



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM,
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU HASTALARIN
KLİNİK VE İMMUNOFENOTİPİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gözde ÖZKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM,
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU HASTALARIN
KLİNİK VE İMMUNOFENOTİPİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gözde ÖZKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr Caner AYTEKİN**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında engin tecrübe ve bilgisi ile yanımda olan, mükemmel bir hoca olmasının yanı sıra insani ve ahlaki yönüyle de örnek aldığım çok sevdiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Caner AYTEKİN'e, uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere katkıda bulunan ve her zaman yardımcı olan eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. Saliha ŞENEL'e, çalışmamızda yer alan hastaların tanı ve takiplerinde büyük emeği olan yenidoğan ve pediatrik kardiyoloji bölümlerimizdeki değerli hekimlere, tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve değerli uzmanlara,

Tezimin teknik kısmında yardıma koşan Dr. Betül ÖZTÜRK, Dr. Aysun TEKELİ ve sürpriz kahraman Dr. Ayşe KAMAN'a,

Çalışmaya başladığım ilk günden bugüne mutluluğumda, üzüntümde, yorgunluğumda yanımda olan ve her zaman yanımda olacaklarını bildiğim, 'iyi ki onlar' dedirten canım eşkıdemlerime, gece gündüz birlikte çalıştığım ve güzel dostluklar kurduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni en güzel şekilde yetiştiren, her türlü destekleri ile hep yanımda olan biricik aileme,

Hayatımı güzelleştiren, tüm zorlukları beraber aştığımız, hayattaki en büyük şansım, eşim Can ÖZKAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde ÖZKAN

ANKARA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR DİZİNİ	3
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	4
TABLolar LİSTESİ.....	5
ÖZET	6
ABSTRACT	8
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER.....	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKÇA.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	64
EKLER	65

KISALTMALAR DİZİNİ

ASD:	Atriyal Septal Defekt
ASYE:	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
CATCH 22:	Cardiac defects, Abnormal facial features, Thymic hypoplasia, Cleft palate, and Hypocalcemia
COMT:	Catechol-O-Metyltransferase
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DGS:	DiGeorge Sendromu
DS:	Delesyon Sendromu
DKM:	Dilate Kardiyomyopati
FISH:	Fluoresan in situ Hibridizasyon
IVIG:	İntravenöz İmmünglobulin
KKH:	Konjenital Kalp Hastalığı
LCR:	Low Copy Repeat
MPV:	Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volüm)
PDA:	Patent Duktus Arteriozus
PFO:	Patent Foramen Ovale
TBX1:	T-box Protein 1
TMP/SMX:	Trimetoprim/Sulfametaksazol
TOF:	Fallot Tetralojisi
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VKFS:	Velokardiyofasiyal Sendrom
VSD:	Ventriküler Septal Defekt

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 22q11.2'de LCR'lerin konumu	13
Şekil 2. Kromozom 22q11.2 bölgesine şematik bakış.....	14



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 22q11.2 delesyon sendromunda klinik özellikler	17
Tablo 2. 22q11.2 DS'da hasta izlemi	31
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri.....	35
Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri.....	36
Tablo 5. Hastaların sendromik yüz görünümü bulguları.....	36
Tablo 6. Hastaların konjenital kalp hastalığı bulguları	38
Tablo 7. Palatal anomalileri olan hastaların bulguları.....	39
Tablo 8. Hastalardaki Nörolojik-Psikiyatrik Bozukluklar.....	40
Tablo 9. Hastaların ürogenital anomalileri	40
Tablo 10. Hastalardaki Endokrin Bozukluklar	41
Tablo 11. Hastalardaki İskelet Sistemi Bozuklukları	41
Tablo 12. Otoimmün hastalığı olan olgular.....	41
Tablo 13. Hastaların immünolojik bulguları	42
Tablo 14. İmmün yetmezlikli hastaların immünolojik, enfeksiyon ve tedavi özellikleri.....	44
Tablo 15. CD3 + T Hücre Düzeyi Normal ve Düşük Olan Hastaların İmmünolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 16. Enfeksiyon geçirme durumu ile hipogamaglobulinemi ve T hücre lenfopenisi ilişkisinin değerlendirilmesi	46
Tablo 17. Hastaların trombosit ve MPV değerleri	46

ÖZET

Giriş: Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu sık görülen sendromlardan birisidir, prevalansı 1:4.000-1:6.000'dir. Konjenital kalp hastalıkları (KKH), velofaringeal anomaliler, hipoparatiroidi, kraniyofasiyal anomaliler, nöro-psikiyatrik bozukluklar ve timus gelişiminin bozulması sonucu hafiften-orta dereceye kadar olan immün yetmezlik ile karakterizedir. Bu çalışmada hastaların klinik ve immunofenotipik özellikleri, eşlik eden klinik durumların ve prognoz verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2006 - Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemiz çocuk immunoloji polikliniğine başvuran FISH analizi ile 22q11.2 delesyonu tanısı almış 31 hastaya ait dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik özellikleri, laboratuvar incelemeleri, uygulanan tedaviler ve hastaların prognozları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 31 hastanın 14'ü erkek 17'si kız idi (E/K: 14/17). Hastaların ortanca tanı yaşı 7 ay (0,5 ay-17 yıl) idi. Hastaların 19'u (%61,3) ilk iki yaşta tanı almıştı ve bu hastalarda en belirgin klinik özellikler konjenital kalp hastalığı ve yenidoğan döneminde hipokalsemi idi. Hastaların dokuzunda (%29) ebeveynler arasında akrabalık vardı ve tanı alan ebeveyn sayısı 2 (%6,5) idi. Yirmi altı hastada (%83,9) sendromik yüz görünümü, 24 hastada (%77,4) KKH, 20 hastada (%64,5) immün yetmezlik, 13 hastada (%41,9) nörolojik-psikiyatrik bozukluklar, 12 hastada (%38,7) hipokalsemi, 12 hastada (%38,7) palatal bozukluklar, 7 hastada (%22,6) ürogenital anomaliler, 4 hastada (%12,9) endokrin hastalıklar, 4 hastada (%12,9) iskelet anomalileri, 4 hastada (%12,9) otoimmün hastalıklar saptandı. Konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, hipokalsemi ve dismorfik bulguları içeren karakteristik sendrom bulguları %9,6 hastada mevcuttu. İmmün sistem incelemesinde hastaların 18'inde (%58) T hücre lenfopenisi, dört hastada (%12,9) T hücre lenfopenisi ve hipogamaglobulinemi, iki hastada (%6,4) hipogamaglobulinemi olmak üzere toplam 20 hastada (%64,5) immün yetmezlik saptandı. T hücre lenfopenisi saptanan hastaların immünglobulin düşüklüğü ile korelasyonu istatistiksel olarak incelendiğinde ise sırasıyla CD3+ CD4+ ve CD8+ T hücre düşüklüğü ile hipogamaglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0,711, p: 0,405,

p: 0,120). 12 (%38,7) hastada sık/ciddi enfeksiyon geçirme yüsü mevcuttu. Enfeksiyon geçirme durumu ile T hücre ve immünglobulinlerin ilişkisine bakıldığında enfeksiyon geçirme durumu ile CD8+ T hücre düşüklüğü arasında düşük orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r: 0,357, p: 0,049). IgG (p: 0,37), IgA (p: 0,24), IgM (p: 0,28), CD3+ T hücre (p: 0,36) ve CD4+ T hücre (p: 0,74) ile sık enfeksiyon geçirme arasında ilişki saptanmadı. Sık st solunum yolu enfeksiyonu geçirmek ile palatal bulgular ve immün yetmezlik ilişkisine bakıldığında palatal bulguların eşlik etmesi ile st solunum yolu enfeksiyonları arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p: 0,420) immün yetmezlik eşlik etmesi ile sık enfeksiyon geçirmek arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0,027). Ortalama platelet hacmi (MPV) 27 hastada (%87) yüksek saptanırken, ortalama 9,8 fL (SS±1,22; dağılım aralığı: 7,4-12,5) idi. Çalışmamızda 12 hastaya (%38,7) antibiyotik profilaksisi verilmiş, IVIG replasman tedavisi üç (%9,6) hastada uygulanmıştır.

Hastaların yedisi (%22,5) kaybedilmişir Hastaların lm nedenlerine bakıldığında ikisi (%6,4) altta yatan konjenital kalp hastalığına sekonder, beşi (%16,1) konjenital kalp hastalığı ve ciddi enfeksiyon nedeniyle hayatını yitirmiştir.

Sonuç: Hastaların klinik özellikleri, tedavileri ve prognozuna bakıldığında literatür verileri ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır. 22q11.2 delesyon sendromulu hastaların immün sistemleri ayrıntılı değerdendirilmeli, immün yetmezliğın derecesine göre uygun şekilde tedavi edilmelidir. 22q11.2 delesyon sendromunun tanısı için FISH analizinin uygulanmasından önce, MPV'nn değerdendirilmesi hasta seçimi için ucuz bir yöntem olduğu görülmektedir. Hastalar birlikte olan anomali ve hastalıklar yönünden multidisipliner olarak izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: DiGeorge Sendromu, 22q11.2 Delesyon Sendromu, MPV, İmmün Yetmezlik, Konjenital Kalp Hastalığı.

ABSTRACT

Introduction: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome is one of the common syndromes, its prevalence is 1: 4.000-1: 6.000. It is characterized by conotruncal congenital cardiac diseases, velopharyngeal findings, hypoparathyroidism, craniofacial findings, immune deficiency, and cognitive disorders. It is aimed to help clinicians in early recognition of the syndrome by sharing the immunophenotypic and clinical features of the patients and the accompanying clinical conditions.

Material and Method: The information of 31 patients, who applied to the pediatric immunology clinic between April 2006 and October 2019 and were diagnosed with 22q11.2 deletion through with the FISH analysis, was evaluated retrospectively. Clinical features, laboratory examinations, treatments, and patients' prognoses were examined.

Findings: Of the 31 patients included in the study, 14 were boys and 17 were girls (M / F: 14/17). The median age of diagnosis was 7 months (0,5 months-17 years). 19 of the patients (61.3%) were diagnosed in the first two years, and the most obvious clinical features in these patients were congenital heart disease and hypocalcemia in the infant period. 9 of the patients (29%) parents were related. We diagnosed two parents(6,5) with 22q11.2 delsyon syndrome. In patients syndromic facial appearance in 24 patients (83,9%), congenital cardiac diseases in 24 patients (77,4%), immune deficiency in 20 patients (64,5%), neurological-psychiatric disorders in 13 patients (41,9%), hypocalcemia in 12 patients (38,7%), 12 patients (38,7%) palatal disorders, 7 patients (22,6%) urogenital anomalies, endocrine diseases in 4 patients (12,9%), skeletal anomalies in 4 patients (12,9%) and autoimmune diseases in 4 patients (12,9%) are observed. . Characteristic syndrome findings including congenital heart disease, immunodeficiency, hypocalcemia and dysmorphic findings were present in 9,6% of patients. In immune system examination 18 patiens (45,1%) T cell lymphopenia, 4 patients (12,9%) T cell lymphopenia and hipogamaglobulinemi, 2 patients (6,4%) hipogamaglobulinemi, totally 20 patients (64,5%) immun deficiency has been detected. When the correlation of patients with T cell lymphopenia with immunoglobulin abortion was examined statistically, there was no significant relationship between CD3 + CD4 +

and CD8 + T cell abortion and hypogammaglobulinemia, respectively (p: 0.711, p: 0.405, p: 0.120). 12 (38,7%) of the patients had a history of frequent/serious infections. As for the relationship between infection status and T cell and immunoglobulins, a low to medium positive correlation was found between infection status and CD8 + T cell abortion (r: 0.357, p: 0.049). Relationship between IgG (p: 0.37), IgA (p: 0.24), IgM (p: 0.28), CD3+ T cell (p: 0.36) and CD4+ T cell (p: 0.74) and frequent infections was not detected. As for the relationship between frequent upper respiratory tract infection and palatal findings and immune deficiency, while no significant relationship was found between the accompanying palatal findings and upper respiratory tract infections (p: 0.420), there was a significant relationship between accompanying immune deficiency and frequent infections (p: 0.027). The mean platelet volume (MPV) was found to be high in 27 patients (87%), while the mean was 9.8 fL (SS $\pm$ 1.22; range of distribution: 7.4-12.5). In our study 12(38,7%) of the patients have been applied antibiotic prophylaxis, IVIG replation treatment has been applied to three (9,6%) of the patients.

Seven (22,5%) of patients died Considering the ultimate causes of death, two patients (6,4%) died secondary to underlying congenital heart disease, five paients (16,1%) died due to congenital heart disease and serious infection.

Conclusion: Considering the clinical features, treatments, and prognosis of the patients, results consistent with the literature data were detected. Immune systems of patients with 22q11.2 deletion syndrome should be evaluated in detail and treated according to the degree of immune deficiency. Before the application of FISH analysis for the diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome, evaluation of MPV appears to be an inexpensive method for patient selection. Patients should be monitored multidisciplinary in terms of concomitant anomaly and diseases.

Key Words: DiGeorge Syndrome, 22q11.2 Deletion Syndrome, MPV, Immune Deficiency, Congenital Heart Disease.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yirmi ikinci kromozomun uzun kolunun delesyonu sonucu oluşan 22q11.2 delesyonu toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromlarından birisi olup yaygınlığı 1/4.000-6.000 olarak bilinmektedir. Çok çeşitli klinik bulguları olmakla birlikte en önemli klinik bulguları konjenital kalp hastalığı (özellikle konotrunkal anomaliler), karakteristik yüz görünümü, damak anomalileri, immün yetmezlik, kognitif ve davranışsal bozukluklardır. Kesin klinik tanı kriterleri mevcut değildir, kesin tanı moleküler çalışma yöntemleri ile konulmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan genetik tanı yöntemi floresan in situ hibridizasyondur (FISH) [1].

Hüморal ve hücrel immün sistem incelemesi sonucunda hastaların %75–80’inde T hücre sayısında düşüklük bildirilmektedir. Hafif düzeydeki T hücre sayısındaki düşüklük, bu hastaların sık enfeksiyon, özellikle viral enfeksiyon geçirmelerine ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığına neden olmaktadır [2].

Türkiye’deki literatür verilerinde kromozom 22q11.2 delesyonu sendromu tanısı ile izlenen hastaların tipik klinik bulgularının tanımlanması ve immünolojik açıdan değerlendirilmesini kapsayan bizim çalışmamızdaki hasta büyüklüğünde çalışma yoktur. Elde edeceğimiz verilerin literatüre katkıda bulunması, hastalığın erken tanımlanmasına ve izlemine yardımcı olunması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMU TANIMI

Kromozom 22q11.2 sendromu insanlarda en sık görülen mikrodelesyon sendromu olup 22.kromozomun uzun kolunun 11.2 bölgesindeki delesyon sonucunda meydana gelmektedir. Daha yaygın kullanımı olan DiGeorge Sendromu (DGS) isimlendirilmesi ile bilinen hastalık; örtüşen fenotipik özellikleri açısından Shprintzen sendromu (Velokardiyofasiyal sendrom-VKFS), CATCH22, Cayler kardiyofasiyal sendrom, Otozomal Dominant Opitz G/BBB Sendromu ve konotrunkal anomali yüz sendromları ile birlikte 22q11.2 delesyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Ortak temele dayandığı tespit edilen bu sendromların hepsi günümüzde tek çatı altında 22q11.2 delesyon sendromu olarak adlandırılmaktadır [3].

22q11.2 delesyonu olan hastalar birbirinden çok farklı fenotipik bulgular taşımaktadırlar. Hastalarda karakteristik yüz görünümü; yarık damak eşlik eden ya da etmeyen velofaringeal yetmezlik; konjenital kalp hastalıkları (KKH), timik hipoplazi, immün yetmezlik, paratiroid hipoplazisine sekonder hipokalesmi, gelişimsel gecikme, öğrenme bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, böbrek, göz ve iskelet anomalileri, işitme bozuklukları ve laringeal anormallikler izlenebilmektedir [4].

