

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**X' E BAĞLI SENDROMİK ve NON-SENDROMİK MENTAL RETARDASYONLU
HASTALARDA ARİSTALESS-RELATED HOMEBOX (*ARX*) VE METİL-CpG
BAĞLAYICI PROTEİN 2 (*MECP2*) GENLERİNİN İNCELENMESİ**

DR.ŞÜKRÜ CANDAN

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR Z.OYA UYGUNER**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

/ /

Prof.Dr. Zafer Arı
Etik kurul Başkanı

Kurum : İstanbul Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Program Adı : Tıpta Uzmanlık Programı

Programın seviyesi : Tıpta Uzmanlık

Anabilim Dalı : Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Şükrü Candan

Tez Başlığı : X'e Bağlı Sendromik ve Non-Sendromik Mental Retardasyonlu Hastalarda Aristaless-Related Homeobox (*ARX*) ve Metil-CpG Bağlayıcı Protein 2 (*MECP2*) Genlerinin İncelenmesi

Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Sınav Tarihi :

Tez Sınav Jürisi

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

BEYAN

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

Dr.Şükrü Candan

Biricik FERİDEM'e ve

aziz İSTANBUL'a...

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim gereksede tez danışmanlığım süresince yakın ilgi ve desteğini hep gördüğüm, moleküler genetiği bana sevdiren, bilimsel bir ruh ve heyecan aşılayan, tezim süresince değerli zamanını özen ve ilgiyle bana ayıran değerli danışman hocam sayın *Doç.Dr.Z.Oya Uyguner'e*,

Tezimin plan, proje ve yazım aşamasında fikirleriyle, önerileriyle bana yol gösteren ve eğitimim süresince değerli tecrübelerinden çok yararlandığım ana bilim dalı başkanımız sayın *Prof.Dr.Seher Başaran'a*,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri benimle yakından ilgilenen ve klinik genetik konusunda derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam *Prof.Dr. Hülya Kayserili'ye*,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım *Prof.Dr.Şükrü Palandüz, Prof.Dr. Şükrü Öztürk ve Doç.Dr.Kıvanç Çefle'ye*,

Eğitimim ve tez çalışmalarımın sitogenetik aşamasında bilgi, destek ve emeklerini esirgemeyen başta sayın hocam *Doç.Dr.Birsen Karaman* olmak üzere *Nuray Kırmızı, Havva Öztürk, Kader Yılmaz ve teknisyen Zuhal Temur'a*,

Tez çalışmalarımın moleküler kısmında yardımlarını esirgemeyen *Alev Yalın, Hilal Özgür ve Volkan Karaman'a*,

Eğitimim süresince dostane ve samimi ilişkiler kurduğum *tüm asistan arkadaşlarım* ve çalışma arkadaşlarım *Deniz Açarsöz, Zuhal Azaklı, Cemal Koç, Yasemin Şengül, Fatoş Dağ* ile bölüm personelimiz *Kadir Kaya'ya*,

Tezim boyunca maddi ve manevi desteği ile hep yanımda olan sevgili eşim *Dr.Feride Ün Candan* ve değerli ailesine,

Ve beni bu günlere getiren *kıymetli aileme* en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Şükrü Candan, İstanbul, 2010

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2653.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mental Retardasyon Tanımı ve Sıklığı	3
2.2. Mental retardasyonun sınıflandırılması	3
2.3. MR nin Etiyolojisi.....	5
2.3.1. Çevresel Etkenler ve Kazanılmış Hastalıklar.....	6
2.3.1.1. Prenatal dönem.....	6
2.3.1.2. Perinatal ve postnatal dönem	7
2.3.2. Genetik Faktörler	8
2.3.2.1. Kromozom Anomalileri	8
2.3.2.2. Tek Gen Hastalıkları	11
2.3.2.3. Otozomal Geçişli Mental Retardasyonlar	12
2.3.2.4. X e bağlı Mental Retardasyon (XLMR).....	13
2.3.2.5. <i>FMRI</i> geni (Frajil-X Sendromu - OMIM # 300624).....	20
2.4. ARX	21
2.4.1. <i>ARX</i> Geni Fenotipik Spektrumu.....	23
2.4.1.1. XLAG: X geçişli lizensefali/anormal genitalya ve hidranensefali (OMIM # 300215)	23
2.4.1.2. Proud Sendromu (OMIM # 300004).....	24
2.4.1.3. Partington sendrom (OMIM # 309510)	24
2.4.1.4. İnfanıl spazm (West sendromu) (OMIM # 308350)	25
2.4.1.5. XMESID: X'e bağlı myoklonik epilepsi/spastisite/bilişsel bozukluk (OMIM #308350)	25

2.4.1.6. MRX grubunda ARX geni mutasyonları	26
2.5. <i>MECP2</i> geni	27
2.5.1. <i>MECP2</i> Gen Mutasyonları ve Fenotipik Spektrumu	31
2.5.1.1. Rett sendromu (OMIM # 312750).....	31
2.5.1.2. Angelman Sendromu Fenotipi	34
2.5.1.3. Şizofreni ve Otizm (OMIM # 300496)	34
2.5.1.4. Erkek olgularda <i>MECP2</i> Gen Mutasyonları ve İlişkili Sendromlar	34
2.5.2. <i>MECP2</i> Gen Mutasyonlarının Genotip-Fenotip İlişkisi	38
2.6. MENTAL RETARDE BİREYE TANISAL YAKLAŞIM ve DEĞERLENDİRME	39
2.6.1. Nörolojik Değerlendirme	39
2.6.2. Klinik Genetik Değerlendirme	40
2.6.3. Etiyolojiye Yönelik Tanısal Testler	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Gereç	46
3.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve DNA izolasyonları.....	46
3.2. Yöntem.....	47
3.2.1. Klinik değerlendirme	47
3.2.2. Moleküler İncelemeler	47
3.2.2.1. Primerlerin Tasarlanması	47
3.2.2.2. Dizileme Öncesi Genlerin Ekzon Bölgelerinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması	47
3.2.2.3. Saflaştırma.....	48
3.2.2.4. DNA Dizi Analizi	48
3.2.2.5. Poliakrilamid Jel elektroforezi ve Gümüş Boyama ile Görüntüleme	49
3.2.2.6. MLPA Yöntemi.....	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. Klinik Bulgular	52
4.1.1. XLMR Olguları.....	52
4.1.1.1. M-9 Olgusu	52
4.1.1.2. M-14 olgusu	53
4.1.1.3. M-59 Olgusu	54
4.1.1.4. M-97 Olgusu	55

4.1.1.5. M-111 Olgusu	56
4.1.1.6. M-115 Olgusu	57
4.1.1.7. M-118 Olgusu	58
4.1.1.8. M-119 Olgusu	59
4.1.1.9. M-126 Olgusu	60
4.1.1.10. M-127 Olgusu	62
4.1.1.11. M-144 Olgusu	63
4.1.1.12. M-145 Olgusu	64
4.1.1.13. M-149 Olgusu	65
4.1.1.14. M-150 Olgusu	66
4.1.2. West Sendromlu Olgular	69
4.1.2.1. M-133 Olgusu	69
4.1.2.2. M-134 Olgusu	70
4.1.2.3. M-135 Olgusu	71
4.1.2.4. M-136 Olgusu	71
4.1.2.5. M-137 Olgusu	73
4.1.2.6. M-138 Olgusu	74
4.1.2.7. M-139 Olgusu	74
4.1.2.8. M-140 Olgusu	76
4.1.2.9. M-141 Olgusu	77
4.1.2.10. M-142 Olgusu	77
4.1.2.11. M-147 Olgusu	78
4.1.2.12. M-151 Olgusu	79
4.2. Moleküler Bulgular	82
4.2.1. <i>ARX</i> Geni	82
4.2.2. <i>MECP2</i> Geni	86
5. TARTIŞMA	94
KAYNAKLAR	103
MOLEKÜLER İNCELEMELER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	120
ETİK KURUL ONAYI	124
ÖZGEÇMİŞ	126
Yayın, poster ve oral prezentasyonlar	128

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Amerikan Psikiyatri Derneği MR sınıflaması ve Prevelansı (12,17).....	4
Tablo 2-2: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (18).....	4
Tablo 2-3: ORNSMR ile ilişkili lokus ve genler-Vanagaite (33) den değiştirilerek sunulmaktadır.....	12
Tablo 2-4: MRXS’de klinik özellikler-Raymond (41)’dan	18
Tablo 2-5: XLMR’de duplikasyonlar ve klinik bulguları, Greenwood Genetic Center (8)	19
Tablo 2-6: <i>ARX</i> Gen Mutasyonu Fenotip-Genotip İlişkisi-Guerrini (50)’den.....	23
Tablo 2-7: <i>ARX</i> geni MRX spektrumu (OMIM # 300419).....	26
Tablo 2-8: Rett Sendromu Klinik Gelişim Aşamaları-Yüksel ve ark (97), Hagberg (96)’den değiştirilerek.....	32
Tablo 2-9: Rett Sendromu Tanı Kriterleri-Yüksel ve ark (97), Hagberg den (96) değiştirilerek	33
Tablo 2-10: Erkek hastalarda <i>MECP2</i> geninde bulunan mutasyonlar, Villard (109) dan (2007).....	36
Tablo 2-11: Mental Retardasyon Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Tanısal Değeri - van Karnabeek (149)’den.....	41
Tablo 2-12: Gelişim geriliği ve MR’li olgularda Klinik Genetik Değerlendirme, Moeschler’den (32).....	43
Tablo 2-13: Bazı MR ye neden olan sendromlarda önemli davranış fenotipleri, Poplawski (150) den	45
Tablo 3-1: <i>ARX</i> ve <i>MECP2</i> genlerinin amplifikasyonu için kullanılan ileri-geri primerler, amplifiye ettikleri ekzonlar ve bant boyları	49
Tablo 4-1: XLMR sendromlu olgular	68
Tablo 4-2: West sendromlu olgular	81
Tablo 4-3: XLMR olgularının <i>ARX</i> geni mutasyon analizi sonuçları	84
Tablo 4-4: West sendromlu olguların <i>ARX</i> geni mutasyon analiz sonuçları	85
Tablo 4-5: XLMR olgularının <i>MECP2</i> geni mutasyon analizi sonuçları.....	86
Tablo 4-6: West sendromlu olguların <i>MECP2</i> geni mutasyon analiz sonuçları.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Mental retardasyon nedenleri ve prevelansı.....	6
Şekil 2-2: MRX için tanımlanmış genler ve bağlantılı bölgeler.....	14
Şekil 2-3: MRXS e Haritalanmış Gen bölgeleri.....	15
Şekil 2-4: MRXS de Klonlanarak Mutasyonları ile Tanımlanmış Genler.....	16
Şekil 2-5: ARX geninin yapısı.....	21
Şekil 2-6: ARX geninde tanımlanmış mutasyonlar.....	22
Şekil 2-7: <i>MECP2</i> genini yapısı, ekzon intron bölgeleri ile domainleri.....	27
Şekil 2-8: <i>MECP2</i> nin iki farklı transkripti.....	28
Şekil 2-9: MeCP2 fonksiyonu.....	29
Şekil 2-10: Alternatif kırılmanın MeCP2 tarafından düzenlenmesi.....	30
Şekil 2-11: Mental Retardasyon Tanısında Akış Şeması.....	42
Şekil 2-12: Gelişim geriliği ve MR'li olgularda Klinik Genetik Değerlendirme Akış Şeması.....	43
Şekil 4-1: M-9 olgusunun aile ağacı	53
Şekil 4-2: M-14 Ailesi	54
Şekil 4-3: M-59 Olgusunun aile ağacı	55
Şekil 4-4: M-97 olgusunun aile ağacı	56
Şekil 4-5: M-111 olgusunun aile ağacı	57
Şekil 4-6: M-115 olgusunun aile ağacı	58
Şekil 4-7: M-118 olgusunun aile ağacı	59
Şekil 4-8: M-119 olgusunun aile ağacı	60
Şekil 4-9: M-126 olgusunun aile ağacı	61
Şekil 4-10: M-127 olgusunun aile ağacı	63
Şekil 4-11: M-144 Olgusunun aile ağacı	64
Şekil 4-12: M-145 olgusunun aile ağacı	64
Şekil 4-13: M-149 Ailesinin aile ağacı	66
Şekil 4-14: M-150 olgusunun aile ağacı	67
Şekil 4-15: M-133 Olgusunun aile ağacı	69
Şekil 4-16: M-134 Olgusunun aile ağacı	70
4-17: M-135 Olgusunun aile ağacı	71
Şekil 4-18: M-136 olgusunun aile ağacı	72

Şekil 4-19: M-137 olgusunun aile ağacı	73
Şekil 4-20: M-138 olgusunun aile ağacı	74
Şekil 4-21: M-139 olgusunun aile ağacı	75
Şekil 4-22: M-140 olgusunun aile ağacı	76
Şekil 4-23: M-141 olgusunun aile ağacı	77
Şekil 4-24: M-142 olgusunun aile ağacı	78
Şekil 4-25: M-147 olgusunun aile ağacı	79
Şekil 4-26: M-151 olgusunun aile ağacı	80
Şekil 4-27: M-115 Ailevi MRX ailesi	82
Şekil 28: M-115 Ailesinin Poliakrilamid Jel Görüntüsü	82
Şekil 29: M-115 ailesinin Normal, Heterozigot (taşıyıcı dişi) ve Hemizigot (etkilenmiş erkek) olgulara ait dizilerin kromotogramı	83
Şekil 30: West Sendromlu Olguların MLPA analizlerine ait grafikler	88

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

aa	amino asit
<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox geni
bç	baz çifti
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CMV	Sitomegalovirus
DMH	Doğumsal Metabolik Hastalık taraması
EDTA	etilen diamin tetraasetik asit
EEG	Elektroensefalogram
EMG	Elektromyografi
FISH	Fluoresan In situ Hybridizasyon
HIE	hipoksik-iskemik ensefelopati
HRBT	high resolution banding technique
HSV	herpes simpleks virus
IQ	intelligent quotient
İOA	İdrar Organik Asit
kb	Kilobaz
Mb	Megabaz
<i>MECP2</i>	Metil CpG bağlayıcı protein 2
MLPA	multiplex ligation dependent probe amplification
MR	mental retardasyon
mRNA	Haberci RNA (<i>messenger RNA</i>)
MRT	otosomal recessive mental retardasyon
MRX	X e bağlı non sendromik mental retardasyon
MRXS	X e bağlı sendromik mental retardasyon
NSD	Normal spontan doğum
NSMR	non sendromik mental retardasyon
ODNSMR	otozomal dominant non sendromik mental retardasyon
ORNSMR	otozomal resesif non sendromik mental retardasyon

PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (<i>polymerase chain reaction</i>)
SSS	santral sinir sistemi
TBE	tris-borik asit-EDTA
XLMR	X e bağlı mental retardasyon
ZK	zeka katsayısı

ÖZET

Candan, Şükrü Dr.; X' e Bağlı Sendromik ve Non-Sendromik Mental Retardasyonlu Hastalarda Aristaless-Related Homeobox (*ARX*) ve Metil-CpG Bağlayıcı Protein 2 (*MECP2*) Genlerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2010.

Etiyolojisinde genetik ve non-genetik faktörlerin birlikte veya tek tek rol oynadığı bildirilen mental retardasyonun, dünya nüfusunun yaklaşık % 2-3 ünü etkilediği ve erkeklerde kızlara oranla % 30-50 oranında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Erkek-kız oranındaki bu fark, çeşitli çalışmalarda, X'e bağlı genlerdeki resesif mutasyonlara ve X üzerinde modifiye özellikteki olası genlerin polimorfik yapılarına bağlanmaktadır. Ayrıca sosyal ve kültürel faktörlerin de bu oranda etkin olabileceği bildirilmektedir.

Etiyolojisi bilinmeyen mental retardasyonlu erkeklerde kromozom ve supitelomerik anomaliler dışlandıktan sonra *FMRI* geninin incelenmesi önerilmektedir. *FMRI*'deki patolojik tekrar dizi artışları, bu grupta % 2.8 oranında gözlenmektedir. *FMRI* dışlanan grupta, Frajil-X'ten sonra en sık XLMR'ye yol açtığı bildirilen genler *ARX* ve *MECP2*'dir. Bu genler non-sendromik, sendromik XLMR nin yanı sıra çeşitli klinik fenotipten de sorumludurlar.

Projemizde iki olgu grubu klinik, sitogenetik ve moleküler çalışmalar ile incelendi. Birinci grubu, XLMR tanısı alan, kromozom ve subtelomerik anomalileri ile *FMRI* geni patolojik tekrar artışları dışlanan 14 mental retardasyonlu erkek hasta, ikinci grubu kromozom anomalisi ve *FMRI* geni tekrar dizi artışları dışlanan idiyopatik West sendromu tanısı alan 12 erkek hasta oluşturdu. *ARX* ve *MECP2* genleri için tasarlanan primerler ile genlerin ekzonları PCR ile çoğaltıldı. PCR ürünleri saflaştırıldı ve dış laboratuarda dizilendi. Sonuçlar çeşitli veri tabanlarından yararlanılarak analiz edildi ve değerlendirildi.

Dizileme sonucu XLMR grubundan bir ailede *ARX* gen mutasyonu saptandı. Bulunan mutasyon en sık *ARX* gen mutasyonu idi (c.441-464dup24). XLMR li bir olguda *MECP2* geninde SNP veri bankalarında yer almayan ve geninin 3' UTR bölgesinde bulunan bir dizi değişimi saptandı. Diğer hastalarda *ARX* ve *MECP2* geninde herhangi,

başka bir mutasyon saptanmadı. İkinci grubumuz olan West sendromlu olgularımızda iki gen için de mutasyon bulunmadı. Bu olgularımız daha sonra *MECP2* duplikasyonu açısından MLPA testi ile analiz edildi. Analiz sonucunda herhangi bir anormallik gözlenmedi.

Sonuçlarımız XLMR düşünülen olgularda Frajil-X sendromu dışlandıktan sonra *ARX* gen mutasyonu özellikle ekzon 2 deki 24 bç lik duplikasyon mutasyonu açısından taranabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler : X geçişli mental retardasyon, *ARX* geni, *MECP2* geni, PCR, dizileme, MLPA

ABSTRACT

Candan, Ş. Investigation Aristaless-Related Homeobox (*ARX*) ve Metil-CpG Binding Protein 2 (*MECP2*) Genes in Patients X Linked Mental Retardation. İstanbul University, İstanbul Medical Faculty, Department of Medical Genetics. Medical Thesis. İstanbul. 2010.

Mental retardation, that both genetic and non-genetic etiologies were described for, affects about 2-3% of the world population and is reported in males 30-50% higher than females. The difference between the percentages of male and female affecteds has been reported to be related with recessive mutation in X-linked genes and possible polymorphisms in X-linked modifier genes. It is also proposed that social and cultural factors have impacts on the ratio of the male-female patients.

After exclusion of the chromosomal and sub-telomeric abnormalities, *FMRI* gene analysis is suggested in males with idiopathic mental retardation but without microcephaly. The pathologic repeat expansions in *FMRI* underlie in the 2.8% of this patient group. *ARX* and *MECP2* genes are reported to be frequently associated with XLMR in the group negative for *FMRI* repeat expansions. These genes are responsible for a wide clinic spectrum, extending from non-syndromic forms of mental retardation to syndromic forms and associated different clinical fenotypes.

In our project, two groups were investigated via clinical and molecular studies. First group included 14 male patients diagnosed as having XLMR whereas second group was formed from 12 male patients with diagnosis of idiopathic WEST syndrome. Chromosomal and sub-telomeric abnormalities and pathologic *FMR1* gene repeat expansions were already excluded in all patients from both groups. All exons and exon-intron boundaries of both *ARX* and *MECP2* genes were amplified with PCR using specifically designed primers. The PCR products were purified and sequenced in another independent laboratory. The sequencing results were analyzed and interpreted using several databases.

The results obtained from *ARX* sequence-analyses revealed c.441-464dup24 mutation, which is the most common mutation found in this gene, in a patient from XLMR group. In another patient with XLMR, a variation that is absent in the SNP databases was identified at the 3' UTR of the *MECP2* gene. There was no mutation in boths genes in the remaining patients from both XLMR and WEST syndrome groups. The patients without any mutation in both *ARX* and *MECP2* genes underwent MLPA analyses to identify possible *MECP2* duplications and were found to be normal.

Our results indicated that *ARX* gene mutations, especially the most common mutation (exon 2 24 bp duplication), might be screened in patients suspected with XLMR after the exclusion of Fragile-X syndrome.

Keywords: X-linked mental retardation, *ARX* gene, *MECP2* gene, PCR, sequencing, MLPA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel populasyon çalışmalarında % 2-3 arasında görülen mental retardasyon (MR) erkeklerde daha sık görülmektedir (1). Bu durumun, erkeklerde X kromozomu üzerindeki MR ile ilişkili resesif genlerin hemizigot olarak bulunmasıyla açıklandı. Ancak, X kromozomu ve mutasyonlarının moleküler açıdan çok iyi araştırılmasına rağmen saptanan genler/mutasyonlar ile tüm erkek mental retarde olgular açıklanamamaktadır. X kromozomu üzerindeki genlerin bazı polimorfizm ve nadir varyasyonlarının diğer otozomal genler ile etkileşime girerek mental retardasyona yol açabileceği de ileri sürülmektedir (2). Ayrıca genlerin posttranskripsiyonel düzenlenmesinde rolü olan mikro RNA ların, beyinde ekprese olan genlerin düzenlenmesinde rol alabileceği ve bununda XLMR etiyolojisine katkısı olabileceği düşünülmektedir (3). Son olarak submikroskopik dengesizliklerin array-CGH yöntemi ile analizi X kromozomu üstünde yeni genlerin tanımlanmasındaki rolü artmaktadır (4).

X e bağlı kalıtım gözlenen MR olguları “XLMR” akronimi altında toplanmaktadır. Bu olgular; MR ye çeşitli klinik bulguların eşlik ettiği “sendromik XLMR (MRXS)” ve sadece bilişsel yetilerin etkilendiği “non sendromik XLMR (MRX)” olmak üzere 2 grupta sınıflandırılır. XLMR olgularının, tüm MR grubunun % 5-8 ini oluşturduğu ancak sporadik erkek olguların bu gruba yansıtılamaması nedeniyle XLMR nin gerekenin altında değerlendirildiği öne sürülmektedir (5). XLMR olguların 2/3 ünü MRX olguları oluşturmaktadır. Bu grupta yer alan Frajil X sendromu, XLMR lerin % 20-25 sinden sorumlu tutulmaktadır (6,7). En son bilgilere göre MRX ile bağlantılı X kromozomunda 87 bölge tanımlanmış ve bunlardan 52 sinin genleri henüz klonlanmamıştır. Klonlanan 35 genin 18 i MRX, 17 si hem MRX hem MRXS e ilişkilendirilmektedir. X kromozomunda 106 bölge, MRXS (sendromik XLMR) ile bağlantılı bulunmuş ve bunlardan 71 inin geni klonlanarak çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (8).

Bu genler arasında, *FMRI* den sonra en sık MR etmeni, MSS (merkezi sinir sistemi) gelişimde önemli olan ve Xp21 de yerleşik bulunan *ARX* (*aristaless related homeobox*) genidir. Bu gende saptanan mutasyonlar içinde en sık görüleni 24 bp lik duplikasyon mutasyonudur ve bu mutasyon, XLMR lerin % 6.6 sında ve sporadik MR olguların % 0.13 ünde görüldüğü bildirilmektedir (2). Ayrıca, *ARX* in idiyopatik “West sendromu” etiyolojisinde de rol aldığı bilinmektedir (9, 10).

MR ile ilişkili bir diğer gen ise Xq28 de lokalize ve metil-CpG bağlayıcı protein 2 'yi kodlayan *MECP2* genidir. Bu gen, ilk kez 1999 yılında, erkeklerde letal olan dişilerde ağır nörolojik etkilenmeyle kendini gösteren Rett sendromu ile ilişkilendirilmiş ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, mental retarde erkeklerde de *MECP2* gen mutasyonlarının % 1.3-1.7 arasında saptandığı bildirilmektedir. Buna karşın, bazı çalışmalar da, *MECP2* gen mutasyonlarının çok daha nadir olduğunu bildirmektedir (11).

Bu çalışmada *ARX* ve *MECP2* gen mutasyonlarının XLMR ve İdiyopatik West sendromu tanısı alan olgularımızda araştırılması planlandı. Çalışma kapsamında, kromozomal ve subtelomerik anomalileri dışlanan, *FMRI* geni üçlü tekrar dizilerinde artış görülmeyen 14 XLMR ailesi ile kromozomal anomali dışlanan 12 West sendromu olgusu klinik ve *ARX* ve *MECP2* geninin mutasyonları açısından değerlendirildi. İlk aşamada *ARX* ve *MECP2* genlerinin ekzonları için primerler tasarlandı. Olgu ve ailelerinden elde edilen DNA örneklerinde her ekzon için uygun koşullarda PCR yapıldı. PCR ürünleri agaroz jelde yürütüldü ve pürifikasyonları gerçekleştirildi. PCR ürünleri bir dış laboratuarda dizilendi. Sonuçlar tarafımızdan analiz edildi. Ayrıca, West sendromlu olgularımızda Xq28 bölgesinde özellikle *MECP2* geninin olası duplikasyon ve delesyonları, MLPA analizi ile araştırıldı.

Dizileme çalışmaları sonucunda XLMR olgu grubundan bir index olguda *ARX* genindeki en sık rastlanan duplikasyon mutasyonu dizileme yöntemi ile belirlendi. Ailenin etkilenmiş ve olası taşıyıcılarında çalışma genişletildi ve bu aşamada dizileme yöntemine ek olarak PCR+poliakrilamid jel elektroforezi yöntemi kullanılarak mutasyona özgün bir teknik uygulandı ve çıkan sonuçların uyumlu olduğu görüldü. PCR+poliakrilamid jel elektroforezi yönteminin daha hızlı, ucuz ve kolay bir yöntem olması nedeniyle XLMR düşünülen, FraX sendromu dışlanmış olgularda, *ARX* geninin en sık görülen bu duplikasyon mutasyonunun taranması amacıyla uygulanmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

MECP2 gen analizlerinde ise bir XLMR olgusunda genin 3' UTR bölgesinde bir nokta mutasyonu saptandı. İndeks olgunun bu mutasyonu annesinden kalıtıldığı saptandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mental Retardasyon Tanımı ve Sıklığı

Mental retardasyon (MR), zeka katsayısının (IQ) 70 ve altında olması, bilişsel becerilerden (öz bakım, kişilerle iletişim kurma, toplumsal kaynakları kullanma, kendi yaşamını yönetip yönlendirme, okulda beceriler kazanma, bağımsız iş yapabilme, sağlık ve güvenliği ile ilgili konularda farkındalık duyma) en az ikisinde yetersiz kalma ve bu özelliklerin 18 yaşından önce başlaması ile karakterize bir durumdur (12). Mental yetininin değerlendirilmesinde, oryantasyon, kooperasyon, çevresi ile iletişim, göz teması ve hareketleri, işitme, konuşma, yürüme, kas gücü, tonusu ve koordinasyonu, derin tendon refleksleri, kranial sinir muayenesi, primitif refleksler ve ataksi, distoni, ateatoz ve kendine zarar verme gibi anormal hareketlerin varlığı gibi bulgular önemli olmaktadır.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 2-3 ünün MR den etkilendiği bildirilmektedir (1). Erkeklerde dişilere göre daha sık gözlenmektedir (13). Batı ülkelerinde ve Avustralya’da yapılan epidemiyolojik araştırmalar, MR nin erkeklerde kızlara göre yaklaşık % 30 oranında daha fazla gözlendiğini göstermektedir (14,15). Hollanda’da 1996-1997 yılları arasında 12 yaş altı ilkokul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada MR sıklığı % 1.87, erkek-kız oranı ise 1.54 olarak saptanmıştır (16). Erkeklerdeki bu artmış MR sıklığında, genel sosyal yaklaşımların (ev dışı faaliyetlere, eğitim olanaklarına ve medikal olanaklara erkeklerin daha fazla ulaşabilir olması) ya/yada teknolojik olanakların etkili olabileceği düşünülse de, X ’e bağlı kalıtımın mental retardasyonda etkin olduğu öngörülmektedir (1).

2.2. Mental retardasyonun sınıflandırılması

Mental retardasyon, Amerikan Psikiyatri Derneği (Tablo2-1) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından dört sınıf altında değerlendirilmektedir (Tablo 2-2).

Tablo 2-1: Amerikan Psikiyatri Derneği MR sınıflaması ve Prevelansı (12,17)

Kategori	MR %	IQ skor	Prevelans
Hafif	% 80-85	55-70	% 0.9-2.7
Orta	% 10	40-54	% 0.3-0.4
Ağır	% 3-4	25-39	
Çok Ağır	% 1-2	<25	

Tablo 2-2: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (18)

Kategori	IQ skor
Sınır	70-85
Hafif	50-70
Orta	35-50
Ağır	20-35
Çok Ağır	<20

Hafif MR düzeyindeki çocuklarda duyuşal ve motor defekt çok daha hafiftir. Konuşma becerilerini okul öncesi dönemde kazanmakta, erişkin yaşta bağımsız yaşayabilme becerilerini edinebilmektedirler. Sosyal becerileri, iletişimleri ve fonksiyonel akademik yetileri geridir. Uygun bir eğitim ile toplumda normale yakın bir yaşantı sürdürebilirler. Bu grup MR nun yaklaşık % 85’ni oluşturmaktadır (Tablo 2.1).

Orta MR düzeyindeki çoğu çocuk konuşma becerisini gecikmeyle de olsa kazanabilirler. Bu çocuklar basit işlerde çalışabilirler ve öz bakımlarını yerine

getirebilirler. Tanıdıkları alanlarda tek başlarına kaybolmadan dolaşabilirler. Ergenlik dönemlerinde, gelenek ve görenekleri öğrenmedeki zorlukları nedeniyle yaşatlarıyla ilişkileri bozulabilir. Basit düzeyde iletişim becerisi kazanabilirler.

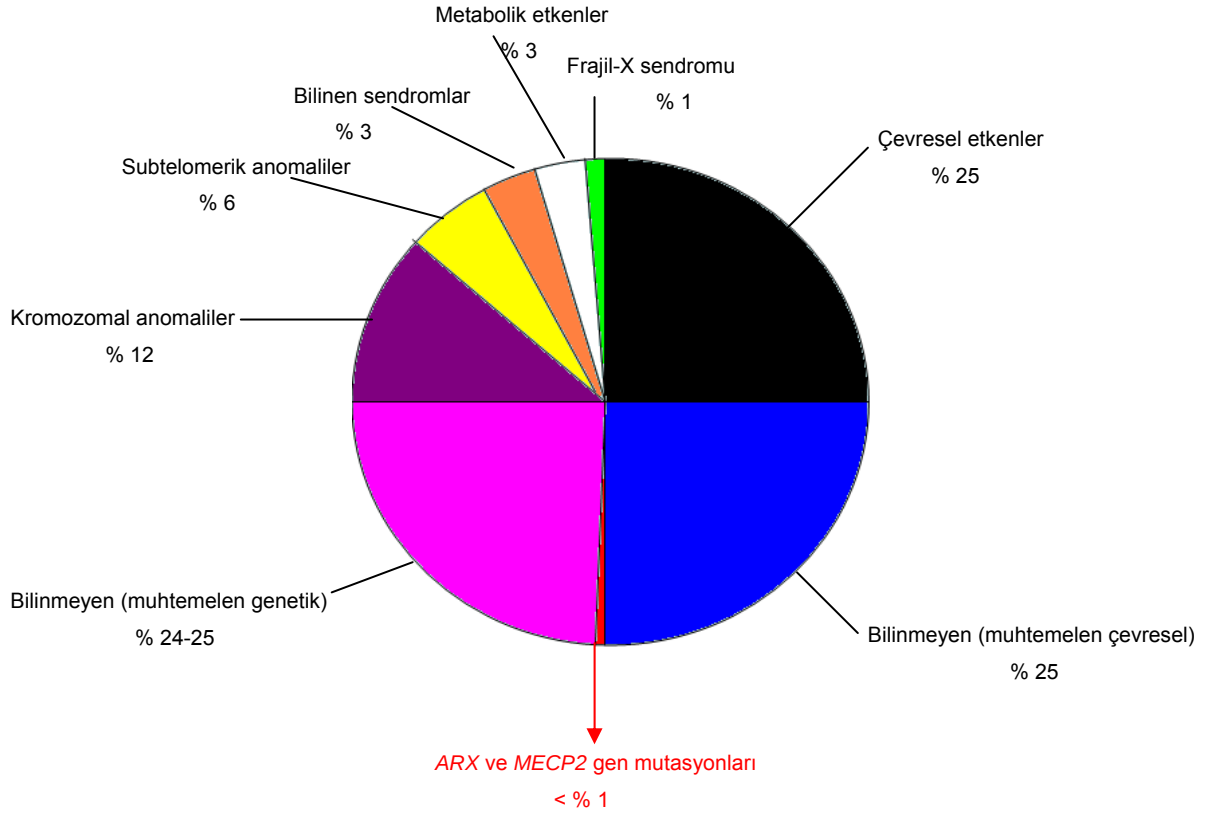
Ağır MR li olgular çocukluk döneminde konuşma becerilerini kazanamazlar ya da çok az kazanırlar. Konuşmayı okul döneminde öğrenebilirler, yürümeleri gecikebilir. Temel bakım konusunda eğitilebilirler. Erişkinlikte emir ve gözlem ile çok basit temel ihtiyaçlarını yerine getirebilirler.

Çok ağır MR grubundaki çocuklarda tüm alanlarda gerilik vardır. Konjenital anomaliler ve MR ye neden olan nörolojik problemler sık gözlenir. Gözetim altında, her türlü bakımlarının ve öz ihtiyaçlarının başkaları tarafından gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Yoğun eğitimle motor gelişim, öz bakım ve iletişim yetileri çok az da olsa arttırılabilir (19).

2.3. MR nin Etiyolojisi

Etiyolojisi son derece heterojen olduğundan, tanı için çoğu kez multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (Şekil 2-1). Orta ve ağır MR grubunda çevresel ve genetik faktörler ayrı ayrı ya da birbiriyle ilişkili olarak etiyolojide rol oynarken hafif MR'nin etiyolojisinin önemli bölümü halen aydınlatılamamıştır (20). Genetik ve çevresel faktörlerin kendi içinde ve birbirleriyle olan etkileşimlerinin aydınlatılması MR nedenlerinin açıklanmasında önemli rol oynayacaktır (21).

Şekil 2-1: Mental retardasyon nedenleri ve prevalansı, Winnepennickx (21)'den değiştirilerek düzenlenmiştir.



2.3.1. Çevresel Etkenler ve Kazanılmış Hastalıklar

2.3.1.1. Prenatal dönem

Anneye ait bazı nedenler, prenatal dönemde fetusta teratojenik etki göstermekte ve MR ye yol açabilmektedir (17). Fetal alkol sendromu (FAS), annenin gebeliği süresinde alkol kullanmasına bağlı olarak, fetüsün alkolün geniş teratojenik etkisine maruz kalması sonucu oluşmaktadır. Büyüme-gelişme geriliği, mikrosefali, fasyal dismorfizm (kısa palpebral fissürler, düz maksilla, düz filtrum, mikroftalmi, ince ağız köşesi çizgisi) ve dental anomaliler görülmektedir. Maternal fenil ketonüride intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, katarakt, intrakranyal kalsifikasyon, artmış

derin tendon refleksleri, iritabilite, sarı saçlar ve cilt bulguları (egzema, kuru cilt vs.) görülebilmektedir. Ayrıca, gebelik toksemisi (preeklampsi/eklampsi) ve plasental yetmezlik de intrauterin büyüme geriliğine, prematür oluşuma ve sekonder olarak MR ye neden olabilmektedir. Maternal infeksiyonlar, özellikle TORCH grubu viral etkenler; Konjenital Sitomegalo Virüs, Rubella ve Toksoplazmozis beyin gelişimini ve intrakranial patolojilere (özellikle kalsifikasyon ve hidrocefali) neden olarak olumsuz etkide bulunmaktadır. Konjenital hipotiroidi (kretenizm), nöral sistemin gelişiminde önemli olan tiroid hormon eksikliğine neden olmaktadır. Özellikle endemik olduğu bölgelerde, bu durumlar tanı verirken göz önünde bulundurulmalıdır (17, 21, 22, 23).

2.3.1.2. Perinatal ve postnatal dönem

Bu evrede asfiksiye bağlı gelişen Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) mental ve motor gelişim geriliğine (cerebral palsy) neden olan önemli bir etkidir. HİE çok çeşitli nedenlere bağlı gelişmekle birlikte en çok bilinen nedenler; prematürite, mekonyum aspirasyonu, bebeğin pozisyon anomalilerine bağlı zor ve uzamış doğum, doğum eylemini zorlaştıran nedenler (sefalo-pelvik çapın dar olması) sayılabilir. İntra uterin akciğer gelişimini olumsuz etkileyen faktörlerde (prematürite, ağır oligohidramnion gibi) postnatal dönemde önemli asfiksi nedeni olabilmektedir. Travmatik beyin travması (shaken baby sendromu), intrakranial kanamanın yeri, şiddeti ve süresine bağlı olarak kalıcı etkiler göstermektedir. Bunun yanında kanama diyatezleri de (özellikle intraventriküler kanamalar) unutulmamalıdır (K vitamin eksikliği, Hemofili gibi). Bu dönemdeki infeksiyonlar; Herpes Simplex Virüs tip 2 ve Haemophilus influenza tip B meninjitte neden olarak etiyolojide rol almaktadır. Hiperbilürubinemi ve uzamış sarılık, özellikle bilürübinin beyin ak maddesinde birikmesi nedeniyle beyin gelişiminde kalıcı olarak olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Tüm bu etkenler postnatal dönemde konvülziyona neden olarak da MR nin derecesine katkıda bulunabilmektedir. İnfanıl dönemde hipokalsemi ve hipoglisemi (özellikle diyabetik anne çocuklarında) yenidoğan konvülziyonlarına neden olarak beyin hasarına neden olabilirler. Bunun yanında sosyal ve ekonomik faktörler de natal ve postnatal dönemde etkili olabilmektedir; evde doğum, yetersiz beslenme, bebek bakımında yanlış veya eksik bilgi sahibi olmak gibi (17, 22).

2.3.2. Genetik Faktörler

MR ye yol açan genetik etmenler içinde en iyi tanımlanan grup kromozom anomalileridir. Tek gene bağlı olanlar içinde ise moleküler açıdan da en iyi tanımlanmış olan Frajil-X sendromudur. Moleküler tekniklerdeki teknolojik gelişmeler MR etiyojisinde genetik faktörlerin önemini ve katkısını artırmaktadır.

2.3.2.1. Kromozom Anomalileri

MR etiopatogeneğinde en iyi tanımlanmış olanlardan biri kromozom anomalileridir. Mental retardasyonlu olgularda, kromozom anomali oranları, hasta seçim kriterlerine bağlı olarak, % 4-34.1 arasında değişmektedir (24, 25). Hau ve ark. (26) tarafından 1998 de MR li çocuklar için özel eğitim veren okullardaki öğrencilerden oluşturulan 11,892 olgulu bir seride yapılan bir çalışmada bu oran % 15.9 olarak saptanmıştır. Curry ve ark. (27) ise MR etiyojisinde kromozom anomali oranını % 28 olarak bildirmişlerdir.

Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir.

Sayısal Kromozom Anomalileri

Sayısal kromozom anomalileri, sitogenetik olarak kolay tanınan, klinik açıdan en iyi bilinen ve en sık görülen kromozom anomalileridir. Sayısal kromozom anomalilerinin önemli bir kısmı letal olup, daha çok spontan abortus materyallerinde görülmektedir (örneğin; triploidi, trizomi 16, trizomi 22 vd.). Canlı doğumda görülen otozomal trizomiler 21, 18 ve 13 dür. Trizomi 21 (Down Sendromu)'in yeni doğanlarda insidansı 1/600-700 dür. Hastaların % 95 inde serbest trizomi, %3-4 ünde 13, 14, 15, 22/21 translokasyonu görülürken, % 1-2 sinde mozaizm izlenmektedir. Down sendromu, MR nin genetik olarak bilinen en sık nedenidir. Tipik dismorfik bulguları olduğundan klinik tanı kolaydır. Brakisefali, hipertelorizm, maksillar hipoplazi, geniş ve basık burun kökü, yukarı eğimli palpebral fissürler, küçük ağız, düşük kulak ve aurikuler anomaliler belirgin fasyal bulgularıdır. Eklemlerde hiperlaksite, simian çizgisi, kısa parmaklar, plantar oluk görülebilir. Hipotoni, uzamış sarılık (hipotirodiye sekonder) görülebilir. Tiroid bezi hipoplazisi, tiroid hormon reseptör defektleri yanında

artmış otoimmün tiroid riski de mevcuttur. Konjenital kalp anomalileri % 40-60 ında görülmekte ve mortalitenin başlıca nedeni olduğu bildirilmektedir(28). Atriyovenriküler kanal defekti en sık görülen kalp anomalisidir (29). Ayrıca, gastrointestinal sistem (% 5), renal anomaliler ve diğer iç organ anomalileri de eşlik edebilmektedir. 6000 canlı doğumda bir görülen Trizomi 18 ve 12.000’de bir görülen Trizomi 13 ise letal olup yaşam süreleri çok kısıtlıdır. Cinsiyet kromozom monozomisi olan 45,X (Turner sendromu)’lerin yeni doğanlardaki sıklığı dişilerde 1:4000 dir. Turner sendromunun klinik fenotipi, sitogenetik bulgularının çeşitliliğine (mozaisizm ve yapısal X/Y anomalileri) paralel olarak yüksek klinik heterojenlik göstermektedir. Bu bireylerin sayısal IQ’ları sözel IQ’larına göre düşük olup bu konularda desteğe ihtiyaç duymaktadırlar. MR, Turner sendromunun bir bulgusu olmamasına karşın ring kromozomu olan bazı Turner olgularında MR görülebilmektedir. Cinsiyet kromozomlarındaki sayısal artışlar fenotipi daha hafif etkilemektedir (28).

Yapısal Kromozom Anomalileri

Yapısal kromozom anomalileri, kromozomların yapısında oluşan değişimleri kapsamaktadır. Bunlar genelde translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar ve insersiyonlar olarak adlandırılmaktadır.

Yapısal kromozom anomalileri, total kromozom sayısı değişmeden, artış (duplikasyon), azalma (delesyon) ya da parça değişimi (translokasyon, inversiyon, insersiyon) şeklinde oluşan anomalilerdir. Bu anomalilerin fenotipi etkilemeyenleri “dengeli kromozom anomalileri”, fenotipi etkileyenleri ise “dengesiz kromozom anomalileri” olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik fenotip, genomda etkilenen bölgelerin büyüklüğü, yeri ve içerdiği genlere bağlı olarak ağırdan hafife giden değişkenlik gösterebilmektedir.

Kromozomal anomalilerin tanısında genel olarak yüksek çözünürlüklü (>500 bant) bant seviyesinde kromozom analizleri ile 5-8 Mb’dan büyük anomaliler tespit edilebilmektedir. Ancak son yıllardaki moleküler tekniklerin de katkısı ile (FISH, MLPA, Array teknikleri) çok daha küçük sub-mikroskobik kromozomal değişimlerin tanısı konabilmektedir (28). Bunlar içinde mikrolelesyon/mikroduplikasyon sendromları ve subtelomerik yeniden düzenlenmeler sayılabilir:

Mikrolelesyon Sendromları

“Mikrodelesyon sendromları” olarak adlandırılan 3 Mb’dan daha küçük delesyon/duplikasyonların laboratuvar tanısında “Fluoresan in Situ Hybridization (FISH)” tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. Kliniği iyi tanımlanmış ve sık görülen mikrodelesyon sendromlarının bazıları Williams Sendromu (7q11), Prader-Willi/Angelman Sendromu (15q11-q13), Di George/Velokardiofasial Sendromu (22q11), Miller Dieker (17p13.3), del1p36 sayılabilir. Bu sendromlarda MR’ye eşlik eden belirgin dismorfik bulgular ve anomaliler bulunmaktadır. Örneğin Prader-Willi sendromunda neonatal hipotoni, ilerleyen yaşlarda hiperfajiye bağlı obezite, hipogonadizm, Angelman sendromunda mikrosefali, epilepsi ve ataksik hareketler, Williams sendromunda supra valvüler aort stenozu, tipik davranış ve konuşma paterni, Di George/Velokardiofasial sendromunda timus aplazi/hipoplazisi, konotrunkal kardiak defektler, hipokalsemi ve erişkin yaşlarda şizofreni, psikoz gelişme olasılığı, Miller Dieker sendromunda epilepsi, hipotoni ile lizensefali, incelmış serebral korteksle azalmış girus formasyonu sayılabilir. Özgün klinik bulguların varlığında ön tanıya dayanan FISH incelemeleri, çok önemli bir tanı testidir (28).

Subtelomerik Yeniden Düzenlenmeler

Kromozomların subtelomerik bölgeleri, özgün olmayan bant kalıpları gösterdiğinden klasik bantlama teknikleri ile tanısı hemen hemen olanaksızdır. Oysa bu bölgeler işlevsel olarak aktif pek çok gen içerdiğinden dengesizliği (del/dup) fenotipin etkilenmesine yol açmaktadır. Subtelomerik anomalilerin orta ve ağır mental retardasyonlu olguların % 7.4 ünden, hafif mental retardasyonlu olguların ise % 0.5 inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (28). Subtelomerik bölgelerin Telomerik FISH, CGH (Comparative Genomic Hybridization) ve MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) teknikleri ile analizi sonucunda yeni sendromlar (1p-, 8p-, 13q-) tanımlanabilmiştir. Tekrar dizilerinin çok olduğu subtelomerik bölgelerde rekombinasyon sıklığı ve buna bağlı olarak hatalı eşleşme olasılığı artmaktadır. Bu da MR olgularında subtelomerik bölge anomalilerine dikkat edilmesi gerekliliğini göstermektedir (30).

