



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MOLEKULER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE Dİ-GEORGE
SENDROMU TANILI HASTALARIN FENOTİP VE GENOTİP
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ
DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SHAHANA ALİZADA

SAMSUN 2024



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MOLEKULER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE Dİ-GEORGE
SENDROMU TANILI HASTALARIN FENOTİP VE GENOTİP
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ
DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Shahana ALİZADA

TEZ DANISMANI
Dr. Öğr. Üyesi. Ayşegül YILMAZ

SAMSUN 2024

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın her basamağında tecrübe ve bilgisi ile yanımda olan, yoğun iş temposunda bana vaktini ayıran, mükemmel bir hoca olmasının yanı sıra insani ve ahlaki yönüyle de örnek aldığım sevgili tez hocam **Dr. Öğretim üyesi Ayşegül Yılmaz** hocama, Uzmanlık eğitim süresince her zaman bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sayın **Prof. Dr. Mustafa Ali Akın** hocama, özellikle tez süresince yardımlarını esirgemeyen **Doç. Dr. İrfan Oğuz Şahin** hocama, **Dr. Öğretim üyesi Ömer Salih Akar** hocama ve eğitime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim. Özellikle bu yolda benimle aynı kaderi paylaşan canım arkadaşlarım **Aygün İsmaylova, Günel Nüsretzade ve Aliye Javadovaya, Elif Setenay Demir Arslana** destekleri için minnettarlığımı belirtmek isterim.

Hayatımdaki en büyük desteğim başta canım babam **Shahvalad Aliyev**, annem **Bahar Aliyeva** olmakla canım aileme, her zaman yanımda olamasa da her konuda desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim **Vugar Abilhasanov'a** teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Shahana ALİZADA

Eylül 2024

BEYAN

‘Molekuler karyotipleme yöntemi ile Di-George Sendromu tanılı hastaların fenotip ve genotip ilişkilerinin değerlendirilmesi, tek merkez deneyimi’ başlıklı tezimin, proje aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet ettiğimi, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu taahhüt ederim.

Dr. Shahana ALİZADA



ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, Mart 2011 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Kliniğine başvuran ve FISH yöntemi ile Di-George sendromu tanısı konulan çocukların genotip ve fenotip ilişkisini ARRAY-CGH (moleküler karyotip) yöntemi ile değerlendirmektir.

Hasta ve Yöntem: Çalışmaya Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 29.05.2024 tarih ve 2024/207 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Retrospektik tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 23 hastadan 9'u kız, 14'ü erkektir. Tanı yaşı 2 ay ile 20 yaş arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı $8,43 \pm 7,03$ yıldır. Hastaların en sık başvuru nedeni dismorfizm (%52.17) ve konjenital kalp hastalığıdır (%43.4). En sık KKH olarak konotrunkal kalp anomalisi (%50) saptanmıştır. Hastalarda en sık tanımlanmış dismorfik bulgu kulak şekli bozukluklarıdır (16 hasta, %69,5). Mortalite oranı %21.7 (n=5) olarak saptanmıştır. 22q11.2 delesyonu FISH analizi ile saptanmış 23 hastadan 16'sında ARRAY yöntemi ile ileri genetik inceleme yapılarak delesyon tipleri saptanmıştır. 16 hastanın 14'ünde (%87.5) 2,5- 3 Mb LCR A-D bölgesini içeren tipik delesyon saptanmıştır. En sık 2,5 MB büyüklüğünde delesyon saptanmıştır. Yalnız 2 hastada klasik LCR A-D bölgesinden daha geniş delesyon saptanmıştır ancak bu hastaların klinik bulguları açısından klasik delesyonlu hastalardan fark gözlenmemiştir. 1,5 MB'lik delesyonu olan 2 olguda palatal bulgu ve gelişimsel gerilik saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların demografik, klinik ve genotipik özelliklerini kapsamlı bir şekilde ele almıştır. 1,5 MB'lik delesyonu olan olgularda klinik bulgular daha az olmakla birlikte klasik fenotipik bulgular arasında fark gözlenmemiştir. Elde edilen bulgular, delesyon büyüklüğü ve genetik değişikliklerin fenotipik çeşitliliği etkileyebileceğini göstermektedir. Hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde bu genetik ve fenotipik verilerin dikkate alınması, bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: DiGeorge Sendromu, Genotip-Fenotip İlişkisi, Array

ABSTRACT

Aim: Our study aims to evaluate the genotype-phenotype correlation of children diagnosed with DiGeorge syndrome through the FISH method who were referred to the Pediatric Genetics Clinic of Ondokuz Mayıs University between March 2011 and August 2023, using the ARRAY-CGH (molecular karyotyping) method.

Patients and Methods: The study commenced after obtaining ethical approval from the Ethics Committee of Samsun Ondokuz Mayıs University Medical Faculty on 29.05.2024 with the approval number 2024/207. This is a retrospective descriptive study.

Results: Among the 23 patients included in the study, 9 were female, and 14 were male. The age of diagnosis varies between 2 months and 20 years, and the average age of diagnosis is 8.43 ± 7.03 years. The most common reasons for referral were dysmorphism (52.17%) and congenital heart disease (43.4%). The most frequently identified congenital heart disease was conotruncal heart anomaly (50%). The most common dysmorphic finding identified in patients was ear shape abnormalities (16 patients, 69.5%). The mortality rate was found to be 21.7% (n=5). Advanced genetic analysis via the ARRAY method was performed on 16 out of 23 patients with 22q11.2 deletion detected by FISH analysis, identifying the types of deletions. A typical deletion including the 2.5-3 Mb LCR A-D region was detected in 14 out of 16 patients (87.5%). The most common deletion size identified was 2.5 MB. Only 2 patients had an extended deletion from the classical LCR A-D region, but no difference was observed in their clinical findings compared to those with a classical deletion. No palatal findings or developmental delay were detected in 2 cases with a 1.5 MB deletion.

Conclusion: Our study comprehensively addresses the demographic, clinical, and genotypic characteristics of patients with 22q11.2 deletion syndrome. While clinical findings were less pronounced in cases with a 1.5 MB deletion, no differences were observed in classical phenotypic findings. The findings suggest that the size of the deletion and genetic variations may affect phenotypic diversity. Considering these genetic and phenotypic data in patients' diagnosis and treatment processes may contribute to the development of individualized approaches.

Keywords: DiGeorge Syndrome, Genotype-Phenotype Correlation, Array

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.1. DiGeorge SENDROMU.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. DiGeorge Sendromunun Prevalans ve İnsidansı.....	4
2.1.3. DiGeorge Sendromunun Genetik Özellikleri.....	5
2.1.4. DiGeorge Sendromunun Patogenezi	8
2.1.5. DiGeorge Sendromunda İzlenen Klinik Bulgular.....	10
2.1.6. DiGeorge Sendromunda Tanı	18
2.1.7. DiGeorge Sendromunda Genetik Danışma.....	23
2.2. GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU	24
3. HASTA VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	54
8.EKLER.....	55
8.1.Etik kurul.....	62
8.2. İntihal raporu.....	63

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ARRAY-CGH	: Array Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
ASD	: Atriyal Septal Defekt
ATG	: Antitimosit Globulin
BSA	: Sığır Serum Albümini
CD	: Diferansiyasyon Kümesi
CDR	: Kopya Sayısı Varyasyonu
CRKL	: Crk Benzeri Protein
DAPI	: 4',6-Diamidino-2-Fenilindol Dihidroklorid Hidrat
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DORV	: Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül (Double Outlet Right Ventricle)
ESID	: Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği
FBS	: Fetal Sığır Serum
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
H&E	: Hematoksilin ve Eozin
HIE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IHC	: İmmünohistokimya
IGF1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGFBP3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
IVIG	: İntravenöz İmmüoglobulin
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
LCR	: Düşük Kopya Tekrarı
LVOT	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
MLPA	: Multiplex Ligasyona Bağımlı Prob Amplifikasyonu
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NaCl	: Sodyum Klorür
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans

OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
PA	: Pulmoner Atrezi
PFA	: Paraformaldehit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFO	: Patent Foramen Ovale
RNA	: Ribonükleik Asit
RBC	: Eritrosit
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizm
ST3	: Serbest Tiroksin 3
TA	: Trunkus Arteriyozus
TBX1	: T-box Transkripsiyon Faktörü 1
TCR	: T Hücre Reseptörü
TDR	: Tipik Olarak Delesyon Bölge
TGA	: Büyük Arterlerin Transpozisyonu
TIMM8A	: Mitokondri İç Zar Geçirici 8A
TOF	: Fallot Tetralojisi
TRITC	: Tetrametil Rodamin İzotiyosiyanat
Treg	: Düzenleyici T Hücreleri
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon
T4	: Tiroksin
VCFS	: Velokardiyofasiyal Sendrom
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1. 22Q11.2 DELESYON SENDROMU OLAN HASTALARIN KLİNİK BULGULARI [20]	11
TABLO 2. DİGEORGE SENDROMUNDA FENOTİPİK BULGULAR [20]	12
TABLO 3. HASTALARIN YAŞ VE TANI YAŞI DAĞILIMI	30
TABLO 4. 22Q11.2 DELESYON SENDROM HASTALARINDA MAJOR KLİNİK BULGULAR DAĞILIMI	31
TABLO 5. HASTALARIN MAJOR KLİNİK BULGULAR DAĞILIMI	32
TABLO 6. DİSMORFİK BULGULAR DAĞILIMI.....	33
TABLO 7. NÖROPSİKYATRİK BULGULARIN DAĞILIMI	34
TABLO 8. OTOİMMUN HASTALIKLARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
TABLO 9. 22Q11.2 BÖLGESİNDEKİ KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNDE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ	37
TABLO 10. ARRAY ANALİZ TABLOSU	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. 22Q11.2 DELESYONU [22].	6
ŞEKİL 2. 22. KROMOZOMUN EN SIK DELESYONA UĞRAYAN BÖLGESİNDEKİ GENLER [17]......	7
ŞEKİL 3. 1’NOLU HASTANIN ARRAY RAPORU	39
ŞEKİL 4. 5’NOLU HASTANIN ARRAY RAPORU	39
ŞEKİL 5. 14’NOLU HASTANIN ARRAY RAPORU	39
ŞEKİL 6. 16’NOLU HASTANIN ARRAY RAPORU	40
ŞEKİL 7. FISH ANALİZ	41



1.GİRİŞ

Kromozomlar, hücrelerin çekirdeğinde bulunan ve genetik materyalin depolandığı yapısal birimlerdir. İnsanlarda 46 kromozom bulunur ve bu kromozomlar DNA ve proteinden oluşur. Genler, DNA'nın belirli bölgelerinde yer alır ve her biri belirli bir proteini kodlar [1].

Kromozomal anomaliler genellikle ya ebeveynlerden kalıtım yoluyla ya da gametlerin oluşumu sırasında de novo (yeni) gelişen doğumsal bozukluklar olarak ortaya çıkar. Mitoz ve mayoz sırasında hem somatik hem de germ hücrelerinde kardeş kromatidler ve homolog kromozomlar arasındaki genetik materyal değişimi, hücre bölünmesinin temel bir parçasıdır ve genetik çeşitliliği artırır. Ancak, kromozom replikasyonu sırasında meydana gelen hatalar, nonallelik kromozomal bölgeler arasında beklenmedik değişimlere yol açabilir. Bu tür değişimler, genetik materyalin yeniden düzenlenmesine, duplikasyon veya delesyon gibi yapısal değişikliklere neden olabilir [2].

Kromozomal anormalliklerin insan üremesi üzerindeki etkisi önemlidir. İnsanlarda, bu olgular evrimsel faktörlerle bağlantılı olabilir ve hatta bir kadının doğurganlık zirvesinde bile oositlerin %20'sinde kromozomal anormallikler bulunabilir. Buna karşın, fare embriyolarında bu oran %1'dir, bu da türler arası farklılıkları gösterir. Bu fenomen insanlara özgüdür ve şempanzeler gibi diğer primatlarda gözlemlenmez [3].

Kromozomun insan üremesine etkisi, özellikle maternal yaş ile ilişkili olarak incelendiğinde, yaşla birlikte anöploidi oranında artış belirgindir. [4]. Annenin yaşı ilerledikçe, oositlerde kromozomal hataların görülme sıklığı artar ve bu durum doğurganlığı olumsuz yönde etkiler [5]. Bu nedenle, ileri yaşlarda kadınların doğurganlık yetisi azalmakta ve gebelik kayıpları artmaktadır [6].

G-bantlama, kromozomları mikroskop altında daha belirgin hale getirmek ve ayrıntılı analiz yapabilmek için kullanılan bir tekniktir. Bu yöntem, kromozomların belirli bölgelerini Giemsa boyası ile boyayarak bant desenleri oluşturur. G-bantlama, özellikle kromozomal anomalilerin tespitinde ve kromozomların yapısal analizinde önemli bir araçtır. Teknik, kromozomların mitoz bölünmenin farklı evrelerinde elde edilmesini ve detaylı bir bant deseninin ortaya çıkarılmasını sağlar [7].

Mikrodelesyonlar, yüksek çözünürlüklü G-bantlama yöntemiyle tespit edilemeyen

küçük kromozom segmentlerinin delesyonudur. Bu delesyonlar, ilgili segmentte monozomiye yol açar ve kliniğe özgü değişken popülasyon sıklıklarında tanınabilir sendromlara sebep olabilir. Mikrodelesyonlar, delesyona uğrayan segmentin kromozomdaki yerine göre interstisyel, telomerik veya subtelomerik olarak sınıflandırılır. En bilinen mikrodelesyon sendromları arasında Velokardiyofasiyal, Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Magenis ve Wolf-Hirschhorn sendromları yer alır. Bu sendromlar, etkilenen genetik materyalin çeşitli fizyolojik ve gelişimsel bozukluklara yol açtığı özel durumlar olarak tanımlanır [8].

DiGeorge Sendromu (DGS), timus bezindeki defektler ve çeşitli konjenital anomaliler ile karakterize edilen ve Kombine İmmün Yetmezlik (KİY) hastalıklarına yol açabilen bir durumdur. Bu sendrom, genellikle 22. kromozomun uzun kolunda bulunan 22q11.2 bölgesinde yaklaşık 3(2.5) megabaz büyüklüğünde bir delesyon ile ilişkilidir. Bu bölge 24 ardışık gen içerir ve çoğu vaka sporadik olarak ortaya çıkar. DiGeorge Sendromu, 1/4000 insidans oranı ile en sık rastlanan genetik hastalıklardan biridir. Tanıda yaygın olarak Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılsa da multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ve mikrodizin analizi gibi diğer yöntemler de tanı sürecinde kullanılmaktadır. Ancak, bazı durumlarda genetik defekt net olarak tanımlanamayabilir [9].

DiGeorge Sendromu'nda klinik fenotipin şiddeti ile immünolojik bulgular arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Hastalarda enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmünite, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve döküntü ile birlikte gelişen lenfoproliferatif hastalıklar gözlenebilir. DiGeorge Sendromu tanısı almış hastaların immün sistem tutulumu, klinik olarak sağlıklı bireylerde görülen hafif naif T hücre lenfopenisinden, bozuk T hücre fonksiyonlarına ve düşük T hücre sayılarına kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir. Çocukluk çağında bu tür immün yetmezlikler genellikle geç teşhis edilir, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bunlara bağlı komplikasyonlar ise morbidite ve mortalite oranlarını artırır [10].

Çalışmamızın amacı, Mart 2011 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Kliniğine başvuran ve FISH yöntemi ile Di-George sendromu tanısı konulan çocukların genotip ve fenotip ilişkisini ARRAY-CGH (moleküler karyotip) yöntemi ile değerlendirmektir. Bu çalışma, Di-George

sendromuna sahip hastaların genetik varyasyonlarının daha derinlemesine anlaşılmasını ve fenotipik özellikler ile genetik anomaliler arasındaki bağlantıların ortaya konulmasını hedeflemektedir. Bu sayede, hastalığın tanı ve tedavi süreçlerine yönelik daha kapsamlı ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DiGeorge Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

DiGeorge Sendromu'nun klinik özellikleri ilk olarak 1829'da tanımlanmış ve timus ile paratiroid bezlerinin konjenital yokluğu 1965'te Dr. Angelo DiGeorge tarafından rapor edilmiştir [11]. 1980'lerde, DGS'lu hastaların çoğunda Velokardiyofasiyal sendrom (Shprintzen sendromu olarak da adlandırılır) gibi diğer benzer sendromları olan hastalarda 22. Kromozomun q11.2 bölgesinin heterozigot delesyonların mevcut olduğu keşfedilmiştir. 22q11.2 Delesyon Sendromu; Di George Sendromu, Velokardiyofasiyal Sendrom (VCFS), Konotrunkal anomali yüz sendromu, Otozomal dominant Opitzg/BBB sendromu, Sedlackova Sendromu ve Cayler kardiyofasial sendrom fenotiplerini içerir [12-14].

2.1.2. DiGeorge Sendromunun Prevalans ve İnsidansı

DiGeorge Sendromu, en sık rastlanan mikrodilesyon sendromlarından biridir. Bu hastalık, cinsiyet ayrımı olmaksızın her iki cinsi eşit olarak etkileyebilir. Sıklığı genellikle 4,000 ila 6,000 canlı doğumda birdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, 250,000 canlı doğum incelenmiş ve bulgulara göre beyaz, Afro-Amerikan ve Asya kökenli popülasyonlarda sendromun görülme sıklığı 6,000 ila 6,500 arasında değişirken, Hispanik (latin) popülasyonda bu oranın 3,800 olduğu tespit edilmiştir [15].

Özellikli popülasyonlarda 22q11.2 delesyon sendromunun sıklığı belirgin olarak daha yüksektir. Katzman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gelişme geriliği olan çocuklarda bu sendromun % 5,4 oranında görüldüğü tespit edilmiştir [16]. Kobrynski ve Sullivan'ın 2007 yılındaki çalışmalarında ise, sendromun farklı klinik koşullarda görülme sıklıkları daha detaylı incelenmiştir: herhangi bir kardiyak lezyonu olan bireylerde %1, konotrunkal kardiyak anomalisi olanlarda %7 ile %50 arasında, velofarengeal yetmezliği olanlarda %64 ve neonatal hipokalsemisi olanlarda ise %74 oranında bu sendrom tespit edilmiştir. Bu veriler, belirli klinik bulgulara sahip popülasyonlarda 22q11.2 delesyon sendromunun sıklığının ne kadar yüksek olabileceğini göstermektedir [17].

Konjenital kalp hastalığına bağlı intrauterin ölümler dikkate alındığında, bu hastalıkların sıklığının tahmin edilenden daha yüksek olabileceği belirtilmektedir [18]. Kromozomal mikrodizin analizinin yaygın kullanımı, küçük ve atipik mikrolelesyonların tanımlanmasını mümkün kılmakta ve dolayısıyla hastalığın prevelansını artırmaktadır. Örneğin, 9000'den fazla fetal örneğin kromozomal mikrodizin analizi yapılan bir çalışmada, sendromun sıklığı 1/992 olarak tespit edilmiştir [19]. Ayrıca, sadece birkaç çalışmada asemptomatik ebeveynler mutasyon varlığı açısından değerlendirilmiş ve genetik geçişin %8 ile %28 arasında değiştiği bildirilmiştir [17].