2.2 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMU İSİMLENDİRMESİ VE TARİHÇESİ

İlk olarak 1965'te İtalyan pediatrik endokrinolog Dr Angelo DiGeorge insanlarda timus hipoplazisi ile ilişkili enfeksiyona yatkınlığın ilk tanımını yapmış, timus aplazisi ve hipoparatiroidizm birlikteliğini tanımlamıştır [5]. Bu yıllarda Takao ve arkadaşları da konotrunkal kardiyak anomalileri ve dismorfik yüz bulguları olan hastalarda 'konotrunkal anomali yüz sendromu'nu tanımlamışlardır [6]. Sonraları DGS bulgularına konotrunkal kalp anomalilerinin eşlik etmesi üzerine bu sendromun embriyonel dönemde üçüncü ve dördüncü faringeal ark anomalilerine bağlı olduğu düşünülmüştür. Benzer zamanda, 1978 yılında Robert Shprintzen çıkık burun, yarık damak, mandibüler retraksiyon, kardiyovasküler anomaliler ve öğrenme güçlüğü bulunan vakalarını 'Shprintzen sendromu' (VKFS) olarak isimlendirmiştir.

Doğumsal kalp anomalisi ve ağzın tek tarafındaki depresör anguli oris kasının konjenital agenezisi yada hipoplazisi ile karakterize Cayler kardiyofasiyal sendrom 1969 yılında Glen G. Cayler tarafından tanımlanmıştır [7]. Opitz G/BBB sendromu, hipertelorizm ya da telekantus, laringotrakeözofageal anomaliler, dudak, damak ve uvula yarıkları, yutma güçlüğü ve kaba sesle ağlama, özellikle erkeklerde hipospadias ve dişilerde labia majörlerde hipoplazi şeklinde görülen genitoüriner defektler, mental retardasyon ve doğumsal kalp anomalileri şeklindedir.

Genetik alanındaki gelişmeler ile bu sendromların hepsinde 22q11.2 delesyonu saptanması üzerine 1993’de Wilson ve arkadaşları CATCH22 (Cardiac defects, Abnormal facial features, Thymic hypoplasia, Cleft palate, and Hypocalcemia) akronimi fikrini ortaya atmışlardır [8]. Bu genellemenin kullanılmasına çeşitli itirazlar olmuş, CATCH22 akroniminin yaratıcılarından biri olan Burn 1999’da bu isimlendirme tartışmasını değerlendirerek, CATCH22 genellemesinin çok uygun olmadığını bildirmiştir. Timik hipoplazi, hipokalsemi ile neonatal başlangıçlı olan vakaların DGS, palatal yetmezlik nedeni ile nazone konuşması olan hastaların VKFS olarak isimlendirilmesini önermiştir. CATCH22’nin sendrom ismi gibi değil, kardiyak anomali, T hücre yetmezliği, yarık damak ve hipokalsemisi olan hastalardaki ‘CATCH fenotipi’ni tanımlamak için kullanılmasının daha uygun olduğunu savunmuştur [9].

Günümüzde 22q11.2 delesyonunu taşıdığı gösterilen immün yetmezlik, endokrin ve genitoüriner problemler, kardiyak problemler, palatal disfonksiyon, bilişsel ve nöropsikiyatrik semptomları olan geniş bir heterojen grupta olan hastalar için 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2 DS) tanımı kullanılır iken, 22q11.2 delesyonunu taşıyan veya taşımayan, ancak kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triadı izlenen hastalar DGS olarak adlandırılmaktadır [3].

2.3 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNUN PREVALANS VE İNSİDANSI

En sık görülen mikrodelesyon sendromu olan 22q11.2 DS’nin prevalansı 4.000-6.000 canlı doğumda birdir. Ancak 22q11.2 DS’de çeşitli ve değişken klinik bulgular izlenmesi nedeni ile sendromun gerçek insidansının tahmin edilenden daha

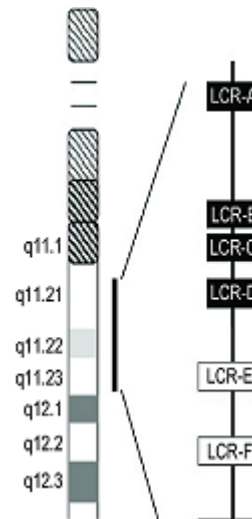
yüksek olduğu düşünülmektedir [10, 11]. Seçilmiş gruplarda prevalans daha yüksek saptanabilir. Örneğin gelişme geriliği ve çoklu spontan abortus gibi endikasyonlar nedeni ile kan örneklerinin çalışıldığı iki referans laboratuvarından yapılan bir çalışmada 30.153 hasta mikrodizin analizi ile değerlendirilmiş olup bu vakalardan 274'ünde 22q11.2 delesyonu saptanmıştır [12].

2.4 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

2.4.1 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunun Genetik Özellikleri

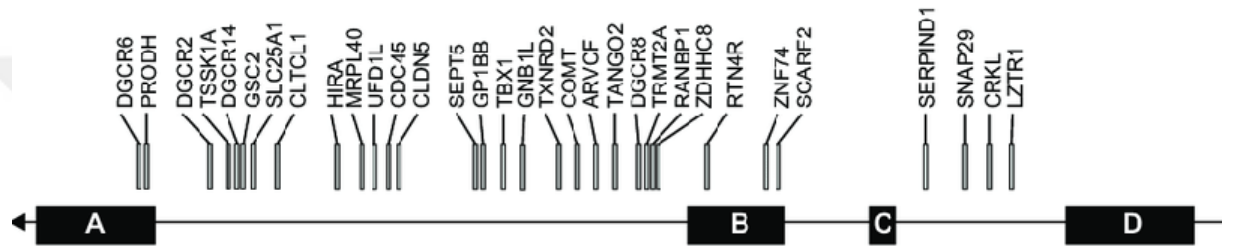
Kromozom 22q11.2 DS, 22.kromozomun uzun kolunun 11.2 lokalizasyonundaki delesyon sonucunda meydana gelmektedir. 22q11.2 delesyonu hastaların %93'ünde de novo olarak oluşurken, %7'sinde 22q11 delesyonu bulunan bir ebeveynden otozomal dominant kalıtım ile aktarılır. 22q11.2 DS'li bireylerde delesyonun %56'ya karşı %44 daha sık anne kökenli olduğu gösterilmiş anne ve baba yaşının etyolojide rol oynamadığı gösterilmiştir [13].

Delesyon, q11.2 olarak belirlenmiş bir yerde kromozomun ortasına yakın bir yerde gerçekleşir ve 1,5–3 Mb büyüklüğünde mikrodèlesyon ile sonuçlanır. Hastaların %90'ında 3 Mb delesyon gözlenirken %7 sinde 1,5 Mb daha küçük delesyon gözlenir [4].



Şekil 1. 22q11.2'de LCR'lerin konumu [14].

Birden fazla tekrar elemanından oluşan karmaşık düşük kopya tekrarları (low copy repeat(LCR)), çeşitli genomik varyasyonlar için yapısal temel sağlar. Kromozomların bu bölgeleri translokasyonlara, inversiyonlara, delesyon ve duplikasyonlara duyarlıdır. 22q11.2'nin proksimal bölgesinde sekiz kromozom 22 spesifik LCR (LCR22S; LCR 22-A LCR22-H) içerir. Dört LCR22s (LCR22-A, -B, -C ve-D) ve 22q11DS arasında bir ilişki vardır. Tipik 3 Mb delesyon, en proksimal (LCR22-A) ve en distal (LCR22-D) birimler arasında gerçekleşirken, 1,5 Mb delesyon, bir A-B veya bir A-C silme olabilir [4].



Şekil 2. Kromozom 22q11.2 bölgesine şematik bakış (Delesyon bölgelerine göre etkilenen genler şematize edilmiştir. En yaygın 3 mb delesyon LCR-A-D yi kapsar.) [14].

22q11.2 bölgesinde tanımlanmış genler Şekil-2 de verilmiştir. 22q11.2 delesyon sendromu klinik bulgularını bulunduran hastalarda kromozom 22q11.2'nin LCR-A-B bölgesinde yerleşmiş TBX1 geninin mutasyonları sıklıkla görülmektedir. T-box transkripsiyon ailesinin bir üyesi olan TBX1, farengal arkların gelişimini düzenler. TBX1 ekspresyonundaki azalmanın, yüz anomalilerine, timus ve paratiroid bezinin gelişim bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. TBX1'in en önemli rolünün kalp çıkımı ve sağ ventrikül gelişiminde olduğu bilinmektedir. Özellikle delesyon saptanmayan ancak kardiyak anomalileri olan vakalarda TBX1 mutasyonu gösterilmiştir [15].

CRKL büyüme faktörü sinyal yolağında adaptör proteini kodlamaktadır. CRKL nöral krest hücrelerinden köken alan dokularda eksprese edilmektedir. Bu genin çıkarıldığı farelerde timusun gelişmediği bilinmektedir. Ayrıca atipik delesyonu saptanan bazı hastalarda CRKL gen delesyonunun kalp anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak CRKL'nin heterozigot kaybı anormal klinik

bulgulara yol açmamaktadır. TBX1 ve CRKL'nin bileşik heterozigotluğunun DGS fenotipine yol açtığı düşünülmektedir [16].

22q11.2 delesyon sendromunda COMT (Catechol-O-methyltransferase) geninin yetersiz ekspresyonunun davranışsal, psikiyatrik sorunlar ve maligniteye artmış yatkınlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [17].

2.4.2 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Etkilenen Embriyonik Yapılar

Embriyonel gelişimin üçüncü haftasının sonu ile dördüncü haftasının başında embriyo kraniyokaudal ve lateral yönde katlanır. Bu katlantılar sonucunda boyun bölgesinde iki taraflı uzanan faringeal ark ve cepler oluşur. Her faringeal ark, dıştan yüzey ektodermi, içten endoderm ve ortasında mezodermden oluşur. 22q11.2 DS'nin klinik özellikleri bu faringeal arkların gelişiminin erken dönemde etkilenmesinden kaynaklanmaktadır. Primer olarak etkilenen yapılar brankiyal ark ve faringeal cep sisteminin türevleri olan timus, paratiroid bezi, brankiyal ark arterleri ve yüzdür [18].

Timus ve paratiroid bezleri 3. ve 4. faringeal arktan intrauterin dönemin 6-8. haftasında epitelyal invajinasyon ile gelişmektedir. Timus epitelinin gelişimi Forkhead box protein N1 (FoxN1) transkripsiyon faktörünün kontrolü altındadır ve bu faktörün ekspresyonu ile timus üçüncü cebin ventralindeki endodermden gelişir. Ayrıca timusun bağ dokusu mesoderm ve nöral krest hücrelerinden gelişmektedir. Embriyonel gelişimin 8.haftasında kemik iliği kökenli T hücre prekürsörleri timusa göç etmektedir. Timusun ileri gelişimi bu lenfoid hücreler ile timusun stromasının etkileşimine bağlıdır. Paratiroid bezlerin gelişimi de aynı bölgeden olmaktadır. Timus ve paratiroid bezi bu şekilde gelişirken aynı dönemde dudak filtrumu, kulak tüberkülü ve aortik ark farklılaşması da olmaktadır.

Etkilenen dokuların her birine embriyogenez sürecinde rostral nöral krestten hücre göçü olmaktadır. Göç öncesinde krest hücrelerinin bloke edildiği çalışmalarda 22q11.2 delesyon fenotipinin ana hatlarının başarılı bir şekilde oluşturulduğu saptanmıştır [19]. LCR C-D bölgesinde yer alan CRKL geni ve daha distal bölgede yer alan ERK2 geninin, nöral krest hücresi gelişimi için önemli olduğu tespit edilmiştir [20]. Bu çalışmalar sonucunda 22q11.2 delesyonunun rostral nöral krest

hücreleri veya onların etkileşimde olduğu diğer hücreleri etkilediği hipotezi ortaya atılmıştır.

2.5 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNDA İZLENEN KLİNİK BULGULAR

22q11.2 DS fenotipi, çok değişken ve başlangıçta tanımlanan bulgulardan çok daha geniş özellikler taşımaktadır. Aynı aile içinde bile etkilenen bireylerin fenotipleri farklı olabilmektedir. Tanı testi için yol gösterici klinik belirtiler yaşa göre değişir. Bebeklik ve çocuklukta, tipik semptomlar KKH, kronik enfeksiyon, nazal regurjitasyon, hipernazal konuşma, hipokalsemi, beslenme güçlükleri, gelişimsel ve dil gecikmeleri, davranışsal farklılıklar ve öğrenme güçlüklerinin bir kombinasyonunu içerir. Böbrek anormallikleri, laringotrakeaözefageal anormallikler, hipotiroidizm, intrauterin büyüme geriliği, boy kısalığı, pes ekinavrus, polidaktili ve skolyoz gibi iskelet anomalileri, işitme kaybı, mikrosefali, idiyopatik nöbetler, hipotoni daha az görülür. Ergenlik ve yetişkinlikte ortaya çıkan psikiyatrik hastalığa işaret eden davranışsal anormallikler ve hipokalsemi veya öğrenme güçlüğü gibi ilişkili özgeçmiş tanıya yardımcı olabilir. Karakteristik yüz özelliklerinin varlığı, her yaşta tanımlamaya yardımcı olabilir [3].

22q11.2 DS 'da izlenen klinik bulgular ve sıklıkları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 22q11.2 delesyon sendromunda klinik özellikler [21].

	Sıklık		Sıklık		Sıklık
Kardiyak Anomali	%49-83	Palatal Defekt	%69-100	Nörolojik Sistem	%8
Fallot tetralojisi	%17-22	Açık damak yarığı	%9-11	Serebral atrofi	%1
Kesintili aortik ark	%14-15	Submukozal damak yarığı	%5-16	İskelet Anomalileri	%17-19
VSD	%13-14	Velofarengeal yetmezlik	%27-92	Servikal spina anomalisi	%40-50
Trunkus ateriozus	%7-9	Bifid uvula	%5	Vertebral anomaliler	%19
İmmün Yetmezlik	%75	Renal Anomali	%36-37	Alt ekstremitte anomalileri	%15
T hücre lenfopeni	%67	Renal agenezi-displazi	%17	Davranışsal/psikiyatrik problemler	%9-50
Hipogamaglobulinemi	%10	Renal obstruksiyon	%10	Dikkat eksikliği/hiperaktivite	%25
Timik aplazi	%0,5-1	Göz Anomalileri	%7-70	Şizofreni	%6-30
Endokrin Sistem	%60	Tortüöz retinal damarlar	%58	Çocuklukta gelişim geriliği	%45
Hipokalsemi	%50	Posterior embriyotokson	%69	İnfant dönemde gelişim geriliği	%75
BH eksikliği	%4			Konuşmada gecikme	%79-84

2.5.1 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Kraniofasiyel Bulgular

Tek başlarına klinik olarak ciddi bir anlam ifade etmeseler bile diğer defektlerden biri daha saptanırsa (örneğin doğuştan kalp hastalığı) delesyon açısından değerlendirmek için uyarıcı bir bulgudur. 22q11.2 delesyonlu yenidoğan bebeklerde mikrognati, düşük yerleşimli kulaklar, auriküler deformiteler, dar palpebral fissürler, telekantus gibi karakteristik bir fasiyal dismorfizm izlenmekle beraber diğer sendromlar ile karşılaştırıldığında tipik bulgular bazen çok dikkat çekici olmayabilir. Hastalarda en sık görülen dismorfik özellik, yaşla birlikte daha da belirginleşen uzun yüz ve tübüler burundur. Ayrıca hastalarda bülböz burun, badem göz, hafif hipertelorizm, küçük ağız, dar palpebral fissürlerin yanı sıra alt göz kapağının ödemli, üst göz kapağı cildinin bol ve gevşek olduğu izlenimini veren bir görünüm olabilir. Kısa filtrum, bifid uvula, yüksek damak, yarık damak ve dudak, asimetrik ağlama yüzü, malar düzleşme ve kraniosinostoz diğer dismorfik bulgulardandır. Daha büyük çocuklarda submukozal veya tam palatal yarık ile ilişkili

hipernazal konuşma izlenebilir. Ancak bu dismorfik bulguların varlığı hastadan hastaya değişkendir [21].

2.5.2 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Kardiyak Anomaliler

Genel olarak 22q11.2 delesyonu olan hastalarda %75 ile %85 oranında kalp malformasyonu bulunmaktadır. Erken çocukluk döneminde doğuştan kalp hastalıkları en sık morbidite ve mortalite sebebidir [22, 23]. Kardiyak anomalilerden sıklıkla Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner atrezi, tip B interrupted aortik ark, trunkus arteriyozus, sağ aortik ark, aberan sağ subklaviyen arter ve ventriküler septal defekt (VSD) görülür [24]. Daha az sıklıkla hipoplastik sol kalp sendromu, büyükarterlerin transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül, total pulmoner arter venöz dönüş anomali, atrial septal defekt (ASD), triküspit atrezisi, pulmoner stenoz, biküspit aortik valv, aort stenozu da görülebilir [25]. Çoklu fare modellerinde 22q11.2DS'nin kardiyovasküler fenotipinin oluşumunda TBX1'in önemli yeri olduğu düşünülmüştür. TBX1'in aort, pulmoner arterler ve trunkal bölgelerde nöral krest migrasyonunda rol aldığı gösterilmiştir [26]. 22q11.2 kromozomundaki delesyona uğrayan bölgenin bulunduğu genlere bağlı olarak da (öneğin LCR A-B arasında bulunan HIRA, UFD1L ve LCR C-D de bulunan CRKL genleri) kardiyak anomalilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir [27].