Submikroskopik Kromozom Anomalilerin Genom Boyu Analizi; Array Teknikleri

Günümüzde, gelişim geriliği ve MR si olan olguların değerlendirilmesinde, kliniğin yönlendirmesine bağlı olarak diğer klasik tanı tekniklerinin açıklayamadığı durumlarda, array tekniklerinin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu teknikler, sayesinde tüm genomun incelenmesi mümkün olabildi (31). Bu yüzden özellikle özgün bir klinik tanısı olmayan, gelişim geriliği/MR ve minor anomalili olguların araştırılmasında, bu teknik çok önemli aşamalar sağladı (32). Normal karyotip saptanmış mental retardasyon hastalarında Array analizi ile genomik anomaliler (özellikle intersisyel delesyonlar ve duplikasyonlar) saptanma oranı % 10-15 olarak bildirilmektedir (4). Yapılan bu çalışmalar mental retardasyonun etiyolojisine yönelik araştırılmalarda Array tekniklerinin güçlü ve verimli bir metod olduğunu göstermektedir.

2.3.2.2. Tek Gen Hastalıkları

Tek bir gende oluşan mutasyonlar sonucu, MR ye konjenital anomalilerin eşlik ettiği durumlar “sendromik (MRS)” ve herhangi bir fonksiyonel, anatomik bozukluğun olmadığı, sadece bilişsel beceri yetersizliğinin bulunduğu durumlar “non sendromik/non spesifik MR (NSMR)” olarak adlandırılmaktadır. Gen mutasyonu ile oluşan sendromlar otozomal dominant, otozomal resesif, X e bağlı kalıtım ile gösterebileceği gibi sporadik olarak da ortaya çıkabilir. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) sitesinde 3000 den fazla tek gen sendromu olmakla birlikte 800 e yakın sendroma MR eşlik etmektedir (33). Geniş bir klinik spektruma yayılmış olan bu grubu ana başlıklar altında değerlendirecek olursak konjenital santral sinir sistemi anomalileri, metabolik hastalıklar, iskelet anomalileri, çeşitli iç organ anomalileri ve dismorfik özelliklerin olduğu sendromlar, asosiyasyonlar söylenebilir. Tek gen mutasyonları sinir sistemini indirekt ya da direkt olarak etkileyerek gelişimsel beyin anomalisi, enzim defekti sonucu anormal madde birikimi, fonksiyon kaybı gibi nedenlerle etki yapabilir. Bu sinir sisteminin hassas yapısı ve oluşan zararın geri dönüşümsüz patolojilere neden olması, hastalıklarda MR ve diğer bilişsel, davranışsal bozuklukların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. MR, santral sinir sisteminin (SSS) korteks özellikle de hippokampus ve medial temporal korteksin alanlarının etkilenmesine bağlı oluşmaktadır. SSS malformasyonları MR etiyolojisinde % 10-15 oranındadır. SSS etkileyen malformasyonlar içinde nöral tüp defektleri, hidrosefali ve mikrosefali bu

grup içinde sık görülmektedir. Migrasyon anomalileri (örn. lizensefali) ve korpus kallozum agenezisi gibi yapısal defektler daha az sıklıkta görülmektedir (17).

2.3.2.3. Otozomal Geçişli Mental Retardasyonlar

Non sendromik mental retardasyonlu olguların yaklaşık % 25 inde otozomal resesif kalıtım gözlenmektedir (ORNSMR). Bağlantı analizine yardımcı olacak klinik göstergelerin olmaması ve genetik heterojenite, ORNSMR ye neden olan genetik etmenlerin araştırılmasını güçleştirmektedir. Bugüne kadar, ORNSMR ile ilişkili 12 gen bölgesi haritalanmış ve 5 gen tanımlanmıştır. ORNSMR ile ilişkili genler ve lokuslar Tablo 2.3 de gösterilmiştir (33) .

NSMR nin otozomal dominant formunun (ODNSMR) kendi kuşakları ile sınırlı kalması sonucu izole olgular olmaları, büyük dikey ailelerin oluşamamasına ve bu nedenle de sorumlu genlerin aydınlatılmasında güçlükler yol açmaktadır (33). ODNSMR ile ilişkili olabileceği düşünülen çok sayıda gen, dengeli translokasyon, inversiyon veya duplikasyonlu mental retardasyon olguların kromozom kırık noktalarının belirlenmesiyle tanımlanmıştır. Son yapılan bir çalışmada t(13;21)(q22;q22.1) dengeli translokasyon taşıyıcısı mental retardasyonlu bir erkek olguda, kromozom kırık noktasında bulunan *CLDN14* geninde allelik ekspresyon kaybı olduğu gösterilmiştir (34). Holinski-Feder ve ark. (35) 2000 yılında yayınladıkları makalede, hafif MR, non spesifik dismorfizm ve azalmış penetrans ile belirgin otozomal dominant geçişin görüldüğü bir ailede kriptik subtelomerik translokasyonun, t(3;16)(q29;p13.3), hastalıkla birlikte ayrıldığını göstermiştir.

Tablo 2-3: ORNSMR ile ilişkili lokus ve genler-Vanagaite (33) den değiştirilerek sunulmaktadır.

Lokus	Pozisyonu	Gen	Mental Retardasyon derecesi
MRT1	4q26	PRSS12	Ağır MR
MRT2A	3p26.3	CRBN	Hafif MR

MRT3	19p13.12	CC2D1A	Ağır MR
MRT4	1p33-p34.3		Hafif MR
MRT5	5p15.2-p15.32		Orta MR-Ağır MR
MRT6	6q16.1-q21	GRIK2	Hafif MR-Ağır MR
MRT7	8p12-p21.1	TUSC3	Orta MR
MRT8	10q21.3-q22.3		Hafif MR-Orta MR
MRT9	14q12-q13.1		Hafif MR
MRT10	16p12.1-q12.1		Orta MR
MRT11	19q13.2-q13.32		Orta MR
MRT12	1p21.1-p13.3		Ağır MR

2.3.2.4. X e bağlı Mental Retardasyon (XLMR)

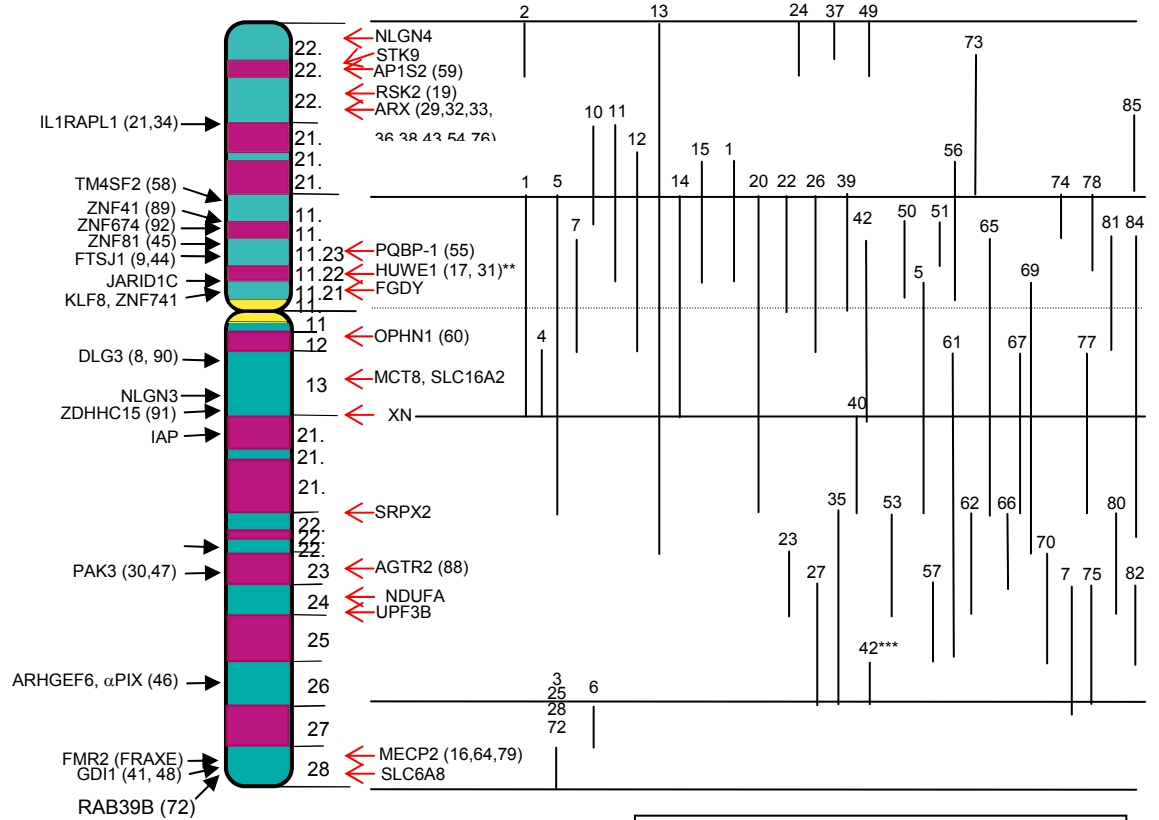
Mental retardasyon belirgin olarak erkeklerde sık görülmektedir. Klinik ve genetik açıdan heterojendir. XLMR her 600 erkekten birini etkilemekte ve 2/3 nün non sendromik XLMR (MRX) olduğu düşünülmektedir. MRX, sadece kognitif fonksiyonların etkilendiği, klinik anormalliklerin eşlik etmediği durumlardır. MRX tanımı ilk olarak 1991 yılında Kerr ve ark. (36) tarafından X e bağlı kalıtımın görüldüğü ve herhangi başka bir bulgunun eşlik etmediği bir erkek olgu için kullanılmıştır. XLMR grubunda en sık görülen sendrom Frajil X sendromudur. Erkek olgularda prevalansı 1/4000-6000 ve dişi olgularda 1/8000-1/10.000 olarak bildirilmekle birlikte XLMR düşünülen erkek olguların % 20-25 ini Frajil X sendromu oluşturur (6,7). *MECP2* (metil-CpG bağlayıcı protein 2) genindeki çeşitli nokta mutasyonları da kromatin yapısını değiştirerek erkeklerde letal ancak dişilerde en sık görülen MR etmeni olan Rett Sendromuna yol açmaktadır.

X kromozomu üzerinde MR ile ilişkili genler fonksiyonlarına göre dört farklı grup altında değerlendirilmektedir; (1) Rho GTPaz siklusu ve dentritik regülasyon, (2) RabGTPazlar ve sinaptik vesikül transportu, (3) gen ekspresyonunun regülasyonu, (4) Orphan mekanizması (37). Bu genler arasında 17 tane genin (*NLGN4*, *STK9*, *APIS2*, *RSK2*, *ARX*, *PQBP*, *HUWE1*, *FGDY*, *OPHN1*, *MCT8* (*SLC16A2*), *XNP*, *SRPX2*,

AGTR2, *NDUF1*, *UPF3B*, *MECP2*, *SLC6A8*) hem sendromik hem de non sendromik MR ye yol açması, sendromik ve non sendromik XLMR nin moleküler açıdan düz bir çizgi ile ayıramayacağını göstermektedir (8). MRX de yeni genlerin tanımlanması için, bağlantı analizi, dengeli kromozom yeniden düzenlenmeleri (X-otozom translokasyonları, mikrodelsiyon) üzerindeki genlerin araştırılması ve X kromozomu üzerinde nöron gelişimi ve fonksiyonu ile ilgili genlerde aday gen yaklaşımı ile mutasyon taraması yöntemleri kullanılmaktadır (38).

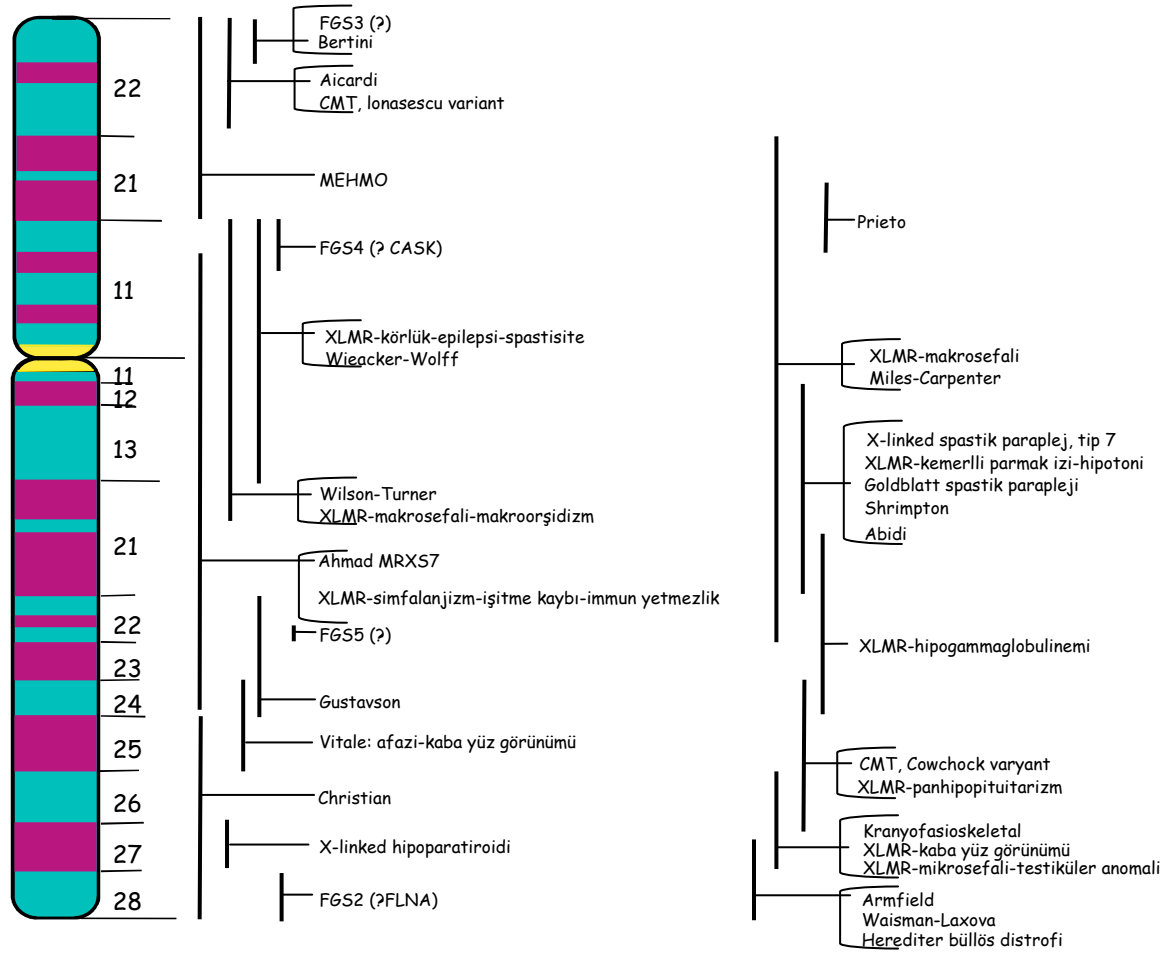
Bu güne kadar, X kromozomu üstünde 87 adet MRX ile bağlantılı bölge bulunmuştur. 52 bölgenin geni/leri ise henüz klonlanmamıştır. Klonlanan 35 genin 18 i MRX, 17 si hem MRX hem MRXS e neden olmaktadır (Şekil 2-2). X kromozomunda 106 bölge MRXS (sendromik XLMR) ile bağlantılı bulunmuş ve bunlardan 71 i klonlanarak mutasyonları tanımlanmıştır (Şekil 2-3, Şekil 2.4). (8).

Şekil 2-2: MRX için tanımlanmış genler ve bağlantılı bölgeler. Şekil Greenwood Genetic Center (8) den alınmıştır. Sağdaki kırmızı oklar MRX/MRXS genlerini işaret etmektedir.



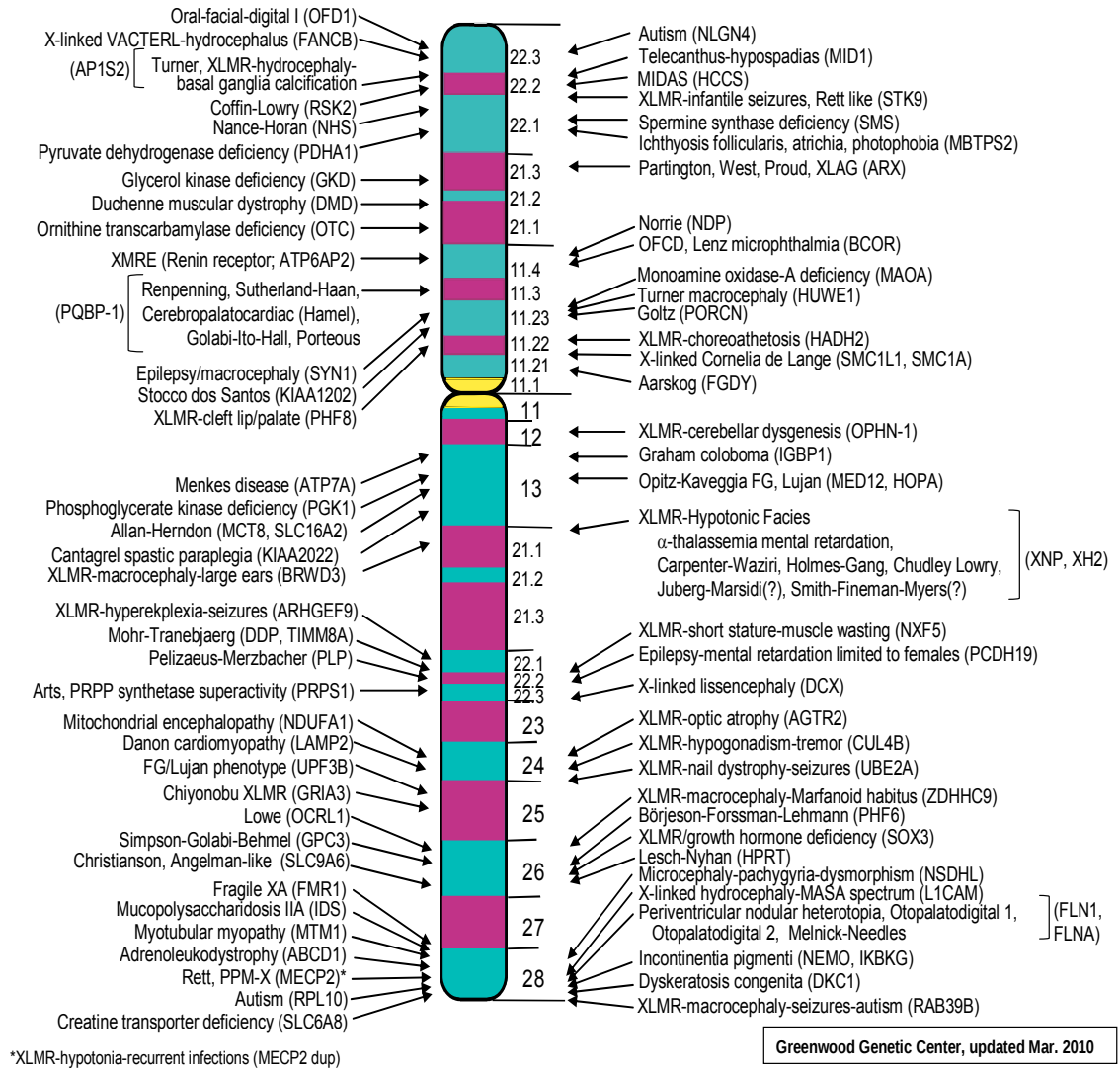
Greenwood Genetic Center, updated Mar. 2010

Şekil 2-3: MRXS e Haritalanmış Gen bölgeleri, Greenwood Genetic Center (8) den alınmıştır.



Greenwood Genetic Center, updated Mar. 2010

Şekil 2-4: MRXS de Klonlanarak Mutasyonları ile Tanımlanmış Genler, Greenwood Genetic Center (8) den alınmıştır.



Chiurazzi P. ve ark. (39) XLMR olgularını klinik bulgularına göre 3 ana grupta toplamışlardır:

- sendromik olanlar; multiple konjenital anomaliler ve beyin/beyin dışındaki organ/dokulardaki defektlerin eşlik ettiği durumlar,
- nöromusküler bozukluklar,
- non spesifik durumlar.

Tanımlanan genlerin (2007'ye kadar) % 22'si transkripsiyonel regülasyonda, % 19'u sinyal iletim yollarında, % 15'i membran yapısında, % 6'sı DNA ve RNA'nın

işlenmesinde, % 3'ü protein sentezinde ve % 7'sinde hücre siklusunun düzenlenmesinde görev aldığı bildirilmektedir (39).

XLMR nin etiopatogenezinde *ARX* geni *FMRI* dan sonra ikinci sırada yer alan bir genidir. *ARX* geni mutasyonları hem sendromik hem de non sendromik MR ye neden olabilmektedir. *ARX* geni klinik spektrumu içinde Partington sendromu (MR, distonik el hareketleri), X geçişli infatil spazm, XLAG (korpus kallozum agenezisi, anormal genitalya) ve konjenital beyin anomalileri yer almaktadır. 2005 yılındaki bir araştırmaya göre, *ARX*, MRX'in yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır (1).

MRX ile ilişkili diğer genler ve sıklıkları, *JARIDIC* ve *SLC6A8* için %>2, *ILIRAPL1*, *PAK3*, *DLG3*, *FTSJ1* için % 1-2, *ACSL4*, *GDII*, *RSK2a*, *GRIA3* için <% 1 olarak verilirken ve *PQBP1a*, *MECP2a*, *ARHGEF6*, *AGTR2* genlerinin çok daha nadir olduğu bildirilmiştir (1). Ancak, 2007 yılında Euro MRX konsorsiyumunda olgular değerlendirilmiş ve XLMR ile ilişkili genler olarak *FMRI* ve *ARX* den sonra *MECP2* geninin etkin olduğu belirtilmiştir (40), (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: XLMR ailelerinde ortalama mutasyon frekansı-de Brouver (40)'den

Gen	% Mutasyon
<i>ARX</i>	7.5
<i>MECP2</i>	6.2
<i>OPNH1</i>	4.8
<i>PQBP1</i>	4.5
<i>JARIDIC</i>	4.3

Aşağıdaki tabloda MRXS genlerinin mutasyonlarında görülen bazı belirgin fenotipler gösterilmektedir (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: MRXS’de klinik özellikler-Raymond (41)’dan

Klinik Bulgu	GEN
Mikrosefali	<i>ATRX, MECP2, PQBP1, SMCX</i>
Yarık damak-dudak	<i>PQBP1</i>
Konjenital kalp anomalileri	<i>PQBP1</i>
Spastik parapleji	<i>SLC16A2, ATRX, SMCX, MECP2</i>
Epilepsi	<i>AGTR2, SYN1, ATRX, SLC6A8, ARX, SMCX</i>
Konuşma bozukluğu	<i>TRX, SLC6A8, SLC16A2</i>
Serebellar hipoplazi	<i>OPHN1</i>
Kısa boy	<i>PQBP1, SMCX</i>
Otistik davranış	<i>NLGN3, NLGN4, AGTR2, SLC6A8</i>
Distoni	<i>ARX</i>
Hipertelorizm	<i>RSK2</i>
Skolyoz	<i>RSK2, ATRX</i>

X kromozomunda MR ile ilişkili, bir ya da daha fazla geni içeren segmental duplikasyonlar bildirilmiştir (Tablo 2.5). Bazı örneklerde MR’nin, geniş ve parsiyel duplikasyonunun hangi genleri etkilediği belli değildir. Bir kaç olguda önemli segmental duplikasyonda annenin taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (8).

2.3.2.5. *FMRI* geni (Frajil-X Sendromu - OMIM # 300624)

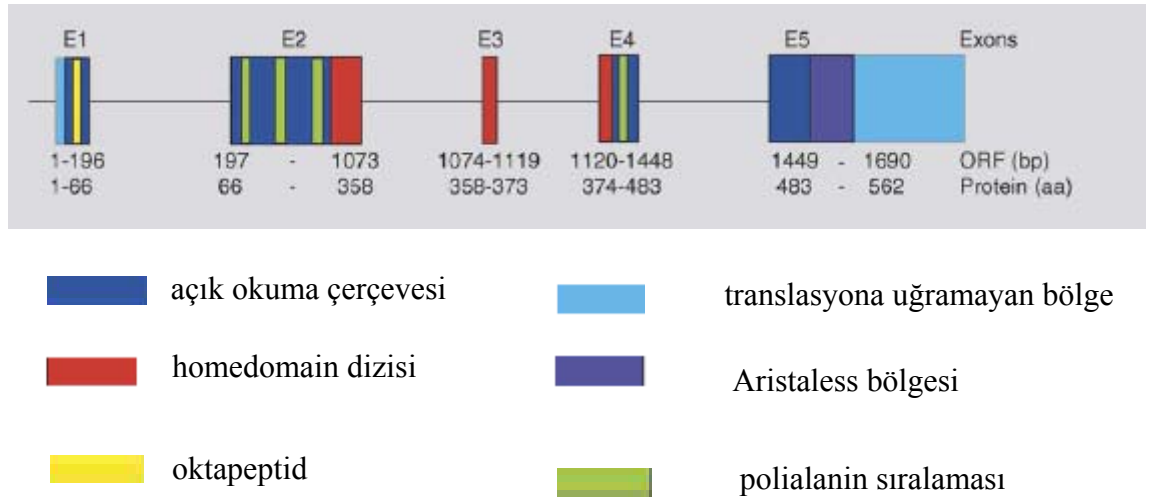
Frajil-X sendromu Xq 27.3 lokusundaki *FMRI* (Fragile X Mental Retardation 1) geninin translasyona uğramayan 5' bölgesinde bulunan -CGG- üçlü tekrar dizilerinin artması sonucunda ortaya çıkan bir dinamik mutasyon hastalığıdır. *FMRI* geni, 1993 yılında klonlanarak, yaklaşık 38 kb lik büyüklükte 17 ekzondan oluşan bir gen olduğu ve 632 aa lik FMRP yi kodladığı belirlenmiştir (42). *FMRI* geninin alternatif kırılmalar sonucu 6 farklı transkripti olduğu saptanmıştır (43). Xq 27.3 bandındaki CGG trinükleotidinin normal tekrar sayısı 6-54 arasındadır. Premutasyon taşıyıcıları ise 54-200 arası tekrara sahip iken; hasta bireylerde bu tekrar sayısı ≥ 200 dür. Premutasyonların tam mutasyona dönüşmesi sadece dişilerin üreme hücrelerindeki mayoz bölünme sırasında (oogeneze) gerçekleşmektedir. Premutasyonlu erkeklerin kız çocukları zorunlu premutasyon taşıyıcısı olarak doğarlarken, erkek çocuklarına X kromozomunu vermediklerinden normaldirler. Premutasyonlu kadınların ise premutasyon ve tam mutasyonlu kız ve erkek çocuk riskleri vardır. Frajil X fenotipinde, MR nin yanı sıra hiperaktivite, otizm, zayıf göz teması, dikkat azlığı, dokunmaya aşırı tepki, el çırpma veya ısırma, sallanma, öfke nöbetleri, patlayıcı, hızlı, tekrarlayıcı konuşma, kekeleme ve tutukluk gibi davranış bozuklukları, dismorfik yüz bulguları (belirgin alın, iri ve kolay bükülebilir kulak, yüksek veya yarık damak, midfasyal hipoplazi, uzun yüz, belirgin çene), yumuşak deri, eklemlerde hiperekstansibilite, simian veya sidney çizgisi, makroorşidi, kifoskolyoz, düz taban, yumru ayak, plantar çizgi, mavi sklera, strabismus, pektus ekskavatum gibi yapısal anormalliklerde gözlenmektedir (28, 44).

X geçişli MR nin (XLMR) yaklaşık % 20-25 ini Frajil-X sendromu oluşturmaktadır ve prevalansı 1/4000-1/6000 arasındadır (6,7). Amerika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada Frajil-X prevalansı, kafkas ırkında 27:100.000, Afrika kökenli Amerika'lılarda 39:100,000 olarak saptanmıştır (45). Frajil-X'ten etkilenmiş dişi bireylerin prevalansının erkek prevalansının yaklaşık yarısı kadar olduğu kabul edilmektedir. *FMRI* premutasyon/full mutasyon taşıyıcı dişilerin prevelansı ise, geniş bir grupta yapılan çalışmada, % 1.3 (% 0.61 full mutasyon, % 0.7 premutasyon) olarak bildirilmiştir (46).

2.4. ARX

Aristaless Related Homeobox (*ARX*) geni Xp22.13 bölgesinde, yaklaşık 12.5 kb büyüklüğünde, 5 ekzonlu bir gendir. *ARX* geni 560 aa i olan ARX proteinini kodlar. Bu proteinin iki önemli bölgesi bulunmaktadır; bir direkt DNA'ya bağlanan 60 a.a'li (328-387.aa) homeobox domaini ve diğeri ise 14 aa'li (530-543.aa) aristaless domainidir. 4 adet polialanin sıralaması (*stretch*) bulunmaktadır; 100-115.a.a (16 rezidü), 144-155 (12 rezidü), 275-281 (7 rezidü), 432-440 (9 rezidü) (Şekil 2.5) (47). *ARX* geni fetal ve erişkin beyin hücrelerinde eksprese olmaktadır. Fetal beyinde eksprese olmaya, nöral plate döneminde başlar. Özellikle germinal matriks nöral prekürsörlerinde ve ventriküler zonda (subventriküler zon, kortikal plak, kaudat nükleus, putamen, substantia nigra, singulat ve hipokampus) eksprese olmaktadır. Ayrıca fetal testis, erişkin kalp, çizgili kas hücresi ve karaciğerde de eksprese olmaktadır. Merkezi ve periferik sinir sisteminin gelişmesi için önemli olduğu, aksonal migrasyonda ve GABAergic nöron değişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (48).

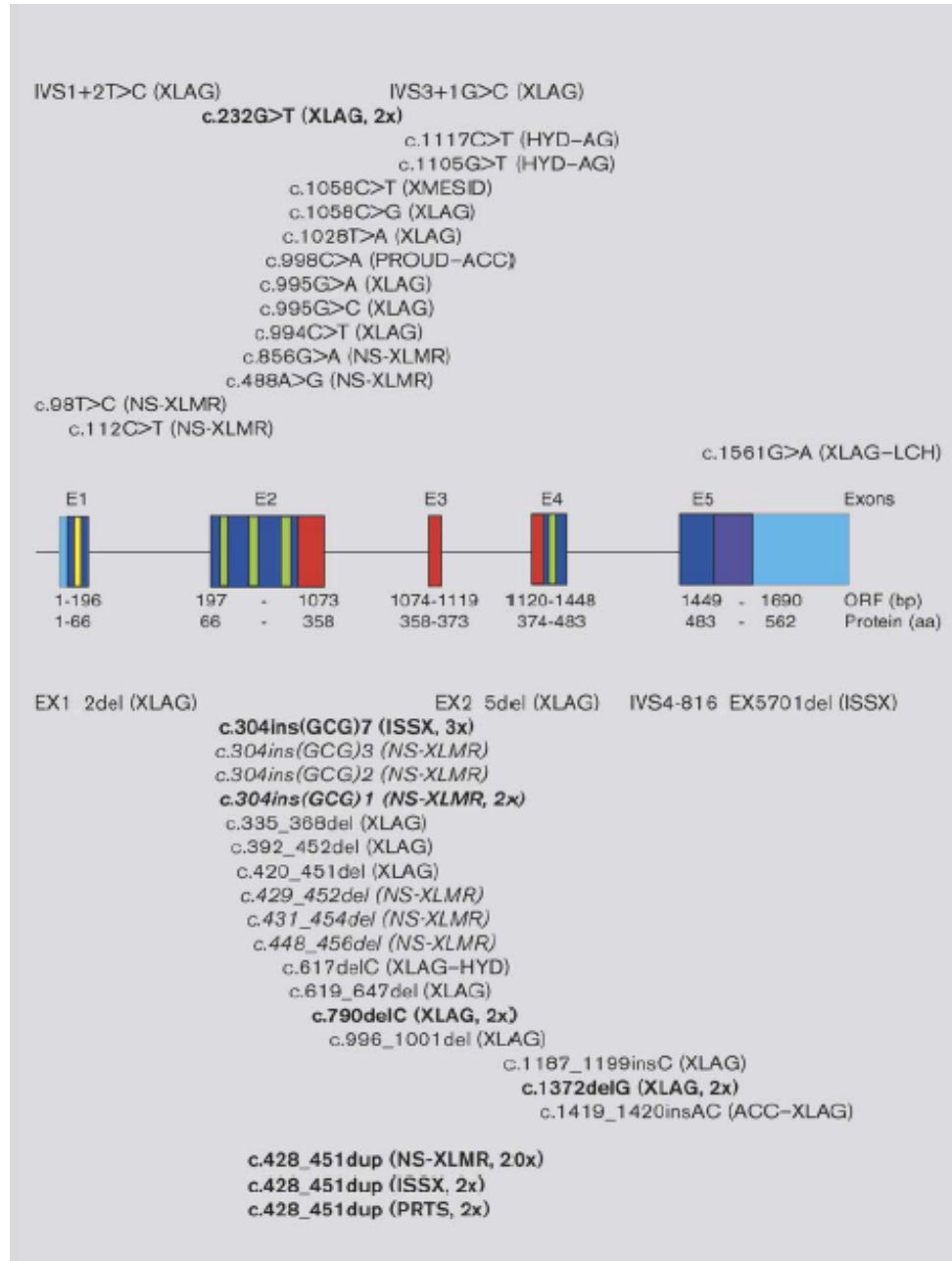
Şekil 2-5: ARX geninin yapısı - Gecz (47) 2006'den



ARX genindeki mutasyonlar farklı fenotiplere yol açabilmektedir (Tablo 2-6). Bunlar, MRX, West Sendromu, Partington Hastalığı, kuşku genitelyaya eşlik eden X e bağlı lisensefali/korpus kallosum agenezi (XLAG), hidranensefali ve otizmdir. *ARX* mutasyonlarının fenotipe etkisi, mutasyonun tipine ve gen içindeki pozisyonuna göre değişmektedir (Şekil 2-6). *ARX* geni mutasyon sıklığı, XLMR ailelerinde yaklaşık %

7,5, yalnızca etkilenmiş iki erkek kardeşin bulunduğu ailelerde ise % 2,2 olarak bildirilmektedir (49). Bu veriler XLMR de, *ARX* in *FMR1* geni mutasyonlarından sonra ikinci sırayı aldığını vurgulamaktadır. *Homeobox* bölgesinin korunmuş rezidülerindeki yanlış anlamlı ve erken dur kodonu mutasyonları genelde XLAG ile ilişkilendirilirken, genin diğer bölgelerindeki yanlış anlamlı mutasyonlar ve ekzon 2 de bulunan -GCG- tekrarlarındaki artışlar genellikle, West sendromu, Partington Sendromu ve MRX ile ilişkili bulunmaktadır. *ARX* deki -GCG- tekrarlarındaki artışın proteinin agregasyonuna neden olduğu ve lokalizasyonunun değişmesine yol açtığı belirtilmektedir. En sık gözlenen mutasyon ekzon 2 deki 24 bç lik duplikasyondur (48).

Şekil 2-6: ARX geninde tanımlanmış mutasyonlar-Gecz (47) 2006'den



Tablo 2-6: ARX Gen Mutasyonu Fenotip-Genotip İlişkisi-Guerrini (50)'den

	Fenotip	Genotip
Sendromik (MRXS)	-XLAG/Hidranensefali -XLAG -Proud sendromu (ACC/AG) -ACC/MR, Epilepsi -İzole korpus kallozum agenezisi	Büyük intragenik delesyonlar Çerçeve kayması veya null mut.(ekzon 1-4) Homeobox yanlış anlamlı mut.
Non-Sendromik (MRX)	-İnfantil epileptik/diskinetik ensefalopati -İnfantil spazm -XMESİD -Partington sendromu (XLMR, epilepsi, hafif distal distoni) -XLMR, epilepsi eşlik eden veya etmeyen -Normal	-PolyA ekspansiyonu (1.) -PolyA ekspansiyonu (1. ve 2.), ekzon 5 del. -Homeobox yanlış anlamlı mutasyonu -PolyA ekspansiyonu (2.) - PolyA ekspansiyonu (1. ve 2.), homeobox dışı yanlış anlamlı mutasyonu - PolyA ekspansiyonu, yanlış anlamlı mutasyonu

2.4.1. ARX Geni Fenotipik Spektrumu

2.4.1.1. XLAG: X geçişli lizensefali/anormal genitalya ve hidranensefali (OMIM # 300215)

Bu sendrom ilk kez 2 kuşakta etkilenmiş 5 erkek olgunun olduğu bir ailede bildirilmiştir (51). Etkilenmiş erkeklerin hepsinde yenidoğan döneminde inatçı epilepsi, şiddetli büyüme-gelişme geriliği, mikropenis varken, üç olguda lizensefali ve korpus kallozum agenezisi de saptanmıştır. İnfantil dönemde epilepsi, beslenme problemleri, hipotoni, dengesiz vücut ısı ve yetersiz kilo alımına ve kuşkulu genitalya eşlik etmektedir. Baş çevresi doğumda normal olmasına karşın, ilerleyen yaşlarda mikrosefali belirgin hale gelir. Özgün nöroradyolojik bulgusu olan lizensefali orta derecede serebral korteks kalınlaşması (5-7 mm) şeklindedir. Total korpus kallozum agenezisine, hafif-orta ventrikül dilatasyonu ve anormal bazal ganglia eşlik edebilir (52,53,54). Ailesel

olgularda taşıyıcı dişilerde MR, epilepsi ve korpus kallozum agenezisi bildirilmiştir (52, 54). XLAG, *ARX*'in fonksiyon kaybettiren mutasyonları ile oluşmaktadır (52, 55, 56). Bu mutasyonlar ilk 4 ekzonda gözlenen büyük delesyonlar, çerçeve kayması mutasyonları ve transkripsiyonun erken terminasyonu mutasyonlarıdır (52, 55, 57). Homeobox ve aristaless domainindeki korunmamış yanlış anlamlı mutasyonların da XLAG a neden olabileceği bildirilmiştir (42). Kato ve ark. (52) bir ailede *ARX* geni çerçeve kayması mutasyonu gözlenen 4 etkilenmiş erkek olguda fenotipik değişkenlik saptamışlardır. İki olguda XLAG ve birinde hidranensefali bulunmuştur. Anlamsız mutasyonu olan bir erkek olguda makrosefali, kuşkulu genitalya ve hidranensefali bildirilmiştir. XLAG, hidranensefali ve kuşkulu genitalya *ARX* mutasyonları ile ilişkili olup, bu bulgular birlikte görülebileceği gibi aile içi değişikliklerle de görülebilmektedir (58).

2.4.1.2. Proud Sendromu (OMIM # 300004)

Proud sendromu X e bağlı dominant geçişli MR, korpus kallozum agenezisi ve kuşkulu genitalyayı içermektedir. Dört kuşaklık bir ailede etkilenmiş altı erkek ve üç kız olgu tanımlanmıştır (59). Üç erkek olgu infantil dönemde eksitus olmuş, yaşayan 3 erkekte kazanılmış mikrosefali, kontraktürler, skolyoz, hiperkonveks tırnaklar, fasyal dismorfizm (büyük gözler, belirgin supraorbital çıkıntı, sinofri), optik atrofi, geniş alveolar kemer, epilepsiye eşlik eden renal displazi, kriptorşidizm ve hipospadiyas saptanmıştır. Fenotip etkilenmiş kızlarda değişken olmakla beraber, etkilenmiş erkeklere benzerdir (59).

2.4.1.3. Partington sendrom (OMIM # 309510)

Partington sendromu X'e bağlı resesif kalıtım gösteren mental retardasyon sendromudur. İlk kez 1988'de geniş bir Avustralyalı ailede tanımlanmıştır. Bu dört kuşaklık ailede, on etkilenmiş erkek ve altı taşıyıcı dişi bulunmaktadır (60). Etkilenmiş erkeklerde hafif-orta MR, distonik el hareketleri, dizatri ve koordinasyonsuz yürüme bulguları varken, taşıyıcı dişilerde bulgu yoktur. Distonik el hareketleri 3-4 yaşlarında belirgin duruma gelir ve yavaş ilerler (61). Bu fokal distoni 'Partington sign' olarak bilinir. Distoni yüz ve konuşma kaslarını etkileyerek dizatriye neden olabilir. Ekzon 2

de, 24 bç duplikasyon (c.428-451dup24) sonucu ARX proteininde 2. polialanın sıralamasında artış gösterilmiştir (12-20). Aynı mutasyonu taşıyan farklı aileler bildirilmiş ve taşıyıcı dişiler etkilenmemiştir (61, 62).

2.4.1.4. İnfantil spazm (West sendromu) (OMIM # 308350)

İnfantil spazm, ani, genellikle bilateral olan boyun, gövde ve ekstremitelerde kaslarında tonik kontraksiyonla karakterize bir epilepsi türüdür. Elektroensefalogramda hipsaritmi ile karakterizedir (63). West sendromuna neden olan tek gen hastalıkları içinde Tuberoskleroz yer alır. 1977 de Feinberg ve Leahy üç kuşak bir aile X e bağlı resesif karakterli infantil spazm bildirmişlerdir (64). Etkilenmiş erkeklerin olduğu geniş bir ailede infantil spazm, korpus kallozum hipoplazisi ve serebellar atrofi belirlemişlerdir. Bildirilen ailevi vakalarda yapılan çalışmalar *ARX* geni ikinci ekzonda 24 bç lik duplikasyon saptanmıştır. Bu mutasyon 1. polialanın dizisinde ekspansiyona neden olmaktadır (aa:16>23) (9, 10).

X geçişli West sendromu ile ilişkili bulunan ikinci gen *CDKL5* genidir. *CDKL5* geni mutasyonlarının daha önce dişilerde Rett sendromu ve West sendromu biliniyordu. Elia ve ark.(65) 2008 yılında, yaşları 3 ve 16 arasında değişen bir biriyle ilişkisiz ağır MR ve tonik, miyoklonik spazmları olan 8 erkek olgunun 3 tanesinde *CDKL5* geninde yanlış anlamlı mutasyon saptadılar [c.872G>A (p.C291Y), c.863C>T (p.T288I), c.533G>C (p.R178P)]. Böylece ağır MR ve tedaviye dirençli erken başlangıçlı epilepsisi olan erkek olgularda *CDKL5* geni mutasyonlarının etiolojide düşünülmesi gerektiğini ortaya koydular.

2.4.1.5. XMESID: X'e bağlı miyoklonik epilepsi/spastisite/bilişsel bozukluk (OMIM #308350)

Scheffer ve ark. (66) iki kuşak Avustralyalı bir ailede altı etkilenmiş erkek olguda miyoklonik epilepsi, ağır gelişim geriliği ve spastisite bildirmişlerdir. Anti konvülzan tedaviye dirençli epilepsi, 2-18 aylıkken başlayarak varyasyon gösterebilmektedir. İnfantil spazm, tonik epilepsi, absans ile başlar ve miyoklonik tonik-klonik nöbetler ile

devam etmektedir. Bu ailenin üç taşıyıcı dişi bireyinde hiperrefleksi ve birinde ilerleyici spastik ataksi olduğu belirtilmiştir. Bu ailede, *ARX* geninin homeobox bölgesinde yanlış anlamlı mutasyon saptanmıştır.

2.4.1.6. MRX grubunda ARX geni mutasyonları

ARX mutasyonu, MRX ailelerinin % 10 undan fazlasında saptanmaktadır. En sık görülen mutasyon, ekzon 2 de 24 bç duplikasyon mutasyonudur ve bu mutasyon tüm *ARX* gen mutasyonlarının yaklaşık % 40 nı oluşturmaktadır (49).

ARX ile ilgili OMIM de sekiz MRX ailesi bildirilmiştir (MRX 29, 32, 33, 38, 43, 54, 76, 87) (Tablo 2. 7). X kalıtımı gösteren bu ailelerde ilişkili gene bağlantı analizi yöntemi ile ulaşılmıştır. 4 kuşaktan oluşan, MRX 43 ailesinde etkilenmiş olgularda erken dönemde ortaya çıkan bilişsel yetersizlik ve orta ile ağır arasında değişen MR bildirilmiştir (67). Aynı ailenin iki bireyinde epilepsi ve tüm etkilenmiş bireylerde minor fasyal dismorfik bulgular saptanmıştır. Lapertura ve ark. (68), MRX 87 ailesinde de etkilenmiş 5 erkek bireyde değişen derecelerde MR saptamış ve aile içinde MR nun değişen derecelerde farklılık gösterebileceğini ifade etmişlerdir. Stepp ve ark. (69) birbirinden bağımsız 4 ailenin etkilenmiş erkek bireylerinde 24 bç mutasyonu saptamışlar ve MRX düşünülen ailelerde bu mutasyonun direkt olarak taranabileceğini belirtmişlerdir. Bienvenu ve ark. (70) MRX 54 ailesinin yaşları 14-60 arasında değişen etkilenmiş erkek bireylerinde, *ARX* geninde ekzon 1 de yanlış anlamlı bir mutasyon bulmuşlardır. MR diğer ailelerde olduğu gibi farklı derecelerde olmakla birlikte; hafif fasyal dismorfik bulgular, iki olguda epilepsi ve bir olguda da agresif davranış bildirmişlerdir. Kleefstra ve ark. (71) benzer özelliği olan MRX 76 ailesini tanımlamıştır.

