

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM
DALINDA DEĞERLENDİRİLEN MİKRODELESYON
SENDROMLARI HASTALARINA AİT SİTOGENETİK
SONUÇLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Seda Öncü KEKLİK**

**Danışman
Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL**

Yüksek Lisans Tezi

**ŞUBAT 2024
KAYSERİ**

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM
DALINDA DEĞERLENDİRİLEN MİKRODELESYON
SENDROMLARI HASTALARINA AİT SİTOGENETİK
SONUÇLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Seda Öncü KEKLİK

Danışman
Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ŞUBAT 2024
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm material ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Seda Öncü KEKLİK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Değerlendirilen Mikrodelesyon Sendromlarına ait Sitogenetik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Seda ÖNCÜ KEKLİK

Danışman

Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Munis DUNDAR

Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL danışmanlığında **Seda Öncü Keklik** tarafından hazırlanan “**Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Değerlendirilen Mik rodelesyon Sendromları Hastalarına ait Sitogenetik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

İmza

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

Doç. Dr. Aslıhan KİRAZ

Prof. Dr. Recep ERÖZ

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.../.../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecimde yardımlarını esirgemeyerek, bilimsel yönüyle yolumu aydınlatan Sayın Prof. Dr. Munis Dünder'a ve Sayın Prof. Dr. Yusuf Özkul'a, desteklerinden dolayı Sayın Arş. Gör. Nuriye Gökçe'ye, değerli sekreterlerimiz Özgül Özbek ve Özlem Doğan'a ve bölümümüzün tüm laboratuvar personeline,

Bu tezin her aşamasında desteğini hissettiğim her zaman yanımda ve destekçim olan ilk öğretmenim annem Yasemin Öncü ve babam Osman Öncü, üniversiteye ilk başladığım ilk zamanlardan bugüne maddi ve manevi desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Recep KEKLİK'e ve canım oğlum Yusuf Nabi KEKLİK'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Seda ÖNCÜ KEKLİK

2024, Kayseri

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALINDA
DEĞERLENDİRİLEN MİKRODELESYON SENDROMLARI
HASTALARINA AİT SİTOGENETİK SONUÇLARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ
Seda ÖNCÜ KEKLİK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2024

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ÖZET

Kromozomal mutasyon tiplerinden biri olan mikrodelesyon sendromları komşu birkaç geni ortadan kaldırarak mutasyona neden olan ve bu sebeple ‘contiguous gen’ sendromları olarak da adlandırılan gen hastalıklarıdır. Mikrodelesyon sendromları standart sitogenetik tanı yöntemleri ile görülemeyecek kadar küçük, moleküler yöntemlerle görülemeyecek kadar büyüktür. Bu sebeple mikrodelesyon sendromlarında FISH analizi yöntemi ile kritik bölgeye ait lokusa özgü problemler ile tanımlanırlar.

Mikrodelesyonlar tüm kromozomlarda görülebilmektedir ve 200 farklı mikrodelesyon sendromu tanımlanmıştır. Mikrodelesyon sendromlarına sahip hastalar çok belirgin fenotip ile kendilerini gösterirler.

Klinik, delesyonun büyüklüğü ile değil, delesyon olan bölgedeki genlerin işlevi ve önemi ile ilişkilidir, delesyon özel bir tek gen bölgesinde ise klinik ona uygun olarak ortaya çıkar. Delesyon boyutu zeka ve davranış fenotipi ile ilişkilidir ve bu durumda delesyon bölgesinde yer alan genlerin multigenik etkisi söz konusudur.

Klinik olarak en fazla karşımıza çıkan mikrodelesyon sendromları şunlardır: 22q11.2 (velokardiyofasial sendromu), Prader Willi sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, del 11p13 (WAGR), Smith-Magenis sendromu, Langer-Giedion sendromu, Miller Dieker sendromu, Wolf-Hirshhorn sendromu, Cri du chat sendromu, Kleefstra sendromu, Phelan McDermid sendromu, del 17q21.31, del15q13.3, del 16p11.2

Çalışmamızın genelinde Mikrodelesyon sendromlarının tespitinde en çok tercih edilen FISH tekniği ve fragman analizi kullanılmıştır. FISH tekniği ile mikrodelesyonun yeri ve uzunluğu tespit edilebilmektedir ancak bazı sendromlarda fragman analizi, mikroarray analizi, PCR gibi moleküler tekniklerden de yararlanılmıştır. Yapılan dosya taramalarında 2013-2022 yılları arasında 50 hastada anormal karyotip gözlemlenmiştir. Karyotip analizleri saptanan mikrodelesyon hastalarının farklı karyotipik özellikleri veya farklı tip kromozom anomalilerinin ilgili ek bir fenotipik yansımaya neden olup olmadığı, hastanın yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları ve demografik özellikleri dikkate alınarak araştırılmak amaçlanmıştır. Aynı tip mikrodelesyona sahip olan hastalarda farklı klinik bulgular izlenmiştir. Aynı delesyona sahip bazı hastalarda şiddetli klinik tablo olmasına karşın bazı hastalarda

hafif klinik bulgular görülebilmektedir. Bu delesyonun uzunluğuna, hangi bölgenin delesyona uğradığına bağlı olarak değişebilmektedir. Mikrodelesyon sendromları çok nadir görülen vakalardır bazen hastanın klinik bulguları mikrodelesyon varlığını gösterse de bazı durumlarda mikrodelesyon saptanamamaktadır. Bu vakalarda genellikle başka genetik anomalilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Vakaların çoğunda belirgin klinik özellikler olmasına rağmen bazen ayırt edici olmakta yeterli olmamaktadır. Bu sebeple daha fazla araştırma yapmak gereklidir

Anahtar kelimeler: FISH analizi; mikrodelesyon sendromları; nadir hastalıklar



**RETROSPECTIVE EVALUATION OF CYTOGENETIC RESULTS OF
PATIENTS WITH MICRODELETION SYNDROMES EVALUATED AT
ERCIYES UNIVERSITY MEDICAL GENETIC DEPARTMENT**

Seda ÖNCÜ KEKLİK

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Medical Genetics

Master's Thesis, February 2024

Advisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

ABSTRACT

Microdeletion syndromes, which are one of the chromosomal mutation types, are gene diseases that cause mutations by removing a few neighboring genes and therefore also called 'contiguous gene' syndromes. Microdeletion syndromes are too small to be seen with standard cytogenetic diagnostic methods, and too large to be seen by molecular methods, so FISH in microdeletion syndromes They are identified by locus-specific probes belonging to the critical region by analysis method.

Microdeletions can be seen in all chromosomes and 200 different microdeletion syndromes have been described. Patients with microdeletion syndromes present with a very distinct phenotype.

The clinic is not related to the size of the deletion, but to the function and importance of the genes in the deletion region. If the deletion is in a specific single gene region, the clinic appears in accordance with it. Deletion size is related to the intelligence and behavioral phenotype, and in this case, the multigenic effect of the genes in the deletion region is mentioned. subject.

The most clinically encountered microdeletion syndromes are: 22q11.2 (velocardiofacial syndrome), Prader Willi syndrome, Angelman syndrome, Williams syndrome, del 11p13 (WAGR), Smith-Magenis syndrome, Langer-Giedion syndrome, Miller Dieker syndrome, Wolf- Hirshhorn syndrome, Cri du chat syndrome, Kleeftstra syndrome, Phelan McDermid syndrome, del 17q21.31, del15q13.3, del 16p11.2

In our study, the most preferred FISH technique was used to detect microdeletion syndromes. With the FISH technique, the location and length of the microdeletion can be determined. In addition to the FISH technique, molecular techniques such as Fragment analysis, QF-PCR and Microarray analyzes were used when necessary. Abnormal karyotypes were observed in 50 patients in the file scans performed between 2013 and 2022. It is aimed to investigate whether different karyotypic features or different types of chromosomal anomalies of microdeletion patients detected by karyotype analysis cause an additional phenotypic reflection, taking into account the patient's age, gender, additional diseases and demographic characteristics. Different clinical findings were observed in patients with the same

type of microdeletion. Microdeletion syndromes are very rare cases. Sometimes the patient's clinical findings indicate the presence of a microdeletion, but in some cases the microdeletion cannot be detected. In these cases, other genetic anomalies often occur. Although there are clear clinical features in most cases, sometimes they are not enough to differentiate. Therefore, more research is necessary.

Keywords: FISH analysis; microdeletion syndromes; rare diseases



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mikrodelesyon Sendromu	2
2.2. Mikrodelesyon Mekanizmaları.	3
2.3. Sık Görülen Mikrodelesyon Sendromları	3
2.3.1. İnterstisyel Mikrodelesyon Sendromları	3
2.3.2. Telomerik Mikrodelesyon Sendromları	22
2.3.3. Subtelometrik Mikrodelesyon Sendromları	24
2.3.4. Yeni Tanımlanan Mikrodelesyon Sendromları	27
2.3.5. Y Mikrodelesyonu	28
3. MATERYAL VE METOD.....	30
3.1. Materyal	30
3.1.1. Hastalar.....	30
3.1.2. FISH Analizi.....	31
3.1.3. Fragman Analizi	39

4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



KISALTMALAR ve SİMGELER

AZF	: Azospermik Faktör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CVS	: Koriyonik Villus Örneklemesi
DGS	: DiGeorge Sendromu
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridisation
G-bantlama	: Giemsa Boyama
LCR	: Low Copy Repeat
MDS	: Miller Dieker Sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
p	: Kromozomun kısa kolu
PMS	: Phelan-Mc- Dermid
PWS	: Prader Willi Sendromu
PZR	: Polimer Zincir Reaksiyonu
q	: Kromozomun uzun kolu
SMS	: Smith Magenis Sendromu
SNP	: Single Nükleotit Polimorfizm
SRY	: Sex-determining gene on the Y chromosome
WS	: Williams Sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar.....	41
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	DiGeorge Sendromu dismorfik yüz görünümü.....	6
Şekil 2.2.	Prader Willi Sendromu Klinik Bulgular	11
Şekil 2.3.	Angelman Sendromunun fenotipik özelliği sürekli gülme atağı örneği	14
Şekil 2.4.	Angelman Sendromuna fenotipik özelliği mikrosefali, frontal bossing, mutlu kukla görüntüsü.....	15
Şekil 2.5.	Uniparental dizominin oluş mekanizmasına ilişkin ihtimaller.....	16
Şekil 2.6.	Williams Sendromu sıklıkla kopan genler	17
Şekil 2.7.	22. Kromozom ve delesyona uğrayan genler	26
Şekil 3.1.	FISH Prosedürü	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

G-bantlama gibi klasik sitogenetik yöntemlerle tespit edilemeyecek kadar küçük kromozomal parçaların silinmesine mikrodelesyon denir. Mikrodelesyonlar delesyonun bulunduğu bölgeye göre farklı isimlerde anılmakta olup gelişim geriliği, mental retardasyon, tipik yüz görünümü, kalp-damar anomaliler, beyin defektleri, iskelet kas sistemi bozukluklarına sebep olabilmektedir.

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik anabilim dalına 2013-2022 yılları arasında başvuran hastaların karyotip analizleri, klinik bulguları, ek hastalıkları ve aile öyküleri saptanmıştır. Ayrıca farklı karyotipik özelliklerin veya farklı tip kromozom anomalilerinin ilgili ek fenotipik bir yansıma neden olup olmadığı, hastaların yaşı, cinsiyeti ve demografik özellikleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Yapılan incelemelerde Mikrodelesyon Sendromu ön tanısıyla gelen 577 hastadan toplamda 50 hastada anormal karyotip gözlemlenmiştir. Anormal karyotip saptanan 50 hastadan 7'sinde velokardiyofacial/DiGeorge sendromu, 17'sinde Azospermi, 11'sinde Williams sendromu, 13'ünde Angelman sendromu, 1'inde Miller Dieker sendromu ve 1'inde Wolf- Hirschhorn sendromu saptanmıştır. Çalışmamızın genelinde Mikrodelesyon sendromlarının tespitinde en çok tercih edilen FISH tekniği kullanılmıştır. FISH tekniği ile mikrodelesyonun yeri ve uzunluğu tespit edilebilmektedir. FISH tekniğinin yanı sıra gerekli durumlarda fragman analizi, QF-PCR ve mikroarray analizleri gibi moleküler tekniklerden yararlanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrodelesyon Sendromu

Kromozom analizinde uzun yıllar altın standart yöntem olarak kullanılan Giemsa (G) -bantlama yöntemi ile boyanmış kromozomların karyotip analizi yapılarak 5 Mb düzeyinde analiz yapılabilmektedir. Giemsa-bantlama rutin karyotip analizinde saptanan veya incelenen segmental delesyon, segmental duplikasyon ve translokasyon gibi anomalilerin ayrıntılı olarak incelenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple Giemsa-bantlama ile belirlenemeyen küçük anomalilerin belirlenebilmesi için yeni yöntemler geliştirilmiştir (Ütine ve ark.,2012). Mikrodelesyon sendromları açıklanamayan zekâ geriliği olan hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir (Hunter ve ark.,2000; Kirchhoff ve ark., 2007). Mikrodelesyonlar sık sık konjenital anomaliler ve gelişim geriliği ile ilişkilidir (Flint ve ark.,1995). En sık görülen mikrodelesyon sendromları şunlardır: Di George Sendromu (22q11.2), Prader Willi sendromu, Angelman sendromu (15q11.13), Williams sendromu (7q11.23) ve Wolf-Hirshhorn sendromu (4p16.3)'dir. Mikrodelesyon sendromlarının toplumda görülme sıklığı 1:4000 ile 1:10000 aralığında görülmektedir (Du Montcel, 1996). Büyük parçalarda meydana gelen mikrodelesyonlarda ilgili bölgenin monozomisi ortaya çıkmaktadır, monozomi sonucunda ise mikrodelesyona uğrayan genlerin kopya sayılarının fenotip üzerine etkisi ortaya çıkanlarda haployetmezlik görülebilmektedir. Haployetmezlik ve diğer mekanizmaların çalışması ile farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en sık görülen klinik tablolar ise şu şekildedir: (1) Delesyona uğramayan homolog kısımlarda, imprinting mekanizmasıyla ekspresyonu düzenlenen genler mevcut ise bu genlerin gen ekspresyonu değişebilir. (2) Resesif karakterli mutasyon gösteren genler mevcut ise, (3) Delesyona uğramayan bölgede yer

almasına rağmen pozisyon etkisi ile ekspresyonu değişen komşu genler fenotipe etki edebilir. Mikrodelesyon sendromları klinikte en çok kalp defektleri, hipoparatrofizim, timik hipoplaziye bağlı sekonder hücrel immün yetmezlik, yarı dudak, öğrenme güçlüğü, dismorfî ve mikrosefali belirtileri ile ortaya çıkmaktadır (Firth HV ve Hurst JA, 2005). Mikrodelesyon sendromları moleküler sitogenetik yöntemi olan FISH analiz yöntemi ile tespit edilmektedir. FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) yöntemi ile ilgili bölgeye spesifik floresan etkili DNA problemleri kullanılmaktadır (Org ve ark., 2016).