2.5.3 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda İmmünolojik Sistem Bulguları

Kromozom 22q11.2 DS'de immün yetmezlik hastaların %75'inde görülür, timus hipoplazisi veya aplazisi nedeni ile gelişir. 22q11.2 DS'de immün yetmezlik sınıflaması timus gelişimi, T hücre fonksiyon bozuklukları ve antikör eksikliklerine bağlı olarak üç grupta tanımlanabilir. (1) Timusun hiç gelişmediği, ağır lenfopenik, kombine immün yetmezlik fenotipi gösteren hastalar, (2) Küçük bir timusun var olduğu, T lenfopeninin olduğu, erken çocuklukta tekrarlayan ve adolesan dönemde düzelen sinopulmoner enfeksiyonların görüldüğü parsiyel (incomplete) hastalar (3) otoimmünitenin ön planda olduğu ve giderek daha sık tanı alan hastalardır [28].

Atimik (komplet) 22q11.2 DS'de erken tanı önemlidir. Tüm hastaların <%0,5 ini oluşturur. Özellikle kalp ameliyatı gerektiren vakalarda transfüzyonla ilişkili greft

versus-host hastalığını önlemek için ışınlanmış kan ürünleri verilmelidir [29]. Hastaların çoğu fırsatçı enfeksiyonlar, ısrarcı viral solunum yolu veya bağırsak enfeksiyonları, dissemine BCG (Bacille Calmette-Guérin) ve gelişme geriliği ile başvururlar. Periferik kanda T hücre sayısı %1-2'nin altında, Trec (T cell receptor excision circles) sayısı çok düşük, B lenfosit, NK (Natural Killer) hücre sayıları normaldir. Mitojenlere karşı yanıt bozuktur. Tüm immünoglobülin (IgG, IgA, IgM) düzeyleri oldukça düşüktür. Akciğer grafisinde timus izlenmez. Klinik tablo ağır kombine immün yetmezliğe benzer [30].

Vakaların bir bölümünde, maternal engraftman veya timik işleme tabi tutulmadan oligoklonal T hücreler gelişebilir. Bu olgularda oligoklonal T hücreler eritrodermik döküntüler, enteropati ve lenfadenopati ile Omenn sendromuna benzer bir tabloya neden olabilir ve buna atipik komplet 22q11.2 DS denir [31].

Parsiyel 22q11.2 DS hastaları T hücre sayılarında hafif ila orta derecede düşüklükler ile olguların büyük çoğunluğunu oluşturur. T hücre alt gruplarının hepsi eşit oranda etkilenmemektedir. Bu hastalarda immün yetmezlik timus yokluğundan değil, anormal timik göçten kaynaklanır. Birçok hastada T hücreleri üretme kabiliyeti olan timik epitel hücrelerinin mikroskopik kalıntıları vardır [32]. T hücre fonksiyonları çoğunlukla normaldir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülür. Ancak enfeksiyonların sıklığı T hücre sayısı ile her zaman ilişkili değildir. Velofaringeal yetmezlik, trakeomalazi gibi anatomik defektler, reflü, alerjiler, kalp hastalığı ve kötü beslenmenin tekrarlayan enfeksiyonlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle KKH olan grupta bu anatomik defektlerin birlikteliği tekrarlayan aspirasyon pnömonilerine zemin oluşturmaktadır [33].

Hücrel immün baskılanma 22q11.2 DS'de, yenidoğan döneminde en belirgindir. En yaygın olarak periferik kan CD3 + T lenfosit sayılarında hafif ila orta derecede azalma vardır. CD4 + T lenfosit sayıları CD8 + T hücrelerinden daha büyük ölçüde etkilenmiş gibi görünmektedir. Normal çocuklarda periferik kanda lenfositler timik involüsyon nedeniyle 1-2 yıl sonra azalır. Bu yaşa bağlı azalma 22q11.2 delesyon hastalarında da görülürken, T hücre sayılarında nispeten bir iyileşme olacak şekilde değişmektedir [34].

Kromozom 22q11.2DS'de hümmoral immüitenin de etkilendiği gösterilmiştir. IgG, IgA, IgM ve çeşitli subgrup eksiklikleri ve spesifikantikor eksiklikleri bildirilmiştir [35]. T ve B hücreler arasındaki ilişkinin bozulmuş olması T bağımlı antikor yanıtının defektif olmasına neden olur. Antikor yanıtı eksik olan hastalarda CD27+ B hücre alt grubunun azalmış olduğu tespit edilmiştir [36].

22q11.2 DS hastalarında ağır enfeksiyon bulguları olmasa da immünolojik inceleme yapılmalıdır. 22q11.2 delesyonu saptanmış olan 60 çocuğun incelendiği bir çalışmada, hastaların %77'sinde klinik bulgularından bağımsız olarak immün yetmezlik tanısı konulmuştur. Hastaların %67'sinde T hücre gelişiminde bozukluk, %19'sunda T hücre fonksiyon bozukluğu ve %23'ünde hümmoral bozukluklar saptanmıştır [37].

T hücre eksikliği olan diğer primer immün yetmezliklerde olduğu gibi parsiyel 22q11.2 DS olgularda da otoimmünite sıklığı artmıştır. 22q11.2DS'de, otoimmüniteye hangi tolerans mekanizmalarındaki bozulmanın neden olduğu açık değildir. Timik anormalliğe sekonder, santral veya periferik toleransın veya her ikisinin birlikte bozulması sonucu geliştiği düşünölmektedir. CD4 + CD25 + doğal T regulatuar hücrelerin immüntoleransta ve otoimmün hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmekte, bozulmuş timik hücrelerde bu ekspresyon bozukluğuna bağlı otoimmünite oluşabileceği düşünölmektedir [38]. Otoimmün sitopeniler, otoimmün artrit ve otoimmün endokrinopati (Graves hastalığı ve hipotiroidi) gibi otoimmün hastalıklar tanımlanmıştır [38]. 22q11.2 DS olan 195 hastanın olduğu bir çalışmasında juvenil romatoid artrit, idiyopatik trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, vitiligo ve inflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik eden vakalar bildirilmiştir [39].

2.5.4 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Palatal Defektler ve Konuşma

Kromozom 22q11.2 DS olan hastalarda palatal anormalliklerin prevalansı yüksektir. Yakın zamanlı büyük bir çalışmada hastaların %71'inde palatal anormallikler, %42 velofaringeal yetmezlik , %16 submukoz yarık damak, %11 aşikar yarık damak, %2 yarık dudak ve damak saptanmıştır [40]. Patogeneizde TBX1 mutasyonu ve / veya TBX1'i modöle eden diğer genlerin etkisi ile faringeal yapıların

normal paterninin bozulması rol oynar. Bu defektler; beslenme yetersizliği ve konuşma kalitesinin bozulmasına neden olur. Palatal defektin yanında musküler güçsüzlük vardır. Bu durum yutma ve konuşma sırasında nazofarenksin yetersiz kapanmasına neden olur. Bebeklerde sıvı gıda alımı sırasında nazal regürjitasyona neden olur ayrıca ve burundan konuşmaya (hipernazal konuşma) da önemli katkı sağlar. Damak kusurları, genellikle yaşamı tehdit edici olmamasına rağmen, ailelere beslenme ile ilişkili sorunlar yaşatabilir. Bu hastaların farenkslerinin kraniyal tabanının kısa, damak açısının normalden yüksek ve faringeal kavite derinliğinin daha fazla olduğu bilinmektedir [41].

2.5.5 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Gelişme Geriliği

Gelişimsel gecikmenin derecesi çok değişkendir. Gelişimsel gecikme seviyesinin, konjenital kalp hastalığı ve yarık damak gibi anomalilerin varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Motor gecikme, genellikle ebeveyn tarafından tanımlanan ilk özelliklerinden biridir. Küçük çocuklarda motor beceriler orta düzeyde etkilenirken; görsel-algısal yetenekler, planlama ve dil gelişimindeki gerilik daha belirgindir. 22q11.2 delesyon sendromu bulunan hastaların ortalama konuşma yaşı 30 aydır, ~%70'inin 24 ay civarında sadece birkaç kelimesi vardır. Zeka testleri ortalamasının yaklaşık 75 olduğu, normal zekâ ile orta düzey gerilik arasında bir dağılım gösterdikleri bilinmektedir [42].

Olguların çoğu düzenli okula gidebilirken, okul öncesi gelişim ve erken eğitimsel girişim her birey için tavsiye edilmektedir. Bu eğitimsel girişimler dil, kendini ifade edebilme, okuma, kavrama, motor beceriler, genel matematiksel eğitim, dikkat ve sosyal becerileri ve gerekirse konuşma terapileri eğitimini kapsamaktadır.

2.5.6 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Hipokalsemi

Kromozom 22q11.2 DS olan bireylerin %50-65'inde paratiroid bezlerin hipoplazisine bağlı değişken derecelerde hipokalsemi izlenmektedir. Hipokalsemi belirtileri tetani, nöbetler, beslenme zorluğu, stridor ve yorgunluk olabilir. Geçici yenidoğan hipokalsemisi en sık endokrin anomalidir. Hipokalsemi genellikle yaşla birlikte paratiroid bezlerin hipertrofisi ile düzeltilmektedir. Ancak latent

hipoparatiroidizme bağlı geç çocukluk döneminde tekrarlayan hipokalsemi atakları izlenebilir. Latent hipoparatiroidizmi olan olgularda, paratiroid sekresyonu normalde yeterlidir, fakat hipokalsemik strese artamaz ve bu duruma cevapta yetersiz kalır. Bu durum hipokalsemiye öncülük eder. Bu tür hipokalsemik stres, bebeklik, adolesan ve gebelik sırasında olduğu gibi, özellikle hızlı iskelet gelişiminden dolayı yüksek miktarda kalsiyuma gerek duyulduğu dönemlerde yetersiz kalsiyum alımından kaynaklanabilir [43].

2.5.7 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda rogenital Sistem

Bulguları

Bilateral obstrüktif megaüreter, tek taraflı renal agenezi, multikistik displastik böbrek, bilateral üreter duplikasyonu, vezikoüreteral reflü, nefrokalsinozisi içeren üriner sistem anomalileri, erkeklerde kriptorşidizm, hipospadias, mikropenis, kadınlarda uterus yokluğunu içeren genital anomaliler mevcuttur. Hastaların üçte birinde geitoriner anomaliler tanımlanmıştır. Yakın zamanda yapılan 1073 vakalık bir seride hastaların %15'inde yapısal üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği ve bu anomalilerin %63'ünde hidronefroz, %21'nde tek taraflı renal agenezi, %8'inde multikistik displastik böbrek, %4 hipoplastik böbrek, %4 bilateral çift toplayıcı sistem, %2 basit renal kist ve 1 hastada at nalı börek anomalisi belirlendiği bildirilmiştir. Genitoüriner anomalisi olan hastaların %6 hastada vezikoureteral reflü mevcuttur. 22q11.2 delesyonu olan 649 erkek hastanın %4'ünde kriptorşidizm, %3,7'sinde hipospadias saptanmıştır. 618 kız hastanın birinde vajinal agenezi ve birinde uterus yokluğu saptanmıştır [44].

22q11.2 delesyon sendromunda böbrek anomalilerinin genetik kökeninin araştırıldığı bir çalışmada LCR C-D 22q11.2 lokusunun insan nefrojenezisi için kritik olduğunu ve muhtemelen renal agenez veya hipodisplazi için spesifik olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır. Zebra balıklarında yapılan araştırmada CRKL'nin böbrek gelişimi üzerinde güçlü bir zararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiş, bu verilerle tutarlı olarak, sporadik konjenital böbrek agenezi veya hipodisplazisi olan hastaların yaklaşık %1'inde zararlı CRKL varyantları tespit edilmiştir [45].

2.5.8 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Santral Sinir Sistemi ve Psikiyatrik Bulgular

Beyinde polimikrogiri, serebellar hipoplazi veya dejenerasyon, diffüz serebral atrofi, fokal kortikal displazi, gri ve beyaz madde heterotopisi ve korpus kallosumun hipoplazisi veya agenezisini içeren yapısal beyin anormallikleri 22q11.2 DS'de bildirilmiştir. Bildirilen diğer nörolojik ve bilişsel anomaliler arasında hipotoni, mikrosefali, ağırlarken yüzde asimetri, öğrenme güçlüğü ve bazı psikiyatrik hastalıklarda artmadır. 383 hastanın ele alındığı bir çalışmada %23 oranında değişik etiyolojilere bağlı nöbetler bildirilmiş %7,7 sinin herhangi bir nedenle tetkiklenmediği gösterilmiştir [46].

Bu sendromda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) , anksiyete ve duygudurum bozuklukları normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır ve yetişkinlerin %25-30'u şizofreni geliştirir ve bu durum 22q11DS'ünü şizofreni gelişimi için bugüne kadar tanımlanan en yüksek bilinen risk faktörü haline getirir. Son yapılan fonksiyonel manyetik rezonans ile görüntüleme çalışmaları yaş ve cinsiyet eşleştirmeli kontrol grubuna göre 22q11.2 delesyonu olan hastalarda özellikle temporal ve posterior beyin bölgelerinde, gri ve beyaz madde doku hacimlerinde küresel azalma ile birlikte belirgin sulkal genişleme tespit edilmiştir. Özellikle sol oksipital lob ve sol parietal bölgede belirgin beyaz cevher kaybı saptanmıştır. Beyin yapısındaki bu değişiklikler, hastalarda izlenen çalışma hafızasındaki zayıflık, konuşma, görsel-uzaysal ve matematik performanslarındaki düşüklükleri açıklayabilir. Ayrıca bu çalışma anormal ventriküler genişlemenin çocukluk başlangıçlı şizofreni için bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür [47].

Nöropsikiyatrik sorunların genetik patogeneze bakıldığında; beyin anjiyogenezi de dahil olmak üzere embriyonik gelişim sırasında doku ve organ oluşumu için önemli bir transkripsiyon faktörü olan TBX1'in, 22q11.2 delesyon sendromuna bağlı kortikal anormalliklerden kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir. 22q11 üzerinde bulunan COMT'u kodlayan bir gen, DGS'nda görülen psikozdan sorumlu tutulmaktadır [48] .

Son verilere göre çocukluk yaş grubunda bu hastaların %35inde otizim spektrum bozukluğu ve DEHB tanısı vardır. Hafif ila şiddetli zihinsel engelliliğin tahmini prevalansı %45'tir. Anksiyete bozukluklarının prevalansı ise %36'dır. Hastalardaki davranış değişiklikleri genellikle erken yaşlarda başlamaktadır. Bu nedenle 22q11.2 delesyonu olan hastaların 10 yaşından önce psikiyatrik hastalıklar açısından taranması, erken tedavi ve yaklaşım açısından yararlı olacaktır. Ayrıca 22q11.2DS'nun diğer sistemik bulgularında olduğu gibi nöropsikiyatrik fenotiplerinin de aynı delesyona sahip olan vakalar arasında farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır [49].

2.5.9 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Gastrointestinal Sistem Bulguları

İnfant dönemde beslenme sorunları ve konjenital anomaliler ön plandadır. Beslenme bozuklukları faringoözofageal bölgedeki dismotiliteye bağlıdır, emme-yutma-solunum refleksinin koordine edilmesinde zorluklar ile karakterizedir ve yavaş beslenme ve regürjitasyon ile sonuçlanır. Ayrıca bu hastalarda dil, farenks ve özofagus kaslarının koordinasyonu da yetersizdir. Gastrointestinal konjenital anomaliler arasında özofagus atrezi, jejunal atrezi, umbilikal herni, intestinal malrotasyon, konjenital megakolon, dış minesini hipoplazisi ve kalıcı dişlerin geç çıkması gibi diş anomalileri sayılabilir. Daha büyük yaş grubunda en sık görülen klinik problemler karın ağrısı, kusma, gastroözofageal reflü hastalığı ve kronik kabızlık olup gastrointestinal dismotiliteye bağlıdır. Ayrıca çölyak hastalığının artmış sıklığı da bildirilmiştir [50].