2.1.3. DiGeorge Sendromunun Genetik Özellikleri

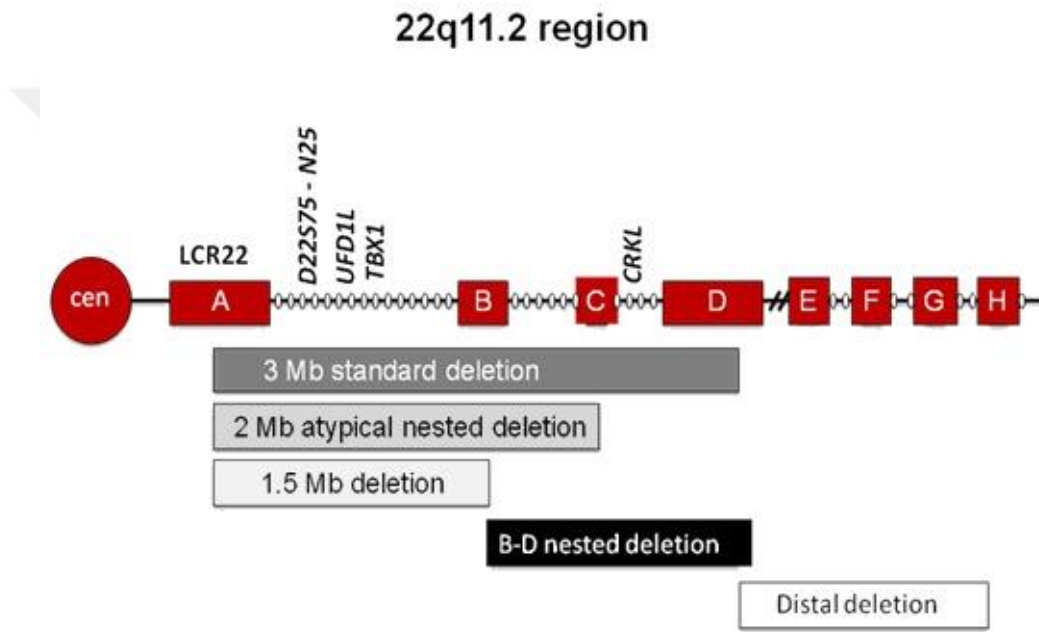
DiGeorge Sendromu, genellikle 22q11.2 kromozom bölgesinde meydana gelen bir delesyon sonucunda ortaya çıkar. Bu delesyonların büyük çoğunluğu (%90-95) spontan olarak gelişirken, kalan kısmı otozomal dominant yolla kalıtılmaktadır [20].

22q11.2 delesyon sendromu, DiGeorge ve velokardiyofasiyal sendromlarını (DGS/VCFS) içeren ve en sık görülen mikrolelesyon sendromlarından biridir. Bu sendromla ilişkili olan hastaların çoğu, 22q11.2 bölgesinde yaklaşık 2.5 megabaz (Mb) boyutunda ortak bir heterozigot delesyon paylaşır. Bir grup hasta bu tipik 2.5 Mb bölge içinde daha küçük delesyonlara sahiptir, az sayıda hasta ise TDR (Tipik olarak silinen bölge) ile örtüşmeyen nadir delesyonlara sahiptir. [21].

22q11.2 bölgesi, dört adet düşük kopya tekrarı bloğunu (LCR; low copy repeat) içerir ve bu bloklar LCR22 A-D olarak adlandırılır. LCR22 A bloğu, bu bölgenin proksimal kısmında yer alır. Mayoz bölünme sırasında, bu LCR bloklarının birbirlerinden ayırt edilememesi genetik karışıklıklara yol açabilir. LCR'ler arasındaki yüksek dizin benzerliği, yanlış eşleşmelere ve sonuçta kromozomal yeniden düzenlenmelere sebep olabilir. Bu durum, genetik hastalıkların ve belirli sendromların, örneğin 22q11.2 delesyon sendromunun oluşumunda kritik bir rol oynar [17, 19].

Tüm 2.5 Mb TDR'ler dizilendikten sonra ve LCR'lerin delesyon işlemlerine olan katılımlarının ayrıntılı olarak incelenmesine imkân sunmuştur. Dizi analizi, TDR içinde dört LCR tespit etmiştir. Bu LCR'ler, paylaşılan modüllerin içeriği ve organizasyonu açısından farklılık gösterse de aralarında %97-98 oranında dizi özdeşliği paylaşır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi, dört varyant 22q11.2

delesyonunun uç noktalarının LCR'lerde lokalize olduğunu göstermiştir. Jel elektroforezi ve Southern hibridizasyonu, üç varyant delesyondan yeniden düzenlenmiş bağlantı parçalarını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu bağlantı parçalarının PCR ile analizi ve PCR ürünlerinin sekanslanması, LCR'lerin doğrudan 22q11.2 delesyonlarının oluşumunda rol oynadığını doğrulamıştır. Kromozom 22 üzerindeki kopyaların evrimsel kökeni, insan olmayan primatların FISH analizi ile değerlendirilmiş ve çoklu sinyaller, kopyalama olaylarının en az 20-25 milyon yıl önce gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmüştür [21].



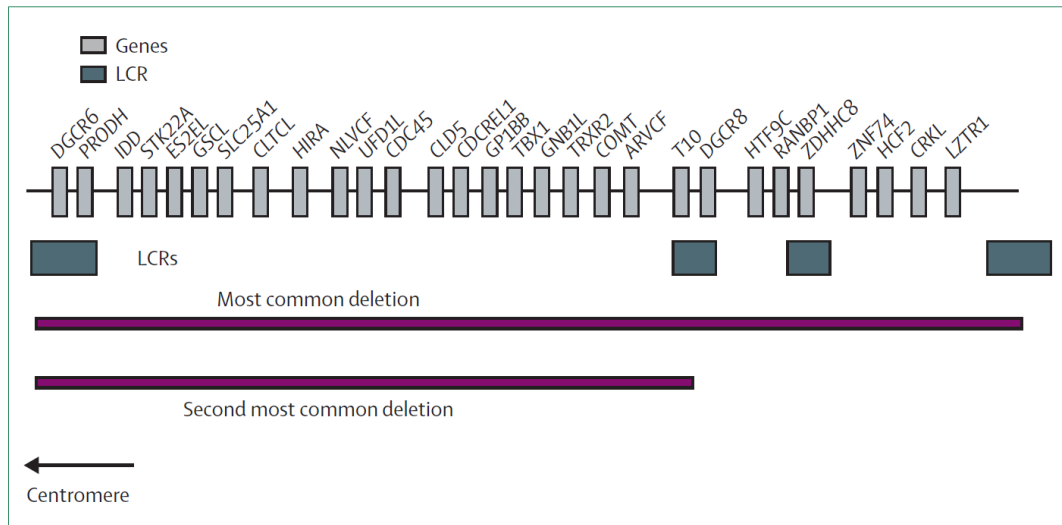
Şekil 1. 22q11.2 delesyonu [22].

Kromozom 22q11.2 bölgesinde bugüne kadar 100'den fazla genin delesyonu tanımlanmıştır [23]. Bu bölgedeki en büyük iki tekrar alanı, LCR22A ve LCR22D arasında bulunan 3(2.5) Mb'lık delesyon, hastalarda görülen en yaygın (%88) genetik sebeptir. Araştırmalar, delesyonun büyüklüğü ile immün yetmezlik arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve özellikle TBX1 (T-box transcription factor) genindeki delesyonun immün yetmezlikle doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. TBX1 içermeyen distal bölge mutasyonları veya duplikasyonlarda, immün sistem büyük ölçüde korunmuştur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, T-box transkripsiyon faktörünü kodlayan TBX1 geninin genel fenotiple olan ilişkisinin çok güçlü olduğunu ortaya koymuştur [20].

TBX1 geni, organogenez sırasında çeşitli progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler ve farengial arkların gelişiminde kritik bir rol oynar. Bu genin eksikliği veya azalmış ekspresyonu, yüz anomalileri, timus ve paratiroid bezlerinin gelişim bozukluklarına neden olabilir. TBX1'in en önemli rollerinden biri de kalp çıkış yolu ve sağ kalp gelişimi üzerinedir [24].

TBX1 geni, 22q11.2 delesyon sendromunun fenotipinde önemli bir rol oynamasına rağmen, delesyon bölgesinde bulunan diğer genlerin de fenotipe önemli katkılarda bulunduğu bilinmektedir. Örneğin, glikoprotein Ib betanın haploetersizliği hastalardaki ılımlı trombositopeniye neden olabilirken, katekol-O-metil transferazın haploetersizliği davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara ve maligniteye karşı artmış yakınlıkla ilişkilendirilmektedir [25-27].

CRKL (Crk-like) geni, nöral krest hücrelerinden türemiş dokularda ifade edilen ve büyüme faktörü sinyal yolağındaki bir adaptör proteini kodlayan bir genidir. CRKL geninin eksikliği olan farelerde timus gelişiminin olmadığı gösterilmiştir. Atipik delesyonu olan bazı hastalarda, CRKL gen delesyonunun kalp anomalilerine neden olduğu belirlenmiştir. CRKL geninin heterozigot kaybının tek başına anormal klinik bulgulara neden olmadığı, ancak TBX1 ile birlikte olan bileşik heterozigotluğun DiGeorge Sendromu (DGS) fenotipinin gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir [28].



Şekil 2. 22. Kromozomun en sık delesyona uğrayan bölgesindeki genler [17].

DiGeorge Sendromu fenotipine neden olabilecek diğer delesyonlar arasında 10. kromozomun kısa kolunda (10p13-14) yer alan delesyonlar bulunur. Bu 10p13-14 delesyonları, 22q11.2 delesyonuna göre çok daha nadir olup, yaklaşık 200,000 canlı doğumda bir görülür. Ayrıca, 17p13 ve 18q21 bölgelerindeki delesyonlar da DGS'na neden olan diğer delesyonlar arasındadır [29].

2.1.4. DiGeorge Sendromunun Patogenezi

22q11.2 Deletion Syndrome (22q11.2DS), kromozom 22'nin q11.2 bölgesindeki yaklaşık 2.5 Mb'lik bir delesyonla karakterize edilen bir genetik bozukluktur. Bu delesyon, genellikle de novo (yeni) non-allelolik homolog rekombinasyon olayları sonucu meydana gelir ve yaklaşık 46 protein kodlayan geni etkiler. 22q11.2DS, en sık görülen mikrodelesyon sendromudur ve 1:2000 ile 1:4000 arasında canlı doğumda bir insidansa sahiptir [30].

Bu sendrom, geniş bir fenotipik yelpazeye sahiptir ve doğuştan kalp hastalıkları, damak anomalileri, immün yetmezlik, hipokalsemi ve çeşitli gelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar gibi çok sayıda tıbbi ve yapısal anomali ile ilişkilidir [31].

22q11.2 delesyonu, TBX1 gibi kritik genlerin kaybına yol açar. TBX1 geni, kalp, yüz ve timüs gibi yapıların gelişiminde önemli rol oynar. TBX1 eksikliği, DiGeorge Sendromu'nun (DGS) klasik triadı olan doğuştan kalp hastalığı, hipokalsemi ve bağışıklık yetmezliği gibi semptomlara neden olabilir. Ayrıca, bu genetik değişiklikler, öğrenme güçlükleri ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozuklukların da riskini artırır [32].

2.1.4.1. Timus ve İmmunoloji

Fetal timus, T hücrelerinin olgunlaşma ve gelişim sürecini gerçekleştirdiği bir organdır. T hücre öncüleri kemik iliğinde oluşur ve son farklılaşma aşaması için timusa göç eder. Timusta gerçekleşen önemli gelişimsel süreçler arasında self-reaktif T hücrelerinin elimine edilmesi ve olgunlaşan T hücrelerinin fonksiyonel değerlendirilmesi bulunur [20].

Timusta olgunlaşan T hücreler, dört ana tipe ayrılır: yardımcı (CD4+) T hücreler, sitotoksik (CD8+) T hücreler, düzenleyici (Treg) T hücreleri ve gama delta (TCR $\gamma\delta$) T hücreler. Yardımcı T hücreler, antijen sunan hücreler tarafından sunulan hücre dışı

antijenlere karşı tepki gösterir. Sitotoksik T hücreler, MHC sınıf I tarafından sunulan viral ve hücre içi antijenlere yanıt verir. Düzenleyici T hücreler, otoreaktif T ve B hücrelerini baskılayarak otoimmüniteyi önler. Gama delta T hücreler ise hem patojenlere yanıt verme hem de bu yanıtı düzenleme işlevine sahiptir. Bu hücreler, lipid antijenlerini tanır ve MHC sunumu gerektirmemesi bakımından diğer hücrelerden ayrılır [33].

Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (ESID) tarafından belirlenen kriterlere göre, parsiyel DiGeorge Sendromu tanısı için, yaşamın ilk üç yılında CD3+ T hücre sayısının düşük olması ($<500/\text{mm}^3$), konotrunkal kardiyak defekt, hipokalsemi veya 22q11.2 delesyonu ile birlikte bu bulguların varlığı gereklidir. CD3+ T hücre sayısının ($<1500/\text{mm}^3$) düşüklüğü ile birlikte 22q11.2 delesyonu saptanırsa, tanı çok olasıdır; CD3+ T hücre sayısının düşüklüğü ile birlikte kardiyak defekt, hipokalsemi, dismorfik yüz veya damak anomalisi bulunursa, olası tanı olarak kabul edilir [34].

2.1.4.2. Timik Hipoplazi

DGS'de çeşitli timus anormallikleri görülebilir. Konjenital timus dokusu yokluğu, komplet DGS'yi tanımlayan bir durum olmasına rağmen, DGS tanılı hastalarda nadiren bulunmaktadır. [35].

DGS hastalarındaki timus anormalliklerinin kesin doğası tam olarak bilinmemektedir. Bir teori, gözlemlenen T hücre kusurlarının, normal anatomik konumda bulunan ancak miktar olarak yetersiz olan, normal olarak çalışan timus dokusuna bağlı olduğunu öne sürmektedir [36, 37]. İkinci bir teori, DGS'deki T hücre kusurlarının timusun anormal anatomik konumuna bağlı olduğunu öne sürmektedir [38]. Bu teori, klinik çalışmalarla daha iyi desteklenmektedir. Kardiyak cerrahi geçiren 14 DGS hastasının bir çalışmasında, 11 hastada en yaygın olarak boyunda olmak üzere ektopik timus dokusu tespit edilmiştir, ancak, sadece iki hasta immün yetmezlik göstermiştir [39]. Başka bir deyişle, timus dokusunun konumu ne olursa olsun, T hücre üretimi ve olgunlaşması benzer düzeyde gerçekleşebilmektedir [40].

2.1.4.3. T Hücrelerin Homeostatik Gelişmesi

Çoğu bebekte görülen düşük T hücre sayısı zamanla normale dönebilir. Bunun iki ana nedeni vardır: Birincisi, yaşla birlikte gerçekleşen timik involüsyonun, T hücre üretimini sınırlaması nedeniyle normal T hücre aralıklarının azalmasıdır. İkincisi ise,

22q11.2 delesyonu taşıyan çocuklarda, sınırlı timik üretimin homeostatik olarak telafi edilmesi amacıyla T hücrelerinin çoğalmasdır [41].

2.1.4.4. B Hücre Gelişimi

DiGeorge Sendromunda (DGS) görülen düşük T hücre seviyelerine rağmen, B hücre sayıları çoğu kez normalden yükseğe kadar değişebilir ve bu hastalarda immunoglobulin düzeyleri değişkenlik gösterir; düşük, normal veya yüksek olabilir [42]. Bu durumun, T foliküler helper hücrelerinin (TFH) azalan üretimi veya yüksek tüketimi sonucu oluşan B hücre disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [20]. B hücre çeşitliliğindeki somatik mutasyonların ve V β repertuar kullanımının incelenmesi, T hücre bağılı somatik mutasyonların bu hastalarda düşük olduğunu; buna karşın V β ailesi kullanımında hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, sekonder lenfoid organlardaki T hücre mekanizmalarının etkin olmadığını işaret etmektedir.

DGS'li yetişkinlerde ise, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri belirgin şekilde azalmıştır, bu durum T hücre mekanizmasının bozulmanın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [43]. Ayrıca, aşı cevabının zayıflığı da bu T hücre eksikliği ile ilişkilendirilmektedir [20].

2.1.5. DiGeorge Sendromunda İzlenen Klinik Bulgular

DiGeorge Sendromu'nun başvuru sırasındaki klasik özellikleri; konotrunkal kalp anomalileri, hipoplastik timus ve hipokalsemidir ve bunlar yaşamın erken döneminde teşhis edilir [44]. Ancak fenotip oldukça değişkendir ve etkilenen kişiler arasında, hatta aynı aile içinde bile belirgin farklılıklar olabilir. Geniş bir spektrum, bireysel özelliklerin varlığını ve ciddiyetini karakterize eder ve her bir özelliğin ciddiyeti, diğer özelliklerden bağımsız görülebilir. Di-George Sendromuna sahip daha büyük çocuklar, konjenital kalp anomali bulgusu veya kraniofasial anomali kliniği ile tespit edilebilir, düşük okul performansı nedeniyle gelişim uzmanlarına sevk edilebilir veya sık enfeksiyonlar ya da otoimmün rahatsızlıklar nedeniyle teşhis konulabilir [45, 46].