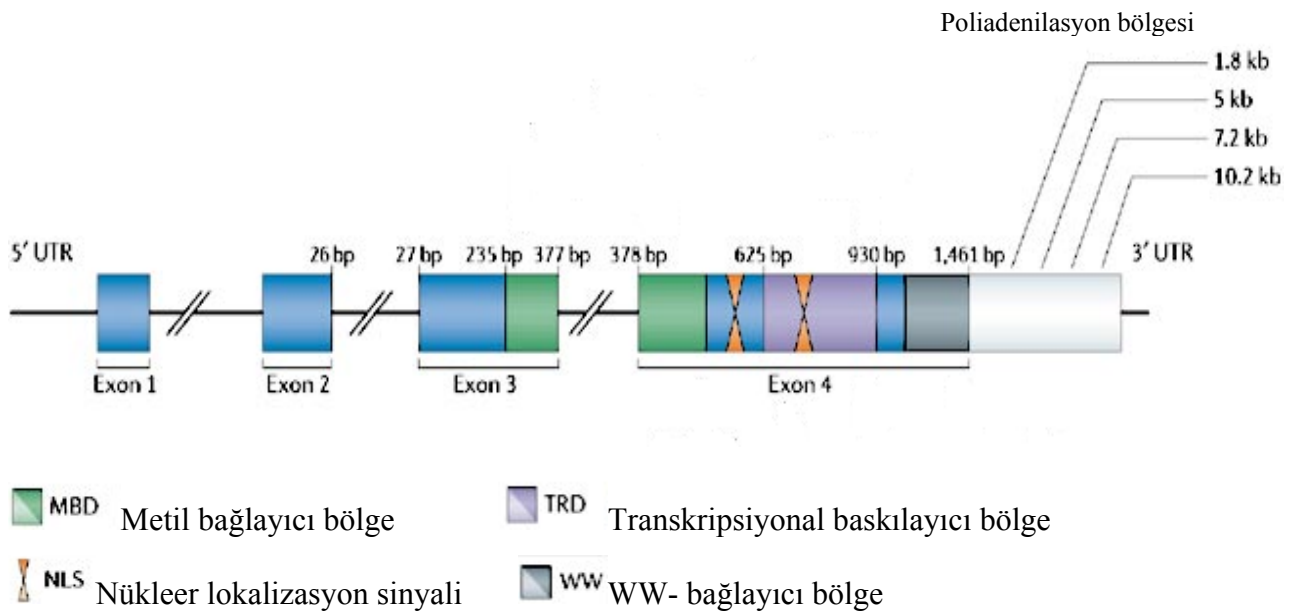
Tablo 2-7: *ARX* geni MRX spektrumu (OMIM # 300419)

Stepp ve ark.	MRX 29, 32, 33, 38	2.Ekzon, 24 bç duplikasyon
Hamel ve ark.	MRX 43	2.Ekzon, 24 bç duplikasyon
Bienvenu ve ark.	MRX 54	1.Ekzon, (98 C>T)
Kleefstra ve ark.	MRX 76	2.Ekzon, 24 bç duplikasyon
Lapertura ve ark.	MRX 87	2.Ekzon, 24 bç duplikasyon

2.5. MECP2 geni

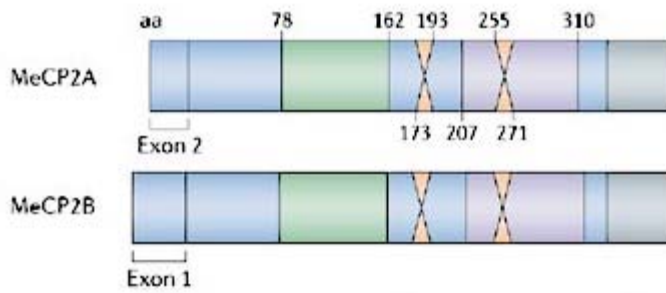
MECP2 (metil-CpG bağlayıcı protein) geni Xq28 bölgesinde yer alan 4 ekzonlu bir gendir (Şekil 2-7). Lewis ve ark. (72) fare beyni cDNA kütüphanesinden, *MECP2* proteinini tanımlamış ve klonlamışlardır. Protein 492-amino asitlik bir polipeptid zincirinden oluşmakta olup 53 kD molekül ağırlığındadır. Kimyasal olarak bazik yapıdaki amino asitlerden oluşmaktadır. Fonksiyonel açıdan, fosforilasyon bölgeleri bakımından zengindir. İmmünoflorasan boyama sonuçları, kromozomlarla beraber *MECP2* protein dağılımı metil-CpG dağılımı ile paralel olduğunu göstermiştir. Nan ve ark. (73) fare *Mecp2* genini klonlamışlar ve metil-CpG-binding domainini (MBD) tanımlamışlardır. MBD, 85 amino asit uzunluğunda olup, simetrik bir biçimde bir yada daha fazla metil CpG içeren DNA ya bağlanabilmektedir. Farede, *Mecp2* nin % 40 ı genomik DNA nın 5-metilsitozin içeren perisentromerik heterokromatin bölgelerinde yoğunlaşmaktadır. D'esposito ve ark. (74), fare *Mecp2* probunu kullanarak insan iskelet kası cDNA kütüphanesinden, *Mecp2* nin, 486 amino asitlik insan homologunu izole etmişler ve proteinlerin, % 93 benzerlik gösterdiğini saptamışlardır. Bu proteinin MBD domainlerinin ise % 100 benzerlik gösterdiğini belirlemişlerdir. Northern blot analizleri ile incelenen tüm dokularda, en yüksek ekspresyonun kalp ve iskelet kasında olduğunu, transkript boyutunun ise 1.8 kb olduğunu saptanmışlardır (74).

Şekil 2-7: *MECP2* genini yapısı, ekzon intron bölgeleri ile domainleri, Bienvenu (75)'dan



MECP2 transkriptinden, alternatif kırılma yolu ile MeCP2A (486 aa) ve MeCP2B (498 aa) olmak üzere iki ana izoform oluşmaktadır (Şekil 2-8). MeCP2A ve MeCP2B izoformları genin 1 ve 2. ekzonların farklı kırılması sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla N-terminal allerinde farklılık göstermektedir (76). MECP2B transkripti *MECP2* nin ekzon 1 ini kullanırken, ekzon 2 yi atlamakta, ekzon 3 ve 4 ün tamamını kullanmaktadır. MECP2B fetal ve erişkin beyni ile beynin tüm alt bölgeleri dahil tüm dokularda eksprese olmaktadır. Erişkin insan beyninde, MECP2B ekspresyonu MECP2A dan 10 kat daha fazladır. Ekzon 4 ün büyük bir bölümü nadir olan uzun (8.5-kb) 3'UTR i kodlamaktadır; buradaki farklı poliadenilasyon bölgeleri farklı şekillerde eksprese olan çeşitli büyüklüklerdeki transkriptler ile sonuçlanmakta ancak hepsi aynı büyüklükte protein kodlamaktadır. mRNA'nın stabilitesi, regülasyonu ve fonksiyonel önemi henüz iyi anlaşılamamıştır (77, 78). Fakat en azından farelerde, yaşa özgün gereksinimlere cevap olarak sentezlenen *MECP2* ekspresyonunun, 3'UTR'nin potansiyel doku spesifik fonksiyonu ile gerçekleştirildiği gösterilmiştir (79). C-terminal domainin *forkhead* domain içeren nöronal-spesifik transkripsiyon faktörü ile benzerlik göstermesi proteinin ek olarak daha kompleks olası nöronal-spesifik fonksiyonları olabileceğini düşündürmektedir (80). C-terminal bölgesi ayrıca, *MECP2* nin nükleozom çekirdeği ile etkileşiminde rol oynayan, evrimsel olarak korunmuş polihistidin ve poliprolin bölgeleri içermektedir (81).

Şekil 2-8: *MECP2* nin iki farklı transkripti, Bienvenu (75) den

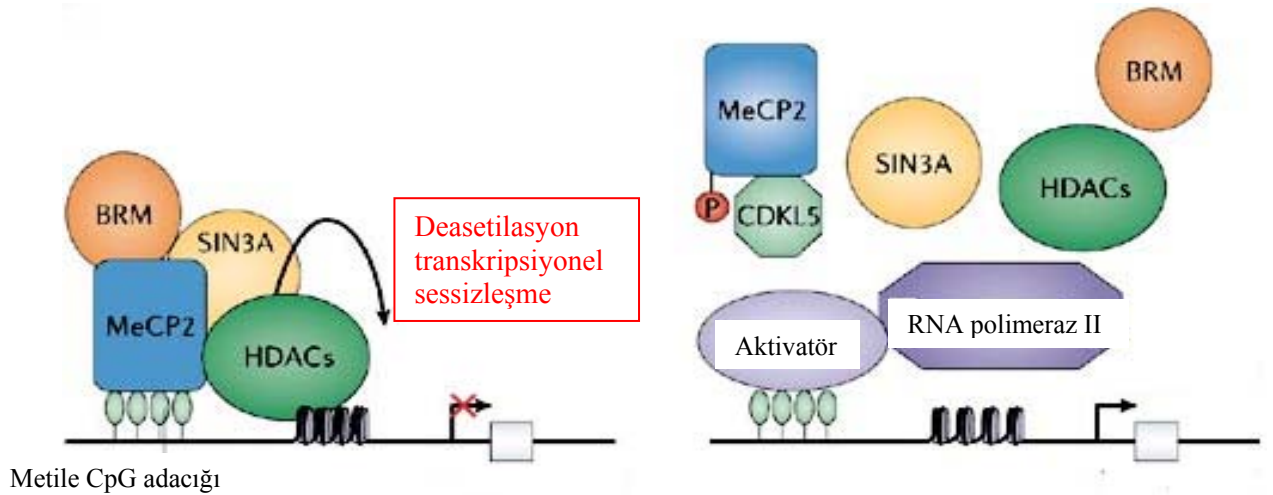


MeCP2 proteini, DNA'daki metillenmiş CpG dizilerine bağlanarak, kromatinin yoğunlaşmasına ve ekspresyonu sessizleştiren komplekslerin bölgeye girmesine yol açmaktadır (72). MeCP2, hedef genlerin (örneğin BDNF [brain-derived neurotrophic factor]) transkripsiyonunu promotör bölgelerinde yer alan metillenmiş CpG adalarına bağlanarak baskılamaktadır. MeCP2 metillenmiş DNA'ya bağlanmakta ve aralarında SIN3A (transkripsiyon ko-represörü), BRM (SWI/SNF-ilişkili kromatin yeniden

düzenleyici protein) ve histon deasetilazlar (histone deacetylase; HDAC)'ın da bulunduğu kromatin yeniden düzenleyici kompleksleri toplamaktadır. Bu kompleksler histon deasetilasyonu aracılığı ile kromatinin kondensasyonuna neden olmakta ve promotör bölgelerine transkripsiyondan sorumlu komplekslerin bağlanmasını engellemektedir (Şekil 2-9). İn vitro koşullarda MeCP2 nin DNA metilasyonu olmaksızın da kromatin kondensasyonunu sağlayabildiği ve gen ekspresyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir. MeCP2 nin metillenmemiş DNA ya bağlı olduğu bölgelerde kromatinin kondense olduğu ancak MeCP2 nin düşük oranda bağlı olduğu ya da hiç olmadığı DNA bölgelerinde kondensasyonun azaldığı ve böylelikle gen ekspresyonunun gerçekleşebildiği bildirilmektedir (Şekil 2-9).

Şekil 2-9: MeCP2 fonksiyonu. (A) Promoter bölgesi metilenmiş olup MeCP2 ye bağlanmış bulunan genlerin ekspresyonları sessiz kalmaktadır. MeCP2 bağlandığı bölgede kromatini yoğunlaştırarak transkripsiyon için gerekli yapıların yaklaşmasına engel olur. MeCP2 bağlı olmadığı zaman ise histon deasetilazlar bölgeye yaklaşamaz. Bu durumda, asetillenmiş DNA ve kromatinin açık yapısı, transkripsiyon sistemlerinin bölgeye girmesine ve transkripsiyonun gerçekleşmesine olanak verir. (B) MeCP2, DNA metillenmesinden bağımsız olarak da gen ekspresyonunu kapatabilir. Bu durum in vitro olarak gösterilebilmiştir. Bienvenu'dan (75)

A



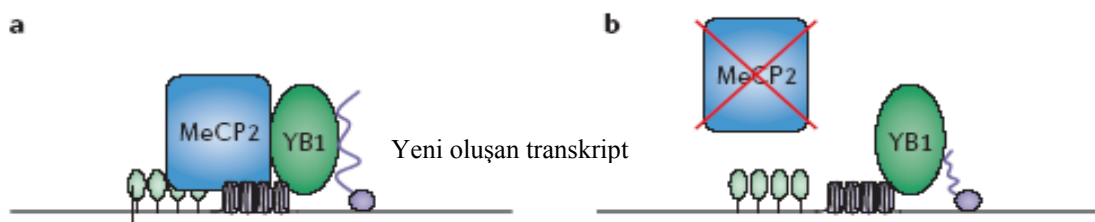
B.



MeCP2 den yoksun hücrelerde *UBE3A* nın mRNA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum *UBE3A* ekspresyonunun MeCP2 tarafından düzenlendiğini göstermektedir. MeCP2 ve dolayısıyla *UBE3A* ekspresyonundaki azalmalar biallelik *UBE3A* anti-sense RNA üretimi, kromatin yapısındaki değişimler ile PWS/AS imprinting merkezinde yer alan H3K4 (histon3 ve lizin4) ün artmış asetilasyon ve metilasyonu, H2K9 un azalmış metilasyonu ile korelasyon göstermektedir. Bu durumun MeCP2 nin diğer kromatine bağlanan proteinler ile birlikte PWS/AS bölgesindeki imprinted DNA-metilasyon işaretlerinin değerlendirilmesinde işlev gördüğünü göstermektedir. MeCP2 nin kromatin çengeli (loop) oluşturarak da gen ekspresyonu ve maternal imprinting'i düzenleyebileceği öne sürülmektedir. MeCP2 nin imprintinge uğramış *DLX5* ve *DLX6* genlerinin yakınlardaki belli DNA dizilerine bağlanarak, 11 Kb lık bir kromatin çengeli oluşturduğu belirtilmektedir. Böylece, *DLX5* ve *DLX6* genleri, suskun ve metillenmiş kromatin çengeli içinde bir araya gelerek, ekspresyonları susturulmuş olmaktadır. MeCP2 ekspresyonunun az olduğu nöronlarda ise kromatin çengelleri aktif konumda kalmaktadır. Bu nedenle, MeCP2 den yoksun nöronlarda, *DLX5* ve *DLX6* nın ekspresyonları baskılanmış değildir ve bu genler aşırı düzeyde eksprese olmaktadır (75).

MeCP2, alternatif kırılma bölgelerinin belirlenmesini de içinde olduğu mRNA işlenmesi sürecinin çok sayıda adımını kontrol eden mesajcı ribonükleoprotein partiküllerinin temel bileşenlerinden biri olan YB1 (Y-box protein 1) ile etkileşmektedir (Şekil 2-10). MeCP2 den yoksun nöronlarda ham transkriptlerin kırılması değişmekte ve yanlış kırılmış transkriptler üretilmektedir (75).

Şekil 2-10: Alternatif kırılmanın MeCP2 tarafından düzenlenmesi, Bienvenu'dan (75)



2.5.1. *MECP2* Gen Mutasyonları ve Fenotipik Spektrumu

MECP2 geni mutasyonları ile ilişkili hastalıkların iyi tanımlanmış olanları; klasik Rett sendromu, varyant veya atipik Rett sendromu, dişilerde hafif öğrenme güçlüğü, erkeklerde neonatal ensefalopati/mental retardasyon ve XLMR, Angelman sendromu, *MECP2* gen duplikasyon sendromu ve otizmdir.

Bugüne kadar *MECP2* geninde 270 in üzerinde mutasyon bildirilmiştir. En yaygın olan sekiz mutasyon, yanlış anlamlı ve anlamsız nokta mutasyonları olup, tüm mutasyonların %50'sini oluşturmaktadır. MeCP2 proteinin C-terminal bölgesindeki küçük delesyonlar ise tüm patojenik mutasyonların %7'sini oluşturmaktadır (82). Mutasyonlar genin tümüne yayılmış durumdadır. Ancak, yanlış anlamlı mutasyonlar büyük çoğunlukla 5' TBD (transkripsiyon baskılama domaini) ve MBD (metil bağlanan domain) domaininde kümelenmiştir. Anlamsız ve çerçeve kayması mutasyonları ise daha çok MBD domaininin ötesinde küme oluşturmaktadır. Daha önce mutasyon taşımadığı düşünülen bazı etkilenmiş dişi bireylerde bir ya da birkaç ekzonun kaybı ile ilişkili büyük delesyonlar tanımlanmıştır. Bu ekzonik delesyon mutasyonları klasik Rett sendromu mutasyonlarının % 36 sını, Atipik Rett sendromunun ise % 3 ünü oluşturduğu bildirilmiştir (83, 84, 85, 86, 87, 88, 89).

2.5.1.1. Rett sendromu (OMIM # 312750)

Rett sendromu ilk olarak 1965 yılında Andreas Rett (90) tarafından tanımlanmıştır. Rett sendromu prevalansı 1:8000 dir (91). Araştırmalar, *MECP2* (92) ve *CDKL5* (sikline bağlı kinaz benzeri protein 5) (93) genlerine ait mutasyonların hastalıktan sorumlu olduğunu göstermiştir. Klasik Rett sendromu'nun klinik özellikleri; postnatal 6-18 aylık normal nöromotor gelişim sürecini takiben, dil ve motor becerilerde gerileme, gelişimde duraklamayla başlayan ve Rett sendromu'nun anahtar bulgusu olan, amaçlı el kullanımının kaybı ve bunun yerine tekrarlayıcı stereotipik hareketlerin başlamasıdır. Klasik Rett sendromlu olguların retrospektif incelenmesi ile yenidoğan döneminde hafif hipotoni ve emme problemlerinin olduğu anlaşılmıştır (94). Ayrıca baş büyüme hızının postnatal üçüncü ayı gibi erken bir dönemde yavaşlayabileceğine dikkat

çekilmiştir. Subkortikal düzenleyici sistemler, beyin sapı, bazal önbeyin çekirdekleri ve bazal gangliyonların fonksiyon bozuklukları, ileri çocukluk döneminde oluşan anormal korteks gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. 18-24 üncü aylarda çılgık şeklinde ağlama nöbetleri, otistik davranışlar, panik-atak benzeri durumlar, epizodik apne/hiperapne, kasılmalar, yürüme ataksisi, tremor ve edinsel mikrosefali gibi bulguların geliştiği gözlenmiştir. Rett sendromlu kızların %50 sinde generalize tonik-klonik ve parsiyel kompleks tipte kasılmaların ortaya çıktığı bildirilmektedir. Giderek durağanlaşan tabloda, yaş ilerledikçe distoni, el-ayak deformiteleri olduğu gözlenmektedir. Rett sendromunda nörolojik sisteme ait semptomlar dışında başka organ sistemlerine ait patolojik bulguların da gözlemlendiği bildirilmektedir (Tablo 2-8) (95, 96).

Tablo 2-8: Rett Sendromu Klinik Gelişim Aşamaları-Yüksel ve ark (97), Hagberg (96)'den değiştirilerek

I. Duraklama evresi (6-18 ay arası)	-Gelişimin durması -Göz kontağının bozulması ve iletişim kaybı -Oyun ilgisinin azalması -Baş büyüme hızının yavaşlaması
II. Hızlı yıkım evresi (1-4 yaş arası)	-Gelişimin bozulması -Amaçlı el kullanımının kaybı -Stereotipik el hareketlerinin gelişimi -Yürüyüş ataksisi ve apraksi -Düzensiz solunum-hiperventilasyon -Kasılma nöbetleri, otistik özellikler
III.Yalancı durağan evre (2-10 yaş arası)	-Mental retardasyon -Otistik özelliklerin azalması -Belirgin yürüyüş ataksisi ve apraksi -Kaba motor disfonksiyon -Kasılma nöbetleri
IV.Geç motor bozulma evresi (5-25 yaş arası)	-Hareket azalması -Spastisite, skolyoz -Duygusal iletişimin düzelmesi -Kaşeksi ve gelişme geriliği -Dalma nöbetleri, boş bakışlar

Atipik Rett sendromu, klasik Rett sendromu klinik özelliklerini tam olarak göstermez ve Rett sendromu tanılı olguların yaklaşık % 25 ini oluşturur (95,97). Atipik Rett sendromu klasik tipe göre daha hafif bir klinik tabloya sahiptir. Özellikle motor fonksiyon bozuklukları daha hafiftir.

Hagberg (98), atipik Rett sendromunu 5 tipe ayırmıştır. Erken başlangıçlı epilepsili tip (6 aylıktan önce), yenidoğan döneminde semptomların görüldüğü erken tip (hipotoni ve infantil spazm olan konjenital tip); ilerleyici gelişim geriliği ile giden tip; uzamış hafif tip ve konuşmanın bozulmadığı varyant tip. Aşağıdaki tabloda Rett sendromu ve atipik formunun farkları gösterilmektedir (Tablo 2-9).

Tablo 2-9: Rett Sendromu Tanı Kriterleri-Yüksel ve ark (97), Hagberg den (96) değiştirilerek

	Gerekli kriterler	Destekleyici kriterler	Dışlayıcı kriterler
Klasik Rett sendromu	Normal prenatal ve perinatal özgeçmiş İlk 6 ayda normal psikomotor gelişim Doğumda normal baş büyüklüğü Postnatal baş büyüme hızında yavaşlama 0,5-2,5 yaşları arasında amaçlı el becerilerinin kaybı Stereotipik el hareketleri Sosyal çekilme, iletişim disfonksiyonu, edinsel konuşma kaybı, kognitif fonksiyonlarda bozulma, lokomasyonda bozulma	Uyanıkken solunum problemleri Diş gıcırdatma Erken çocukluk döneminde uyku problemleri Kas erimesi ve distoninin eşlik ettiği anormal kas tonusu Periferik vazomotor bozukluklar Progressif skolyoz veya kifoz Gelişim geriliği Hipotropik küçük ve soğuk el/ayak	Organomegali veya başka depo hastalığı bulgusu Retinopati, katarakt, veya optik atrofi Perinatal veya postnatal beyin hasarı hikayesi Tanımlanmış kalıtsal metabolizma hastalığı veya nörodejeneratif hastalık Ağır enfeksiyon veya kafa travmasına bağlı edinsel nörolojik hastalık
Atipik Rett sendromu	6 temel kriterden en az 3'ü 11 destekleyici kriterden en az 5'i Temel kriterler El becerilerinin kaybı ya da azalması Konuşmanın kaybı ya da azalması El stereotipisi İletişim becerilerinin kaybı ya da azalması Erken çocukluk döneminden itibaren baş büyümesinde yavaşlama Etkileşimin düzelmesinin ardından gerileme	Solunum düzensizlikleri Hava yutma veya karında şişkinlik Diş gıcırdatma Anormal hareketler Skolyoz veya kifoz Alt ekstremité amyotrofisi Genellikle hipotropik soğuk ve soluk ayaklar Uyku düzensizlikleri, gece çılgılık nöbetleri Durdurulamaz kahkaha veya bağırma nöbetleri Ağrı duyarlılığında azalma Yoğun göz teması ve/veya göz dalması	

2.5.1.2. Angelman Sendromu Fenotipi

Angelman sendromu, mental retardasyon, ağır konuşma bozukluğu, yürüyüş ataksisi, ekstremitelerde tremor ve uygunsuz mutluluk davranışı ile karakterizedir. Mikrosefali ve epilepsi yaygındır. Gelişim geriliği ilk 6 ayda belirginleşir ve kliniğin oturması 1 yaşına kadar sürer. Angelman sendromundan sorumlu gen *UBE3A* geni, 15q11.2-q13 lokusundadır. Maternal delesyon, uniparental dizomi (paternal), imprinting ve *UBE3A* geni mutasyonları etiyolojide rol oynar Parental spesifik imprint DNA metilasyonu ile olguların % 78 ine tanı konulabilir. Metilasyon testi ile tanı konulamayan olgularda, *UBE3A* geni dizilenmesi ile yaklaşık % 10 hastada tanı konabilir (99). Watson ve ark. (100), klinik olarak Angelman sendromu tanısı almış 15q11-q13 ile ilişkilendirilemeyen 47 olgunun (25 dişi ve 22 erkek) beşinde (4 dişi ve 1 erkek) *MECP2* geninde mutasyon saptamışlardır. Bu olguların klinik izleminde 3 olguda Rett sendromu bulguları belirginleşirken, 2 olguda Angelman kliniği değişmemiştir.

2.5.1.3. Şizofreni ve Otizm (OMIM # 300496)

Carney ve ark. (101, 102), 69 otizm tanılı dişi olgunun ikisinde *MECP2* geninde birbirinden farklı *de novo* mutasyonlar bildirmişlerdir. Bu form, X e bağlı Otizm-3 olarak tanımlanmıştır.

Cohen ve ark. (103), dil gelişim geriliği, ve psikoz başlangıcı olan 12 yaşında bir erkek olguda *MECP2* geninde mutasyon saptamışlardır.

2.5.1.4. Erkek olgularda *MECP2* Gen Mutasyonları ve İlişkili Sendromlar

Rett sendromu, X e bağlı dominant geçişli olduğundan kızlarda görülmesine ve erkeklerde lethal olmasına karşın 47,XXY karyotipine sahip (104, 105, 106) ve postzigotik mozaicism sonucu yaşayan erkek olgularda da tanımlanmıştır (107, 108). Ailevi ve sporadik olguların yer aldığı 2697 etkilenmiş erkekte yapılmış *MECP2* geni mutasyon taramasında, 46 olguda mutasyon saptanmıştır (109). Bu heterojen grup içinde saptanan mutasyonlar iki grupta toplanmaktadır: 34 ü kesin patojen olanlar

(anlamsız mutasyon, çerçeve kaymaları ve Rett sendromlu birkaç kız hastada görülen diğer mutasyonlar) ve her biri birer ailede saptanan 12 sınıflandırılmayan mutasyondur. Bu çalışmada mental retarde erkek hastalarda, *MECP2* mutasyonu sıklığı % 1.3 ve % 1.7 arasında olduğu bildirilmiştir.

MECP2 geninde patojen olmayan birçok nükleotid değişiklikleri de tanımlanmıştır. Bu gendeki *de novo* mutasyonların sıklığı oldukça fazla olmakla birlikte, aynı aile içerisinde hem etkilenmiş hem de etkilenmemiş bireylerde farklı polimorfizmler bulunmuştur (110). *MECP2* mutasyonu için taranan ve Frajil-X in dışlandığı 185 mental retarde erkek hastada mutasyon sıklığı % 2.1 (n:4) olarak belirlenmiştir (111). Saptanan bu yüksek oran, benzer homojen olgu gruplarında *MECP2* geninin taranmasına yol açmıştır. Ardışık çalışmalarda mutasyon saptanma oranı çok daha düşük bulunmuştur; 829 hastada yapılan *MECP2* taramasında hastalığa neden olan tek bir mutasyon (% 0.1) saptanmıştır (112, 113). Nonspesifik mental retarde erkek 658 olguda yapılan bir diğer çalışmada 2 olguda *MECP2* geninde mutasyon (0.3%) saptanabilmiştir (114, 115, 116, 116, 117,118).

a. Neonatal Ağır Ensefalopati (OMIM # 300673)

Ağır neonatal ensefalopati, mikrosefali, amaçsız hareketler, ağır epilepsi ve belirgin solunum bozukluğu (santral hipoventilasyon ve respiratuvar yetmezlik) ile karakterize bu sendromu taşıyan olgularda da *MECP2* gen mutasyonu bildirilmiştir. Klinik seyir metabolik-dejeneratif bir paterne benzemektedir (119, 120, 121, 122, 123, 124). Genellikle bu olguların prognozu 2 yaşından önce ölümle sonuçlanmaktadır (115, 125).

b. Mental Retardasyon, Psikoz, Piramidal bulgular ve Makroorşidizm; PPMX veya MRXS 13 (OMIM # 300055)

Bu sendrom ilk kez Lindsay ve ark. (126) tarafından 3 kuşak bir ailede orta mental retardasyon, manik-depresif psikoz, piramidal bulgular, parkinsonizm ve makroorşidizm olan erkek bireylerde tanımlanmıştır. Gendrot ve ark. (127) 4 kuşaklık bir ailede, hafiften ağır mental retardasyona kadar varan değişik düzeylerde etkilenmiş 11 erkek olgu tanımlamıştır. Olguların üçünde büyük kulak, skolyoz/kifoz olmakla beraber, etkilenmiş bireylerde otizm benzeri davranış bozuklukları, sözel becerilerde

bozukluk, artikulasyon bozukluğu ve stereotipik davranış paterni gözlenmiştir. Winnepeenninckx ve ark. (128) aralarında akrabalık olan 5 etkilenmiş erkek olguda mental retardasyon, tremor, duygu-durum değişiklikleri, otistik özellikler ve hiperkinetik davranış özelliği bildirmiştir. Moog ve ark. (129) 21 yaşındaki bir erkek olguda ağır mental retardasyon, spastik tetrapleji, distoni, apraksi ve nörojenik skolyoz tanımlamıştır.

c. MECP2 Duplikasyon Sendromu (Lub's XLMR sendromu) (OMIM # 300260)

MECP2 gen duplikasyonu sınırlı sayıda erkek olguda tanımlanmıştır (130, 131, 132, 133, 134). *MECP2* geninde tanımlanmış bu duplikasyonlar 0.3-2.3 Mb büyüklüğünde olup, olguların hepsinin annelerinde taşıyıcılık belirlenmiştir. Ağır/çok ağır MR, erken başlangıçlı hipotoni ve yavaş motor gelişim ile özellikle alt ekstremitelerde ilerleyici olan spastisite bu sendromun nörosempomatik bulguları arasındadır. Olguların % 75 inde, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve % 50 sinde epilepsi bildirilmiştir. Ayrıca, brakisefali, midfasyal hipoplazi, belirgin kulaklar ve düzburun kemeri gibi hafif dismorfik özellikler de gözlenir. Baş çevresi gelişimi genellikle normaldir. Olguların % 70 inden fazlasında ağır konuşma bozukluğu bulunmaktadır. Yürüme de ağır etkilenmekle beraber, olguların % 25 i desteksiz yürüyemez. Olgularda sürünme şeklinde ve/veya ataksik yürüme olduğu tanımlanmıştır. Epilepsi genellikle genaralize tonik-klonik tarzdadır, nadiren absans ve atonik epilepsi de bildirilmiştir. Korpus kallozum agenezisi, otistik bulgular, anksiyete ve stereotipik el hareketleri de eşlik eden bulgular arasında olabilir.

Taşıyıcı kızlar asemptomatikler ve rastgele olmayan X inaktivasyonu ve dengesiz X-otozom translokasyonları olan dişilerde erkeklere benzer şekilde ağır gelişim geriliği bildirilmiştir (135, 136).

Tablo 2-10: Erkek hastalarda *MECP2* geninde bulunan mutasyonlar, Villard (109) dan (2007)

Mutasyonlar	Mutasyon Bölgesi	RS	<i>De novo</i>	Etkilenmiş XY akraba	Etkilenmiş XX akraba	Anne XKİ	Yorum
Yanlış anlamlı Mutasyonlar							
R133C	MBD	92	-	Yok	RTT/MR	85:15	Annede ılımlı MR
S134C	MBD	12	-	Yok	Atipik RTT	98:2	

E137G	MBD	0	-	MR	Yok	Random	SV
A140V	MBD	0	-	Şiddetli MR	Hafif MR	Random	SV
A140V	MBD	0	-	Şiddetli MR	Yok	Random	SV
A140V	MBD	0	-	PPM-X	Hafif MR	Random	SV
F157I	MBD	0	+				SV
T158M	MBD	191	-	ŞNE	RTT	99:1	SV
	MBD	191	+				SV
R167W		0	-	İlımlı MR	Yok	Random	SV
P225L	TRD	0	+				
P322S		0	-	Yok	MR	Random	Annede hafif MR
R344W		0	MD	MD	MD	MD	SV
P450L		0	-	Yok	MR	MD	Annede hafif MR
K417M		0	-	Yok	Yok	Random	SV
R453Q		0	MD	MD	MD	MD	SV
Çerçeve içi Delesyon							
P387del80		0	-	Hafif MR	Yok	100:0	
Çerçeve kayması ve anlamsız mutasyonlar							
G163fs		1	-		RTT	MD	
G252fs	TRD	3	-	Yok	RTT		Germline mozaikizm
G269fs	TRD	9	-	Yok	RTT	Random	Annede hafif MR
	TRD	9	+				
	TRD	9	+				
R270fs	TRD	3	+				
G273fs	TRD	0	+				
L386fs		7	-	Yok	Yok	95:5	
Q406X		0	-	Şiddetli MR	Yok	Random	Taşıyıcıda hafif MR
E472fs		0	+				
Büyük Duplikasyon							
430 kb		0	-	Yok	Yok	90:10	AVPR2'den FLNA'ya kadar duplikasyon
0.4-0.8 Mb		0	-	Şiddetli MR	Yok	>85:15	4 duplikasyon
0.4-0.8 Mb		0	-	Şiddetli MR	Yok	>90:10	6 duplikasyon
0.2-2.2 Mb		0	-	Yok	Yok	Random	6 duplikasyon, 1 triplikasyon
Anormal							

Karyotip							
Y141X/XXY	MBD	6	+				
T158M/XXY	MBD	191	+				%76 XXY
E455X/XX		1	+				Heterozigot erkek
Somatik Mozaizm							
P56fs		0	+				
R133H	MBD	3	+				
T158M	MBD	191	+				%25 mutant hücre
R270X	TRD	146	+				%40 mutant hücre

2.5.2. *MECP2* Gen Mutasyonlarının Genotip-Fenotip İlişkisi

Mutasyon tipinin fenotip üzerindeki etkisini incelemek için öncelikle *MECP2* geninin fonksiyonunun tam olarak aydınlatılması gerekmektedir (137).

Amir ve ark. (138) trunkasyon mutasyonları ile solunum sistemini ilgilendiren bulgular (örn. Sık enfeksiyon) arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Skolyoz bulgusu ise yanlış anlamlı mutasyonlar ile ilişkili görünmektedir. Diğer bulgular (başlangıç yaşı, mortalite, nöbetler ve somatik büyüme geriliği) ile bu mutasyon tipleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Cheadle ve ark. (139), yanlış anlamlı mutasyon taşıyan bireylerde hastalığın klinik bulgularının, trunkasyon mutasyonu taşıyan bireylere oranla daha hafif olduğunu, ayrıca geç trunkasyon mutasyonlarında da erken trunkasyon mutasyonunlarına göre daha hafif bir fenotip görüldüğünü bildirmişlerdir. Ancak, aynı mutasyona sahip fakat farklı fenotipte birçok hastaya da dikkat çeken Cheadle ve ark. (139) ile Huppke ve ark. (140), bu durumu, *MECP2* geni dışındaki başka faktörlerin de sorumlu olabileceği tezi ile açıklamışlardır. İleri sürülen faktörlerden biri X-kromozom inaktivasyon (XCI) paternidir. Mutasyonu taşıyan X kromozomunun (XCI) rastgele olmayan, mutasyonlu X kromozomunun daha fazla inaktivasyona uğraması, dişilerin hafif fenotip göstermesine veya bulgu vermemesine neden olabilmektedir (139, 141).

Mental retarde erkeklerde saptanan farklı *MECP2* mutasyonları, tipik dişi Rett sendromunda gözlenmeyen yanlış anlamlı veya geç trunkasyon mutasyonlarıdır. A140V gibi yanlış anlamlı mutasyonların bazıları proteini tamamen etkilemez. Bu mutasyon,

erkeklerde mental retardasyona neden olurken dişilerde hafif bilişsel bozukluklara neden olabilmektedir (142, 143, 144).

Weaving ve ark. (145) mutasyonların tipine ve bulunduğu yere (örneğin fonksiyonel bölgede yanlış anlamlı bir mutasyon olması gibi) göre ve rastgele olmayan X-kromozom inaktivasyon (XCI) varlığına göre hastalığın klinik bulgularının kısmen ön görülebileceğini belirtmişlerdir.

Leonard ve ark (146) c.397C>T (p.R133C) mutasyonunu taşıyan bireylerin en hafif fenotipi gösterdiğini bildirmiş ve in vitro fonksiyonel çalışmalarda p.R133C nin DNA bağlanmasını bozmadığını göstermişlerdir.

2.6. MENTAL RETARDE BİREYE TANISAL YAKLAŞIM ve DEĞERLENDİRME

Etiyopatogenezdeki çeşitlilik, farklı birçok klinik bulgunun ile birlikte görülebilmesi gibi nedenlerle MR nin değerlendirmesi multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi anamnez MR etiyolojisini aydınlatmada çok önemlidir. Özellikle aileden olgunun antenal izlemi, doğum öyküsü, mental- motor gelişimi, büyüme-gelişmesi, geçirdiğı hastalıklar ve aldığı tedaviler, okul başarısı, sosyal çevre ile etkileşimi, iletişimi ve genel davranışları, akrabalık ve ailede benzer olgu varlığı ile ailesel hastalıklar hakkında bilgi edinilmelidir. Olgunun genel muayene, büyüme değerlerine bakıldıktan sonra (baş çevresi, boy, kilo), nörolojik ve klinik genetik değerlendirmesi yapılmalıdır (32-147)

2.6.1. Nörolojik Değerlendirme

Oryantasyon, kooperasyon, çevresi ile iletişim, göz teması ve hareketleri, işitme, konuşma, yürüme, kas gücü, tonusu ve koordinasyonu, derin tendon refleksleri, kranial sinir muayenesi, primitif refleksler ve ataksi, distoni, ateatoz ve kendine zarar verme gibi anormal hareketlerin varlığı gibi genel değerlendirilmesi yapılır (17).

Olgunun dil, ince ve kaba motor, adaptif hareketler, dikkat süresi, kısa ve uzun hafıza, davranış gibi kognitif (bilişsel), verbal (sözel) ve psikolojik özelliklerin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi için, yaygın olarak Denver Developmental Screening Test-II, kullanılmaktadır. Capute Scales, Slosson Intelligence Test, Vineland Adaptive Behavior Scales, Bayley Scales of Infant Development, Stanford-Binet Intelligence

Scale, Wechsler Intelligence Scale for Children-III, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised test gibi çeşitli testler de MR nin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (17). Frankenburg ve Dodds (148) tarafından geliştirilmiş olan Denver Gelişimsel Tarama Testi (Denver Developmental Screening Test-II) okul öncesi değerlendirme (0-6 yaş) için uygulanması kolay ve başarılı olup 50 den fazla ülkede standartize edilmiştir. Bu test ile, kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor değerlendirilir. Test belli aralıklarla tekrar edilerek olgunun gelişimi izlenmelidir.

2.6.2. Klinik Genetik Değerlendirme

MR li bireylerin genetik konsültasyonu genelde diğer klinik birimlerin değerlendirme sonuçlarının toplandığı kapsamlı bir değerlendirmedir. Olgunun dismorfik, cilt, saç, tırnak özelliklerinden major organ sistemlerine kadar var olan pozitif bulguları birleştirilerek tanı konulmaya çalışılır. Aile ağacı, aile öyküsü, benzer olgu veya diğer ailesel hastalıklar hakkında bilgi alınır. Yapılmış laboratuvar testleri ve varsa diğer konsültasyonlar değerlendirilerek gerekirse yeni testler ve konsültasyonlar istenir (23).

2.6.3. Etiyolojiye Yönelik Tanısal Testler

Klinik değerlendirmeler sonucunda olgudan olguya yapılması gerekli olan testler değişmekle beraber MR li olgularda etiyojinin aydınlatılmasına yönelik genel olarak gerekli testler aşağıdaki gibi sıralanır (17, 123, 147);

- Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (miyelinizasyon, migrasyon, heterotopi, anormal madde birikimi, kranial sinir çekirdekleri, yapısal anomaliler vs.)
- Beyin Tomografisi (kalsifikasyon, kranyum kemik yapıların değerlendirilmesi vs.)
- İskelet grafisi (kemik yapı malformasyonları, punktat kalsifikasyon, dizostoz)

- Metabolik testler (serum amonyak, üre, laktik asid, tiroid hormonları, kreatin kinaz, plazma amino asid, idrar organik asit, idrar mukopolisakkarit, plazma uzun zincirli yağ asitleri, plazma 7-dehidrokolesterol)
- EKO (kardiak anomaliler)
- Batın USG (renal anomali, hepatomegali, diğer iç organ anomalileri)
- Odyolojik testler (İşitmenin değerlendirilmesi)
- Göz (VEP-ERG, kırılma kusurları, katarakt, korneal bulanıklık, retinal muayene)
- EEG
- Kromozom analizi, FISH, MLPA, Array-CGH, DNA mutasyon analizi

Mental retarde olguların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin etkinliği ve tanıya katkılarının araştırıldığı pek çok çalışmada dismorfolojik değerlendirmenin önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (149). Van Karnabeek ve arkadaşları (149) 2005 yılında, MR olgularının değerlendirildiği yayınları derlemişler ve dismorfolojik değerlendirmenin olguların % 39-81 inde tanısal katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir (Tablo 2-11). Dismorfolojik yaklaşımın, bildirilen yayınlardaki tanımlamalarda tam bir standartizasyonda olmaması nedeniyle, tanıya katkısı geniş bir aralıkta yer almaktadır. Sonuç olarak dismorfolojik bulgular, iyi bir anamnez ve fizik/ nörolojik muayene ile kombine edildiğinde önemli tanısal katkı sağlanabilmektedir (147).

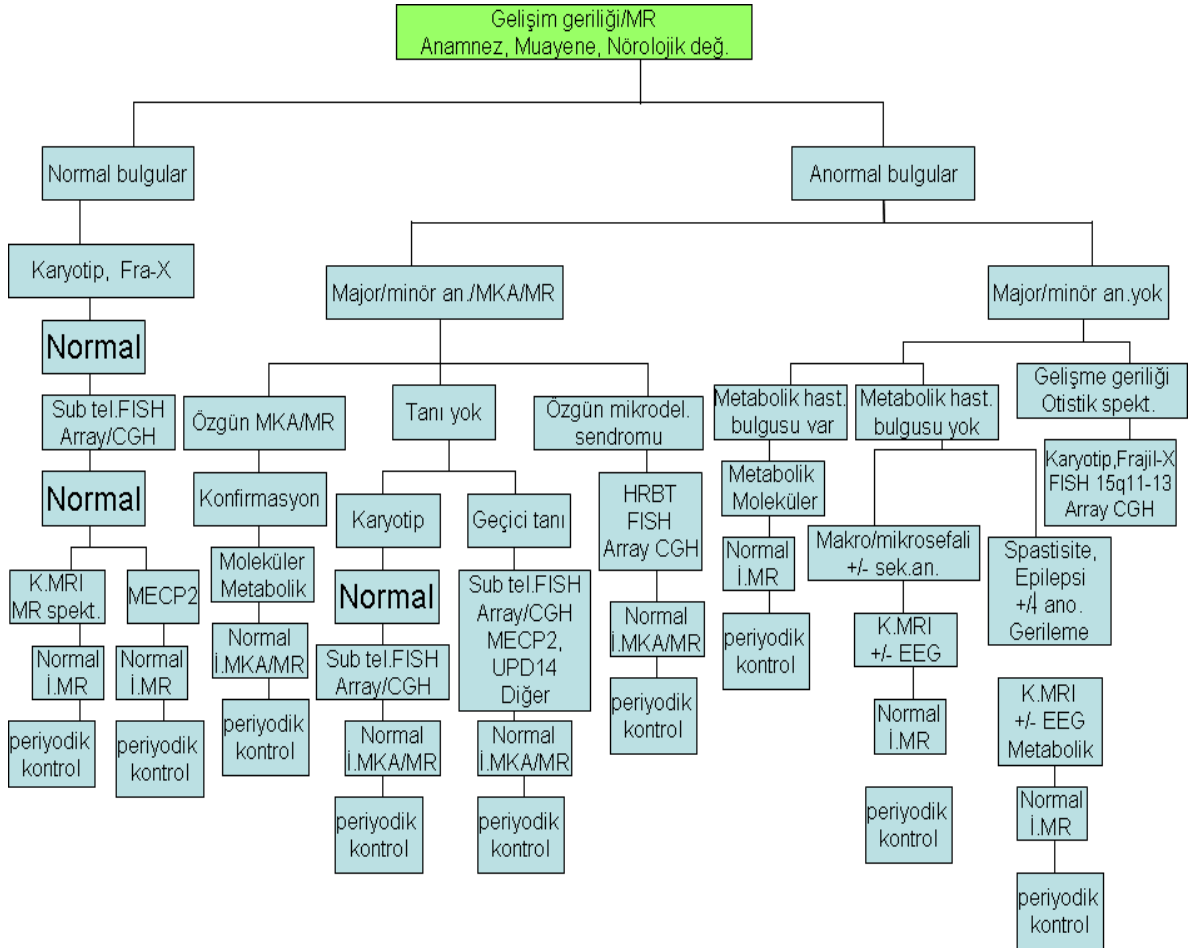
Tablo 2-11: Mental Retardasyon Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Tanısal Değeri -van Karnabeek (149)'den

Konvensiyonel Sitogenetik	% 9.5
Subtelomerik FISH	% 4.4
Frajl-X Sendromu	% 2
Metabolik Testler	% 1
Nörolojik Muayene	% 43

Görüntüleme yöntemleri (Nörogörüntüleme)	% 30
Dismorfolojik değerlendirme	% 39-81

MR etiolojisinin çok geniş olması ve buna bağlı olarak yapılacak laboratuvar testlerinin çok çeşitli ve fazla olması nedeniyle, MR olgularında tanıya giderken zaman kazanmak ve gereksiz testlerin yapılmasını önlemek için tanı akış şemaları oluşturulmuştur (Şekil 2-11 ve şekil 2-12).