2.5.10 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Kulak-Burun-Boğaz Bulguları

Hastalarda belirgin burun kökü, bülböz burun ucu, hipoplastik alana nasi, nazal gamze veya bifid burun ucu sıklığıdır [51]. Dış kulak anomalilerinden, aşırı katlanmış veya kareleşmiş heliksler, normalden küçük, belirgin veya kepçe kulaklar, preauriküler pit veya taglar ve dar dış kulak yolu izlenebilmektedir. Hastaların tanı alması için dikkat edilmesi gereken bulgulardır. Dil ve iletişim problemleri olanlarda kronik otitis media ve işitme kaybı değerlendirilmez. İşitme kaybı ve kronik otitis

media gelişmesinde, immün yetmezlik, palatal disfonksiyon, östaki tüpü disfonksiyonu ve kronik orta kulak efüzyonlarının hepsi katkıda bulunur. Tekrarlayan otitis media atakları için miringotomi ve timpanostomi tüp yerleştirme gerekebilir. Çoğu hasta timpanostomi tüplerinin yerleştirilmesinden sonra iyileşirken, bazıları enfeksiyon geçirmeye devam eder. İşitme kaybının %76 sı iletim tipi, %9,5 sensörinöral tipte saptanmıştır. Konuşma sorunlarının olduğu bu hastalıkta işitme kaybı hemen tanınıp mümkün olduğunca hızla tedavi edilmesi gereken önemli bir sorundur [52].

2.5.11 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Göz Bulguları

Kromozom 22q11.2 DS'de çok farklı göz bulguları izlenebilir. 2007 yılında yayımlanan 22q11.2 delesyonu olan 90 hastanın ayrıntılı göz muayenesi ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %49'unda posterior embriyotokson, %34'ünde retinal damarlarda tortiyosite, %20'inde göz kapaklarında dermatoşalazis, %18'inde strabismus, %4'ünde ptozis, %4'ünde göz tembelliği gösterilmiştir [53]. 2016 yılında Türkiye'den bildirilen 16 hastalık bir çalışmada tüm hastalarda en az bir oküler anormallik saptanmıştır. Hastaların en az yarısında dermatoşalazis, dar palpebral fissür, telekantus, hipertelorizm, seyrek ve ince kaş ve kirpik, blefarit ve distikiazisi içeren göz kapağı anomalileri, posterior embriyotokson ve tortiyöz retinal damarlar mevcuttu. Diğer oftalmolojik bozukluklar kırma kusurları, iris kalıntıları ve şaşılık [54]. Hastaların büyük çoğunluğunda göz ile ilgili bulgular saptanması nedeni ile göz ile ilgili semptomları olmasa da, 22q11.2 delesyonu tanılı hastaların ayrıntılı göz muayenesi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.5.12 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda İskelet-Kas Sistemi Bulguları

Hastaların iskelet kas anomalilerinin incelendiği yakın zamanlı bir derlemede ortopedik problemleri olan 22q11.2 delesyon sendromlu hastalar ele alınmış ve veriler paylaşılmıştır. Bu incelemeye göre; servikal omurgada, hastaların %90,5–100'ünün ileri görüntülemeye en az bir oksipital-servikal anomali olduğuna dair güçlü kanıtlar vardı. Blok vertebra olmaksızın C2-C3 vertebrada posterior füzyon anomalisi, C1'de hipoplazi veya anormallik, C2'de dismorfik görünüm, C2-C3 blok

vertebra ile posterior füzyon saptanmıştır. Ek olarak servikal vertebra anomalisi olan hastaların fleksiyon-ekstansiyon grafisinde instabilite, birden fazla vertebral seviyede artmış hareket saptanmıştır. Kafatasının tabanının düzleştirilmesi olarak tanımlanan platibazi de yaygın bir bulgudur. Torakal-lumbal vertabralar ve kostaların incelemesinde; skolyoz yaygın bir bulgu olup tanımlanmış olup sadece 20 hastanın eke alındığı bir çalışmada hastaların ileri dönem takipleri yapılmış, %15’inde cerrahi ihtiyacı olduğu bildirilmiş, diğer çalışmalarda skolyozlu hastaların takibi açısından veriler bulunmamaktadır. Diğer anomaliler arasında kelebek vertebra, hemivertebra, fazla veya eksik kosta tanımlanmıştır. Ekstremitte anomalilerine bakıldığında en sık rastlanan ekstremitte deformitesi pes ekinovarustur. Ayrıca polidaktili, üst üste binen parmaklar, 2-3.ayak parmakları arasında sindaktili gibi ekstremitte anomalileri izlenmiştir. Hastaların boyu diğer sağlıklı populasyon ile karşılaştırıldığında daha kısa, KKH eşlik edenlerin hasta grup ile karşılaştırıldığında yine anlamlı kısa olduğu, boy ve kilo eğrilerinin tekrarlayan enfeksiyonlar ve palatal defektler ile korele olmadığı saptanmıştır. Artrit ve diğer iskelet anomalilerine bakıldığında da juvenil romatoid artrit sıklığının normal populasyona kıyasla 50 kat fazla olduğu bilinmekte, osteoporoz şu ana kadar bildirilmemekle birlikte yine sağlıklı populasyona kıyasla hastaların düşük kemik yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir [55].

Kromozom 22q11.2 delesyonu olan hastalarda ayrıntılı iskelet sistemi muayenesi yapılması ve gerekli durumlarda radyolojik incelemeler ile değerlendirilmesi önemlidir.

2.6 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNDA TANI

2.6.1 22q11.2 Delesyon Sendromunda Klinik Tanı

Tanı testi için yönlendirici olan klinik belirtiler yaşa göre değişir. Bebeklik veya çocuklukta, tipik semptomlar KKH, kronik enfeksiyon, nazal regurjitasyon, hipernazal konuşma, hipokalsemi, beslenme güçlükleri, gelişimsel ve dil gecikmeleri, davranışsal farklılıklar ve öğrenme güçlüklerinin bir kombinasyonunu içerir. Böbrek anomalileri, laringotrakeözefageal anormallikler, hipotiroidizm, intrauterin büyüme geriliği, kısa boy, vertebral anomaliler, pes ekinevarus, polidaktili ve skolyoz gibi iskelet anomalileri, trombositopeni, işitme kaybı, mikrosefali,

idiyopatik nöbetler daha az sıklıkla görülür. Ergenlik ve yetişkinlikte, psikiyatrik hastalığa işaret eden davranışsal anormallikler, hipokalsemi veya öğrenme güçlüğü tanıya yardımcıdır. Karakteristik yüz özelliklerinin varlığı, her yaşta tanımlamaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, tipik kraniofasiyal ve kardiyak veya damak kusurları gibi diğer tipik konjenital özellikler olmadığında tanı fırsatı kaçırılabilir. Bazı yetişkinler sadece etkilenen bir çocuğun doğumundan sonra teşhis edilir. 22q11.2 DS'nin kesin tanısı moleküler çalışma yöntemleri ile konmaktadır[3].

2.6.2 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunun Genetik Tanısı

Kromozom 22q11.2'deki delesyon ve kopya sayılarında değişiklikleri içeren yeniden düzenlemelerin tespitinde en sık kullanılan genetik tanı yöntemi bu bölgeye yönelik FISH'tir. İlk olarak 1992 yılında rutin kullanıma giren sitogenetik bir tanı yöntemi olan FISH yönteminde kromozom 22'ye özgü prob lar kullanılır. İlk prob sadece ilgilenilen kromozom ile hibridize olurken ikinci prob sıklıkla delesyon olasılığı düşünülen bölge ile hibridize olur. İkinci probun hibridize olamaması delesyonu gösterir. Bu yöntem Sadece LCR A-D bölgesini içeren tipik delesyonları gösterebilir. Ayrıca FISH yüksek güvenilirliğe sahip olmasına rağmen, pahalı ve zahmetli bir yöntemdir. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemine dayanan bir teknik olan multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), çeşitli genetik hastalıklardaki delesyonları ve duplikasyonları gösterir ve 22q11.2 delesyon sendromunun tanısında da kullanılır. Karyotip ve FISH analizi normal olan ancak fenotipik olarak şüphe uyandıran hastalarda sık görülmeyen delesyonlar MLPA ile tespit edilebilir [56].

2.6.3 Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromunda Prenatal Tanı

Kromozom 22q11.2 delesyonunun başlıca prenatal sonografik bulgusu konjenital kalp hastalıklarıdır. Diğer bir bulgusu timusun görülememesidir. Özellikle konotrunkal malformasyonlarda, aile öyküsünün velokardiyofasiyel sendrom veya velofaringeal yetmezlik gibi minor bulgular açısından ayrıntılı sorgulanması ve anlamlı öykü saptanması durumunda 22q11.2 delesyonu açısından FISH analizi ile birlikte kromozom analizi yapılması planlanabilir. Literatürde 22q11.2 delesyonu ile ilişkili fetal fenotip net olarak tanımlanmamıştır. Fetal fenotipin bilinmesi antenatal

bakımın geliştirilmesi ve ilişkili bulguları olan bebeklerde yenidoğan taraması açısından yarar sağlayacaktır.

Tramontana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp anomalileri, hipo/aplastik timüs, kraniyofasiyal anomali, üriner anormallikler veya intrauterin gelişme geriliği olan 72 hastanın genetik incelemesi yapılmıştır. Kardiyak anomalisi olan 40 hastanın 6'sında(%15) ,üriner anomalisi olan 15 hastanın 3'ünde (%20) multipl anomalisi olan 17 hastanın 6'sında (%35.2) 22q11.2 delesyonu saptanmıştır. Tanı alan 10 hastanın 6 sında (%60) kadiyak anomali mevcuttu. Bir hastada sağ aortik ark ve aberan sağ subklaviyan arter, iki hastada Fallot tetralojisi, bir hastada ortak arteryel trunkus, bir hastada büyük damarların transpozisyonu, bir hastada kesintili aotik ark saptanmıştır. Toplam dört hastada (%40) timik aplazi/hipoplazi saptanmış olup birinde hipoplazi, üçünde aplazi saptanmıştır. İki hastada (%20) kraniyofasiyal anomali saptanmıştır. Bir hastada üreterovezikal darlık, bir hastada mutikistik displastik böbrek, bir hastada alt üriner sistem obstruksiyonu olmak üzere üç hastada(%30) üriner sistem anomalisi saptanmıştır. Ek olarak polimikrogri, duodenal atrezi, tek umbilikal arter diğer saptanan anomalilerdi [57].

2.6.4 Ortalama Platelet Hacmi (MPV) Tanıda Yardımcı Mıdır?

Kromozom 22q11.2 DS için hangi hastaların genetik analiz ile incelenmesi gerektiği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Bazı birimler, tipik fenotipik özelliklere ve konotrunkal kardiyak anomaliye ve KKH olan bazı yenidoğanları araştırmayı önermektedir. Ancak, bu her zaman uygun maliyetli ve ulaşılabilir değildir. FISH analizinin uygulanmasından önce, özellikle konjenital kalp hastalığı olan hastalarda ortalama platelet hacmi (MPV) kullanılması, test için hastayı seçmek için uygun bulunmuştur. Delesyonu olup konjenital kalp hastalığı olmayan hastalarda da MPV yüksekliği mevcut olup makrotrombositlerin nedeninin delesyon bölgesinde bulunan GP1b geninden kaynaklandığı düşünülmektedir. Anlamlı değer ise MPV > 8,5 olarak kabul edilmektedir [58, 59].

2.7 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNDA AYIRICI TANI

Kromozom 22q11.2 DS ile ortak klinik bulguları olan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Smith-Lemli-Opitz sendromu, DHCR7 genindeki mutasyon sonucunda kolesterol sentezinin son adımını etkileyen otozomal resesif metabolik bir bozukluktur. İntrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, kısa burun, antevert burun delikleri, uzun filtrum, düşük kulaklar, sindaktili veya polidaktili, genital anomaliler, hipotoni ve değişik derecelerde zihinsel engellilik 22q11.2 delesyon sendromu ile karışabilecek fenotipik özelliklerdir [60].

VACTERL assosiasyonu, vertebral anomaliler (V), anal atrezi veya imperfore anüs (A), kardiyovasküler defekt (sıklıkla ventriküler septal defekt) (C), trakeal ve özefagial anomaliler (TE), renal agenezi (R), parmak anomalileri (L) ile kendini gösteren bir assosiasyondur. Etiyolojisi bilinmeyen assosiasyonun tanısı diğer tüm sendromlar dışlandıktan sonra konulmaktadır [61]. 22q11.2 DS'ye benzer KKH, vertebra, renal ve ekstremité anomalileri olması nedeniyle 22q11.2 DS ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Oküloaurikülovertebral sendrom (Goldenhar sendromu) mikrotia, oküler anormallikler, mandibular hipoplazi, iskelet kusurları karakterize bir hastalık olup kardiyak, ürogenital ve santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilmekte olup 22q11.2 DS ayırıcı tanısında yer alır [62].

CHARGE asosiasyonu, (C-Kolobom; H-Kalp problemleri; A-Arka burun deliklerinin kapalı olması; R-Büyüme ve gelişme geriliği; G-Yetersiz cinsel organ gelişimi; E-Kulak anomalileri) çeşitli anomaliler ile karakterize nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Etkilenmiş bireylerin %65-70'inde CHD7 geni mutasyonu vardır. Vakaların çoğu sporadik olmakla birlikte, asıl kalıtımı otozomal dominanttır. 22q11.2 DS ayırıcı tanısında yer alır [63].

Kabuki Sendromu, karakteristik fiziksel özellikler, gelişimsel anormallikler ve öğrenme güçlükleri gösteren çok nadir görülen bir sorundur. Hipotoni, düşük ve

geniş kulaklar, konjenital kalp hastalıkları, skolyoz eşlik edebilmesi ile 22q11.2 DS ayırıcı tansında yer alır [64].

FISH analizi normal olan ancak 22q11.2 delesyonundan şüphelenilen vakalarda 22q11.2 kromozomun A-B bölgesini içermeyen atipik delesyonlar veya 10p13-p14 gibi diğer kromozomal bölgeleri içeren kromozom anomaliler incelenmelidir. Kromozom 10p'deki interstisyel delesyonlarda konjenital kalp hastalıkları ve timüs hipoplazisi gibi DGS benzeri klinik bulgular olabilir. [65].

DGS'nin genetik olmayan assosiasyonlarından biri fetusun retinoik aside maruz kalması sonucu oluşan embriyopatidir. Hastalarda mikrognati, yarık damak, konotrunkal kalp hastalıkları ve timüs defektleri gibi DGS fenotipi izlenmektedir. Bunun nedeni retinoik asidin TBX1 ekspresyonu üzerine olan etkisidir [66]. Fetal alkol sendromu ve maternal diyabet de DGS fenotipine yol açabilmektedir. Maternal diyabette nöral krest ve mezenkimal hücrelerin göçü engellendiği için benzer fenotipik özelliklerin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.8 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMUNDA TEDAVİ VE İZLEM

İmmün yetmezliği olan hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi, intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulaması ve timus transplantasyonu bildirilmiştir. Hastaların canlı aşılardan immünizasyonuna immün yetmezliğin derecesine göre karar verilmektedir. Bu nedenle aşılama öncesi çocukların immünolojik durumlarının değerlendirilmesi ve aşılamalardan sonra antikor yanıtının kontrolü gerekmektedir. İmmün sistemin tüm değerlendirmeleri yapılmaya kadar ışınlanmış kan ürünlerinin kullanılması önerilir. [2]

Hastaların izleminde kalsiyum seviyelerini bebeklik döneminde, her 3 ila 6 ayda bir, daha sonra her 1 ila 2 yılda bir, tiroid fonksiyonlarını ve tam kan sayımını her yıl değerlendirmek önerilir. Gebelikte preoperatif ve postoperatif dönemlerde kalsiyumu kontrolü önerilir. Okula başlamadan önce göz ve işitme muayenesi, nazal konuşma değerlendirmesi; skolyoz takibi; rutin diş sağlığı muayenesi ve genel gelişim değerlendirilmesi yapılmalıdır [67].

Hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. 22q11.2 DS'da hasta izlemi [67]

Değerlendirme	Tanıda	0-12 ay	1-5 yaş	6-11 yaş	12-18 yaş	>18 yaş
Kalsiyum, parathormon	+	+	+	+	+	+
TSH, T4	+		+	+	+	+
Tam kan sayımı	+	+	+	+	+	+
İmmünolojik değerlendirme	+	+	+			
Göz değerlendirmesi	+		+			
İşitme değerlendirilmesi	+	+	+			+
Skolyoz muayenesi	+		+		+	
Diş muayenesi	+		+	+	+	+
Ekokardiyografi	+					
Renal ultrason	+					
Gelişimsel değerlendirme	+	+	+	+	+	
Psikiyatrik değerlendirme	+		+	+	+	+
Genetik danışmanlık	+				+	+
Jinekolojik değerlendirme					+	+

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PLANI

Çalışmamızda Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji kliniğinde Nisan 2006 - Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran FISH analizi ile 22q11.2 delesyonu kanıtlanmış 31 hastaya ait dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Aralık 2019 - Karar no: 2013).

