlerden elde edilen test sonuçlarına ek olarak tıbbi durumunuz ve geçmişinizle ilgili bilgileri içerebilir. Dosyanız; adınız, cinsiyetiniz, doğum tarihiniz ve etnik kökeniniz gibi bilgileri de içerebilir. Hakkınızda toplanan tüm bilgiler gizli kalacaktır. Numuneleriniz ve/veya verileriniz ACU Biyobanka Birimi'nde **kodlanmış bir şekilde** (kimliksizleştirilerek) saklanır. Kodlanmış bilgileri kimliğinizle ilişkilendiren bir liste, belirli durumlarda yeniden kimliğinizi belirlememize olanak sağlamak için şifrelenerek tutulacaktır. Size özel olarak oluşturulan kod, farklı kaynaklardan gelen bilgileri size bağlamamızı sağlar, ancak aynı zamanda verilerinizi diğer araştırmacılara kullanması için verdiğimizde kimliğiniz gizli kalır. Kodlanmış numunelerinize ve verilerinize erişimi olan tüm kişiler gizliliğe tabidir. **Kanun veya mahkeme kararı olmadıkça bu bilgilere işverenler, sigorta şirketleri veya aile üyeleri gibi üçüncü şahıslar erişemeyecektir ve sizi tanımlayan kişisel bilgiler laboratuvar çalışmalarında kullanılmayacaktır.**

4. Numune ve/veya verilerinize erişim

Araştırma amaçlı olarak numuneleriniz ve/veya verileriniz Acıbadem Üniversitesi'nde veya diğer ulusal ve uluslararası (akademik ve kâr amacı gütmeyen) araştırma kurumları ile ilgili mevzuata uygun olarak paylaşılabilir. Gizliliğinizi korumak için, etik kurul onayı olan araştırmalar yalnızca kodlanmış verilerinize ve numunelerinize erişebilir. Bu çalışmalar her türlü biyolojik, genetik ya da epidemiyolojik araştırma ve çalışmalar olabileceği gibi şu an öngörülemeyen diğer tıbbi ve bilimsel araştırmalar da olabilir. Bu kapsamda, Biyobanka'nın destek vereceği her çalışma, biyobanka amacına uyup uymadığını ve diğer gereksinimleri karşılaması açısından bilimsel danışma kurulu ve etik izlem sorumlusu tarafından gözden geçirilip onaylanacaktır. Araştırmacılar, numune ve/veya verilere erişimlerini kontrol eden

anlaşmalar imzalamak zorundadırlar. Araştırmacıların, numune ve/veya verileri başka birine ifşa etmelerine, aktarmalarına veya üzerinde anlaşılan amaçlar dışında kullanmalarına izin verilmemektedir. Araştırmacılar, numunelerinizden ve/veya verilerinizden sizi yeniden tanımlamaya çalışmayacaklarını beyan etmekle ve katılımcıların herhangi bir şekilde yeniden kimlik tespitini derhal biyobankaya bildirmekle yükümlüdürler.

Araştırma sonuçları bilimsel dergilerde yayınlanabilir, bilimsel toplantılarda veya öğretim amacıyla diğer kişilerle paylaşılabilir ve ayrıca Acıbadem Üniversitesi ya da araştırmayı yürüten kurumlar tarafından bilimsel veya ticari ürün geliştirme amacı ile kullanılabilir. Bu süreçlerin tamamında kimliğiniz gizli tutulacaktır.

5. Numunelerinizin ve/veya verilerinizin saklanması

Numuneleriniz/verileriniz, **Acıbadem Üniversitesi, Kerem Aydınlar Kampüsü, Biyobanka Birimi, İçerenköy, Kayışdağı Cd. No:32, 34684 Ataşehir/İstanbul adresindeki ACU Biyobanka Birimi'nde saklanacaktır.** Adınız, doğum tarihiniz ve kimlik bilgileriniz gibi kişisel tanımlayıcılar numunelerden ve kayıtlardan kaldırılacak ve numune ve/veya verilerinize özgün kodlar atanacaktır. Yetkisiz kullanımı önlemek için; sıkı erişim kontrolleri, bilgisayar güvenliği ve veri şifreleme teknikleri, ve gizlilik anlaşmaları yapılmış eğitimli personeller kullanılacaktır. Numune ve/veya verileriniz siz onamınızı geri çekmediğiniz sürece **süresiz** olarak saklanacaktır.