2.2. Mikrodelesyon Mekanizmaları.

Segmental duplikasyon olarak bilinen düşük kopya tekrarları (LCR) bir genom içinde yüksek düzeyde dizi kimliği paylaşan birden çok yerde bulunan toplumda polimorfizm gösteren birkaç yüz kilobaz uzunluğundaki DNA dizileridir (Ütine ve ark., 2012). Yüksek sekans benzerliğine sahip ancak allel olmayan iki DNA arasında meydana gelen homolog rekombinasyonlar sırasında LCR'lerin yanlış hizalanması kromozomal mikrodelesyon bozukluklarına sebep olan önemli bir mekanizmadır (Shaikh, 2000; Zhang, 2010). LCR'lerden zengin olan kromozom bölgeleri mayoz bölünme evresindeki eşleşme sırasında karşı karşıya gelirse ve bu eşleşme sırasında bir hata oluşursa homolog olmayan kromozom bölgelerindeki LCR'ler karşı karşıya gelerek eşleşebilir böyle bir eşleşme ihtimalinde ise kardeş kromatid değişimi eksik sonuçlanabilir. Zengin LCR bölgesi hatalı rekombinasyonlara sebep olarak klinikte karşılaştığımız sendromlara sebep olurlar (Ütine ve ark.,2012).

2.3. Sık Görülen Mikrodelesyon Sendromları

Fenotipik olarak benzer özellik gösteren ve klinikte sık rastlanan mikrodelesyon sendromları interstisyel, telometrik, subtelometrik ve yeni tanımlanan mikrodelesyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (Ütine ve ark.,2012).

2.3.1. İnterstisyel Mikrodelesyon Sendromları

İnterstisyel mikrodelesyon kromozomda iki tane kırılma sonrası meydana gelen delesyondur.

Velokardiyofasiyal /DiGeorge Sendromu (22q11.2 del)

1829 yılında ilk kez timus yokluğu ile saptanan sendromik bir vaka ile bildirilmiştir. Bu yıllarda daha timusun görevi tam olarak bilinmemektedir. 1955'te Sedlackova ve 1959'da Lobdell timik aplazi ve doğuştan hipoparatiroidizmi bir vakada saptamışlardır (Lobdell ve ark., 2012; Sedlackova, 1955). Angelo DiGeorge 1965 yılında DiGeorge sendromunu tanımlamıştır. Angelo timus ve paratiroid bezleri olmayan bir grup hasta üzerinde çalışma yapmıştır. Daha sonra de la Chapelle 1981'de bu sendromun genetik temellerini atmıştır (Digeorge, 1965).

22q11.2 sendromu birçok isimle adlandırılmaktadır bunlar: Velookardiyofasiyal sendrom, DiGeorge, Shiprintzen sendromu, Charge sendromu, Optiz G/BBB sendromu, Cayler kardiyofasiyal sendromu, Takao sendromu (konotrunkal anomali yüz), kedi gözü sendromu (cat-eye syndrome)dur. Tüm bu farklı isimlerdeki sendromlar 22. Kromozomun q11.2 bölgesindeki heterezigot delesyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (McDonald ve McGinn, 2008). Genel olarak 22q11.2 adı altında toplansa da %5-10'nda 10p13 delesyonu görülmektedir (Van Esch ve ark., 1999). DiGeorge sendromu en başlarda immün yetmezlik ile ayırt edilirken daha sonraki yıllarda tüm delesyonlarda immün yetmezliğin olabildiği görülmüştür (Haskoloğlu ve İkinciogulları, 2014). Toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromu olan DiGeorge sendromu insidansı 1/4000 ile 1/6000 arasında görülmekte olup toplumda tanısı konulmayan vakalarda düşünüldüğünde insidansı 1/2000'dir (McDonald ve McGinn, 2015).

DiGeorge Sendromu Embriyoloji ve Fenotipin Oluşumu

Gelişimin erken emriyo evresinde 3. ve 4. faringeal ceplerin ve nöral krest hücrelerinin gelişim defekti olmaktadır, bu defekt sonucunda aortik ark ve dalları, paratiroid, kardiyak çıkış trakusu, timus, damak, farinks ve yüzün bazı bölümlerini içeren ark sisteminde problemler oluşmaktadır. DiGeorge sendromunun temelinde isotretinoin, hiperglisemi gibi teratorejenlere anne karnındaki maruziyetin etkili olduğu düşünülmektedir (Digilio ve ark., 1995).

DiGeorge hastalarının yaklaşık %90'nda tipik 22q11.2 delesyonu görülmekle birlikte delesyona uğrayan bölge 3 milyon baz çifti ve yaklaşık 40 gen içermektedir.

Vakaların %10 'nda ise 1,5 milyon baz çiftinden oluşan iç içe geçmiş delesyon veya tipik delesyon görülmektedir. DiGeorge sendromunun fenotipik özelliklerinin ortaya çıkmasına sebep olan genler *TBX1*(T-box transkripsiyon faktörü) geni ve *CRKL* (The Crk adaptor proteins) genleridir. *TBX1* geni delesyona sebep olan 1.5 Mb 'lık bölge üzerinde bulunmaktadır ve bu gen T-box ailesinin transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Bu sebeple 22q11.2 delesyon bölgesinde herhangi bir delesyona rastlanmamasına rağmen DGS fenotipik özellikleri gösteren vakalarda *TBX1* gen mutasyonuna rastlanmaktadır (Moon ve ark., 2006; Yagi ve ark., 2003).

22q11.2 bölgesinde davranışsal, psikolojik sorunlara ve maliniteye sebep olan *COMT* (Catechol-O-metilthyltransferase) isimli gen bulunur ve bu genin yetersiz ekspresyonu bu sorunlara sebep olmaktadır. Ayrıca delesyona uğraması sonucunda kalp anomalilerine neden olan Crk-like proteini kodlayan gen ise *CRKL*'dir (Guris ve ark., 2001). 22q11.2 bölgesindeki delesyonların çoğu de novo gelişmektedir ve toplumda etnik gruplar arasında sıklık açısından fark yoktur (McDonald ve McGinn, 2001).

DiGeorge Sendromu Klinik Bulgular

DiGeorge sendromu (DGS) klinikte geniş fenotipik özellikler gösteren, aynı ailede hasta olan bireylerde bile farklı klinik tablo ortaya çıkarabilen bir mikrodelesyondur. Ağır fenotipik özellikler: gelişimsel gerilik, kardiyak anomaliler, immün yetmezlik, damak anomalileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Orta fenotipik özellikler daha az rastlanmasına rağmen takip gerektirmektedir. Bu belirtiler ise şunlardır: Renal anomaliler, hipokalsemi ve beslenme sorunlarıdır. Diğer fenotipik özellikler hafif fenotipik özelliklerdir ve tanıda ip uçları vermektedir (Sedlackova, 1955; Henderson ve ark.,2014).

Hastaların %60-100'ünde karakteristik yüz görünümü karşımıza çıkmaktadır. Karakteristik yüz görünümü şekil 2.1'de görülmektedir. Yüz bulguları içerisinde burun anomalileri en sık rastlanandır. Tübüler burun, bulböz burun ucu, kara burun, antevort burun delikleri başlıca özelliklerdendir (Bassett ve ark., 2005).



Şekil 2.1. DiGeorge Sendromu dismorfik yüz görünümü (Bhambhani ve Muenke, 2014)

Vakaların yaklaşık yarısında kepçe kulak, düşük kulak, asimetrik kulak, küçük kulak ve kulak içi anomalileri, vestibular sisteme bağlı denge bozuklukları, işitme problemleri, orta kulak iltihabı gibi kulak problemleri görülmektedir (Fomin ve ark., 2010).

DGS vakalarında hipertelorizm, telekantus, küçük göz, dar palpebral fissürler, strabismus, görme bozuklukları ve optik kusurlar göz ile alakalı anomalilerin başında gelmektedir.

Vakaların birçoğunda kısa boyun, skolyoz, 1. ve 2. ayak parmakları arasında gap, küçük el ve ayak, kısa tırnak, sindaktili, ekstremitte anomalileri, hipotoni, pektus ekskavatum gibi iskelet anomalileri görülmektedir (Bassett ve ark., 2005; Ryan ve ark., 1997).

DGS hastalarının %10-40'ında boy kısalığı göze çarpmakta olup %4 kadarında ise patolojik boy kısalığı görülmektedir (McDonald ve ark., 1997). DGS vakalarının %4'ünde büyüme hormonu eksikliği tanımlanmıştır (Weinzimer, 2001).

DGS hastalarının ağır fenotipik özelliklerinden en çok karşımıza çıkan kardiyak anomalilerdir. Vakaların erken çocukluk dönemindeki ölüm nedenleri arasında en çok kalp anomalileri yer almaktadır. Kardiyak anomaliler doğuştan görülmekte olup yapılan çalışmalarda sıklığı %2,8-5'tir (Earing ve ark., 2002; Wonkam ve ark., 2017).

DGS vakalarının çoğunda timus hipoplazisi veya aplazisi immün yetmezliğine sebep olmaktadır. Hastaların yaklaşık %75'inde immün yetmezlik görülmekte olup majör immünolojik eksikliklere göre gruplandırılmaktadır. 1. grup, vakaların %1 kadarını

oluşturmakta olup timusun hiç gelişmediği ağır lenfopenikle birlikte immün yetmezliği görülen olgulardır (Davies ve ark., 2013; Gennery ve ark., 2011) 2. grup vakalar, timusun yeterince gelişmediği erken çocukluk döneminde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonların görüldüğü olgulardır. 3. grup ise en fazla tanı alan otoimmüitenin göze çarptığı olgulardır (McDonald ve ark., 2001).

DGS hastalarında üst solunum yolu enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Velofarengal yetersizlik, öztaki tüp disfonksiyonu gastroözafagial defektler görülmektedir (Ryan ve ark.1997; McDonald ve ark., 2011).

DGS vakalarında mental-motor gerilik ve zayıflık vardır. IQ'ları ortalama 70 civarındadır. Öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (Óskarsdóttir, 2007). Yaş ilerledikçe davranış bozuklukları ve nöropsikolojik sorunlar daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Şizofreni, DGS vakalarında toplumdaki diğer hastalara göre 20-25 kat daha fazla görülmektedir (Bassett ve ark.,2000). 22q11 üzerinde bulunan katekol-O-metiltransferaz (*COMT*) geni üzerindeki değişimlerin psikoza neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Hastaların %10-30'unda bipolar bozukluk, otizm spektrum bozukluğu ve şizofrenik bozukluklar görülmektedir (Kato, 2003). Hastalarda görülen ilk nörolojik bulgular hipokalsemiye bağlı havaleler ve konvülsiyon eşliğinde düşüklüktür (Hamada ve Terai, 2006).

DGS hastalarında böbrek yokluğu, displastik böbrek, işeme disfonksiyonu, inmemiş testis, overyan kist en sık görülen ürogenital problemlerdendir (Fomin ve ark.,2010; Van B ve ark.,2017).

DiGeorge Sendromu Tanı

1980 öncesinde konjenital kalp anomalisine sahip hastaların hayatta kalma ihtimali oldukça düşüktü. Tıp teknolojilerin gelişmesi ile erken tanı, teşhis ve tedavi sayesinde konjenital kalp anomalisine sahip hastaların hayatta kalma şansının arttığı görülmüştür. DiGeorge sendromu 22. Kromozomun q kolunun 11.2 bölgesinde hemizigot bir delesyon sonucu meydana gelir. Hastaların %90'dan fazlasında ebeveynler hastalıktan etkilenmemesine rağmen çocuklarında görülebilmektedir. Bunun sebebi DGS'nin de nova mutasyonla meydana gelmesidir. DGS hastalarının

%5-20'sinde otozomal dominant geçiş olduğu bilinmektedir ve her gebelikte %50 ihtimalle bir sonraki nesle geçme ihtimali vardır (McDonald ve ark., 1999).

Çoğu mikrolelesyon sendromunda olduğu gibi DGS'de FISH yöntemi kullanılmaktadır (McDonald ve Zackai, 2008).

FISH tekniğinin yanı sıra DGS'nin tanımlanmasında karşılaştırmalı genetik hibridasyon, multipleks ligasyonu bağımlı prob amplifikasyon (MLPA), PZR ve yüksek özünürlükl SNP mikrodizi analiz teknikleri kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin FISH tekniğinden daha avantajlı olmadığı görülmektedir (Haskoloğlu ve ark., 2014; Sedlackova, 1955).

DGS'de prenatal tanı yöntemi olarak prenatal ultrasonografi de kullanılabilir, bu dönemde delesyon tanısı konulan hastaların çoğu kalp anomalilerine sahiptir. 22q11.2 delesyonu olan ya da taşıyıcısı olan anne babalar tarama yaptırılıp genetik danışmanlık verilir (Haskoloğlu ve İkinciulları, 2014).

DiGeorge Sendromu Tedavi

Etkili yönetim için erken teşhis, tanı ve hızlı tedavi kriterleri önemlidir. Hastanın uzun vadeli temel durumuna ilişkin farkındalık, duygu ve düşünce gibi duygu durumlarındaki değişiklikler ve fiziksel durum ve genel işlev çok önemlidir (Butcher ve ark., 2018; Evers ve ark., 2014; Fung ve ark., 2015; Vergaelen ve ark., 2017).

Hemen hemen tüm 22q11.2 ile ilişkili durumlarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıklar için antipsikotik ve antidepresan gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Dori ve ark., 2017).

Hipokalsemiye bağlı sorunlar için kalsiyum ve D vitamini takviyesi kullanılması önerilmektedir. Özellikle puberte, hamilelik, akut hastalık gibi metabolik hassasiyet dönemlerinde geçici destek tedavi dşnlmelidir. DGS vakalarının yaklaşık 4 kişiden 1'inde primer hipotiroidizm için tedavi gerekmektedir (Boot ve ark., 2023).

Kalp anomalisine sahip hastalarda elektrokardiyografik değerlendirme gerekirse anjiyografi ve MRG ile ek damarsal anomaliler tespit edilip gerekli durumlarda cerrahi operasyon gerçekleştirilmektedir (Haskoloğlu ve İkinciulları, 2014).

Bazı hastalarda epilepsi nöbetleri inme veya polimikroji, fokal kortikal displazi, periventriküler nodüller gibi kortikal gelişim malformasyonları ile ilişkili olabilir (Andrade ve ark., 2013; Kao ve ark., 2004; Rezazadeh ve ark.,2018). Hastalarda beyaz cevher hipertensite sinyallerinde artış görülmektedir ancak bunun klinikte net bir önemi yoktur (Campbell ve ark., 2006). Hızlı teşhis ve tedavi sağlamak amacıyla standartlaştırılmış derecelendirme ölçekleri ve yardımcı diğer prosedürlerle desteklenen Parkinson hastalığı veya diğer hareket bozukluklarının bölümleri ve kardinal motor özellikleri gibi nöbetler için periyodik nörolojik değerlendirmeleri yapılmalıdır (Boot ve ark., 2019; Butcher ve ark., 2018).