Şekil 2-11: Mental Retardasyon Tanısında Akış Şeması, Battaglia ve Carey (147)'den (2003)

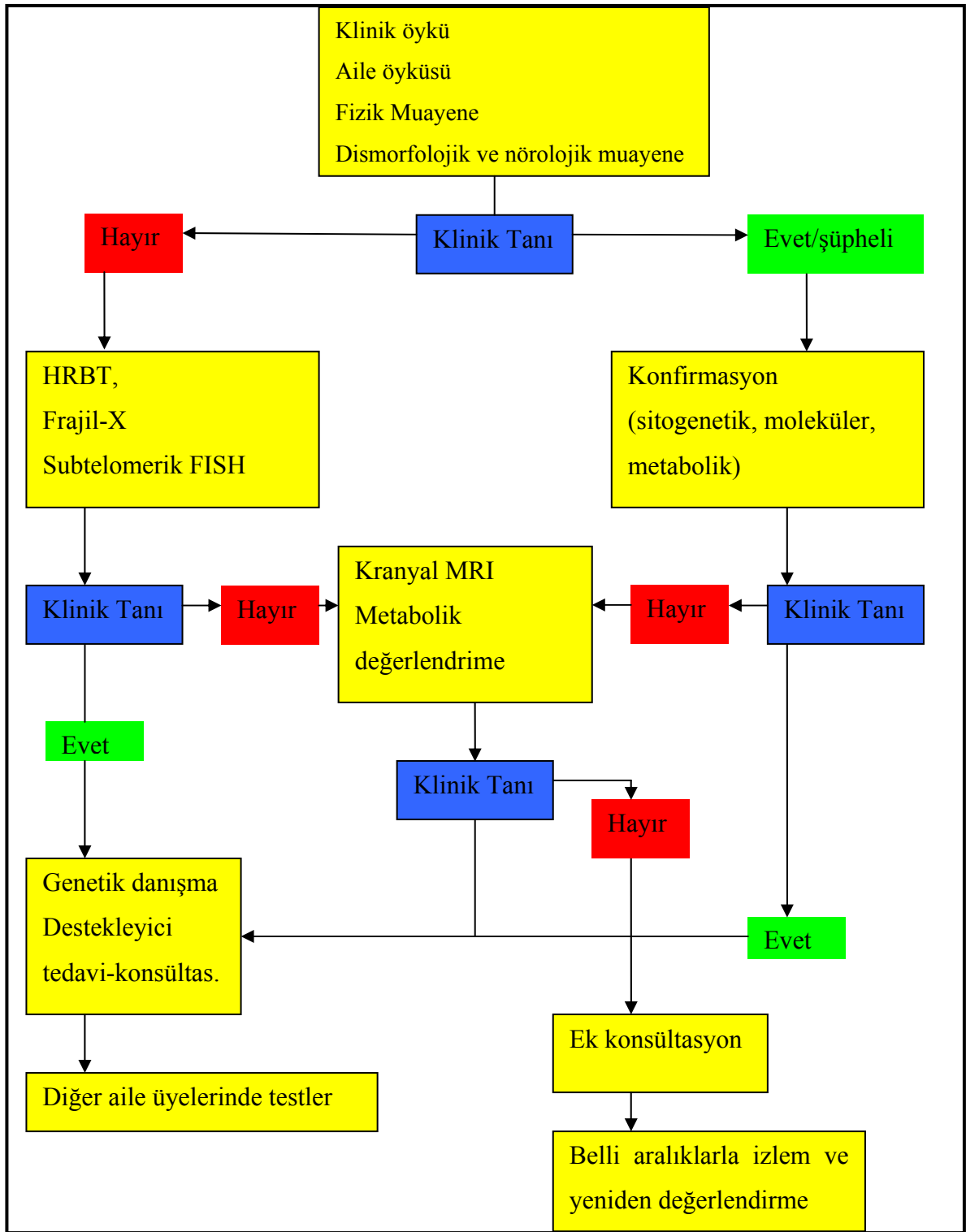


Moeschler ve ark.(32),(2006), gelişim geriliği ve MR li olgularda klinik genetik yaklaşım (Tablo 2-12), tanısal testler ve bu testlerin uygulama sistematığını belirtmişlerdir (Şekil 2-12).

Tablo 2-12: Gelişim geriliği ve MR’li olgularda Klinik Genetik Değerlendirme, Moeschler’den (32)

1. Klinik öykü
2. Aile öyküsü
3. Fizik Muayene
4. Dismorfolojik ve nörolojik muayene
5. Sitogenetik
6. Subtelomerik FISH
7. Frajil-X
8. Moleküler testler
9. Metabolik testler
10. Kranyal MRI

Şekil 2-12: Gelişim geriliği ve MR’li olgularda Klinik Genetik Değerlendirme Akış Şeması, Moeschler (32) den



Olguların öyküsünde ve/veya muayenede gözlenen davranış şekilleri tanısal yaklaşımda ipuçları verebilir (150). Bazı sendromik olgularda sendromlara ait belirgin

bu davranış tipleri klinisyene fizik/dismorfolojik değerlendirme ile birlikte tanı kolaylığı sağlayabilir (Tablo 2-13).

Tablo 2-13: Bazı MR ye neden olan sendromlarda önemli davranış fenotipleri, Poplawski (150) den

Davranış şekli	Sendromlar
Otistik özellikler	Angelman, Rett, Frajil-X, Tuberoskleroz, Kabuki, tedavisiz PKU, Adenilosuksinat liyaz eksikliği
Anksiyete	Rett, Williams
Kendine zarar verme	Lesch-Nyhan, Smith Magenis, tedavisiz PKU
Hiperaktivite	Williams, Smith Magenis, MPS tip III
Hiperfaji	Prader-Willi
Streotipik hareketler	Rett, Smith Magenis, CDG-IIa
Uyku bozukluğu	Williams, Smith Magenis, MPS tip III
Psikoz	Di George
Kokteyl davranış kişiliği	Williams

MR'li olguya etiyolojik tanı yaklaşımın temelini ayrıntılı anamnez oluşturmaktadır. Özellikle motor/mental gelişiminin sorgulanması ve aile öyküsü (en az 3 kuşaklı aile ağacının çizilmesi, ailede benzer bireylerin varlığı, annenin olguya olan gebeliğinin izlemi ve postnatal öykü) önemlidir (32). Anamnez, fizik/nörolojik muayene ve dismorfolojik değerlendirme etiyolojinin belirlenmesinde yaklaşık % 80 katkı sağlamaktadır (147). Kontrollü bir çalışmada 50 MR li olgunun % 42 sinde 3 ve daha fazla minor dismorfik bulgu saptanmış ve dismorfizmin anormal nörolojik gelişimin habercisi olabileceği belirtilmiştir (151). Van Karneebek ve ark. 281 olguluk başka bir çalışmada 150 olgunun MR etiyolojisi aydınlatılmış ve bu olguların üçte birinde tanı sadece hikâye ve muayeneye dayanarak konmuştur. Diğer üçte birinde hikaye ve muayene tanı için önemli ip uçları vermiş, sonrasında da ek çalışmalar ve laboratuvar tetkikleri sadece kalan üçte birinde tanıya götürebilmiştir (152). Benzer bir çalışmada Shevell ve ark., yaygın gelişimsel bozukluğu olan 44 olguda etiyolojiyi saptamış ve 15 inde (%38,6) tanıyı sadece hikaye ve fizik muayene ile koymuşlardır (153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve DNA izolasyonları

Çalışma grubunu, 1997-2008 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalında incelenen, mental retardasyonlu 14 erkek indeks olgu ile ailesi (Grup 1; M-9, M-14, M-59, M-97, M-111, M-115, M-118, M-119, M-126, M-127, M-144, M-145, M-149, M-150) ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında İzole West sendromu tanısı almış 12 erkek olgu ile ailesi (Grup 2; M-133, M-134, M-135, M-136, M-137, M-138, M-139, M-140, M-141, M-142, M-147, M-151) oluşturdu.

Non sendromik XLMR (MRX) olarak değerlendirilen 14 olguluk birinci grubu; klinik, metabolik, görüntüleme teknikleri ve diğer tanısal testlerle ile herhangi bir sendrom tanısı almayan, kromozom anomalisi ve subtelomerik bölge düzensizlikleri ve *FMRI* geni tekrar dizi artışları açısından yapılan testlerde normal sonuç alınan erkek olgular oluşturdu. İkinci grubumuza izole West sendromu tanılı 12 erkek olguda da karyotip analizi ile kromozom anomalileri ve *FMRI* geni tekrar dizi artışları dışlandı.

XLMR grubunda, akraba evliliği nedeniyle otozomal resesif kalıtımı düşündüren olgularda (M-9, M-59, M-97, M-118) nonsendromik otozomal resesif mental retardasyona neden olan genler (*PRSS12*, *CC2D1A*, *CEREBRON*, *GRIK2*, *TUSC3*) homozigotluk haritalaması ve bağlantılı bulunanlarda dizi analizi ile dışlandı (TÜBİTAK, proje no: 105S468).

Grup 1 den etkilenmiş 31, etkilenmemiş kardeş, anne ve baba toplam 52 aile bireyinden; grup 2 den ise etkilenmiş 12 ve etkilenmemiş ebeveynler 24 olmak üzere toplam 39 bireyden K₃EDTA lı tüplere 2ml periferik kan örneği toplandı. 1 ml kandan, MagNA Pure Large Volume kitleri kullanılarak MagNA Pure Compact kapalı DNA izolasyon cihazında DNA izolasyonları gerçekleştirildi (Roche, Elips). İzole edilen DNA sıvılarının yoğunluğu ve kalitesi, 2 µl izolat kullanılarak, Nano Drop 1000 cihazında ölçüldü (DETAE, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı-İstanbul).

ARX ve *MECP2* gen dizi analizi, her bir ailenin etkilenmiş tek bir olgusunda (26 olgu) gerçekleştirildi. *ARX* geninde mutasyon saptanan bir ailede (M-115) tüm aile bireyleri ilgili ekzon için tarandı.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya no: 2008/1809). Çalışmaya katılan olguların aileleri bilgilendirilmiş onam formlarını imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul etti (Onam Formu örneği ek 1 de).

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik değerlendirme

Olgular anamnez, fizik muayene, eşlik eden dismorfik özellikler, nöromotor gelişimleri, aile ağaçları ve tanı testleri ile değerlendirildi.

3.2.2. Moleküler İncelemeler

3.2.2.1. Primerlerin Tasarlanması

ARX (RefSeqGene No.: NG_008281.1) ve *MECP2* (RefSeqGene No.: NG_007107.1) genlerinin tüm ekzonlarını kapsayan derin intronik primerler tasarlandı. Primerler tasarlanırken, seçilen oligonükleotidlerin herhangi bir SNP üzerine gelmemesine, tekrarlayan diziler üzerinde bulunmamasına, ileri geri oligonükleotidlerin bağlanma ısılarının birbirleri ile aynı ya da en fazla $\pm 2^{\circ}\text{C}$ farklı olmasına, içerdiği AT ve CG nükleotidlerinin olduğunca eşit dağılımlı olmasına, 16-24 nükleotid içermesine ve gen bölgesi için özgün olmasına özen gösterildi. Primerlerin tasarımında, “UCSC Genome Browser” (www.genome.ucsc.edu), “ENSEMBL Genome Browser” (<http://www.ensembl.org>) ve “NCBI Home Page” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) sitelerinden yararlanıldı. Özgünlük, USCS Genome Browser’den “in silico PCR” interaktif sistemi ile test edildi.

3.2.2.2. Dizileme Öncesi Genlerin Ekzon Bölgelerinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması

PCR reaksiyonu, termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200), toplam 50 µl'lik son hacimde, 200 ng genomik DNA, (NH₄)₂SO₄ içeren 1x PCR tamponu, 2 mM MgCl₂, bölgenin CG zenginliğine bağlı olarak % 0-5-10 konsantrasyonlarında DMSO (Sigma), 200 µM dNTP, 300-800 µM ileri ve geri primerler ve 0.125 U Taq polimeraz enzimi (MBI Fermentas) kullanılarak yapıldı. Her bir PCR reaksiyonunda, template yerine aynı hacimde dH₂O nun kullanıldığı bağımsız bir adet negatif kontrol kullanıldı. İlk denatürasyon 10 dk 95 °C'de, bağlanma 30 saniye T_m +/- 2°C'deki ısılarda, iki ısı kademesinde, uzatma 70°C'de 0.45-1.5 dk olarak, birinci kademe 10 döngü ikinci kademe 40 döngü olarak gerçekleştirildi. Son uzatma 70°C'de 10 dakikada yapıldı.

Amplifikasyon sonrası PZR örneklerinden 5 er µl alınarak, 123 bç lik merdiven markörü (Sigma) paralelinde 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren % 1.2 lik agaroz (Sigma) jelde, 1x TBE tamponunda, 90 V da, 20-25 dk. yürütülerek boyutlarına göre ayrıldı. Elde edilen bantlar ultraviyole (Omes, Fotodyne, ABD) ışık altında görüntülenerek fotoğrafları kayıt edildi.

3.2.2.3. Saflaştırma

PZR ürünleri ticari kit kullanılarak, firma protokolüne uygun bir şekilde saflaştırıldı (Medek-Genemark PCR Clean-Up Kit). Saflaştırılan örneklerin bant yoğunluğu ve spesifikliği % 1.2 lik agaroz jelde yürütülerek belirlendi.

3.2.2.4. DNA Dizi Analizi

Saflaştırılan PZR örnekleri, ABI 3730 XL otomatik kapiler DNA dizileyicisinde (Applied Biosystems, Macrogen Inc., Seul, Kore), hizmet alımı olarak bir dış laboratuarda gerçekleştirildi. Dizileme sonuçları Chromas Lite (www.technelysium.com.au/chromas.html) programında, ve NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool; www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) programları kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Dizi analizi sonucunda saptanan değişimlerin tanımlanmış SNP olup olmadıkları “NCBI Entrez SNP” (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP) ve “ENSEMBL GeneSNPView” (<http://www.ensembl.org/genesnpview>) veri tabanları kullanılarak değerlendirildi.

3.2.2.5. Poliakrilamid Jel elektroforezi ve Gümüş Boyama ile Görüntüleme

Çoğaltılan PCR ürünleri, ayarlanabilir vertikal elektroforez cihazında, % 8 lik 120 ml, tam üreli poliakrilamid jel karışımı [Üre (MW 60.06), akrilamid (MW 71.08) , bis-akrilamid (FW 54.17), 5xTBE (1M Tris base 0.45 M, borik asit 0.45 M, EDTA 0.01 M, dH₂O), % 10 APS, TEMED ve dH₂O)] kullanılarak, ön yürütme süresinden (400 voltta 30 dakika) hemen sonra yürütüldü. PCR ürünleri akrilamid jelin kuyucuklarına yüklenmeden önce, ön yürütme yapılan akrilamid jelin sıcaklığının denatürant etkisini gösterebilmesi için 50-55 °C ye ulaşması sağlandı. 20 µl'lik PCR ürününün üzerine 2:3 oranında olacak şekilde formamid eklendi. 98 °C'de 30 dk denatüre edilen PCR ürünü formamid karışımlarından 8'er µl alınarak jelin kuyucuklarına yüklendi. PCR ürünleri 400 Voltta yaklaşık 17-18 saat yürütüldü. Jeller yürütüldükten sonra 10 dk fiksasyon solüsyonunda (% 10 etanol, % 0.5 asetik asit) fikse edildi. Daha sonra, 30 dk, % 0.1 AgNO₃ (Sigma) çözeltisi ile boyandı. Son olarak % 1.5 NaOH (Sigma), % 0.4 formaldehit (Sigma), % 0.01 NaBH₄ (Sigma) solüsyonunda bantlar jel üzerinde belirene kadar bekletildi. Jel üzerindeki bantlar değerlendirilerek elde edilen bantlar ultraviyole (Omes, Fotodyne, ABD) ışık altında görüntülenerek fotoğrafları kayıt edildi.

Tablo 3-1: *ARX* ve *MECP2* genlerinin amplifikasyonu için kullanılan ileri-geri primerler, amplifiye ettikleri ekzonlar ve bant boyları

Gen	Ekzon	İleri primer (5'→3')	Geri primer (5'→3')	Band bç
<i>ARX</i>	1	CTGGCGAGAGCCAATCA	CTCCTTCCTTCCTCTCCA	608
	2-1	ACGCCTGGGCCTAGGCACTG	CTCGGTGCCGGTGCCACCAC	584
	2-2	CAGGTGAGCATCAGCCGCA	GAGTCCAGGAGCCAAGCGT	693
	3	CTATATCTGGTAATGTGCTTCGT	CTGATCCTGCTTCTCTTGGT	391
	4	GCTCCTATTCACTGCTCATTT	GTGTAACCCTGTTTGACTCCT	613
	5	CGACAAGCGGCGGGAGA	GAAACCTCCCGCTTCCA	676
<i>MECP2</i>	1	CTGCCAATTGACGGCAT	CCAGCCGTGTCGTCCGA	417
	2	GCACTGTGTGTTACGTGCCA	GATGGCCAAACCAGGACA	351
	3	CCAAGCCTGCCTCTGCT	CACCCTGGGCACATACA	517

	4-1	GCA GCC AGG CAG TGT GAC T	GGG CTC TTA CAG GTC TTC AGT	784
	4-2	GAC CCT CAG GCC ATT CCC A	CCT GTC CTG TGA AGC GTC CT	1305

3.2.2.6. MLPA Yöntemi

MLPA (*Multiple Ligation Probe Amplification*) metodu, diziye özgü problemlerin genomik DNA'ya hibridizasyonunu, bunu takiben hibridize problemlerin universal primer kullanılarak çoğaltılmasını ve oluşan PCR ürünlerinin göreceli kantitatif analizini içermektedir.

MLPA tekniğinde genomik DNA solüsyon içerisinde prob setine hibridlenir. Problemler iki parçadan oluşmaktadır ve parçalardan biri floresan işaretlidir. Daha kısa olan sentetik olarak oluşturulan probun ilk parçası iki bölümden oluşmaktadır; 1-üniversal primerin bağlanacağı, primere komplementer dizi (primer dizisi) ve buna bitişik 20-30 bazdan oluşan, hedef genomik DNA'ya komplementer dizi (hibridizasyon dizisi), 2- bir uçta hibridizasyon dizisi, diğer uçta primer dizisi ve ortalarında ise değişken uzunluktaki (19-370 bp) herhangi bir DNA fragmanından oluşmaktadır. Aradaki değişken DNA fragmanı sayesinde farklı büyüklükte problemler elde edilebilmekte ve bu sayede PCR sonrası oluşan ampliconların elektroforetik olarak birbirinden ayırt edilmesi sağlanmaktadır. Probin iki yarısı hedef diziye ardışık olarak bağlanacak şekilde tasarlanmıştır. Böylece hedef DNA ya bağlanan yarı problemler ligaz enzimi ile birleştirilip, iki ucundaki universal primer dizisi sayesinde PCR ile çoğaltılabilen bitişik prob meydana getirebilmektedir. Metodun püf noktası yarı problemlerin tek tek çoğaltılmasındansa hedefe bağlanan biraraya gelen yarı problemlerin bir bütün olarak çoğaltılmasıdır. Böylece hedefe bağlanmayan problemler PCR da çoğalmayacağından, bağlanmayan problemlerden yıkayarak kurtulma aşaması da elimine edilmiştir. Ligaz enzimiyle birleşip çoğaltılan prob sayısı hedef DNA'nın kopya sayısı ile orantılı olacaktır. Herbir MLPA probu farklı büyüklükte tasarlandığından oluşan floresan işaretli PCR ürünleri kapiller elektroforezde yürütüldüklerinde kolayca ayırt edilebilirler. MLPA sonuçlarının analizi, PCR ürünlerinin normal kontrol DNA'larından elde edilen PCR ürünleriyle nicel olarak karşılaştırılması ile yapılır ve bu sayede normalden sapmalar tespit edilebilir. Analizler, kapiller elektroforez sonrası elde edilen

grafiksel sonuçların görsel incelenmesi ile, bu konuda hazırlanmış bilgisayar programları yardımıyla otomatik olarak veya manuel hesap tablosu yapılarak gerçekleştirilebilir. Manuel hesap tablosu için öncelikle analize dahil edilecek pikler seçilir, analize sadece MLPA problara ait pikler dahil edilir ve primer-primer dimerizasyon piki gibi artifakt olarak kabul edilen diğer pikler dahil edilmez. Öncelikle kabul edilen piklerin alan değerleri normalleştirilir. Normalleştirme her bir pik alanının analize dahil edilen tüm pik alanlarının toplamına bölünerek yapılır. Buraya kadar anlatılan pik seçimi ve normalleştirilme işlemleri aynı şekilde referans olarak alınan kontrol DNA'nın PCR sonuçlarına da uygulanır (referans DNA'lar birden fazla olabilir o zaman normalleştirilmiş değerlerin ortalaması alınır). Çok nadir görülen sendromlarda tüm örneklerin normalleştirilmiş pik değerlerinin medyanı hesaplanıp pik alanı bu medyan değerine bölünür. Daha sonra her bir proba ait pik alanı referanstaki karşılığı olan pik alanına bölünür. Diğer bir deyişle X probu için A örneğindeki pik alanı, X probu için Referans B'deki pik alanına bölünür. Elde edilen sonuçlar excel grafiği olarak görüntülenebilir. % 20 den fazla bir farklılık gösteren değerler dikkate alınmalıdır. Delesyon düşünülmesi için referansa göre yaklaşık % 35-55 arasında bir azalma aynı şekilde duplikasyonda ise referansa oranla % 30-55 arası bir artış gözlenmelidir.

Tez projesi dahilinde SALSA MLPA KIT P015MECP2 kiti (Respitek, İstanbul) temin edildi. Kit *MECP2* ve *ARX* geni ile birlikte *NTNG1* (Rett sendrom), *CDKL5* (Rett like sendrom), *SLC6A8* (XLMR, epilepsi), *IDH3G* (periventriküler heterotopi), *LICAM* (X geçişli hidrocefali ve korpus kallozum agenezisi, MASA sendromu), *IRAK1* (sistemik lupus eritematozus), *FLNA* (periventriküler heterotopi ve epilepsi), *GDI* (MRX41,48), *DKCI* (Diskeratozis konjenita), FVIII (Hemofili A), *VAMP7* (bipolar davranış bozukluğu) genlerini de içermektedir.

Analizlerde kit protokolüne uyuldu. Analizin gerçekleşmesinde DNA'nın saflığı önemli olduğundan olgu DNA'ları ön-saflaştırma işleminden geçirildi. Olgu ve kontrol DNA'larından reaksiyon başına en az 300 ng olacak şekilde kullanıldı. PCR ürünlerinden 40 µl alınarak üzerine 40 µl formamid ve 0.4 µl size marker (ILS 600) ilave edilerek MRC-Holland'ın protokolüne uygun olarak denatüre edildikten sonra kapiller elektroforezde (CEQ Genetic Analysis System, Beckman Coulter, İstanbul) MLPA programında yürütüldü. Sonuçlar Coffylaser programında analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. XLMR Olguları

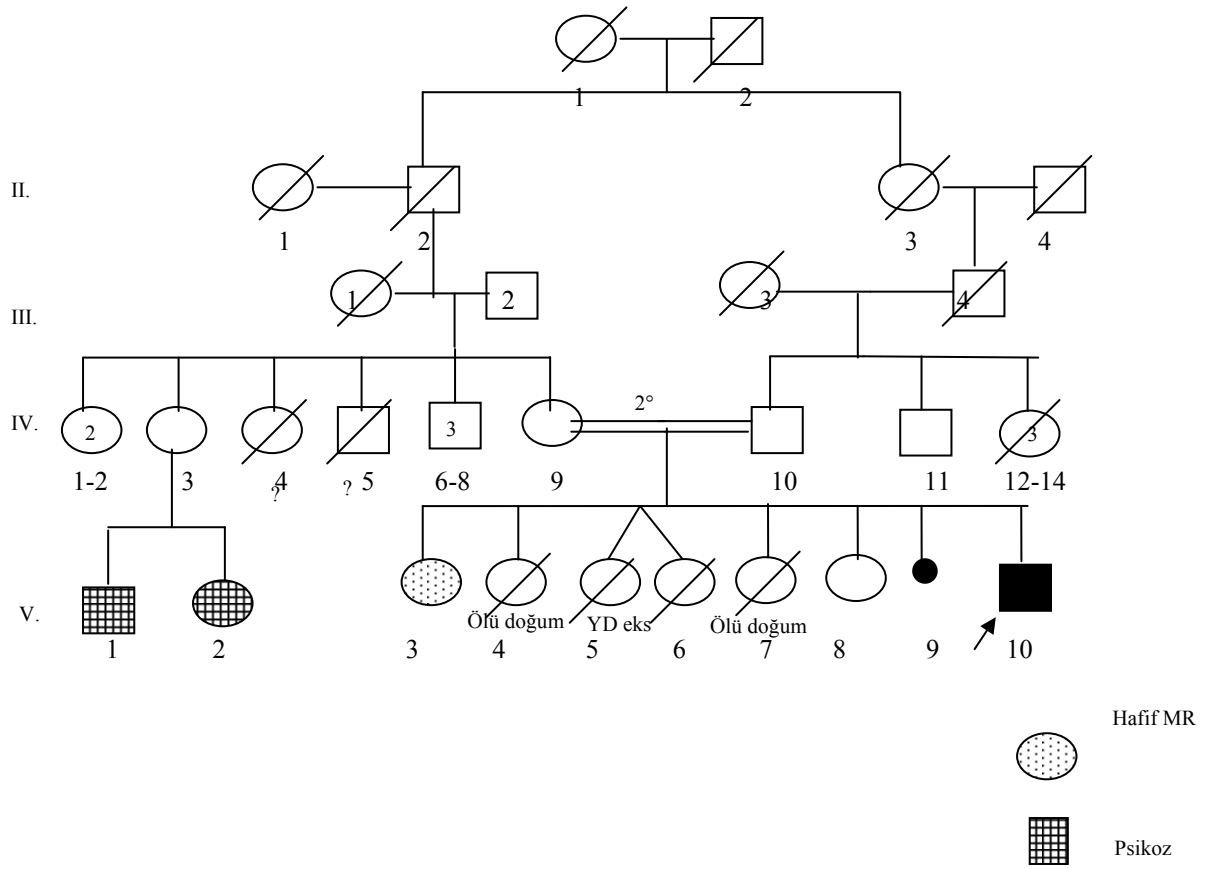
4.1.1.1. M-9 Olgusu

Aralarında ikinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 7. gebelikten olan yaşayan 3. çocukları (G7P7Canlı3), fasyal dismorfizm ve mental retardasyon nedeniyle ilk kez 5 yaşındayken polikliniğimizde değerlendirildi. Öyküde, ailenin ilk kız çocuğunda da hafif mental gerilik ve mikrosefali olduğu bilgisi alındı. Ayrıca, ailenin 6. gebeliğinden olan ikiz kız çocukları, 11 günlükken bilinmeyen bir nedenden kaybedilmiş. Annenin gebelik öyküsünde travmatik nedenler ile ölü doğumla sonlanmış iki kız çocuk mevcut.

Annenin olgumuzla sonlanan gebeliği, 5. aya kadar antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Gebeliğinin son aylarında hipertansiyon öyküsü olduğu öğrenildi. Olgunun postnatal öyküsünde sınırda preterm doğum ve ön fontanel genişliği mevcut.

Olgunun 5 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 107.2 cm (25-50.p), tartısı 17 kg (50.p) ve baş çevresi 51.5 cm (50.p) idi ve geniş alın, hipertelorizm, orta hat hipoplazisi, geniş burun kökü, sol kulak düşük arkaya yerleşimli, heliks belirginliği, kulak loplarında dikey çizgiler ile dar, yüksek damak mevcuttu. 3 tane anlamlı kelime kullanabilen olgunun göz takibi zayıftı ve hiperaktivitesi vardı. Denver testinde; kronolojik yaş: 4 yaş 11/12 ay, Kişisel Sosyal: 3 yaş, kaba motor: 3 yaş 9/12 ay, ince motor: 2 yaş ½ ay, ve Dil: 2 yaş 9/12 ay olarak değerlendirildi. Kranyal tomografisi normaldi.

Şekil 4-1: M-9 olgusunun aile ağacı



4.1.1.2. M-14 olgusu

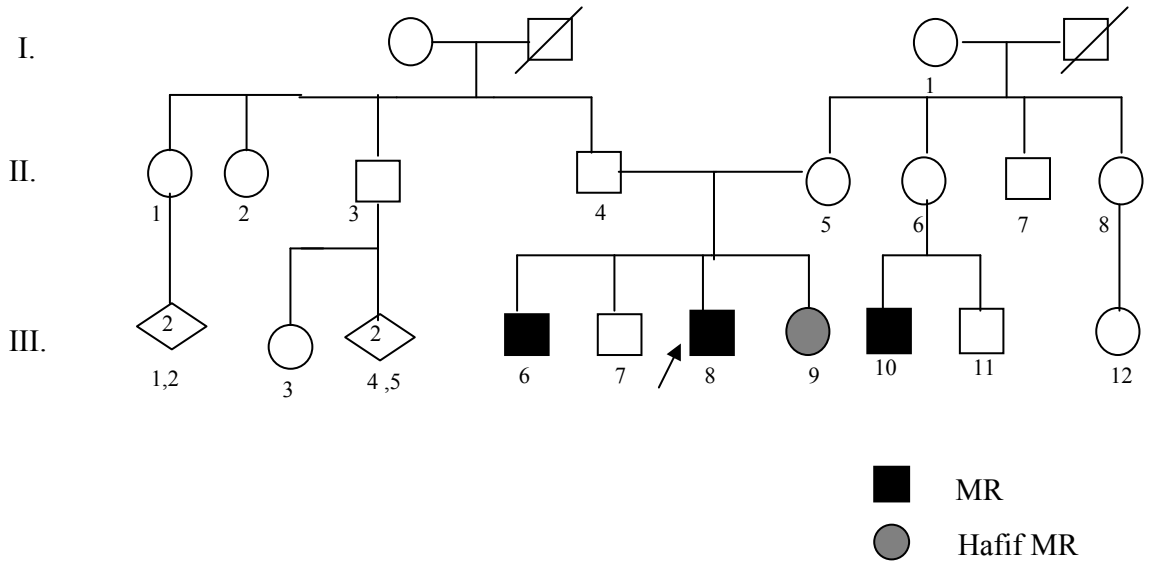
Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 3. gebelikten olan 3. çocukları (G4P4), ilk kez 7 yaş 10/12 aylıkken mental retardasyon, otistik davranış ve ajitasyon nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Ailenin 12 yaşında erkek ve 7 yaşında kız çocuklarında mental retardasyon olduğu öğrenildi. 11 yaşındaki erkek çocukları sağlıklı idi. Annenin kız kardeşinin 8 yaşındaki erkek çocuğunun bir kaç kelime söyleyebildiği öğrenildi.

Annenin gebeliği antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında doğmuş ve postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. Olgu 4 yaşındayken afebril konvülziyon geçirmiş ve halen jenaralize parsiyel epilepsi tanısı ile tedavi görüyor. Olgunun 4 yaşındayken yürüdüğü öğrenildi.

Olgunun 8 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 123 cm (25.p), tartısı 23 kg (25.p) ve baş çevresi 50 cm (3-10.p) idi. Olguda; kulaklar belirgin ve yüksek damak mevcuttu.

Eklemlerde hiperekstansibilite saptandı. Dikkat süresi kısa, konsantrasyonu zayıf, hiperaktif, agresif ve göz teması kurmuyordu. Denver testinde; kronolojik yaş: 5 yaş, Kişisel sosyal: 20 ay, Kaba Motor: 2 yaş 1/2 ay, İnce Motor: 9 ay, ve Dil: 5 ay olarak değerlendirildi. EEG sinde fokal yoğun, jeneralize diken dalga paroksizmaları saptandı. Kranyal MR, DMH taraması, göz dibi ve odyometrisi normaldi.

Şekil 4-2: M-14 Ailesi



4.1.1.3. M-59 Olgusu

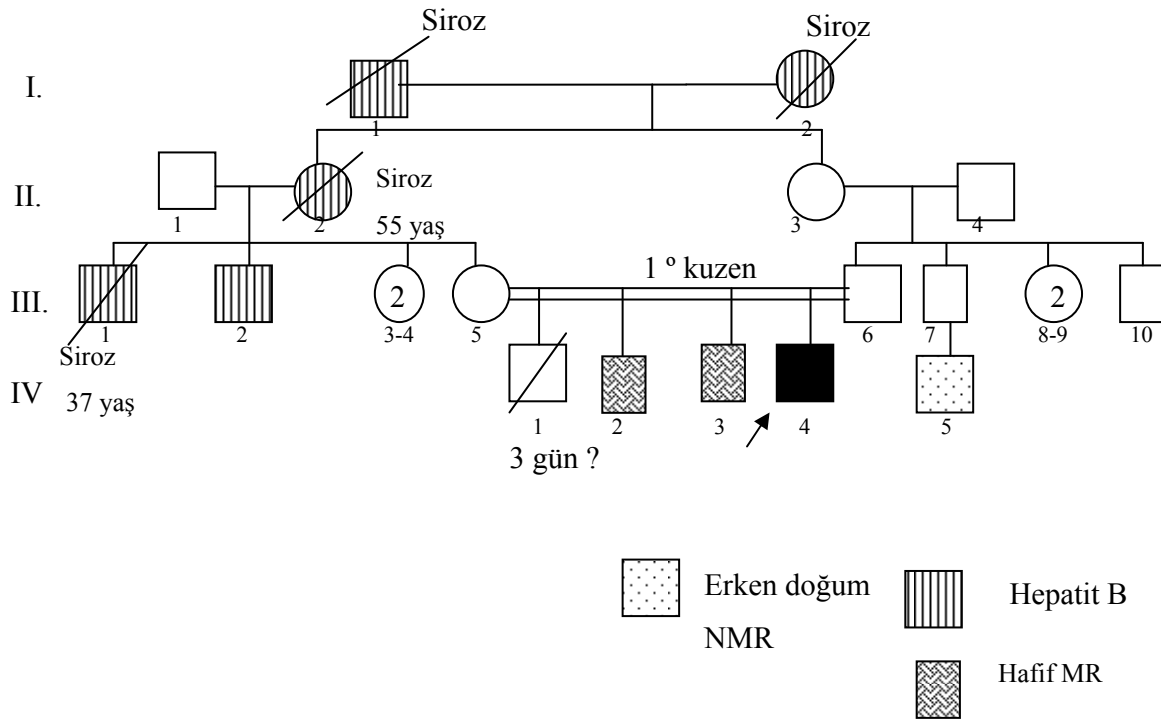
Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 4. gebelikten olan 3. çocukları (G4P4Canlı3), ilk kez 7 yaş 8/12 aylıkken mental retardasyon ve displastik kulakları nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Ailenin 21 yaşında ve 17 yaşında erkek çocuklarının ilkökul mezunu oldukları ve ders başarılarının iyi olmadığı belirtildi. Annenin ilk gebeliğinden olan erkek çocuğu bilinmeyen bir nedenle 3 günlükken eksitus olmuş.

Annenin gebeliği antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında doğmuş ve postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. Olgunun dış

merkezde yapılan zekâ testi 83 olarak değerlendirilmiş. Olgunun ilköğretim 1.sınıfta kaldığı öğrenildi.

Olgunun 7 yaş 8/12 aylıkken yapılan fizik muayenesinde; boyu 138 cm (90.p), tartısı 25 kg (50.p) ve baş çevresi 51.5 cm (25-50.p) idi. Olguda; retromikrognati, kulaklar belirgin, hafif geri yerleşimli ve yüksek damağı mevcuttu. Olguda dikkat eksikliği, konsantrasyon güçlüğü ve içe kapanıklığı mevcuttu. Kranyal BT ve tiroid hormonları normaldi.

Şekil 4-3: M-59 Olgusunun aile ağacı



4.1.1.4. M-97 Olgusu

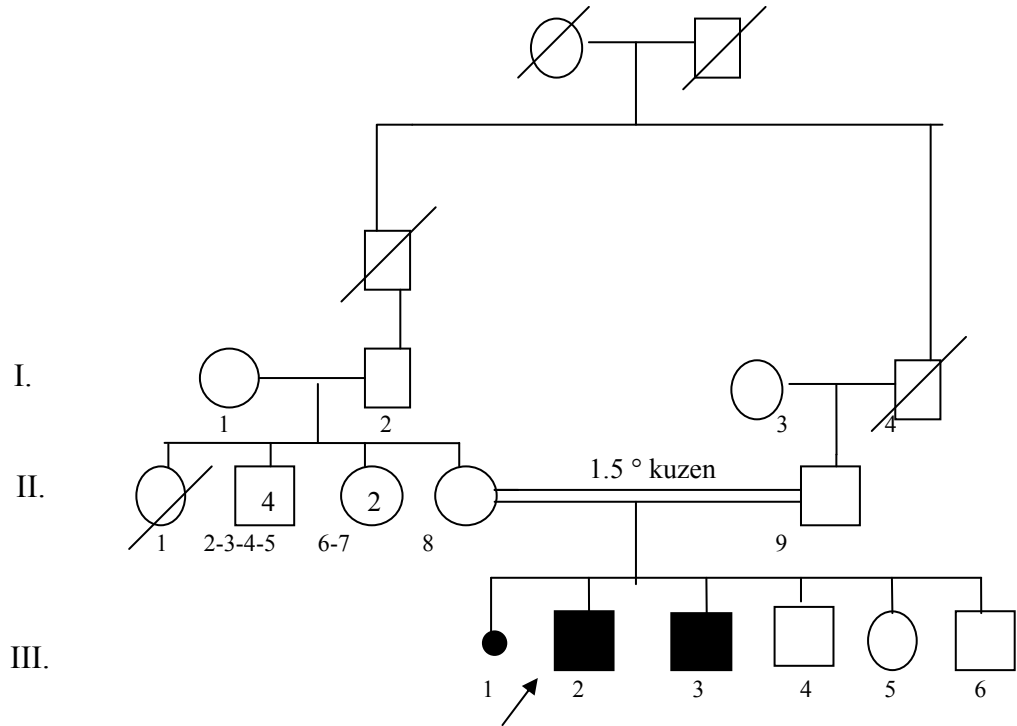
Aralarında bir buçuk derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 2. gebelikten olan ilk çocuğu (G6P5Ab1), ilk kez 17 yaşındayken davranış bozukluğu ve hafif zeka geriliği nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 15 yaşında erkek

kardeşinde benzer özelliklerin olduğu öğrenildi. Olgunun 6.5 ve 1.5 yaşında sağlıklı erkek ve 3.5 yaşında sağlıklı kız kardeşi var. Annenin ilk gebeliği missed abort ile sonlanmış.

Annenin gebeliği sırasında izlenmediği, olgumuzun miadında doğduğu ve postnatal adaptasyon problemi yaşamadığı öğrenildi. İlkokul eğitimi sırasında dikkat eksikliği, hiperaktif davranışlar ve sosyal uyum problemi ile beraber öğrenme güçlüğü olduğu belirtildi. IQ testi olgumuzda 77 ve benzer özellikleri olan erkek kardeşte ise 70 olarak değerlendirilmiş.

Olgunun 17 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 179 cm (50-75.p), tartısı 68 kg (25-50.p) ve baş çevresi 55 cm (50-75.p) idi. Olguda; uzun yüz, sinofri, uzun ve köşeli çene yapısı, sol kulak belirginliği ve kubitüs valgusu mevcuttu. Ajitasyon, hiperaktivite, ağlama, dikkat kısıtlılığı, sallanma, el ısırma gözlemlendi.

Şekil 4-4: M-97 olgusunun aile ağacı



4.1.1.5. M-111 Olgusu

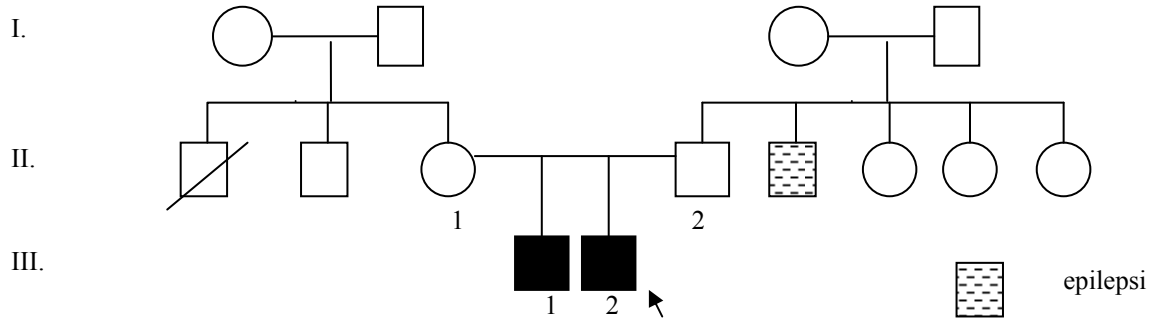
Aralarında akrabalık olmayan (aynı köyden) sağlıklı anne ve babanın 2. gebelikten olan 2. çocukları (G2P2), ilk kez 11 yaş 2/12 aylıkken otizm nedeniyle polikliniğimizde

değerlendirildi. Olgunun 6 yaş 2/12 yaşında erkek kardeşinde de otistik davranışların olduğu öğrenildi.

Annenin gebeliğinin USG ile izlenmediği belirtildi. Olgu miadında, evde ebe yardımıyla doğmuş ve postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. 1.5 yaşında yürümüş ve hiç konuşmamış. Bazen söylenen kelimeleri tekrarlıyormuş. 7-8 yaşlarında şüpheli febril konvülziyon öyküsü mevcut idi.

Olgunun 11 yaş 2/12 aylık fizik muayenesinde; boyu 144 cm (25-50.p), tartısı 37.5 kg (25-50.p) ve baş çevresi 52 cm (25-50.p) idi. Olguda; hiperaktivite, göz kontağı kuramama, el çırpma stereotipisi, anlamlı kelime kuramama gözlemlendi.

Şekil 4-5: M-111 olgusunun aile ağacı



4.1.1.6. M-115 Olgusu

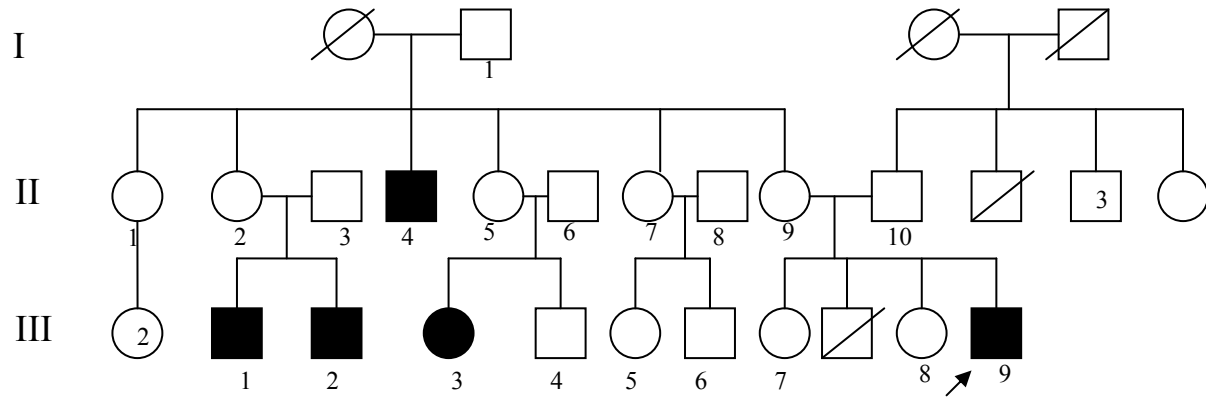
Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 4. gebelikten olan 3. çocukları (G4P4Canlı3), ilk kez 19 yaşında mental retardasyon ve ailede benzer olguların olması nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Ailenin 25 ve 21 yaşında sağlıklı kız çocukları var. Bir erkek çocuğu 1 haftalıkken bilinmeyen bir nedenle eksitus olmuş. Olgunun 18 yaşındaki erkek kuzeninde ve 23 yaşındaki kız kuzeninde mental retardasyon, 12 yaşındaki erkek kuzeninde ve 35 yaşındaki dayısında mental retardasyon ile epilepsi olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında, NSD ile doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. Olgu 1.5 yaşında yürümüş. 1.5-2 yaşında basit kelimeleri söylemeye ve 5-6

yaşlarında cümle kurmaya başlamış. 1.5 yıl ilkokula devam eden olgumuz için özel eğitime ihtiyaç duyulmuş. 19 yaşına kadar özel eğitim almış ve okuma-yazmayı öğrenmiş. Bir fabrikada işçi olarak çalıştığı öğrenildi.

Olgunun 19 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 173 cm (50.p), tartısı 82 kg (90-97.p) ve baş çevresi 55.5 cm (50.p) idi. Olguda; fasyal dismorfizm gözlenmedi. Konuşmasında tutukluk, içe kapanık ve utangaç davranış özellikleri vardı. 18 yaşındaki mental retarde erkek kuzeninde uzun yüz ve belirgin çene yapısı mevcuttu. Patlayıcı ve tekrarlayıcı konuşma şekli vardı. Göz kontağı zayıftı. 12 yaşındaki erkek kuzeninde 2 günlükken geçirilmiş şiddetli konvülziyon sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle hastanede yatış ve tedavi öyküsü mevcuttu. Bu olgunun muayenesinde spastisite ve ağır PSMG gözlemlendi.