3.2 ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ VE YÖNTEM

Kaydedilmiş bilgilerden yararlanarak hastaların karakteristik yüz görünümü, palatal bozuklukları, konjenital kalp hastalığı, üriner sistem anomalileri, hipokalsemi, immün yetmezlik, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer sistem bulguları açısından ayrıntılı değerlendirilmiştir. Bülböz burun, mikroretrognati, kulak anomalisi, badem göz, fasiyel asimetri, üçgen yüz gibi 22q11.2 delesyon sendromunda sık görülen dismorfik bulgulardan beş kategoriden en az ikisinde (göz, burun, çene, yüz ve kulak) pozitif bulgusu olan hastalar dismorfik olarak kabul edilmiştir. Tüm hastalara kardiyak değerlendirme için ekokardiyografi, üriner sistem görüntülenmesi için üriner ultrasonografi uygulanmıştır.

Hastaların tanı anında tam kan sayımı otomatik kan sayım cihazı ile, serum IgG, IgA, IgM ve IgE ölçümleri nefelometrik yöntemle SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştı. Periferik kan lenfosit alt grupları (CD3+ T hücre, CD4+ hücre, CD8+ T hücre, CD19+ B hücre ve CD16+56+ NK hücre) analizi monoklonal antikorlar kullanılarak flow sitometrik yöntemle hizmet alımı ile dış laboratuvarlarda yapılmıştı.

Hastaların yaşa göre normal lökosit değerleri için Lanzkowsky'nin Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji El Kitabı [68] verileri kullanıldı. Total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda 3000/mm³ üzeri normal, bir yaşından büyük olgularda 1500/mm³ üzerindeki değerler normal, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük olarak

kabul edildi. Total nötrofil sayısı için tüm yaş gruplarında $1500/\text{mm}^3$ üzeri normal, bu değerin altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi.

Normal trombosit değerleri ve ortalama trombosit hacimleri (MPV) için Lanzkowsky'nin Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji El Kitabı [68] verileri kullanıldı. Trombosit sayısı için $150.000/\text{mm}^3$ değerinin altındaki değerler düşük/trombositopeni, ortalama MPV değeri için ise $8,7\text{ fL}$ 'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edildi.

Serum immunglobulinlerinin yaşa göre normal sınırlar için Aksu ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerler [69] referans alındı. Periferik kan lenfosit alt gruplarının yaşa göre normal değerleri için İkinçioğulları ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerler [70] referans alındı. Ayrıca hastaların sık/ciddi enfeksiyon geçirme durumları, antibiyotik profilaksisi ve intravenöz immünglobulin tedavisi alma durumları değerlendirildi.

Hastaların aşı yanıtları değerlendirilirken AntiHbs pozitifliği ve rubella IgG titreleri dikkate alındı.

3.3 ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Retrospektif olarak dosya bilgilerine dayanan bu çalışma için maddi kaynak kullanılmadı.

3.4 VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizi için SPSS® 20 (IBM Inc, USA) yazılımı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi frekans ve yüzde değerler, sayısal verilerin değerlendirilmesi ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Veriler değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren gruplarda One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tesbitinde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerin iki grup arasında karşılaştırmasında Student t test, normal dağılmayanlarda ise Mann-Whitney-U testi

kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık oranı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan 31 hastanın 14'ü erkek 17'si kız idi (E/K: 14/17). Hastaların ortalanca tanı yaşı 7 ay (0,5 ay-17 yıl) ve ortalama tanı yaşı 41 ay $\pm$ 58 ay (0,5 ay-17 yıl) idi. Hastaların 19'u (%61,3) ilk iki yaşta tanı almıştı ve bu hastalarda en belirgin klinik özellikler konjenital kalp hastalığı ve yenidoğan döneminde hipokalsemi idi. Hastaların dokuzunda (%29) ebeveynler arasında akrabalık vardı. Aynı zamanda bir anne ve bir baba olmak üzere iki ebeveyn (%6,5) kliniğimizde 22q11.2 DS tanısı almıştı. Hastaların demografik bulguları tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet (E/K)	14/17
Ortanca tanı yaşı (dağılım aralığı)	7 ay (0,5 ay-17 yıl)
Ortalama tanı yaşı $\pm$ SS (dağılım aralığı)	41 ay $\pm$ 58 ay (0,5 ay-17 yıl)
İlk 2 yaşta tanı alan hasta sayısı	19 (%61,3)
Akrabalık	9 (%29)
Tanı alan ebeveyn sayısı	2 (%6,5)

4.2 KROMOZOM 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların 26'sında (%83,9) sendromik yüz görünümü, 24'ünde (%77,4) KKH, 20'sinde (%64,5) immün yetmezlik, 13'ünde (%41,9) nörolojik-psikiyatrik bozukluklar, 12'sinde (%38,7) hipokalsemi, 12'sinde (%38,7) palatal bozukluk, 7'sinde (%22,5) ürogenital anomaliler, dördünde (%12,9) endokrinolojik hastalıklar, dördünde (%12,9) iskelet sistemi anomalileri, dördünde (%12,9) otoimmün hastalıklar saptanmıştır. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri

	N (%)
Sendromik yüz görünümü	26 (83,9)
Konjenital kalp hastalığı	24 (77,4)
İmmün yetmezlik	20 (64,5)
Nörolojik-psikiyatrik bozukluklar	13 (41,9)
Hipokalsemi	12 (38,7)
Palatal bozukluk	12 (38,7)
Ürogenital anomaliler	5 (16,1)
Endokrin hastalıklar	4 (12,9)
İskelet anomalisi	4 (12,9)
Otoimmün hastalıklar	4 (12,9)

4.2.1 Hastaların Sendromik Yüz Görünümü Özellikleri

Sendromik yüz görünümü 31 hastanın 26 (%83,9)'unda mevcuttu. Hastalarda en sık bulunan dismorfik bulgu kulak anomalileri idi. 19 hastada (%61,2) kulak heliksinde anomaliler 14 hastada (%45,1) mikro/retrognatia, 14 hastada (%45,1) badem şeklinde göz, 13 hastada (%41,9) bülböz burun ucu, 4 hastada (%12,9) hipertelorizm, üç hastada (%9,6) epikantal katlantı, bir hastada (%3,2) ağılarken yüzde asimetri, bir hastada (%3,2) üçgen yüz bulguları mevcuttu. Sendromik yüz görünümü bulguları tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların sendromik yüz görünümü bulguları

	N (%)
Kulak anomalileri	19 (61,2)
Mikro/retrognatia	14 (45,1)
Badem şeklinde göz	14 (45,1)
Bülböz burun ucu	13 (41,9)
Hipertelorizm	4 (12,9)
Epikantal katlantı	3 (9,6)
Yüz asimetrisi	1 (3,2)
Üçgen yüz	1 (3,2)

Dismorfik bulguların birlikteliği incelendiğinde en sık (%15,3) kulak heliks anomalileri, mikroretrognati ve badem göz birlikteliği dört hastada bulunmuştur. Üç hastada (%11,5) kulak, göz, çene ve burun anomalilerinin hepsi, üç hastada (%11,5) göz, kulak, burun bulguları, üç hastada (%11,5) burun ve çene anomalileri, iki hastada (%7,6) kulak ve burun anomalileri, iki hastada (%7,6) kulak ve çene anomalileri, iki hastada (%7,6) kulak ve göz anomalileri eşlik etmekteydi.

4.2.2 Hastaların Konjenital Kalp Hastalığı Özellikleri

Otuz bir hastanın 24'ünde (%77,4) KKH saptanmıştır. 24 hastanın 12'sinde (%38,7) konotrunkal anomaliler mevcuttu. Konotrunkal kalp hastalığı olan hastaların dördünde (%12,9) TOF, üçünde (%9,6) trunkus arteriozus, ikisinde (%6,4) pulmoner atrezili ventriküler septal defekt, üç hastada (%9,6) sağ aortik ark, iki hastada (%6,4) kesintili aortik ark, birinde (%3,2) aort koarktasyonu mevcuttu. Konotrunkal aomaliler dışında kalan 12 hastanın üçünde (%9,6) ASD+VSD üçünde (%9,6) VSD üçünde (%9,6) ASD, birinde (%3,2) dilate kardiyomyopati ve patent foramen ovale, birinde (%3,2) venöz malformasyon, birinde (%3,2) patent duktus arteriozus+aberran sağ subklavyen arter saptandı. KKH olan 24 hastadan 12 hastaya (%50) operasyon önerilmiş, ikisi opere olamadan kaybedilmiş, on hasta opere edilmiştir. Bir hasta (%4,1) opere edilemez kabul edilmiş, kalan 11 (%45,8) hasta takiplerine devam etmektedir. Hastaların konjenital kalp hastalığı bulguları tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların konjenital kalp hastalığı bulguları

	N (%)
Konotrunkal anomaliler	12 (38,7)
Fallot tetralojisi	4 (12,9)
Trunkus arteriozus	3 (9,6)
Pulmoner atrezili ventriküler septal defekt	2 (6,4)
Sağ aortik ark	3 (9,6)
Kesintili aortik ark	2 (6,4)
Aort koarktasyonu	1 (3,2)
Diğer kalp anomalileri	12 (38,7)
ASD+VSD	3 (9,6)
VSD	3 (9,6)
ASD	3 (9,6)
DKM+PFO	1 (3,2)
Venöz malformasyon	1 (3,2)
PDA+aberran sağ subklavyen arter	1 (3,2)
ASD: atrial septal defekt , VSD: ventriküler septal defekt, DKM: dilate kardiyomyopati, PFO: patent foramen ovale PDA: patent duktus arteriozus	

4.2.3 Hipokalsemi Görülen Hastaların Özellikleri

Hipokalsemi 31 hastadan 12 (%38,7)'sinde görülmüştür. Hastaların dokuzunda hipokalsemi yenidoğan döneminde fark edilmiştir (%75). Bu dokuz hastadan altısında yenidoğan döneminde hipokalsemiye bağlı konvülsiyonlar izlenmiştir. Kalan üç hastadan biri tanı aldıktan sonra takiplerde hipokalsemisi fark edilmiş, biri ağır enfeksiyon döneminde izlemde iken tanı almış biri hipokalsemik tetani nedeni ile aşırtılırken 22q11.2 DS tanısı almıştır. Hipokalsemisi olan 12 hastanın beşi (%41,6) kaybedilmiştir. Yaşayan yedi hastadan dördü aktif D vitamini ve kalsiyum laktat tedavisi, ikisi aktif D vitamini tedavisi almaktadır. Bir hastanın kalsiyum metabolizması değerleri normale dönmüş ve tedavisi kesilmiştir.

4.2.4 Hastaların Palatal Anomalileri

Hastalar palatal bulgular açısından değerlendirildiğinde 31 hastanın 12 (%38,7)'sinde palatal bozukluk saptanmıştır. Yedi hastada (%22,5) velofaringeal yetmezlik mevcuttu. Bunlardan üçünde (%9,6) yutma bozukluğu ve yüksek damak ikisinde (%6,4) yutma bozukluğu, ikisinde (%6,4) nazone konuşma ve yüksek saptandı. Üç hastada (%9,6) yarık damak, bir hastada (%3,2) yarık damak ve dudak ve bir hastada (%3,2) koanal atrezi mevcuttu. Palatal anomalileri olan hastaların bulguları tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Palatal anomalileri olan hastaların bulguları

	N (%)
Velofaringeal yetmezlik	7 (22,5)
Yutma bozukluğu + yüksek damak	3 (9,6)
Yutma bozukluğu	2 (6,4)
Nazone konuşma + yüksek damak	2 (6,4)
Yarık damak	3 (9,6)
Yarık damak + yarık dudak	1 (3,2)
Koanal atrezi	1 (3,2)

4.2.5 Hastaların Nörolojik ve Psikiyatrik Bozuklukları

Diğer sistemlerin incelenmesinde, en sık nörolojik-psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği görüldü (%41,9). 13 hastanın dördünde (%12,9) epilepsi, dördünde (%12,9) DEHB, ikisinde (%6,4) otizm, ikisinde (%6,4) ağır mental retardasyon, birinde DEHB ile otizm saptanmıştır. Nörolojik-psikiyatrik hastalığı mevcut hastaların özeti tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastalardaki Nörolojik-Psikiyatrik Bozukluklar

	N (%)
Epilepsi	4 (12,9)
DEHB	4 (12,9)
Otizm	2 (6,4)
Ağır mental retardasyon	2 (6,4)
DEHB+ otizm	1(3,2)

4.2.6 Ürogenital Sistem Anomalisi Olan Hastaların Özellikleri

Otuz bir hastanın beşinde (%16,1) ürogenital hastalıklar mevcuttu. Üç hastada (%9,6) bilateral hidronefroz, bir hastada (%3,2) multikistik displastik böbrek, bir hastada (%3,2) çapraz ektopik böbrek anomalisi mevcuttu. Ürogenital sistem anomalisi olan hastalar özeti tablo 9’ da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların ürogenital anomalileri

	N (%)
Bilateral hidronefroz	3 (9,6)
Multikistik displastik böbrek	1 (3,2)
Çapraz ektopik böbrek	1 (3,2)

4.2.7 Endokrinolojik Hastalığı Olan Olguların Özellikleri

Hastaların %12,9’da (4 hasta) endokrinolojik bozukluk saptandı. Bir hastada büyüme hormonu eksikliği, bir hastada tip 1 diyabetis mellitus, bir hastada otoimmün tiroidit ve bir hastada mikropenis saptanmıştı. Endokrinolojik hastalığı olan olgular tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastalardaki Endokrin Bozukluklar

	N (%)
Büyüme hormonu eksikliği	1 (3,2)
Tip 1 diyabetis mellitus	1 (3,2)
Otoimmün tiroidit	1 (3,2)
Mikropenis	1 (3,2)

4.2.8 İskelet Anomalileri Olan Hastalar

İskelet anomalilerine bakıldığında dört hastada (%12,9) dikkat çekici özellik mevcuttu. Bir hastada ayaklarda birinci-ikinci parmaklar arası gap, bir hastada doğumsal kalça çıkığı, bir hastada sağ radial kemik agenezisi ve bir hastada pes ekinevarus saptandı. İskelet sistemin ait anomaliler tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Hastalardaki İskelet Sistemi Bozuklukları

	N (%)
Ayaklarda 1.-2. Parmaklar arası gap	1 (3,2)
Doğumsal kalça çıkığı	1 (3,2)
Pes ekinevarus	1 (3,2)
Sağ radial kemik agenezisi	1 (3,2)

4.2.9 Otoimmün Hastalığı Olan Olguların Özellikleri

Otuz bir hastanın dördünde (%12,9) otoimmün hastalık saptanmıştı. İki hastada (%6,4) immün trombositopeni, bir hastada (%3,2) otoimmün tiroidit ve bir hastada (%3,2) tip 1 diyabetes mellitus saptanmıştı. Otoimmün hastalığı olan olgular tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Otoimmün hastalığı olan olgular

	N (%)
İmmün trombositopeni	2 (%6,4)
Otoimmün tiroidit	1 (%3,2)
Tip 1 diyabetes mellitus	1 (%3,2)

4.2.10 Hastaların İmmünolojik Sistem Bulguları

Hastalarda immün sistem değişiklikleri yaşa bağlı referans değerlerine göre azalmış CD3+, CD4+ ve CD8+ T hücreler, CD3-CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B hücreler ile serum IgG, IgA ve IgM düzeylerine göre değerlendirildi. Hastaların %64,5'inde hafiften orta dereceye kadar değişen derecelerde immün yetmezlik saptandı. Hastaların immünolojik verilerine ait laboratuvar verileri Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Hastaların immünolojik bulguları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
Lökosit sayısı (mm ³)	4460	19180	9228,39	3399,523	8580,00
Lenfosit sayısı (mm ³)	1280	10500	3507,10	2149,560	3100,00
Nötrofil sayısı (mm ³)	1600	8300	4068,39	1896,550	3400,00
CD3+CD16-56- T hücre (%)	11,0	80,0	51,016	16,4096	55,000
CD3+CD16-56- T hücre (mm ³)	478	6405	1819,13	1244,328	1460,00
CD3+CD4+ T hücre (%)	9,0	55,0	30,594	11,3787	29,000
CD3+CD4+ T hücre (mm ³)	330	2569	1064,19	634,906	928,00
CD3+CD8+ T hücre (%)	2,0	67,0	20,461	14,1902	15,000
CD3+CD8+ T hücre (mm ³)	80	4410	740,71	816,151	466,00
CD3-CD16+56+ NK hücre (%)	3,0	47,0	15,635	9,4505	13,000
CD3-CD16+56+ NK hücre (mm ³)	84	1850	554,16	423,150	457,00
CD19+ B lenfosit (%)	10,0	69,0	27,226	14,8812	22,800
CD19+ B lenfosit (mm ³)	210	4781	1053,65	997,273	687,00
IgG (mg/dL)	117	2160	790,13	446,117	658,00
IgM (mg/dL)	17,0	273,0	68,235	51,1148	52,000
IgA (mg/dL)	6,0	258,0	73,255	62,7993	52,200

Lökosit sayısı ortanca 8.580/mm³ (4.460-19.180/ mm³), mutlak lenfosit sayısı ortanca 3.100/mm³ (1.280-10.500/mm³) bulundu. Lenfosit alt grupları incelendiğinde CD3+ T lenfosit sayısı ortanca 1.460/ mm³ (478–6.405/mm³), CD4+ T lenfosit sayısı ortanca 928/mm³ (330-2.569/mm³), CD8+ T lenfosit sayısı ortanca 466/mm³ (80-4.410/mm³) bulundu. 15 hastada (%43,8) CD3+ T hücre sayısında

düşüklük, 13 hastada (%41,9) CD4+ T hücre sayısında düşüklük, 11 hastada (%35,4) CD8+ T hücre sayısında düşüklük saptandı. Toplamda 18 hastanın (%58) T hücre sayısında düşüklük saptandı.