DGS hastalarının çoğunda damak anomalileri vardır hastalar BT ile değerlendirilip gerekli durumlarda cerrahi müdahale edilmelidir. İntrinsik velofarengeal kas yetersizliğine bağlı olarak konuşma güçlüğü yaşanabilmektedir bu durumlarda konuşma terapisi desteğine ihtiyaç duyulmaktadır (Haskoloğlu ve İkinciogulları, 2014).

İmmün sistem yetersizliği gibi durumlarda kemik iliği nakli, periferik kan nakli ve timüs nakli yapılarak tedavi yapılabilmektedir (Gennery ve ark., 2017; Mcghee ve ark.,2009).

DGS hastalarında büyüme takibi yapılmalıdır, büyüme hormonu eksikliği tespit edilen durumlarda büyüme hormonu salgılatan provakatif pitüiter testler yapılmalıdır (Hamada ve Terai, 2006).

Prader Willi Sendromu

İlk olarak 1956 yılında Andrea Prader ve Heinric Willi tarafından tanımlanan Prader Willi sendromu (PWS) çocukluk çağı obezitesinin en sık görülen genetik durumlarından biridir (Begum, 2022). PWS'nin yaygınlık oranı dünya çapında 10000-30000 de 1 görülmektedir, her iki cinsiyette de eşit sıklıkta etkiler ve sporadik olarak ortaya çıkar (Glenn ve ark., 1997). PWS'nin genetik mekanizmaları şunları içermektedir: %70'inde 15q11-q13'ün baba tarafından silinmesi, %20-25'inde annenin uniparental dizomisi, %2-4'sinin genomik imprinting, %1'den azında ise kromozom translokasyonu ve mikrodelesyonu ile oluşmaktadır (Butler ve Thompson, 2000).

Belirlenmiş klinik kriterler olmasına rağmen ortaya çıkması yaşa göre değişir ve erken yaşta teşhis edilmesi oldukça zordur. PWS hayatın ilk yıllarında hipotoni, gelişim geriliği, obezite, hiperfaji ile karakterizedir (Miller, 2012). Hipotoni merkezi sinir sistemi kökenli olup anne karnında başlamaktadır ve anne karnında fetal hareketlerde azalma olarak kendini göstermektedir. Hafif ve orta şiddette hipotoni yaşam boyunca devam etmektedir (Gunay ve ark., 2001).

PWS Klinik Bulgular

Hipotoni ve anormal nörolojik fonksiyon genellikle hipotoni doğum öncesi başlar ve bebeklik döneminde beslenme zorlukları, emme güçlüğü, kilo alım problemleri, azalan spontan uyarılma, rekleks ve uyarılmada azalma vardır (Gunay ve ark., 2001; Miller ve ark., 1999).

PWS her iki cinsiyette de hipogonadizm, yaşam boyu genital hipoplazi, tamamlanmamış ergenlik gelişimi ve yüksek ihtimalle kısırlık şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde küçük penis olabilir ancak en karakteristik özelliği, küçük zayıf kıvrımlı scrotumdur. Ayrıca erkeklerde zayıf ses, seyrek sakal ve vücut kılları görülmektedir. Unilateral veya bilateral kriptorşidizm %80-90 oranında mevcuttur. Kadınlarda majör ve minör labia ve klitoris genellikle hipoplastiktir, gecikmiş ve tamamlanmamış ergenlik gelişimi her iki cinsiyette de görülür ve karakteristiktir. Hipogonadizm genellikle hipotalamik kökenli olup testosteron ve östrojende azalma ve hipogonadropium mevcuttur (Crinò ve ark., 2003; Cassidy ve ark., 2009).

PWS'li vakalarda kaba motor ve bilişsel gecikmeler karşımıza çıkmaktadır. Normal gelişim sürecinde olan evreler etkilenen hastalarda ortalamanın iki katına çıkar. Yani 12 aylıkken oturmak, 24 aylıkken yürümeye başlama gibi, bilişsel yetersizlik okul çağına daha da belirgin hale gelir. Ortalama IQ 60-70 civarındadır, çoğu hasta hafif zihinsel engellidir. PWS'li hastalarda ciddi öğrenme güçlüğü, zihinsel yeteneklerine göre zayıf akademik performans görülmektedir (Dykens, 1992; Malich ve ark., 2000).

PWS'li vakalarda hipotalamik kökenli hiperfaji oldukça yaygındır. Tokluk hissi yokluğu ya da azlığı sebebiyle obezite 1-4 yaşları arasında başlamaktadır. Kontrol edilmezse obezite, düşük metabolik hız ve azalan aktivite ciddi sonuçlara sebep

olmaktadır. Morbidite ve mortalitenin en temel sebepleri şunlardır: Kardiyorespiratuar yetmezlik, obstrüktif uyku apnesi, tromboflebit ve kronik bacak ödemi, obez yetkinlerin %25 kadarında tip1 diabetes mellitus vardır (Butler ve ark., 2007; Swaab ve ark., 1995; Zipf ve ark., 1987).

Boy kısalığı hemen hemen her zaman yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkmaktadır. Büyüme hormonu yetersiz olduğundan ergenlik dönemi büyüme atağı sonrası erkeklerde ortalama yetişkin boyu 155 cm, kadınlarda 148 cm ile sonuçlanır (Butler ve Meaney, 1991).

PWS'den etkilenen bireylerin %70-90'ında erken çocukluk döneminde öfke nöbetleri, inatçılık, kontrol edici ve tekrar edici takıntısız davranışlar karakteristik olarak görülür (Clarke ve ark., 2002; Dykens ve ark., 1995). Etkilenen bireylerin %25'inde otizm spektrum bozukluğu teşhis edilmiştir (Veltman ve ark., 2005). Dikkat eksikliği, hiperaktivite semptomları yaygın ve erken başlangıçlıdır. Davranış problemlerinin şiddeti yaş ve vücut kitle indeksi ile artar ve daha sonra erişkinlerde azalır. Psikoz bireylerin %5-10'unda genç erişkinlik döneminde belirgindir (Boer ve ark., 2002; Clarke ve ark., 2002; Vogels ve ark., 2004).



Şekil 2.2. Prader Willi Sendromu Klinik Bulgular **A.**Obezite, badem şekli gözler, aşağı dönük ağız ve iç bacakların düz kenarları. **B.** Kısa ve küçük eller. **C.** Aktif ve iyileştirici kafa derisindeki cilt lezyonları (Angulo ve ark., 2015).

PWS Tanı

PWS için konsensüs tanı kriterleri oluşturulmuştur ve PWS tanısında bu kriterler kullanılmalıdır. Klinik gerekçelerle şüphelenildiğinde PWS tanısını doğrulamak için uygun lisansa sahip bir laboratuvarında genetik test yapılması gereklidir. Akredite genetik testler kullanılarak bebeklik döneminde erken müdahaleye olanak tanınmalıdır (Millichap ve ark., 1993).

Moleküler test, DNA metilasyon analizini ve 15. Kromozom delesyonunu saptamaya yönelik olmalıdır. PWS için genetik test yapılmasını gerektirecek bulgular şu kriterleri içermelidir.

- 0-2 yaş: zayıf emme refleksi ve hipotoni, yetersiz kilo alımı
- 2-6 yaş: konjenital merkezli hipotoni öyküsü, genel gelişimsel gecikme
- 6-12 yaş: hiperfaji ve yiyecek arama merkezi obezite
- 13 yaşından yetişkinliğe: bilişsel bozukluk, öfke nöbetleri, hipogonadropik hipogonadizm

PWS Tedavi Yaklaşımları

Farmakogenetik, ilaç metabolik yollarındaki kalıtsal genetik farklılıkların terapötik etki ve yan etkileri açısından incelenmesidir. İnhibitörleri ve indükleyicileri ile beraber ilaçları etkileyen protein kodlayan spesifik genlerin rolleri, farmakogenetik alanı ve sitokrom (CYP) p450 hepatik enzimlerinin ilaçları parçalama işlevi ile ilişkilidir. Farmakogenetik için genetik test yapılarak ilaç seçimi ve yönetiminde kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı kullanılmaktadır (Butler ve ark., 2019).

PWS için bir kan örneği alınarak önce DNA metilasyon analizi yapılmalı DNA metilasyon analizi normal ise diğer klinik bulgular değerlendirilmelidir (Butler ve ark., 2019). 15q11-q13 delesyonunu tespit için FISH analizi ve DNA kromozomal mikrodizi analizi yapılmalıdır. Eğer ihtiyaç duyulursa CNV ve SNP problemleri ile analiz yapılarak 15. Kromozom üzerindeki maternal disomi değerlendirilmelidir.

PWS için ilaçlı ve ilaçsız tedavi yaklaşımları kullanılmakta olup, hastanın ihtiyaçları çerçevesinde değerlendirme yapılmaktadır. Beslenme güçlüğü ve yetersizliği olan bebek hastalarda beslenmeye destek tedavileri yapılmaktadır. Obeziteyi kontrol altına almak için diyet kılavuzları takip edilmektedir. Endokrin bozukluklarında büyüme hormonu yetersizliğinde ek takviyeler kullanılabilir (Butler ve ark., 2019).

Angelman Sendromu

İlk kez 1965 yılında İngiliz pediatri Dr. Harry Angelman tarafından tanımlanan sendrom maternal kökenli 15q11-13 bölgesinin mikrodelesyonu sonucu ortaya çıkan nöro-genetik bir hastalıktır. Angelman sendromunun prevalansı 1/15000-1/20000'dür (Clayton ve ark., 2003; Kyllerman ve ark., 1995).

Angelman sendromu %70-75 15q11-13 bölgesinde maternal delesyon, %2-3 uniparental disomi, %3-5 imprinting defekt, %5-10 UBE3A mutasyonu, %1-2 kromozom yeniden düzenlenmesi ve %10-15 bilinmeyen nedenlerle ortaya çıkmaktadır (Fang ve ark., 1999; Williams ve ark., 2014).

Angelman Sendromu Klinik Bulgular

- Fark edilebilir düzeyde gelişim geriliği,
- Konuşma yokluğu ya da gelişim düzeyine göre kelime sayısı azlığı, işaretle anlaşma,
- Denge ve hareket bozuklukları,
- Gülme krizleri, mutlu gülen bir yüz ifadesi, el çırpma hareketleri, dikkat dağınıklığı
- İki yaşına kadar mikrosefali,
- Anormal EEG ve bebeklik döneminde başlayan nöbetler,
- Kafatasının arka alt kısmında oluk ve yassılık olması,
- Dilin dışarda olması, emme ve yutmada güçlük beraberinde gelen beslenme problemleri,

- Prognatizm,
- Açık ağız, geniş aralıklı dişler, salya akması,
- Aşırı çiğneme hareketi,
- Strabismus,
- Çene bölgesinde hipopigmentasyon
- Sadece 15q11-13 delesyonuna uğrayan vakalarda görülen renkli göz ve açık renkli saç,
- Tendon reflekslerinde artma,
- Taşikardi,
- Uyku bozuklukları (Laan ve ark., 1999).



Şekil 2.3. Angelman Sendromunun fenotipik özelliği sürekli gülme atağı örneği (Akca ve ark., 2020).



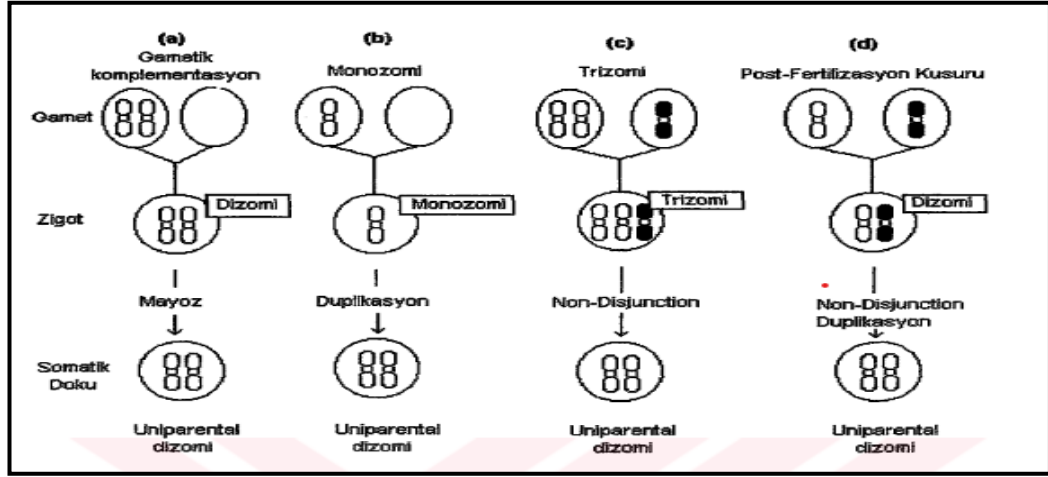
Şekil 2.4. Angelman Sendromuna fenotipik özelliği mikrosefali, frontal bossing, mutlu kukla görüntüsü (Akca ve ark., 2020).

Angelman Sendromu Oluşum Mekanizmaları

Uniparental Dizomi

UPD sadece bir ebeveyne ait kromozom çiftinin bulunup diğer ebeveyne ait kromozom çiftinin bulunmamasıdır. Eğer kromozom çifti sadece anneden geliyorsa maternal uniparental dizomi, eğer sadece babadan geliyorsa paternal uniparental dizomi olarak adlandırılmaktadır. Uniparental dizominin oluşmasından kaynaklı 4 model mevcuttur.

- Gametlerin birinde ilgili kromozom diploid sayıda bulunurken diğer gamette hiç bulunmamasıdır (Şekil 2.5.a).
- Gametlerin monozomik olması durumunda bir normal nüllizomik gametten monozomik bir gamet oluştuğundan sonra duplikasyonla izodizomik hücre oluşur (Şekil 2.5.b).
- Normal gamet ile kromozom bakımında diploid olan bir gametin birleşmesinden trizomik bir zigot oluşur ve kromozom ayrılması sonucu uniparental dizomili bir hücre ortaya çıkar (Şekil 2.5.c).
- Fertilizasyon sonrası kromozom ayrılmaması ve duplikasyon sonucunda izomi ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.5.d) (Preece ve Moore, 2000).



Şekil 2.5. Uniparental dizominin oluş mekanizmasına ilişkin ihtimaller (Preece ve Moore, 2000).

İmprinting Mutasyonlar

1980'lere kadar her diploid insan hücresinin anne ve babadan gelen otozomal kromozom çiftlerinin eşit ve benzer şekilde dağıldığı düşünülmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar doğrultusunda bazı genlerin sadece anne ya da babadan geldiği ortaya çıktı. Bu olay genomik imprintlenme olarak adlandırılır yani kısaca genomik imprintlenme genomlarda anne ve babadan gelen kromozomların sayıları ve işlevleri eşit değildir. Bu sebeple bazı genler için maternal ve paternal genomlar embriyonun gelişmesine farklı şekillerde katkıda bulunmaktadır (Preece ve ark., 2000; Wilson ve ark., 1993).

UBE3A Mutasyonları

Kromozom delesyonu olmayan Angelman hastalarının %20'sinde Ubiquitin proteinini kodlayan *UBE3A* geninde mutasyon saptanmıştır. Beyin gelişimindeki anormalliklerden bu genin sorumlu olduğu saptanmıştır (Laan ve ark., 1999).