6. Çalışma riskleri

Kan alınırken iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişmesi riskleri olabilir. Yanak içinden sürüntü alınması halinde çok düşük bir ihtimalle de olsa sürüntü yerinde zedelenme ya da enfeksiyon görülebilir. Bu numuneler dışında geçireceğiniz ameliyat ya da biyopsi uygulamalarından elde edilip saklanabilecek numuneler ile ilgili riskler, uygulamaları yapan hekiminiz tarafından size iletilecektir.

Bu risklere ek olarak biyolojik numune(ler)iniz tüm genom bilgilerinizin elde edileceği geniş ölçekli bir analiz yapılması için kullanılabilir. Bu analiz sonucunda çocuğunuz/ailenizdeki bu hastalık dışında başka hastalıklar için taşıyıcı olduğunuz ya da ileride farklı hastalıkları geliştirebileceğiniz bilgisi edinilebilir. Buna ek olarak bazı hastalıklara yatkınlık yaratan genom değişikliklerini de taşıdığımız saptanabilir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı henüz klinik önemi ispatlanmamış araştırma düzeyinde olan bilgilerdir. Diğer bilgiler kimlik bilgileriniz ile ilişkilendirilmeden veri bankalarına eklenerek araştırmacıların kullanımına açılabilir.

Araştırma projeleri kapsamında kullanılan ya da üretilen her verinin toplanması, kaydı ve iletiminde kimliğinizin tespitine yönelik bir geri takip riski ortaya çıkmaktadır. Sizin genetik bilgilerinizden yola çıkarak bazı durumlarda akrabalarınızın özellikleri de tahmin edilebilmektedir. ACU Biyobanka Birimi **Kişisel Verileri Korunma Kurumu (KVKK), Veri Sorumluları Sicil Bilgi Sistemi'ne (VERBİS)** kayıtlıdır. Bu kapsamda kişisel verilerinizin rızanız dışı üçüncü kişilerle paylaşılmaması için geniş koruma önlemleri alınmaktadır. Ancak tüm bu önlemlere rağmen verilerinizin yetkisiz kişilerin eline geçmesi durumunda ya da kişisel bilgilerin gizlenmesine rağmen kimliğinizin geriye dönük tespiti halinde, verilerin size veya akrabalarınıza yönelik ayrımcı ya da başka bir şekilde zarar verici anlamda kullanımı önlenemeyebilir.

Araştırma sonuçları ve tesadüfi bulgular

Biyobanka birimi aracılığıyla biyolojik numune ya da verinizin kullanıldığı araştırmalarda sağlığınız için önemi yüksek bir sonucun ortaya çıkabilir. Bu sonuçlar tedavi ya da hastalığın önlenmesi ile ilişkili olabilir. Böylesi bir durumda doktorunuzun sizinle irtibata geçip geçmemesine sizin karar vermeniz gerekmektedir. Bunun için aşağıda (Katılımcı Beyanı bölümü) onam tercihiniz sorulmaktadır.

Ayrıca, araştırma sırasında keşfedilmelerine rağmen, çalışma hedeflerinin dışında olan. tesadüfi bulgular da elde edilebilir. Bu bulgular, sağlık veya üremeye ilgili potansiyel sonuçlar taşıyabilirler. Bunun ötesinde sağlığınız için önemli olabilecek ve sizi bunlar hakkında bilgilendirmek isteyeceğimiz başka analiz sonuçları oluşabilir. Bu durumda sizinle iletişime geçilip geçilmeyeceğine onam formunda (Katılımcı Beyanı bölümü) sizin karar vermeniz beklenmektedir.