Serum immünglobulin düzeyleri yaşa göre değerlendirildi, 31 hastanın üçünde (%9,6) IgG düşüklüğü, birinde (%3,2) IgA düşüklüğü, dördünde (%12,9) IgM düşüklüğü, toplam sayıya bakıldığında altı hastada (%19,3) hipogamaglobulinemi saptandı.

Sonuç olarak 20 hastada (%64,5) immün yetmezlik saptandı.

İmmün yetmezlik saptanan 20 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları, serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri, aşı yanıtları, hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar ve uygulanan tedaviler tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. İmmün yetmezlikli hastaların immünolojik, enfeksiyon ve tedavi özellikleri

Hasta	T hücre*	IgG*,IgA*,IgM*	Aşı yanıtı	Enfeksiyon	Antibiyotik profilaksisi	İVİG
1	CD3, CD4 ↓	IgM ↓	Ø	Tekrarlayan ÜS YE+AS YE	-	-
2	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	Ø	-	TMP/SMX	+
3	CD3 ↓	IgM ↓	+	Tekrarlayan AS YE	TMP/SMX	+
4	Normal	IgG, IgA, IgM ↓	+	Tekrarlayan AS YE	TMP/SMX	-
5	CD3, CD4, CD8 ↓	IgG ↓	-	-	TMP/SMX	-
6	CD8 ↓	IgG ↓	+	Sepsis	TMP/SMX	+
7	CD4 ↓	Normal	-	Tekrarlayan ÜS YE	TMP/SMX	-
8	CD3, CD4 ↓	Normal	-	Sepsis	-	-
9	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	Ø	-	TMP/SMX	-
10	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	+	-	TMP/SMX	-
11	CD4 ↓	Normal	Ø	-	-	-
12	CD3,CD4 ↓	Normal	+	Ağır pnömoni	-	-
13	Normal	IgM ↓	-	-	-	-
14	CD3, CD8 ↓	Normal	-	Tekrarlayan ÜS YE	TMP/SMX	-
15	CD3, CD8 ↓	Normal	-	Tekrarlayan ÜS YE	TMP/SMX	-
16	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	-	Ağır pnömoni	-	-
17	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	-	-	TMP/SMX	-
18	CD3, CD4, CD8 ↓	Normal	-	Tekrarlayan ÜS YE	-	-
19	CD3, CD8 ↓	Normal	-	-	-	-
20	CD3, CD4 ↓	Normal	+	Tekrarlayan AS YE+ÜS YE	TMP/SMX	-

*yaşa göre bakılmıştır
Ø: Aşı yapılmamış hasta
AS YE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
TMP/SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol
İVİG: intravenöz immünglobulin

İmmün yetmezliği olan 20 hastanın 18'inde (%58) T hücre lenfopenisi mevcuttu. Yedi hastada (%22,5) CD3+ CD4+ ve CD8+ T hücrelerde düşüklük, dört hastada (%12,9) CD3+ ve CD4+ T hücrelerde düşüklük, üç hastada (%9,6) CD3+ ve CD8+ T hücre düşüklüğü, iki hastada(%6,4) CD4+ T hücre düşüklüğü, bir hastada (%3,2) CD3+ T hücre düşüklüğü ve bir hastada (%3,2) CD8+ T hücre düşüklüğü saptanmıştır.

İmmün yetmezliği olan 20 hasta hipogamaglobulinemi açısından değerlendirildiğinde altı (%19,3) hastada immünglobülin düşüklüğü saptanmıştır. Dört (%12,9) hastada T lenfopenisi ile birlikte izlenirken, 2 (%6,4) hastada izole hipogamaglobulinemi saptandı.

T hücre lenfopenisi saptanan hastaların immünglobulin düşüklüğü ile korelasyonu istatistiksel olarak incelendiğinde ise sırasıyla CD3+ CD4+ ve CD8+ T hücre düşüklüğü ile hipogamaglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,711, p:0,405, p: 0,120). Örnek olarak tablo 15'te CD3+ T hücre normal ve düşük hastaların immünglobulin, CD19+ B hücre ve CD4+ , CD8+ T hücreler ile karşılaştırılması gösterilmiştir. Beklenildiği üzere CD3+ T hücre sayısı ile CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları arasında ise korelasyon mevcuttu. (p=0,00)

Tablo 15. CD3 + T Hücre Düzeyi Normal ve Düşük Olan Hastaların İmmünolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	CD3+ T hücre Normal	CD3+ T hücre Düşük	p
IgG (mg/dl) (mean±SD) (median/IQR)	805,06±520,239 698 (117-2160)	774,2±368,736 613 (396-1360)	0,711
IgA (mg/dl) (mean±SD) (median/IQR)	81,444±79,68 56,5 (6-258)	64,520±38,6019 52,2 (7,8-139)	0,922
IgM (mg/dl) (mean±SD) (median/IQR)	71,175±59,5374 56,1 (17-273)	65,1±42,1946 52(23-178)	0,984
CD4+ T hücre (mean±SD) (median/IQR)	1405,03±633,706 1279 (540-2569)	700,53±398,744 560 (330-1817)	,000
CD8+ T hücre (mean±SD) (median/IQR)	1053,31±954,423 852,5 (380-4410)	407,27±469,645 262 (80-1876)	,000
CD19+ B hücre (mean±SD) (median/IQR)	919,69±777,155 693 (210-3400)	1196,53±1200,705 652 (280-4781)	,984

İmmün yetmezlikli 20 hastanın 12'sinde (%38,7) tekrarlayan/ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü mevcuttu. Dört hasta (%12,9) ciddi enfeksiyon ile kaybedildi. Enfeksiyon geçirme durumu ile T hücre ve immünglobulinlerin ilişkisine

bakıldığında enfeksiyon geçirme durumu ile CD8+ T hücre düşüklüğü arasında düşük orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r: 0,357, p: 0,049). IgG, IgA, IgM, CD3+ T hücre ve CD4+ T hücre düşüklüğü ile enfeksiyon geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 16. Enfeksiyon geçirme durumu ile hipogamaglobulinemi ve T hücre lenfopenisi ilişkisinin değerlendirilmesi

Enfeksiyon geçirme	IgG	IgA	IgM	CD3+ T	CD4+ T	CD8+ T
Korelasyon katsayısı (r)	-0.164	-0.215	-0.063	0.169	0.060	0.357
p değeri	0.378	0.246	0.737	0.364	0.749	0.049

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek ile palatal bulgular ve immün yetmezlik ilişkisine bakıldığında palatal bulguların eşlik etmesi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p: 0,420) immün yetmezlik eşlik etmesi ile sık enfeksiyon geçirmek arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0,027).

4.3 HASTALARIN TROMBOSİT SAYI VE ORTALAMA TROMBOSİT VOLÜM DEĞERLERİ

Trombosit sayısı altı hastada (%19,3) düşük (<150.000/mm³) saptanmıştır. Trombosit sayısı ortalama 266.000/mm³ (74.000-512.000/mm³) ortanca değeri ise 239.000/mm³ idi. MPV 27 hastada (%87) yüksek saptanırken, ortalama 9,8 fL (7,4-12,5 fL) ve ortanca değeri ise 9,7 fL idi. Hastaların trombosit ve MPV değerleri Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Hastaların trombosit ve MPV değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca
Trombosit (mm ³)	74.000	512.000	266.193	113.655	239.000
MPV (fL)	7,4	12,5	9,8	1,22	9,7

4.4 HASTALARDA TEDAVİ

On iki hasta (%38,7) antibiyotik profilaksisi almakta olup dört hasta klinik olarak geçirdiği enfeksiyonlara sekonder profilaksi başlanmış, kalan sekiz hasta laboratuvar bulguları değerlendirilerek profilaksiye alınmıştır. Ciddi enfeksiyon döneminde tanı alan ve exitus olan dört hasta değerlendirmeye alınamamıştır.

İntravenöz immünglobulin replasman tedavisi üç hastada (%9,6) uygulanmış, exitus olan dört (%20) hasta değerlendirmeye alınamamıştır.

Hastaların aşı yanıtları değerlendirildiğinde altı hastanın aşı yanıtı mevcut olup, on (%32,2) hastanın aşı yanıtı yoktur. Dört (%20) hastaya çocukluk dönemi aşıları ile uygulanmamıştı.

Hastalar multidisipliner olarak gösterdikleri klinik tabloya göre endokrinoloji, nöroloji, kardiyoloji ve çocuk psikiyatrisi bölümleri tarafından da izlenmektedir. Konjenital kalp hastalığı olan 24 hastadan 12 hastaya (%50) operasyon önerilmiş, ikisi opere olamadan kaybedilmiş, on hasta opere edilmiştir.

4.5 HASTALARIN PROGNOZU

31 hastanın 24 (%77,4)'ü sağdır. Ölen yedi (%22,5) hastanın hepsinde KKH bulunmaktadır. Yedi hastadan birinde Fallot tetralojisi, iki hastada trunkus arteriozus, ikisinde ASD, birinde ASD+VSD, birinde aort koarktasyonu+ASD+VSD saptanmıştır. Yedi hastanın hepsinde dismorfik bulgular (ağlarken yüzde asimetri, kıvrık-düşük kulak, retromikrognatti, badem göz, bülböz burun ucu) saptanmıştır. Yedi hastanın beşinde (%71,4) hipokalsemi, dördünde (%57,1) immün yetmezlik saptanmıştır. Nihai ölüm sebeplerine bakıldığında ise yedi hastanın ikisi altta yatan KKH'ye sekonder, beş hasta KKH ve ciddi enfeksiyon sebebiyle hayatını yitirmiştir.

5. TARTIŞMA

22q11.2 delesyon sendromu toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Sıklığı 4.000-6.000’de bir olan sendromun fenotipik spektrumu için, KKH, velofaringeal yetmezlik ve yarık damak, beslenme zorlukları, immün yetmezlik ve hipoparatiroidizme sekonder hipokalsemi dahil olmak üzere > 190 özellik rapor edilmiştir [1].

Tüm hastalarda olduğu gibi 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda da tanının erken konulması, hastalığın takibi, prognozu ve genetik danışma açısından önemlidir. Çalışmamızda 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların ortalama tanı yaşları 41 ay, ortanca tanı yaşı 7 ay (0,5 ay-17 yıl, ortalama 41 ay) olarak bulunmuştur. Fransa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama tanı yaşı 51,6 ay [71], Şili’de yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama tanı yaşı 42 ay, ortanca tanı yaşı 3,6 ay [72] ve İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 24 ay, ortanca tanı yaşı 4 ay olarak bulunmuştur [1]. Bizim çalışmamızın sonuçları bu araştırma sonuçları ile benzer özellikler gösteriyordu.

Çalışmamızda hastaların %61,3’ü ilk iki yaşta tanı almıştır, bu oran İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer bir şekilde %71 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda klinik şüphe ile biri anne diğeri de baba olmak üzere iki farklı hastanın ebeveynine tanı konuldu. Tanı alan ebeveyn oranı %6,5 (iki ebeveyn) idi. Yapılan çalışmalarda bu oran %4,3-9 olarak bildirilmiştir [1, 2, 3]. 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların %93’ünde delesyon de novo olarak oluşurken, %7’sinde 22q11 delesyonu olan ebeveynden otozomal dominant kalıtım ile aktarılır [13]. Çalışma sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumluydu.

22q11.2 delesyon sendromundaki majör klinik bulgulardan biri KKH’larıdır. Genel olarak 22q11.2 delesyonu olan hastaların %75-80’inde KKH bulunmaktadır. Sıklıkla konotrunkal kalp anomalileri bulunmakla birlikte her türlü kalp hastalığı görülebilir [25]. Bizim hasta grubumuzda 24 hastada (%77,4) KKH saptanmıştır. 22q11.2 DS’de en sık görülen konotrunkal kalp hastalığı TOF’dur. Bu anomali diğer vaka serilerinde %10-21 oranında bildirilmiştir [73]. Bizim çalışmamızda bu oran 4

hasta ile %12,9 dur. Konotrunkal kalp anomalilerinin dışında en sık görülen defektler ASD ve VSD'dir. Konjenital kalp hastalıkları, 22q11.2 delesyon sendromunda önemli mortalite nedenidir. Yapılan bir kohortta KKH bağlı ölüm %45,8; KKH eşlik eden enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar değerlendirildiğinde %78 olarak görülmüştür [74]. Bizim çalışmamızda ölen yedi hastanın hepsinde KKH vardı, ölüm nedenlerine bakıldığında ise ikisi (%28,5) altta yatan KKH bağlı, beşi (%71,5) KKH ve enfeksiyonlara sekonder kaybedilmiştir. Repetto ve arkadaşlarının çalışmasında [72] ölen hastaların %85,7'si KKH sekonder kaybedilmiştir. Ölen hastaların büyük çoğunluğunun KKH bağlı kaybedilmesi bizim çalışmamız ile benzerdir.

Kromozom 22q11.2 delesyonu olan bireylerin %17-60'ında paratiroid bezlerin hipoplazisine bağlı olarak genellikle yaşamın ilk iki haftasında hipokalsemi izlenmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde hipokalseminin çok ciddi seyrettiği ve karakteristik bir bulgu olan tetani ve konvülziyonların yenidoğanda ilk başvuru nedeni olabildiği bilinmektedir. Yenidoğan döneminde izlenen hipokalsemi kötü prognoz kriterlerindendir. Bunun nedeni, hipokalsemisi olan hastalarda sıklıkla ağır konjenital kalp hastalıkları ve immün yetmezliğin eşlik etmesidir. Bu hastalarda 3-4. faringeal arklardan gelişen tüm yapılar etkilenmekte ve DGS'nin klinik özellikleri izlenmektedir [75]. Bizim grubumuzda da benzer olarak, hastaların %38,7'sinde hipokalsemi saptanmış, %75'inde hipokalsemi yenidoğan döneminde fark edilmiştir. Yenidoğan döneminde tanı alan dokuz hastadan altısında hipokalsemiye bağlı konvülziyonlar izlenmiştir. Yenidoğan döneminde tanı alan hastalarımızdan dördü kaybedilmiştir. Yaşla birlikte paratiroid bezlerin hipertrofisi ile hipokalsemi genellikle düzeltilmektedir. Dirençli hipokalsemi çok nadir vakada bildirilmiştir ve bu hastalarda yaşam boyu kalsiyum desteği gerekmektedir [76]. Çalışmamızda hipokalsemisi olan 12 hastadan beşi kaybedilmiş, yaşayan yedi hasta kalsiyum ve/veya aktif D vitamini destek tedavilerini almaya devam etmektedir. Hastaların ortalama yaşı 5,2 yıldır. Bir hasta 13,5 yaşında hipokalsemik tetani ile tetkik edilirken 22q11.2 DS tanısı almıştır. Repetto ve arkadaşlarının çalışmasında [72] bizim çalışmamız ile benzer şekilde hipokalsemi %35 hastada saptanmış, bir hastada 14 yaşında hipokalsemik nöbet ile başvurusu mevcuttur.