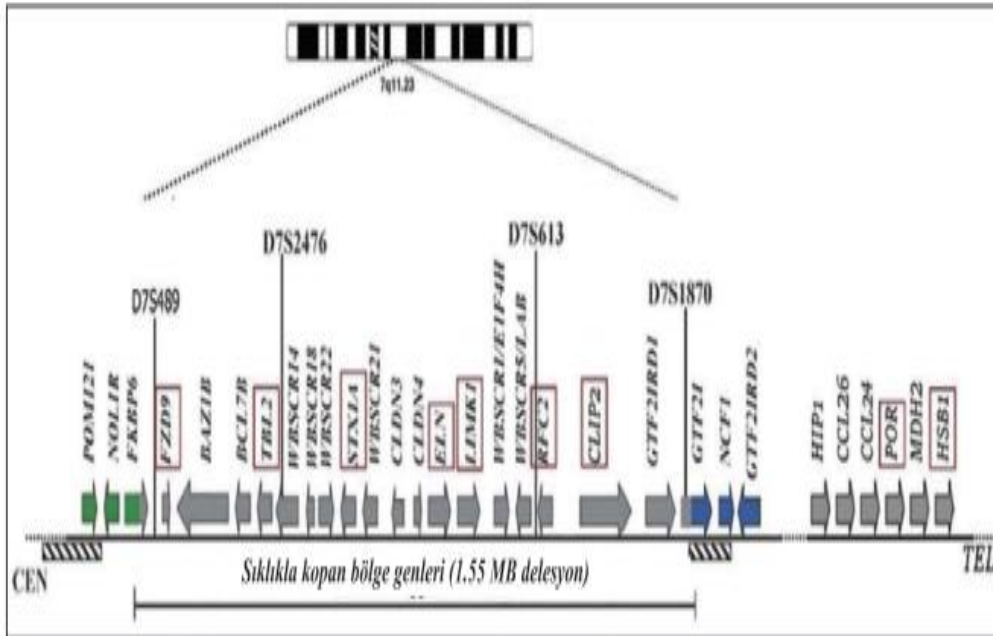
Angelman Sendromu Tanı ve Tedavi

Angelman sendromu için objektif bir tanı yöntemi yoktur. Genellikle karakteristik tanı kriterleri, gelişim hikayesi ve genetik test sonuçları ile tanı koyulmaktadır. Angelman sendromu karakteristik davranış ve özellikleri 3 yaşından sonra belirginleşmektedir, pediatrist ve genetik uzmanları Angelman sendromunun tanısını

koymaktadır. Angelman sendromunun kesin tedavisi olmayıp hastanın hayatını daha iyi hale getirecek eğitim ve tedavi yapılabilmektedir.

Williams Sendromu

1961 yılında tanımlanan 1/7500-1/20000 olan mikrodelesyon sendromudur. Vakalarda peri yüz görünümü, hafif/orta derecede mental retardasyon, gelişim geriliği, idiyopatik hiperkalsemi, supravalvüler aort stenozu, periferik pulmoner stenoz, damar darlıkları, endokrinolojik sorunlar, renal anomaliler, göz, işitme, diş bağ dokusu ve iskelet sistemi anomalileri görülmektedir(Author,2014). 7. kromozomun q11.23 bölgesindeki 1.5-1.8 Mb'lık delesyonu sonucu ortaya çıkan Williams sendromunda delesyona uğrayan bölge yaklaşık 26-28 gen içermekte olup önemli bir gen olan *ELN* (tropoelastin) genini içinde barındırmaktadır. *ELN* geni delesyonu sonucu bazı yüz özellikleri ses kısıklığı kardiyovasküler hastalıklar, kasık fıtığı, ortopedik sorunlar, mesane ve bağırsak sorunları gelişebilmektedir. Ayrıca delesyona uğrayan bölgede bulunan *LIMK1*(*LIM Domain Kinaz1*) ve *GZTF1*'de önemli genler arasındadır. Şekil2.6'da delesyona uğrayan genler gösterilmektedir (Morris ve Braddock, 2019).



Şekil 2.6. Williams Sendromu sıklıkla kopan genler (Morris ve Braddock, 2019).

Polimorfizm genel popülasyonun %6'sında görülmektedir ve Williams sendromu olan bireylerin ebeveynlerinin %25'inde inversiyon varlığı WS'li bir çocuk sahibi olma şansını arttırabilmektedir. Delesyon sadece *ELN* genini içerdiğinde ya da *ELN* geni bir mutasyon ya da patojenik varyant içeriyorsa sonuç otozomal baskın olarak kalıtılan SVAS (Supravalvular Aortic Stenosis) durumudur (Morris ve Braddock, 2019).

Williams Sendromu Klinik Bulgular

Gelişim geriliği ve beslenme sorunları

- Zihinsel, motor ve dil gelişiminde gerilik,
- %75 subravalvüler aort stenozu ve %50 periferik pulmoner stenoz morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir.
- Gastrointestinal problemler,
- Hiperkalsemi ve endokrinolojik bulgular,
- %50 hipermetropi, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, %50 şaşılık, %20 lakrimal tıkanıklık
- Iris stromasındaki hipoplaziden kaynaklı irisin mavimsi dantel gibi yıldızvari görünümüdür.
- Dermatolojik problemler,
- Diş ve çene sorunları,
- Skolyoz, kifoz, lomber lordoz artışı, halluks valgus, eklem gevşekliği
- Sık idrara çıkma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, mesane divertikülleri, nefrokalsinoz, renal anomaliler gibi genitoüriner bulgular (Nur ve ark., 2021).

WAGR Sendromu

WAGR sendromu Wilms tümörü, aniridia, genitoüriner anomaliler ve zihinsel gerilik etkilerine sahip olan ve birçok sistemi etkileyen bir mikrolelesyon hastalığıdır. WAGR sendromu 500.000-1000000'da 1 görülmektedir. WAGR sendromu 11.

kromozomun kısa kolunda birçok genin silinmesiyle meydana gelmektedir. *PAX6*(Paired box protein), *WT1*(*Wilms tumor*), *BDNF* (Brain-derived neurotrophic factor) genlerini içermekte olup bu genlerin önemli görevleri vardır. *PAX6* geni göz gelişimi ve beyin gelişimini etkileyen genlerdir ve gözün iris kısmının yokluğu aniridiaya sebep olmaktadır. Aniridia gözün görme keskinliğinde azalmaya ve ışığa karşı hassasiyete neden olmaktadır. Aniridia WAGR sendromunda ilk göze çarpan belirtilerdir. Ayrıca katarakt, glokom ve istemsiz göz hareketleri gibi göz kusurlarına da yol açabilmektedir (Robinson ve ark., 2008).

WT1 geni doğumdan önce böbreklerin ve gonadların gelişimi için gerekli olan bir proteinin yapılmasını sağlar. Doğumdan sonra ise bu genin aktivitesi glomerulus ile sınırlıdır. Ayrıca *WT1* proteini hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozda rol oynar bu işlevleri DNA'nın belirli bölgelerine bağlanarak yapan *WT1* proteini bu işlevliliği sebebiyle bir transkripsiyon faktörü olarak görev alır. *WT1* genindeki delesyon sonucu Wilms tümörü ve genotoüriner anomaliler meydana gelmektedir. Erkeklerde en yaygın inmemiş tetis, dişilerde ise yumurtalık ve rahim bozuklukları karşımıza çıkmaktadır (Breslow ve ark., 2003).

BDNF geni beyinde ve omurilikte bulunan önemli bir proteinin yapılmasını sağlar bu protein hücrelerin büyümesi, olgunlaşması ve korunmasında rol oynayarak nöronların hayatta kalmasını destekler. *BDNF* proteini hafıza, öğrenme, yeme içme, vücut ağırlığını kontrol eden bölgelerin yönetimine katkıda bulunur. Çocuklukta başlayan obezite, zihinsel yetersizlik, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete, hiperaktivite ve otizme neden olabilmektedir (Rodríguez ve ark., 2013; Han ve ark, 2013; Han ve ark., 2018).

Smith-Magenis Sendromu

17. Kromozomun kısa kolunun 11.2 bölgesinde ortaya çıkan ve spesifik olarak *RAI1*(Retinoic Acid Induced 1) geninde bozukluğa sebep olan intertisyel mikrodelsiyon sendromlarından biridir. SMS (Smith-Magenis sendromu) 15.000-25.000'de 1 gözlenebilen nadir hastalıklardandır. Bu sendromun bazı belirtileri doğumla beraber ortaya çıkarken bazıları sonradan görülmektedir. En sık olarak

davranış bozukluğu, fiziksel deformite ve öğrenme güçlüğü ile karakterizedir (Elsea ve Girirajan, 2008).

Smith-Magenis Sendromu Klinik Bulgular

Smith Magenis sendromunun klinik bulguları arasında en göze çarpıcı olanı kraniofasial bulgulardır. SMS'li hastaların yüz görünümü kendine özgü olup konuşma güçlüğü, mental retardasyon, uyku bozuklukları oldukça yaygın klinik belirtilerdir. Başlıca kraniofasial bulgular: brakisefali, frontal bossing, sinofiris, uplanting palpebral fissür, hipertelorizm, orta hat hipoplazisi, çadır dudak, migrognati, kardiyak ve renal anomaliler, mikropenis (Yiğın ve ark., 2020; Elsea ve ark., 2008).

SMS'de gelişim ve davranış sorunlarına da rastlanmaktadır bunlar: kendilerine zarar verme, dikkat eksikliği, hiperaktivite, el ve ayak tırnaklarını yeme, sinirlilik, kendi kendini sıkma ve kucaklamadır. Hemen hemen tüm hastalar gece uykusu yerine gündüz uyumaktadır (Falco ve ark.,2017). Bunun sebebinin melatonin metabolizmasında ki bozulma ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Chen ve ark., 2015).

Smith Magenis Tanı ve Tedavi

Önceden Smith Magenis sendromunu düşündüren klinik bulgular olduğunda G bantlama ve FISH analizi yapılmaktaydı gelişen teknoloji sayesinde artık ilk aşamada mikrodizin analizi kullanılmaktadır. Mikrodizin analizi diğer yöntemlere göre tanı koymada daha başarılıdır bu sebeple artık FISH analizi yerini mikrodizin analizi almıştır. Mikrodizin ve FISH analizi birlikte yapıldığında tanı koyma oranı %95 oranında yükselmektedir. İntragenik delesyon, insersiyon, missense, nonsense ve kesim bölgesi mutasyonlarından kaynaklanan ve bu nedenle mikrodizin analizi ile tanı konulamayan hastalarda DNA dizileme yöntemi tercih edilmektedir (Nijim ve ark., 2016; Citation ve ark., 2001).

SMS'li hastalarda *TNFRS13B* (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 13B), *FLCN* (Folliculin), *TOM1L2*(Target Of Myb1 Like 2 Membrane Trafficking Protein) ve *SREBF1*(Sterol regulatory element-binding protein 1) genleri mutasyona uğramıştır. *TNFRS13B* T hücre bağımsız immün yanıtı ve B hücrelerinin tolerans

düzeyini kontrol eder. *FLCN* geni tümör süpresör bir gendir ve mutasyona uğramış hali Birth-Hogg-Dube sendromlu vakalarda gözlemlenmiştir. *TOMIL2* geni bozukluğu fare deneylerinde enfeksiyon ve tümör gelişimine yatkınlık olarak görülmekte iken insandaki işlevi şu an tam anlamıyla bulunamamıştır. *SREBF1* geni osteoblastlarda ve iskelet kas dokusunda ekspre edilmektedir (Medina ve ark., 2017; Perkins ve ark., 2017).

Langer Giedion Sendromu

1960'larda Langer ve Giedion tarafından bulunan hastalık 8. kromozom üzerindeki küçük bir bölümün silinmesi ile ortaya çıkan nadir hastalıklardandır. En çok görülen belirtiler: öğrenme güçlüğü, boy kısalığı, belirgin yüz şekli, küçük kafa, iskelet anomalileri, ince, seyrek, yavaş uzayan saçlar, kırılğan distrofik tırnaklar, büyük ve armut şekline benzer bir burun, konik şekilli eğri parmaklardır. Eğer *TRP* (Transient reseptor potential) geninde mutasyon varsa Trikorinofalangeal sendrom tip 1 olarak adlandırılır. Eğer bu gende mutasyon varsa ve komşu *EXT1* genini de içeriyorsa Trikorinofalangeal sendrom tip 2 ile sonuçlanmaktadır. Langer Giedion sendromu Trikorinofalangeal sendrom tip 2 adıyla bilinmektedir (Lei ve ark., 2020; McBrien ve ark., 2008).

Miller Dieker Sendromu

Miller Dieker sendromu (MDS) karakteristik yüz görünümü, klasik veya tip1 lizensefali ve diğer anomalilerden oluşan nadir görülen hastalıklardan biridir. Embriyonik gelişimin yaklaşık 10-14. Haftalarında beyin malformasyonu serebral kortekste veya başka yerlerde nöronal migrasyonun durmasından kaynaklanır ve ciddi zekâ geriliği, nöbetler ve diğer nörolojik anomalilere sebep olur. MDS vakalarında tipik yüz görünümü, çıkık alın şakak çukurluğu, kalkık ve kısa burun, çıkıntılı üst dudak ve küçük çene olarak görülmektedir. Bunların dışında kalp defektleri ve büyüme geriliği de karşımıza çıkmaktadır (Dobyns ve ark., 1991).

MDS 17. Kromozomun kısa kolunun uca yakın kısmındaki delesyondan kaynaklanmaktadır. Silmenin boyutu etkilenen kişilere göre fark gösterebilmektedir. Lizensefali belirtisinden sorumlu olan *PAFAH1B1*(Platelet activating factor acetylhydrolase 1b regulatory subunit 1) genindeki silinmedir. Bu bölgede bulunan

YWHAE (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein epsilon)'nin silinmesi lizensefalinin şiddetini artırmaktadır (Nagamani ve ark., 2009).

MDS çoğunlukla kalıtsal değildir genellikle üreme hücrelerinin oluşunda ya da fetal gelişim sırasında rasgele gerçekleşir. Otozomal dominant kalıttır (Allanson ve ark., 1998).

2.3.2. Telomerik Mikrodelesyon Sendromları

Wolf-Hirschhorn Sendromu

1961 yılında Cooper ve Hirschhorn tarafından delesyon 4p olarak tanımlanmıştır. İlk vaka orta hat füzyon kusurları, düşük doğum ağırlığı, zayıf gelişim ve doğumdan hemen sonra başlayan nöbetleri olan bir çocukta görülmüştür. Bu hastalığı kısmi monozomi ilk örneği temsil ediyordu ve 4. kromozomun kısa kolunun yarısından oluşuyordu (Battaglia ve ark., 2015).