7. Yeniden iletişim

Bilgilerinizi güncellemek, ek örnekler almak ya da araştırmacılar tarafından yeniden değerlendirme yapmak için sizinle iletişim kurulması gerekebilir. Buna izin verip vermemeniz onamınıza tabidir (Katılımcı Beyanı bölümü).

8. Potansiyel faydalar

Katılımınız, bilimsel bilginin ilerlemesine katkıda bulunacak ve gelecek nesillere yardımcı olacaktır, çünkü katılımınızın, halk sağlığını etkileyen genetik ve genetik olmayan unsurlar hakkındaki anlayışımızı geliştirmesi, bilgi birikimine katkıda bulunması beklenmektedir.

9. Geri ödeme, masraflar ve olası ticarileşme

Bu araştırmaya katılmak için sizden bir ücret talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Verilerinizin ve/veya numunelerinizin kullanılması, bir gün tıbbi veya genetik bir testin veya ürünün ticarileşmesine yol açabilir. Bu, bir üniversite, hastane ya da şirket tarafından gerçekleştirilebilir. Bu ticarileştirmeden herhangi bir kişisel mali avantaj elde etmeyeceksiniz.

10. Onamın geri çekilmesi

Onamınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Şimdi katılmayı seçerseniz, daha sonra fikrinizi değiştirebilir ve onamınızı geri çekebilirsiniz. Onamı geri çektiğinizi bildirmek için iletişim bilgileri verilen Prof. Dr. Uğur Özbek ve/veya ACU Biyobanka Birimi ile iletişime geçebilirsiniz. Onamınızı geri çekmeniz durumunda numuneleriniz ve/veya verileriniz imha edilecektir. Onamınızı geri çekmenizden önce elde edilen araştırma sonuçları yok edilemez veya kaldırılamaz. Onamınızı geri çekmeniz halinde, bu talebinizin bir kaydı olarak yalnızca imzalı onam formunuz ve geri çekildiğinizi onaylayan mektubun bir kopyası tutulacaktır. Böyle bir geri çekme, hakkınızdaki bilgilerin daha fazla araştırma ve analize katkıda bulunmasını engelleyecektir.

11. Sorularınız ve endişeleriniz

Herhangi bir sorunuz veya endişeniz ile ilgili olarak, Acıbadem Üniversitesi, Kerem Aydınlar Kampüsü, Biyobanka Birimi, İçerenköy, Kayışdağı Cd. No:32, 34684 Ataşehir/İstanbul adresinden veya biobank@acibadem.edu.tr adresinden posta/e-posta yoluyla bilgi alabilirsiniz. Tüm soru ve yorumlarınız mümkün olan en kısa sürede cevaplandırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı düşündüğünüz için teşekkür ederiz!

KATILIMCI BEYANI

Bu onam formunu imzalayarak Acıbadem Üniversitesi (ACU) Biyobanka Birimi'ne katılmayı kabul ederim ve şunları beyan ederim:

- Katılımcı Bilgi Formu'nu okudum ve anladım.
- Katılımımın riskleri ve faydaları bana açıklanmıştır.
- Katılımımın gönüllü olduğunu anlıyorum. Herhangi bir sebep göstermeksizin istediğim zaman geri çekilmekte özgürüm. Bu, ACU Biyobanka Birimi ile iletişime geçilerek yapılabilir.
- Verilerim ve numunelerim kullanılarak geliştirilen bir testin veya ürünün ticarileştirilmesinden herhangi bir kişisel maddi menfaat elde etmeyeceğimi anlıyorum.
- Araştırmacıların yalnızca kodlanmış numune ve/veya verilerime erişebileceğini ve erişimin etik onay ve gözetime tabi olduğunu anlıyorum.
- Genel araştırma sonuçlarının, katılımcılara, araştırmacılara ve ilgilenebilecek diğer kişilere web sitesi, haber bülteni, bilimsel dergi ve toplantılar gibi formatlar aracılığıyla verileri daha kolay erişilebilir kılmak ve tıbbi gelişmeleri teşvik etmek için sunulacağını anlıyorum.
- **Verilerimin ve numunelerimin Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi'nde süresiz saklanmasına izin veriyorum.**
-