Şekil 4-6: M-115 olgusunun aile ağacı



4.1.1.7. M-118 Olgusu

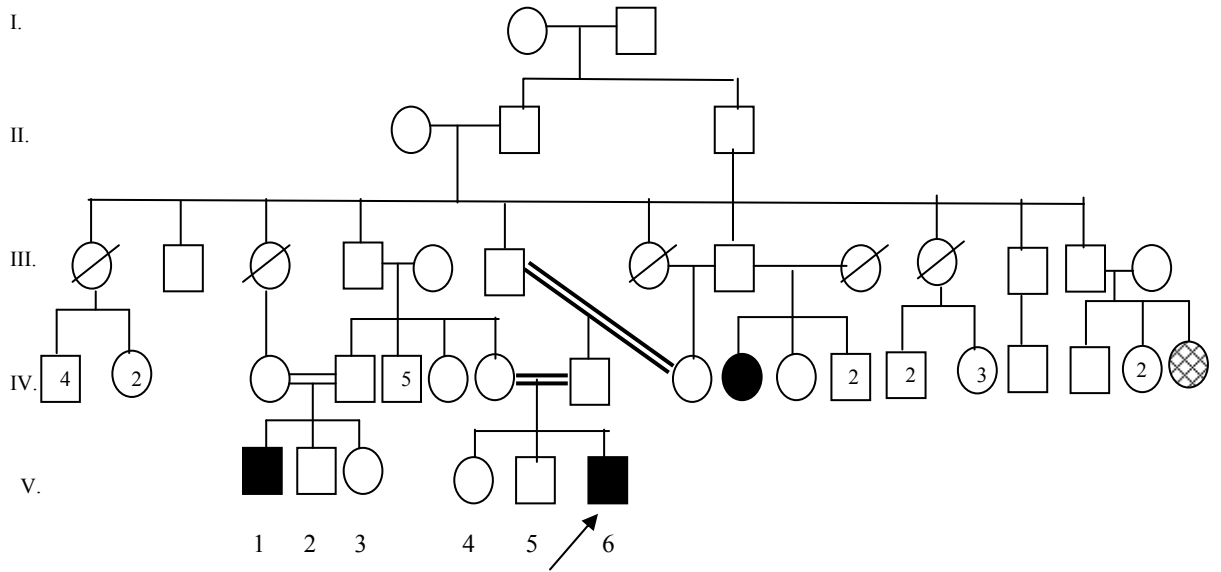
Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan migren hastası anne ile sağlıklı babanın 3. gebelikten olan 3. çocukları (G3P3), ilk kez 23 yaşındayken Frajil-X sendromu ön tanısı ile polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 25 yaşında sağlıklı erkek ve 27 yaşında sağlıklı kız kardeşi var. Birinci derece kuzen evliliği yapan dayısının bir erkek çocuğunda, annesinin halasının kız çocuğunda hafif mental retardasyon ve annesinin amcasının kız çocuğunda ağır mental retrasyon olduğu öğrenildi.

Annenin gebeliği sırasında erken membran rüptürü nedeni ile preterm olarak evde ebe yardımıyla doğum yaptığı öğrenildi. Postnatal solunum güçlüğü, ağlamama ve

morarması olduğu belirtildi. 8 aylıkken febril konvülziyon geçirmiş. 9 aylıkken yürüdüğü, 1 yaşında heceleme ve 5 yaşında iki kelimelik cümleleri kurmaya başladığı öğrenildi. 5 yaşında aort kapak yetmezliği saptanmış ve 11 yaşında opere edilmiş. 10 yaşında davranışlarında hırçınlık başlamış.

Olgunun 23 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 177.5 cm (erişkin yaş ile uyumlu), tartısı 52 kg (erişkin yaş ile uyumlu) ve baş çevresi 55 cm (erişkin yaş ile uyumlu) idi. Olguda; marfanoid görünüm, uzun yüz, belirgin burun kemeri, maksiller hipoplazi, düşük ve geriye yerleşimli kulaklar ve yüksek-dar damak mevcuttu. Bilateral kubitus valgus, araknodaktili, el falanks eklemlerinde hiperekstansibilite ve cilt yumuşaklığı gözlemlendi. Göz teması zayıf, kısa dikkat süresi, içe kapanıklık, dokunmaya aşırı tepki, öfke nöbetleri ve el parmaklarında ısırma ile ilgili nasırlaşma gözlemlendi.

Şekil 4-7: M-118 olgusunun aile ağacı



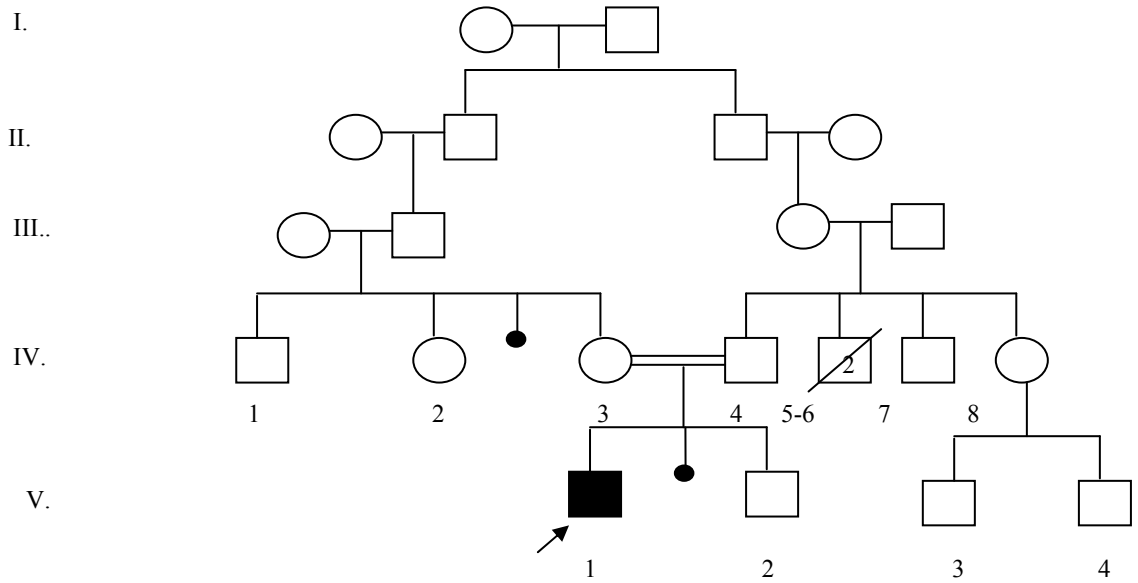
4.1.1.8. M-119 Olgusu

Aralarında ikinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan ilk çocukları (G3P2Ab1), ilk kez 2 yaşındayken PSMG ve fasial dismorfizm nedeni ile polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 4 aylık sağlıklı erkek kardeşi olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında doğmuş ve postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. 18 aylıkken başını tutmuş, 19 aylıkken desteksiz oturmuş ve 2 yaşında basit kelimeleri söylemeye başlamış. Olgunun yürümesi henüz yokmuş. 5.5 yaşındaki olgunun ailesinden alınan öyküsünde 4 yaşında yürüdüğü fakat yürümesinde dengesizlik olduğu ve henüz cümle kuramadığı öğrenildi.

Olgunun 2 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 84 cm (25.p), tartısı 9.47 kg (3.p) ve baş çevresi 43 cm (<3p, 8 ay ile uyumlu) idi. Olguda; mikrobrakisefali, kranial asimetri, geniş alın, çift parietal saç düğümü, hipertelorizm, geniş burun kökü, aşağı yerleşimli kolumella, kısa filtrum, sınırda düşük ve displastik kulakları mevcut idi. Sağ üst palpebra medialinde 0.5x0.5 cm nevüs, umblikus solunda ve sağ üst bacak proksimalinde kahve renkli lekeleri vardı. DMH ve BERA testi normaldi. Kranial BT ve MR da kranyumda asimetrisi ve hafif brakisefalik deformasyon mevcuttu.

Şekil 4-8: M-119 olgusunun aile ağacı



4.1.1.9. M-126 Olgusu

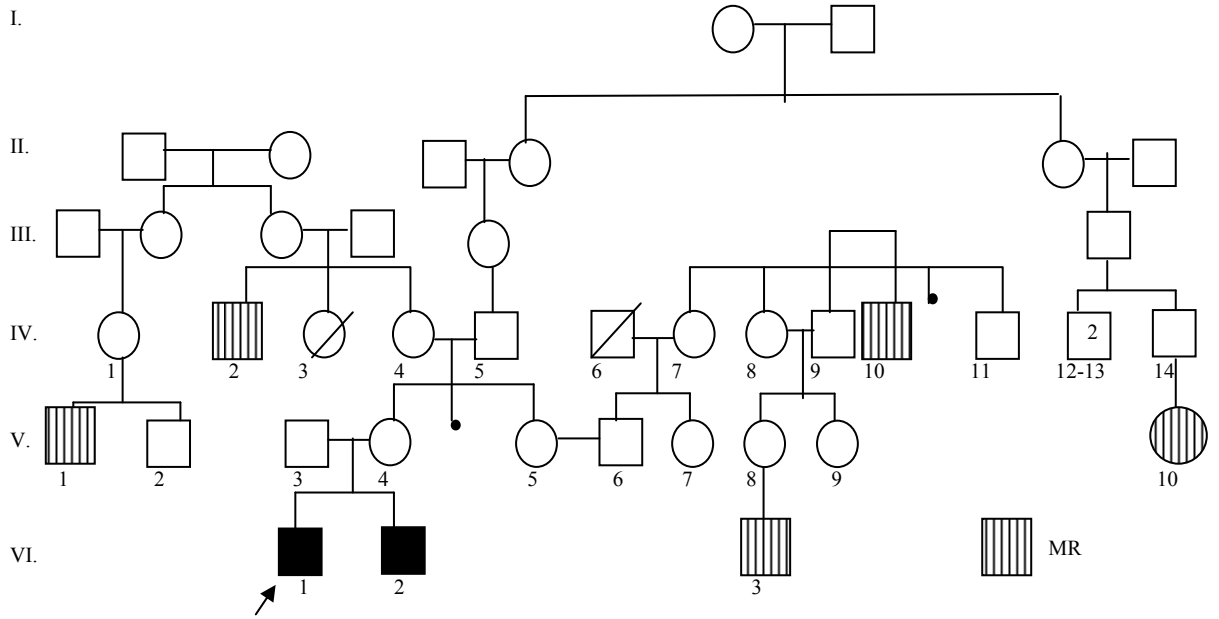
Aralarında akraba evliliği olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan tek çocukları (G2P2), ilk kez 4 yaş 10/12 aylıkken PSMG nedeni ile polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 3 yaş 8 aylık West sendromu tanı ve tedavili erkek kardeşi

var. Ayrıca olgunun hem anne hemde baba tarafında erkek bireylerde ve bababının uzak akrabasının kız torununda MR olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında seksiyon ile (sosyal endikasyon) doğmuş. Postnatal ağlamama, zayıf emme, hipotonisitesi ve ayaklarında içe dönüklük olduğu belirtildi. 9 aylıkken başını tutmuş, 16 aylıkken desteksiz oturmuş ve 2 yaşında yürümeye başlamış. İnmemiş testis ve büyüme hormon eksikliği nedeni ile tedavi almış. Olgunun henüz bir kaç basit kelime söylemeye başladığı öğrenildi. Olgunun ailesinden alınan 8 yaşındaki öyküsünde algılamasının daha iyi olduğu, stereotipik hareketleri ve el ısırması olduğu öğrenildi. Ayrıca EEG sinde diken dalga paterni saptanmış, lamictal tedavisi başlanmış ve kas biyopsisi normal olarak değerlendirilmiş.

Olgunun 4 yaş 10/12 aylık fizik muayenesinde; boyu 102,5 cm (10-25.p), tartısı 11.5 kg (<3.p, 3.5 yaş ile uyumlu) ve baş çevresi 48 cm (<3p, 15 ay ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, üçgen yüz görünümü, hafif belirgin alın, bilateral epikantus, öne dönük ve hafif basık burun kökü, belirgin kulaklar, mikrognati, dar ve yüksek damağı mevcuttu. El parmak eklemlerinde ve dirsek ve dizlerde hiperekstansibilitesi vardı. El 2., 3. ve 4. parmak ve ayak 2. ve 3. parmaklarda kutanöz sindaktili ile her iki bacakta genu rekurvatum mevcut idi. Kısmen sözlü komutları yerine getirebiliyordu. Otistik davranış paterni gözlemlendi. Denver testinde; kronolojik yaş: 4 yaş 5 ay, kişisel sosyal: 16 ay, kaba motor: 12 ay, ince motor: 17 ay ve dil: 10 ay olarak değerlendirildi. Kranial MR da bilateral dentat nukleuslarda, pontin tegmentumda, süperior serebellar pedikülde ve periakuaduktal gri cevherde izlenen silik intensite değişiklikleri saptanmış. EEG sinde sağ temporal bölgede uykuda sıklığında artış izlenen diken dalga paroksizmlerinde artış saptanmış. DMH taraması, idrar organik asitleri, plazma uzun zincirli yağ asitleri ve EMG normal bulunmuş. Parsiyel büyüme hormonu eksikliği saptanmış.

Şekil 4-9: M-126 olgusunun aile ağacı

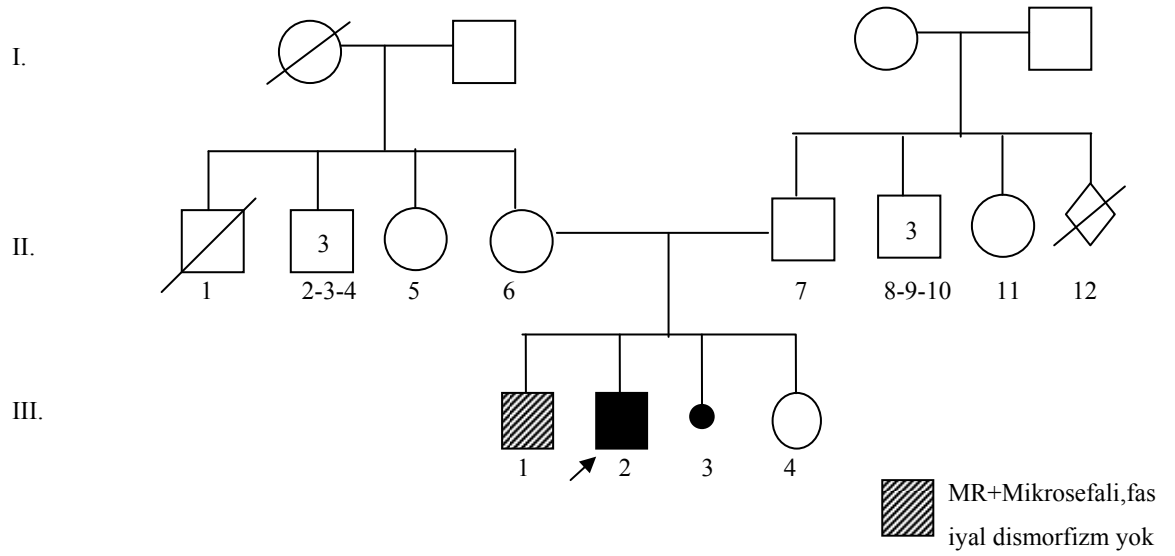


4.1.1.10. M-127 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 3. gebelikten olan 2. çocukları (G4P3Ab1), ilk kez 2 yaş 4/12 aylıkken PSMG ve santral hipotoni nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 19 yaşında benzer bulguları olan erkek kardeşi ile 2 yaşında sağlıklı kız kardeşi olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında doğmuş ve postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. Denver testinde; kronolojik yaş: 2 yaş 2/12 ay, kişisel sosyal: 11 ay, kaba motor: 8 ay, ince motor: 11 ay ve dil: 14 ay olarak değerlendirildi.

Olgunun 2 yaşı 4 aylık ilk fizik muayenesinde; boyu 86.5 cm (10-25.p), tartısı 9.1 kg (<3.p, 1 yaş ile uyumlu) ve baş çevresi 44 cm (<3.p, 1 yaş ile uyumlu) idi. Olguda; mikrobakisefali, sinofri, hipertelorizm, kirpikler uzun, hafif midfasyal hipoplazisi ve hafif damak yüksekliği mevcuttu. Desteksiz oturma ve yardımla adımlaması mevcuttu. Olgunun 5.5 yaşındaki değerlendirmesinde; Denver testinde; kronolojik yaş: 5 yaş 6/12 ay, kişisel sosyal: 4 yaş 6/12 ay, kaba motor: 4 yaş, ince motor: 2 yaş 9 ay ve dil: 3 yaş 6/12 ay olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde boyu 107 cm (25-50.p), tartısı 15 kg (3-25.p) ve baş çevresi 47 cm (<3.p, 1 yaş ile uyumlu) idi. Olgu 3.5 yaşında yürümeye başlamış. 2-3 kelimelik cümleler kuruyordu. Kas gücü zayıftı. Kranyal BT, MR, DMH ve idrar organik asitleri normaldi.

Şekil 4-10: M-127 olgusunun aile ağacı**4.1.1.11. M-144 Olgusu**

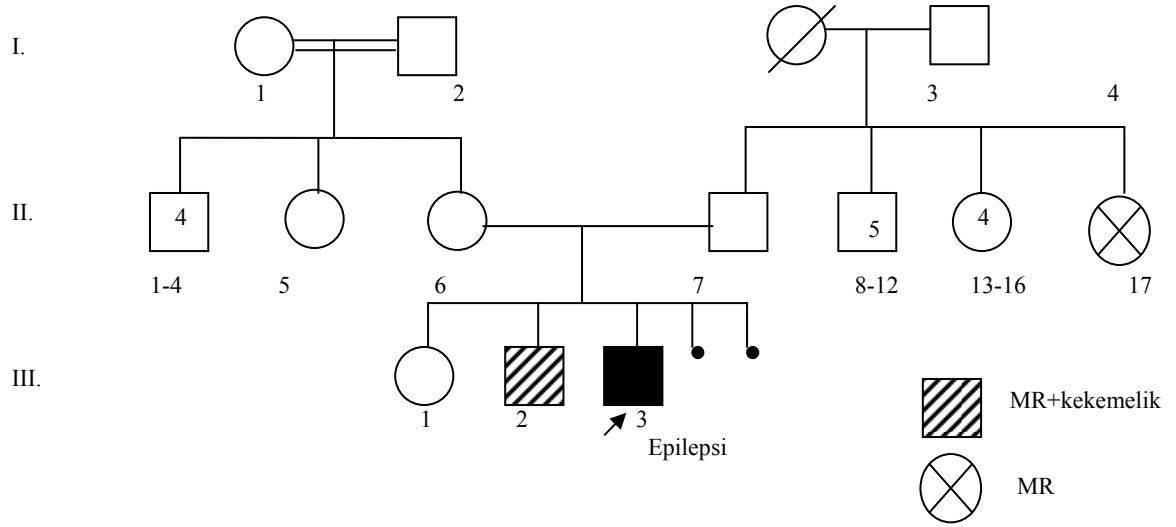
Aralarında akraba evliliği olmayan sağlıklı anne ve babanın 3.gebelikten olan 3. çocukları (G5P3Ab2), ilk kez 8 yaşındayken PSMG, epilepsi ve davranış bozukluğu nedeni ile polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun 16 yaşında sağlıklı kız kardeşi ile 14 yaşında mental retardasyon ve kekemeliği olan erkek kardeşi olduğu belirtildi. Annenin son iki gebeliği sosyal endikasyon ile abort edilmiş. Ayrıca halada da mental retardasyon varmış.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında NSD ile doğmuş. Olgunun hiç emmediği ve mama ile beslendiği öğrenildi. 3 aylıkken tekrarlayan havaleleri başlamış ve 5 yaşına kadar sürmüş. 6 aylıkken inguinal herni operasyonu ve 2 yaşındayken sarılık olduğu belirtildi. 2 aylıkken başını tutmuş, 5 yaşında desteksiz oturmuş, 6-7 yaşında yürümeye başlamış ve 6 yaşında basit kelimeleri söylemeye başlamış.

Olgunun 8 yaş 8 aylıkken ilk fizik muayenesinde; boyu 124 cm (10-25.p), tartısı 26 kg (10-25.p) ve baş çevresi 52 cm (25-50.p) idi. Olguda; dar alın, belirgin burun kökü, hafif yukarı çekik palpebral fissürler, düz filtrum, belirgin kolumella, ince üst dudak, yüksek damak, yumuşak deri, düz taban ve pektus ekskavatumu mevcuttu. Olgunun 10 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 142 cm (75.p), tartısı 26.5 kg (10-25.p) ve baş çevresi 53 cm (50-75.p) idi. Kısa tekrarlayan cümleler kurabiliyor, zayıf göz teması, kısa dikkat süresi, agresyon, ani gülme ve ağlama, içe kapanıklık, utangaçlık,

tekrarlayan el, kol, kafa hareketleri ve dokunmaya aşırı tepkisi olduğu gözlemlendi. Kranyal MR normal bulunmuş.

Şekil 4-11: M-144 Olgusunun aile ağacı



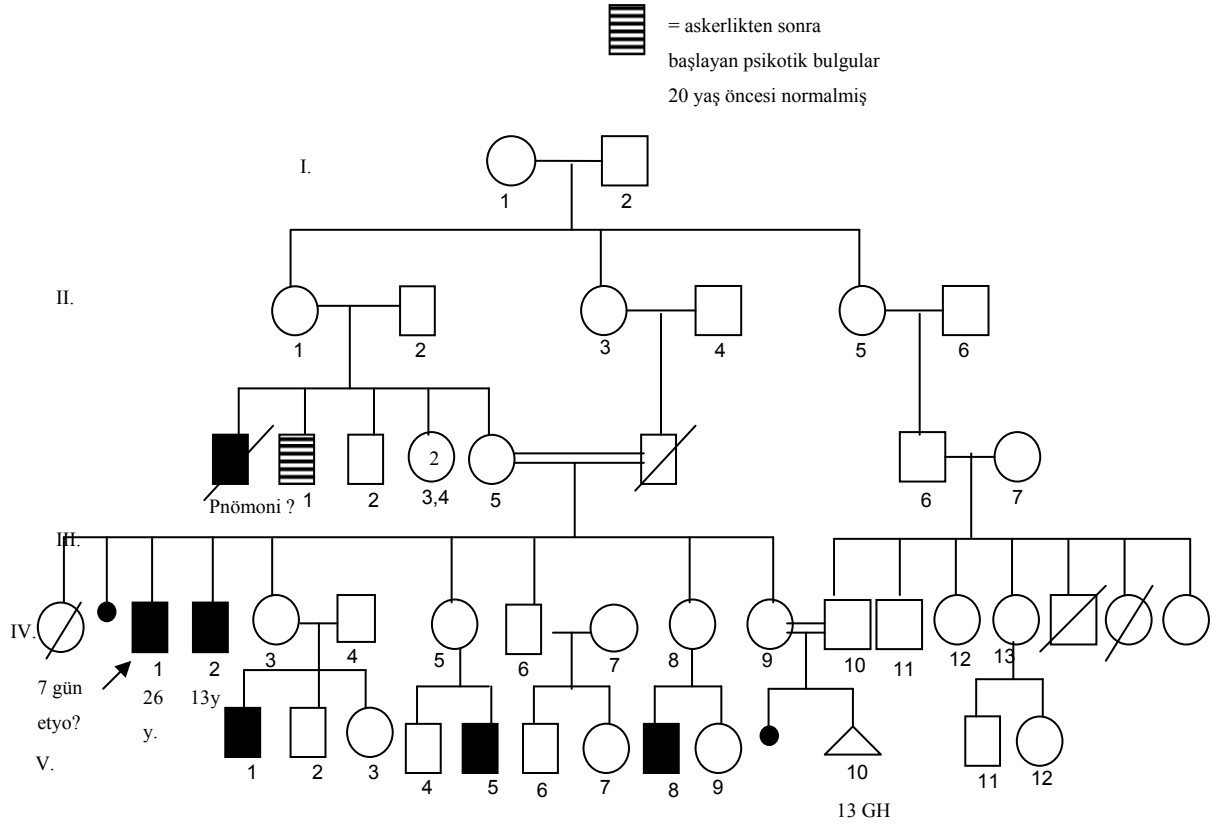
4.1.1.12. M-145 Olgusu

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın 3. gebelikten olan 2. çocukları (G9P8Ab1), ilk kez 26 yaşındayken mental retardasyon tanısı ile polikliniğimizde de değerlendirildi. Olgunun 13 yaşında erkek kardeşinde, 3 kız kardeşinin birer erkek çocuklarında ve annesinin pnömoni nedeniyle eksitus olmuş bir erkek kardeşinde mental retardasyon öyküsü olduğu belirtildi.

Olgu ilkokulu bitirmiş fakat okuma-yazma öğrenememiş. Olgumuzun ve ailesindeki diğer etkilenmiş erkeklerin 1 yaş civarında yürümeye ve 4 yaş civarında konuşmaya başladığı belirtildi.

Olgunun 26 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 164 cm (erişkin yaş ile uyumlu), tartısı 66 kg (erişkin yaş ile uyumlu) ve baş çevresi 58 cm (erişkin yaş ile uyumlu) idi. Olguda; yüksek damak, bükülebilir kulak, kifoskolyoz ve elde nasırlaşma mevcuttu. Olgu aile bireylerini tanıyor fakat yaşlarını, kendi yaşını bilmiyor ve para hesabı yapamıyordu. 1 yıldır bir fabrikada işçi olarak çalıştığı öğrenildi.

Şekil 4-12: M-145 olgusunun aile ağacı



4.1.1.13. M-149 Olgusu

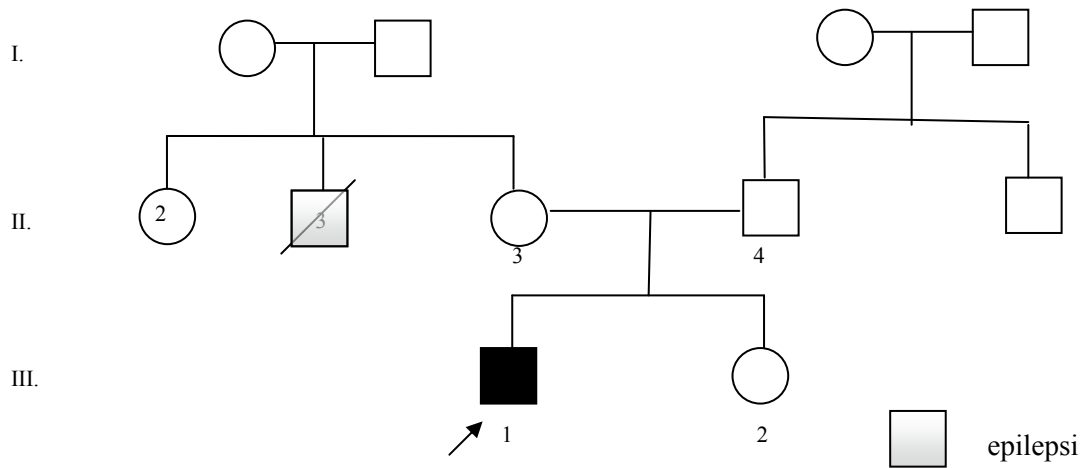
Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan ilk çocukları (G2P2A), ilk kez 7 yaş 2/12 aylıkken mental retardasyonu olması nedeniyle polikliniğimizde görüldü. Olgunun 6 yaşında sağlıklı kız kardeşi var. Annenin 3 erkek kardeşinin 9 aylıkken havale nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında evde ebe yardımıyla doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. 9 aylıkken afebril konvülziyon geçirmiş ve 3 gün sonra daha şiddetli bir konvülziyonu olmuş. Olgu 2 aylıkken başını tutmuş, 7 aylıkken desteksiz oturmuş, 2 yaşında yürümüş ve 1.5 yaşında basit kelimeleri kullanmış. 4 yaşındayken özel eğitim sonrası 2-3 kelimelik cümleler kurmaya başlamış.

Olgunun yaşındaki 7 yaş 2/12 aylıkken fizik muayenesinde; boyu 124.3 cm (50-75.p), tartısı 21.5 kg (25-50.p) ve baş çevresi 54 cm (90-97.p) idi. Olguda; geniş alın, bilateral verteks lateralinde saç düğümü, sağ gözde içe şaşılık ve yüksek damağı mevcuttu. Kulaklarlar belirgin ve bükülebilir. Sırt, kol ve bacaklarda tüylenme artışı, el

parmak yastıkçıkları, el tırnaklarında beyaz lekelenme mevcut idi. Bilateral ayaklarda pes planus, ayka çizgileri silik ve başparmakları 2. parmaktan kısa idi. Olguda tutukluk, kekeleme, hafif hiperaktivite, dikkat kısıtlılığı ve konsantrasyon azlığı gözlemlendi. EEG de epileptiform bozukluk, kontrol EEG si ise normal saptandı. Kranyal BT, MR, DMH, tiroid hormonları, amonyak-laktat, odyometri ve göz dibi normaldi.

Şekil 4-13: M-149 Ailesinin aile ağacı



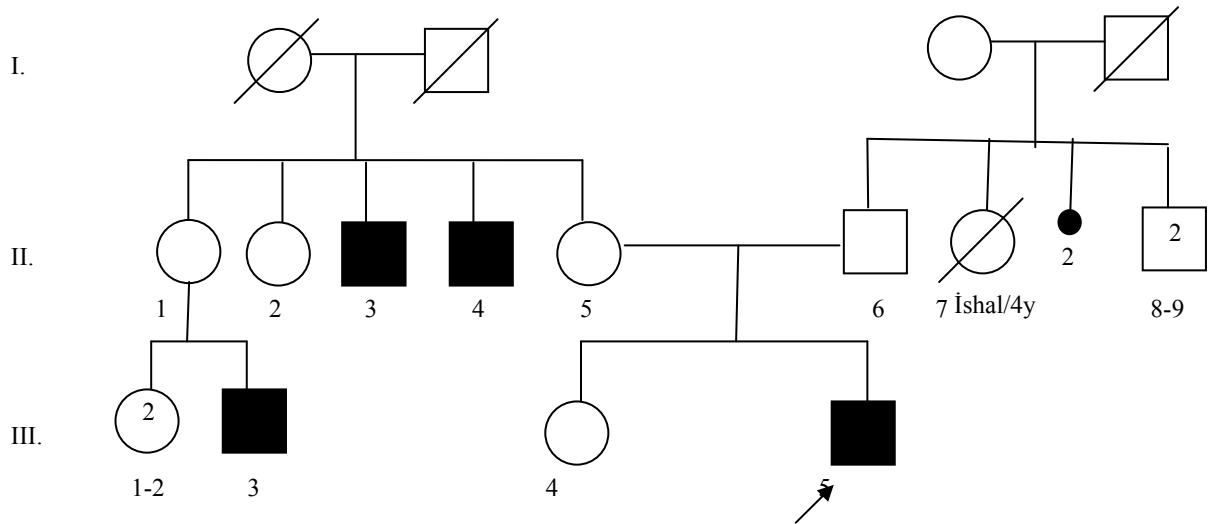
4.1.1.14. M-150 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ikinci gebelikten olan ikinci çocukları (G2P2), ilk kez 5 yaş 6/12 aylıkken fasyal dismorfizm ve öğrenme güçlüğü nedeniyle polikliniğimizde görüldü. Olgunun 12 yaşında sağlıklı kız kardeşi var. Annenin 2 erkek kardeşinde davranış bozukluğu ve ilkokulu zor bitirme öyküsü ile bir kız kardeşinin erkek çocuğunda mental retardasyon olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgunun miadında seksiyo ile (uzamış travay) doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi yaşamamış. Olgunun 4 yaşına kadar sık ÜSYE öyküsü mevcut idi. Hipermetropi ve şaşılık nedeniyle izlenmemiş. Olgu 4 aylıkken başını tutmuş, 8-9 aylıkken desteksiz oturmuş, 15 aylıkken sıralamış, 2 yaşında yürümüş ve 1 yaşında basit kelimeleri kullanmış. 4 yaşındayken cümle kurmaya başlamış.

Olgunun beş buçuk yaşındaki ilk fizik muayenesinde boyu 125 cm (97.p), tartısı 25 kg (90-97.p) ve baş çevresi 54 cm (90-97.p) idi. Olguda; üçgen yüz, makrosefali, yüksek ve belirgin alın, hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, bilateral epikantus, ala naziler hipoplazik, tubuler burun yapısı, düz ve uzun filtrum, küçük ağız, dar-yüksek damak, belirgin ve sivri çene, büyük ve belirgin kulaklar mevcut idi. Pektus karinatus ve açıklığı sağa bakan hafif lomber skolyozu vardı. El bileği, parmak eklemlerinde hiperekstansibilite artışı, 4-5. metakarpalarda kısalık mevcuttu. Cilt elastisitesi artmıştı. Bilateral pes planus mevcut idi. Olguda nazone, patlayıcı tarzda konuşma, hiperaktivite, dikkat kısıtlılığı, konsantrasyon azlığı, zayıf göz teması gözlemlendi. Kranyal MRda sağ arka kranyal fossada temporal lob anteriorunda 1.8x2.5 cm araknoid kist saptandı. DMH normaldi. Olgunun 6 yaş 4 aylık rekonsültasyonunda dismorfik özellikleri, kemik yaşının ileri olması, flushing atağı, boy, kilo ve baş çevresini üst persantillerde olması nedeniyle ayırıcı tanıda Sotos sendromu düşünüldü. Moleküler tanı için dış merkezde *NSD1* geni analizi yapıldı. Analiz sonucunda mutasyon saptanmadı. 7 yaşındaki olgunun ailesinden alınan öyküsünde ilkokul 1.sınıfta olduğu henüz okuma-yazma öğrenemediği, dikkat eksikliği olduğu ve özel eğitim aldığı öğrenildi.

Şekil 4-14: M-150 olgusunun aile ağacı



Tablo 4-1: XLMR sendromlu olgular

Çalışma Grubu	Yaş	Natal Öykü	Aile Öyküsü	Ek klinik bulgular	MR derecesi	Kranial Görüntüleme	Metabolik
M-9	5	Preterm	Akrabalık (+) MR öyküsü (+)	Fasyal dismorfizm	Hafif	Normal	-----
M-14	7 10/12	Normal	MR öyküsü (+)	Havale	Ağır	Normal	Normal
M-59	7 8/12	Normal	Akrabalık (+)	Minor fasyal dismorfizm	Hafif	Normal	-----
M-97	17	Normal	Akrabalık (+) MR öyküsü (+)	Fasyal dismorfizm	Hafif	-----	-----
M-111	112/12	Normal	Otistik kardeş	Otistik bul.	Hafif??	-----	-----
M-115	18	Normal	MR öyküsü (+)	-----	Hafif	-----	Normal
M-118	23	Preterm Asfiksi	Akrabalık (+) MR öyküsü (+)	Marfanoid görünüm, Fasyal dismorfizm, Havale	Hafif	-----	-----
M-119	2	Normal	Akrabalık (+)	Kranyofasyal dismorfizm	Hafif	Brakisefali Kranial asimetri	Normal
M-126	4 10/12	Asfiksi?	West tanılı kardeş	Fasyal dismorfizm, sindaktili	Ağır	Patolojik	Normal
M-127	2 4/12	Normal	MR öyküsü (+)	Fasyal dismorfizm	Hafif	Normal	Normal
M-144	10	Normal	MR öyküsü (+)	Fasyal dismorfizm	Orta	Normal	-----
M-145	26	??	MR öyküsü (+)	Kifoskolyoz Fasyal dismorfizm	Hafif	-----	-----
M-149	7 2/12	Normal	Epilepsi(+) MR öyküsü(+)	Fasyal dismorfizm	Hafif	Normal	Normal
M-150	5 6/12	Uzamış travay	MR öyküsü(+)	Fasyal dismorfizm	Hafif	Normal	Normal

4.1.2. West Sendromlu Olgular

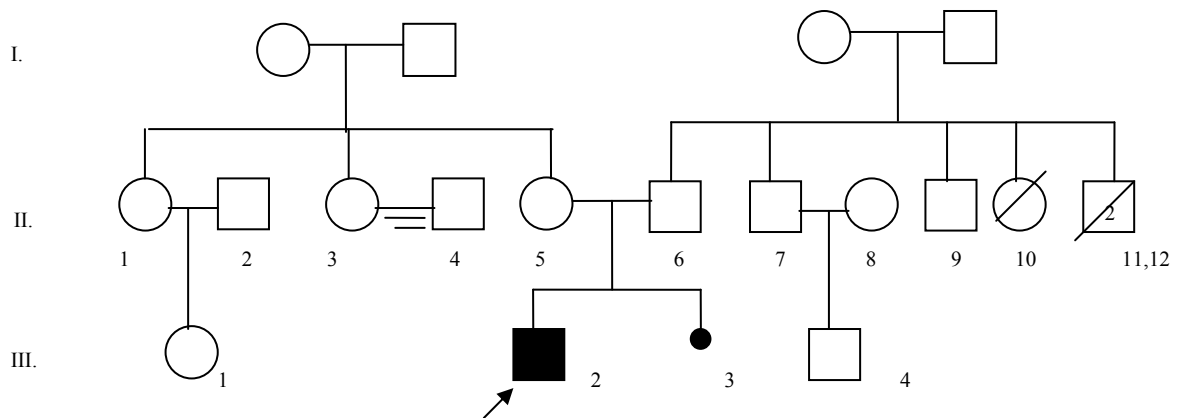
4.1.2.1. M-133 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ikinci gebelikten olan ilk çocukları (G2P1Ab1), ilk kez 7 yaş 5/12 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde görüldü. Annenin 2.gebeliği 1.trimester missed abort ile sonlanmış.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgunun miadında sekiyo ile (uzamış travay nedeniyle) doğmuş. Postnatal asfiksi, emmeme ve sarılık nedeniyle 20 gün tedavi almış 1.5-2 aylıkken başını titretme, uykudan sıçrayarak uyanma ve fleksör tarzda kasılmaları olmuş. 6 aylıkken West sendromu tanısı almış. Olgu 4-5 aylıkken başını tutmuş ve henüz tam olarak desteksiz oturamıyor.

Olgunun 7 yaş 5 aylıkken fizik muayenesinde; boyu 120 cm (50.p), tartısı 20 kg (25.p) ve baş çevresi 47.9 cm (<3.p, 1.5 yaş ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, yukarı çekik palpebral fissürler, hafif sinofri, bilateral şaşılık, kulak antiheliksleri belirgin ve sağ kulak heliks apeksi düzleşmişti. Kranyal MR'da periventriküler lökomalazi ve serebral atrofi, EEG'de hipsiaritmi saptandı. DMH, İOA ve BERA testi normal olarak saptandı.

Şekil 4-15: M-133 Olgusunun aile ağacı



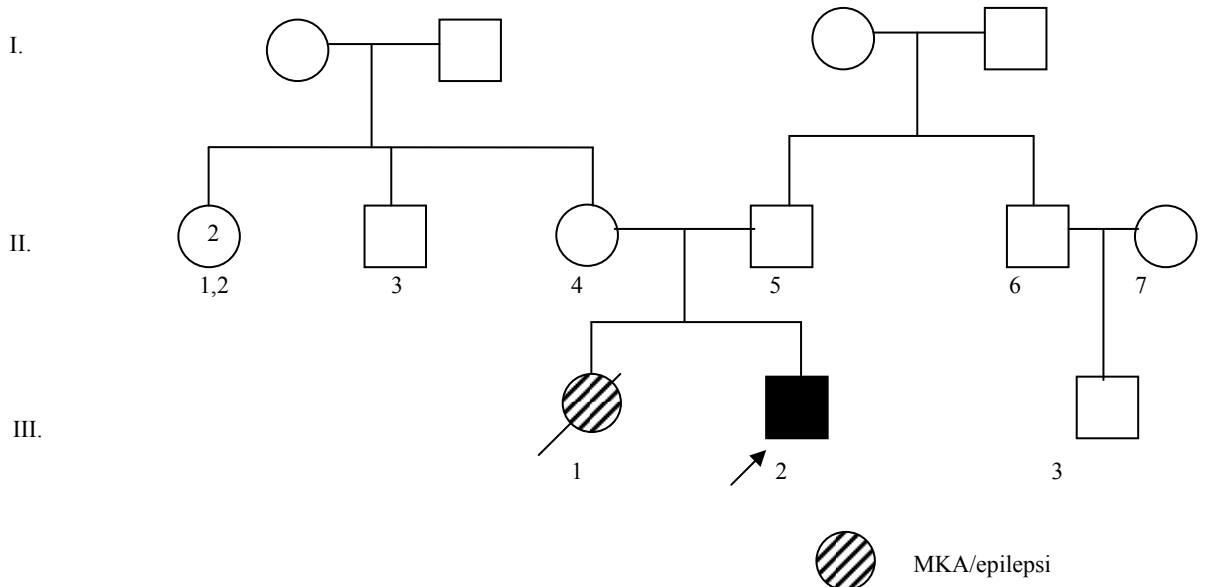
4.1.2.2. M-134 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan (aynı köyden) sağlıklı anne ve babanın ikinci gebelikten olan yaşayan tek çocukları (G2P2Canlı1), ilk kez 7 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde görüldü. Annenin ilk gebeliğinden olan kız çocuğunda fasyal dismorfizm, konvülziyon, trakeaözafagial fistül, pes ekinavrus deformitesi olduğu ve 10 aylıkken eksitus olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. 2'li testde yüksek risk bulunması nedeniyle amniyosentez yapılmış ve karyotip normal bulunmuş. Olgu miadında seksiyon ile (ilk gebelik seksiyon) doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi olmamış. Fasyal dismorfizm ve fontanelleri küçük olduğu söylenmiş. Aile olgunun doğduğunda kaslarının hafif gergin olduğunu belirtiyor (hipertonisite?). 3 aylıkken kasılmaları olmuş. Hipoglisemi saptanmış ve hastanede yatırılarak tedavi edilmiş. Kasılmaları devam eden olgu 6 aylıkken West sendromu tanısı almış ve sol inguinal fıtık operasyonu geçirmiş. Olgunun başını tutması henüz yok.

Olgunun 7 aylıkken fizik muayenesinde; boyu 65 cm (10-25.p), tartısı 7.4 kg (25-50.p) ve baş çevresi 41 cm (3.p) idi. Olguda; sınırda mikrosefali, dar alın, hipertelorizm, supraorbital basıklık, ince, yay şeklinde kaşlar, kısa kolumella, belirgin ala naziler ve bilateral kulakları düşüktü. Hiperton, göz takibi yok ve sese tepkisi azdı. Kranyal MR'da parankim myelinizasyonunda gecikme ve korpus kallozumda incelleme ve EEG'de hipsiaritmi saptandı. Plazma a.a ve DMH normal.

Şekil 4-16: M-134 Olgusunun aile ağacı



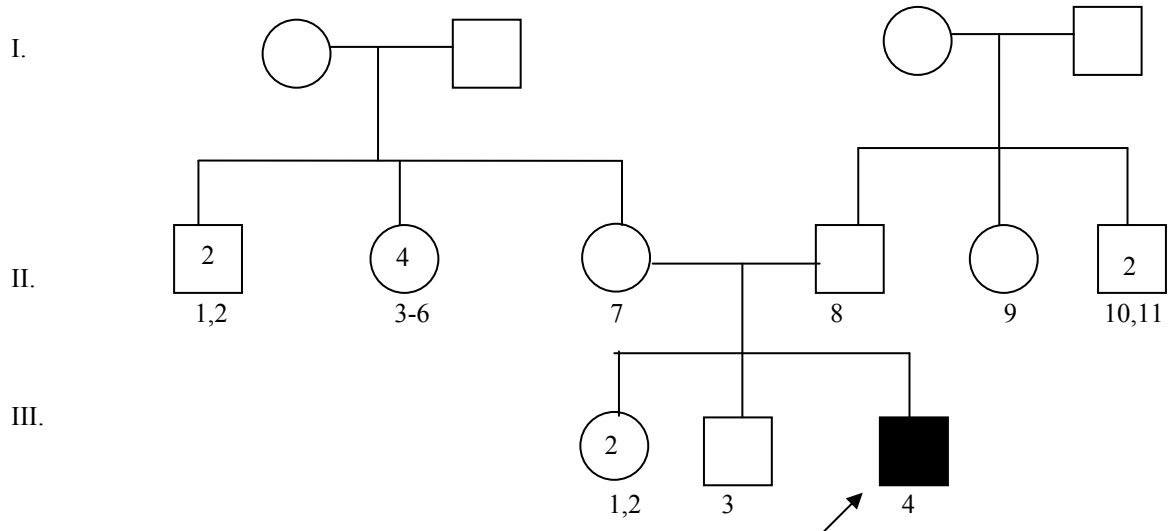
4.1.2.3. M-135 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın 4 gebelikten olan 4. çocukları (G4P4), ilk kez 5 yaş 4/12 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu sınırda preterm (erken membran rüptürü) ve NSD ile doğmuş. Postnatal hipotoni, ağlamama ve titremeleri olmuş. 3 aylıkken sağ tarafda klonik tarzda kasılmaları başlamış. 6 aylıkken West sendromu tanısı konmuş. 4 yıldır bireysel eğitim ve fizyoterapi alan olgu başını tutabiliyor. Desteksiz oturması yok.

Olgunun 5 yaş 4 aylık fizik muayenesinde; boyu 112 cm (50.p), tartısı 18 kg (50.p) ve baş çevresi 47.7 cm (3.p) idi. Olguda; dar alın, bilateral iç kantus, tübüler burun, belirgin kolumella ve kulakları mevcut. Bilateral pes ekinovarus deformitesi var. EEG’de hipsiaritmi saptandı. Kranyal MR’da beyaz cevher ve korpus kallozumda incelleme ve araknoid kist saptandı. DMH, tandem, tiroid hormonları ve göz muayenesi normal bulunmuş.

4-17: M-135 Olgusunun aile ağacı



4.1.2.4. M-136 Olgusu

Aralarında bir buçuk derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 2. gebelikten olan 2. çocukları (G2P2), ilk kez 7 yaşındayken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde görüldü.