Hastalık 50.000 doğumda 1 görülmektedir ve hastalığa 4. kromozomun kısa kolunun telomerik ucundaki büyük delesyonlar neden olmaktadır. Vakaların yaklaşık %20'sinde 5 Mb'ı bulan 4p16.3 ile sınırlı delesyonlar görülmektedir. Kalan vakalar 4p14'e kadar uzayabilen daha büyük delesyonlardan kaynaklanmaktadır (Shannon ve ark., 2001).

WHS çoğunlukla delesyondan kaynaklanmasına rağmen vakaların beşte birinin ebeveynlerinin her ikisinde kromozom traslokasyonlarının bir sonucudur. Vakaların çoğunda bulunan temel özellikler: Orta hat kusurları vakaların yarısında görülmektedir, hipopadias, kalp kusurları, yarı dudak, yarı damak ve kolobomata içerir. İskelet kusurları da çoğu vakada görülmektedir. Bunlar; çarpık ayak, klinodaktili, skolyoz ve kifozu içerir. Diğer görülen kusurlar ise diş çıkarma sorunu, kalp kusurları, pitoz ve işitme kusurlarıdır (Shannon ve ark., 2001).

WHS' de *NSD2*(Nuclear receptor binding setdomain protein 2), *LETMI*(Leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein 1) ve *MSX1*(Msh homeobox 1) silinen genlerdir. Bu genlerin çoğunun işlevi bilinmemekle beraber erken gelişimde önemli rol oynamaktadır. *NSD2* geni ayırt edici yüz görünümü ve gelişimsel gecikmeye sebep olabilmektedir. *MSX1* genin kaybı ise diş anomalileri

yarık damak ve dudak oluşumu sebeplerindedir. *LETMI* geninin kaybı ise nörolojik ve elektriksel bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir (Nieminen, 2003; South ve ark., 2008; Zollino ve ark., 2003).

Cri Du Cat Sendromu

Cri du cat sendromu 5. kromozomun kısa kolunda ki delesyon sonucu ortaya çıkan mikrodelesyon sendromlarından biridir. Hastalarda tiz kedi benzeri bir ağlama en önemli klinik özelliklerdendir. Bunun yanında en önemli klinik bulgular: belirgin yüz dismorfisi, mikrosefali, şiddetli psikomotor ve zihinsel geriliktir. Delesyon 5p15 bölgesinde 5 ila 40 Mb arasında bir silme boyutuna sahiptir (Lejeune, 1963; Overhauser ve ark., 1994; Simmons ve ark., 1995).

CdCS insidansı 15.000-50.000 de 1'dir. Düşük doğum ağırlığı (ortalama 2600), mikrosefali (ortalama baş çevresi 31,8) şeklinde dünyaya gelmektedirler. Bunun dışındaki klinik özellikler şu şekildedir: %83,5 'inde yuvarlak yüz, %87,2'sinde büyük burun köprüsü, %81,4'ünde hipertelorizm, %90,2'sinde epikantal kıvrımlar, %56,9'unda aşağı doğru çekik palpebral fissurler, %81'inde ağız köşelerinde aşağı dönüklük, %69,8'inde düşük kulak, %96,7 mikrognati, %92'sinde anormal enine fleksiyon kırışıklıklar, %95,9'unda tipik kedi sesine benzer ağlama (Dallapiccola, 1973; Lejeune J, 1963; Mainardi ve ark., 2006; Niebuhr, 1978).

Neonatal problemler: asfiksi, eyanotik krizler, bozulmuş emme refleksi ve hipotonidir. Yaşamın ilk yıllarında şiddetli mental retardasyon belirginleşir. Malformasyonlar çok sık olmasa da mevcut olabilir: nörolojik, kardiyak, renal anomaliler, preauriküler etiketler, sindaktili, hipospadias ve kriptorşidizm. Yaşamın ilk yıllarında tekrarlayan solunum ve bağırsak enfeksiyonları bildirilmiştir (Rizzi ve Laurea, 1997).

Cri du chat 5. kromozomun kısa kolundaki delesyondan dolayı meydana gelmektedir. Hastaların %80'inde de novo delesyonlarla ortaya çıkarken %10-15'i düzenli translokasyonun düzensiz ayrılmasıyla ilişkilidir. Delesyonların çoğu 5p15.2 bölgesinde gerçekleşmektedir ve kedi miyavlaması hariç özelliklerden sorumludur. Kedi miyavlaması 5p15.3 bölgesindeki delesyonlardan kaynaklanmaktadır. *SEMA5A*(Semaphorin 5A) ve *CTNND2*(Catenin delta 2) isimli genlerin delesyonu

vakaların beyinsel gelişimini etkilemektedir. Telomeraz revers transkriptaz geninin bulunduğu 5p15.33 bölgesi fenotipin değişmesini etkilemektedir (Corcuera ve ark, 2016; Mainardi ve ark, 2006).

2.3.3. Subtelometrik Mikrodelesyon Sendromları

Kromozomların uç kısımları 2-15 kb uzunluğunda TG bazlarınca zengin kısımlardır. Telomer kısmı DNA replikasyonunda önem taşıyan ve kromozomun stabil kalmasını sağlayan önemli bölgelerdir (Allshire ve ark., 1989 ; Moyzis ve ark., 1988). Telomer kısmı hücrenin yaşam süresiyle ilişkilidir. Subtelometrik bölgeler ise telomer bölgelerine komşu kısımlardır ve bu kısımlarda DNA tekrarları bulunur ve 40-60 kb uzunluğundadır. Bazı subtelometrik bölgelerde işlevsel olarak çok önemli genler bulunmaktadır Bunlardan biri de 4p'de bulunan *Zinc Finger* gen'dir. Bu bölgelerde kromozomların yüksek oranda dizi benzerliği görülmektedir, bu da bu bölgelerin sık olarak çaprazlanmaya uğradığını göstermektedir (Baflaran ,2002; Flint ve ark., 1997; Knight ve ark., 2000).

Del36 Sendromu

Orta şiddette mental gerilik, gecikmiş büyüme, hipotoni, nöbetler, konuşma geriliği, malformasyonlar, işitme ve görme bozukluğu, farklı yüz özellikleri ile karakterize doğuştan gelen bir genetik bozukluktur. Semptomlar delesyon büyüklüğü ve bölgesine göre değişmektedir. En yaygın terminal delesyon sendromlarından biridir ve her 5000 doğandan 1'ni etkilemektedir (Heilstedt ve ark.,2003; Shaffer ve ark., 2000).

Delesyonların %95'inin %60'ı anneden gelen kromozomda ve %40'ı babadan gelen kromozomda meydana gelmektedir ve delesyonlar erkekte ve kadında eşit etki yaratmaktadır (Heilstedt ve ark., 2003). Del3p36 sendromlu vakaların çoğunluğunda konuşma ve motor becerilerinde gecikme görülmektedir. Konuşma ciddi şekilde etkilenmiştir, davranışsal problemler görülmektedir ve bir şeyleri fırlatma, insanlara vurma gibi zarar verici davranışlar görülmektedir. Etkilenen vakaların çoğunda otizm spektrumu görülmektedir. Bireylerin yarısından fazlasında nöbetler, hipotoni, yutma güçlüğü, kısa ve küçük bir kafa, düz kaş ve derin gözler görülmektedir. Yüzün ortasında çökük bir görünüm; geniş, düz bir burun, burun ve ağız arasında uzun bir

alan, sivri çene ve düşük anormal şekilli kulaklar görülmektedir. Ayrıca etkilenen vakalarda görme, işitme, iskelet kas, gastrointestinal problemler, böbrek ve cinsel organlarda anomaliler görülebilmektedir (Battaglia ve ark., 2008; Gajicka ve ark., 2007; Heilstedt ve ark., 2003).

Kleefstra Sendromu

Kleefstra sendromu 9q34 delesyonu ile ortaya çıkan 500 kişi de 1 görülen nadir hastalıklardandır. Orta ile şiddetli zihinsel yetersizlik, çocukluk hipotonisi, ayırt edici yüz özellikleri, otizm benzeri özellikler ile klinik özellikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Kalp kusurları, ürolojik kusurlar, genital bölge kusurları, şiddetli solunum yolu enfeksiyonları, epilepsi ve ateşli nöbetler, psikiyatrik bozukluklar oldukça sık rastlanmaktadır.

Kleefstra sendromlu vakalarda 9. kromozomun 34.3 bölgesindeki delesyondan veya EHMT1(Euchromatic histone lysine methyltransferase 1)'nin patojenik varyantlarından kaynaklandığı görülmektedir. Hastalık otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bugüne kadar görülen vakaların çoğu de novo'dır. Nadiren 9q34.3 bölgesini içeren dengeli translokasyonu veya interstiyel delesyonu için somatik mozaikliği olduğu bildirilmiştir. 9q34.3 delesyonu için somatik mozaikliğe sahip bireyler dışında bu sendromlu vakaların hiçbirinin çocuğunun olduğu bilinmemektedir. Kleefstra sendromuna sahip hastaların tamamen tedavisinin mümkün olmamakla birlikte belirtilerin tedavisi mümkündür. Zihinsel engelli çocukların eğitimde multidisipliner yaklaşımlar, konuşma dil terapisi, hareket ve uyku bozuklukları tedavisi, görme, işitme ve diğer problemler için tedaviler yapılmaktadır (Blackburn ve ark., 2017; Kleefstra, 2020).

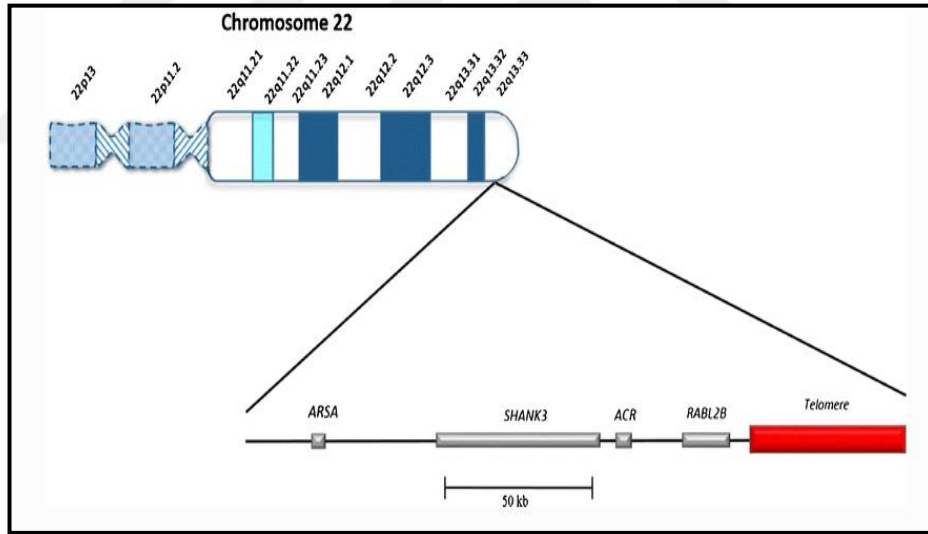
Phelan-McDermid Sendromu

PMS(Phelan-McDermid sendromu) 22.kromozomun distal uzun kolunun 13.3 bölgesindeki delesyonudur ilk bulgularda 22q13.3 silinmesi olarak adlandırılmasına rağmen terminal ve interstiyel silinmelerin yanı sıra yapısal yeniden düzenlemeleride içermektedir. Daha sonra *SHANK3* (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) geninin patojenik varyantlarının ve delesyonlarının bu sendromla

ilişkili olduğu saptanmıştır. PMS kapsayıcı bir tanımlama olmasına karşın *SHANK3* kodlama bölgesini etkilemeyen fakat *SHANK3* değişikliklerini tanımlamasına olanak tanımaktadır (Phelan ve ark., 2022).

PMS'de 100kb'lık bir alanda bulunan ve önemli görevleri olan 3 gen rol oynamaktadır. Bu genler Şekil 2.7'de gösterilmektedir. Bunlar: *ACR*(Acrosin), *SHANK3* ve *RABL2B* (RAB, member of RAS oncogene family like 2B)'dir. *ACR* geni spermatozoada fertilizasyona yardımcı olan bir proteini kodlamaktadır ve sendromda katkısı oldukça düşüktür (Britt ve ark., 2002; Watt ve ark., 1985).

RABL2B hücrel vesiküler kaçıklığı düzenleyen bir G-proteinini kodlar. *SHANK3* ekspresyonu beyinin birçok bölgesinde bulunduğu ve kodlayan protein, sinaptik yapısal bütünlüğün korunmasına yardımcı olan diğer proteinlerle bağlandığı postsinaptik yoğunluğa lokalize olduğu için aday bir gen olarak kalmıştır (Boeckers ve ark., 1999; Flörke ve ark., 1983; Kramer ve ark., 2010; Naisbitt ve ark., 1999).



Şekil 2.7. 22. Kromozom ve delesyona uğrayan genler (Nature, 2004)

PMS'nin en yaygın görülen klinik özellikleri şunlardır: gelişimsel gecikme, konuşmanın değişmesi ya da hiç olmaması, dismorfik özellikler, hipotoni ve otizm spektrum bozuklukları (Soorya ve ark., 2013), davranışsal anomaliler, uyku bozuklukları ve değişen şartlara karşı olumsuz tepkiler, ateşli nöbetler ve epilepsi, yapısal beyin anomalileri, gastrointestinal bozukluklar görülebilmektedir (Phelan ve ark., 2011; Soorya ve ark., 2013).

2.3.4. Yeni Tanımlanan Mikrodelesyon Sendromları

Yeni tanımlanan mikrodizin teknolojileri sayesinde yeni mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar kolaylıkla bulunabilmekte ve tanımlanabilmektedir.

Del 15q13.3 Sendromu

Del 15q13.3 sendromu tekrarlayan deleyonu olan kişilerde çok çeşitli klinik belirtiler ile karşımıza çıkmaktadır. Delesyonun kendisi klinik olarak tanınabilir bir sendroma yol açmayabilir ve bu delesyona sahip vakalarda penetrans olduğunu gösteren bariz klinik bulgulara rastlanamayabilir. Bunun en önemli sebebi silme işleminin tamamlanamamasıdır. Teşhis edilen bireylerde %30 epilepsi görülmektedir. En çok görülen klinik bulgular şu şekildedir: Hafif hipotoni, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, şizofreni gibi nöropsikolojik sorunlar, zihinsel engellik, konuşma gecikmesi, konjenital malformasyonlardır (Adam ve ark., 2010).

Del 16p11.2 Sendromu

16p11.2 sendromu 600 kb'lık BP4 ve BP5 bölgesindeki tekrarlayan kopya sayısı varyantı ve delesyonlardan oluşmaktadır. 2000'de 1 görülen bu hastalık nörogelişimsel bozukluk ve otizm spektrum bozukluğunun en yaygın görülen sebeplerindendir (Chung ve ark., 2021).

Vakalarda en fazla görülen klinik belirtiler şu şekildedir: erken nörogelişimsel gecikmeler, %70 oranında konuşma bozuklukları, motor koordinasyon bozuklukları, otizm, tetiklenmemiş nöbetler, obezite, yaygın olarak konjenital anomaliler, beyaz cevher mikroyapısal özelliklerindeki değişiklikler ve işitsel problemler, yüz dismorfisi vakaların hemen hemen %50'sinde bulunur ancak özellikler kolayca tanınacak şekilde değildir (Chung ve ark., 2021; Pizzo ve ark., 2019).