Tablo 1. 22q11.2 Delesyon Sendromu Olan Hastaların Klinik Bulguları [20]

Bulgu	Sıklığı (%)	Bulgu	Sıklığı (%)
Kardiyak anomaliler	49-83	Oftalmolojik anomaliler	7-70
Fallot tetralojisi	17-22	Retinal damarlarda tortiyözite	58
İnterrupted aortik ark	14-15	Posterior embriyotokson (ön segment disgenезisi)	69
Ventriküloseptal defekt	13-14	Nörolojik	8
Trunkus arteriyozus	7-9	Serebral atrofi	1
Endokrin	60	Serebral hipoplazi	0,4
Hipokalsemi	50	İskelet anomalileri	17-19
Büyüme hormonu defekti	4	Servikal vertebra anomalisi	19
Palatal anomaliler	69-100	Alt ekstremitе anomalisi	15
Yarık damak	9-11	Dental: diş çıkmasında gecikme, enamel hipoplazisi	2,5
Submüköz yarık damak	5-16	Konuşma gecikmesi	79-84
Velofaringeal yetmezlik	27-92	Süt çocukluğu döneminde gelişme geriliği	75
Bifid uvula	5	Çocukluk döneminde gelişme geriliği	45
Renal anomaliler	36-37	Davranışsal / Psikiyatrik Problemler	9-50
Agenezi / displazi	17	DEHB	25
Obstrüksiyon	10	Şizofreni	6-30

2.1.5.1. Kraniofasiyel Bulgular

DiGeorge Sendromu ile ilişkili dismorfik özellikler oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu özellikler arasında mikroretrognati, düşük yerleşimli kulaklar, auriküler deformiteler, dar palpebral fissürler ve telekantus bulunmaktadır; bu tür özellikler dismorfik yenidoğanlarda özellikle dikkat çekicidir. Hastalık, ayrıca bulböz burun, badem biçiminde gözler, hafif hipertelorizm (gözler arası mesafenin geniş olması), küçük ağız, alt göz kapaklarında ödem, üst göz kapaklarının derisinde sarkma, kısa filtrum, bifid uvula, yüksek damak, yarık damak ve dudak, asimetrik ağlayan yüz ifadesi, yanaklarda düzleşme ve kraniyosinostoz gibi çeşitli dismorfik özellikleri içerebilir. Bu dismorfik bulgular hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bazı hastalar, bu özelliklerin erken dönemde fark edilmesi sayesinde tanı alabilirken, diğerlerinde bu

özelliklerin tanıya yönlendirici olmaması sebebiyle tanı konulamayabilir. Bu, DiGeorge Sendromunun tanı sürecini karmaşık hale getiren faktörlerden biridir ve hastalığın tanısının doğru bir şekilde konulabilmesi için geniş bir klinik perspektif ve dikkat gerektirir [20].

Tablo 2. DiGeorge sendromunda fenotipik bulgular [20]

Oküler hipertelorizm
Upslanting palpebral fissür
Sarkık göz kapakları
Düşük, arkaya dönük kulaklar
Geniş burun köprüsü
Bombeli burun ucu
Mikrognati
Kısa filtrum
Yüksek kemerli damak
Submukozal yarı damak/bifid uvula
Konik parmaklar

2.1.5.2. Kardiyak Bulgular

DiGeorge Sendromu'ndaki ana morbidite ve mortalite nedenleri konjenital kalp hastalıklarıdır [47]. Bu anomaliler sıklıkla prenatal veya neonatal dönemde fark edilmekte olup, hastalığın tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır [20]. Di-George Sendromu'nda görülen kardiyak anomalilerin çoğu konotrunkal kalp anomalileridir (KTKA). Anormal nöral krest gelişimi sonucu ortaya çıkan konjenital kalp anomalileri arasında trunkus arteriosus (TA), büyük arterlerin transpozisyonu (TGA), çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV), Fallot tetralojisi (TOF), ventriküler septal defekt (VSD), pulmoner stenoz/subpulmoner darlık, pulmoner atrezi (PA), aort koarktasyonu/subaortik darlık, aortik pulmoner kollateral arterler ve kesintili aortik ark tip B (IAA tip B) bulunur. Bu anomaliler, tüm kalp anomalilerinin yaklaşık %10'unu oluşturur [48, 49].

22q11.2 delesyonu olan 1400 hastanın değerlendirildiği bir seride, VSD'nin en sık (%23) görülen kardiyak defekt olduğu, bunu Fallot tetralojisinin (%18) takip ettiği gösterilmiştir [50]. Konotrunkal kalp anomalisi olan 251 hasta, 22q11.2 delesyonu varlığı açısından incelendiğinde, %17,9'unda delesyon saptanmıştır. Bu delesyon, IAA'lı hastaların %50'sinde, TA'lı hastaların %34,5'inde, TOF'lu hastaların

%15.9'unda ve posterior yerleşimli VSD'li hastaların %33.3'ünde tespit edilmiştir. Konotrunkal kalp defekti olan hastalarda, özellikle eşlik eden fenotipik bulguların varlığında DiGeorge Sendromu mutlaka düşünülmelidir [51].

2.1.5.3. Hipokalsemi

Paratiroid bezlerinin az gelişmesinden kaynaklanan hipokalsemi, DGS'nin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden başka bir belirtisidir. Bu durum DGS hastalarının yüzde 60'ına kadar yenidoğan döneminde gelişir ve titreme, tetani veya nöbetler, düşük serum kalsiyumu, yüksek serum fosforu ve çok düşük paratiroid hormon düzeyleri ile ortaya çıkabilir. Hipokalseminin komplikasyonları, mevcut paratiroid dokusunun varsayılan telafi edici hiperplazisine ikincil olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde nadirdir. Ancak yaşlı hastalarda aşırı stres hipokalsemiyi hızlandırabilir [52]. Nadiren, tanı konmamış 22qDS'lu erişkinlerde ortaya çıkan semptomlar hipokalsemi komplikasyonlarıdır [53].

2.1.5.4. Alerjik Bulgular

DiGeorge Sendromu (DGS) tanılı hastalarda, astım ve egzama gibi atopik durumlar sıklıkla gözlenir [54]. Bu durumların lenfopeni ve kısıtlı T hücre çeşitliliği ile T helper 2 yanıtına bağlı olduğu kabul edilir [55]. DGS'lu 186 hasta üzerinde yapılan retrospektif analizde, hastaların üçte ikisinde en az bir atopik rahatsızlık belirlenmiştir; %40'ında astım, %32'sinde rinit, %15'inde egzama, %11'inde gıda alerjisi ve %19'unda ilaç alerjisi tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, süt çocukluğunda gözlenen artmış homeostatik proliferasyonun atopi artışıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotezi test etmek için DGS tanılı bireylerde CD3+ hücre sayıları yaşa göre analiz edilmiş, ve düşük CD3+ hücre sayısına sahip olanların normal seviyelere sahip olanlara göre atopi riskinin 2,56 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [56]. Sonuç olarak, 22q11.2 delesyonu ile ilişkili artmış atopi riskinin, T hücre üretimindeki sınırlamalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2.1.5.5. Endokrin Bulgular

DiGeorge Sendromu (DGS) tanısı almış hastalarda, genel popülasyona kıyasla tiroid hastalıkları daha sık görülmektedir. Shugar AL ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DGS'li hastaların %9,5'inde guatr veya tiroid nodülü, %7,7'sinde hipotiroidizm ve %1,8'inde hipertiroidizm tespit edilmiştir. Ayrıca, %11,2'sinde subklinik tiroid

hastalığı veya ardışık iki testte tiroid uyarıcı hormon (TSH), T4 veya T3 seviyelerinde anormallikler olmadan saptanmış olup, bu hastaların üçte birinde zamanla tiroid hastalığı gelişmiştir [57].

DiGeorge Sendromu tanılı hastalarda büyüme geriliği de yaygın bir bulgudur. 22q11.2 delesyonuna sahip 1-15 yaş arası 95 çocuğun incelendiği bir çalışmada, çocukların %41'inde boyun 5 persentilin altında olduğu gözlemlenmiştir. Boyu 5 persentilin altında olan bu çocukların hepsinde İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP3) düzeyleri düşük bulunmuş, üç çocuğa büyüme hormonu eksikliği tanısı konulmuş ve yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) hipofiz bezinin küçük olduğu belirlenmiştir. Bu hastalardan ikisi büyüme hormonu tedavisine olumlu yanıt vermiştir [58].

2.1.5.6. Santral Sinir Sistemi Bulguları

DiGeorge Sendromu (DGS), bilişsel bozukluklar ve mental retardasyon ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, DGS'li çocukların gelişimsel gecikmeler yaşadığını ve bu durumun çocukluk döneminde belirgin hale geldiğini göstermektedir. DGS'li çocukların çoğunda orta derecede zihinsel gerilik gözlemlenmiştir [59]. Bu çocuklarda dil, performans, el-göz koordinasyonu ve pratik akıl yürütme gibi alt ölçeklerde düşük puanlar alınmıştır. DGS'li daha büyük çocuklarda, %76,9 oranında mental retardasyon görülmüş ve %23,1'inde düşük zeka puanları saptanmıştır [60].

DGS'li hastalar arasında bilişsel ve davranışsal gelişim açısından geniş bir spektrum bulunur ve bu nedenle bireyselleştirilmiş rehabilitasyon programlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle ergenlik döneminde davranışsal profilde kötüleşme gözlemlenmektedir [61].

DiGeorge Sendromu (DGS) olan hastalar, bilişsel yetersizliklerin yanı sıra nöbet geçirme riskiyle de karşı karşıya kalabilir. Bu nöbetlerin etiyolojisinde çeşitli faktörler rol oynayabilir; hipokalsemi ve postoperatif iskemi gibi durumlar nöbetleri tetikleyebilir. Ayrıca, yapılan bir araştırmada, hastaların %7'sinde herhangi bir belirgin tetikleyici olmaksızın epileptik nöbetlerin meydana geldiği tespit edilmiştir [62]. Hipokalseminin, özellikle tekrarlayan havalelere ve konvülsiyon eşiğinin düşmesine neden olduğu düşünülmektedir. DGS olan hastalarda yapılan baş çevresi ölçümleri, bir

yaşındaki hastaların %30'unda mikrosefali olduğunu ortaya koymuştur, nihai baş çevresi ölçümleri ise genellikle 9. persentilde bulunmuştur [50]. Görüntüleme çalışmaları ise 22q11.2 delesyonu olan hastalarda, özellikle frontal, parietal ve temporal lob bölgelerinde beyaz cevher kaybı olduğunu göstermiştir.

2.1.5.7. Kulak-Burun-Boğaz Bulguları

DiGeorge Sendromu (DGS) tanılı hastalarda kulak yapılarında çeşitli anomaliler gözlenebilir. Bu anomaliler arasında normalden küçük kulaklar, kulak formasyonunda farklılıklar, aşırı katlanmış veya kareleşmiş heliksler, preaurikular pits ve preauricular tags bulunur. Ayrıca, bu hastalarda belirgin burun kökü, büllöz burun ucu, hipoplastik ala nasi, nazal gamze veya bifid burun ucu sık rastlanan bulgulardır. Vasküler halka nedeniyle ortaya çıkabilen stridor, laringomalazi, laringeal web, larinks atrezisi ve subglottik stenoz gibi solunum yolu problemleri de görülebilir [63].

DGS tanılı hastaların yaklaşık %10'unda yarık damak ve %30'unda velofarengeal yetersizlik tespit edilmiştir. Palatal defektler ve velofarengeal yetersizlik, yutma ve konuşma sırasında nazofarenksin tam kapanmamasına neden olur. Bu anatomik bozukluklar, erken çocukluk döneminde beslenme güçlüğü ve aspirasyon pnömonisi riskini artırırken, büyüdükçe çocuklarda hipernazalite ve konuşma bozukluklarına yol açabilir. 22q11.2 delesyon sendromlu çocuklarda seröz otitis media görülme sıklığı da artmıştır, bu durum işitme kayıplarına ve konuşma gelişiminde gecikmelere neden olabilir [64].

Velofarengeal yetersizlik (VPI), yutma ve konuşma sırasında yumuşak damak ve farenksin arka duvarı arasındaki yeterli kapanmanın sağlanamaması durumudur. Bu bozukluk, sesin burundan kaçmasına neden olarak hipernazaliteye ve konuşmanın anlaşılmasını zorlaştıran diğer konuşma problemlerine yol açar. Velofarengeal yetersizlik, özellikle DiGeorge Sendromu (DGS) ve diğer benzer sendromlarda yaygındır. VPI'nin tedavisinde çeşitli cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Örneğin, Furlow palatoplasti gibi cerrahi işlemler yumuşak damağın uzunluğunu artırarak ve işlevini düzelterek velofarengeal kapanmayı sağlamaya çalışır [65].

VPI tedavisi için kullanılan bir diğer yöntem ise pharyngeal flap cerrahisidir. Bu yöntemde, yumuşak damağa bir flep eklenerek velofarengeal kapanmanın sağlanması

hedeflenir. Bu cerrahi müdahaleler genellikle konuşma terapisi ile desteklenir ve hastaların konuşma yetilerini geliştirmeye yardımcı olur [66].

2.1.5.8. Göz Bulguları

DiGeorge Sendromu (DGS) tanılı hastalarda gözle ilgili birçok farklı bulgu görülebilir. Bu bulgular arasında, hipertelorizm (iki göz arasının geniş olması), telekantus (göz iç köşeleri arasındaki mesafenin geniş olması), küçük gözler, dar palpebral fissürler (göz kapakları arasındaki açıklığın dar olması), ptozis (üst göz kapağının düşüklüğü), retinal damar tortiozitesi, posterior embriyotokson (anterior segment disgenезisi), strabismus (şaşıklık), eyelid hooding (göz kapağı sarkması), çeşitli kırma kusurları, distikiazis (kirpiklerin iki sıralı oluşu), belirgin iris kriptleri, belirgin korneal sinirler, tilted (eğik) optik sinir, ekzotropia, ekzoforia, ambliyopi (tembellik), mavi suborbital renklenme, katarakt, küçük optik disk, sklerokornea, iris kalıntısı, kortikal lens opasiteleri ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı sayılabilir [67]. Yapılan bir çalışmada, 36 DGS tanılı hastanın göz bulguları değerlendirilmiş ve %67'sinde düşük göz kapağı, %67'sinde çeşitli kırma kusurları, %33'ünde ise strabismus tespit edilmiştir. Bu hastalar arasında en sık rastlanan kırma kusuru hipermetropi olarak belirlenmiştir [68].

2.1.5.9. Hematolojik ve Onkolojik Bulgular

DiGeorge Sendromu (DGS) tanılı hastalarda trombosit sayısı normale kıyasla düşük olabilirken, ortalama trombosit hacmi artış gösterebilir ve bu durum otoimmün sitopeni riskinin artışı ile ilişkilendirilir [50]. Bu hastaların yaklaşık %90'ında, GPIBB geni de dahil olmak üzere bölgesel bir delesyon görülür. GPIBB geni, von Willebrand faktörüne bağlanan ve trombositlerin hasarlı endotele adezyonunu ve hasarlı bölgeye trombosit göçünü sağlayan GPIIb β proteinini kodlar. GPIIb-IX-V kompleksinin eksikliği veya işlev bozukluğu, makrotrombositopeni ve ristosetinle tetiklenen anormal trombosit agregasyonu ile karakterize, belirgin mukozal kanama bozukluğuna neden olabilen otozomal resesif geçişli Bernard-Soulier Sendromu'na yol açar [69]. GPIBB geninde heterozigot mutasyon taşıyan ebeveynlerin kanama eğilimleri olmamakla birlikte, makrotrombositlerinin olduğu bilinir [70].

Ayrıca, konjenital kalp hastalığı nedeniyle kalp cerrahisi geçiren 22q11.2 delesyonu taşıyan ve taşımayan bireyler karşılaştırıldığında, delesyon taşıyan bireylerin transfüzyon ihtiyacının daha yüksek olduğu bulunmuştur [71]. Bu, DiGeorge

Sendromu tanımlı hastaların kanama yatkınlığına işaret eder. Ayrıca, bu hastalarda sık görülen epistaksis (burun kanaması) %27 oranında kaydedilmiş ve bu durumun velofarengeal yetmezlik ve kronik nazal iritasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [69].

İmmün trombositopenik purpura (ITP) sıklığı, 22q11.2 delesyonu taşıyan bireylerde oldukça artmış olabilir, bazı raporlar bu artışın 200 kata kadar çıkabileceğini belirtmiştir. Bu yüksek risk, DiGeorge Sendromu (DGS) tanımlı hastalarda gözlenen hafif trombositopeni ve ITP'yi belirleyecek spesifik bir tanı testinin eksikliği ile ilişkilendirilebilir. Hem delesyonu olan hem de olmayan hastalarda ITP tedavisi benzer olmakla birlikte, delesyonu olan hastalarda hastalığın tekrarlama riski daha yüksektir. Bu sebeple, ITP'nin sık tekrarladığı vakalarında 22q11.2 delesyon sendromu tanısının göz önünde bulundurulması önerilmektedir [69].

Ayrıca, DGS tanısı almış hastaların %6'sında nadir görülen maligniteler rapor edilmiştir. Bu maligniteler arasında hepatoblastom, Wilms tümörü, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanom ve lösemi yer almaktadır. Bu hastaların genel malignite oranı, yaşa göre ayarlanmış nüfus tahminlerine kıyasla daha yüksek olarak hesaplanmıştır (69).

2.1.5.10. Delesyon Sendromunda Etkilenen Embriyolojik Yapılar

Embriyonel gelişimin 3. haftasının sonu ile 4. haftasının başında embriyo kranioyokaudal 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 delesyon sendromunun 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 [72].

Timus ve paratiroid bezleri 3. ve 4. faringeal arkta 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. 22q11.2 delesyonunda embriyolojik olarak 3. ve 4. faringeal arklar dışında, 5. ve 6. faringeal arklar da etkilenebilmektedir. Bu nedenle hastalarda etkilenen alana bağlı olarak değişik klinik bulgular ortaya çıkmaktadır¹⁰⁰. 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 [73]. Nöral krest gelişiminde rol oynayan ERK2 ve CRKL gibi genlerin mutasyonunun 22q11.2 delesyon sendromu fenotipine yol açtığı gösterilmiştir [74]. Bu çalışmalar sonucunda 22q11.2 delesyonunun rostral nöral krest hücreleri veya onların etkileşimde olduğu diğer hücreleri etkilediği hipotezi ortaya atılmıştır.

2.1.6. DiGeorge Sendromunda Tanı

Di George Sendromunda tanı 22. Kromozomun q11.2 bölgesinde heterozigot delesyonun saptanması ile konulur. Delesyon boyutu yaklaşık 1,5-2,5(3) Mb düzeyinde olduğu için konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle saptanamaz. Floresan in situ hibridizasyon yöntemi, MLPA veya kromozomal mikroarray yöntemleri ile delesyon saptanabilir. Bu delesyon, çoğu bireyde referans genomunda yaklaşık olarak chr22:18912231-21465672 pozisyonunda yer alır ve LCRI'ler A-D'den uzanan ve TBX1 genini içeren yaklaşık 2,5(3) Mb'lık bir bölgeyi kapsar [75].

Tanı için kullanılan yöntemler:

Di George Sendromu 22q11.2 bölgesinde 1,5-2,5 Mb düzeyinde heterozigot delesyon sonucu oluşmaktadır. Genomik DNA'da delesyon ve duplikasyonlar genetik bozuklukların yaygın nedenlerindendir ve altta yatan mutasyonların doğru bir şekilde karakterizasyonu doğru tanı için önemlidir. Geleneksel sitogenetik yöntemlerle 5-8 Mb'ın altındaki delesyon ve duplikasyonların tespit edilebilmesi güç olduğu için mikroddelesyon/mikroduplikasyon sendromlarında tanı için daha yüksek çözünürlüğe sahip yöntemler gerekmektedir. Floresan in situ hibridizasyon yöntemi, MLPA ve

kromozomal mikroarray yöntemleri mikradelesyon/ mikroduplikasyon sendromlarında tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir.