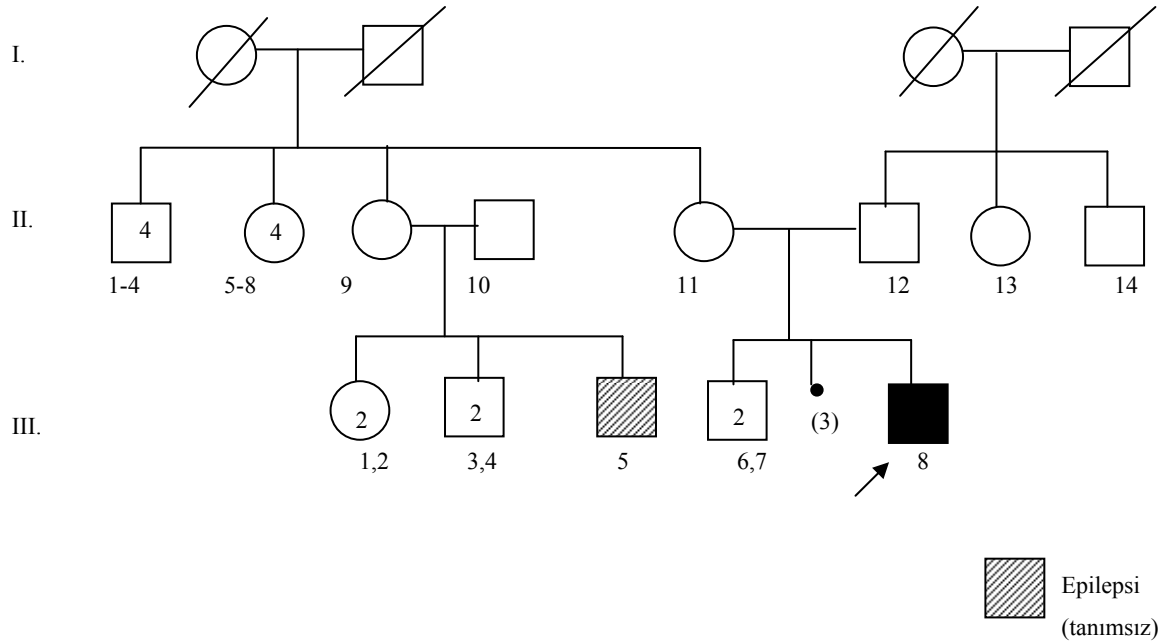
4.1.2.5. M-137 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan (aynı köy) sağlıklı anne ve babanın 6.gebelikten olan 3. çocukları (G6P3Ab3), ilk kez 10 yaşındayken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde görüldü. Olgunun 18 ve 24 yaşlarında sağlıklı erkek kardeşleri var. Annenin üç gebeliği missed abort ile sonlanmış. Annenin kız kardeşinin erkek çocuğunda epilepsi olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında NSD ile doğmuş. Postnatal asfiksi öyküsü mevcut. 4 aylıkken konvülziyonları başlamış. İlkokul 4.sınıfa giden olgunun ders başarısının iyi olduğu belirtildi.

Olgunun 10 yaşındaki fizik muayenesinde; boyu 138 cm (50.p), tartısı 30.3 kg (25-50.p) ve baş çevresi 52 cm (10-25.p) idi. Olguda; hafif hipertelorizm, tübüler burun, yüksek damak, kulak heliksleri belirgin ve antiheliksleri düzdü. Kranyal MR normal saptandı. 6 aylık yapılan EEG’de hipsiaritmi saptanmış, kontrol EEG leri normal bulunmuş. İOA normal.

Şekil 4-19: M-137 olgusunun aile ağacı



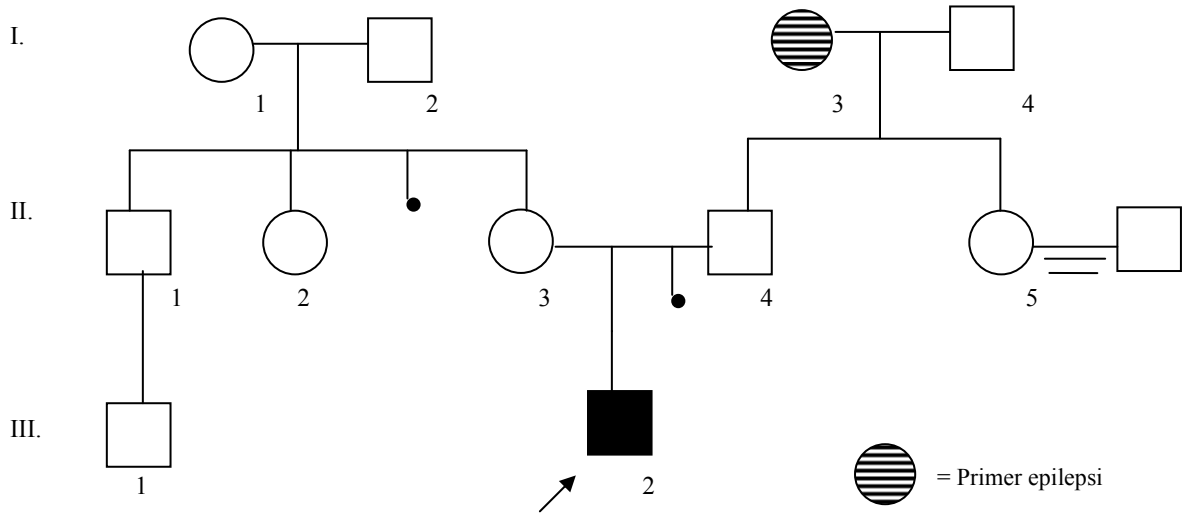
4.1.2.6. M-138 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan ilk çocukları (G2P1Ab1), ilk kez 9 yaş 3/12 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun babannesinde epilepsi öyküsü mevcut.

Anne gebeliği sırasında antenatal izlenmemiş. Olgu miadında NSD ile doğmuş. Postnatal anne sütüne bağlı olduğu düşünülen ve 1 ay süren uzamış sarılığı olmuş. 4.5 aylıkken ilk nöbetini geçirmiş. 9 aylıkken West sendromu tanısı konmuş. 4 yaşındayken pes ekinovalgus operasyonu geçirmiş. Denver testinde; kronolojik yaş: 8 ay 11 gün, kişisel sosyal: normal, kaba motor: 5 ay, ince motor: 4.5 ay ve dil: normal olarak değerlendirilmiş. 6 yıldır özel eğitim alıyor.

Olgunun 9 yaş 3/12 aylıkkenki fizik muayenesinde; skafosefali, uzun yüz görünümü ve dar-yüksek damağı mevcut. Destekli adımlayabiliyor ve anlamsız sesler çıkartıyor. Kranyal MR ve DMH normal. EEG’de hipsiaritmi saptanmış.

Şekil 4-20: M-138 olgusunun aile ağacı



4.1.2.7. M-139 Olgusu

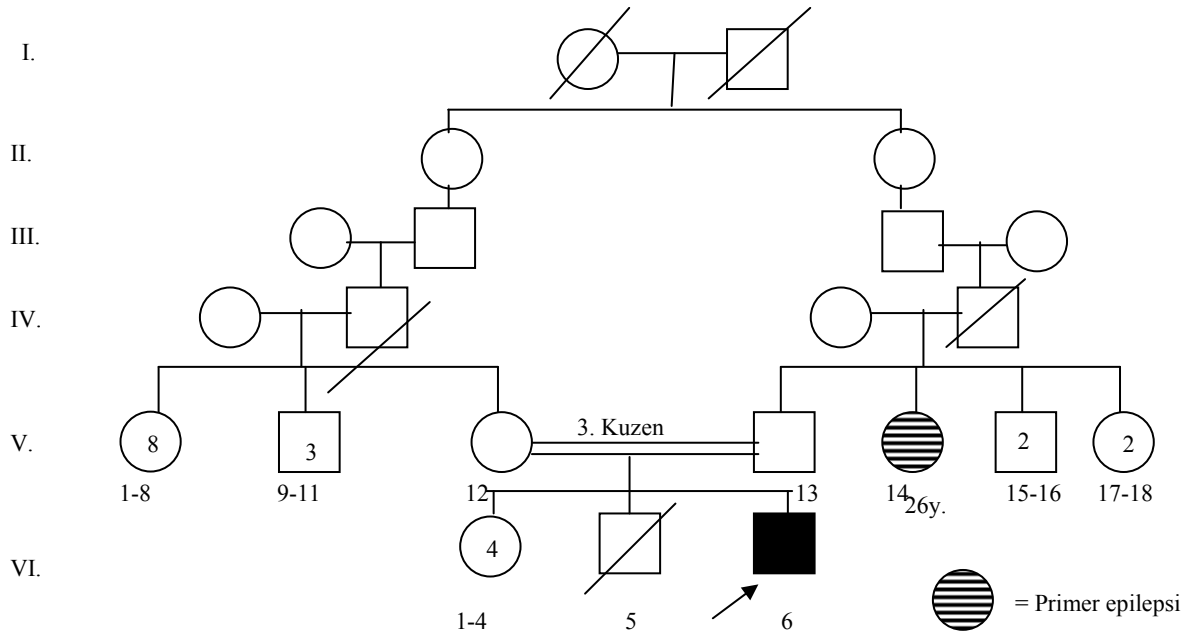
Aralarında üçüncü derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 6. gebelikten olan 5. çocukları (G6P6Canlı5), ilk kez 3 yaş 6/12 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Olgunun bir erkek kardeşi 8 aylıkken ishal nedeniyle

eksitus olmuş. Olgunun sağlıklı 4 kız kardeşi var. Babanın 26 yaşındaki kız kardeşinde epilepsi olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgunun seksiyi ile preterm doğum öyküsü mevcut. Postnatal sarılık nedeniyle fototerapi almış. 5 aylıkken fleksör tarzda kasılmaları olmuş ve 45 gün hastanede yatırılarak tedavi edilmiş. 7-8 aylıkken astım tanısı almış. 6 aylıkken konvülziyonları başlamış. Pediatrik Endokrinoloji bölümünden obezite nedeniyle izlenmiş. Olgu 1 yaşında başını tutmuş, 2.5 yaşında desteksiz olarak oturmaya başlamış ve henüz yürümesi yok. Denver testinde; kronolojik yaş: 2 yaş 5 ay, kişisel sosyal: 4 ½ ay, kaba motor: 7 ay, ince motor: 4 ay ve dil: 4 ay olarak değerlendirilmiş.

3 buçuk yaşındaki fizik muayenesinde boyu 97 cm (10-25.p), tartısı 14 kg (25-50.p) ve baş çevresi 48.5 cm (3-10.p) idi. Olguda; kirpikler uzun ve palpebral fissürler hafif yukarı çekik, mavi sklera ve dişleri ayrık. Oryantasyon ve kooperasyon yok. Desteksiz oturuyor, yürümesi ve kelime kullanımı henüz yok. Kranyal MR'da santral derin ak madde de volüm ve T2A sekanslarda hiperintens sinyal değişimi, 3.ve lateral ventriküllerde hafif genişleme, frontotemporo-parietal alanda subaraknoid genişleme, korpus kallozum genu ve korpus kesiminde incelmeye saptanmış. EEG'de hipsiaritmi mevcut. DMH, İOA, tandem, BERA, amonyak, laktat ve nörometabolik hastalıklar açısından yapılan kas biyopsisi normal bulunmuş.

Şekil 4-21: M-139 olgusunun aile ağacı



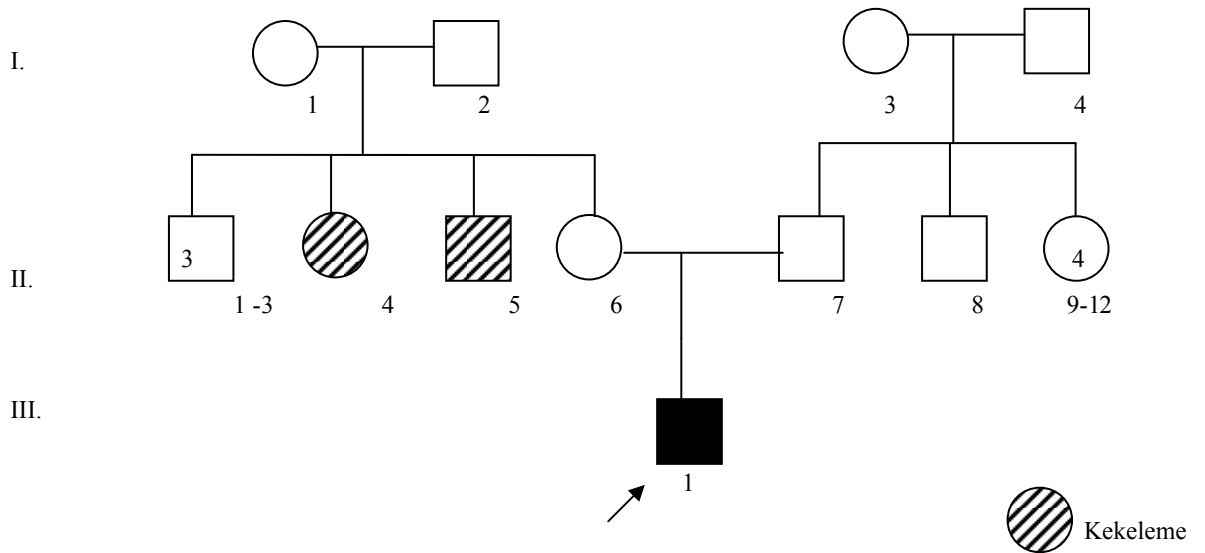
4.1.2.8. M-140 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan tek çocukları (G1P1), ilk kez 3 yaşındayken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Annenin bir erkek ve bir kız kardeşinde kekemelik olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında ve seksiyu ile (kordon dolanması) doğmuş. Postnatal 1.gün havaleleri başlamış ve 2 hafta solunum desteği almış. 7 aylıkken havaleleri tekrarlamış. Olguda ağır PSMG gelişmiş.

Fizik muayenesinde boyu 93 cm (25-50.p), tartısı 10 kg (<3.p, 1.5 yaş ile uyumlu) ve baş çevresi 42 cm (<3.p, 6 ay ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, mavi sklera ve bilateral şaşılık saptandı. Hiperton ve ağır PSMG mevcut. Kranial MR'da minimal diffüz serebral atrofi, ektradural BOS mesafesinde genişleme ve ventriküler sistemde dilatasyon saptanmış. EEG West tanısı ile uyumlu bulunmuş.

Şekil 4-22: M-140 olgusunun aile ağacı



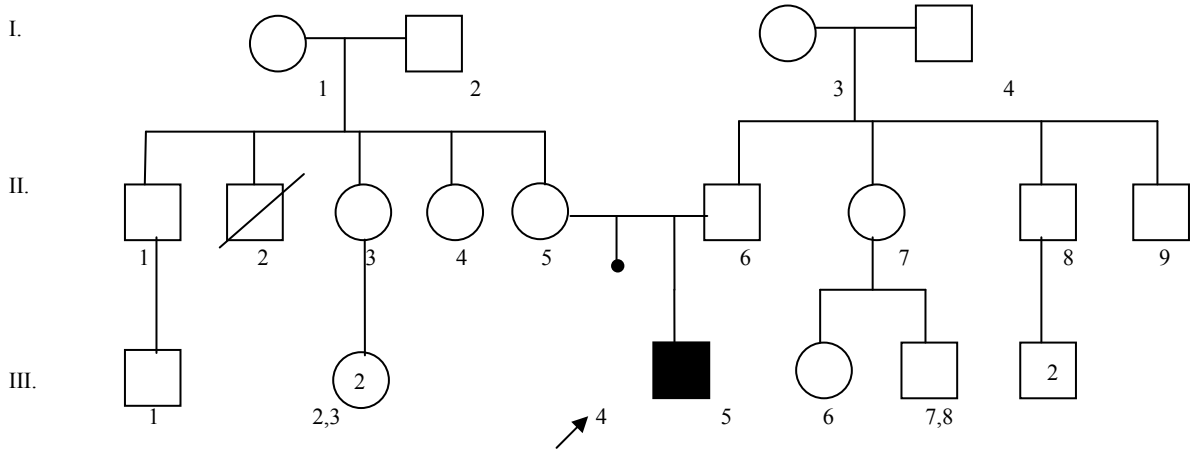
4.1.2.9. M-141 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan tek çocukları (G2P1Ab1), ilk kez 2 yaş 8/12 aylıkken West sendromu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Annenin ilk gebeliği 1.trimester missed abort ile sonuçlanmış.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında ve sekiyo ile (nedeni bilinmiyor) doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi olmamış. 4 aylıkken konvülziyonları başlamış ve synakten tedavisinden fayda görmüş. Baş tutması 1.5 yaşında başlamış ve desteksiz oturması henüz yok.

Fizik muayenesinde boyu 88 cm (10-25.p), tartısı 15 kg (50-75.p) ve baş çevresi 45 cm (<3.p, 1 yaş ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, sinofri, gözler derin yerleşimli, mavi sklera, bilateral şaşılık ve parmakları uca doğru incelme mevcuttu.

Şekil 4-23: M-141 olgusunun aile ağacı



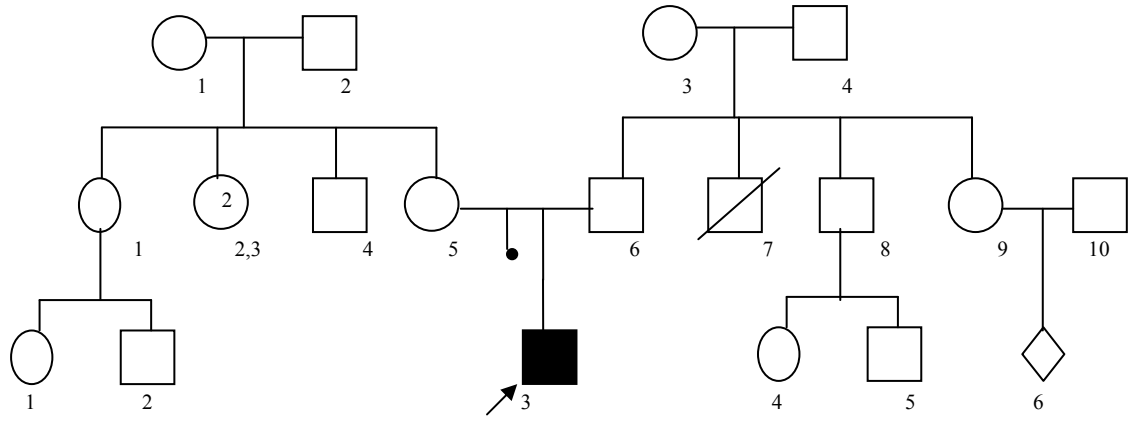
4.1.2.10. M-142 Olgusu

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk gebelikten olan tek çocukları (G2P1), West sendromu nedeniyle polikliniğimize gönderilen olgu, ilk kez 2 yaş 2/12 aylıkken polikliniğimizde görüldü.

Annenin gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında ve seksiyoyla (uzamış travay) doğmuş. Postnatal adaptasyon problemi olmamış. 4 aylıkken konvülsiyonları başlamış ve synakten tedavisinden fayda görmüş. Baş tutması 1 aylıkken, desteksiz oturması 7-8 aylıkken ve yürümesi 16 aylıkken olmuş. Basit kelimeleri 1.5 yaşında ve cümle kurmaya 2 yaşında başlamış.

Fizik muayenesinde boyu 92 cm (90.p), tartısı 12 kg (25.p) ve baş çevresi 48.3 cm (10-25.p) idi. Olgunun fizik muayenesi anormal bulgu saptanmadı ve nöromotor gelişimi yaşına uygun bulundu. Kranyal MR ve EEG'si normaldi.

Şekil 4-24: M-142 olgusunun aile ağacı



re

4.1.2.11. M-147 Olgusu

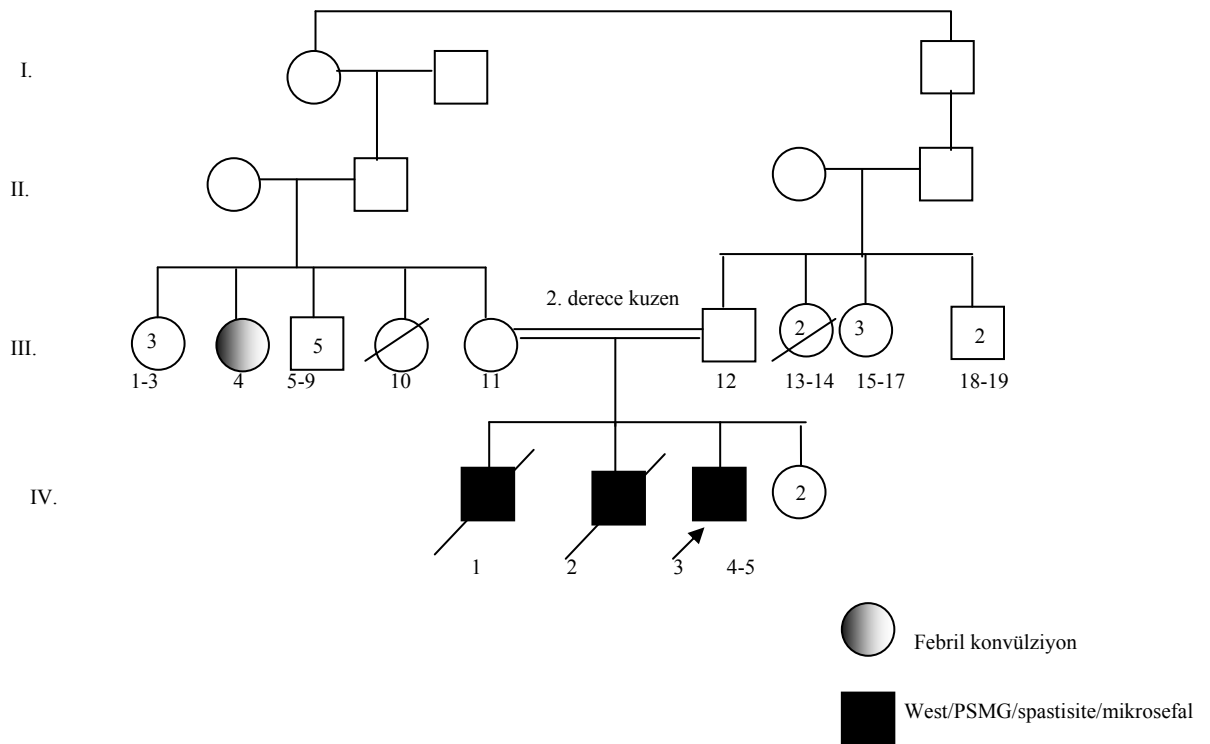
Aralarında ikinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın 3.gelibelikten olan 3. çocukları (G3P3Canlı1), ilk kez 2 yaş 11/12 aylıkken West sendromu nedeni ile polikliniğimizde değerlendirildi. Ailenin 1. ve 2. gebeliklerinden olan erkek çocukları West sendromu tanısı ile takipteyken pnömoni ve ishal nedeniyle 1.5 ve 3.5 yaşlarında eksitus oldukları öğrenildi. Olgunun kontrol muayenesinde aile sağlıklı kız çocukları olduğunu belirtti.

Anne gebeliği sırasında USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgu miadında seksiyoyla (sosyal endikasyon) doğmuş. Postnatal 12.saatte konvülsiyon

geçirmiş. Sonrasında tekrarlayan konvülziyonları nedeniyle hastanede yatış öyküsü var. Olgunun henüz baş tutma, desteksiz oturma, yürüme ve basit kelimeleri söylemesi yok.

Olgunun 3 yaşındaki ilk fizik muayenesinde; boyu 91 cm (75-90.p), tartısı 13.5 kg (50-75.p) ve baş çevresi 45 cm (<3p, 1 yaş ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, tek saç düğümü, kısa alın, bitemporal basıklık ve yüksek damağı var. Kol ve bacaklarda ilaç kullanımına bağlı tüylenmesi mevcut idi. Bilateral simian çizgisi ve ayak sırtları ödemli idi. Olgunun 6 yaş 1/12 aylık kontrol muayenesinde; boyu 101 cm (<3.p, 2 yaş ile uyumlu), tartısı 13 kg (10-25.p) ve baş çevresi 43 cm (<3p, 6 ay ile uyumlu) idi. Ağır PSMG, hipertonisite ve spastisite gelişmişti. Kranial MR, DMH, tandem, İOA, amonyak, laktik asit, plazma a.a ve kan biyokimyası normaldi. Olgunun 7 yaşındayken ÜSYE nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi.

Şekil 4-25: M-147 olgusunun aile ağacı



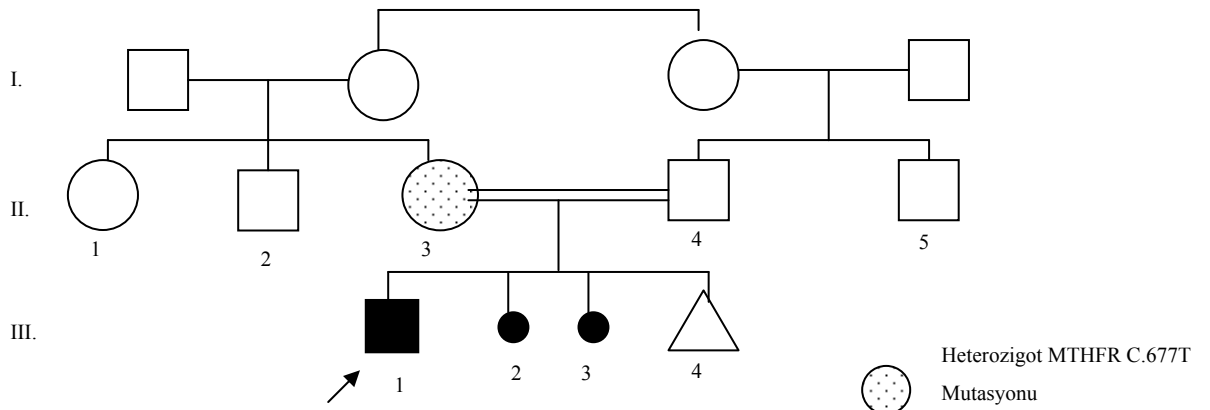
4.1.2.12. M-151 Olgusu

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ile sağlıklı babanın ilk gebelikten olan ilk çocukları (G4P1missedAb2), ilk kez 4 yaş 7/12 aylıkken polikliniğimizde görüldü. Olgunun annesinde 15 haftalık gebelik olduğu öğrenildi.

Anne gebeliği sırasında antenatal USG ile izlenmiş ve herhangi bir bulgu bildirilmemiş. Olgunun miadında vakum yardımı ile (zor doğum) doğmuş. Postnatal ağlamamış ve morarması olmuş. 8 aylıkken sürekli kusma, morarma şikâyetleri ile hastaneye kaldırılmış ve West sendromu tanısı almış. 1 yaşında allerjik astım tanısı konmuş. 2 yaşındayken sakral sinüs nedeniyle opere edilmiş. Olgu 4 yaşında başını tutmuş ve henüz desteksiz oturması yok. 4 yaşında bir kaç kelime söylemeye başlamış.

Fizik muayenesinde boyu 100 cm (3-10.p), tartısı 10 kg (<3.p, 15 ay ile uyumlu) ve baş çevresi 46.5 cm (<3.p, 1 yaş ile uyumlu) idi. Olguda; mikrosefali, saçlı deride kabuklanma, alın-saç birleşme yerinde hiperpigmentasyon, oksiput düz, sol gözde epikantus, filtrum kısa, yüksek damak, prognati, kulaklar sınırda düşük, belirgin ve geriye yerleşimli saptandı. Pektus ekskavatum ve meme başı ayrıklığı var. Tüm cilt kuru, ince ve eritamatöz. Sırtta hiperpigmentasyon ve pullanma mevcut. Ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü var. Bilateral çentikli simian çizgisi mevcut. Parmaklar uca doğru inceliyor. Bilateral başparmaklar çekiç parmak görünümünde. Testisler palpe edilemedi ve skrotum hipoplazik. Göz kontağı, takibi yok ve baş kontrolü kısa süreli. Kranyal MR da perinatal asfiksi ile uyumlu supratenteryal derin ak madde volümünde azalma, bilateral globus pallidus ve dentat nukleuslarda atrium komşuluğunda derin ak madde de silik, sınırlı sinyal artışları saptanmış. EEG de hipsaritmi, atipik absans, fleksör tipte spazmlar ve tonik nöbetler saptanmış. Göz muayenesinde optik disk temporallari soluk, optik çukur hafif geniş ve arayıcı nistagmus gözlenmiş. Gastroözafagial sintigrafide reflü saptanmış. İnguinal USG de bilateral testisler inguinal kanalda saptandı. İOA, tiroid hormonları ve kan biyokimyası normal bulundu.

Şekil 4-26: M-151 olgusunun aile ağacı



Tablo 4-2: West sendromlu olgular

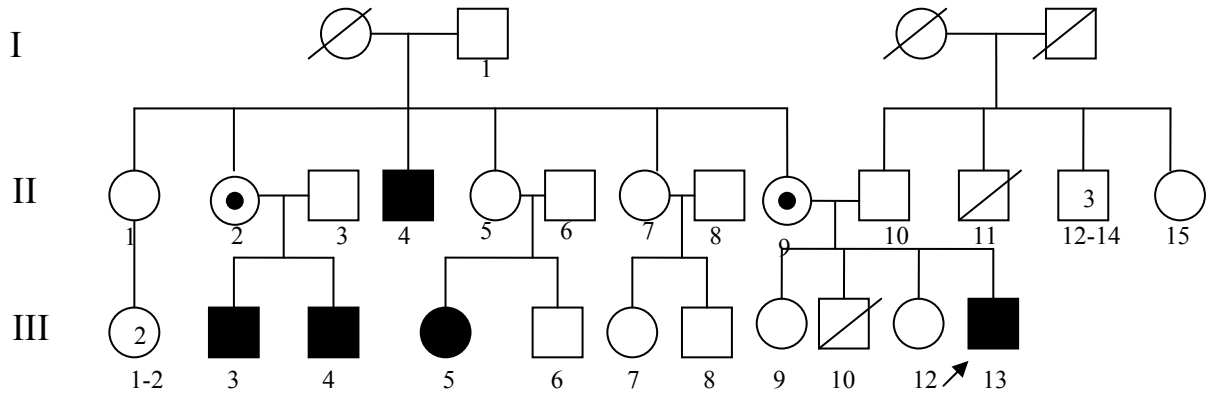
Çalışma Grubu	Yaş	Natal Öykü	Aile Öyküsü	Ek klinik bulgular	MR derecesi	Kranial Görüntüleme	Metabolik
M-133	7 5/12	Asfiksi	-----	Mikrosefali Minor fasyal dismorfizm	Ağır	Serebral atrofi Lökomalazi	Normal
M-134	7 5/12	Asfiksi	Sendromik ve havale öyküsü olan kız kardeş	Fasyal dismorfizm	Ağır	Myelinizasyonda gecikme	Normal
M-135	5 4/12	Preterm Asfiksi	-----	Fasyal dismorfizm	Ağır	Patolojik	Normal
M-136	7	Normal	Akrabalık (+)	Fasyal dismorfizm	Orta	Patolojik	-----
M-137	10	Asfiksi	Epilepsi (+)	Fasyal dismorfizm	Normal	Normal	Normal
M-138	9 3/12	Uzamış sarılık	Epilepsi(+)	Kranyofasyal dismorfizm	Ağır	Normal	Normal
M-139	3 6/12	Preterm	Akrabalık (+) Epilepsi(+)	Minor fasyal dismorfizm	Ağır	Patolojik	Normal
M-140	3	Asfiksi	Epilepsi(+)	Minor fasyal dismorfizm	Ağır	Patolojik	-----
M-141	2 8/12	Normal	-----	Mikrosefali Minor fasyal dismorfizm	Ağır	-----	-----
M-142	2 2/12	Uzamış travay	-----	Normal	Normal	Normal	-----
M-147	2 2/12	Epilepsi	Akrabalık (+) Epilepsi (+)	Mikrosefali Fasyal dismorfizm	Ağır	Normal	Normal
M-151	4 7/12	Asfiksi	Akrabalık(+)	Fasyal dismorfizm	Ağır	Patolojik	Normal

4.2. Moleküler Bulgular

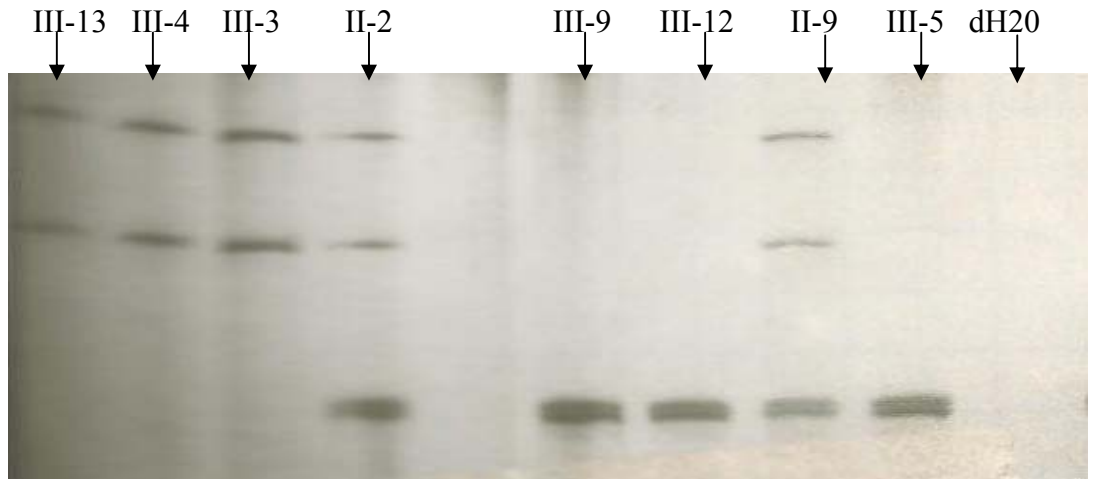
4.2.1. *ARX* Geni

Olgularımızdan M-115 olgusunda (III-13) *ARX* geni ekzon 2’de 24 bp’lik duplikasyon (c.441_464dup24bp) mutasyonu saptandı. Olgumuzun annesi (II-9) bu mutasyon için taşıyıcı bulundu. Kız kardeşlerinin (III-9, III-12) mutasyonu taşımadığı saptandı. Aildeki diğer MR olguları ailevi MRX olabileceği için aynı mutasyon açısından tarandı. Bunun sonucunda olgumuzun dayısı (II-4), erkek kuzenleri (III-3, III-4) ve teyzesinde (II-2) mutasyonu belirlendi (Şekil 4-27). Mutasyon, poliakrilamid jel elektroforezinde etkilenmiş erkek olgularda çift band ve taşıyıcı dişi olgularda çift bandın yanı sıra normal allele ait tek bir band paterni gösterdi (Şekil 30).

Şekil 4-27: M-115 Ailevi MRX ailesi

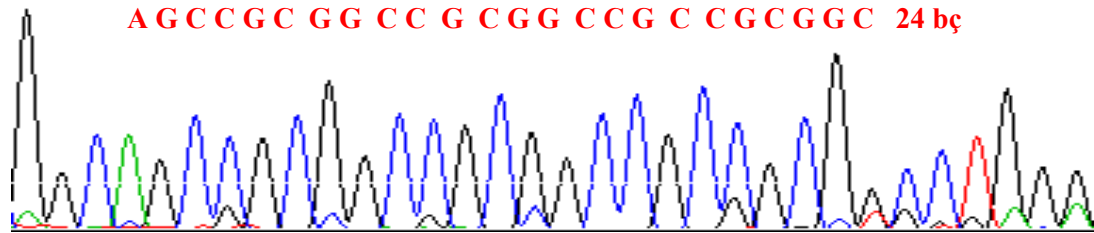


Şekil 28: M-115 Ailesinin Poliakrilamid Jel Görüntüsü

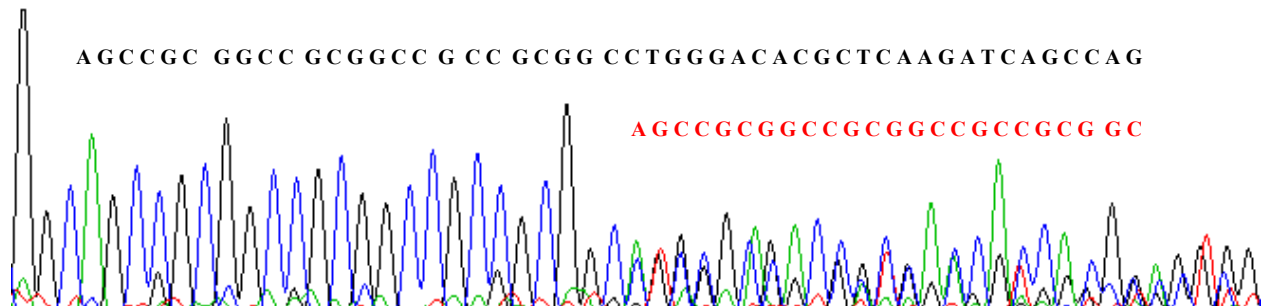


Şekil 29: M-115 ailesinin Normal, Heterozigot (taşıyıcı dişi) ve Hemizigot (etkilenmiş erkek) olgulara ait dizilerin kromotogramı

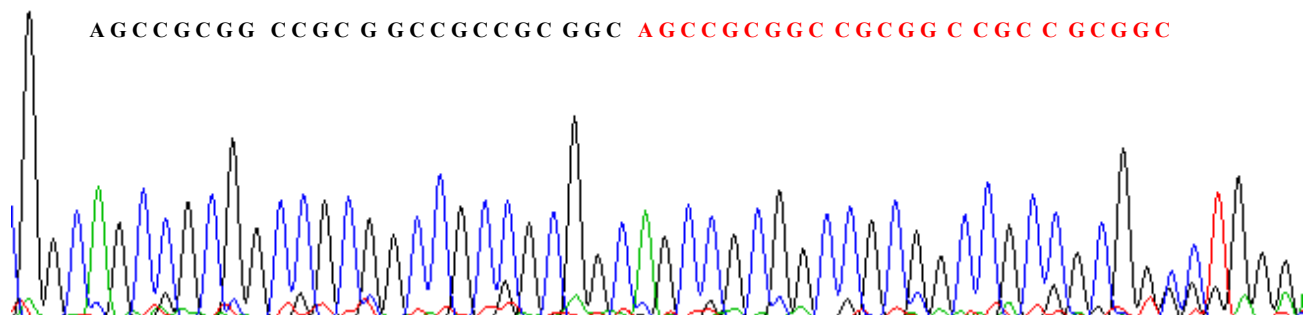
Normal allele



Heterozigot allele



Hemizigot allele



Tablo 4-3: XLMR olgularının *ARX* geni mutasyon analizi sonuçları

Olgu	Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 4	Ekzon 5
M-9	√	√	√	√	√
M-14	√	√	√	√	√
M-59	√	√	√	√	√
M-97	√	√	√	√	√
M-111	√	√	√	√	√
M-115	√	Duplikasyon 24 bç (441-464)	√	√	√
M-118	√	√	√	√	√
M-119	√	√	√	√	√
M-126	√	√	√	√	√
M-127	√	√	√	√	√
M-144	√	√	√	√	√
M-145	√	√	√	√	√
M-149	√	√	√	√	√
M-150	√	√	√	ENSSNP94687 17 (GGC>GGT) p.G449G	√

Tablo 4-4: West sendromlu olguların *ARX* geni mutasyon analiz sonuçları

Olgu	Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 4	Ekzon 5
M-133	√	√	√	√	√
M-134	√	√	√	√	√
M-135	√	√	√	√	√
M-136	√	√	√	√	√
M-137	√	√	√	√	√
M-138	√	√	√	√	√
M-139	√	√	√	√	√
M-140	√	√	√	√	√
M-141	√	√	√	√	√
M-142	√	√	√	√	√
M-147	√	√	√	√	√
M-151	√	√	√	√	√

4.2.2. *MECP2* Geni

Tablo 4-5: XLMR olgularının *MECP2* geni mutasyon analizi sonuçları

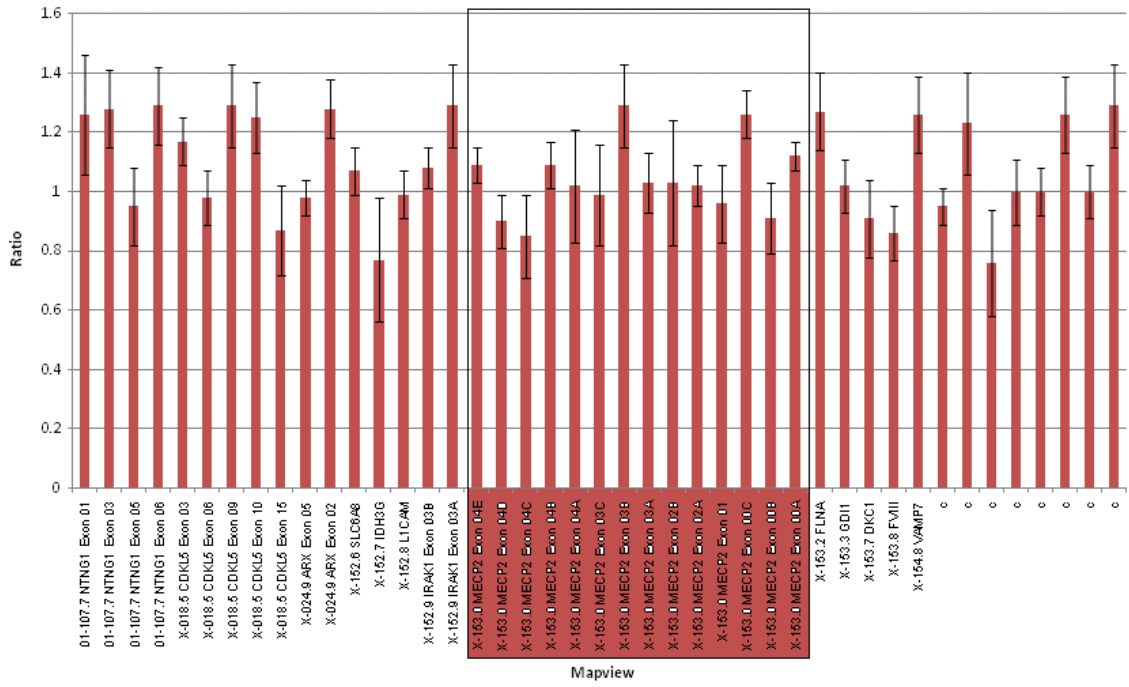
Olgu	Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 4
M-9	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	c*14G>A (SNP ?)
M-14	√	√	√	√
M-59	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-97	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-111	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-118	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	?
M-119	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-126	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-127	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-144	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-145	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-149	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√
M-150	rs35590238 (-/G) 5' near gene	√	√	√

Tablo 4-6: West sendromlu olguların *MECP2* geni mutasyon analiz sonuçları

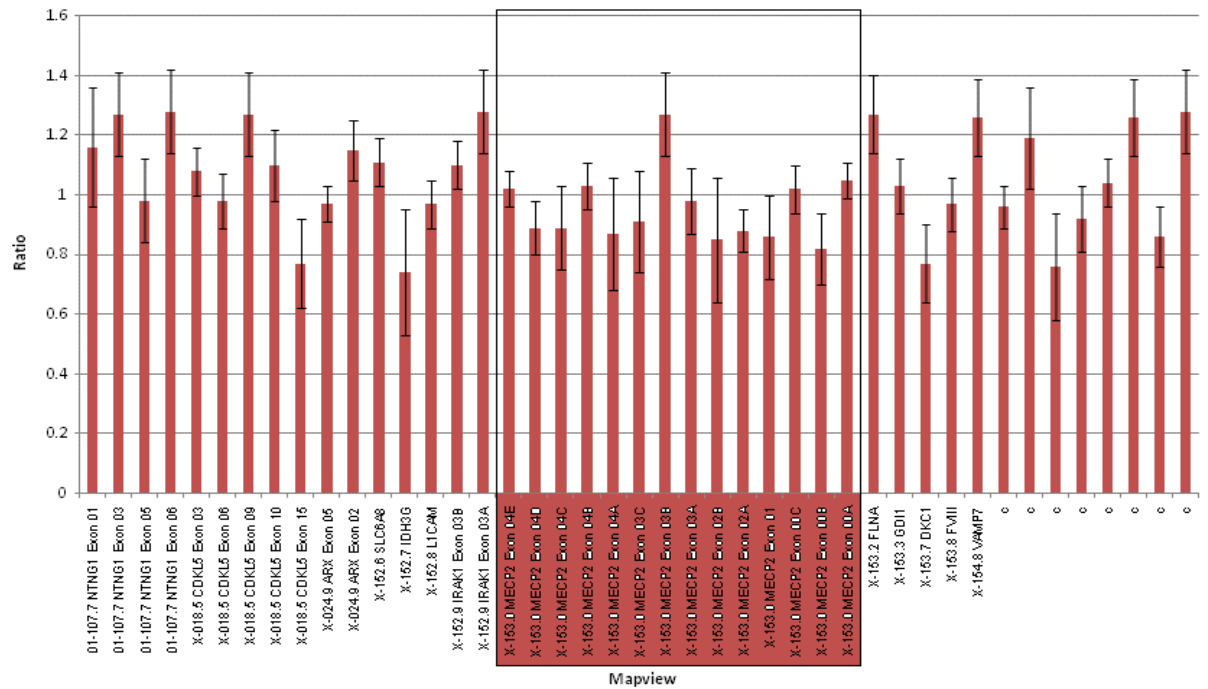
Olgu	Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 4
M-133	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-134	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-135	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-136	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-137	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-138	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-139	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-140	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-141	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-142	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-147	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓
M-151	rs35590238 (-/G) 5' near gene	✓	✓	✓