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların karakteristik bir fasiyal fenotipleri vardır. Ancak diğer sendromlarla kıyaslandığında tipik bulgular çok dikkat çekici olmayabilir. Özellikle yenidoğan döneminde dismorfik bulgular çok silik olabilir. Uzun yüz, bülböz burun ucu, badem göz, hafif hipertelorizm, küçük ağız, dar palpebral fissürler başlıca özelliklerdir [77]. Çalışmamızda kraniyofasiyal bulgular 31 hastanın 26 (%83,9)'unda mevcuttu. Hipokalsemik nöbet ya da konjenital kalp hastalığı olmayan hastalarda tanı için en yönlendirici klinik, dismorfik yüz bulguları olmaktadır. Çalışmamızdaki tekrarlayan enfeksiyonlar ile yönlendirilen sekiz hastada konotrunkal kalp anomalileri veya hipokalsemi olmaksızın dismorfik yüz bulguları ile tanıya gidilmiştir. Oskarsdottir ve arkadaşlarının çalışmasında [78] ve Cancirini ve arkadaşlarının çalışmasında [1] tüm hastaların dismorfik yüz bulgularının olduğu belirtilmiş olsa da Poirsier ve arkadaşlarının çalışmasında [71] %48,7 gibi düşük bir oran bildirmiştir.

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromunda hastaların %69'unda palatal anomaliler özellikle velofaringeal yetmezlik, submukozal veya tam damak yarığı ve bifid uvula gibi bulgular bildirilmiştir. Velofaringeal yetmezlik yutma ve konuşma sırasında nazofarenksin yetersiz kapanmasına, hastalarda nazone konuşmaya neden olur. Velofaringeal yetmezliğin bebeklerdeki bulgusu ise sıvı gıda alımı sırasında nazal regürjitasyondur. Dudak yarığı kromozom 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda nadir olarak bildirilmiştir [79]. Bizim çalışmamızda hastaların %38,7'sinde palatal bozukluk saptanmıştır. Yedi hastada velofaringeal yetmezlik mevcuttu. Bunlardan üçünde yutma bozukluğu ve yüksek damak, ikisinde yutma bozukluğu, ikisinde nazone konuşma ve yüksek damak saptandı. Üç hastada yarık damak, bir hastada yarık damak ve dudak ve bir hastada koanal atrezi mevcuttu. Oskarsdottir v arkadaşlarının çalışmasında [78] %75 oranında, Repetto ve arkadaşlarının çalışmasında [72] %79,1 oranında palatal boukluklar tanımlanmış, bizim çalışmamızda literatür verilerinden daha az oranda bulgu elde edilmiştir.

Nörolojik-psikiyatrik bulgulara bakıldığında bir çalışmada [79] kromozom 22q11.2 DS hastalarda %7 oranında tetiklenmemiş nöbetler bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda epilepsi tanısı olan hastalar %12,9 oranındadır. Kromozom 22q11.2 delesyonu olan hastalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif

kompulsif bozukluk, fobiler, anksiyete, otizm ve otistik spektrum hastalıkları sık olarak görülmektedir. Aynı zamanda hastalarda şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyon riski artmış durumdadır. En belirgin risk normal popülasyona kıyasla 30 kat fazla olan şizofreni hastalığındadır [80]. Otuz iki kromozom 22q11.2 DS hastanın olduğu bir çalışmada [81] %56 oranında nöropsikiyatrik hastalıklar tanımlanmış, %44 DEHB, %31 otizm spektrum bozukluğu %16 DEHB+otizm spektrum bozukluğu tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda %22,5 oranında nöropsikiyatrik hastalık saptanmış olup bunların %57,1 DEHB, %28,5 otizm, %14,2 DEHB ile otizm saptanmıştır. Bipolar ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar hasta grubumuzda tanımlanmamıştır. Hasta yaş grubumuzun pediatrik yaş grubu olması nedeni ile bu tip psikiyatrik hastalıklar izlenmemiş olabilir. Kromozom 22q11.2 DS'li hastalardaki en sık şikayetlerden biri öğrenme güçlüğüdür. Hastalardaki görsel-algisal yetenekler, planlama ve dil gelişimindeki gerilik daha belirgindir. Hastalarda ortalama IQ 75'tir ve 50-100 arasında değişmektedir. Genellikle normal zekâ ile orta düzey gerilik arasında bir dağılım izlenmektedir. Nörolojik-psikiyatrik zemini olan hastalar dışlandığında izole mental geriliği olan iki hastamız mevcuttu. Psikometrik değerlendirme uzmanlarca yapılmamış, kendi klinik gözlemimizin neticesi olarak kaydedilmiştir.

Ürogenital sistem anomalileri 60 hastalık bir çalışmada [82] %6,7 olarak saptanırken 1073 hastalık bir çalışmada [44] %15 olarak belirtilmiştir. En sık görülen anomaliler tek böbrek, multikistik böbrek ve çift toplayıcı sistemdir. Bizim çalışmamızda hastaların %16,1'inde ürogenital hastalıklar mevcuttu. Üç hastada (%9,6) bilateral hidronefroz, bir hastada multikistik displastik böbrek, bir hastada çapraz ektopik böbrek anomalisi vardı.

Kromozom 22q11.2 DS'li hastaların iskelet anomalileri açısından ayrıntılı incelendiği çalışmalarda hastalarda en sık preaksiyel ve postaksiyel polidaktili gibi üst ekstremité anomalileri ve ekin deformitesi, üst üste binen parmaklar, 2-3.ayak parmakları arasında sindaktili gibi alt ekstremité anomalileri izlenmiştir [83]. Bizim çalışmamızda dört hastada (%12,9) dikkat çekici özellik mevcuttu. Bir hastada ayaklarda birinci-ikinci parmaklar arası gap, bir hastada doğumsal kalça çıkığı, bir hastada pes ekinevarus ve sağ radial kemik agenezisi saptandı. Repetto ve

arkadaşlarının çalışmasında [72] bu oran %31,4, Oskarsdottir ve arkadaşlarının çalışmasında [78] %25 olarak bildirilmiştir. Fizik muayene ile tanı konulamayan iskelet anomalilerinin rutin pratiğimizde direkt grafiler gibi yardımcı yöntemler ile taranmıyor olması bu bulgumuzu açıklamaktadır.

Kromozom 22q11.2 DS'li hastalarda T hücre yetmezliği, timusun etkilenme düzeyine göre değişmektedir. Tüm hastaların %1'inden azını oluşturan bir grupta timus hiç gelişmez ve bu nedenle ağır lenfopenik, kombine immün yetmezlik fenotipi izlenir [30]. Bizim çalışmamızda sadece bir hastaya komplet 22q11.2 DS tanısı koyulmuştur. Kromozom 22q11.2 DS'de T hücre sayısı sağlıklı çocuklara göre daha düşüktür [34]. Bizim çalışmamızda 15 hastada (%43,8) CD3+ T hücre sayısında düşüklük, 13 hastada (%41,9) CD4+ T hücre sayısında düşüklük, 11 hastada (%35,4) CD8+ T hücre sayısında düşüklük saptandı. Toplamda 18 hastanın (%58) T hücre sayısında düşüklük saptandı. Giardino ve arkadaşlarının tek merkezli kohort çalışmasında CD3+T hücre sayısı hastaların %56,4'de düşük saptanmıştır. Genellikle yaşla birlikte T hücre yetmezliği düzeltilmektedir [84].

Serum immünglobulin düzeyleri yaşa göre değerlendirmede 31 hastanın üçünde (%9,6) IgG düşüklüğü, birinde (%3,2) IgA düşüklüğü, dördünde (%12,9) IgM düşüklüğü, toplam altı hastada (%19,4) hipogamaglobulinemi saptandı. Daha önceki çalışmalarda timus hipoplazisinin humoral immünite üzerine etkisinin düşük, serum IgG ve IgM düzeyleri çoğunlukla normal olduğu gösterilmiştir [85]. İmmünglobulin A eksikliği ve spesifik antikor yanıtı eksikliği, çok az hastada bulunmasına karşın toplumdaki yaygınlığa göre bu hasta grubunda daha yüksek olduğu sonraki çalışmalarda gösterilmiştir [39]. Sullivan'nın 1.000 olgunun verilerini incelediği raporunda hastaların %6'da IgG %2,2'de IgA ve %23'de IgM düşüklüğü bildirmiş ve bu durumun yaşla birlikte genellikle düzeldiği rapor edilmiştir. Yine bu raporda yaklaşık hastaların %3'nün immünglobulin replasmanı aldığı bildirilmiştir [84]. Bizim çalışmamızda ise üç hasta (%9,6) İVİG replasmanı tedavisi almıştı.

Türkiye'den bildirilen yakın zamanlı bir çalışmada T hücre sayısındaki düşüklük ile IgM düşüklüğü arasında koerasyon bildirilmiş olup [86] bizim çalışmamızda sırasıyla CD3+ CD4+ ve CD8+ T hücre düşüklüğü ile

hipogamaglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,711, p:0,405, p: 0,120) .

Kromozom 22q11.2 DS'li hastaların %7'lik bir kısmında sepsis, yaklaşık yarısında ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir. Cancirini ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 17%'sinin enfeksiyon kontrolü için profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullandığını bildirmişlerdir [1]. Çalışmamızdaki hastaların %58'inde ciddi/sık enfeksiyon geçirme öyküsü mevcutken %38,7'sine immün yetmezlik eşlik etmekteydi. İmmün yetmezliği olmayan %19,3 kısımlık hastaların %6,4'ünde palatal bozukluk eşlik etmekte iken %3,2'sinde konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Kalan %6,4 hastanın ise sendromik yüz görünümü ve sık enfeksiyon geçirme şikayeti dışında etkilenen sistem bulgusu yoktu. Enfeksiyon geçirme durumu ile T hücre ve immünglobulinlerin ilişkisine bakıldığında enfeksiyon geçirme durumu ile CD8+ T hücre düşüklüğü arasında düşük orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r: 0,357, p: 0,049). Enfeksiyon kontrolü için profilaktik antibiyotik kullanımı ise çalışmamızda %38,7 hastaya uygulanmış, immünglobulin replasman tedavisi hipogamaglobulinemisi olan iki hastaya ve komplet DGS olan bir hastaya olmak üzere üç hastaya uygulandı. Suksawat ve arkadaşlarının çalışmasında [87] hastaların %68,7'sine antibiyotik profilaksisi verilmiş, hiç bir hastaya immünglobulin tedavisi uygulanmamış. Türkiye'deki çalışma verilerine bakıldığında Nepesov ve arkadaşlarının [88] çalışmasında hastaların %18,2 antibiyotik profilaksisi verilmiş, hiç bir hastaya immünglobulin tedavisi uygulanmamış. Nain ve arkadaşlarının [86] çalışmasında ise hastaların %41,1'ine immünglobulin replasman tedavisi uygulanmıştır.

Kromozom 22q11.2 DS'li hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonları sık olarak görülmekte ancak enfeksiyonların sıklığı ile T hücre sayısı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kromozom 22q11.2 DS'li hastalarda sık olarak görülen palatal yetmezlik, gastroözefageal reflü, östaki tüpü disfonksiyonu gibi anatomik defektlerin sık solunum yolu enfeksiyonları ile birlikteliği gösterilmiştir [39]. Bizim çalışmamızda sık ÜSYE öyküsü olan 10 hastadan (%32,2) üç hastada palatal bozukluklar dört hastada hem immün yetmezlik hem palatal bozukluklar bir hastada immün yetmezlik mevcutken iki hastada iki sistem etkilenmesi de yoktu. Sık ÜSYE

geçirmek ile palatal bozukluk ya da immün yetmezliğin ilişkisine bakıldığında ise diğer çalışmaların aksine sık ÜSYE geçirmek ile immün yetmezlik arasında anlamlı bir ilişki saptandı. (p:0,027)

Kromozom 22q11.2 DS'li hastalarda aşılarla karşı antikor yanıtı normal popülasyona göre daha yetersizdir. CD27+ B hücrelerin yetersizliğinden kaynaklanmakta olduğu gösterilmiştir. Gennery ve arkadaşlarının [35] çalışmasında %55 hastada antikor yanıtı sızlığı ya da az bir yanıt gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise %32,2 hastanın antikor yanıtı yetersiz görülmüştür fakat çalışmamızda CD27+ B hücre ölçümü yapılmamıştır.

T hücre eksikliği olan diğer primer immün yetmezliklerde olduğu gibi 22q11.2 delesyonlu olgularda da otoimmünite sıklığı artmıştır. DiCesare ve arkadaşlarının [89] çalışmasında %18 hastada otoimmün hastalıklar saptanmıştır. Tison ve arkadaşlarının [90] kohort çalışmasında %8,5 hastada otoimmün hastalık saptanmıştır. Giardino ve arkadaşlarının tek merkezli kohort çalışmasında ise otoimmün hastalık görülme oranı %7,8 oranında bildirilmiştir [91]. Bizim çalışmamızda otoimmün hastalık görülme oranı %12,9 olarak bulunmuştur. Daha uzun süreli izlemin ve erişkin hastalarında dahil olduğu çalışmalarda otoimmün hastalık görülme oranının %23'e kadar çıktığı rapor edilmiştir [1]. Bu veriler otoimmün hastalığın yaşamın ilerleyen dönemlerinde artacağını göstermektedir [91].

MPV 27 hastada (%87) yüksek saptanırken, MPV değeri ortalama $9,8 \pm 1,22$ fL (dağılım aralığı: 7,4-12,5 fL) ve ortanca 9,7 fL idi. Göktürk ve arkadaşlarının [92] 22q11.2 delesyon sendromu ve MPV ilişkisini inceledikleri çalışmalarında hastaların ortalama MPV değeri $9,95 \pm 0,46$ fL (dağılım aralığı: 7-13 fL) saptanmıştır. Anilkumar ve arkadaşlarının [59] yaptığı çalışmada ortalama MPV değeri $10,5 \pm 2,5$ fL, Naqvi ve arkadaşlarının [93] yaptığı çalışmada ise ortanca MPV değeri 10,9 fL (dağılım aralığı: 8-15,5 fL) olarak bulunmuştur. 22q11.2 delesyon sendromu ile MPV arasındaki ilişkinin irdelendiği bu üç araştırmada hastalık ile MPV yüksekliği arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Kromozom 22q11.2 DS'nin tanısı için FISH analizinin uygulanmasından önce MPV kullanılması, test için hastayı seçmek için uygun ve daha ucuz bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür. Bizim sonuçlarımız da literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Kromozom 22q11.2 DS'li hastaların mortalite sebepleri incelendiğinde en sık sebep konjenital kalp hastalıklarıdır. Repetto ve arkadaşlarının [74] çalışmasında %78, McDonald-McGinn ve arkadaşlarının [3] çalışmasında %87 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda %22,5 hasta kaybedilmiş, hepsinde KKH mevcut olup bu hastaların %71'i KKH ve enfeksiyonlar, %29'u primer KKH'ye bağlı olarak kaybedilmiştir.



6.SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızdaki FISH analizi ile 22q11.2 delesyon sendromu tanısı almış 31 hastanın (E/K: 14/17) ortanca tanı yaşı 7 ay (0,5 ay-17 yıl) ve ortalama tanı yaşı 41 ay $\pm$ 58 ay (0,5 ay-17 yıl) idi.
- 2- Hastaların dokuzunda (%29) ebeveynler arasında akrabalık vardı. İki ebeveyn (%6,5) atipik yüz görünümleri ve nörolojik-psikiyatrik bozukluk öyküleri ile kliniğimizde 22q11.2 delesyon sendromu tanısı aldı.
- 3- Otuz bir hastanın 24 (%77,4)'ü sağdır. Ölen yedi (%22,5) hastanın hepsinde konjenital kalp hastalığı bulunmaktadır. Ölüm nedenlerine bakıldığında ise %6,4'ü altta yatan konjenital kalp hastalığına sekonder, %16,1'i konjenital kalp hastalığı ve ciddi enfeksiyon sebebiyle hayatını yitirmiştir.
- 4- Sendromik yüz görünümü 31 hastanın 26 (%83,9)'sında vardı. Hastalarda en sık görülen dismorfik bulgu kulak anomalileri idi (%61,2).
- 5- Konjenital kalp hastalığı 31 hastanın 24'ünde (%77,4) saptanmıştır. 24 hastanın 12'sinde (%38,7) konotrunkal anomaliler mevcuttu. En sık görülen konotrunkal kalp hastalığı TOF (4 hasta hasta), konotrunkal olmayan kalp hastalığı ventriküler septal defektir (8 hasta).
- 6- Hipokalsemi 31 hastadan 12 (%38,7)'sinde görülmüştür. Hastaların dokuzunda hipokalsemi yenidoğan döneminde fark edilmiştir (%75). Bir hastada ise adölesan dönemde hipokalsemik tetani ile tanı koyulmuştur. Sağ yedi hastadan altısı kalsiyum destek tedavileri almaktadır.
- 7- Otuz bir hastanın 12 (%38,7)'sinde palatal bozukluk saptanmıştır. En sık yedi hastada (%22,5) velofaringeal yetmezlik ve takibinde yarık damak izlenmiştir (3 hasta, %9,6).
- 8- Diğer sistemlerin incelenmesinde, en sık nörolojik-psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği görüldü (%41,9). En sık nörolojik bozukluk epilepsi 4 hastada (%12,9), en sık psikiyatrik bozukluk ise DEHB 4 hastada (%12,9) saptandı.
- 9- Hastaların sadece birisi komplet 22q11.2 delesyon sendromu tanısı almıştır. Bu hasta IVIG replasmanı tedavisi ile düzenli poliklinik kontrollerine gelmektedir.