Floresan in situ hibridizasyon

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği, floresanla işaretlenmiş tek zincirli DNA problemleri kullanılarak hedeflenmiş kromozom bölgesinin işaretlenerek mikroskop altında tanımlanması esasına dayanmaktadır. Kromozomlardaki spesifik DNA dizilerinin varlığını veya yokluğunu tespit etmek ve yerini belirlemek için geliştirilmiştir. Lam üzerine yayılmış örnekteki çift zincirli DNA, ısı ile muamele edilerek denatüre edilir. Elde edilen tek zincirli DNA floresan ile işaretlenmiş DNA problemleri ile hibridize edilir. Floresan işaretli DNA probu, örnek DNA'da kendi komplementeri ile bağlanma sağlar. Hibridizasyon gerçekleştikten sonra floresan mikroskop ile hedef bölge değerlendirilir. Hedef bölge için tek sinyal gözlenmesi o bölge için heterozigot delesyon, üç sinyal gözlenmesi duplikasyon olarak değerlendirilir. Ayrıca kontrol problemlerle hedef bölgenin yeri hakkında bilgi elde edilebilir.

FISH yönteminin avantajları:

- Uygun problemlerle spesifik bölgeye bağlanması ve hassasiyeti yüksektir.
- Hızlı sonuç elde edilebilir
- Yüksek çözünürlüğe sahiptir
- Hem metafaz kromozomlarında hem de interfaz nükleuslarındaki DNA üzerinde uygulanabilir
- Kültüre edilmemiş hücrelerde de kullanılabilir

Problemler spesifik bölgelere yönelik olduğu için sadece DNA'da hedeflenen bölgeler hakkında değerlendirme yapılması dezavantajıdır. FISH uygulamaları ile prenatal ve postnatal klinik tanıda geniş kullanım alanı sahiptir. Klinik tanıda amaca uygun prob seçimi önemlidir. En sık kullanılan problemler;

Lokusa özgü problemler: Kromozomun belli bir bölgesinde, birkaç gen, bir gene veya genin içindeki bir bölgeye ait özgün DNA dizileridir. İnterfaz nükleusunda ve metafaz kromozomları üzerinde, bilinen mikradelesyon/duplikasyon sendromlarının (Di

George Sendromu, Prader Willi Sendromu, Smith Magenis Sendromu, gibi) tanısında ve kırık noktalarının belirlenmesinde kullanılır. Ayrıca, bazı kanser türlerinde kromozomal translokasyonlar sonucu oluşan füzyon genlerinin tanısında kullanılan break-apart problemleri de bu grupta sınıflanabilir.

Tekrarlayan dizi problemleri: Marker kromozomların sentromerik kökenlerinin belirlenmesinde, disentrik kromozomlarda ve sayısal anomalilerde kopya sayısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Subtelomerik problemler: Kromozomların telomerik uçlarına yakın olan özgün gen bölgelerindeki lokusları hedef alan ve her bir kromozoma özgün dizi içerir. Bu problemler özellikle klasik sitogenetik analizlerde gerek boyutları ve gerekse bant kalıplarının benzer olması nedeniyle ayırt edilemeyen subtelomerik delesyon ve duplikasyonların araştırılması amacıyla kullanılmaktadır.

Bir kromozomun tamamını veya bir kolunu işaretleyen problemler: Herhangi bir kromozomun tümünü boyayan " whole chromosome painting" ya da kromozomun bir kolunun tamamını farklı renklerde boyayabilen problemlerdir. Özellikle de novo yapısal kromozomal anomalilerinin tanısında tercih edilen problemlerdir [1].

22q11.2 bölgesindeki delesyonlar ve kopya sayısı değişikliklerini belirlemek amacıyla en sık tercih edilen yöntem FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) analizidir. Bu yöntemde, 22. kromozom için özgü problemler kullanılır; bu problemlerden ilki, 22. kromozom ile hibridize olurken, ikinci prob delesyonun olduğu düşünülen bölgeye özgüdür ve bu bölgede hibridize olmaya çalışır. İkinci probun hibridize olmaması, o bölgede bir delesyonun varlığını gösterir. Ancak, FISH analizi 40 kilobazdan daha küçük delesyonları tespit etmede yeterli hassasiyete sahip değildir, bu da bazı daha küçük genetik değişikliklerin gözden kaçmasına neden olabilir. Ek olarak, standart karyotiplendirme ve multipleks FISH gibi diğer genetik test yöntemleri de 22q bölgesindeki translokasyonları saptamak için kullanılabilir. Bu tür kapsamlı genetik analizler, DGS tanısının doğrulanmasında kritik öneme sahiptir ve doğru tedavi ve yönetim stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olur (20)

Multiplex ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA)

MLPA; hedeflenmiş DNA dizisine hibridize olan problemlerin bağlanması sonrası polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltması ilkesine dayanır. Elde edilen fragman

verileri analiz programları ile değerlendirilir ve hedefli genomik DNA dizindeki kopya sayısı değişiklikleri analiz edilebilir. Yaklaşık 60 kadar farklı hedeflenen DNA bölgesinin karşılaştırmalı olarak kopya sayısındaki artış ya da azalmayı saptayabilmektedir. [2]. Multiplex ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), PCR tabanlı bir teknik olup, özellikle delesyon ve duplikasyonları belirlemek için kullanılır. Karyotip ve FISH analizleri normal sonuçlar gösterse bile, DiGeorge Sendromu (DGS) belirtileri gösteren hastalarda MLPA, nadir delesyonları saptayabilir. Bu yöntem aynı zamanda delesyonların boyutları hakkında da bilgi sağlar (74).

Kromozomal mikroarray

Submikroskopik dengesiz kromozomal anomalilerin tespitine olanak tanıyan moleküler sitogenetik yöntemdir. Kromozomal mikroarray analizi, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizisi (a-CGH) ve tek nükleotid polimorfizm dizisi (SNP array) olmak üzere iki farklı türü vardır.

Array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (a-CGH)

Mikroarray tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, kromozomlardaki delesyon, duplikasyon, anöploidi veya dengesiz translokasyonların neden olduğu kopya sayısı değişikliklerinin değerlendirilmesine olanak tanıyan ve tüm genomu değerlendirebilme özelliğine sahip olduğu için FISH ve MLPA'ya üstünlüğü olan bir tekniktir. a-CGH tekniğinde analiz hedefi olarak küçük DNA segmentleri ile dizilmiş slaytlar kullanılır [76]. Bu mikrodiziler prob olarak bilinen küçük miktarda DNA'nın cam bir slayt gibi katı bir destek üzerine düzenli bir şekilde biriktirilmesi ve sabitlenmesiyle oluşturulur. A-CGH tekniğinin amacı referans DNA ile hasta DNA'sının karşılaştırılması esasına dayanır. İki farklı floresan boya (Cy3', Cy5') kullanılır. Hastadan elde edilen DNA belirli bir renkteki floresan boya ile etiketlenirken referans DNA farklı renkteki boya ile etiketlenir. Referans ve hastanın genomik DNA'sı karıştırılır ve mikroarray'a uygulanır. DNA'lar denatüre edildiği için tek ipliklidirler, slayda uygulandıklarında slayt üzerinde tek iplikli dizilenmiş problemlerle hibridize olmaya çalışırlar. Hibridizasyondan sonra yıkama işlemi gerçekleştirilir. Slaytlar floresan yoğunluklarını ölçen dijital görüntüleme sistemlerinden geçirilir. Test ve referans hibridizasyon sinyallerinin floresan oranı,

genom boyunca pozisyonları belirlenir. Genomik test DNA'sının floresan sinyallerin oranı ile referans genomlardaki DNA dizilerinin floresan oranı kopya sayıları hakkında bilgi verir. Her iki örnek eşit oranda (Cy3=Cy5) ise kopya sayısı normal, Cy3: Cy5 oranı değişmiş ise hasta DNA'sının kaybını (kırmızı renk, delesyon) veya kazancını (mavi renk, duplikasyon) gösterir [3, 4].

Mikroarray platformunda hassasiyet kullanılan prob sayısı (60K, 180K, 750K) ile ilişkilidir. Prob sayısı arttıkça hassasiyet artar.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve SNP mikrodizin analizi, birçok laboratuvarında FISH metodunun alternatifi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, 22q11.2 delesyonunun düşünülmediği, sendromik belirtileri olan hastalarda daha geniş genetik nedenleri ortaya çıkarabilir, ancak maliyetli ve zordur (78).

DiGeorge Sendromu (DGS) tanısı koymak için dikkat edilmesi gereken anahtar klinik bulgular arasında karakteristik yüz görünümü, konotrunkal kalp anomalileri, yarık damak, immün yetmezlik, hipokalsemi ve öğrenme güçlüğü bulunur. Hipokalsemiyle birlikte sıklıkla paratiroid hormon seviyelerinde de düşüklük görülebilir. Akciğer radyografilerinde timus bezi gölgesinin görülmemesi, tanı koydurucu bir diğer bulgu olabilir. Yenidoğanlarda yapılan tam kan sayımı ve CD4+ T hücre subgruplarının ölçümü ile lenfopeni değerlendirilmelidir. DiGeorge Sendromu tanısının düşünüldüğü durumlarda, sendromun çeşitli nedenlerle ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple, yalnızca 22q11.2 delesyonuna odaklanmak, diğer potansiyel nedenleri göz ardı etmek anlamına gelebilir ve diğer nedenlerle gelişen DGS vakalarının gözden kaçırılmasına yol açabilir. Tanı koydurucu çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir, ancak bu algoritmaların çoğunlukla kardiyak malformasyon varlığına dayandığı ve hastaların %80'inde bu tür anomalilerin görülmesine rağmen, %20'lik bir kısmının bu algoritmalarla tespit edilemeyebileceği unutulmamalıdır [20].

2.1.6.1. Prenatal Tanı

Yüksek Riskli Gebelikler

Moleküler Genetik Test: Etkilenen bir aile üyesinde 22q11.2 delesyonu tanımlandıktan sonra, artmış riskli bir gebelik için FISH, MLPA veya dizi çalışmaları kullanılarak doğum öncesi test ve implantasyon öncesi genetik test mümkündür [77].

Ultrason Değerlendirmesi: Artmış riskli gebelikler, palatal ve diğer ilişkili anomaliler için yüksek çözünürlüklü ultrason muayenesi ve kardiyak anomaliler için ekokardiyografi ile 18 ila 22. gebelik haftaları arasında değerlendirilebilir. [77].

Düşük Riskli Gebelikler

Aile geçmişinde 22q11.2DS için artmış risk altında olduğu bilinmeyen bazı gebeliklerde, rutin ultrason muayenesinde saptanan konjenital kalp hastalığı ve/veya yarık damak veya yarık dudak/damak bulguları, özellikle kesintiye uğramış aort arkı, trunkus arteriosus, Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defekt gibi kardiyak anomalileri olan bireylerde tanıyı düşündürebilir. 22q11.2DS ile ilişkilendirilebilen ve doğum öncesi tespit edilebilen ek yapısal farklılıklar şunlardır: konjenital diyafram hernisi, göbek veya kasık hernisi, trakeoözofageal fistül/özofageal atrezi/laringal atrezi, polidaktili, kraniosinostoz, polimikrojiri ve böbrek anomalileri. Ek olarak, polihidramnios sıklıkla mevcuttur. Fetal dokulardan elde edilen hücrelerde MLPA veya FISH kullanılarak analiz edilebilir. 22q11.2DS tanısının gebeliğin geç dönemlerinde bile konulması, perinatal yönetim için yararlı olabilir [77]

Tanı için, koryon villus örnekleme (gebeliğin 10-12.haftasında alınabilir) ve ya amniosentezle (gebeliğin 15-16.haftasında alınabilir) elde edilen hücreler FISH,MLPA ve mikrodizin yöntemi ile değerlendirilebilir [20].

Son zamanlarda, serbest fetal DNA'nın maternal serumdan ölçümüne dayalı yeni bir yaklaşım kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem özellikle anöploidi tespiti için geliştirilmiş olup, küçük bir 22q11.2 delesyonu taşıyan grup üzerinde (10 etkilenmiş fetus, 390 sağlıklı kontrol) denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır [78].

2.1.7. DiGeorge Sendromunda Genetik Danışma

Genetik danışmanlık, genetik bozuklukların doğasını, kalıtımlarını ve etkilerini anlamaları için bireyler ve ailelere bilgi sağlayan ve bilinçli tıbbi bilgi ile kişisel kararlar almalarına yardımcı olan bir süreçtir. DiGeorge Sendromu'nda en yaygın genetik neden olan 22q11.2 delesyonu, etkilenen bireylerin %90'ından fazlasında yeni (de novo) oluşurken, yaklaşık %10'unda otozomal dominant yolla geçer [79].

Delesyon her iki ebeveynin lökosit DNA'sında tespit edilemezse, ebeveynlerde

germline mozaizizm veya hastada de novo delesyon olabileceği düşünülmektedir. Hastanın aile öyküsü sorgulandığında, hastalığın klinik değişkenliği veya penetransın azalması nedeniyle aile üyelerinde hastalık tanımlanamayabilir [80]. Bu nedenle, ebeveynlerin genetik testlerle delesyon taşımadıkları gösterilmedikçe aile öyküsünün olmadığı iddia edilemez. Hastanın kardeşlerindeki risk, ebeveynlerin klinik ve genetik durumlarına bağlıdır.

Eğer Digeorge Sendromlu bir hastada delesyon de novo deyilse, ebeveyninde hastalık varsa veya 22q11.2 delesyonu taşıdığı biliniyorsa, bu ailenin bir sonraki gebeliklerinde hastalık görülme olasılığı %50'dir [63]. Bilinen bir delesyonun aktarıldığı kardeşin fenotipi, aile içi klinik değişkenlik nedeniyle tahmin edilemez. Ebeveynlerde 22q11.2 delesyonu olmadığı gösterilmişse, germline mozaizm nedeniyle kardeşte hastalık görülme ihtimali genel popülasyondan biraz daha yüksektir [80].

Ebeveynler delesyon için test edilmemiş ancak klinik bulguları yoksa, kardeşlerdeki risk düşük görünse de bir ebeveynde heterozigotluk ve azalmış penetrans veya germline mozaizm nedeniyle yüksek risk taşıyabilirler. Eğer ebeveynlerden biri 22q11.2 bölgesini içeren dengeli bir translokasyona sahipse (ki bu oldukça nadirdir), kardeşte hastalık görülme riski artar. Her bir çocukta hastalık görülme olasılığı %50 olup, diğer aile üyelerinin riski ebeveynlerin genetik durumuna göre değişir. Gebelik öncesi, genetik riskin belirlenmesi ve doğum öncesi testlerin değerlendirilmesi için en uygun zamandır. Etkilenen ve risk altındaki yetişkinlere genetik danışmanlık aracılığıyla risk potansiyelleri ve üreme seçenekleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır [63].

2.2. Genotip-Fenotip Korelasyonu

Kromozomal anomalilerle ilişkili anormal fenotipleri daha detaylı incelemek için farklı boyutlardaki delesyon ve duplikasyonların analizi büyük önem taşır. Yüksek çözünürlüklü moleküler sitogenetik yöntemler, mikroskobik veya submikroskobik düzeydeki kromozomal anomalilerin kırılma noktalarının belirlenmesini sağlayarak genotip-fenotip ilişkilerinin daha etkin bir şekilde araştırılmasına imkân tanımıştır. Bu sayede, mikroarray teknolojisi, konvansiyonel G-bantlama yöntemiyle tespit edilen kromozomal bozuklukların daha ileri moleküler analizi ve karakterizasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır [81].

Karyotip-fenotip korelasyonları, sendromik fenotiplerle ilişkilendirilebilecek potansiyel aday bölgelerin belirlenmesini kolaylaştırır. Bu da belirli bir duplikasyon veya delesyonun olası minör, major veya letal etkileri hakkında önemli bilgiler sağlar. Özellikle, belirli segmental anözmiler ile kesin olarak ilişkilendirilmiş fenotiplerin belgelenmesi, malformasyon haritalarının çıkarılmasına olanak tanır [81-83]. Bu bilgiler ışığında genetik danışmanlık sırasında ailelere sunulan bilgi daha açıklayıcı ve yararlı hale gelir [84].

Örneğin, DiGeorge Sendromu (DGS) üzerine yapılan araştırmalarda, genotip-fenotip ilişkisini incelemek için mutant fareler kullanılmıştır. DGS 22q11.2 delesyonu ile ilişkilidir ve bu delesyon bölgesinde bulunan TBX1 geni, sendromun birçok fenotipik özelliğinden sorumlu olabilir. TBX1 geninin eksikliği, kalp, timüs ve yüz yapılarında gelişimsel anormalliklere yol açabilir [85].

Fenotip-genotip korelasyonu yapılırken, incelenen bölgedeki tek kopya genin hücresel işlev için yeterli olup olmadığı (haploid yeterlilik) önemli bir faktördür. Araştırmacılar, sağlıklı bireylerde yapılan kopya sayısı varyasyonları (CNV) çalışmalarıyla haploid yeterliliği olan genleri sistematik olarak tanımlamış ve haploid yetersiz (haploinsufficient) genlerle genomik, evrimsel, fonksiyonel ve iletişim ağları açısından karşılaştırmışlardır. Haploinsufficient genler tipik olarak daha uzun kodlanan dizilere ve daha korunmuş promotörlere sahip bulunmuş, ayrıca bu genlerin doku spesifikliği daha fazla olup, embriyonik dönemde daha yüksek ekspresyon gösterdikleri saptanmıştır [86].

DGS fenotip-genotip ilişkisi üzerine yapılan bazı önemli çalışmalara örnekler şunlardır:

1. **TBX1 Geninin Rolü:** TBX1 geninin Di-George sendromunda kritik bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Fare modellerinde yapılan araştırmalar, TBX1 geninin heterozigot mutasyonlarının kalp, timüs ve yüz yapılarında gelişimsel anormalliklere yol açtığını göstermiştir [85].
2. **Kritik Bölgeler:** 22q11.2 kromozomunun delesyonları, Di-George sendromu (DGS) ve velokardiofasial sendrom (VCFS) gibi belirgin fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, yapılan çalışmalar, klinik fenotipin şiddeti ile delesyonun boyutu veya yeri arasında bariz bir korelasyon olmadığını

göstermiştir. Bu gözlemler, DGS/VCFS'nin karmaşık ve henüz açıklanmamış moleküler mekanizmalar nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir [87].

3. **Genetik Modifikasyonlar:** DGS'deki fenotipik varyabilite, genetik modifikasyonlarla da ilişkili olabilir. Model organizmalarda yapılan araştırmalar, genetik değişikliklerin fenotipik çeşitliliğin sadece bir kısmını açıklayabildiğini göstermektedir. Son dönemde tanımlanan fenotipik modifikatörler, sendromun karmaşık genetik yapısını daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır [88].