Şekil 30: West Sendromlu Olguların MLPA analizlerine ait grafikler

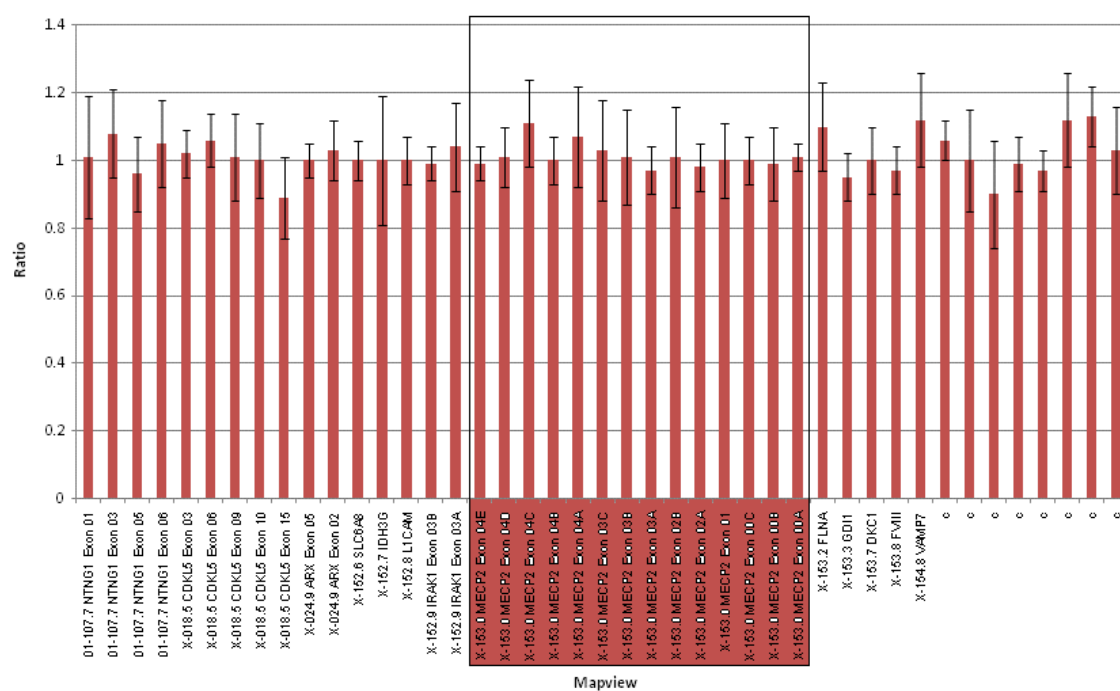
M-133 Olgusu



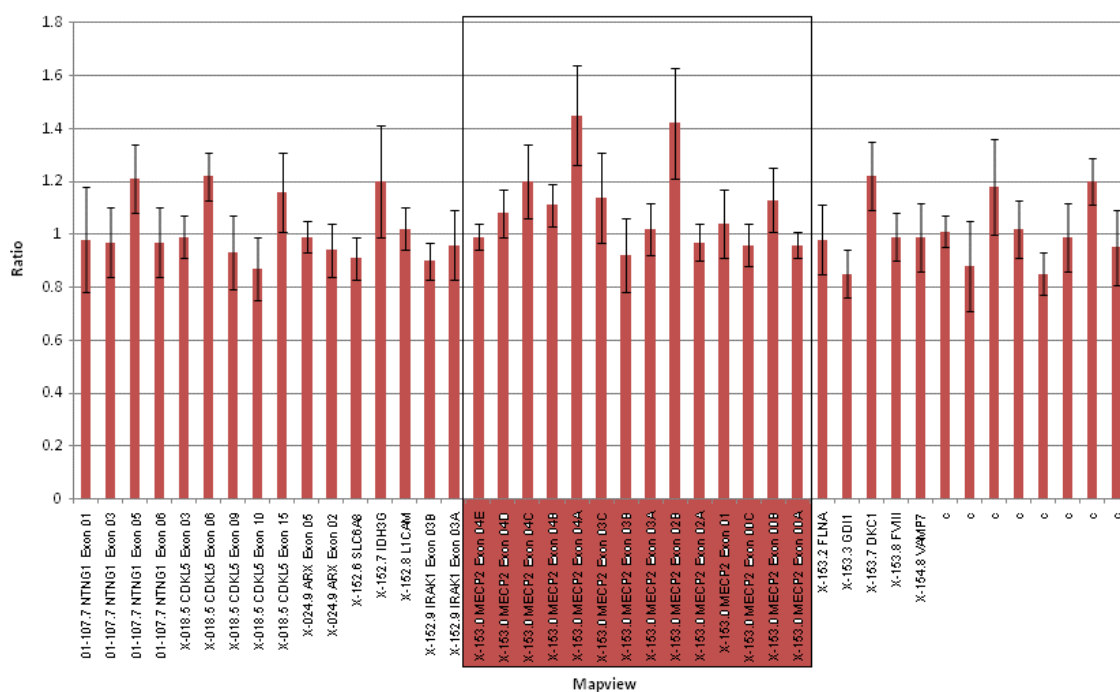
M-134 Olgusu



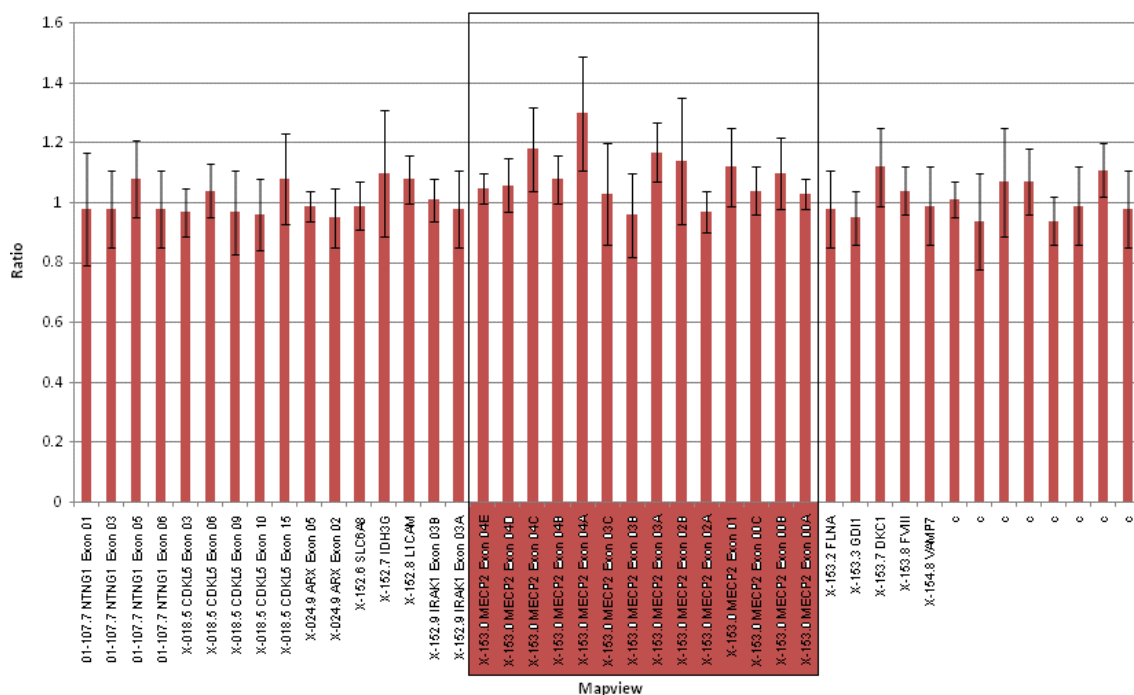
M-135 Olgusu



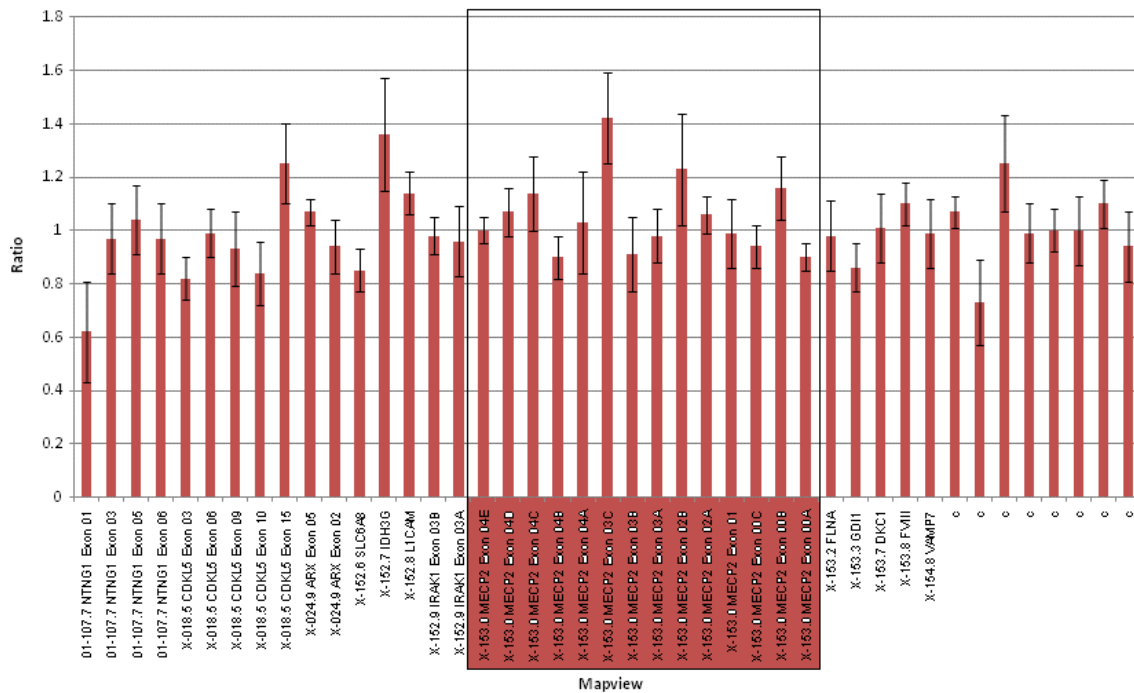
M-136 Olgusu

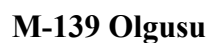


M-137 Olgusu

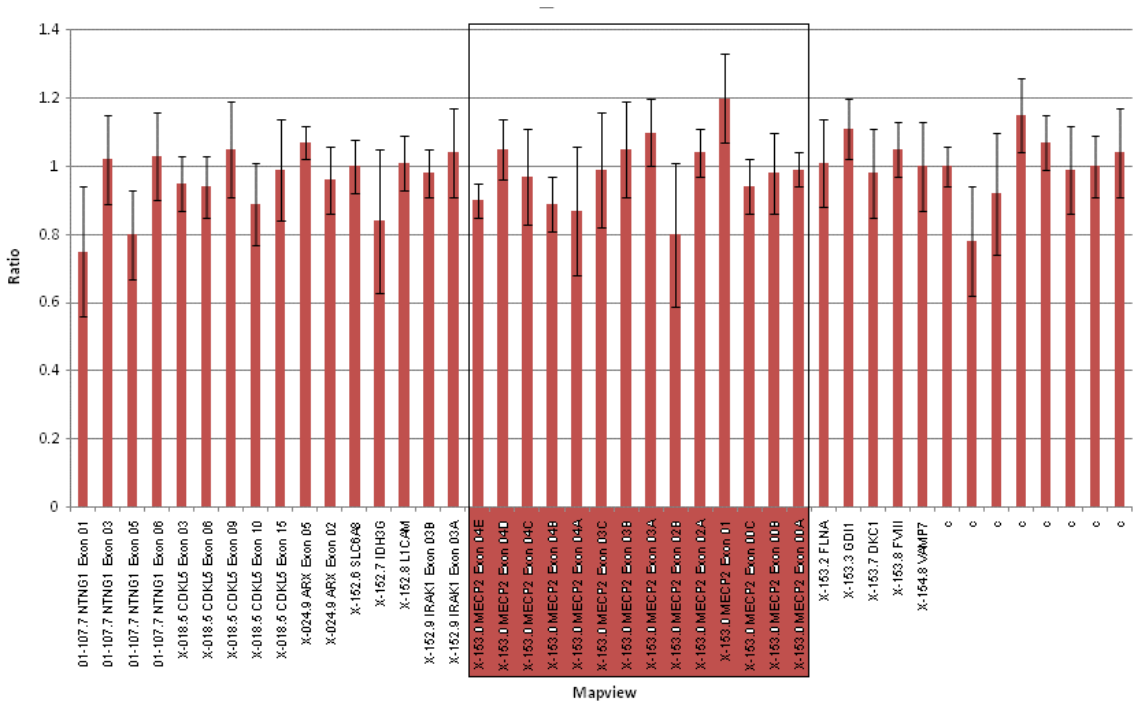


M-138 Olgusu

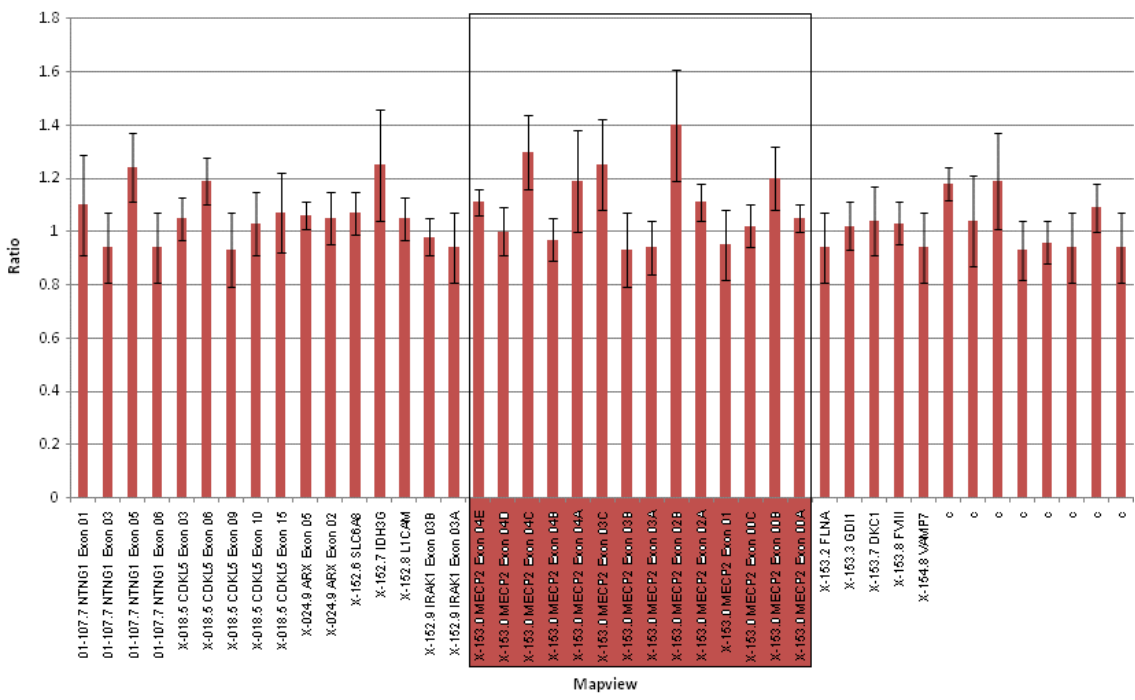




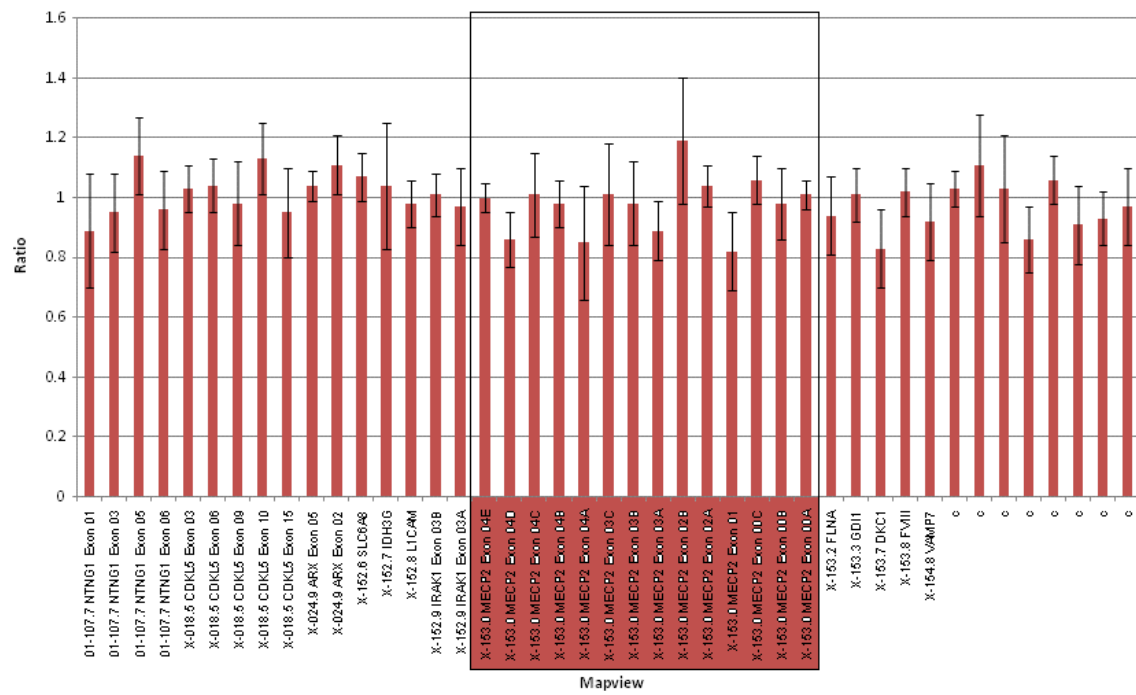
M-141 Olgusu



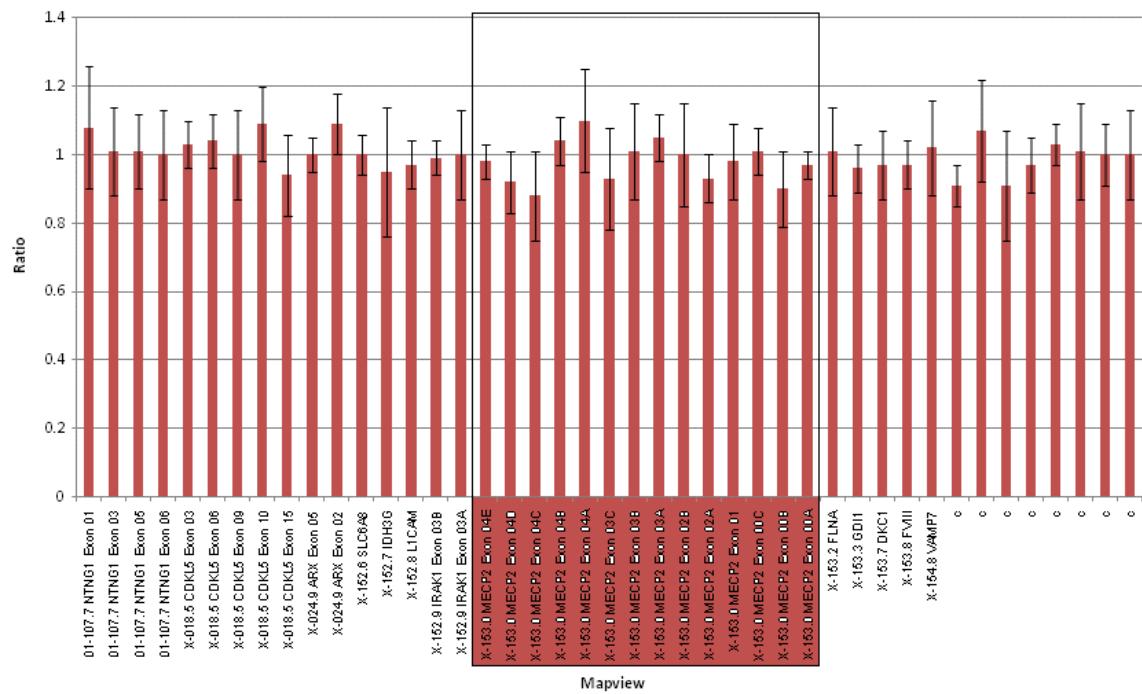
M-142 Olgusu



M-147 Olgusu



M-151 Olgusu



5. TARTIŞMA

Mental retardasyon, bilişsel becerinin ölçüldüğü psikometrik analizde, *IQ* değerinin 70-75 in altında olması, günlük yaşamı sürdürebilmek için gerekli uyum becerilerinin (özbakım, sosyal ilişki kurabilme, boş vaktini değerlendirebilme, bir işte çalışabilme vs.) en az ikisinde önemli düzeyde yetersiz kalınması ve çocukluk çağında tanı konulabilmesi (<18 yaş) kriterleri ile karakterize klinik ve genetik olarak heterojen ve ilerleyici olmayan (non-dejeneratif) bir bilişsel fonksiyon bozukluğudur (1). Yapılan çalışmalar MR de etiolojinin çok heterojen olduğunu genetik (kromozom anomalileri, subtelomerik delesyon ve duplikasyonlar, tek gen defektleri) ve non-genetik faktörlerin (prenatal enfeksiyonlar, prematür doğum, doğum asfiksisi, anneye ait nedenler, teratojen gibi) değişen derecelerde MR ye neden olabildiğini göstermektedir (21).

MR ye konjenital anomalilerin, fiziksel, radyolojik, metabolik, nörolojik anormalliklerin eşlik ettiği durumlar sendromik (MRS), sadece bilişsel beceri yetersizliğinin bulunduğu durumlar ise non sendromik/non spesifik MR (NSMR) olarak adlandırılmaktadır. Tek gen mutasyonuna bağlı MRS ve NSMR ler otozomal dominant, otozomal resesif, X e bağlı kalıtım modelleri ile ve sporadik olarak da ortaya çıkabilir. Tanımlanmış 3000 den fazla tek gen sendromu'ndan yaklaşık 800'ünde MR önemli bir bulgudur (17, 33).

MR, erkeklerde dişilere göre daha sık gözlenmektedir (13, 14, 15, 16). Bu durum, mental retardasyonda X'e bağlı kalıtımın etkin olması ile açıklanmaktadır (1). MR, klinik ve genetik açıdan çok heterojendir. XLMR her 600 erkekte birini etkilemekte ve 2/3 nün non sendromik XLMR (MRX) olduğu düşünülmektedir. XLMR nin en sık görülen etmeni, Frajil X sendromu olup, XLMR nin % 20-25 ni oluşturur ve erkek MR olgularda prevalansı 1/4000-1/6000 dir (6, 7). MRX sadece kognitif fonksiyonların etkilendiği, klinik anormalliklerin eşlik etmediği ve klinik olarak birbirlerinden ayırt etmenin olanaksız olduğu grubu tanımlarken sendromik formu MRXS olarak nitelendirilmektedir. Bu genler arasında 17 tane genin (*NLGN4*, *STK9*, *AP1S2*, *RSK2*, *ARX*, *PQBP*, *HUWE1*, *FGDY*, *OPHN1*, *MCT8 (SLC16A2)*, *XNP*, *SRPX2*, *AGTR2*, *NDUF1*, *UPF3B*, *MECP2*, *SLC6A8*) hem sendromik hem de non sendromik MR ye yol açması, sendromik ve non sendromik XLMR nin moleküler açıdan düz bir çizgi ile ayıramayacağını göstermektedir (8).

Bu güne kadar, X kromozomu üstünde 87 adet MRX ile bağlantılı bölge bulunmuştur. 52 bölgenin henüz geni klonlanmamıştır. Klonlanan 34 genin 18 i MRX, 17 si hem MRX hem MRXS e neden olmaktadır. X kromozomunda 106 bölge MRXS ile bağlantılı bulunmuş ve bunlardan 71 i klonlanarak mutasyonları tanımlanmıştır (8). Ayrıca X kromozomunda MR ile ilişkili, bir ya da daha fazla geni içeren segmental duplikasyonlar da bildirilmiştir (8).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, XLMR de Frajil-X ten sonra *ARX* ve *MECP2* genlerinin önemini vurgulamaktadır. Bu iki genin geniş klinik çeşitliliği araştırmacıların ilgisini daha da artırmıştır. XLMR etiolojisinde; Frajil-X % 25, *ARX* mutasyonları % 7.5 ve *MECP2* mutasyonları % 6.2 olarak sıralanmaktadır (40). NSMR olguların % 15-20 sinde FMR1 geni üçlü tekrar artışı saptanabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında X geçişli mental retardasyon olduğu düşünülen olgularda *FMR1* geni üçlü tekrar artışı normal bulunan olgularda *ARX* geni ve *MECP2* geni mutasyon analizi öncelikli seçenek olabilir.

Araştırmamızın olguları, genetik etiolojisinde klinik değerlendirme, kromozomal anomaliler (subtelomerik delesyonlar dahil), Frajil-X sendromu dışlanmış ve çevresel faktörlerin etkili olmadığı düşünülen X'e bağlı kalıtım gösteren olgulardan seçilmiştir. İdiyopatik West sendromu *ARX* geni fenotip spektrumunda yer almaktadır. Bu nedenle klinik ve EEG bulguları ile West sendromu tanısı almış erkek olgulardan oluşturulan ikinci bir grupta West sendromu'nun genetik etiolojisinde *ARX* geninin yerinin araştırılması planlandı. Bu olgu grubunda da olası kromozom anomalileri dışlandı. XLMR grubunda 14 erkek, West grubunda 12 erkek olgu *ARX* ve *MECP2* gen mutasyonları için dizi analizi yöntemiyle incelenmesi amaçlandı.

ARX geni 560 amino asiti (aa) olan ARX proteinini kodlar. *ARX* geni fetal ve erişkin beyin hücrelerinde eksprese olmaktadır ve fetal beyinde ekspresyonu nöral plate döneminde başlar. Özellikle germinal matriks nöral prekürsörlerinde ve ventriküler zonda (subventriküler zon, kortikal plak, kaudat nükleus, putamen, substantia nigra, singulat ve hipokampus) eksprese olmaktadır. Merkezi ve periferik sinir sisteminin gelişmesi için önemli olduğu, aksonal migrasyonda ve GABAergic nöron değişiminde rolü olduğu tanımlanmıştır (48).

ARX geni mutasyonlarının kliniğinde MRX in yanında, İdiyopatik West Sendromu, Partington Hastalığı, kuşkuyla genitalyaya eşlik eden X e bağlı lissensefali/korpus kallosum agenezi (XLAG), hidranensefali ve otizm sayılabilir. En sık

gözlenen mutasyon ekzon 2 deki 24 bç lik duplikasyondur ve bu mutasyon tüm mutasyonların yaklaşık % 40 ını oluşturmaktadır (48).

MECP2 (metil-CpG bağlayıcı protein) geni Xq28 bölgesinde yer alan 4 ekzonlu bir gendir. *MECP2* transkriptinden, alternatif kırılma yolu ile *MeCP2A* (486 aa) ve *MeCP2B* (498 aa) olmak üzere iki ana izoform oluşmaktadır. *MeCP2A* ve *MeCP2B* izoformları genin 1 ve 2. ekzonların farklı kırılması sonucu oluşmaktadır (76). *MECP2B* fetal ve erişkin beyni ile beynin tüm alt bölgeleri dahil tüm dokularda eksprese olmaktadır. Erişkin insan beyinde, *MECP2B* ekspresyonu *MECP2A* dan 10 kat daha fazladır. Ekzon 4 ün büyük bir bölümü nadir olan uzun (8.5-kb) 3'UTR i kodlamaktadır; buradaki farklı poliadenilasyon bölgeleri farklı şekillerde eksprese olan çeşitli büyüklüklerdeki transkriptler ile sonuçlanmakta ancak hepsi aynı büyüklükte protein kodlamaktadır (77, 78).

MeCP2 proteini, DNA daki metillenmiş CpG dizilerine bağlanarak, kromatinin yoğunlaşmasına ve ekspresyonu sessizleştiren komplekslerin bölgeye girmesine yol açmaktadır (67). *MeCP2*, hedef genlerin transkripsiyonunu promotör bölgelerinde yer alan metillenmiş CpG adalarına bağlanarak baskılamaktadır. *MeCP2* metillenmiş DNA'ya bağlanmakta ve aralarında *SIN3A* (transkripsiyon ko-represörü), *BRM* (*SWI/SNF*-ilişkili kromatin yeniden düzenleyici protein) ve histon deasetilazlar (histone deacetylase; *HDAC*)'ın da bulunduğu kromatin yeniden düzenleyici kompleksleri toplamaktadır. Bu kompleksler histon deasetilasyonu aracılığı ile kromatinin kondensasyonuna neden olmakta ve promotör bölgelerine transkripsiyondan sorumlu komplekslerin bağlanmasını engellemektedir. İn vitro koşullarda *MeCP2* nin DNA metilasyonu olmaksızın da kromatin kondensasyonunu sağlayabildiği ve gen ekspresyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir. *MeCP2* nin metillenmemiş DNA ya bağlı olduğu bölgelerde kromatinin kondense olduğu ancak *MeCP2* nin düşük oranda bağlı olduğu ya da hiç olmadığı DNA bölgelerinde kondensasyonun azaldığı ve böylelikle gen ekspresyonunun gerçekleşebildiği bildirilmektedir.

MeCP2 proteini, *UBE3A* ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. *MeCP2* nin azalmasıyla *UBE3A* ekspresyonundaki azalmalar, biallelik *UBE3A* anti-sense RNA üretimi, kromatin yapısındaki değişimler ile *PWS/AS* imprinting merkezinde yer alan *H3K4* (histon3 ve lizin4) ün artmış asetilasyon ve metilasyonu, *H2K9* un azalmış metilasyonu ile korelasyon göstermektedir. Bu durumun *MeCP2* nin diğer kromatine bağlanan proteinler ile birlikte *PWS/AS* bölgesindeki imprinted DNA-metilasyon işaretlerinin değerlendirilmesinde işlev gördüğünü göstermektedir. *MeCP2*

nin kromatin çengeli (loop) oluşturarak da gen ekspresyonu ve maternal imprinting düzenleyebileceği öne sürülmektedir. MeCP2 nin imprintinge uğramış *DLX5* ve *DLX6* genlerinin yakınlarındaki belli DNA dizilerine bağlanarak, 11 Kb lık bir kromatin çengeli oluşturduğu belirtilmektedir. Böylece, *DLX5* ve *DLX6* genleri, suskun ve metillenmiş kromatin çengeli içinde bir araya gelerek, ekspresyonları susturulmuş olmaktadır. MeCP2 ekspresyonunun az olduğu nöronlarda ise kromatin çengelleri aktif konumda kalmaktadır. Bu nedenle, MeCP2 den yoksun nöronlarda, *DLX5* ve *DLX6* ın ekspresyonları baskılanmış değildir ve bu genler aşırı düzeyde eksprese olmaktadır (75). MeCP2, alternatif kırılma bölgelerinin belirlenmesini de içinde olduğu mRNA işlenmesi sürecinin çok sayıda adımını kontrol eden mesajcı ribonükleoprotein partiküllerinin temel bileşenlerinden biri olan YB1 (Y-box protein 1) ile etkileşmektedir (75).

MECP2 geni mutasyonu ile ilişkili hastalıklar *ARX* geni ile benzer şekilde çeşitli klinik fenotiplere neden olmaktadır. Klasik Rett sendromu, varyant veya atipik Rett sendromu, dişilerde hafif öğrenme güçlüğü, Angelman sendromu fenotipi ve Otizmdir. Erkek olgularda neonatal ensefalopati/mental retardasyon, XLMR, PPMX (mental retardasyon, psikoz, piramidal bulgular, makroorşidizm) fenotipine neden olan *MECP2* gen mutasyonları tanımlanmıştır. Ayrıca erkeklerde *MECP2* gen duplikasyon sendromu olarak bilinen fenotipe neden olan duplikasyonlar bildirilmiştir.

Bugüne kadar 270 in üzerinde mutasyon bildirilmiştir ve bu mutasyonların yarısı yanlış anlamlı ve anlamsız nokta mutasyonlarından oluşmaktadır. Rett sendromu X e bağlı dominant geçişli olduğundan, kızlarda görülmesine ve erkeklerde lethal olmasına karşın 47,XXY karyotipine sahip (104, 105, 106) ve postzigotik mozaisizm sonucu yaşayan erkek olgularda da tanımlanmıştır.

Kromozom anomalisi, subtelomerik yeniden düzenlenmeler ve *FMRI* geni CGG üçlü tekrar artışları dışlanmış ilk hasta grubumuz 14 XLMR ailesinden 14 indeks olgu ve mutasyon saptanan bir olgunun annesinden oluşmuştu. Ailelerden 5 inde farklı derecelerde akrabalık mevcuttu (M-9, M-59, M-97, M-118, M-119). Bu beş aile ile M-126 ve M-144 ailesinde *CYFIP1* ve *CYFIP2* geni homozigosite haritalama çalışması bölümümüzde bir yüksek lisans tezi kapsamında gerçekleştirilmişti (proje no: T-26/15122006). İndeks olgularımızda değişen derecelerde MR mevcuttu ve minor dismorfik özellikler bulunmaktaydı.

İkinci hasta grubumuz olan İdiyopatik West sendromlu 12 olgumuz, İ.T.F Pediatrik Gelişim Nörolojisinde takipli idi. Bu olgularımızda kromozom anomalisi dışlandı.

XLMR grubundaki 14 indeks olguda *ARX* geninin beş ekzonu ve *MECP2* geninin dört ekzonu dizilendi. Bu aşamada dizileme öncesi çeşitli PCR koşulları optimal seviyede bantlar elde edene kadar test edildi. Çalışmayan ya da özgün bant vermeyen *ARX* geni ekzon 2 ve *MECP2* geni ekzon 4 için yeni primerler tasarlandı. Çalışmamızda XLMR grubu olgularımızdan sadece birinde (M-115 olgusunda) *ARX* geni ekzon 2 de 24 bp'lik duplikasyon (c.441_464dup24bp) mutasyonu saptandı (1/14). Olgumuzun annesinin dizileme ile yapılan analizinde bu mutasyon için taşıyıcı olduğu gösterildi. Olgunun 2 kız kardeşinin ise bu mutasyonu taşımadığı yine dizi analizi ile gösterildi. Ailedeki diğer MR olguları da aynı mutasyon açısından incelendi ve olgumuzun dayısı, teyzesi ve onun iki erkek çocuğunun da aynı mutasyonu taşıdığı belirlendi. Böylelikle bu ailedeki mental retardasyonun, X geçişli non-sendromik mental retardasyon-MRX- olduğu ve genetik kökeninin *ARX* geni mutasyonu olduğu moleküler olarak kesinleşmiş oldu.

Denatüran poliakrilamid jel elektroforezinde *ARX* geni ekzon 2 de 24 bp lik bu en sık mutasyonunu taşıyan bireyler özgün bant paterni gösterdi. Normal olarak, 24 bp lik bir bant farkı standart bir agaroz jel elektroforezinde de rahatlıkla gözlenebilmektedir. Ancak, *ARX* geninin bu bölgesinin CG bakımından çok zengin olması (>%90) standart dNTP ler ile amplifikasyonunu olanaksızlaştırmaktadır. Bu bölgenin amplifikasyonu için kullanılan modifiye dNTP karışımı (dATP + dTTP + dCTP + 7-deaza-dGTP) agaroz jelde görüntülemeye yardımcı olan etidyum bromür'ün çift sarmal DNA yapısı içine girmesine engel olmaktadır. Bu tip reaksiyon koşulu ile çoğaltılan DNA parçalarının agaroz jelde görüntülenmesi olanaklı değildir. O nedenle modifiye dNTP karışımı kullanılan amplifikasyonlarda görüntüleme için gümüş boyama tercih edilmektedir. Agaroz jel kimyasal yapısı nedeniyle boyamaya uygun olmadığından poliakrilamid jel sistemleri tercih edilmektedir. Literatürde bildirilmeyen bu yöntem tanı açısından XLMR olgularında, dizileme öncesi bu en sık mutasyon için bir tarama testi olarak kullanılabileceğini gösterdi. Literatürde (154) benzer olarak iki XLMR ailesinde yapılan % 2 lik agaroz jel görüntülemesinde 24 bp lik duplikasyon mutasyonu normal allere göre farklı bir bant paterni vermiştir. Burda PCR, standart dNTP ve farklı primerler ile çalışılmıştır. Fakat bu ailelerin birinde yüksek non spesifik

bantlarında mevcut olması agaroz jel analizini güçleştirmekte ve testin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Literatürde, XLMR düşünülen geniş olgu serilerinde *ARX* geni mutasyonu sıklığı araştırılmıştır. Nawara ve ark. (154), Frajil-X sendromu, kromozom anomalisi, metabolik hastalıklar ile sendromlar için klinik olarak değerlendirilen ve herhangi bir tanı konulamayan 165 MRX olgusunda *ARX* geni dizileme yöntemi ile incelenmiş ve 5 olguda (% 3) 24 bç duplikasyon mutasyonunu saptamışlardır. Bu çalışmada başka bir mutasyon saptanmamıştır. 197 XLMR olgusunda yapılan çok merkezli bir çalışmada da 8 olguda *ARX* geni mutasyonu (% 4.1) saptanmış. Bu mutasyonlar, altı olguda 24 bç lik duplikasyon mutasyon, diğer bir olguda birinci ekzonda yanlış anlamlı bir mutasyon (p.P38S) ve bir olguda da ekzon 2 de insersiyon (c.380ins(GCG)2) mutasyonudur (49). Mandel ve Chelly (2), 136 olguluk XLMR grubunda *ARX* geni dizileme çalışmasında 9 olguda da 24 bçlik duplikasyon mutasyonunu saptadılar. Bu mutasyonun frekansını % 6.6 (9/136) olarak bildirdiler. EuroMRX grubunun olgu grubunda *ARX* mutasyon oranı % 7.5 (11/147) olarak saptanmış ve 11 mutasyonun 7 si 24 bç lik duplikasyon mutasyonu olduğu bildirilmiştir (40). Bizim XLMR li olgu grubumuzda 14 olgudan 1 inde (% 7.1) saptanması literatürle uyumlu görünmektedir. Ancak incelenen olgu sayımızın çok küçük olması nedeniyle mutasyonun Türk toplumundaki frekansından söz etmenin doğru olmayacağını düşünmekteyiz. Yine de bu sonuç, XLMR olgularının etiyolojisinde, Frajil-X sendromundan sonra ikinci sırada *ARX* geni mutasyonu bulunduğu ve bu olguların izleminde duplikasyon mutasyonunun FraX den sonra incelenmesi gerektiği ve bu analiz için poliakrilamid gel tekniğinin uygulanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

West sendromlu erkek olgularda nadir de olsa *ARX* gen mutasyonları bildirilmiştir. Bruyere ve ark.(155) 4 kuşak bir ailede ağır MR ve erlken başlangıçlı infantil spazmı olan 8 erkek olguda yaptıkları haplotip analizi ile Xp21.3-Xp22.1 bölgesini bağlantılı bulmuş ve Stromme ve ark.(156) aynı ailede 8 erkek olguda *ARX* geni ekzon 2 de GCG (GCG₁₀₊₇) tekrar dizisinde artış saptamışlardır. Aynı çalışmada Stromme ve ark.(156) Norveçli bir ailede 7 etkilenmiş erkek olguda 24 bç lik duplikasyon mutasyonu ve yine başka bir Norveçli etkilenmiş bir ailede 2 erkek olguda 4.intronda 816 bç lik, ekzon 5 de 701 bç lik iki delesyon saptamışlardır (IVS4-816_exon5 701del). Literatürde az sayıda bildirilen West sendromlu olguların ailesel

olgular olması, kendi olgularımızın ise sporadik olgular olmasının mutasyon bulunmamasında başlıca etken olduğu düşünüldü.

XLMR grubunda literatürde bildirilen *MECP2* mutasyon oranları farklılık göstermektedir. 2697 olguda yapılan geniş bir seride *MECP2* mutasyon oranı % 1.7 saptanmıştır (109). 829 hastada yapılan *MECP2* taramasında hastalığa neden olan tek bir mutasyon (% 0.1) saptanmıştır (112, 113). Nonspesifik mental retarde erkek 658 olguda yapılan bir diğer çalışmada 2 olguda *MECP2* geninde mutasyon (0.3%) saptanabilmiştir (1114, 115, 116, 117, 118). Yapılan çalışmalardaki olgu sayısı ve çıkan oranlar göz önüne alındığında olgu sayımızın yetersiz kalması ve sporadik olgular olmasının mutasyon saptanamamasının nedenlerinden biri olduğu düşünüldü. Nitekim EuroMRX grubunda (40) X kalıtım modeline tam olarak uyan erkek MR grubunda *MECP2* mutasyon oranı % 6.2 (4/65), sporadik erkek MR olgu grubunda ise % 0.5 (3/660) saptanması bunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda M-9 olgusunda *MECP2* geni 3'-UTR bölgesinde daha önce tanımlanmamış bir dizi değişimi saptandı (c.*14G>A). Bu değişimin sağlıklı annede heterozigot formda bulunduğu belirlendi. M-9 ailesinden alınan öyküde olgunun 18 yaşındaki kız kardeşinin hafif mental retarde olduğu ve ailede başka mental problemlili birey olmadığı öğrenildi. Literatürde (157), 3'-UTR de Rett sendromu ile ilişkilendirilmiş dört dizi değişimi [rs62621672 (c.*92C>T), rs62621673 (c.*328G>A), rs62621674 (c.*359G>C), rs62621675 (c.*363G>C)] tanımlanmış olmakla birlikte 40 dan fazla polimorfizm tanımlanmıştır. Genel olarak genin 5' ve 3' UTR bölgelerinde saptanan dizi değişimleri regülatör bölge gibi hareket edebilmekte ve gen ekspresyonu üzerine etki göstermektedir (158). 3' UTR deki mutasyonların bugüne kadar sadece Rett sendromlu kız olgularda bildirilmiştir. Oysa, *MECP2* nin diğer mutasyonlarının klinik spektrumu NSMR den Rett sendromuna kadar uzanmaktadır. Bu nedenle 3' UTR bölgesinde saptadığımız değişimin genin ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği ve bunun da fenotipte etkisinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ailede (M-9), ilk aşamada, başka etkilenmiş erkek olgu bulunmadığından diğer sağlıklı erkek bireylerin bu değişim açısından taranması planlandı. Aynı değişimin normal erkek olgularda gösterilmesi durumunda c.*14G>A'nun nadir bir polimorfizm olduğu söylenebilir. Bu değişim şayet sadece hafif MR etkilenmiş kız kardeşte bulunursa değişimin fenotip üzerine etkili olduğu ileri sürülebilir ve normal fenotipteki annede ise nonrandom X inaktivasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir dizi değişiminin hastalıkla direkt ilişkili olduğunun gösterilebilmesi için, ilk aşamada bu değişimin ailedeki tüm etkilenmiş bireylerde bulunduğunu ve en az 100 kontrol kromozomunda bulunmadığını göstermek gerekmektedir. Bu analizlerden sonra da mutasyon için fonksiyon analizleri yapılarak gen ekspresyonunda ya da davranışında değişikliklere yol açabileceğinin gösterilmesi son aşamadır.

Literatürde, ağır MR, özellikle alt ekstremiteleri içeren spastisite, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları epilepsi, spastisite ve bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiş 18 aileden toplam 44 erkek olguda kantitatif PCR, real time PCR, array-CGH ve MLPA yöntemleri kullanılarak Xq28 bölgesinde lokalize 0.3-2.3 Mb lık duplikasyonlar tanımlanmıştır (158). Duplikasyon mutasyonu saptanan bu olgulardaki epilepsi çoğunlukla jeneralize tonik-klonik konvülsiyon şeklinde olmakla birlikte nöbetlerin West sendromu'ndaki gibi atonik ve absans nöbetleri şeklinde de olabildiği bildirilmiştir (158). Bu olgu grubunda ailelerde birden fazla olgu bulunmasına karşın bizim West sendromlu olgularımız M-147 ailesi dışında hepsi sporadik idi. West olgu grubumuzda *MECP2* geninde yapılan dizi analizlerinde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Bugüne kadar literatürde, West sendromu ile ilişkili olarak yalnızca *ARX* gen içi duplikasyonlar tanımlanmış oysa *ARX* geninde başka bir mutasyon veya *MECP2* gen mutasyonları bildirilmemiştir. Ancak bu genler ile ilişkilendirilmiş klinik spektrumun çok geniş olması göz önünde bulundurularak *ARX* ve *MECP2* geninde nokta mutasyonu ile küçük delesyon/duplikasyon mutasyonları dizi analizi ile dışlanan West olgularımızda MLPA tekniği (SALSA MLPA KIT P015MECP2) bu genlerin büyük ekzonik veya tüm gen delesyon/duplikasyonları araştırıldı ve herhangi bir anomali saptanmadı. Bu hazır kit *ARX*(ekzon 2 ve 5) ve *MECP2*(tüm ekzonları) genlerine ilaveten *NTNG1* (ekzon 1,3,5,6-Rett sendrom), *CDKL5* (ekzon 3,6,9,10,15-Rett like sendrom, West sendromu), *SLC6A8* (XLMR, epilepsi), *IDH3G*, *L1CAM*, *IRAK1*, *FLNA*, *GDI*, *DKC1*, *FVIII*, *VAMP7* genlerini de içerdiiğinden bu genler de duplikasyon/delesyon mutasyonları açısından incelenmiş oldular. Bu genlerde de büyük del/dup mutasyonu saptanmadı (Şekil 32). Literatürde West sendromu'nda MLPA tekniği ile bu genlerde yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. West sendromlu olgularımızın, bu sendrom ile ikinci sıklıkla ilişkilendirilmiş (65) olan *CDKL5* geni açısından değerlendirilmesi planlandı.

MECP2 geni için bu tez kapsamında yapılan analizlerde XLMR ve West ailelerimizde mutasyon gösterilememiş olması, olgu sayısının azlığı ile

ilişkilendirilebilir. Ayrıca, olgularımızın sporadik olması ve yüksek akraba evliğı oranı da geçerli faktörler olarak düşünölmelidir.

MR etiyoöojisinde, özellikle güçlü X kalıtımı gösteren ailelerde *MECP2* geninin mutasyonlarının dışlanması önemli olduğı göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışma ile elde edilen bilgiler ışığında, erkek MR olguların izleminde, kromozomal ve subtelomerik anomaliler ile Frajil-X sendromu dışlandıktan sonra moleküler patofizyolojiyi aydınlatmak amacıyla *ARX* genindeki 24 bç lik duplikasyon mutasyonun öncelikle araştırılması tanı için önemli katkı sağlayacağı söylenebilir. Bu duplikasyon mutasyonunun poliakrimalid jel elektroforez tekniğı ile gösterilebilmesi bu tanıyı hızlandırmakta, kolaylaştırmakta ve aynı zamanda ekonomik tasarruf sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ropers H. X linked mental retardation : many genes for a complex disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 260-269.
2. Jean-Louis Mandel and Jamel Chelly-Monogenic X-linked mental retardation: Is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations-Eur J Hum Genet. 2004 Sep;12(9):689-93.
3. Wei Chen, Lars R Jensen, Jozef Gecz, Jean-Pierre Fryns,
4. Claude Moraine, Arjan de Brouwer, Jamel Chelly, Bettina Moser, H Hilger Ropers and Andreas W Kuss-Mutation screening of brain-expressed X-chromosomal miRNA genes in 464 patients with nonsyndromic X-linked mental retardation-European Journal of Human Genetics (2007) 15, 375–378.
5. Pawel Stankiewicz, Arthur L Beaudet, Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation, *Current Opinion in Genetics & Development* 2007, 17:182–192
6. Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ- X-Linked Mental Retardation. Oxford: Oxford University Press, 2000.
7. Nussbaum RL, Ledbetter DH.,Fragile X syndrome: a unique mutation in man. *Annu Rev Genet.* 1986;20:109-45.
8. Hagerman RJ: The physical and behavioural phenotype in: Hagerman RJ. Fragile X syndrome: Diagnosis, Treatment and Research. Johns Hopkins University Press 2002.
9. Greenwood Genetic Center, www.ggc.org/xlmr.html- March 2010 updated.
10. Strømme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, Lower KM, Lewis SM, Bruyere H, Lutchera V, Gedeon AK, Wallace RH, Scheffer IE, Turner G, Partington M, Frints SG, Fryns JP, Sutherland GR, Mulley JC, Gecz J. (2002) Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation. *Nat Genet* 30: 441–445.
11. Strømme P, Sundet K, Mork C, Cassiman JJ, Fryns J-P, Claes S. (1999) X-linked mental retardation and infantile spasms in a family: new clinical data and linkage to Xp11.4-Xp22.11. *J Med Genet* 36: 374–378.