Sonuçların geri bildirilmesi

a) Araştırmadan elde edilecek sağlığıma etkisi olabilecek sonuçların tarafıma bildirilmesini istiyorum

Evet

Hayır

b) Araştırma hedeflerinde olmayan ancak tesadüfi olarak elde edilebilecek ve sağlığıma etki edebilecek bulguların tarafıma bildirilmesini istiyorum.

Evet

Hayır

Yeniden iletişim

- Verilerimin (anketler veya fiziksel önlemler) güncellenmesi veya ek veriler/numuneler sağlanması için ACU Biyobanka Birimi tarafından tekrar iletişime geçilmesini kabul ediyorum.

EVET

HAYIR

- Diğer araştırmacılar tarafından yürütülen ve ek fiziksel değerlendirmeler, testler, sorular veya numuneler gerektirebilecek yeni araştırma projelerine katılmak için ACU Biyobanka Birimi tarafından tekrar iletişime geçilmesini kabul ediyorum.

EVET

HAYIR

Katılımcı İsmi (Gerekli durumlarda yasal velisi):

Tarih:

İmza:

İletişim:

Numune/Verilerin paylaşılması

- Numune/veriilerimin bilimsel araştırmalarda kullanılması için etik kurul onamı almış araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum

EVET

HAYIR

Yapılacak araştırmalardan elde edilebilecek kapsamlı genetik verilerimin diğer araştırmalarda da kullanılabilmesi için veri tabanlarında (örn. dbGAP, ANVIL, Phenomecentral, UDNI, vb.) paylaşılmasına izin veriyorum

Sadece ulusal

Ulusal ve uluslararası

Hayır

ARAŞTIRMACI ONAYI

Katılım Bilgilendirme Formu ve Bilgilendirilmiş Onam Formu da dahil olmak üzere Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi'ni katılımcıya anlattım. Herhangi bir soru cevaplandı. Katılımın gönüllü olduğunu açıkladım.

Araştırmacı adı:

Tarih:

İmza:

KATILIMCI BİLGİLERİ

Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi'ne katılmayı kabul ediyorum ve imzaladıktan sonra Katılımcı Bilgi Formu ve Bilgilendirilmiş Onam Formu'nun bir kopyasını alacağım.

Katılımcı İsmi (Gerekli durumlarda yasal velisi):

Tarih:

İmza:

İletişim:

Katılımlınız için teşekkür ederiz! Daha fazla bilgi için lütfen iletişime geçiniz:

Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi

Adres: Acıbadem Üniversitesi, Kerem Aydınlar Kampüsü, Biyobanka Birimi, İçerenköy,

Kayışdağı Cd. No:32, 34684 Ataşehir/İstanbul

Telefon: +90 216 500 4360

E-mail: biobank@acibadem.edu.tr

Ek-5. Çalışma Ekibindeki Doktor Tarafından Doldurulacak Hasta Bilgi Formu

“Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ/ÇYBÜ) Hızla Kötüleşen Kritik Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Hızlı Yeni Nesil Dizileme ile Genetik Tanı” Başlıklı Çalışma Hasta Bilgi Formu

Merkez	
Sorumlu Hekim	
Çalışmaya Dahil Edilme Tarihi	
Çalışma Katılımcı No	
Biyobanka No	

Hasta Adı Soyadı	
Doğum Tarihi	
Protokol No	
Baba Adı	
Anne Adı	
İletişim Numarası	
E-mail	
Yatış Tarihi	
Yatış Tanısı(ları)	