3. HASTA ve YÖNTEM

Çalışmanın konusu; Molekuler Karyotipleme Yöntemi ile DiGeorge Sendromu Tanılı Hastaların Fenotip ve Genotip İlişkilerinin Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi’ olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 29.05.2024 tarih ve 2024/207 sayılı etik kurul onayı (EK-1) alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışma retrospektif olup, dosya taramaları üzerinden yapılmıştır. Hiçbir maddi yardım kullanılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Bu çalışmaya Mart 2011 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik kliniğine başvuran, DiGeorge sendromu ön tanısı ile çift renkli lokusa özgü ‘Di-George VCFS (TUPLE1, ARSA control) double colour region specific probe [Vysis Inc.Downers Grove, IL] problemleri kullanılarak FISH analizi yapılan en az bir probda delesyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

Di George Sendromu ön tanısı ile FISH analizi yapılan ve delesyon saptanmayan hastalar dışlanmıştır.

Hasta taraması hastane bilgi sistemi, hasta dosyası ve çocuk genetik polikliniğinde ayrıca tutulan dosyalar üzerinden yapılmıştır. Bu tarama sonucunda belirlenen kriterleri karşılayan 23 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru nedenleri, demografik veriler, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, dismorfik yüz bulguları, endokrinolojik bulgular ve nöropsikiyatrik bulgular açısından dosya bilgileri değerlendirildi.

Kardiak bulgular, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kardiyo­loji bölümü tarafından yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonuçları hastane bilgi sisteminden elde edildi. Ekokardiyografik incelemede patoloji saptanan olgular konotrunkal anomali ve diğer patolojiler olarak sınıflandırıldı. Fallot tetrolojisi, trunkus arterizus, çift aortik ark ve sağ arkus aorta saptanan olgular konotrunkal kalp hastalığı grubuna alındı.

İmmünolojik parametreler açısından immünglobulin düzeyleri ve lenfosit subsetleri (T hücre fonksiyonu açısından CD4, CD8 düzeyi, B hücre fonksiyonu açısından CD19 düzeyi değerlendirildi) çalışılan hastaların sonuçları hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden alındı. Sonuçlar Türk çocukları için referans değerlere göre (Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults) karşılaştırıldı. Yaş ve cinsiyete göre referansın altında olanlar düşük olarak değerlendirildi.

Endokrin bulgular açısından kalsiyum düzeyleri, tiroid fonksiyonları, PTH düzeyleri dosya bilgilerinden ve hastane bilgi sisteminden alındı ve referans değerlerin altı düşük olarak kaydedildi. Obezite ve diyabet saptanan olgular ek bulgular olarak kaydedildi.

Nöropsikiatrik bulgular açısından yaşına göre gelişimsel geriliği olan olguların denver testleri ile gerilik tespit edilenler mental retardasyon grubuna alındı. Baş çevresi ölçümleri yaş ve cinsiyete göre 3 persentilin altında olanlar mikrosefali, 97 persentilin üzerinde olanlar makrosefali olarak değerlendirildi. Nörolojik bulguları nedeni ile kranial görüntülemesi (kranial MR) olan olguların bulguları kaydedildi.

Genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilebilmesi amacı ile Agilent Feature Extraction Software and Agilent CytoGenomics software (v.2.0.6.0; Agilent Technologies, USA) kullanılarak karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yapılan 16 hastanın (5 hasta eksitus olduğu için 2 hasta arrayCGH analizini yaptırmak istemediği için arrayCGH verileri yok) sonuçları yeniden değerlendirildi. GRCh38/hg38 referans genom dizilimine göre sonuçlar değerlendirildi. Delesyonun lokalizasyonu, prob sayısı, delesyona uğrayan bölgedeki OMİM genleri ve morbid OMİM genleri kaydedildi.

Çalışmaya katılan hastaların verileri Microsoft Excell progamında her hasta için oluşturulan alana ayrı ayrı not edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. 22q11.2 Delesyon Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri

FISH yöntemi ile 22q11.2 delesyonu saptanmış olan 23 olgudan 9'u kız, 14'ü erkektir. Hastaların tanı yaşları 2 ay ile 20 yaş arasında değişmektedir (ortalama yaş $8,43 \pm 7,03$ yıl). 23 pediatrik vakanın 12'sinin ebeveynlerine FISH analizi yapılabilmüş ve sadece birinde 22q11.2 delesyonu saptanmıştır. 6 numaralı olgunun ebeveyn değerlendirilmesinde annesinde de delesyon saptandı. Diğer 11 olguda anne veya baba izni olmadığı için FISH analizi yapılamamıştır. Çalışmamızda 12 hastanın birinin (%8,3) familial olduğu saptanmıştır.

Hastaların en sık başvuru nedeni dismorfizm olduğu görülmüştür (12 hasta, %52,17). Hastalardan 1'i sadece dismorfizm, 2'si dismorfizm ve sık enfeksiyon, 6'sı dismorfizm ve gelişim geriliği, 1'i dismorfizm ve hipokalsemi nedeniyle başvurmuştur. İkinci en sık başvuru nedeninin KKH olduğu görülmüştür (10 hasta, %43,4). 23 hastadan 5'i sadece KKH, 3'ü KKH ve dismorfizm, 1'i KKH ve sık enfeksiyon, 1'i KKH ve hipokalsemi nedeniyle başvurmuştur.

Olguların 5'i (18,19,20,21,22 numaralı olgular) 2 yaşından önce kaybedilmiştir. Moratalite oranı %21,73 olarak saptanmıştır. Eksitus olan vakaların hepsinde konjenital kalp hastalığı (18 numaralı vakada trunkus arteriozus, 19 numaralı vakada sağ arkus aorta+VSD, 20 numaralı vakada Fallot tetrolojisi, 21 numaralı vakada çift aortik ark ve ASD, 22 numaralı vakada VSD) saptanmıştır. Olguların 2'si sepsis, 1'i menenjit, 1'i pnömoni, 1'i ise konjenital kalp hastalığına bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmiştir. En sık mortalite nedeni %80 ile enfeksiyonlara bağlı olduğu saptanmıştır. Ancak vakaların immün yetmezlik açısından gerekli tetkiklerine ulaşamadığı için değerlendirme yapılamamıştır. Sepsis nedeniyle kaybedilen hastalardan birinin kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa*, diğerinde ise *Acinetobacter baumannii* üremesi saptanmıştır.

Tablo 3. Hastaların Yaş ve Tanı Yaşı Dağılımı

Hasta no	Son Durum	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (ay)
1	Hayatta	5	15
2	Hayatta	8	2
3	Hayatta	3	6
4	Hayatta	13	132
5	Hayatta	20	144
6	Hayatta	3	20
7	Hayatta	6	5
8	Hayatta	17	144
9	Hayatta	1	2
10	Hayatta	12	132
11	Hayatta	20	240
12	Hayatta	18	132
13	Hayatta	8	12
14	Hayatta	2	2
15	Hayatta	22	180
16	Hayatta	7	2
17	Hayatta	8	5
18	Exitus	1	5
19	Exitus	2	2
20	Exitus	1	8
21	Exitus	2	2
22	Exitus	1	7
23	Hayatta	14	6

4.2. 22q11.2 Delesyon Sendromlu Hastaların Klinik Özellikleri

22q11.2 delesyon sendromunda izlenen temel klinik özellikler konjenital kalp hastalıkları, immün yetmezlik, hipokalsemi, palatal defektler ve tipik dismorfik görünümüdür. FISH analizi ile 22q11.2 delesyonu gösterilmiş olan 23 hasta ilk olarak bu beş temel özellik açısından incelenmiştir. Dismorfizm olarak kulak, burun göz, çene ve yüz bulguları değerlendirilmiştir.

4.3. 22q11.2 Delesyon Sendrom Hastalarında Major Klinik Bulgular

23 hastanın 16'sında KKH saptanmıştır (%69,56), 7 hastada kardiyak tutulum izlenmemiştir (%30,4). KKH bulunan 16 hastanın 8'sinde konotrunkal kalp anomalisi (%50), birinde bikuspid aort kapağı (%6,25), birinde PFO, birinde dektrokardi izlenmiştir. Konotrunkal kalp hastalığı olan hastaların dördünde TOF (%66,6) ikisinde trunkus arteriozus (%33,3), sağ arkus aorta ve çift aortik ark birer vakada saptanmıştır. Konotrunkal ve aortik ark defektleri dışında 3 hastada VSD, 2 hastada VSD+ASD, bir hastada PFO, iki hastada ASD saptanmıştır.

Di-George Sendromunun en önemli klinik bulgularından biri olan immün yetmezlik açısından değerlendirme kantitatif immünglobulin tayini ve lenfosit subgrupları ile yapılmıştır. Yirmiüç olgunun 16'sında immünolojik değerlendirme yapılabilmektedir.

Onaltı olgunun 2'sinde (%12,5) CD4 düşüklüğü, 5'inde (%31,25) CD8 düşüklüğü saptanmıştır. Toplam 7 olguda (%43,75) T hücre yetersizliği saptanmış olup immün yetmezlik olarak değerlendirilmiştir. B hücre yetmezliği açısından bakılan CD19 değerleri normal aralıkta değerlendirilmiş olup, B hücre yetersizliği saptanmamıştır. Timus değerlendirilmesi açısından yeterli veriye ulaşamadığı için olgular timüs aplazisi/hipoplazisi açısından değerlendirilememiştir.

Di-George Sendromunun klinik bulgularından biri olan hipokalsemi açısından olgular değerlendirildiğinde 6mg/dl'nin altı hipokalsemi olarak kabul edildi. 23 olgunun 10'unda (%43,4) hipokalsemi saptandı. Hipokalsemi tespit edilen olguların 2'si neonatal dönemde saptanmıştır. Hipokalsemi saptanan 10 olgunun 8'inde aynı zamanda hipoparatiroidi de saptanmıştır. Hipoparatiroidi saptanan olgulardan dördünde ise immün yetmezlik tespit edilmiştir. Hastalardan biri hipokalsemik konvülziyon nedeni ile takibe alınmış ve kalsiyum değerleri normal aralığa alındıktan sonra nöbeti tekrarlamamıştır.

Palatal bulgular açısından değerlendirildiğinde 23 hastanın 3'ünde defekt saptanmıştır (%13,04). 2 hastada yarık damak (%66,6), birinde ise bifid uvula (%33,3) izlenmiştir.

Tablo 4. Delesyon Sendrom Hastalarında Major Klinik Bulgular Dağılımı

	N	%
KKH	16/23	69,5
Konotrunkal Kalp Anomalisi	8/16	50
TOF	4/8	50
Trunkus arteriozus	2/8	25
Sağ arkus aorta+VSD	1/8	12,5
Çift aortik ark+ASD	1/8	12,5
Bikuspid aort kapağı	1/16	6,25
PFO	1/16	6,25
Dekstroardi	1/16	6,25
VSD	3/16	18,75
VSD+ASD	2/16	12,5
ASD	2/16	12,5
İmmünolojik Tetkikler		
CD4 T Hücre	Düşük	2
CD8 T Hücre	Düşük	5
CD19	Normal	16
Hipokalsemi		10
Hipokalsemi		2
Hipokalsemi+hipoparatiroidi		8
Palatal Bulgular		3
Yarık damak		2
Bifid uvula		1

Hastalarda hastalığın majör bulgularının birlikteliği de incelenmiştir. Hipokalsemi, immün yetmezlik ve konotrunkal kalp hastalıkları triadı ile tanımlanmış olan DGS

bulgularının 3'ünü bir arada olduğu olgu saptanmamıştır.

Bir hastada bikuspid aort kapağı, immün yetmezlik, hipokalsemi (3 numaralı hasta), bir hastada ASD, VSD, immün yetmezlik, hipokalsemi (7 numaralı hasta), bir hastada fallot tetralojisi ve immün yetmezlik (9 numaralı hasta), bir hastada VSD; ASD, trunkus arteriozis ve immün yetmezlik (14 numaralı hasta) bir hastada ASD, immün yetmezlik ve hipokalsemi (16 numaralı hasta) birlikteliği izlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların Major Klinik Bulgular Dağılımı

Hasta no	Konotrunkal KH	Non-konotrunkal KH	İmmün yetmezlik	Hipokalsemi	Dismorfizm	Palatal bulgu
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						

KH: Kalp hastalığı

22q11.2 delesyon sendromu tanısında en önemli ipucu hastalardaki dismorfik görünümdür. 23 hastanın 20'inde 22q11.2 delesyon sendromunda sık görülen dismorfik göz, burun, çene, yüz, kulak bulgularından oluşan beş kategoriden en az birinde pozitif bulgular saptanmıştır. Göz bulgusu olarak hipertelorizm, epikantus, mikroftalmi, ekzoftalmus, kulak bulgusu olarak antevert, displastik, küçük kulak

kepçesi, çene bulgusu olarak retromikrognati, burun bulgusu olarak bulböz ve tübüler burun, yüz bulgusu olarak uzun ince yüz görünümü, uzun filtrum, yüksek damak saptanmıştır. Hastalarda en sık tanımlanmış dismorfik bulgu kulak şekli bozukluklarıdır (16 hasta, %69,5). Burun özelliği olarak 2 hastada tübüler burun (8 ve 13 nolu hasta), 8 hastada bulböz burun tanımlanmıştır (10 hasta, %43,4). Mikroretrognati 12 hastada izlenmiştir (%52,1). Göz bulgularından olan hipertelorizm 6 hastada tanımlanmıştır. Dismorfik yüz bulguları 11 hastada izlenmiştir (%47,8).

Tablo 6. Dismorfik Bulgular Dağılımı

Hasta no	Kulak	Göz	Yüz	Burun	Çene
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					

Hastalardaki en sık şikayetlerden birinin öğrenme güçlüğü olduğu görülmüştür. Değerlendirilme yapılan 10 hastadan 7'sinde hafif-orta düzeyde zekâ geriliği saptanmıştır. Öğrenme güçlüğü ile başvuran hastalarda 22q11.2 delesyonu bakılmasının ana nedeni dismorfik görünümleridir. Öğrenme güçlüğü olan hastalardan

birinde velofaringeal yetmezlik ve dördünde konjenital kalp hastalıkları saptanmıştır. Hipokalsemi ve öğrenme güçlüğü birlikteliği 3 hastada tespit edilmiştir. Mikrosefali hastaların 3'ünde görülmüştür (%13). Makrosefali sadece bir hastada tanımlanmıştır. İki hastada kraniosinostoz saptanmıştır. Yedi hastada nöbet öyküsü mevcuttur. Bu hastaların ikisinde nöbetin nedeninin hipokalsemi olduğu saptanmıştır. Kranial MR çekilmiş olan 12 olgunun 6'sında serebral atrofi, 1'inde HİE, 1'inde korpus kallozum agenezisi saptanmıştır. Diğer 3 olgunun ise kranial MR'ı normal olarak değerlendirilmiştir.

Dikkat eksikliği bir hastada tanımlanmıştır. Bir hasta OKB, bir hasta ise şizofreni nedeni ile takip edilmektedir.

Tablo 7. Nöropsikiyatrik Bulguların Dağılımı

		N	%
Mental reterdasyon		7	30,4
Epilepsi		7	30,4
Mikrosefali		3	13
Makrosefali		1	4,3
Kraniosinostoz		2	8,6
Beyin MR	Serebral atrofi	6	50
	HİE	1	8,3
	Korpus kallozum agenezisi	1	8,3
	Korpus kallozum hipoplazisi	1	8,3
	Normal	3	25
	Toplam	12	100

Endokrinolojik sistem bulguları açısından incelendiğinde 2 hastada obezite (VA persentili %97'nin üzerinde) saptanmıştır. Üç hasta hipotiroidi nedeni ile L-tiroksin tedavisi almaktadır. Bir hasta tip 1 Diyabet nedeniyle insulin tedavisi almaktadır ve tip 1 DM tanısını 8 yaşında almıştır. Hipotiroidisi olan hastaların birinde ayrıca hipokalsemi ve hipoparatiroidi öyküsü mevcuttur. Bu hastada immün yetmezlik saptanmamıştır.

Otoimmün hastalıkların görünme oranı %17,3 olarak değerlendirilmiştir. Otoimmün hastalık olarak hastalardan ikisinde ITP, birinde Hashimoto, birinde ise Graves hastalığı saptanmıştır. Platelet düzeyleri ve antikor düzeyleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 8. Otoimmün Hastalıkların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tanı	Laboratuvar Parametresi	Ölçüm
ITP	PLT	15-20 bin μ L
Hashimoto	Anti TPO Ab	185 IU/ml
	Anti Tiroglobulin Ab	299 π IU/ml
Graves	TSH	$\leq 0,005$ π IU/ml
	ST4	7.77 ng/dl,
	ST3	24,980 pg/ml
	Anti TPO Ab	121.3 IU/ml
	Anti Tiroglobulin Ab	184,6 π IU/ml

23 hastadan beşinde (%21,7) genitoüriner sistem anomalisi saptanmıştır. İki hastada inmemiş testis, birinde hipospadias, üç hastada renal ektazi görülmüştür. Üç hastada inguinal herni, 2 hastada ise umbilikal herni görülmüştür.

Göz muayenesinde 23 hastanın 10'unda (%43,4) patolojik bulgu saptanmıştır. İki hastada mikrooftalmi, 3 hastada strabismus, 2 hastada miyopi, 1 hastada iris kolobomu, 2 hastada optik atrofi ve retina dekolmanı saptanmıştır. İşitme kaybı beş hastada (%21,7) izlenmiştir. Bu hastaların tümünde iletim tipi işitme kaybı saptanmıştır.

ARRAY Analiz Sonuçları

22q11.2 delesyonu FISH analizi ile saptanmış 23 hastadan 16'sında Agilent CytoGenomics platformu ile karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi uygulanabilmiş olup hastaların delesyonların boyutları ve kırık noktaları değerlendirildi. 16 hastanın 14'ünde (%87,5) 2,5- 3 Mb LCR A-D bölgesini içeren tipik delesyon saptandı. İki hastada ise (%12,5), LCRA-B bölgesini içeren 1,5 Mb delesyon izlenmiştir.

LCR A-B bölgesinde delesyon olan 2 hastada diğer hastalardan farklı olarak mental retardasyon, göz bulgusu ve BGG saptanmamıştır. Hipokalsemi ve dismorfizm her ikisinde saptanmıştır. Diğer bulgular ise sadece birinde görülmüştür.

Array CGH analizi ile ebeveyn taraması yapılabilen 12 olgudan yalnız 6 numaralı olgunun annesinde delesyon saptanmıştır. Familial Di George Sendromu oranımız

%8,3 olarak değerlendirilmiştir. Altı numaralı olgunun annesinde de LCR A-D bölgesini içeren delesyon saptandı. Annede sadece klinik bulgu olarak yalnız nazone konuşma saptandı. 6 numaralı olgunun annesi 22q11.2 delesyon sendromunun majör klinik bulgularını taşıyamamasına rağmen, çocukta immün yetmezlik, hipokalsemi ve dismorfizm bulguları saptanmıştır.

LCR A-D bölgesi PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1, GGT2P morbid OMİM genlerini içermektedir.