12. Gae'tan Lesca a, Virginie Bernard, Muriel Bozon, Renaud Touraine, Daniel Ge'ard, Patrick Edery, Alain Calender-Mutation screening of the MECP2 gene in a large cohort of 613 fragile-X negative patients with mental retardation-European Journal of Medical Genetics 50 (2007) 200-208.
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). American Psychiatric Association. Washington, DC: APA; 1994.
14. Penrose L. A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect, vol 229. London: HMSO, 1938.
15. Drillien CM. The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight. II. Pediatrics 1967;39(2):238-47.
16. Stoller A. Epidemiology of mental deficiency in Victoria. In: JD Van Zelt, ed. Proceedings of the Fourth Interstate Conference on Mental Deficiency. Melbourne, Australia: Australian Group for the Scientific Study of Mental Deficiency, 1965:18-28
17. For 1996/1997; Centraal Bureau voor de Statistiek, Netherlands/1998.
18. Karen Harum, Clinic for Special Children, 2006.
19. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps. (World Health Organization, Geneva, 1980).
20. Taşdemir HA. Motor-Mental Gerilik. İçinde Aysun S, editor. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2006. pp. 159-177.
21. Hamel&Smeets, X-Linked Mental Retardation a Clinical and Molecular Study, 1999
22. Birgitta Winnepenninckx, Liesbeth Rooms and R. Frank Kooy-Mental Retardation: a Review of The Genetic Causes-The British Journal of Developmental Disabilities Vol. 49, Part 1, JANUARY 2003, No. 96, pp. 29-44.
23. Richard E., Md. Behrman (Editor), Robert M., Md. Kliegman (Editor), Hal B., Md. Jenson (Editor) By W BSaunders. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition (May 2003).
24. Moog U. The outcome of diagnostic studies on the etiology of mental retardation: considerations on the classification of the causes. *Am J Med Genet* 2005; 137A: 228-231.
25. Kodama Y. Cytogenetic and dermatographic studies on severely handicapped patients in an institution. *Acta Medica Okayama* 1982; 36: 383-398.

26. Felix TM, Leite JC, Maluf SW, Coelho JC. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. *Clin Genet* 1998; 54: 219-223.
27. Hou JW, Wang TR, Chuang SM. An epidemiological and aetiological study of children with intellectual disability in Taiwan. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 137-143.
28. Curry, C.J., Stevenson, R.E., Aughton, D., Byrne, J., Carey, J.C., Cassidy, S., Cunniff, C., Graham, Jr. J.M., Jones, M.C., Kaback, M.M., Moeschler, J., Schaefer, G.B., Schwartz, S., Tarleton, J. and Opitz, J. (1997). Evaluation of Mental Retardation: Recommendations of a Consensus Conference. *American Journal of Medical Genetics*, 72, 468-477.
29. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel CF. *Thompson & Thompson Tibbi Genetik*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. pp. 159-164.
30. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, Karaman B, Omeroglu RE, Dindar A, Aydogan U, Başaran S, Ertugrul T. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol*. 2008 Oct;63(5):585-9.
31. Vries BBA, Winter R, Schinzel A, Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003; 40: 385-398.
32. Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. *Hum Mol Genet*. 2003;12(spec No.2):R145-R152.
33. John B. Moeschler, Michael Shevell and the Committee on Genetics Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays *Pediatrics* 2006;117;2304-2316
34. Vanagaite L Genetics of autosomal recessive non syndromic mental retardation: recent advances. *Clin Genet* 2007; 72: 167-174.
35. Guzauskas GF, Ukadike K, Rimsky L, Anand K. tSNP-based identification of allelic-loss of gene expression in a patient with a balanced chromosomal rearrangement. *Genomics* 2007; 89: 562-565.
36. Holinski-Feder E, Reyniers E, Uhrig S, Golla A, Wauters J, Kroisel P, Bossuyt P ve ark. Familial mental retardation syndrome ATR-16 due to an inherited cryptic subtelomeric translocation, t(3;16)(q29;p13.3) *Am J Hum Genet* 2000; 66: 16-25.

37. Kerr B, Turner G, Mulley J, Gedeon A, Partington M. Non-specific X linked mental retardation . *J Med Genet* 1991; 28: 378–382.
38. Renieri A, Pescucci C, Longo I, Ariani F, Mari F, Meloni I. Non-syndromic X-linked mental retardation: from a molecular to a clinical point of view. *J Cell Physiol* 2005; 204: 8-20.
39. Buisson NB, Chelly J, Portes V. Update on the genetics of X-linked mental retardation. *Rev Neurol* 2006; 162: 952-963.
40. Chiurazzi P, Schwartz CE, Gecz J, Neri G. XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 422–434.
41. de Brouwer AP, Yntema HG, Kleefstra T et al: Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. *Hum Mut*, 2007; 28: 207–8
42. L. Raymond, X-Linked mental retardation: a clinical guide, *J.Med.Genet.* 2006;193-200
43. Eichler EE, Richards S, Gibbs RA, Nelson DL. Fine structure of the human FMR1 gene. *Hum Mol Genet.* 1993 Aug;2(8):1147-53.
44. Ashley, C.T., Sutcliffe, J.S., Kunst, C.B., Leiner, H.A., Eichler, E.E., Nelson, D.L. and Warren, S.T. (1993) Human and murine FMR-1: alternative splicing and translational initiation downstream of the CGG-repeat. *Nature Genet.*, 4, 244–251.
45. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 249-257.
46. Crawford DC, Meadows KL, Newman JL, Taft LF, Scott E, Leslie M, Shubek L, Holmgren P, Yeargin-Allsopp M, Boyle C, Sherman SL. Prevalence of the fragile X syndrome in African-Americans. *Am J Med Genet.* 2002; 110: 226–33.
47. Strom CM, Crossley B, Redman JB, Buller A, Quan F, Peng M, McGinnis M, Fenwick RG Jr, Sun W. Molecular testing for Fragile X Syndrome: lessons learned from 119,232 tests performed in a clinical laboratory. *Genet Med.* 2007; 9: 46–51.
48. Jozef Ge'cz, Desiree Cloosterman, Michael Partington, ARX: a gene for all seasons *Current Opinion in Genetics & Development* 2006, 16:308–316

49. Sherr EH. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 567–571.
50. Poirier K, Lacombe D, Gilbert-Dussardier B, Raynaud M, Desportes V, de Brouwer APM ve ark. Screening of *ARX* in mental retardation families: consequences for the strategy of molecular diagnosis. *Neurogenetics* 2006; 7: 39-46.
51. R. Guerrini, F. Moro, M. Kato, A.J. Barkovich, T. Shiihara, M.A. McShane, J. Hurst, M. Loi, Tohyama, V. Norci, BSK. Hayasaka, J. Kang, S. Das, W.B. Dobyns, Expansion of the first PolyA tract of *ARX* causes infantile spasms and status dystonicus, *Neurology* 2007;69;427-433
52. Berry-Kravis E, Israel J. (1994) X-linked pachygyria and agenesis of the corpus callosum: evidence for an X chromosome lissencephaly locus. *Ann Neurol* 36: 229–233.
53. Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, Barr M, Bonneau D, Brady AF, Carpenter NJ, Cipero KL, Frisone F, Fukuda T, Guerrini R, Iida E, Itoh M, Lewanda AF, Nanba Y, Oka A, Proud VK, Saugier-veber P, Schelley SL, Selicorni A, Shaner R, Silengo M, Stewart F, Sugiyama N, Toyama J, Toutain A, Vargas AL, Yanazawa M, Zackai EH, Dobyns WB. (2004) Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype–phenotype correlation. *Hum Mutat* 23: 147–159.
54. Dobyns WB, Berry-Kravis E, Havernick NJ, Holden KR, Viskochil D. (1999) X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 86: 331–337.
55. Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A, Marret S, Saugier-veber P, Barthez MA, Radi S, Biran-Mucignat V, Rodriguez D, Gelot A. (2002) X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 51: 340–349.
56. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, Omichi K, Suzuki R, Kato-Fukui Y, Kamiirisa K, Matsuo M, Kamijo S, Kasahara M, Yoshioka H, Ogata T, Fukuda T, Kondo I, Kato M, Dobyns WB, Yokoyama M, Morohashi K. (2002) Mutation

- of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32: 359–369
57. Uyanik G, Aigner L, Martin P, Gross C, Neumann D, Marschner- Schafer H, Hehr U, Winkler J. (2003) ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology* 61: 232–235
 58. Hartmann H, Uyanik G, Gross C, Hehr U, Lucke T, Arslan-Kirchner M, Antosch B, Das AM, Winkler J. (2004) Agenesis of the corpus callosum, abnormal genitalia and intractable epilepsy due to a novel familial mutation in the Aristaless-related homeobox gene. *Neuropediatrics* 35: 157–160.
 59. Monish Suri MD FRCP, The phenotypic spectrum of *ARX* mutations Clinical Genetics Service, City Hospital, Nottingham, NG5 1PB, UK.
 60. Proud VK, Levine C, Carpenter NJ. (1992) New X-linked syndrome with seizures, acquired micrencephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 43: 458–466.
 61. Partington MW, Mulley JC, Sutherland GR, Hockey A, Thode A, Turner G. (1988) X-linked mental retardation with dystonic movements of the hands. *Am J Med Genet* 30: 251–262.
 62. Partington MW. (2002) MRXS1: a 14 year follow-up. *Genet Couns* 13: 228–229.
 63. Turner G, Partington M, Kerr B, Mangelsdorf M, Gécz J. (2002). Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 112: 405–411.
 64. Aicardi J. (1998) *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 2nd edn. London: Mac Keith Press. p 581–585.
 65. Feinberg AP, Leahy WR. (1977) Infantile spasms: case report of sex-linked inheritance. *Dev Med Child Neurol* 19: 524–526.
 66. Elia M, Falco M, Ferri R, Spalletta A, Bottitta M, Calabrese G, Carotenuto M, Musumeci SA, Lo Giudice M, Fichera M.- CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy-*Neurology*. 2008 Sep 23;71(13):997-9.
 67. Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL, Hewson P, Reardon K, Parasivam G, Stromme P, Berkovic SF, Gecz J, Mulley JC. (2002) Xlinked myoclonic epilepsy

- with spasticity and intellectual disability. Mutation in the homeobox gene ARX. *Neurology* 59: 348–356.
68. Hamel, B. C. J.; Smits, A. P. T.; van den Helm, B.; Smeets, D. F. C. M.; Knoers, N. V. A. M.; van Roosmalen, T.; Thoonen, G. H. J.; Assman-Hulsmans, C. F. C. H.; Ropers, H.-H.; Mariman, E. C. M.; Kremer, H. : Four families (MRX43, MRX44, MRX45, MRX52) with nonspecific X-linked mental retardation: clinical and psychometric data and results of linkage analysis. *Am. J. Med. Genet.* 85: 290-304, 1999
 69. Laperuta, C.; Spizzichino, L.; D'Adamo, P.; Monfregola, J.; Maiorino, A.; D'Eustachio, A.; Ventruto, V.; Neri, G.; D'Urso, M.; Chiurazzi, P.; Ursini, M. V.; Miano, M. G. : MRX87 family with aristaless X dup24bp mutation and implication for polyalanine expansions. *BMC Med. Genet.* 8: 25, 2007.
 70. Stepp, M. L.; Cason, A. L.; Finnis, M.; Mangelsdorf, M.; Holinski-Feder, E.; Macgregor, D.; MacMillan, A.; Holden, J. J. A.; Gecz, J.; Stevenson, R. E.; Schwartz, C. E. : XLMR in MRX families 29, 32, 33 and 38 results from the dup24 mutation in the ARX (Aristaless related homeobox) gene. *BMC Med. Genet.* 6: 16, 2005. Note: Electronic Article.
 71. Bienvenu, T.; Poirier, K.; Friocourt, G.; Bahi, N.; Beaumont, D.; Fauchereau, F.; Ben Jeema, L.; Zemni, R.; Vinet, M.-C.; Francis, F.; Couvert, P.; Gomot, M.; and 11 others : ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum. Molec. Genet.* 11: 981-991, 2002.
 72. Kleefstra, T.; Yntema, H. G.; Oudakker, A. R.; de Vries, B. B. A.; van Bokhoven, H.; Hamel, B. C. U.; Poppelaars, F. A.; Ausems, M. G. E. M. : Localization of a gene for nonspecific X-linked mental retardation (MRX76) to Xp22.3-Xp21.3. *Am. J. Med. Genet.* 110: 410-411, 2002.
 73. Lewis, J. D.; Meehan, R. R.; Henzel, W. J.; Maurer-Fogy, I.; Jeppesen, P.; Klein, F.; Bird, A. : Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell* 69: 905-914, 1992.
 74. Nan, X.; Meehan, R. R.; Bird, A. : Dissection of the methyl-CpG binding domain from the chromosomal protein MeCP2. *Nucleic Acids Res.* 21: 4886-4892, 1993.
 75. D'Esposito, M.; Quaderi, N. A.; Ciccodicola, A.; Bruni, P.; Esposito, T.; D'Urso, M.; Brown, S. D. M. : Isolation, physical mapping, and Northern analysis of the

- X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein, MECP2. *Mammalian Genome* 7: 533-535, 1996.
76. Thierry Bienvenu & Jamel Chelly, Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized, *NatureReviews Genetics*, Volume 7, 2006.
 77. Mnatzakanian, G. N.; Lohi, H.; Munteanu, I.; Alfred, S. E.; Yamada, T.; MacLeod, P. J. M.; Jones, J. R.; Scherer, S. W.; Schanen, N. C.; Friez, M. J.; Vincent, J. B.; Minassian, B. A. : A previously unidentified MECP2 open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome. *Nature Genet.* 36: 339-341, 2004.
 78. Coy JF, Sedlacek Z, Bachner D, Delius H, Poustka A. A complex pattern of evolutionary conservation and alternative polyadenylation within the long 3'-untranslated region of the methyl-CpG-binding protein 2 gene (MeCP2) suggests a regulatory role in gene expression. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1253–62.
 79. Reichwald K, Thiesen J, Wiehe T, Weitzel J, Poustka WA, Rosenthal A, Platzer M, Stratling WH, Kioschis P. Comparative sequence analysis of the MECP2-locus in human and mouse reveals new transcribed regions. *Mamm Genome.* 2000; 11: 182–90.
 80. Pelka GJ, Watson CM, Christodoulou J, Tam PP. Distinct expression profiles of Mecp2 transcripts with different lengths of 3'UTR in the brain and visceral organs during mouse development. *Genomics.* 2005; 85: 441–52.
 81. Vacca M, Filippini F, Budillon A, Rossi V, Mercadante G, Manzati E, Gualandi F, Bigoni S, Trabanelli C, Pini G, Calzolari E, Ferlini A, Meloni I, Hayek G, Zappella M, Renieri A, D'Urso M, D'Esposito M, MacDonald F, Kerr A, Dhanjal S, Hulten M. Mutation analysis of MECP2 gene in British and Italian Rett syndrome females. *J Mol Med.* 2001; 78: 648.
 82. Chandler SP, Guschin D, Landsberger N, Wolffe AP. The methyl-CpG binding transcriptional repressor MeCP2 stably associates with nucleosomal DNA. *Biochemistry.* 1999; 38: 7008–18.
 83. Christodoulou J, Grimm A, Maher T, Bennetts B. RettBASE: The IRSA MECP2 variation database-a new mutation database in evolution. *Hum Mutat.* 2003; 21: 466–72.
 84. Ariani F, Mari F, Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Meloni I, Hayek G, Rocchi R, Zappella M, Renieri A. Real-time quantitative PCR as a routine method for

- screening large rearrangements in Rett syndrome: Report of one case of MECP2 deletion and one case of MECP2 duplication. *Hum Mutat.* 2004; 24: 172–7.
85. Laccone F, Junemann I, Whatley S, Morgan R, Butler R, Huppke P, Ravine D. Large deletions of the MECP2 gene detected by gene dosage analysis in patients with Rett syndrome. *Hum Mutat.* 2004; 23: 234–44.
 86. Amir RE, Fang P, Yu Z, Glaze DG, Percy AK, Zoghbi HY, Roa BB, Van den Veyver IB. Mutations in exon 1 of MECP2 are a rare cause of Rett syndrome. *J Med Genet.* 2005; 42: e15.
 87. Huppke P, Ohlenbusch A, Brendel C, Laccone F, Gartner J. Mutation analysis of the HDAC 1, 2, 8 and CDKL5 genes in Rett syndrome patients without mutations in MECP2. *Am J Med Genet A.* 2005; 137: 136–8.
 88. Ravn K, Nielsen JB, Skjeldal OH, Kerr A, Hulten M, Schwartz M. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat.* 2005; 25: 324.
 89. Shi J, Shibayama A, Liu Q, Nguyen VQ, Feng J, Santos M, Temudo T, Maciel P, Sommer SS. Detection of heterozygous deletions and duplications in the MECP2 gene in Rett syndrome by Robust Dosage PCR (RD-PCR). *Hum Mutat.* 2005; 25: 505.
 90. Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Huppke P, Kerr A, Bunyan D, Kerr B, Sweeney E, Davies SJ, Reardon W, Horn J, MacDermot KD, Smith RA, Magee A, Donaldson A, Crow Y, Hermon G, Miedzybrodzka Z, Cooper DN, Lazarou L, Butler R, Sampson J, Pilz DT, Laccone F, Clarke AJ. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet.* 2006; 43: 451–6.
 91. Rett, A.: Ueber ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammoniamie in Kindesalter. *Wien. Med. Wschr.* 116: 723-738, 1966.
 92. Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr.* 2006; 148: 347–52.
 93. Amir, R. E.; Van den Veyver, I. B.; Wan, M.; Tran, C. Q.; Francke, U.; Zoghbi, H. Y. : Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genet.* 23: 185-188, 1999.

94. Mari, F.; Azimonti, S.; Bertani, I.; Bolognese, F.; Colombo, E.; Caselli, R.; Scala, E.; Longo, I.; Grosso, S.; Pescucci, C.; Ariani, F.; Hayek, G.; Balestri, P.; Bergo, A.; Badaracco, G.; Zappella, M.; Broccoli, V.; Renieri, A.; Kilstrup-Nielsen, C.; Landsberger, N. : CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 14: 1935-1946, 2005.
95. Heilstedt HA, Shahbazian MD, Lee B. Infantile hypotonia as a presentation of Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111:238-242.
96. Hagberg B, Gillberg C (1993) Rett variants +/- rettoid phenotypes. In: Hagberg B, Anvret M, Wahlstrom J (eds) *Rett Syndrome: Clinical and Biological Aspects*. MacKeith Press, London, pp 40-60.
97. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome: comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6: 293–7.
98. Elif Yosunkayafenerci, Adnan Yüksel, Mutasyondan Kliniğe Rett Sendromu, İst. Tıp Fak. Derg. 2006;69: 120-125
99. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 34–9
100. Clayton-Smith J., Laan L., Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspect., *J Med Genet* 2003;40 (2):87-95
101. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, Clayton-Smith J. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet.* 2001; 38: 224–8.
102. Carney, R. J.; Vance, J. M.; Dancel, R. D.; Wolpert, C. M.; DeLong, G. R.; McLain, C.; von Wendt, L.; Gilbert, J. R.; Donnelly, S. L.; Ravan, S. A.; Abel, H. L.; Abramson, R. K.; Wright, H. H.; Zoghbi, H. Y.; Cuccaro, M. L.; Pericak-Vance, M. A. : Screening for MECP2 mutations in females with autistic disorder. *Europ. J. Hum. Genet.* 9: P1329 only, 2001.
103. Carney, R. M.; Wolpert, C. M.; Ravan, S. A.; Shahbazian, M.; Ashley-Koch, A.; Cuccaro, M. L.; Vance, J. M.; Pericak-Vance, M. A. : Identification of MeCP2

- mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediat. Neurol.* 28: 205-211, 2003.
104. Cohen, D.; Lazar, G.; Couvert, P.; Desportes, V.; Lippe, D.; Mazet, P.; Heron, D. : MECP2 mutation in a boy with language disorder and schizophrenia. (Letter) *Am. J. Psychiat.* 159: 148-149, 2002.
 105. Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B, Sirianni N, Scacheri C, Giron J, Schuette J, Innis J, Marino M, Philippart M, Narayanan V, Umansky R, Kronn D, Hoffman EP, Naidu S. MeCP2 mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology.* 2001; 56: 1486–95
 106. Leonard H, Silberstein J, Falk R, Houwink-Manville I, Ellaway C, Raffaele LS, Engerstrom IW, Schanen C. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol.* 2001; 16: 333–8.
 107. Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, Gomes RR, Zatz M. Rett syndrome in a boy with a 47,XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropediatrics.* 2001; 32: 162–4.
 108. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, Black GC. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet.*
 109. Topcu M, Akyerli C, Sayi A, Toruner GA, Kocoglu SR, Cimbis M, Ozcelik T. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10: 77–81
 110. Laurent Villard, MECP2 mutations in males *J Med Genet* 2007;44:417–423. doi:10.1136/jmg.2007.049452.
 111. Miltenberger-Miltenyi G, Laccone F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Hum Mutat* 2003;22:107–15.
 112. Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C, Poirier K, Moraine C, Gendrot C, Verloes A, Andres C, Le Fevre AC, Souville I, Steffann J, des Portes V, Ropers HH, Yntema HG, Fryns JP, Briault S, Chelly J, Cherif B. MECP2 is highly mutated in Xlinked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2001;10:941–6.
 113. Yntema HG, Kleefstra T, Oudakker AR, Romein T, de Vries BB, Nillesen W, Sistermans EA, Brunner HG, Hamel BC, van Bokhoven H. Low frequency of MECP2 mutations in mentally retarded males. *Eur J Hum Genet* 2002;10:487–90.

114. Bourdon V, Philippe C, Martin D, Verloes A, Grandemenge A, Jonveaux P. MECP2 mutations or polymorphisms in mentally retarded boys: diagnostic implications. *Mol Diagn* 2003;7:3–7.
115. Moog U, Van Roozendaal K, Smeets E, Tserpelis D, Devriendt K, Buggenhout GV, Frijns JP, Schrander-Stumpel C. MECP2 mutations are an infrequent cause of mental retardation associated with neurological problems in male patients. *Brain Dev* 2006;28:305–10.
116. Yntema HG, Oudakker AR, Kleefstra T, Hamel BC, van Bokhoven H, Chelly J, Kalscheuer VM, Fryns JP, Raynaud M, Moizard MP, Moraine C. In-frame deletion in MECP2 causes mild nonspecific mental retardation. *Am J Med Genet* 2002;107:81–3.
117. Moncla A, Kpebe A, Missirian C, Mancini J, Villard L. Polymorphisms in the Cterminal domain of MECP2 in mentally handicapped boys: implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2002;10:86–9.
118. Ylisaukko-Oja T, Rehnstrom K, Vanhala R, Kempas E, von Koskull H, Tengstrom C, Mustonen A, Ounap K, Lahdetie J, Jarvela I. MECP2 mutation analysis in patients with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2005;132:121–4.
119. Tejada MI, Penagarikano O, Rodriguez-Revenga L, Martinez-Bouzas C, Garcia B, Badenas C, Guitart M, Minguez M, Garcia-Alegria E, Sanz-Parra A, Beristain E, Mila M. Screening for MECP2 mutations in Spanish patients with an unexplained mental retardation. *Clin Genet* 2006;70:140–4.
120. Villard L, Kpebe A, Cardoso C, Chelly PJ, Tardieu PM, Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology*. 2000; 55: 1188–93.
121. Orrico A, Lam C, Galli L, Dotti MT, Hayek G, Tong SF, Poon PM, Zappella M, Federico A, Sorrentino V. MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett*. 2000; 481: 285–8.
122. Masuyama T, Matsuo M, Jing JJ, Tabara Y, Kitsuki K, Yamagata H, Kan Y, Miki T, Ishii K, Kondo I. Classic Rett syndrome in a boy with R133C mutation of MECP2. *Brain Dev*. 2005; 27: 439–42.
123. Wan M, Lee SS, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE, Budden S, Naidu S, Pereira JL, Lo IF, Zoghbi HY, Schanen NC, Francke U. Rett syndrome

- and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1520–9.
124. Zeev BB, Yaron Y, Schanen NC, Wolf H, Brandt N, Ginot N, Shomrat R, Orr-Urtreger A. Rett syndrome: clinical manifestations in males with MECP2 mutations. *J Child Neurol.* 2002; 17: 20–4
 125. Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM, Dure LS, Friez M, Lane J, Kiraly-Borri C, Fabian V, Davis M, Jackson J, Christodoulou J, Kaufmann WE, Ravine D, Percy AK. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology.* 2006; 67: 164–6.
 126. Schanen NC, Kurczynski TW, Brunelle D, Woodcock MM, Dure LS, Percy AK. Neonatal encephalopathy in two boys in families with recurrent Rett syndrome. *J Child Neurol.* 1998; 13: 229–31.
 127. Lindsay, S.; Splitt, M.; Edney, S.; Berney, T. P.; Knight, S. J. L.; Davies, K. E.; O'Brien, O.; Gale, M.; Burn, J. : PPM-X: A new X-linked mental retardation syndrome with psychosis, pyramidal signs, and macroorchidism maps to Xq28. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 1120-1126, 1996.
 128. Gendrot, C.; Ronce, N.; Raynaud, M.; Ayrault, A.-D.; Dourlens, J.; Castelnau, P.; Muh, J.-P.; Chelly, J.; Moraine, C. : X-linked nonspecific mental retardation (MRX16) mapping to distal Xq28: linkage study and neuropsychological data in a large family. *Am. J. Med. Genet.* 83: 411-418, 1999.
 129. Winnepeninckx, B.; Errijgers, V.; Hayez-Delatte, F.; Reyniers, E.; Kooy, R. F. : Identification of a family with nonspecific mental retardation (MRX79) with the A140V mutation in the MECP2 gene: is there a need for routine screening? *Hum. Mutat.* 20: 249-252, 2002.
 130. Moog, U.; Smeets, E. E. J.; van Roozendaal, K. E. P.; Schoenmakers, S.; Herbergs, J.; Schoonbrood-Lenssen, A. M. J.; Schrander-Stumpel, C. T. R. M. : Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (MECP2). *Europ. J. Paediat. Neurol.* 7: 5-12, 2003.
 131. Lubs, H.; Abidi, F.; Bier, J.-A. B.; Abuelo, D.; Ouzts, L.; Voeller, K.; Fennell, E.; Stevenson, R. E.; Schwartz, C. E.; Arena, F. : XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am. J. Med. Genet.* 85: 243-248, 1999.
 132. Meins, M.; Lehmann, J.; Gerresheim, F.; Herchenbach, J.; Hagedorn, M.; Hameister, K.; Epplen, J. T. : Submicroscopic duplication in Xq28 causes

- increased expression of the MECP2 gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. (Letter) *J. Med. Genet.* 42: e12, 2005. Note: Electronic Article.
133. Van Esch, H.; Bauters, M.; Ignatius, J.; Jansen, M.; Raynaud, M.; Hollanders, K.; Lugtenberg, D.; Bienvenu, T.; Jensen, L. R.; Gecz, J.; Moraine, C.; Marynen, P.; Fryns, J.-P.; Froyen, G. : Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am. J. Hum. Genet.* 77: 442-453, 2005.
 134. del Gaudio, D.; Fang, P.; Scaglia, F.; Ward, P. A.; Craigen, W. J.; Glaze, D. G.; Neul, J. L.; Patel, A.; Lee, J. A.; Irons, M.; Berry, S. A.; Pursley, A. A.; and 12 others : Increased MECP2 gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genet. Med.* 8: 784-792, 2006.
 135. Friez, M. J.; Jones, J. R.; Clarkson, K.; Lubs, H.; Abuelo, D.; Blaymore Bier, J.-A.; Pai, S.; Simensen, R.; Williams, C.; Giampietro, P. F.; Schwartz, C. E.; Stevenson, R. E. : Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of MECP2 and adjacent region in Xq28. *Pediatrics* 118: e1687, 2006. Note: Electronic Article.
 136. Lachlan KL, Collinson MN, Sandford RO, van Zyl B, Jacobs PA, Thomas NS. Functional disomy resulting from duplications of distal Xq in four unrelated patients. *Hum Genet.* 2004; 115: 399–408.
 137. Sanlaville D, Prieur M, de Blois MC, Genevieve D, Lapierre JM, Ozilou C, Picq M, Gosset P, Morichon-Delvallez N, Munnich A, Cormier-Daire V, Baujat G, Romana S, Vekemans M, Turleau C. Functional disomy of the Xq28 chromosome region. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 579–85.
 138. John Christodoulou, Gladys Ho, *MECP2-Related Disorders*, Genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=rett#rett.REF.nuber.2005.2247>).
 139. Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, Philippi A, Timar L, Percy AK, Motil KJ, Lichtarge O, Smith EO, Glaze DG, Zoghbi HY. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol.* 2000; 47: 670–9.
 140. Cheadle JP, Gill H, Fleming N, Maynard J, Kerr A, Leonard H, Krawczak M, Cooper DN, Lynch S, Thomas N, Hughes H, Hulten M, Ravine D, Sampson JR,

- Clarke A. Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1119–29.
141. Huppke P, Laccone F, Kramer N, Engel W, Hanefeld F. Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1369–75.
 142. Wan M, Lee SS, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE, Budden S, Naidu S, Pereira JL, Lo IF, Zoghbi HY, Schanen NC, Francke U. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1520–9.
 143. Dotti MT, Orrico A, De Stefano N, Battisti C, Sicurelli F, Severi S, Lam CW, Galli L, Sorrentino V, Federico A. A Rett syndrome MECP2 mutation that causes mental retardation in men. *Neurology.* 2002; 58: 226–30.
 144. Klauck SM, Lindsay S, Beyer KS, Splitt M, Burn J, Poustka A. A mutation hot spot for nonspecific X-linked mental retardation in the MECP2 gene causes the PPM-X syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 1034–7.
 145. Gomot M, Gendrot C, Verloes A, Raynaud M, David A, Yntema HG, Dessay S, Kalscheuer V, Frints S, Couvert P, Briault S, Blesson S, Toutain A, Chelly J, Desportes V, Moraine C. MECP2 gene mutations in non-syndromic X-linked mental retardation: phenotype-genotype correlation. *Am J Med Genet A.* 2003; 123A: 129–39.
 146. Weaving LS, Williamson SL, Bennetts B, Davis M, Ellaway CJ, Leonard H, Thong MK, Delatycki M, Thompson EM, Laing N, Christodoulou J. Effects of MECP2 mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype. *Am J Med Genet A.* 2003; 118A: 103–14.
 147. Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, Ravine D, Fyfe S, de Klerk N, Matsuishi T, Kondo I, Clarke A, Hackwell S, Yamashita Y. Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations? *J Med Genet.* 2003; 40: e52.
 148. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003; 117: 3–14

149. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test, *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):91-7
150. Clara DM van Karnebeek, Maaïke CE Jansweijer, Arnold GE Leenders, Martin Offringa and Raoul CM Hennekam-Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness-European Journal of Human Genetics (2005) 13, 6–25
151. Poplawski NK. Investigating intellectual disability: a genetic perspective. *J Paediatr Child Health* 2003;39:492
152. Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. *J Pediatr*. 1964;65:189–196
153. van Karnebeek CDM, Scheper FY, Abeling NG, et al. Aetiology of mental retardation or borderline cognitive delay in 281 children referred to a tertiary care center: a prospective study. In: van Karnebeek CDM, ed. *Mental Retardation: Diagnostic Studies on Aetiology* [doctoral thesis]. Amsterdam, Netherlands: Department of Pediatrics/Emma Children's Hospital and Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam; 2002:75–108
154. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr*. 2000;136:593–598
155. Magdalena Nawara, Krzysztof Szczaluba, Karine Poirier, Krystyna Chrzanowska, Jacek Pilch, Jerzy Bal, Jamel Chelly and Tadeusz Mazurczak- The ARX Mutations: A Frequent Cause of X-Linked Mental Retardation- *American Journal of Medical Genetics* 140A:727–732 (2006)
156. Bruyère H, Lewis MES, Wood S, MacLeod P, Langlois S. 1999. Confirmation of linkage in X-linked infantile spasms (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21.3-Xp22.1. *Clin Genet* 55:173–181.
157. Petter Strømme, Marie E. Mangelsdorf, Marie A. Shaw, Karen M. Lower, Suzanne M.E. Lewis, Helene Bruyere, Viggo Lütcherath, Ági K. Gedeon, Robyn H. Wallace, Ingrid E. Scheffer, Gillian Turner, Michael Partington, Suzanna G.M. Frints, Jean-Pierre Fryns, Grant R. Sutherland, John C. Mulley & Jozef Gécz-Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy-Nature Genetics, volume 30, april 2002

158. Daniela Zahorakova, Robert Rosipal, Jan Hadac, Alena Zumrova, Vladimir Bzduch, Nadezda Misovicova, Alice Baxova, Jiri Zeman and Pavel Martasek-Mutation analysis of the MECP2 gene in patients of Slavic origin with Rett syndrome: novel mutations and polymorphisms-Journal of Human Genetics (2007) 52, 342–348; doi:10.1007/s10038-007-0121-x
159. Hilde Van Esch, *MECP2* Duplication Syndrome, GeneReviews web site, January 18, 2008

FORMLAR

Ek 1: Onam Formu

MOLEKÜLER İNCELEMELER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Proje Adı: “X e bağlı sendromik ve non-sendromik mental retardasyonlu hastalarda aristaless-related homeobox (*ARX*) ve VE Metil-CpG bağlayıcı protein 2 (*MECP2*) genlerinin incelenmesi”

Tarih:

Bu inceleme, farklı endikasyonlarla Non sendromik X e Bağlı Mental Retardasyon (XLMR), X e Bağlı Mental Retardasyon (XLMR), Infantile Spazm Sendromu (XLMR + myoklonik epilepsi + spastisite), Partington Hastalığı (XLMR + distonik hareketler + ataksi + epilepsi) , kuşkulu genitalyaya eşlik eden X e bağlı lisensefali ve/veya korpus kallozum agenezi ve hidranensefali ve otizme) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliğine gönderilen ve tanı amaçlı yapılan klinik (sendrom), metabolik, sitogenetik (kromozom, mikrodelesyon, subtelomerik anelemeler), frajil-X ve tek gen hastalıklarına yönelik enzim ve DNA analizleri ile belirlenememiş non spesifik ve X geçişli mental retardasyon olgularında (NS-XLMR/XLMR), *ARX* ve *MECP2* genlerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu ek incelemelerin yapılmasına izin vermeden önce sizleri çalışmanın amacı, riskleri ve yararları konusunda bilgilendirmek istiyoruz.

Aşağıdaki **Moleküler İncelemeler için Bilgilendirilmiş Onay Formunu** okuduktan sonra çalışmaya katılma kararı vererseniz formu lütfen imzalayınız.

1.Yapılacak işlemin tanımı : İnceleme, etiyolojisi belirlenememiş NS-XLMR/XLMR nedeninin ileri düzeyde aydınlatılmasını amaçlamaktadır. *Bu çalışma özellikle erkek bireylerde zeka gelişim problemlerini ve buna eşlik eden gelişimsel anormallikleri incelemek ve açıklamak için yapılmaktadır.* Bu çalışmalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir.

İleri moleküler analizlerin yapılması için hastaların tanı amacı ile önceden alınmış olan mevcut doku örnekleri kullanılacaktır. Bu örneklerde sitogenetik ve moleküler yöntemler (dizi analizi) kullanılarak detaylı tanıya gidilmeye çalışılacaktır. Eldeki örneklerin yetersiz olması ya da kullanılamaması durumunda hastadan yeniden doku (kan, vb) örnekleri almamız gerekebilir. Bu durumda hasta ve aile bilgilendirilecek ve izni alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Bu incelemeler için sizden alınan kanlardan ve/veya deri biyopsisinden elde edilecek örneklerinizin saklanması konusunda lütfen aşağıdaki seçeneklerden birini seçiniz:

a.Elde edilen doku örneğimin çalışma bittikten sonra bölümünüz örnek bankasında saklanmasına izin veriyorum

b.Elde edilen doku örneğimin çalışma bittikten sonra imha edilmesini istiyorum

Doku örneğiniz saklandığı takdirde size sorulmadan, izniniz alınmadan hiçbir şekilde başka bir çalışma için kullanılmayacaktır

2. Olası riskler ve faydalar :

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: (1) İğne-batmasına bağlı olarak az bir acı duyulması. (2) İğne batması sonrasında çok nadiren enfeksiyon gelişebilir.

Deri Biyopsisi alınması sırasında oluşabilecek riskler: (1) Biyopsi alınan bölgede çok hafif bir acı hissi duyulabilir (2) biyopsi bölgesinde çok nadiren enfeksiyon gelişebilir.

Herhangi bir sorun oluşması durumunda tıbbi müdahale ve medikal tavsiyeler anabilim dalı doktorlarımız tarafından yapılacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir.

İnceleme sonunda elde edilecek sonuçlar istediğiniz takdirde size bildirilecektir. Ancak bu bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin iznimize bağlı olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne yada babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Olası yararlar :Bu incelemelerin esas amacı sizde/aile bireyinizde saptanan kromozom anomalisini daha detaylı araştırmak ve genotip-fenotip ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olacak bilgilere ulaşmaktır. Şayet inceleme sonucunda gende bir anormal değişim bulunursa bu değişimin doğacak çocuklarda olup olmayacağı doğum öncesi bilgi sahibi olabileceğiniz gibi bu bozukluğu taşıyan bireylerde ilerleyen yaşlarda gelişebilecek hastalıklar hakkındada bir fikriniz olacaktır. Sizde ve sağlam diğer bireylerde taşıyıcılık bakılabilecek ve ailenizin yapacağı evliliklerde genetik danışma

alma olanağınız olacaktır. İlaveten çocuğunuzun zeka ve diğer gelişim problemlerinin nedenini bilmek sizi psikolojik olarak rahatlatacaktır.

Diğer seçenekler: Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Uygulanacak işlemin yapısı ve amacı hakkında, olası riskleri ve yararları tarafımdan ,

(Doktor Adı)

hastaya,

(Aile Adı)

(Tanık Kişi)

anlatılmıştır. Sorulan sorular tarafımdan cevaplandırılmış ve cevaplandırılmaya devam edilecektir.

Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek yeni riskler ve/veya yararlar tarafımdan katılımcıya iletilecektir.

Tarih :

Doktorun imzası:

Kontak kurulabilecek kişiler: Doç.Dr. Z. Oya Uyguner

Dr.Şükrü CANDAN

Ulaşılabilecek Tel. No.'ları: Direk hat: (0 212) 631 13 63

Dahili hat: (0 212) 414 20 00 - 32327

Ulaşım Adresi:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Millet Cad. 34390 Çapa – İSTANBUL

Elektronik Posta Adresi:

pelicek@gmail.com

Ek 2: Etik Kurul Onayı

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 2723

Tarih : 23/10/2008

Konu : Doç.Dr.Z.Oya UYGUNER İhK,

Sayın, Doç.Dr.Z.Oya UYGUNER
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 28.05.2008 tarihli, 68 sayılı yazınız,

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Şükrü CANDAN'ın yürüteceği 2008/1809 protokol numaralı "X e bağlı sendromik ve non-sendromik mental retardasyonlu hastalarda aristaless-related homeobox (ARX) ve poliglutamin tract binding protein 1 (PQBP1) genlerinin incelenmesi" başlıklı tez çalışması Araştırma Fonundan desteklenmesi şartı ile kurulumuzun 27.08.2008 tarihli, 08 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Zafer ARI
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak



**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi : 27/08/2008

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 8

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Z.Oya UYGUNER'in üstlendiği ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Şükrü CANDAN'ın yürüteceği 2008/1809 protokol numaralı "X e bağlı sendromik ve non-sendromik mental retardasyonlu hastalarda aristaless-related homeobox (ARX) ve poliglutamin tract binding protein 1 (PQBP1) genlerinin incelenmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, Araştırma Fonundan desteklenmesi şartı ile uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARN
Etik Kurul Başkanı (Bakan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Klı.F. A.D.

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D., Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ (Katılmadı)
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D.

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pinar SAİP (Katılmadı)
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU
Biokimya A.D.

Prof.Dr. Çiçek BAYINDIR (Katılmadı)
Patoloji A.D., Noropatolojik B.D.

Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)
Genel Cerrahi A.D.

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK
İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR
Farmakoloji ve Klı.F. A.D.

Fatma Ceyda DÖNMEZER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
Hukukçu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şükrü	Soyadı	Candan
Doğ.Yeri	Kütahya	Doğ.Tar.	25.07.1979
Uyruğu	T.C	TC Kim No	32585017494
Email	pelicek@gmail.com	Tel	536-8849051

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Uzmanlık	İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D.	2010
Lisans	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2003
Lise	Afyon Fen Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan	Marmara Tıp.F.İç Hastalıkları	2004-2005
2.	Asistan	Osmangazi Tıp F. Pediatri	2003
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	orta	orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikalari/Ödülleri

Yayınlar

1. Nisli K, Oner N, **Candan S**, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, Karaman B, Omeroglu RE, Dindar A, Aydogan U, Başaran S, Ertugrul T.-Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. Acta Cardiol. 2008 Oct;63(5):585-9.
2. Uzunucu A, **Candan S**, Toksoy G, Uyguner ZO, Karaman B, Eris H, Tatli B, Kayserili H, Yuksel A, Geckinli B, Yuksel-Apak M, Basaran S.- Mutational screening of BASP1 and transcribed processed pseudogene TPPsig-BASP1 in patients with Möbius syndrome.- J Genet Genomics. 2009 Apr;36(4):251-6.
3. Uzunucu A, Karaman B, Toksoy G, Uyguner ZO, **Candan S**, Eris H, Tatli B, Geckinli B, Yuksel A, Kayserili H, Basaran S.- Molecular genetic screening of MBS1 locus on chromosome 13 for microdeletions and exclusion of FGF9, GSH1 and CDX2 as causative genes in patients with Moebius syndrome.-Eur J Med Genet. 2009 May 19.
4. Hulya Kayserili, Elif Uz, Carien Niessen, Ibrahim Vargel, Yasemin Alanay, Gokhan Tuncbilek, Gokhan Yigit, Oya Uyguner, **Sukru Candan**, Hamza Okur, Serkan Kaygin, Sevim Balci, Emin Mavili, Mehmet Alikasifoglu, Ingo Haase, Bernd Wollnik and Nurten Ayse Akarsu- ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development- Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 22 4357–4366

POSTER Prezentasyonlar

1. **Candan Şükrü**, Karaman B, Karataş M, Apak M, Baş F, Kayserili H-Down Sendromlu Olgu Serisinde Tiroid Disfonksiyonu Etiyolojisine Yaklaşım-7. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi-Kayseri/Mayıs 2006.
2. **Şükrü Candan**, Birsen Karaman, Hülya Kayserili, Nuray Kırmızı, Seher Basaran.- Case of monosomy 8p23.3→ter and trisomy 16p13.3→ter; cytogenetic, molecular

cytogenetic and clinical findings-6.European Cytogenetics Conference-İstanbul/ Temmuz 2007.

3. Abdullah Üzümcü, Güven Toksoy, **Şükrü Candan**, Z.Oya Uyguner, Birsen Kahraman, Hacer Eriş, Burak Tatlı, Hülya Kayserili, Bilge Geçkinli, Memnune Yüksel Apak, Seher Başaran-Moebius Sendromu ile 13q11.2-q13.1 Kromozomal Bölgesi İlişkisinin Delesyon Haritalaması Yöntemi ile İncelenmesi- VIII.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Çanakkale, 06-09 Mayıs 2008.

Oral Prezentasyonlar

1. **Şükrü Candan**, Hülya Kayserili, Gamze Güven, Hacer Eriş, Seher Başaran, Oya Uyguner- *ARX* geni olası genotip/fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi-1.Nörogenetik Sempozyumu/İzmir, 4-6 Kasım 2007.

2. Uzunhan TA, **Candan Ş**, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Eryılmaz SK, Kayserili H, Kahraman B, Darendeliler F, Bundak R, Saka N, Günöz H. Turner sendromlu olgularımızda hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi sıklığı. Pediatri Günleri, 10-13 Nisan 2007, İstanbul.

3. **Şükrü Candan**, Hülya Kayserili-Zelweger Sendromu Spektrumu, VIII.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Çanakkale, 06-09 Mayıs 2008.

4. Nurten A. Akarsu, Hülya Kayserili, Ibrahim Vargel, Yasemin Alanay, **Sukru Candan**, Gokhan Tuncbilek, Oya Uyguner and Sevim Balcı-An Undescribed Phenotype Associated With Craniofrontofacionasal Malformations, Total Alopecia And Genital Abnormalities-European Society of Human Genetics Conference, 31 May-3 June 2008, Barcelona/Spain.

5. **Şükrü Candan**, Bernd Wollnik, Hülya Kayserili-Two BPES Families From Turkey Two Novel Mutations-IV.Dysmorphology Days, 24-25 April 2009/Istanbul.

6. **Şükrü Candan**, Ayça Aslanger, Umut Altunoğlu, Davut Pehlivan, Özgür Rosti, Ayşe Süleyman, Tuğçe Uzunhan, Hülya Kayserili-Sotos Sendromu: 14 Olgunun Klinik Değerlendirmesi-Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu, 8-10 Ekim 2009, Abant/Bolu