- 10- Hastaların %64,5'inde hafiften orta dereceye kadar değişen derecelerde immün yetmezlik saptandı. %19,3'ünde hipogamaglobulinemi, %58'inde T hücre sayısında düşüklük saptandı.
- 11- Hipogamaglobulineminin T hücre lenfopenisi ile ilişkili olabileceği düşünülse de bizim çalışmamızda sırasıyla CD3+ CD4+ ve CD8+ T hücre düşüklüğü ile hipogamaglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0,711, p: 0,405, p: 0,120)
- 12- 22q11.2 delesyonu olan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonları sık olarak görülmekte ancak enfeksiyonların sıklığı ile T hücre sayısı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının palatal bozukluklar ile ilişkili olabileceği savunulmuştur. Bizim çalışmamızda sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek ile palatal bozukluk ya da immün yetmezliğin ilişkisine bakıldığında ise diğer çalışmaların aksine sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek ile immün yetmezlik arasında anlamlı bir ilişki saptandı. (p: 0,027)
- 13- İmmün yetmezlikli 20 hastanın 12'sinde (%38,7) tekrarlayan/ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü mevcuttu. Dört hasta (%12,9) ciddi enfeksiyon ile kaybedildi. Enfeksiyon geçirme durumu ile T hücre ve immünglobulinlerin ilişkisine bakıldığında enfeksiyon geçirme durumu ile CD8+ T hücre düşüklüğü arasında düşük orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r: 0,357, p: 0,049).
- 14- Çalışmamızda %32,2 hastanın aşı antikor yanıtı yetersiz görülmüştür.
- 15- Çalışmamızda 12 hasta (%38,7) antibiyotik profilaksisi, üç hasta (%9,6) IVIG replasman tedavisi ile takiplerine devam etmektedir.
- 16- Özellikle konjenital kalp hastalığı, dismorfik yüz bulguları ve hipokalsemisi olan hastalarda 22q11.2 delesyon sendromu düşünülmelidir.
- 17- Çalışmamızda MPV değerleri yüksek bulunmuştur (ortalama MPV 9,8 fL $\pm$ 1,22; dağılım aralığı: 7,4-12,5 fL). Klinik şüphe duyulan olgularda MPV değerinin yüksekliği tanıya yol gösterici olacağı düşünülmüştür.
- 18- Çocuk sağlığı hastalıkları ve diğer bilim dalları hekimlerince de tanı konulan hastaların çocuk immünolojisi bölümüne yönlendirilmesinin akılda tutulması gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Cancrini, C., et al., Clinical features and follow-up in patients with 22q11. 2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics*, 2014. 164(6): p. 1475-1480. e2.
2. Morsheimer, M., et al., The immune deficiency of chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2017. 173(9): p. 2366-2372.
3. McDonald-McGinn, D.M., et al., 22q11. 2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015. 1: p. 15071.
4. Hacıhamdioglu, B., D. Hacıhamdioglu, and K. Delil, 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*, 2015. 8: p. 123-32.
5. DiGeorge, A., Discussion on a new concept of the cellular immunology. *J. Pediatr*, 1965. 67: p. 907-908.
6. Takao, A., in *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease*. 1980, Futura Publishing Company: Mount Kisco, N. Y. p. 253-269.
7. Cayler, G., Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Archives of disease in childhood*, 1969. 44(233): p. 69.
8. Wilson, D., et al., DiGeorge syndrome with isolated aortic coarctation and isolated ventricular septal defect in three sibs with a 22q11 deletion of maternal origin. *Heart*, 1991. 66(4): p. 308-312.
9. Burn, J., Closing time for CATCH22. *Journal of medical genetics*, 1999. 36(10): p. 737-738.
10. Devriendt, K., et al., The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Journal of medical genetics*, 1998. 35(9): p. 789.
11. Botto, L.D., et al., A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003. 112(1 Pt 1): p. 101-7.
12. McDonald-McGinn, D., et al. Chromosome 22q11. 2" BD" Deletion—New Diagnosis or More of the Same. in *Platform Presentation*. Washington, DC: American Society of Human Genetics Meeting. 2010.
13. Delio, M., et al., Enhanced maternal origin of the 22q11. 2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *The American Journal of Human Genetics*, 2013. 92(3): p. 439-447.
14. Delil, K., 22q11 deletion syndrome: Current perspective. 2015.
15. Gao, S., X. Li, and B.A. Amendt, Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11. 2 deletion syndrome. *Current allergy and asthma reports*, 2013. 13(6): p. 613-621.
16. Breckpot, J., et al., Congenital heart defects in a novel recurrent 22q11. 2 deletion harboring the genes CRKL and MAPK1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2012. 158(3): p. 574-580.
17. McDonald-McGinn, D.M., et al., Malignancy in chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2006. 140(8): p. 906-909.
18. Schoenwolf, G.C., et al., *Larsen's human embryology E-book*. 2014: Elsevier Health Sciences.

19. Bookman, D.E., et al., Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick. *American journal of anatomy*, 1987. 180(4): p. 332-341.
20. Newbern, J., et al., Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. 105(44): p. 17115-17120.
21. McDonald-McGinn, D.M., et al., The 22q11. 2 deletion in African-American patients: An underdiagnosed population? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2005. 134(3): p. 242-246.
22. Young, D., R.J. Shprintzen, and R.B. Goldberg, Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *The American journal of cardiology*, 1980. 46(4): p. 643-648.
23. Ryan, A., et al., Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *Journal of medical genetics*, 1997. 34(10): p. 798-804.
24. Earing, M., M.J. Ackerman, and D.J. Driscoll, Cardiac phenotype in the chromosome 22q11. 2 microdeletion syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002. 15(2): p. 119-123.
25. Momma, K., Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *The American journal of cardiology*, 2010. 105(11): p. 1617-1624.
26. Baldini, A., F. Fulcoli, and E. Illingworth, *Tbx1: transcriptional and developmental functions*, in *Current topics in developmental biology*. 2017, Elsevier. p. 223-243.
27. Rozas, M.F., et al., Association between phenotype and deletion size in 22q11. 2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 2019. 14(1): p. 195.
28. Gennery, A.R., Immunological features of 22q11 deletion syndrome. *Current opinion in pediatrics*, 2013. 25(6): p. 730-735.
29. Treleaven, J., et al., Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British journal of haematology*, 2011. 152(1): p. 35-51.
30. Davies, E.G., Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Frontiers in immunology*, 2013. 4: p. 322.
31. Markert, M.L., et al., Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004. 113(4): p. 734-741.
32. Sedivá, A., et al., Early development of immunity in diGeorge syndrome. *Medical science monitor*, 2005. 11(4): p. CR182-CR187.
33. Perez, E. and K.E. Sullivan, Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Current opinion in pediatrics*, 2002. 14(6): p. 678-683.
34. McLean-Tooke, A., et al., Immunologic defects in 22q11. 2 deletion syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2008. 122(2): p. 362-367. e4.
35. Gennery, A., et al., Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11. 2 deletion syndrome. *Archives of disease in childhood*, 2002. 86(6): p. 422-425.
36. Finocchi, A., et al., Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11. 2 deletion syndrome). *Pediatric Allergy and Immunology*, 2006. 17(5): p. 382-388.

37. Smith, C.A., et al., Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1998. 5(3): p. 415-417.
38. McLean-Tooke, A., G. Spickett, and A. Gennery, Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11. 2 deletion syndrome. *Scandinavian journal of immunology*, 2007. 66(1): p. 1-7.
39. Jawad, A.F., et al., Immunologic features of chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *The Journal of pediatrics*, 2001. 139(5): p. 715-723.
40. McDonald-McGinn, D.M. and K.E. Sullivan, Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*, 2011. 90(1): p. 1-18.
41. Wang, K., et al., Utilization of three-dimensional computed tomography for craniofacial phenotypic analysis in children with velocardiofacial syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009. 20(6): p. 2013-2019.
42. Swillen, A., et al., Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychology*, 1999. 5(4): p. 230-241.
43. Choi, J.-H., et al., Endocrine manifestations of chromosome 22q11. 2 microdeletion syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 2005. 63(6): p. 294-299.
44. Van Batavia, J.P., et al., Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2019. 179(3): p. 381-385.
45. Lopez-Rivera, E., et al., Genetic drivers of kidney defects in the DiGeorge syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(8): p. 742-754.
46. Kao, A., et al., Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*, 2004. 129a(1): p. 29-34.
47. Barnea-Goraly, N., et al., Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 2003. 160(10): p. 1863-1869.
48. Coman, I.L., et al., The effects of gender and catechol O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism on emotion regulation in velo-cardio-facial syndrome (22q11. 2 deletion syndrome): an fMRI study. *Neuroimage*, 2010. 53(3): p. 1043-1050.
49. Zinkstok, J.R., et al., Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*, 2019. 6(11): p. 951-960.
50. Giardino, G., et al., Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11. 2 deletion syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2014. 49(3): p. 274-279.
51. Gripp, K.W., et al., Nasal dimple as part of the 22q11. 2 deletion syndrome. *American journal of medical genetics*, 1997. 69(3): p. 290-292.
52. Dyce, O., et al., Otolaryngologic manifestations of the 22q11. 2 deletion syndrome. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2002. 128(12): p. 1408-1412.
53. Forbes, B.J., et al., Ocular findings in the chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2007. 11(2): p. 179-182.
54. Gokturk, B., et al., Ocular Findings in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2016. 53(4): p. 218-22.

55. Homans, J.F., et al., Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A*, 2018. 176(10): p. 2104-2120.
56. Vorstman, J.A., et al., MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Human mutation*, 2006. 27(8): p. 814-821.
57. Tramontana, A., B. Hartmann, and E. Hafner, DiGeorge syndrome chromosome region deletion and duplication: Prenatal genotype-phenotype variability in fetal ultrasound and MRI. *Prenatal diagnosis*, 2019.
58. Gokturk, B., et al., Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11. 2 deletion syndrome? *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 2016. 34(2): p. 166-173.
59. Anilkumar, A., et al., Platelet parameters in children with chromosome 22q11 deletion and conotruncal heart defects. *Congenital heart disease*, 2018. 13(3): p. 483-487.
60. Schoner, K., et al., Smith-Lemli-Opitz syndrome—Fetal phenotypes with special reference to the syndrome-specific internal malformation pattern. *Birth Defects Research*, 2019.
61. Elessi, K. and B. Ahmed, VATER/VACTERL Association in Palestinian Children: A Case Report. *Int J Pediatr Child Care*, 2018. 3(1): p. 1-4.
62. Touliaou, V., et al., Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 2006. 17(3): p. 359-370.
63. Jyonouchi, S., et al., CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11. 2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. e871-e877.
64. Adam, M. and L. Hudgins, Kabuki syndrome: a review. *Clinical genetics*, 2005. 67(3): p. 209-219.
65. Schuffenhauer, S., et al. DiGeorge syndrome and partial monosomy 10p: case report and review. in *Annales de genetique*. 1995.
66. Torres-Juan, L., et al., Mutations in TBX1 genocopy the 22q11. 2 deletion and duplication syndromes: a new susceptibility factor for mental retardation. *European journal of human genetics*, 2007. 15(6): p. 658.
67. Bassett, A.S., et al., Practical guidelines for managing patients with 22q11. 2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics*, 2011. 159(2): p. 332-339. e1.
68. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology*. 2005: Elsevier.
69. Aksu, G., et al., Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2006. 48(1): p. 19.
70. İkinçioğulları, A., et al., Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*, 2004. 46(2): p. 125-130.
71. Poirsier, C., et al., A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *European Journal of Human Genetics*, 2016. 24(6): p. 844-851.
72. Repetto, G., et al., Clinical features of chromosome 22q11. 2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clinical genetics*, 2009. 76(5): p. 465-470.

73. Maeda, J., et al., Frequent association of 22q11. 2 deletion with tetralogy of Fallot. *American journal of medical genetics*, 2000. 92(4): p. 269-272.
74. Repetto, G.M., et al., Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ open*, 2014. 4(11): p. e005041.
75. Fujii, S. and T. Nakanishi, Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11. 2 deletion syndrome. *Pediatrics International*, 2015. 57(6): p. 1086-1089.
76. Weinzimer, S.A., Endocrine aspects of the 22q11. 2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2001. 3(1): p. 19-22.
77. Haskoloğlu, Z.Ş. and A. İkinciogulları, Kromozom 22q11. 2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom). *Turkish Journal of Immunology*, 2014. 2(3): p. 57-66.
78. Óskarsdóttir, S., et al., Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *European journal of pediatrics*, 2005. 164(3): p. 146-153.
79. Vieira, T.P., et al., Clinical features in patients with 22q11. 2 deletion syndrome ascertained by palatal abnormalities. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2015. 52(4): p. 411-416.
80. Bassett, A.S. and E.W. Chow, Schizophrenia and 22q11. 2 deletion syndrome. *Current psychiatry reports*, 2008. 10(2): p. 148.
81. Niklasson, L., et al., Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2001. 3(1): p. 79-84.
82. Lima, K., et al., Age-dependent clinical problems in a Norwegian national survey of patients with the 22q11. 2 deletion syndrome. *European journal of pediatrics*, 2010. 169(8): p. 983-989.
83. Ming, J.E., et al., Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *American journal of medical genetics*, 1997. 72(2): p. 210-215.
84. Sullivan, K.E., Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunological reviews*, 2019. 287(1): p. 186-201.
85. Barrett, D., et al., Clinical and immunologic spectrum of the DiGeorge syndrome. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 1981. 6(1): p. 1-6.
86. Nain, E., et al., Immune system defects in DiGeorge syndrome and association with clinical course. *Scandinavian journal of immunology*, 2019. 90(5): p. e12809.
87. Suksawat, Y., et al., Resolution of primary immune defect in 22q11. 2 deletion syndrome. *Journal of clinical immunology*, 2017. 37(4): p. 375-382.
88. Nepesov, S., et al., Kromozom 22q11. 2 delesyon sendromlu hastaların klinik ve immünofenotipik özellikleri: tek merkez deneyimi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2019. 54(1): p. 35-41.
89. Di Cesare, S., et al., Autoimmunity and regulatory T cells in 22q11. 2 deletion syndrome patients. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 2015. 26(6): p. 591.
90. Tison, B.E., et al., Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. 128(5): p. 1115-1117. e3.

91. Giardino, G., et al., Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019. 133(24): p. 2586-2596.
92. Gokturk, B., et al., Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11. 2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy and Immunol*, 2016.
93. Naqvi, N., et al., Predicting 22q11. 2 deletion syndrome: a novel method using the routine full blood count. *International journal of cardiology*, 2011. 150(1): p. 50-53.



ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Gözde Özkan

Doğum tarihi: 04/03/1991

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Uzmanlık alanı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Kurumu: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

E-posta adresi: gozde_akay91@hotmail.com

Telefon numarası: 0312 305 60 00- 0555 729 71 72

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2015

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz: Van Özalp Devlet Hastanesi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:Yok

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

	T.C. ANKARA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : 2012-KAEK-15/2013 Konu:Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Kararı	25.12.2019
KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU	
“Kromozom 22q11.2 delesyon Sendromlu Hastaların Klinik Ve İmmunfenotipik Özelliklerinin Değerlendirilmesi”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
Op.Dr. S.Ş. ERKMEK GÜLHAN Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkan Yrd.	
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad. Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA Web: www.akeah.gov.tr	