LCR A-B bölgesi ise PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R morbid OMİM genlerini içermektedir.

Bütün olgularda (16 hasta) PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R morbid OMİM genleri ortak olan genlerdir.

Bir numaralı olguda LCR A-D bölgesinin distalinde MAPK1 geninde de delesyon saptanmıştır. Bu olguda majör klinik bulgulardan dismorfizm, immün yetmezlik ve KKH mevcuttur. MAPK1 geni Noonan Sendromu kliniği ile ilişkili olup otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. Olgumuz düzenli takiplere gelmediği için Noonan Sendromu klinik bulguları açısından değerlendirilmesi yapılamamıştır. Diğer olgulardan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sekiz numaralı olguda LCR A-D bölgesinin proksimalinde PEX26, TUBA8, USP18 morbid OMİM genlerinin de delesyona uğradığı saptanmıştır. Bu olguda 22q11.2 delesyon sendromunun majör klinik bulgularından sadece dismorfizm belirlenmiştir.

PEX26 geni Peroksizom biyogenez eksikliği ile ilişkili olup otozomal ressesif kalıtım paternine sahiptir. USP18 geni Psödo TORCH Sendrom2 ile ilişkili olup otozomal ressesif kalıtım paternine sahiptir. PEX26 ve USP18 genlerinin kalıtım paterni nedeni ile heterozigot delesyonlarının kliniğe katkısı olmadığı düşünülmüştür. TUBA8 geni Makrotrombositopeni ile ilişkili olup otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. Olgumuzun takiplerinde trombositopeni kliniği saptanmamıştır. Trombositopeni kliniği açısından takibi devam etmektedir.

LCR A-D bölgesinde delesyonu olan hastalarda KKH sekizinde, immün yetmezlik altısında, hipokalsemi beşinde, palatal bulgu ikisinde, dismorfizm onbirinde, epilepsi

dördünde, mental retardasyon yedisinde, psikiyatrik bozukluk üçünde, işitme kaybı üçünde göz bulgusu beşinde, BGG ise yedisinde saptanmıştır.

LCR A-B bölgesinde delesyonu olan hastalarda ise KKH, immün yetmezlik, epilepsi, psikiyatrik bozukluk ve işitme kaybı 2 hastadan sadece birinde, hipokalsemi, dismorfizm her 2 hastada saptandı. Palatal bulgu, mental retardasyon, göz bulgusu ve BGG ise bu olgularda gözlenmemiştir.

KKH, immün yetmezlik, hipokalsemi, dismorfizm, epilepsi, psikiyatrik bozukluk, işitme kaybı, her iki grupta da saptandı. Palatal bulgu, mental retardasyon, göz bulgusu ve BGG ise sadece LCR A-D bölgesinde delesyon olan hasta grubunda saptandı. Delesyona uğrayan bölgenin boyutunun artması klinik bulguların artması ile ilişkili olarak değerlendirildi.

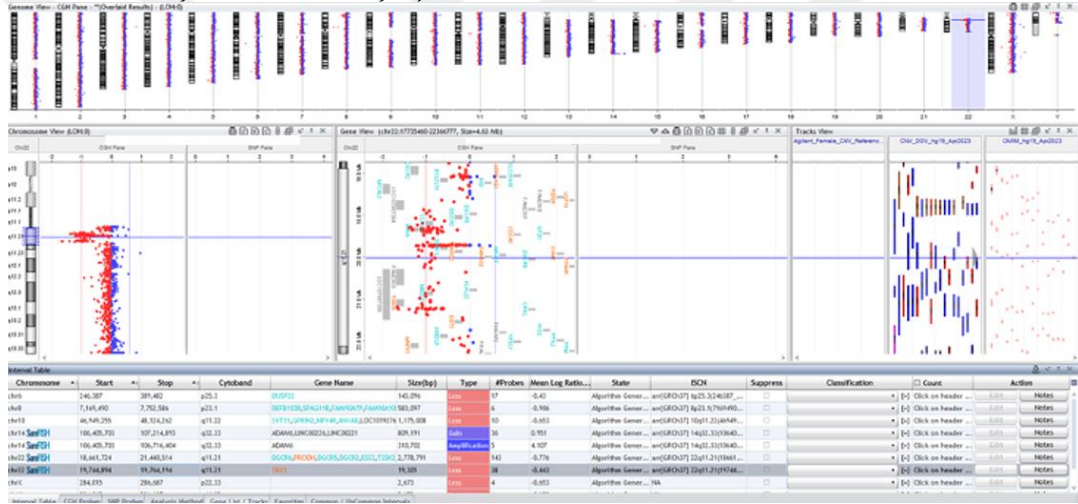
Tablo 9. 22q11.2 Bölgesindeki Kopya Sayısı Değişikliklerinde Genotip-Fenotip İlişkisinin İncelenmesi

GEN	OMİM	MORBİD OMİM	LCR A-D	LCR A-C	LCR A-B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
MICAL3																					
MIR648																					
PEX26																					
TUBA8																					
USP18																					
GGTLC3																					
RIMBP3																					
DGCR6																					
PRODH																					
DGCR5																					
DGCR2																					
ESS2																					
TSSK2																					
GSC2																					
SLC25A1																					
CLTCL1																					
HIRA																					
MRPL40																					
UFD1																					
CDC45																					
CLDN5																					
SEPTIN5																					
GP1BB																					
TBX1																					
GNB1L																					
RTL10																					

[illegible]



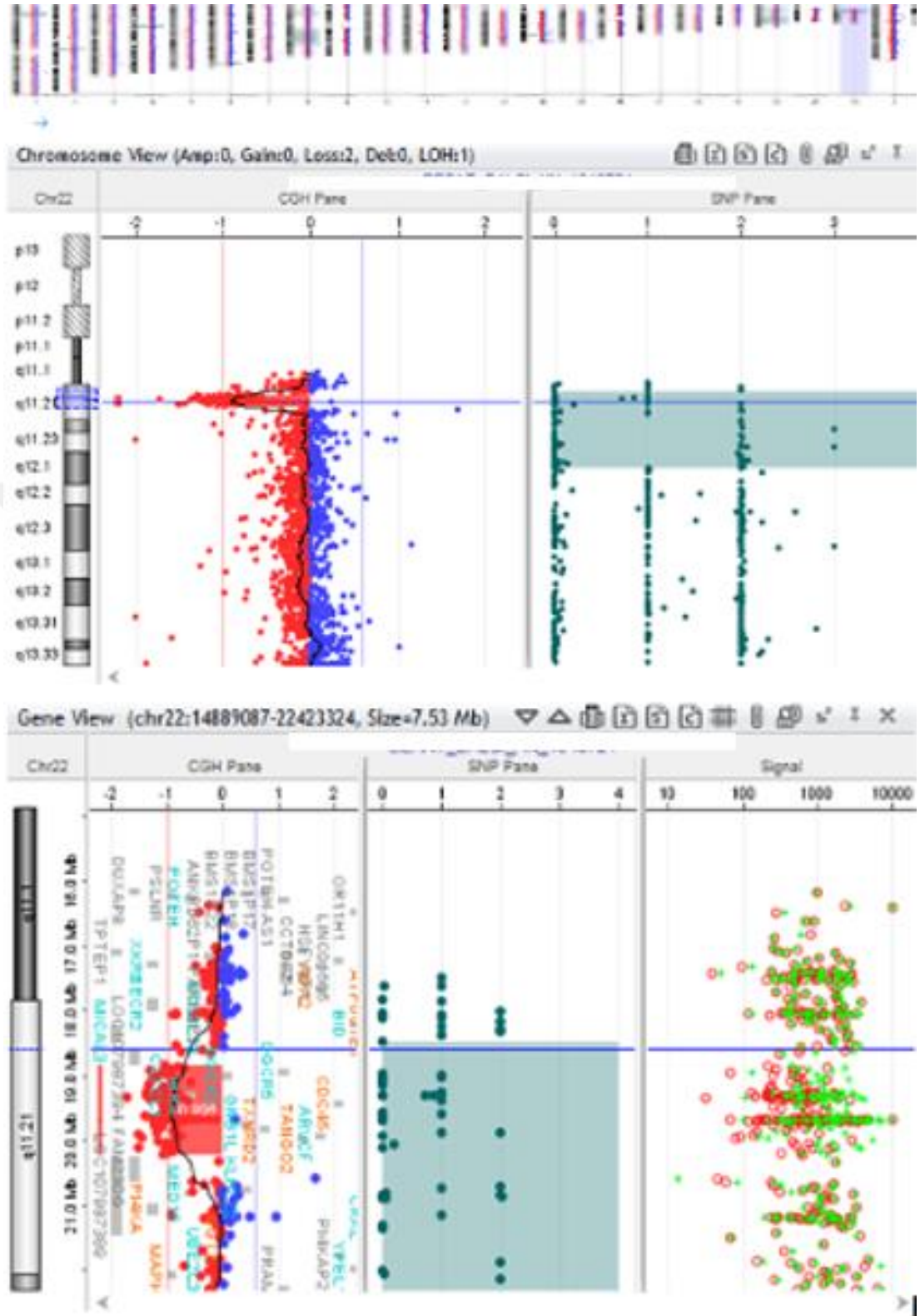
Şekil 3: 1'nolu Hastanın Array Görüntüsü (19 Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı arşivinden alınmıştır)



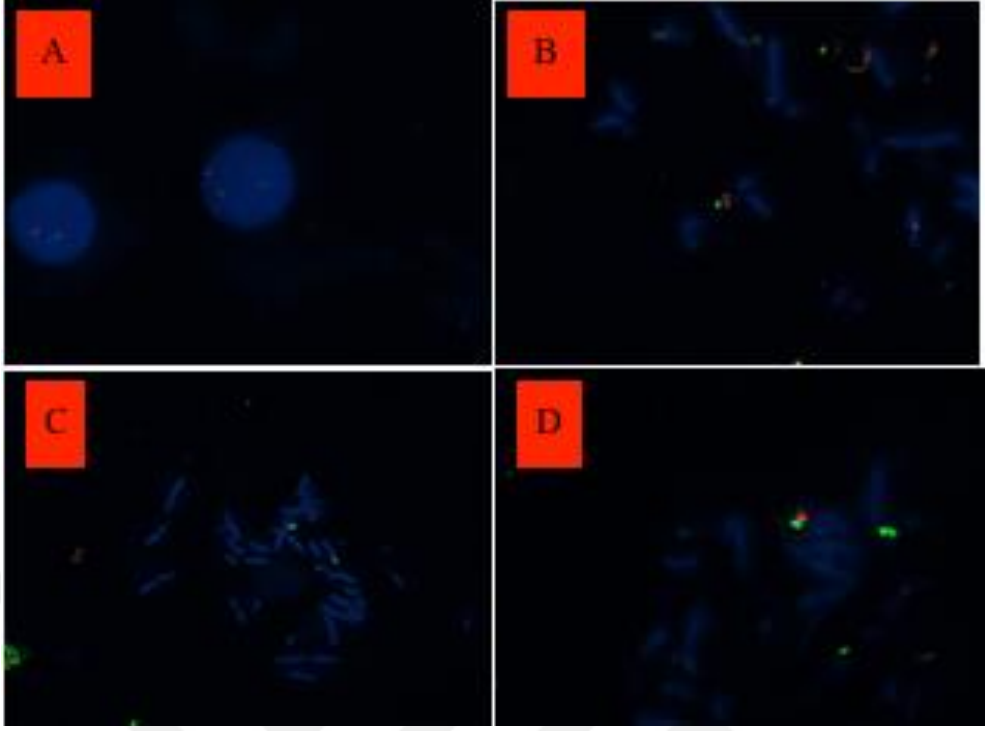
Şekil 4: 5'nolu Hastanın Array Görüntüsü (19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı arşivinden alınmıştır)



Şekil 5: 14'nolu Hastanın Array Görüntüsü (19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı arşivinden alınmıştır)



Şekil 6: 16'nolu Hastanın Array Görüntüsü (19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı arşivinden alınmıştır)



Şekil 7. FISH Analiz (Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim dalı arşivinden alınmıştır)

Tablo 10. Array Analiz Tablosu

Hasta no	Lokasyon	Genler	Size	ISCN
1	18661724-21809009	PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1, GGT2	3275kb	Arr(GRCh38) 22:18178957-21454720
2	18742431-21350683	PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1, GGT2,	2608KB	arr[GRCh38] 22q11.21(18742431_21350683)x1
3	18742431-21235191	PRODH, SLC25A1CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1, GGT2,	2972KB	Arr(GRCh38) 22:18178957-21151128
4	18742431-21350683	PRODH, SLC25A1CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1, GGT2,	2608kb	arr[GRCh38] 22q11.21(18742431_21350683)x1
5	18661724-21440514	PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1,	2907KB	GRCh38 22:18178957-21086225
6	18820309-21086225	PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2265KB	arr[GRCh38] 22q11.21(18820309_21086225)x1
7	18820309-20086225	PRODH, SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2265kb	arr[GRCh38] 22q11.21(18820309_21086225)x1
8	17965375-21086225	PRODH, SLC25A1CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1,	3120kb	Rr(GaRCh38) 22:17965375-21086225
9	18996947-21086225	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2243kb	GRCh38 22:18907322-21151128
10	18996947-21086225	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2089KB	GRCh38 22:18907322-21151128
11	18996947-21086225	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2089KB	arr[GRCh38] 22q11.21(18996947_21086225)x1
12	18996947-21182552	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2185KB	arr[GRCh38] 22q11.21(18996947_21182552)x1
13	18996947-21086225	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2089kb	arr[GRCh38] 22q11.21(18996947_21086225)x1
14	19036288-21086225	SLC25A1, CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R, SCARF2, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, LZTR1	2049KB	arr[GRCh38] 22q11.21(19036288_21086225)x1
15	18706001-20659606	PRODH, SLC25A1CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R,	1626KB	Arr(GRCh38) 22:18718488-20345020
16	18894835-20311763	PRODH, SLC25A1CDC45, GP1BB, TBX1, TXNRD2, COMT, TANGO2, RTN4R,	1416KB	Arr(GRCh38) 22:18907322-20324240

5. TARTIŞMA

DiGeorge sendromu, 22q11.2 kromozomal bölgesinde delesyonla karakterize en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Bu sendrom, konjenital kalp defektleri, immün yetmezlikler, gelişimsel gerilik ve çeşitli fiziksel anomalilerle kendini gösterebilir. FISH, bu sendromun tanısında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir; ancak, ARRAY-CGH gibi daha hassas moleküler karyotipleme yöntemleri, submikroskopik delesyonları tespit etmede ve genotip-fenotip korelasyonlarını belirlemede daha etkilidir. Array-CGH, submikroskopik kromozomal anomalileri tespit etmek için yüksek çözünürlüklü bir yöntemdir. Bu teknik, DiGeorge sendromu gibi genetik bozukluklarda kopya numarası değişikliklerini hassas bir şekilde belirleyebilir [89].

ARRAY-CGH kullanarak yapılan bir çalışmada, DiGeorge sendromu fenotipine sahip çocuklarda çeşitli kromozomal dengesizlikler tespit edilmiştir. Bu teknik, 22q11.2 bölgesindeki mikrodelesyonları tespit ederek, genotip-fenotip ilişkilerini anlamada önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır [90]. ARRAY-CGH, DiGeorge sendromunun tanısında FISH ve karyotipleme tekniklerine kıyasla daha yüksek tanısal hassasiyete sahiptir. Bahamat ve ark'nın [91] çalışmasında, ARRAY-CGH kullanılarak, FISH ile tespit edilemeyen 22q11.2 bölgesindeki delesyonlar daha yüksek bir oranla tespit edilmiştir.

FISH ve ARRAY-CGH kullanılarak yapılan çalışmalar, Di-George sendromlu hastalarda fenotipik çeşitliliği ve genetik anomalileri detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, 22q11.2 bölgesindeki farklı boyutlardaki delesyonların ve duplikasyonların fenotip üzerine etkilerini değerlendirmektedir [92,93].

Çalışmamızda, Di-George sendromlu çocuklarda FISH ile tanı konulan genetik anomalilerin ARRAY-CGH yöntemi ile doğrulanmasının ve bu tekniklerin fenotip üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. ARRAY-CGH, DGS tanısında daha yüksek çözünürlük ve doğruluk sağlayarak, genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda Di-George sendromu tanısı almış hastalarda tespit edilen kardiyak anomalilerin dağılımı incelenmiştir. Hastaların 16'sında (%69,5) KKH saptanmıştır. En yaygın kardiyak bulgu ise konotrunkal kalp anomalisidir (%50) ve konotrunkal anomaliler içersinde en sık TOF saptanmıştır. İkinci en yaygın bulgu ise VSD olarak