Del 17q21.31 Sendromu

17q21.31 delesyonunun diğer adı Koolen-de Vries sendromudur ve bu sendrom gelişim geriliği, zihinsel yetersizlik, hipotoni, epilepsi, karakteristik yüz görünümü (uzun yüz, yüksek yad a geniş alın yukarı eğilimli palpebral aralıklar, öne dönük ve

büyük kulaklar, armut şekilli büyük burun ve alt dudakta eversiyon vardır.) , konjenital çoklu organ sistemlerinde malformasyonlar ile klinikte karşımıza çıkmaktadır. Sendrom 17q21.31 kromozomal bölgesindeki bir mikrolelesyonun veya KAT8 düzenleyici NSL kompleks birim 1(*KANSLI*) genindeki kesik bir varyanttan kaynaklanmaktadır. Koolen-de Vries sendromu 16.000'de 1 görülmektedir (Koolen ve ark., 2006, 2012, 2016; Sharp ve ark., 2006; Shaw ve ark., 2006; Zollino ve ark., 2012).

2.3.5. Y Mikrolelesyonu

Y kromozomu 60 milyonun üzerinde nükleotid içermektedir fakat bu kadar nükleotid içermesine rağmen sınırlı sayıda işlevsel gene sahiptir. Y kromozomu ile ilgili 156 transkripsiyon ünitesi, 27 farklı protein ve 78 protein kodlayan gen tanımlanmıştır (Ali ve Hasnain, 2003).

1976 yılında sitogenetik olarak tespit edilebilen Y kromozom uzun kol delesyonu arasındaki ilişki büyük delesyonların gösterilmesi ile başlamıştır. Y mikrolelesyonu azospermi olarak adlandırılmaktadır ve erkek infertilitesi ve Y kromozom mikrolelesyon ilişkisi, PZR (Polimer Zincir Reaksiyonu) tekniği kullanılarak tespit edilmiştir (Aarabi ve ark., 2006).

Tiepolo ve Zuffardi 1170 kişiden oluşan subfertil erkek hasta grubunda karyotip analizi yapmışlardır. Bu çalışma sonucu azospermisi olan 6 hastada Yq12 heterokromatik ve Yq11 ökromatik bölgede birçok kayıp olduğu görülmüştür. Yq11 bölgesindeki delesyonların azospermi olan erkeklerde daha fazla görülmesi nedeniyle erkek germ hücresinde önemli olan bu bölge AZospermik Faktör (AZF) olarak isimlendirilmiş ve 4 bölgeye ayrılmıştır. Bunlar: AZFa, AZFb, AZFc, AZFd bölgeleridir (DSÖ, 2010; Vogt ve ark., 1996).

AZFa bölgesi 800 kb uzunluğunda tek kopyalı *DBY* (DEAD-box helicase 3 Y-linked) *USP9Y*(Ubiquitin specific peptidase 9 Y-linked), , *UTY* (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat containing, Y-linked) ve *TB4Y*(Thymosin beta 4 Y-linked) genlerini içeren delesyona uğraması durumunda şiddetli sparmatogenez bozukluğuna neden olan bölgedir bu bölgede delesyon olması germinal aplazi

sendromu ortaya çıkmaktadır ve bu sendrom testislerde hiç germ hücresinin bulunmamasına neden olmaktadır (Hopps ve ark., 2003).

AZFb bölgesindeki delesyonlar germ hücrelerindeki mayotik duraksama sonucu azospermiye neden olmaktadır. Bu bölgedeki *RBMY1*(RNA-binding motif protein, Y chromosome family 1 member) geni Y kromozomunun kısa kolunda da kopyaları bulunan ve sadece testiste eksprese olan önemli bir genidir. Bu gen ayrıca RNA bağlayıcı proteinlerin; mRNA'nın sitoplazmaya transferi, RNA paketlenmesi ve alternatif kırpmada görevlidir. Bu genin tekrar dizileri arasında homolog rekombinasyonları sonucu birçok kopyası olduğu için delesyondan etkilenmediği düşünülmektedir (Ferlin, 2003; Chai ve ark., 1997; Foresta ve ark., 2001; Graves ve ark., 2000).

AZFc bölgesi üzerinde en fazla çalışma yapılan ve en çok delesyona uğrayan bölgedir. Bu bölgenin delesyonu erkeklerde ciddi azospermi ve oligozoospermiğe neden olmaktadır. AZFc bölgesinde en iyi bilinen gen: *DAZ* (Deleted in azoospermia 1) gen ailesidir *DAZ* gen ailesi ailesi germ hücre epitelinde olgun spermatid evresinde testise özgü mRNA'ların depolanma ve taşınmasını kontrol eder. AZFc bölgesi delesyona uğrayan erkelerde olgun sperm oluşturma yeteneğinin kaybolduğu görülmektedir (Briton ve ark., 2000; Foresta ve ark., 2001; Walsh, 2002).

AZFd bölgesi AZFb ve AZFc bölgeleri arasındadır ve bu bölgede delesyon olduğunda testiküler fenotip azospermiden normal sperm sayısına kadar geniş bir dağılım göstermektedir (de Sousa ve ark., 2018; Kent ve ark., 1999).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

2013-2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalına mikrodelsiyon sendromları (Prader Willi, Angelman, Williams vb) ön tanısıyla gelen 577 hastanın ek raporları ve anamnez dosyaları taranmıştır.

3.1.1. Hastalar

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına mikrodelsiyon sendromları ön tanısı ile başvuran Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından gerekli yöntemlerin kullanılarak analizi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların retrospektif olarak dosyaları taranmış ve mikrodelsiyon sendromlarından birinin tanısını alan hastaların laboratuvar test sonucu değerlendirilmiştir.

3.2. Metod

Mikrodelsiyon sendromlarının tespitinde yüksek hassasiyete sahip yöntemler tercih edilmelidir. Mikrodelsiyonların tespitinde genellikle FISH analizi kullanılmaktadır. Fakat gerekli durumlarda QF-PCR, fragman analizi, mikroarray analizi gibi moleküler tekniklerde tercih edilmektedir. Klasik sitogenetik yöntemler mikrodelsiyon tespitinde yeterli değildir. Mikrodelsiyonların tespitinde en çok kullanılan yöntemler şunlardır: FISH analizi, mikroarray analizi, QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), Next Generation Sequencing (NGS) / Yüksek Çözünürlüklü Dizi Analizi, Fragman analizi. Çalışmamızda FISH analizi ve AZF tespitinde fragman analiz tekniği kullanılmıştır.

3.2.1. FISH Analizi

FISH analizinde DNA ve RNA kendi hücrel ortamlarında gösterilmektedir. Nükleik asitler morfolojik olarak korunmuş kromozomlar, hücreler veya doku kesitlerinin tespit edilerek gösterilmesini sağlayan bir yöntemdir. Temeli çift iplikli nükleik asit oluşum esasına dayanmaktadır. Bir proteinin üretilebilmesi için öncelikle ilgili genden mRNA üretilmesi gerekmektedir. mRNA belirlenebilirse hangi genin okunduğu kolaylıkla anlaşılabilir (Ittere H, 2012; Çelik, 2011).

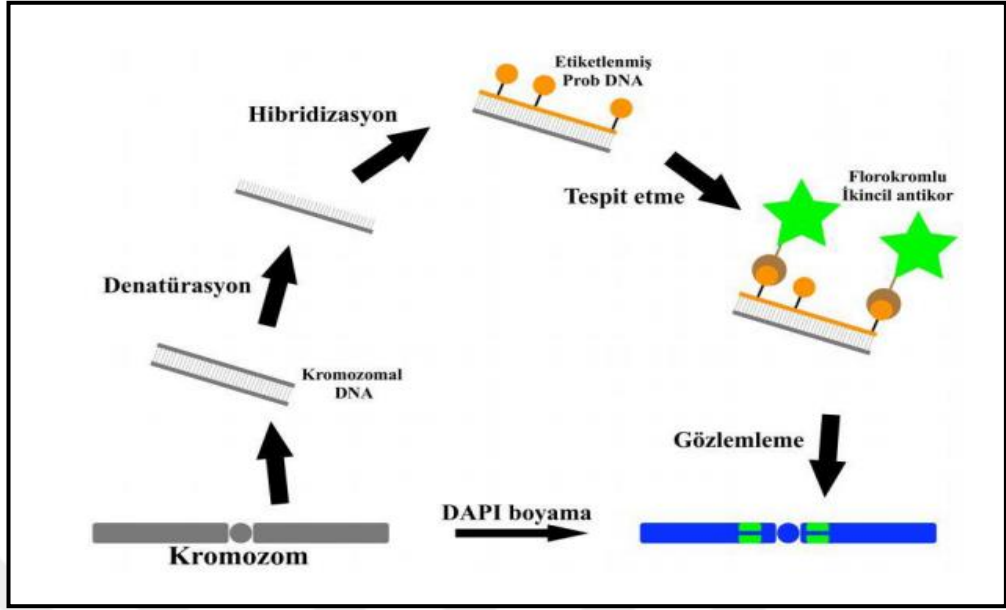
FISH tekniğinin kullanıldığı örnekler şunlardır:

- Fikse edilmiş kromozomlar,
- İnterfaz nükleusu üzerindeki çalışmalar,
- Uzatılmış tek zincirli DNA molekülleri,
- Nükleus ve alt ünitelerin incelenmesi,
- Fikse edilmiş doku, kan ve kemik iliği preparatları

FISH Analizinin Başlıca Aşamaları:

1. Preparatların hazırlanması,
2. İncelenecek materyalin preparat üzerine sabitlenmesi,
3. Prob ve hedef DNA'nın denatürasyonu,
4. Hibridizasyon,
5. Yıkama,
6. Mikroskopi,
7. Görüntüleme. (Şekil 3.1)

Standart boyama teknikleri sadece bir denemede bir hücre için tüm genomu taramakta yetersiz kalırken, FISH analizi iyi bir değerlendirme yöntemidir. FISH yönteminin temeli prob ve örnek arasındaki melezleşme olması ve bu melez yapıdan sinyal alınmasıdır (Pala, 2005; North ve ark., 2011).



Şekil 3.1. FISH Prosedürü (John ve ark., 1969).

Metafaz kromozomları veya interfaz nukleusu kullanılarak preparatların hazırlanması gerekir. Etanol içinde dehidrasyonun ardından 70°C’de DNA denatüre edilir. Etiketli probun denatürasyonu ile hibridizasyon için 37°C’de 4-16 saatlik inkübasyon süreci uygulanır (John ve ark., 1969).

FISH Uygulamasında Kullanılan Malzemeler

- FISH probu
- DAPI antifade
- 20 x SSC
- Ethanol
- Tween-20
- Distile su
- Su banyosu
- Minişpin Vortex
- Hotplate veya hibridizasyon-denaturasyon cihazı
- 1-10 mikrolitrelik ve 10-100 mikrolitrelik mikropipet ve uçları

- Lam ve 18*18, 22*22, 20*20 ve 24*50 mm'lik lamel
- Rubbercement
- Şale
- Elmas uçlu kalem
- 100 ml mezür ve 250 ml mezür
- Floresan ataçmanlı uygun filtreleri olan mikroskop
- Inverted mikroskop

Sendromlarda Kullanılan FISH Probları:

- Angelman (UBE3A/D15S10)
- DiGeorge and 22q13.3 Deletion Sendrom Probe Combination
- DiGeorge 2 (10p14)
- Kallmann (KAL1) Steroid Sulphatase Deficiency (STS) Probe Combination (Xp 22.31)
- Saethre- Chotzen / Williams-Beuren Combination (17p21.1)
- Smith-Magenis(RA2 and FL2) / Miller Dieker Probe Combination (17p13.3/17p11.2)
- SRY (Yp11.3)
- Williams-Beuren (7q11.23)
- Wolf-Hirschhorn (4p16.3)

FISH Tekniğinin Uygulaması

Hazırlık Aşaması:

- Preparatların hazırlanması. Kan veya kemik iliği örneklerinin lam üzerine yayılması
- FISH yönteminde kullanılacak solüsyonların hazırlanması
- Alkol aşaması

- Prob hazırlığı (Breakapart, Translokasyon ve Delesyon) ve uygulaması
- Denaturasyon ve hibridizasyon
- İnkübasyon

Post Hibridizasyon:

- Yıkama solüsyonlarının hazırlanması
- Post hibridizasyon aşaması
- DAPI antifade uygulaması
- Mikroskopta değerlendirme
- Örnek preparatların değerlendirilmesi

Kemik İliği İçin Hücre Kültür Yöntemi:

- Steril Laminer Flow' da 5 ml steril tüpte bulunan tam kemik iliği besiyerine önceden lenfosit (Blast) sayısı verilen sayı referans alınarak uygun damla sayısı kadar ekim yapılır.
- 5 ml besiyerine ekim yapıldıktan sonra senkronizasyon arttırıcı (Synchroset SOLA) 100 mikrolitre eklenir.
- Ekim yapılan tüpler eğimli bir vaziyette 24 saat 37 derecede etüvde bekletilir. Ara ara tüpler alt üst edilerek karıştırılır.
- Ertesi gün sabah senkronizasyon arttırıcı (Synchroset SOLB) 100 mikrolitre eklenir ve tüpler tekrar etüve 4 saat 45 dk- 5 saat süreliğine kaldırılır. Ara ara tüpler alt üst edilir.
- Tüplere 5 saat sonunda etüvden alınarak 100 mikrolitre kolsemid-kolşisin eklenir ve 30-45 dk etüvde bekletilir.
- Süre sonunda etüvden çıkarılan tüpler 2000 rpm'de 4 dk santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılır.
- Daha önceden etüvde beklemiş olan hipotonik (KCL) 7-10 ml eklenir ve alt üst yapılır, ardından tüpler tekrar 9-25 dk (bu süreler laboratuvar koşullarına göre değişmektedir) etüve koyulur.

- Süre sonunda etüvden çıkarılan tüplere prefiksasyon işlemi yapılır. Soğuk ve taze hazırlanmış 3:1 cornoym fiksatif damla damla 1 ml eklenir bu aşamada damla damla eklemek çok önemlidir yoksa örnek hemaglutinasyona uğrar. Fiksatif işleminden sonra tüpler 2000 rpm'de 4 dk santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılır.
- Santrifüjden çıkan tüplere 3:1 cornoym fiksatif damla damla 10 ml tamamlanacak şekilde eklenir ve 2000 rpm'de 4dk santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılır. Bu fiksatif işlemi prefiksasyon işlemi haricinde toplamda 3 kez yapılmalıdır. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra tüpler buzdolabına kaldırılır.