Şikayet	
Öykü	
Özgeçmiş	<p>Annenin gebelikteki yaşı: Annenin GPYA sayısı: Doğum haftası: Doğum kilosu: Doğumda baş çevresi: Doğum şekli: Gebelik boyunca yaşanan sorunlar: Doğum sonrası YBÜ yatışı: Yenidoğan işitme testi: Emme/Beslenmesi: Bilinen Hastalık: Varsa tanı zamanı: Düzenli kullandığı ilaçlar: Ameliyat: Gelişim basamaklarının değerlendirilmesi: Kaba motor: İnce motor: Konuşma: Sosyal:</p>
Soygeçmiş (Pedigri çiziniz.)	Akrabalık varsa derecesi:

Muayene	
Genel durumu Vital Bulguları KTA Saturasyon Tansiyon Solunum Desteği Beslenme Antropometri Boy VA Baş Çevresi Kulaç Boyu Dismorfik Bulgular	
Solunum Sistemi	
Kardiyovasküler Sistem	
Gastrointestinal Sistem	
Genitoüriner Sistem	
Nörolojik Sistem	
Ekstremler	

Tetkikler	
Laboratuvar <i>(Anormal sonuçları belirtiniz.)</i>	
Görüntüleme: <i>(Yapılan tüm görüntülemeleri belirtiniz.)</i>	

Uygulanan Tedaviler

Konsültasyonlar	
Aile Görüşme Tarihi	
Görüşme Notu	

Ek-6. Örnek Pozitif Sonuç Teknik Raporu

15/02/2023

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ (ACURARE)
MOLEKÜLER GENETİK
TEKNİK RAPORU

Adı ve Soyadı:	XXXXXXXXXXXXXX
Doğum Tarihi:	XXXXXXXXXX
ACU Biyobanka No:	23-07
Klinik Ön Tanı:	Geleofizik displazi
Gönderen Doktor:	Prof. Dr. Yasemin Alanay
Yapılan Analiz:	Tüm Genom Dizileme (WGS) TRIO Analizi
Dizilemenin Yapıldığı Merkez:	SZA Omics Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarları
Veri Tipi:	VCF



POZİTİF SONUÇ

SONUÇ

Özet Tablo:

	Gen Adı	Varyant ve Koordinatları	Zigosite	Varyant Tipi ve Klasifikasyon	OMIM Fenotipi
1.	<i>FBNI</i>	hg38 NM_000138.5 chr15:48463210T>C c.5096A>G p.Tyr1699Cys	<i>de-novo</i> heterozigot	Missense Patojenik [PS2, PM1, PM2, PP3, PP5]	GELEOPHYSIC DYSPLASIA 2 (#614185) Otozomal Dominant

Varyant Değerlendirme:

Xxxxx ve ebeveynlerine ait SZA Omics Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarları tarafından yapılan TRIO WGS dizileme ve veri işleme sürecine sonucunda elde edilen VCF datasının analizi sonrası klinik bulgularla ilişkili *FBNI* (NM_000138.5) c.5096A>G,p.Tyr1699Cys missense varyantı vakada *de-novo* heterozigot olarak tespit edilmiştir.

FBNI (NM_000138.5) c.5096A>G, p.Tyr1699Cys varyantının trio WGS analizi ile ebeveynlerden aktarılmadığı konfirme edilmiştir (PS2). Varyant, benign varyasyon olmaksızın korunmuş ve kritik bir fonksiyonel alandadır (PM1). Varyant toplumsal veri bankalarında (GME, 1000G, gnomAD, Turkish Variome, Iranome) bildirilmemiştir (PM2). In-siliko patojenite tahmin

algoritmalarının çoğu (CADD, GERP, MutationTaster, MutPred, REVEL, SIFT, DANN, FATHMM, MetaRNN) varyantın patojenik etkisinin olduğunu göstermektedir (PP3). Varyant, ClinVar ve Pubmed veri tabanlarında GELEOPHYSIC DYSPLASIA 2 (#614185) fenotipi ile ilgili patojenik olarak bildirilmiştir (PP5) (PMID: 21683322). Bu bilgiler ışığında, hastanın klinik bulguları da göz önünde bulundurularak varyant **patojenik** olarak sınıflandırılmaktadır.