öne çıkmaktadır. Di-George sendromu ile ilgili literatürdeki çalışmalarda da kardiyak anomalilerin dağılımına dair benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Bartsch ve ark. [92] çalışmasında 295 hastanın %74'ünde konotrunkal kardiyak anomaliler tespit edilmiştir. Van Mierop ve Kutsche [93] tarafından yapılan bir çalışmada, 161 DiGeorge sendromlu hastanın yaklaşık %29'unda nadir görülen bir majör anomali olan aortik arkın tip B tipi kesintisi ve %27'sinde truncus arteriosus tespit edilmiştir. Kornfeld ve ark. [94] ise, 22 DiGeorge sendromlu hastanın %63'ünde yaygın olarak konotrunkal defektler, düşük CD3 (%51) ve CD4 seviyeleri (%45), ve immün yetmezlikler rapor etmiştir. Bu bulgular, çalışmamızdaki kardiyak anomalilerin Di-George sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen anomalilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızın sonuçlarını desteklemekte ve Di-George sendromunun kardiyak anomalilerdeki çeşitliliğini ve yaygınlığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda immunolojik bulguların dağılımı şu şekildedir: CD4 düzeylerinde hastaların büyük bir çoğunluğunda normal seviyeler görülmüş, sadece 2 hastada (%12,5) CD4 düşüklüğü saptanmıştır. CD8 düzeylerinde ise 5 hastada (%31,25) düşük, 11 hastada (%68,75) normal seviyeler tespit edilmiştir. CD19 düzeyi tüm hastalarda (%100) normal olarak bulunmuştur. İmmün yetmezlik, 16 hastanın 7'sinde (%43,75) tespit edilmiştir. Otoimmün hastalıklar arasında, İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) 2 hastada (%8,6), Graves hastalığı 1 hastada (%4,3) ve Hashimoto hastalığı 1 hastada (%4,3) görülmüştür. Chinen ve ark. [95] çalışmasında, Di-George sendromlu hastalarda T-hücre alt gruplarının zaman içinde genel olarak düşük fakat stabil kaldığı belirtilmiştir. Markert ve ark. [96] çalışmasında, 5 DiGeorge sendromlu hastada ciddi T-hücre eksiklikleri ve oligoklonal T-hücre repertuarları gözlenmiştir. Bu hastaların tümünde belirgin T-hücre eksiklikleri ile birlikte deri döküntüleri ve lenfadenopati gibi klinik belirtiler rapor edilmiştir. Giardino ve ark. [97] çalışmasında, 404 DiGeorge sendromlu hastadan oluşan bir kohortta, artmış otoimmün hastalık riski bildirilmiştir. Çalışmada, hastaların %23'ünde otoimmün hastalık gelişimi gözlenmiştir. Çalışmamızda immün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların görülme oranları bu bulguları desteklemektedir. Bu literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızda tespit edilen immunolojik bulguların Di-George sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir. İmmün

yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve T-hücre seviyelerindeki farklılıklar, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen endokrinolojik bulguların dağılımı şu şekildedir: Hipokalsemi 10 hastada (%43,4), hipoparatiroidi 8 hastada (%34,7), hipotiroidi 3 hastada (%13), obezite 2 hastada (%8,6) ve diyabet 1 hastada (%4,3) tespit edilmiştir. Choi ve ark. [98] çalışmasında, 22q11.2 mikrolelesyon sendromu olan hastaların %32,8'inde hipokalsemi, %13,1'inde hipoparatiroidi ve %3,3'ünde otoimmün tiroid hastalıkları (Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi) bildirilmiştir. Brown ve ark. [99] çalışmasında, DiGeorge sendromlu bir hastada Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı gelişimi rapor edilmiştir. Bu çalışma, otoimmün hastalıkların Di-George sendromlu hastalarda görülebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da hipotiroidi ve otoimmün hastalıkların varlığı, literatürdeki bu bulgularla uyumludur. Markert ve ark. [96] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda hipokalsemi ve paratiroid hormon (PTH) eksikliği yaygın olarak bildirilmiştir. Weinzimer [100] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi hormonal bozuklukların yaygın olduğu belirtilmiştir. Bu literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızda tespit edilen endokrinolojik bulguların DiGeorge sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda DiGeorge sendromu tanısı almış 23 hastada tespit edilen fasiyal anomalilerin dağılımı: Displastik kulak (%61,5), retromikrognati (%44,2), yüksek damak (%40), basık/geniş burun kökü (%27,4), hipertelorizm (%22,7), geniş alın (%13,5), mikrosefali (%14), yarı damak (%8,8), sindaktili (%8,6), uzun filtrum (%8,6), mikroftalmi (%8,6), epikantus (%4,8) ve polidaktili (%4,8). Prasad ve ark. [101] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda çeşitli fasiyal anomalilerin yanı sıra, displastik kulak ve retromikrognati gibi bulguların yaygın olduğu bildirilmiştir. Cormier-Daire ve ark. [102] çalışmasında, 32 DiGeorge sendromlu hasta incelenmiştir. Bu hastaların %56'sında basık burun kökü, %47'sinde hipertelorizm ve %44'ünde yüksek damak gibi fasiyal anomaliler rapor edilmiştir. Hong [103] tarafından yapılan çalışmada, 50 DiGeorge sendromlu hasta incelenmiş ve bu hastaların %60'ında yarı damak, %72'sinde displastik kulak ve %66'sında geniş alın gibi bulgular yaygın olarak bildirilmiştir. Goldberg ve ark. [104] çalışmasında, 120 DiGeorge sendromlu hasta incelenmiş ve hastaların %48'inde fasiyal dismorfizm,

özellikle de %40'ında hipertelorizm ve %35'inde retromikrognati gibi bulgular yaygın olarak belirtilmiştir. Bu literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızda tespit edilen fasiyal bulguların DiGeorge sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir. Fasiyal anomalilerin çeşitliliği ve yaygınlığı, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermekte ve çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamızda DiGeorge sendromu tanısı almış 23 hastada tespit edilen nöropsikiyatrik bulguların dağılımı: Epilepsi %30,4 (7 hasta), mental retardasyon %30,4 (7 hasta), şizofreni %8,6 (2 hasta), obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) %4,3 (1 hasta), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) %4,3 (1 hasta), otizm %4,3 (1 hasta), kranial MR çekilmiş olan 12 olgunun 6'sında serebral atrofi, 1'inde HİE, 1'inde korpus kallozum agenezisi saptanmıştır. Tsai ve ark. [105] çalışmasında, 2 DiGeorge sendromlu hastada hipoparatiroidizm ve hipokalsemiye bağlı nöbetlerin yaygın olduğu bildirilmiştir. Her iki hastada da hipokalsemi kontrol edilmeden nöbetlerin düzelmediği ve antiepileptik tedavi gerektirdiği belirtilmiştir. Jonas ve ark. [106] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda yüksek oranda otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni benzeri psikozlar rapor edilmiştir. Bu çalışmada, nöropsikiyatrik bozuklukların DiGeorge sendromu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kraynack ve ark. [107] çalışmasında, DiGeorge sendromlu bir hastada korpus kallosum agenezisi ve diğer merkezi sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir. Bu literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızda tespit edilen nöropsikiyatrik bulguların DiGeorge sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda 23 hastadan beşinde (%21,7) genitoüriner sistem anomalisi saptanmıştır. 2 hastada inmemiş testis, birinde hipospadias, 3 hastada renal ektazi görülmüştür. Üç hastada inguinal herni, 2 hastada ise umbilikal herni görülmüştür. Draaken ve ark. [108] çalışmasında, 16 DiGeorge sendromu ve 22q11.2 mikrolelesyonu olan hastalarda mesane ekstrofisi ve epispadias gibi ürogenital anomalilerin görüldüğü bildirilmiştir. Van Esch ve ark. [109] çalışmasında, 2 DiGeorge sendromlu hastalarda çeşitli renal ve ürogenital anomalilerin yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, renal ektazi ve diğer böbrek anomalilerinin sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. Wilson ve ark. [110] çalışmasında, 2 DiGeorge sendromlu

hastalarda hipospadias ve diğer ürogenital anomalilerin yaygın olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, hipospadiasın DiGeorge sendromu ile ilişkili genetik faktörlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu literatürdeki benzer çalışmalar, çalışmamızda tespit edilen ürogenital bulguların DiGeorge sendromlu hastalarda yaygın olarak gözlenen bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda DiGeorge sendromu tanısı almış 23 hastada tespit edilen işitme ve göz anomalilerinin dağılımı şu şekildedir: İki hastada mikrooftalmi, 3 hastada strabismus, 2 hastada miyopi, 1 hastada iris kolobomu, 2 hastada optik atrofi ve retina dekolmanı saptanmıştır. İşitme kaybı beş hastada (%21,7) izlenmiştir. Bu hastaların tümünde iletim tipi işitme kaybı saptanmıştır. Funke ve ark. [111] çalışmasında, fare modelleri üzerinde yapılan çalışmada, 22q11.2 bölgesindeki genlerin aşırı ekspresyonu sonucunda orta ve iç kulak anomalilerinin yaygın olduğu ve bunun da işitme kaybına yol açabileceği belirtilmiştir. Çalışmada, özellikle Mondini displazisi gibi yapısal anormalliklerin sıkça görüldüğü vurgulanmıştır. Ohtani ve Schuknecht [112] çalışmasında, 10 DiGeorge sendromlu hastada temporal kemik patolojileri ve işitme kaybı incelenmiştir. Bu çalışmada, hastaların %70'inde sensorinöral, iletim tipi veya karışık tip işitme kaybı bildirilmiştir. Kim ve ark. [113]'nın olgu sunumunda, DiGeorge sendromlu 1 hastada çeşitli göz anomalilerinin yaygın olduğu, strabismus, optik atrofi ve iris kolobomu gibi bulguların sıkça görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada, DiGeorge sendromlu hastaların kapsamlı göz muayenelerinden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Casteels ve ark. [114] çalışmasında, 22q11.2 mikrolelesyonu olan 31 çocuğun %61'inde refraktif hatalar, %22'sinde strabismus, %16'sında ambliyopi ve %10'unda yapısal göz anomalileri tespit edilmiştir. Bu çalışmada, göz muayenelerinin erken yaşta yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Gottlieb ve ark. [115] çalışmasında, 1 DiGeorge sendromlu hastalarda otoimmün üveit vakası rapor edilmiştir. Bu çalışmada, üveitin T hücre fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda optik atrofi gibi otoimmün ilişkili göz bulguları tespit edilmiştir. Jayasri ve ark. [116] çalışmasında, 15 DiGeorge sendromlu hastanın %30'unda strabismus ve %15'inde optik disk ödemi gibi göz anomalileri rapor edilmiştir. Bu çalışmada, göz anomalilerinin doğru tanı ve tedavi planlaması için önemli olduğu vurgulanmıştır.

Di-George sendromu, 22q11.2 bölgesinde meydana gelen mikrolelesyonlarla

ilişkilidir ve delesyonun büyüklüğü hastaların fenotipik özelliklerinde farklılıklara yol açabilir. Bu çalışmada, delesyon büyüklüğünün fenotip üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak amacıyla hastalar 1,5 Mb ve 2,5 Mb delesyon büyüklüklerine göre iki gruba ayrılmıştır. Genetik farklılıkların klinik belirtiler üzerindeki etkisini incelemek için yapılan bu ayırım, genotip-fenotip ilişkilerini anlamada önemli bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz. Daha küçük delesyonlara sahip hastalar (1,5 Mb) genellikle daha hafif klinik belirtiler gösterirken, daha büyük delesyonlara sahip hastalar (2,5 Mb) daha şiddetli fenotipik özellikler sergilemektedir. Bu durum, delesyon büyüklüğüne göre fenotipik çeşitliliğin belirlenmesine olanak tanır ve tedavi planlamasında rehberlik edebilir. Literatürde, DiGeorge sendromlu hastalarda delesyon büyüklüğünün fenotipik özellikler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Örneğin, Yatsenko ve ark. [117] çalışmasında, farklı büyüklükteki delesyonların kardiyak anomaliler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, hastaların delesyon büyüklüğüne göre iki gruba ayrılması, genetik farklılıkların fenotipik özellikler üzerindeki etkilerini daha detaylı incelemeyi amaçladık. Bu ayırım, DiGeorge sendromunun genotip-fenotip ilişkilerini anlamak ve klinik yönetim stratejilerini geliştirmek açısından önemlidir.

Çalışmamızda, DiGeorge sendromlu hastalar delesyon büyüklüklerine göre iki gruba ayrılarak fenotipik özellikleri incelenmiştir. Grup 1, 1,5 Mb delesyon büyüklüğüne sahip 2 hastadan, Grup 2 ise 2,5 Mb delesyon büyüklüğüne sahip 14 hastadan oluşmaktadır. Cinsiyet dağılımında Grup 1'de 1 kız ve 1 erkek hasta bulunurken, Grup 2'de 6 kız ve 8 erkek hasta bulunmaktadır. Her iki grupta da cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir.

LCR A-D bölgesinde delesyonu olan hastalardan 8'inde KKH, 6'sında immün yetmezlik, 5'inde hipokalsemi, 2'inde palatal bulgu, 11'inde dismorfizm, 4'ünde epilepsi, 7'sinde mental retardasyon, 2'inde psikiyatrik bozukluk, 3'ünde işitme kaybı, 5'inde göz bulgusu, 7'sinde BGG ise saptanmıştır.

LCR A-B bölgesinde delesyon olan hastalarda ise KKH, immün yetmezlik, epilepsi, psikiyatrik bozukluk ve işitme kaybı 2 hastadan sadece birinde, hipokalsemi, dismorfizm her iki hastada saptandı. Palatal bulgu, mental retardasyon, göz bulgusu ve BGG ise saptanmamıştır.

KKH, immün yetmezlik, hipokalsemi, dismorfizm, epilepsi, psikiyatrik bozukluk,

işitme kaybı her 2 hasta grubunda saptandı. Palatal bulgu, mental retardasyon, göz bulgusu ve BGG ise sadece LCR A-D bölgesinde delesyon olan hasta grubunda saptandı. Otoimmün bulgular arasında, Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı sadece LCR A-D bölgesinde delesyon olan hastalara gözlemlenmiştir. İTP ise her iki grupta da görülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, daha büyük delesyonların (2,5 Mb) daha ciddi fenotipik sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Bu durum, daha büyük delesyonların genetik materyalde daha fazla kayba neden olarak fenotipik çeşitliliği ve şiddeti artırabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Örneğin, Leana-Cox ve ark. [118] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda fenotipik çeşitliliğin delesyon büyüklüğüne bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca, Adeyinka ve ark. [119] çalışmasında, daha küçük delesyonların (1,5 Mb) ailevi geçişlerde daha sık görüldüğü ve daha hafif fenotipik sonuçlara yol açtığı rapor edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda bir vakada ailevi geçiş saptanmış olup bu vakada LCR A-D (büyük delesyon) saptanmıştır. McQuade ve ark. [120] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda delesyonların genişliğine bağlı olarak farklı fenotiplerin ortaya çıktığı ve bu fenotiplerin minimal DiGeorge kritik bölgesi (MDGCR) dışında bile oluşabileceği bildirilmiştir. Amati ve ark. [121] çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastalarda delesyonların farklı kritik bölgeleri etkilediği ve bu nedenle fenotipik çeşitliliğin geniş bir spektrumda olduğu belirtilmiştir.

Genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılması, DiGeorge sendromlu hastaların tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirebilir. Bu çalışmanın bulguları, klinik uygulamalarda genetik testlerin önemini vurgulamakta ve hastaların daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla yönetilmesine katkıda bulunmaktadır.

5.3. Çalışmamızın Limitasyonları

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Örneklem büyüklüğünün küçük olması, özellikle gruplar arasındaki fenotipik farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmede kısıtlamalara yol açmıştır. Daha geniş kapsamlı ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar, bulguların doğruluğunu ve

genellenebilirliğini artıracaktır.

İkinci olarak, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle veri toplama sürecinde bazı eksiklikler ve yanlışlıklar olabilir. Hastaların geçmiş tıbbi kayıtlarına dayanılarak veri toplandığı için, bazı klinik bilgiler eksik veya yanlış kaydedilmiş olabilir. Bu durum, verilerin doğruluğunu etkileyebilir.

Üçüncü olarak, çalışmamızda kullanılan genotipik analizler sınırlıdır. Yalnızca delesyon büyüklükleri dikkate alınmış olup, diğer genetik varyasyonlar göz ardı edilmiştir. DiGeorge sendromu, farklı genetik değişikliklerle ilişkilendirilebileceği için, daha kapsamlı genetik analizler yapılması gerekmektedir.

Son olarak, çalışmamızda sadece belirli fenotipik özellikler incelenmiştir. DiGeorge sendromu, çok çeşitli klinik bulgularla kendini gösterebilir ve bu çalışmada ele alınmayan diğer bulgular da olabilir. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı çalışmalar, sendromun tüm klinik spektrumunu daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Bu limitasyonlar göz önünde bulundurularak, gelecekte daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, prospektif ve kapsamlı genetik analizler içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, DiGeorge sendromunun genotip-fenotip ilişkilerini daha iyi anlamamıza ve hastaların tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmemize katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Molekuler Karyotipleme Yöntemi ile Digeorge Sendromu Tanılı Hastaların Fenotip ve Genotip İlişkilerinin Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi, konulu tez çalışmasının sonuçları;

1. Demografik Özellikler:

- Çalışmaya dahil edilen 23 hastadan 9'u kız, 14'ü erkektir. Tanı yaşı 2 ay ile 20 yaş arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı $8,43 \pm 7,03$ yıldır. Hastaların en sık başvuru nedeni dismorfizm (%52,17) ve konjenital kalp hastalığıdır (%43,4).

2. Hayatta Kalma Durumu:

- 23 hastadan 18'u (%78,2) halen hayattadır. Exitus olan 5 hasta (%21,7) 2 ay ile 24 ay arasında yaşamını yitirmiştir. Ölüm nedenleri arasında konjenital kalp hastalığı, sepsis, menenjit ve pnömoni bulunmaktadır.

3. Konjenital Kalp Hastalıkları (KKH):

- 23 hastanın 16'sında (%69,5) KKH tespit edilmiştir. Bu hastaların 8'inde (%50) konotrunkal kalp anomalisi (TOF %50, truncus arteriozus, sağ aotik ark ve çift aortik ark), diğerlerinde ise VSD, ASD, PFO ve dektrokardi gibi farklı kardiyak bulgular saptanmıştır. Konotrunkal kalp anomalileri içerisinde en sık TOF (%50) saptanmıştır.

4. İmmünolojik Bulgular:

- 16 hastada immünolojik tetkikler yapılmış ve 7 hastada (%43,75) immün yetmezlik tespit edilmiştir. CD4 T hücre düşüklüğü 2 hastada, CD8 T hücre düşüklüğü ise 5 hastada saptanmıştır. İmmünolojik değerlendirme yapılabilen hataların hiçbirinde B hücre yetersizliği saptanmamıştır.

5. Hipokalsemi ve Hipoparatiroidi:

- Hipokalsemi 23 hastanın 10'unda (%43,4) görülmüştür. Bu hastaların 8'inde hipoparatiroidi eşlik etmektedir. Ayrıca 2 hastada yenidoğan

hipokalsemisi saptanmıştır.

6. Palatal Bulgular:

- 23 hastadan 3'ünde (%13) palatal defektler tespit edilmiştir. Bunlar arasında 2 hastada yarık damak, 1 hastada bifid uvula bulunmaktadır.

7. Dismorfik Bulgular:

- 23 hastadan 20'sinde (%86,9) dismorfik bulgular saptanmıştır. En sık gözlenen dismorfik bulgu kulak anomalileridir (%69,5). Ayrıca burun, çene, yüz ve göz bulguları da sıklıkla izlenmiştir.

8. Nöropsikiyatrik Bulgular:

- 23 hastanın 7'sinde (%30,4) mental retardasyon ve epilepsi, 3'ünde (%13) mikrosefali, 2'sinde (%8,6) kraniositoz ve 1'inde (%4,3) makrosefali tespit edilmiştir. Beyin MR'ında 6 hastada serebral atrofi görülmüştür.

9. Endokrinolojik Bulgular:

- 23 hastadan 2'si obezite, 3'ü hipotiroidi ve 1'i tip 1 diyabet nedeniyle tedavi almaktadır. Hipotiroidisi olan hastaların birinde ayrıca hipokalsemi eşlik etmektedir.

10. Genitoüriner ve Diğer Sistem Bulguları:

- 5 hastada (%21,7) genitoüriner sistem anomalisi, 3 hastada inguinal herni, 2 hastada umbilikal herni tespit edilmiştir. Ayrıca, 3 hastada ince ve uzun parmak yapısı, diğerlerinde ise çeşitli iskelet sistemi anomalileri gözlenmiştir.

11. İşitme ve Göz Bulguları:

- 5 hastada (%21,7) iletim tipi işitme kaybı izlenmiştir. Göz muayenesinde 2 hastada mikroftalmi, 3 hastada strabismus, 2 hastada miyopi, 1 hastada iris kolobomu, 2 hastada optik atrofi ve retina dekolmanı tespit edilmiştir.