Örneklerin Lam üzerine Yayılması ve Değerlendirilmesi

- Kan veya kemik iliği kültür sonrası elde edilen ve -20 derecede son fiksatif solüsyonunda muhafaza edilen rezervler 2000 rpm de 4 dk santrifüj edilir. Süpernatant atılır ve önceden soğutulmuş temiz lam üzerine pipet yardımıyla yayılır.
- Yayma sonrasında mitotik indeksi değerlendirmek üzere inverted mikroskop altında metafaz plakları ve interfazlar hücrelerinin sayıları ve preparat temizliği değerlendirilir.
- Eğer FISH çalışması için yetersiz metafaz veya interfaz hücresi saptanmış veya preparat kirli ise yayma işlemi tekrar edilir.
- Preparat kirli olduğu takdirde birkaç farklı yöntem ile örneğin temizlenmesi sağlanır.
- Çalışma için çok yoğun ya da az yoğun olmayacak şekilde ve mümkün olduğu kadar tek tek dağılmış, üst üste binmemiş hücrelerin olduğu preparatlar kullanılmalıdır.

Ön Hazırlık:

1. 20* SSC Solüsyonunun Hazırlanması:

- 87,65 gr NaCl
- 44,1 gr Trinatiüncitratdihidrat

Yukarıdaki kimyasallar 450 ml distile su içinde çözülür. Solüsyonun Ph'ı HCl eklenerek 5,3'e ayarlanır. Bu şekilde hazırlanabildiği gibi piyasada kullanıma hazır sıvı steril formda 20*SSC satılmaktadır.

2. 20*SSC'den 2XSSC Solüsyonunun Hazırlanması:

- 10 ml 20* SSC
- 90 ml dH₂O eklenilir. Solüsyonun pH'ı NaOH eklenerek 7.0'a ayarlanır. Bu solüsyonlar oda ısısında stok solüsyon olarak saklanabilir.

Hazırlanan solüsyonun mutlaka ph'sının 7-7,2 arasında olduğu kontrol edilmelidir.

3. Alkol Serileri Hazırlanması:

%70 Etilalkol (70 ml EtOH+ 30 ml d H₂O)

%85 Etilalkol (85 ml EtOH+ 15 ml d H₂O)

%100 Etilalkol

4. 20 x SSC'den 0,4XSSC Solüsyonunun Hazırlanması:

- 2 ml 20*SSC
- 98 ml dH₂O eklenir. Solüsyonun pH'I NaOH eklenerek 7.0'a ayarlanır. Bu solüsyonlar oda ısısında stok solüsyon olarak saklanabilir. Hazırlanan solüsyonun mutlaka ph'sının 7-7,2 arasında olduğu kontrol edilmelidir.

5. Tween 20 Solüsyonunun Hazırlanması:

- 10 ml 20x SSC
- 90 ML dH₂O eklenir. Solüsyonun pH'ı NaOH eklenerek 7.0'a ayarlanır. Bu solüsyonlar oda ısısında stok solüsyon olarak saklanabilir.

Hazırlanan solüsyonun mutlaka ph'sının 7-7,2 arasında olduğu kontrol edilmelidir.

100 ml 2x SSC hazırlandıktan sonra içine 50 mililitre (yaklaşık 1 damla) Tween 20 eklenir ve karıştırılır.

Bazı durumlarda kullanılmak üzere Pepsin solüsyonu;

Pepsin Solüsyonu:

- 2,5 gr toz pepsin 12,5 ml d H₂O suda çözülür ve 500 mililitre formlarda ependorflara porsiyonlanıp -20 derecede stoklanır.
- 50 ml d H₂O 37 derece su banyosunda bekleyen şaleye 500 mililitre stok pepsin solüsyonu eklenir. Preparatlar 37 derecede su banyosunda bekleyen şalede 10-13 dk bekledikten sonra PBS solüsyonunda veya d H₂O 5 dk yıkanır.

Prob Aşaması:

- Hazırlanan preparatlar oda ısısında birkaç dakika kurduktan sonra, -20 derecede muhafaza edilen, çalışılacak olan FISH problemleri oda ısısına çıkarılır ve vortex işleminden geçirilir.
- Uygun miktardaki problemler preparat üzerine konur.
- Üzeri 18*18 lamel ile kapatılır. Hava kabarcığı olmamasına dikkat edilir var ise bir pipet ucu ile hafifçe bastırılarak alınır.
- Lamelin etrafı rubbercement ile kapatılır.

Hibridizasyon:

- Prob uygulanan preparatlar 75 derece ısıdaki hot plate cihazına konur ve 2 dk bekletilir. Daha sonra nemli karanlık kutularda etüve veya hibridizasyon cihazına yerleştirilir ve 37 derecede 1 gece inkübasyona bırakılır.

Hibridizasyon Yıkama ve DAPI Uygulaması

- 1.Yıkama Solüsyonu : Hibridizasyon sonrası bağlanamayan ya da yanlış bağlanan problemlerin uzaklaştırılması amacıyla yıkama işlemleri yapılır.
- Üzeri rubber cement ile kaplı olan preparatlar lamelden
- Preparatlar 1. Yıkama solüsyonunun (0,4x SSC) bulunduğu şale içerisindeki sıcaklığın tam olarak 70,5-71 derece+ 1 derece olmasına dikkat edilir. (pH'ı 7-7,2 arasında olmalıdır.)
- Yıkanan preparatlar oda sıcaklığındaki ikinci yıkama solüsyonununun (2xSSC / %0,5 Tween 20) bulunduğu şalede 30 sn yıkanır. Ardından preparatlar üzerindeki fazla su bir kâğıt mendille preparatın kenarından alınır.

- Kuruyan preparatlar üzerine daha önceden prob konulan bölge üzerine oda ısısına getirilmiş 10 mililitre DAPI antifade boyası konur ve üzeri 22*22 mm'lik lamelle kapatılır. En az 15 dk oda ısısı veya +4 derecede bekletildikten sonra analiz aşamasına geçilebilir.
- Lamlar ışık almayan kutular içerisinde analiz yapılanaya kadar -20 derecede muhafaza edilir.

Floresan Mikroskobu Kullanma ve Uygun Filtrelerin Ayarlaması:

FISH preparatlarının değerlendirilmesi için gerekli olan filtreler:

- DAPI
- Texas Red
- FITC
- DUAL (Texas Red/ FITC)
- AQUA(DEAC) filtreler gerekmektedir.

Analiz yapmadan önce Floresan mikroskoba bağlı floresan lambanın güç kaynağı açılır ve floresan lambanın düzgün bir şekilde yandığı kontrol edilir.10-15 dk sonra lamba analize hazır hale gelecektir. Floresan lambanın doğru merkezlendirildiğinden ve odaklandığından emin olunmalıdır. Daha sonra mikroskopta bulunan DAPI filtresinde ve 10 X objektifte lam incelenerek prob konulan bölgede yer alan interfazlar bulunur. 100 X'lik objektifte görüntü netleştirilir. Preparatlar hangi Prob kullanıldıysa o proba uygun filtre kullanılarak analiz edilir.

FISH Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- İncelenecek olan preparatta en az 100 hücre sayılması gerekmektedir. Duruma göre bu sayı arttırılmalıdır.
- İncelenen probun cinsine ve renklerine göre (delesyon, translokasyon, breakapart, amplifikasyon) sinyallerin değerlendirme yapılması gerekmektedir.
- Her laboratuvarın kendine ait bir cut-off çalışması yapması gerekmektedir ve bu çalışma her prob için yapılmalı çıkan yüzdeye göre hastalar analiz edilmelidir.

- İncelenen örnekte sinyal paternine göre sayım yapılmalı mozaiklik durumu göz önüne bulundurulmalıdır.

3.2.2 Fragman Analizi

DNA'nın belli kesimlerini kesip, elektroforez ile boyutlarına göre ayırarak belirli bir genetik varyasyonu veya mutasyonu tespit etmekte kullanılır.

Fragman Analizi Aşamaları

1. DNA örneğinin bir dizi enzim ile belirli bölgelerden farklı uzunluklarda parçalanması,
2. Parçalanmış DNA parçaları bir jel elektroforezi cihazına yerleştirilir,
3. DNA parçaları elektrik akımı ile jel boyunca hareket ettirilir,
4. Büyük DNA parçaları daha hızlı hareket eder, küçük DNA parçaları ise daha yavaş hareket ederek boyutlarına göre ayrılır,
5. DNA parçaları jelden ayrılarak floresan boya ile işaretlenir bu boya DNA'ya bağlanır ve floresan ışık altında parlar,
6. Daha sonra jel bir floresan tarayıcı tarafından taranarak DNA parçalarının boyutunu ve miktarını belirler.

AZF hastalarının tespitinde fragman analizi kullanılmıştır. Hasta'nın EDTA'lı tüpe alınan kanından DNA izolasyonu yapılarak AZF bölgesi için dizayn edilmiş 20 farklı bölgeye bakılmaktadır. Her bölge Multiplex Floresan PCR yöntemiyle çoğaltılarak ABI 3130 dizi analiz cihazında fragman analiz yöntemiyle incelenmiştir.

İncelenen AZF bölgeleri

Kontrol Bölgeleri:SR(Y14)-AMXY-ZFX/Y(ZFY/ZFX)-Terminal(Sy160)

AZFa: Sy88-Sy1065-Sy82-Sy83-Sy86-Sy84

AZFc: Sy153-Sy121-Sy127-Sy105-Sy143-Sy134

AZFc: Sy255-Sy254

AZFbc: Sy1191-Sy1291

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2013-2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalına Mikrodelesyon Sendromu ön tanısıyla gelen hastaların anamnez dosyaları taranarak, hangi klinik semptomlara sahip oldukları, yaşı, cinsiyeti, varsa ek hastalıkları araştırılmıştır. Yapılan incelemeler ve dosya taramaları sonucu 577 mikrodelesyon sendromu ön tanısı alan hastadan 50 tanesinde mikrodelesyona rastlanmıştır. 50 hastadan 7'si Velokardiyofacial/DiGeorge sendromu, 17'si Azospermi, 11'i Williams sendromu, 13'ü Angelman sendromu, 1'i Miller Dieker sendromu ve 1'i Wolf- Hirschhorn sendromuna sahiptir Hastaların 27'ü erkek 23'i kız'dır. Yaş aralığı 0-49 arasında olup hastalar Kayseri çevresi ve İç Anadolu bölgesindedir. Mikrodelesyona sahip hastaların çoğunda fenotipik olarak belirgin özellikler görülmekle beraber, Y mikrodelesyonuna sahip Azospermi hastalarında çoğu zaman fenotipte belli olmamaktadır. Hastaların karyotip analizleri genellikle normal çıkabilmektedir ancak çoğunun FISH analizi ve ileri tetkikleri incelendiğinde delesyonların varlığı tespit edilebilmektedir.

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metot
10	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XY	Yüksek damak, ense saç çizgisi düşük, fitrum belirsiz, paranasal dolgunluk, gelişim geriliği, dismorfik yüz görünümü	Menenjit	FISH
5	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XY	Hafif motor gerilik, boy kısalığı, zekâ geriliği	Yok	FISH
18	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XX	Boy kısalığı, zekâ ve gelişim geriliği, geniş alın, filtrum kısa ve belirgin	Epilepsi	FISH
2	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XX	Psikomotor gerilik, prognatizm Yürüyememe	Epilepsi	FISH
8	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XY	Küçük yüz, seyrek saç, gözler küçük beslenme güçlüğü, epikontus, dar alın	Yok	FISH
1	Angelman	15q11-q13 delesyonu	46, XX	Psikomotor gerilik, katılma nöbetleri, meme başı ayrık, basık burun kökü, ince üst dudak	Yok	FISH

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (**Devam**)

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metot
20 günlük	AZF	<i>SRY</i> pozitif (q11-q12)	46, XY	Yüksek damak, uzun yüz, ense saç çizgisi düşük, düşük kulak, burun bulböz, filtrum uzun geniş belirgin	Yok	Fragman analizi
36	AZF	<i>AMXY</i> bölgesinde X: Y oranı 2:1 bulunmuştur	47, XXY	İnfertilite	Klinefelter	Fragman analizi
15	AZF	Xp22,31 del <i>TAC3</i>	46, XY	Hipogonadizm, koku kaybı, mikropenis, el parmakları uzun, kalın dudaklar, belirgin filtrum	Kalman Sendromu	Fragman analizi
28	AZF	inv(P11.2q11.21)	46, XY	İnfertilite	Yok	Fragman analizi
28	AZF	Klinefelter (<i>MTHFR</i> 677 Het)	47, XXY	İnfertilite	Klinefelter (<i>MTHFR</i> 677 Het)	Fragman analizi
29	AZF	(V470 M) heterozigot	46, XY	İnfertilite	(V470 M) heterozigot	Fragman analizi
35	AZF	(SY 152 153) (SY 157, SY 254 255)	46, XY	İnfertilite	Sol renal operemi	Fragman analizi
24	AZF	Yp (11.3) bulunması gereken <i>SRY</i> geni hastanın Xp22.3 bölgesinde bulunmaktadır.	46, XX	İnfertilite	marsh.add(Xpter)(wepy+SR Y)	Fragman analizi
26	AZF	<i>AMXY</i> bölgesinde X: Y oranı 2:1	47, XXY	İnfertilite, sakal ve göğüs kılları seyrek, hafif jinekomasti	Klinefelter	Fragman analizi

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (Devam)

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metot
36	AZF	AZFd(Sy152,153) ve AZF c (Sy157, Sy 254, Sy 255) delesyona uğramış, AMXY bölgesinde X: Y oranı 2:1	46, XY, del(Y)(q12)	İnfertilite	Yok	Fragman analizi
49	AZF	AMXY bölgesinde X: Y oranı 2:1	47, XXY	İnfertilite	Varikosel, Klinefelter	Fragman analizi
14	Cinsel gelişim bozukluğu	Del (X)(q25) AZF a,b,c,d delesyonu var SRY pozitif	46, XX	Testeron düşüklüğü, kas gelişimi zayıf	Yok	Fragman analizi
44	AZF	AZF a,b,c,d delesyonu SRY pozitif	46, XX	Kriptorşidim operasyonu, infertilite, testosteron azlığı, hipergonadotropik hipogonadizm	Yok	Fragman analizi
25	AZF	AZF bc (SY 1191) delesyonu	46, XY	İnfertilite	Yok	Fragman analizi
37	AZF	AZF b (SY 121, SY 127, SY 134, SY 143, SY 153), AZF c (SY 254, SY 255), AZF b/c (SY 1191, SY 1291), terminal (SY 160) delesyon	46, XY	İnfertilite, testosteron azlığı	Yok	Fragman analizi
34	AZF	AZFd(Sy152,Sy153) ve AZF c(Sy 157,Sy 254, Sy 255) delesyon	46, XY	İnfertilite	Varikosel	Fragman analizi
33	AZF	Sy133, Sy 134, Sy127, RPY) delesyon	46, XY	İnfertilite	Guatr	Fragman analizi

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (**Devam**)