FBNI genindeki monoallelik varyantlar ‘GELEOPHYSIC DYSPLASIA 2 (#614185)’ fenotipi ile ilişkilendirilmektedir. (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 06/01/2023. World Wide Web URL: <https://omim.org/>).

Sonuçlar, vakayı yönlendiren klinisyenin katılımı ile *ACURARE Analiz Konseyi*’nde tartışılmıştır.

****Bu sonuçlar sürmekte olan araştırma projesi kapsamında elde edilmiş olup, tanı amacı ile kullanılamaz. Bu teknik rapor izinsiz kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve değiştirilemez.**

Metodoloji:

Bu veri, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde (ACURARE) Gennext (by Geniva) platformu kullanılarak filtrelenmiştir. Gerçekleştirilen varyant analizinde gnomAD, IKGnome ve Great Middle Eastern Project (GME) veri tabanlarında minör allel frekansı (MAF) %1’den az olan tüm varyantlara ek olarak; HGMD ve ClinVar’da bildirilmiş hastalığa neden olan tüm varyantlar dikkate alınmıştır. Varyant değerlendirmesinde, kodlayan bölgelere odaklanılarak varyantlar önceliklendirilmiş olup, ekzonları çevreleyen +/- 20 intronik baz bölgeleri de dikkate alınmıştır. Gerçekleştirilen analiz aynı zamanda, fenotiple ilişkili olduğu bilinen aday genler için genin tamamına ya da otozomal resesif kalıtım modelinde daha önce bildirilen ikinci bir varyantı araştırmaya yöneliktir. Varyant filtreleme tüm kalıtım modelleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlanan tüm varyantlar, sağlanan aile öyküsü ve klinik bilgiler göz önünde bulundurularak patojenite ve nedensellik açısından değerlendirilmiş ve ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu kapsamda “benign” ve “likely benign” varyantlar dışında hastanın fenotipiyle ilgili tüm varyantlar raporlanmıştır.

Referanslar:

1. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D1038-D43.
2. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74.
3. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-5.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
5. Scott EM, Halees A, Itan Y, Spencer EG, He Y, Azab MA, et al. Characterization of Greater Middle Eastern genetic variation for enhanced disease gene discovery. *Nat Genet.* 2016;48(9):1071-6.
6. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017;136(6):665-77.

Ek-7. Örnek Negatif Sonuç Teknik Raporu

14/03/2023

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
NADİR HASTALIKLAR VE YETİM İLAÇLAR UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ (ACURARE)
MOLEKÜLER GENETİK
TEKNİK RAPORU

Adı ve Soyadı:	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
Doğum Tarihi:	25.01.2023
ACU Biyobanka No:	23-52
Klinik Ön Tanı:	Siyanotik konjenital kalp hastalığı, mikrooftalmi
Gönderen Doktor:	Prof. Dr. Yasemin Alanay
Yapılan Analiz:	Tüm Genom Dizileme (WGS) TRIO Analizi
Dizilemenin Yapıldığı Merkez:	SZA Omics Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarları
Veri Tipi:	VCF



NEGATİF SONUÇ

SONUÇ

XXXXXXXXXX'nin SZA Omics Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarları tarafından yapılan WGS – Trio verisinin analizi sonucunda bildirilen klinik bulgularla ilişkili herhangi bir varyant saptanmamıştır.

Negatif sonuç alınması veya klinik ile ilişkili varyant raporlanmaması durumunda, raporlama tarihinden 12 ay sonra güncellenen bilgiler ve yeniden klinik değerlendirme ile tekrar analiz önerilir.

Sonuçlar, veriyi yönlendiren klinisyenin katılımı ile *ACURARE Yeniden Analiz Konseyi*'nde tartışılmıştır.

****Bu sonuçlar halen sürmekte olan araştırma projesi kapsamında elde edilmiş olup, tanı amacı ile kullanılamaz. Bu teknik rapor izinsiz kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve değiştirilemez.**