12. ARRAY Analiz Sonuçları:

- 23 hastadan 16'sinde ARRAY yöntemi ile genetik inceleme yapılmış ve 14 hastada (%87,5) tipik 2,5-3 Mb LCR A-D bölgesini içeren delesyon saptanmıştır. 2 hastada (%12,5) ise LCR A-B bölgesini içeren 1,5 Mb delesyon tespit edilmiştir. Fenotipik ve klinik bulgular açısından bu iki delesyon tipi arasında anlamlı olmamakla birlikte küçük delesyonu olanlarda daha hafif klinik bulgular gözlenmiştir.

Çalışmamız, 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların demografik, klinik ve genotipik özelliklerini kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Elde edilen bulgular, delesyon büyüklüğü ve genetik değişikliklerin fenotipik çeşitliliği etkileyebileceğini göstermektedir. Hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde bu genetik ve fenotipik verilerin dikkate alınması, bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Schluth-Bolard, C., et al., *Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: array CGH study of 47 unrelated cases*. European journal of medical genetics, 2009. **52**(5): p. 291-296.
2. Knijnenburg, J., et al., *Insights from genomic microarrays into structural chromosome rearrangements*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2005. **132**(1): p. 36-40.
3. Viotti, M., *Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements*. Genes (Basel), 2020. **11**(6).
4. Hassold, T. and P. Hunt, *Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew*. Current opinion in pediatrics, 2009. **21**(6): p. 703-708.
5. Vialard, F., et al., *Evidence of a high proportion of premature unbalanced separation of sister chromatids in the first polar bodies of women of advanced age*. Human Reproduction, 2006. **21**(5): p. 1172-1178.
6. Kuliev, A., et al., *Chromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies*. Reproductive biomedicine online, 2003. **6**(1): p. 54-59.
7. Fukushima, Y., *A simple method for high-resolution banding of chromosomes and its application to diagnosis of birth defects*. [Hokkaido Igaku Zasshi] The Hokkaido Journal of Medical Science, 1986. **61**(6): p. 935-946.
8. Ütine, G.E., P.Ö. Şimşek-Kiper, and K. Boduroğlu, *Mikrodelesyon sendromları*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2012. **55**(1).
9. Davies, E.G., et al., *Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(6): p. 1660-1670.e16.
10. Patel, P.K., et al., *Clinical and Treatment History of Patients with Partial DiGeorge Syndrome and Autoimmune Cytopenia at Multiple Centers*. Journal of clinical immunology, 2024. **44**(2): p. 42.
11. Lischner, H.W., C. Dacou, and A.M. DiGeorge, *Normal lymphocyte transfer (NLT) test: negative response in a patient with congenital absence of the thymus*. Transplantation, 1967. **5**(3): p. 555-7.
12. Shprintzen, R.J., et al., *A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome*. Cleft Palate J, 1978. **15**(1): p. 56-62.
13. Lim, C.T., K.E. Choo, and M.K. Afzal, *Cardiofacial syndrome--report of a case with short annoxation*. J Singapore Paediatr Soc, 1978. **20**(4): p. 232-6.
14. de la Chapelle, A., et al., *A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome*. Hum Genet, 1981. **57**(3): p. 253-6.
15. 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.
16. Katzman, P.J., et al., *Differential detection of deletion 22q11.2 syndrome by specialty and indication.* Pediatr Dev Pathol, 2005. **8**(5): p. 557-67.
 17. Kobrynski, L.J. and K.E. Sullivan, *Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes.* Lancet, 2007. **370**(9596): p. 1443-52.
 18. Le Deist, F., et al., *Combined T-and B-Cell immunodeficiencies.* Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management, 2017: p. 83-182.
 19. Grati, F.R., et al., *Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies.* Prenat Diagn, 2015. **35**(8): p. 801-9.
 20. Sullivan, K.E., *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome.* Immunol Rev, 2019. **287**(1): p. 186-201.
 21. Shaikh, T.H., et al., *Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis.* Human molecular genetics, 2000. **9**(4): p. 489-501.
 22. McDonald-McGinn, D.M. and E.H. Zackai, *Genetic counseling for the 22q11.2 deletion.* Dev Disabil Res Rev, 2008. **14**(1): p. 69-74.
 23. Du, Q., M.T. de la Morena, and N.S.C. van Oers, *The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome.* Front Genet, 2019. **10**: p. 1365.
 24. Gao, S., X. Li, and B.A. Amendt, *Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome.* Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(6): p. 613-21.
 25. Lawrence, S., et al., *Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome.* J Pediatr, 2003. **143**(2): p. 277-8.
 26. McDonald-McGinn, D.M., et al., *Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome).* Am J Med Genet A, 2006. **140**(8): p. 906-9.
 27. Murphy, K.C., L.A. Jones, and M.J. Owen, *High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome.* Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(10): p. 940-5.
 28. Breckpot, J., et al., *Congenital heart defects in a novel recurrent 22q11.2 deletion harboring the genes CRKL and MAPK1.* Am J Med Genet A, 2012. **158a**(3): p. 574-80.
 29. Greenberg, F., *DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features.* J Med Genet, 1993. **30**(10): p. 803-6.
 30. Shaikh, T.H., et al., *Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis.* Human Molecular Genetics, 2000. **9**(4): p. 489-501.

31. Saitta, S.C., et al., *Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion*. Human molecular genetics, 2004. **13**(4): p. 417-428.
32. Cirillo, E., et al., *Clinical phenotype, immunological abnormalities, and genomic findings in patients with DiGeorge spectrum phenotype without 22q11.2 deletion*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. **8**(9): p. 3112-3120.
33. 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. e871-7.
34. Odnoletkova, I., et al., *The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data*. Orphanet journal of rare diseases, 2018. **13**: p. 1-17.
35. Collard, H.R., et al., *Possible extrathymic development of nonfunctional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome*. Clin Immunol, 1999. **91**(2): p. 156-62.
36. Wilson, D.I., et al., *DiGeorge syndrome: part of CATCH 22*. J Med Genet, 1993. **30**(10): p. 852-6.
37. Bale, P.M. and C. Sotelo-Avila, *Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible*. Pediatr Pathol, 1993. **13**(2): p. 181-90.
38. Hong, R., *The DiGeorge anomaly*. Immunodef Rev, 1991. **3**(1): p. 1-14.
39. Bastian, J., et al., *Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly*. J Pediatr, 1989. **115**(3): p. 391-6.
40. Lima, K., et al., *Low thymic output in the 22q11.2 deletion syndrome measured by CCR9+CD45RA+ T cell counts and T cell receptor rearrangement excision circles*. Clin Exp Immunol, 2010. **161**(1): p. 98-107.
41. Piliero, L.M., et al., *T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. Blood, 2004. **103**(3): p. 1020-5.
42. Derfalvi, B., et al., *B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. Clin Immunol, 2016. **163**: p. 1-9.
43. Zemble, R., et al., *Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. Clin Immunol, 2010. **136**(3): p. 409-18.
44. Bassett, A.S., et al., *Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome*. J Pediatr, 2011. **159**(2): p. 332-9.e1.
45. Cirillo, E., et al., *Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 deletion syndrome subjects*. BMC Med Genet, 2014. **15**: p. 1.
46. Vantrappen, G., et al., *Presenting symptoms and clinical features in 130*

- patients with the velo-cardio-facial syndrome. *The Leuven experience*. Genet Couns, 1999. **10**(1): p. 3-9.
47. Van, L., et al., *All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome*. Genet Med, 2019. **21**(10): p. 2328-2335.
 48. Samánek, M. and M. Vorísková, *Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study*. Pediatr Cardiol, 1999. **20**(6): p. 411-7.
 49. Anaclerio, S., et al., *Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality*. Ital Heart J, 2004. **5**(8): p. 624-8.
 50. Campbell, I.M., et al., *What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(10): p. 2058-2069.
 51. Goldmuntz, E., et al., *Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 492-8.
 52. Hiéronimus, S., et al., *The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(1): p. 47-52.
 53. Kar, P.S., et al., *Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and a review*. J Clin Pathol, 2005. **58**(6): p. 655-7.
 54. Staple, L., et al., *Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease*. Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**(3): p. 226-30.
 55. Milner, J.D., et al., *Lymphopenic mice reconstituted with limited repertoire T cells develop severe, multiorgan, Th2-associated inflammatory disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(2): p. 576-81.
 56. Morsheimer, M., et al., *The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome*. Am J Med Genet A, 2017. **173**(9): p. 2366-2372.
 57. Shugar, A.L., et al., *An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome*. Am J Med Genet A, 2015. **167**(7): p. 1560-4.
 58. Weinzimer, S.A., et al., *Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype*. Pediatrics, 1998. **101**(5): p. 929-32.
 59. Müller, W., et al., *The DiGeorge syndrome: I. Clinical evaluation and course of partial and complete forms of the syndrome*. European journal of pediatrics, 1988. **147**: p. 496-502.
 60. Bua, M., et al., *634 Digeorge Syndrome: Cognitive and Behavioural Development from Birth to Adolescence*. Archives of Disease in Childhood, 2012. **97**(Suppl 2): p. A184-A184.
 61. Menghi, M., et al., *Neuroinflammation and oxidative stress in individuals affected by digeorge syndrome*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(4): p. 4242.

62. 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.
63. McDonald-McGinn, D.M., *The Chromosome 22q11. 2 Deletion Syndrome: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment*. 2022: Academic Press.
64. Ryan, A.K., et al., *Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study*. J Med Genet, 1997. **34**(10): p. 798-804.
65. Rouillon, I., et al., *Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2009. **135**(7): p. 652-656.
66. Kozarski, J.V., et al., *Treatment of velopharyngeal insufficiency with turn over mucoperiosteal palatal flap in a patient with DiGeorge syndrome*. Vojnosanitetski pregled, 2021. **78**(12).
67. Mansour, A.M., et al., *Ocular findings in the velo-cardio-facial syndrome*. 1987, SLACK Incorporated Thorofare, NJ. p. 263-266.
68. Casteels, I., et al., *Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(7): p. 751-5.
69. Lambert, M.P., et al., *The 22q11. 2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias*. American journal of medical genetics Part A, 2018. **176**(10): p. 2121-2127.
70. 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 Immunol, 2016. **34**(2): p. 166-173.
71. Brenner, M.K., et al., *Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery*. Pediatr Res, 2016. **79**(2): p. 318-24.
72. Schoenwolf, G.C., et al., *Larsen's Human Embryology E-Book: Larsen's Human Embryology E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
73. 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.
74. Moon, A.M., et al., *Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes*. Developmental cell, 2006. **10**(1): p. 71-80.
75. Guo, X., et al., *Variant discovery and breakpoint region prediction for studying the human 22q11. 2 deletion using BAC clone and whole genome sequencing analysis*. Human molecular genetics, 2016. **25**(17): p. 3754-3767.
76. Lucito, R., et al., *Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation*. Genome research, 2003. **13**(10): p. 2291-2305.
77. McDonald-McGinn, D.M., et al., *22q11. 2 Deletion Syndrome*. 2020.

78. Ravi, H., et al., *Validation of a SNP-based non-invasive prenatal test to detect the fetal 22q11.2 deletion in maternal plasma samples*. PLoS One, 2018. **13**(2): p. e0193476.
79. McDonald-McGinn, D.M. and K.E. Sullivan, *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*. Medicine (Baltimore), 2011. **90**(1): p. 1-18.
80. McDonald-McGinn, D.M., et al., *22q11.2 deletion syndrome*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15071.
81. Shaffer, L.G., et al., *Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities*. Genet Med, 2007. **9**(9): p. 654-62.
82. Kogan, J.M., E. Miller, and S.M. Ware, *High resolution SNP based microarray mapping of mosaic supernumerary marker chromosomes 13 and 17: delineating novel loci for apraxia*. Am J Med Genet A, 2009. **149a**(5): p. 887-93.
83. Ponnala, R., et al., *Phenotypic and molecular characterization of partial trisomy 2q resulting from insertion-duplication in chromosome 18q: a case report and review of literature*. Cytogenet Genome Res, 2012. **136**(3): p. 229-34.
84. Burnside, R.D., et al., *Molecular cytogenetic characterization of two cases with constitutional distal 11q duplication/triplication*. Am J Med Genet A, 2009. **149a**(7): p. 1516-22.
85. Jerome, L.A. and V.E. Papaioannou, *DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1*. Nature genetics, 2001. **27**(3): p. 286-291.
86. Vlangos, C.N., D.K. Yim, and S.H. Elsea, *Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950kb and assessment of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally?* Mol Genet Metab, 2003. **79**(2): p. 134-41.
87. Amati, F., et al., *Atypical deletions suggest five 22q11. 2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome*. European Journal of Human Genetics, 1999. **7**(8): p. 903-909.
88. Vitelli, F. and A. Baldini, *Generating and modifying DiGeorge syndrome-like phenotypes in model organisms: is there a common genetic pathway?* Trends in Genetics, 2003. **19**(11): p. 588-593.
89. Carey, A.H., et al., *Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome*. American journal of human genetics, 1992. **51** 5: p. 964-70.
90. Manolakos, E., et al., *The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay*. Molecular Cytogenetics, 2010. **3**: p. 22 - 22.
91. Bahamat, A.A., et al., *Use of Array Comparative Genomic Hybridization for the Diagnosis of DiGeorge Syndrome in Saudi Arabian Population*. Cytogenetic and Genome Research, 2018. **154**: p. 20 - 29.
92. Bartsch, O., et al., *DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of*

- chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. American Journal of Medical Genetics Part A, 2003. 117A.*
93. Mierop, L.H.S.V. and L.M. Kutsche, *Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. The American journal of cardiology, 1986. 58 1: p. 133-7.*
 94. Kornfeld, S.J., et al., *DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunologic characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization. The Journal of allergy and clinical immunology, 2000. 105 5: p. 983-7.*
 95. Chinen, J., et al., *Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. The Journal of allergy and clinical immunology, 2003. 111 3: p. 573-9.*
 96. Markert, M., et al., *Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. The Journal of allergy and clinical immunology, 2004. 113 4: p. 734-41.*
 97. Giardino, G., et al., *Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. Blood, 2019. 133 24: p. 2586-2596.*
 98. Choi, J.-H., et al., *Endocrine Manifestations of Chromosome 22q11.2 Microdeletion Syndrome. Hormone Research in Paediatrics, 2005. 63: p. 294 - 299.*
 99. Brown, J.J., et al., *Graves' Disease in DiGeorge Syndrome: Patient Report with a Review of Endocrine Autoimmunity Associated with 22q11.2 Deletion. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2004. 17: p. 1575 - 1580.*
 100. Weinzimer, S.A., *Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. Genetics in Medicine, 2001. 3: p. 19-22.*
 101. Prasad, C., et al., *Limb anomalies in DiGeorge and CHARGE syndromes. American journal of medical genetics, 1997. 68 2: p. 179-81.*
 102. Cormier-Daire, V., et al., *Upper limb malformations in DiGeorge syndrome. American journal of medical genetics, 1995. 56 1: p. 39-41.*
 103. Hong, R., *The DiGeorge anomaly (CATCH 22, DiGeorge/velocardiofacial syndrome). Seminars in hematology, 1998. 35 4: p. 282-90.*
 104. Goldberg, R., et al., *Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. American journal of medical genetics, 1993. 45 3: p. 313-9.*
 105. Tsai, P.-L., L.-M. Lian, and W.-H. Chen, *Hypocalcemic seizure mistaken for idiopathic epilepsy in two cases of DiGeorge syndrome (chromosome 22q11 deletion syndrome). Acta neurologica Taiwanica, 2009. 18 4: p. 272-5.*
 106. Jonas, R.K., C.A. Montojo, and C.E. Bearden, *The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. Biological Psychiatry, 2014. 75: p. 351-360.*
 107. Kraynack, N.C., R. Hostoffer, and N.H. Robin, *Agensis of the Corpus Callosum Associated With DiGeorge-Velocardiofacial Syndrome: A Case*

- Report and Review of the Literature*. Journal of Child Neurology, 1999. **14**: p. 754 - 756.
108. Draaken, M., et al., *Microduplications at 22q11.21 are associated with non-syndromic classic bladder exstrophy*. European journal of medical genetics, 2010. **53** **2**: p. 55-60.
 109. Van Esch, H., et al., *Partial DiGeorge syndrome in two patients with a 10p rearrangement*. Clinical Genetics, 1999. **55**.
 110. Wilson, T.A., et al., *DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes*. American journal of medical genetics, 1993. **47** **7**: p. 1078-82.
 111. Funke, B.H., et al., *Mice overexpressing genes from the 22q11 region deleted in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome have middle and inner ear defects*. Human molecular genetics, 2001. **10** **22**: p. 2549-56.
 112. Ohtani, I. and H.F. Schuknecht, *Temporal Bone Pathology in Digeorge's Syndrome*. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1984. **93**: p. 220 - 224.
 113. Kim, K.M., et al., *A Case of DiGeorge Syndrome With Ocular Manifestation*. Journal of The Korean Ophthalmological Society, 2009. **50**: p. 1909-1912.
 114. Casteels, I., et al., *Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2*. European Journal of Pediatrics, 2008. **167**: p. 751-755.
 115. Gottlieb, C., et al., *Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2*. Ophthalmic Genetics, 2010. **31**: p. 24 - 29.
 116. Jayasri, P., et al., *Ocular manifestations of DiGeorge syndrome: A diagnostic dilemma*. Indian Journal of Ophthalmology - Case Reports, 2023. **3**: p. 533 - 534.
 117. Yatsenko, S.A., et al., *Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome*. Clinical Genetics, 2004. **66**.
 118. Leana-Cox, J., et al., *Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature*. American journal of medical genetics, 1996. **65** **4**: p. 309-16.
 119. Adeyinka, A., et al., *Familial 22q11.2 deletions in DiGeorge/velocardiofacial syndrome are predominantly smaller than the commonly observed 3Mb*. Genetics in Medicine, 2004. **6**: p. 517-520.
 120. McQuade, L.R., et al., *Patient with a 22q11.2 deletion with no overlap of the minimal DiGeorge syndrome critical region (MDGCR)*. American journal of medical genetics, 1999. **86** **1**: p. 27-33.
 121. Amati, F., et al., *Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome*. European Journal of Human Genetics, 1999. **7**: p. 903-909.

8.EKLER

8.Ek:1. Etik kurul



8.Ek 2. İntihal Raporu

MOLEKULER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE Dİ-GEORGE
SENDROMU TANILI HASTALARIN FENOTİP VE GENOTİP
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ
DENEYİMİ,Dr. Shahana ALİZADA

ORJİNALLIK RAPORU

% 18	% 17	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%9
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	shiny.debocklab.hest.ethz.ch İnternet Kaynağı	<%1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
6	Özcan, Mustafa. "Distal Metafizler Ulna Kısaltma Osteotomisinin Lunatum Üzerine Etkisi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
7	www.icoher.org İnternet Kaynağı	<%1