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metod
10	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Yürürken içe basıyor, yüksek damak, yarık dil, küçük ayakları kısa parmaklı, strabismus hafif	(<i>MTHFR</i> 677: hom, <i>PAI-1</i> , het)	FISH
4 aylık	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Seyrek saç ve kaş, meme başları ayırık, düşük kulak, filtrum uzun, burun kökü basık ve küçük, boyun kısa, paranasal dolgunluk	Yok	FISH
1	Williams	7q11.2 delesyon	46, XY	Yüksek damak, basık burun kökü, beslenme problemleri	Yok	FISH
0	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Düşük doğum ağırlığı, beslenme problemleri, meme başları ayırık, düşük kulak,	Yok	FISH
1	Williams	7q11.2 delesyon	46, XY	Küçük kalkık burun, dolgun dudaklar, meme başları ayırık	Düzensiz kalp atışları	FISH
4	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Büyük ağız, dişler arası aralık, kulaklar büyük, konuşma geriliği, gözler ve burun küçük	Yok	FISH
1	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Gözü küçük ve çekik, basık burun kökü, büyük dil,	Guatr	FISH
2	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Kaba yüz görünümü, konuşma geriliği, boyun uzun yele boyun, kulaklar büyük	Yok	FISH

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (**Devam**)

5	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Mental reterdasyon, atipik yüz görünümü, mikrosefali, konuşma geriliği	Yok	FISH
3	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Konuşma geriliği, paranasal dolgunluk, kaşlar yay şeklinde kalın, kulaklar büyük, sternumda hiperpigmente leke	Konjektra 1 Hipotiroi di	FISH
6 aylık	Williams	7q11.2 delesyon	46, XX	Sendromik yüz görünümü, ventriküler septal defekt, strabismus sol göz daha küçük, düşük kulak, alın düz, palpebral fissür	Yok	FISH

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (Devam)

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metot
3 günlük	DiGeorge	22q11N25 ve 22q11 delesyon	46, XY	Kardiyak anomali, balık ağzı, hipokalsemi	Yok	FISH
20	DiGeorge	22q11(TBX) delesyonu	46, XX	Fallot, ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus, hipoplastik timusa bağlı immün yetersizlik ve paratiroid hipoplazisine bağlı hipokalsemi,	Yok	FISH
5 aylık	DiGeorge	22q11del	46, XY	Zayıf ağlama, belirgin burun, yüksek dar damak, başını tutamama	Solunum sıkıntısı	FISH
2	DiGeorge	22q11.2	46, XX	Hidrocefali, açık ve küçük ağız, düşük kulak, ellerde bilateral komtodactili, haricen kız genitelya, ayaklarda overlapping	Yok	FISH
0	DiGeorge	22q11N25 ve 22q11 delesyon	46, XY	Beslenme problemleri, yüksek geniş alın, belirgin dudaklar, sendromik	Yok	FISH
1 yaş 7 ay	DiGeorge	22q11N25 ve 22q11 delesyon	46, XY	Meme başları ayrık, gelişim geriliği, fasiyal asimetri, gözler küçük batık, kısa boyun	Sık bronşit kalbinde delik	FISH
20	DiGeorge	22q11(TBX) delesyonu	46, XX	Ekstremitelerde kısalık, üst dudak ince, gelişim geriliği, bilateral düşük kulak, düz yüz	Yok	FISH

Tablo 4.1. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Mikrodelesyon Sendromu Tanısı Alan Hastalar (Devam)

Hastanın yaşı	Ön Tanı	Yapı, sayı ve diğer anomaliler	Karyotip	Klinik Bulgular	Ek Bulgular	Kullanılan metod
10	Wolf Hirschhorn	4p13 delesyon	46, XX	Skolyoz, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun, kısa filtrum büyük burun, haricen kız genitalya, hipotelorizm	<i>DOCK7</i> geninde homozigot mutasyonu	FISH
8 günlük	Miller Dieker Sendromu	17p13.3 delesyonu	46, XX	Tip 1 lizensefali beyin anomalileri	Yok	FISH

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 2013-2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalına Mikrodelesyon Sendromu ön tanısıyla gelen 577 hastadan toplamda 50 hastada anormal karyotip gözlemlenmiştir. 50 hastadan 7'si Velokardiyofacial/DiGeorge sendromu, 17'si Azospermi, 11'i Williams sendromu, 13'ü Angelman sendromu, 1'i Miller Dieker sendromu ve 1'i Wolf- Hirschhorn sendromuna sahiptir. Hastaların tamamında delesyon olup, klinik bulguları literatürdeki bilgiler ile uyşmaktadır. Gelen 17 Azospermi hastasının büyük çoğunluğu infertilite sebebiyle başvurmuştur, AZF hastalarında AZFa, AZFb, AZF c ve AZFd delesyonlarından biri ya da birkaçına rastlanmıştır. Y kromozomu üzerinde erkek cinsiyetinin belirlenmesi, sperm oluşumu ve gelişiminde yer alan genler bulunmaktadır. Bu genlerin bulunduğu bölge AZF (Azoospermia factor) olarak bilinir ve 4 ana gruba ayrılır. Bunlar; AZF a, AZFb, AZFc ve AZF d'dir. Bu bölgedeki delesyonlar erkeklerin infertilitesindeki en önemli sebeplerin başındadır. Bu delesyonu taşıyan kişilerin çoğu fiziksel muayenede genellikle normal olup bazı hastalarda testis küçüklüğü ve kriptorşidizim görülmektedir. Simon ve ark., 2004 yılında yaptığı çalışmada tüm delesyonların %80'e yakını AZF c, sonra sırasıyla %9 AZF b, %6 AZF bc, %3 AZF a, ve AZF abc mikrodelesyonları oluşturmaktadır (Simoni ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda ise 5 hastada AZF c (%29,41), 1 hastada AZF a (%5,8), 2 hastada AZF b (%11,7), 2 hastada AZF bc (%11,7) görülmüştür.

Kliniğe AZF ön tanısı ile başvurup tanı alan ve infertilite şikâyeti olan hastaların 4'ünde(%23,5) SRY pozitif çıkmaktadır ayrıca karyotip analizlerinde de bulgular kısmında detaylı olarak gösterildiği gibi anomaliler görülmektedir. AZF hastalarının yaş ortalaması 29'dur ve infertilite sebebiyle başvurmuştur. İnfertilite sebebiyle kliniğe başvuran ve AZF olan hastalar çalışmamızda (%76,47)'dir.

Yapılan çalışmalarda infertilitenin %30-40'ının sebebi erkek olgulara bağlıdır. Dünya genelinde erkek infertilitesinde genetik problem sıklığı %10-15 arasında olduğu bilinmektedir (Guo T ve ark.,2012). Bizim çalışmamızda 206 AZF ön tanılı hastadan 17'sinde (%8,2) AZF pozitif bulunmuştur, literatürden az çıkmasının sebepleri arasında farklı hastalıklar, yanlış teknik kullanımına bağlı pozitif vakaların kaçırılması, hastanın eşinden kaynaklı çocuk sahibi olamama gibi sebepler olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda 88 williams ön tanılı hastadan 11 williams hastası tespit edilmiştir (%12,5). Hastalardan 9'u dişi (%81,81), 2'si(%18,18) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 2,45'tir. Hastaların 3'ü 1 yaş altındadır (%27,27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çalışmaya alınan hastaların 4'ü kız (%33), 8'i erkek (%67)dir. Tanı anında yaş ortalaması 33±54,8 ay, olguların 8'i (%67) bir yaş altındadır (Gürses ve ark.,2020). Williams hastalarımızın klinik bulguları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

DiGeorge ya da Velokardiyofacial sendrom psikiyatrik hastalıklar, kalp damar hastalıkları, nöbet ve tipik yüz görünümü ile karakterize bir mikrodelesyon sendromudur. DiGeorge sendromu 22. Kromozomun q11 bölgesindeki delesyondan kaynaklanmaktadır. Taramalarımız sonucunda 113 digeorge ön tanılı hastadan 7 vaka (%6,19) tespit edilmiş olup 3'ü (%42,85)dişi, 4'ü (%57,14) erkektir, tanı alan hastaların klinik tablosu delesyonun boyutu ve yerine göre farklılıklar göstermektedir. 20 yaşında *TBX* bölgesinde meydana gelen delesyona sahip 2 olguya rastlanmıştır. Olgulardan birinde delesyon sebebiyle hastanın immün yetersizliği ve hipokalsemisi göze batmaktadır, diğer hasta ekstremitelerde kısalık, üst dudak ince, gelişim geriliği, bilateral düşük kulak, düz yüz gibi klinik bulgularla dikkat çekmektedir hastaların klinik bulguları literatür ile uyumludur. 5 hastada delesyon 11.2 bölgesindedir. Klinik tabloları birebir aynı olmamakla birlikte benzerlik göstermektedir. *TBX1* bölgesindeki delesyonun daha ağır klinik bulgulara sebep olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda Kardiyak anomaliler ile *TBX1* arasındaki ilişki daha detaylı araştırılmıştır. Son yapılan araştırmalarda *TBX1* ile ilişkili heterojen fenotipler (gelişen kardiyak anomaliler) *TBX1* geninin diğer düzenleyici genlerle birlikte etkileşiminde rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmada 22qdel sendromlarındaki sıklıkla gözlenemeyen kalp çıkış anomalileri ile

karşılaşılması ayrıca bu fikri desteklemektedir. Bizim hastamıza benzer şekilde, *TBX1* geni delesyonu atipik 22q11 delesyon sendromu ile birlikte kostovertebral anomali ortaya çıkarabilir (Turan ve ark.,2020).

G bantlama ve FISH metodu tanıda yetersiz kalabilir *TBX1* gen mutasyonları veya kopya sayısı varyantları daha fazla araştırılmalıdır. Ayrıca ek olarak bitişik veya düzenleyici diğer genler de değerlendirilmelidir. Bu amaçla FISH tekniğine ek olarak 22q11 delesyonu gibi klinik heterojenite gösteren hastalıkların genotik-fenotip ilişkisinin anlaşılması için MLPA, dizi komperatif genetik hibridizasyon(aCGH) ve ekzom dizileme gibi moleküler yöntemler hastalıkların tespitinde daha aydınlatıcı olacaktır.

Angelman sendromu bebekliğin ilk aylarında kendini fark ettiren tipik yüz görünümüne sahip, şiddetli zekâ geriliği, konuşamama ve sürekli gülen yüz ile karakterize bir mikrodelesyondur. Angelman sendromu 15. kromozomun anneden gelen kopyasının kopması ile ortaya çıkmaktadır. Taramamız sonucunda 13 vakada Angelman sendromu görülmektedir. 2006 yılında Williams ve arkadaşları 1995'te yayınladıkları Angelman Sendromu tanı kriterlerini tekrar düzenlediler bu tanı kriterleri şu şekildedir: Doğum öncesi ve doğumda normal doğum öyküsü, 6-12. aylarda gelişim geriliğinin gözlenmesi, laboratuvar değerlerinin (metabolik, biyokimyasal ve hematolojik) normal olması, beyin Manyetik rezonans ve Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin normal olması (hafif bir kortikal atrofi olabilir) (Charles ve ark.,2006). Bu düzenleme ve fikir birliği sayesinde Angelman sendromu daha erken fark edilebilir. Çoğu test sonucu normal gözükmesine rağmen gelişim geriliği ve tipik belirtiler aile, çocuk doktoru ve genetik uzmanları tarafından iş birliği içerisinde takip edilmelidir. Bizim çalışmamızdaki 13 vakanın yaş ortalaması 4,6'dır bu hastalığın erken yaşta tespit edilebildiği hem literatürde hem de bizim çalışmamızda doğrulanmıştır. Zekâ geriliği hepsinde göze batmaktadır, boy kısalığı ve tipik yüz görünümü bizim çalışmamızda ki vakaların hepsinde görülmüştür, 2 vakada yürüyememe ve konuşamama göze batmaktadır, bu 2 hastada ek herhangi bir hastalığa rastlanmamıştır.4 vakada epilepsiye 1 vakada ise menenjite rastlanmıştır bu bulgular literatür ile uyumludur. Tanı alan hastaların 9'u dişi(%69,2), 4'ü (%30,8) erkektir, Angelman sendromu toplumda eşit dağılım gösterdiği için bulduğumuz

sonuç anlamlı değildir. Hastaların hepsinde 15q11-q13 delesyonu olduğu görülmektedir. Tüm vakalar ve klinik tablo literatür ile uyumludur. Angelman sendromu tanısı genel olarak FISH tekniği ile belirlenmektedir, bizim çalışmamızda da FISH tekniği kullanılmıştır bu sebeple sadece 15q11-q13 delesyonlarına rastlanmıştır. Angelman sendromunun önemli bir nedeni, mikrodelsiyon bölgesinde bulunan UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A) gen mutasyonudur ve sendromun yaklaşık % 5-10'undan sorumludur. Diğer nedenler % 3-5 imprintlenme defekti ve % 2-3 paternal uniparental dizomidir (Williams ve ark., 2014). Çalışmamızda 110 ön tanı alan 13 vakada (%11,81) Angelman sendromuna rastlanmıştır. Pozitif vaka sayısı beklenenden daha azdır bunun da en önemli sebebi FISH ile UBE3A, imprintlenme defekti ve paternal uniparental dizomi mekanizmalarından kaynaklı Angelman sendromlarının gözden kaçırılması olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple tanı testleri genişletilmeli ileri moleküler tekniklerle pozitif vakalar gözden kaçırılmamalıdır.

Miller-Dieker sendromu nörogelişimsel bir bozukluk olup, kırıksık alın, anormal kulaklar, çekik göz ve silik burun görünümü ile karakterizedir. Hastalarda belirgin mikrosefali göze çarpmaktadır. Yarı damak ya da dudak görülebilmektedir. Taramamız sonucu 1 hastanın Miller Dieker sendromu olduğu görülmekte olup hasta 8 günlük ve dişidir, hastanın Manyetik rezonans görüntüsü sonucu Tip 1 lizensefali beyin anomalileri görülmektedir klinik yansımaları literatür ile uyumludur. Lizensefali beyin gelişiminde görülen en ağır sorunlardan biri olup ağır nörolojik defisit ve nöbetlerle şekillenen ağır gelişimsel beyin anomalisidir. Etkilenen kişilerde ağır mental retardasyon ve dirençli epilepsi görülebilmektedir (Fidan ve ark.,2012).

Wolf-Hirshhorn sendromu gelişim geriliği kafa ve yüz anomalileri, kısa boy, kalp ve beyin defektleri ile karakterize bir mikrodelsiyondur. Hastalık kız bireyleri daha fazla etkilemektedir. Çalışmamızda pozitif çıkan 1 vaka bulunmuştur hasta 10 yaşında dişidir. Yapılan testler sonucu 4. kromozomun p16.3 kısmında delesyona rastlanılmıştır. Ayrıca hastada *DOCK7*(Dedicator of cytokinesis 7) geninde meydana gelen delesyon görülmüştür. *DOCK7* geni 17.kromozom üzerinde bulunur, glial hücre farklılaşmasını ve nöroblast göçünü teşvik ederek nörogenezde önemli bir rol oynar. *DOCK7* genindeki anormallikler nörogelişimsel bozukluklara ve erken

başlangıçlı epilepsi ve zihinsel engellilik ile belirli bir ensefalopati türüne neden olan çeşitli derecelerde bilişsel, dil ve davranışsal bozukluklara ve gerilemeye sebep olur. Ayrıca *DOCK7* genindeki anormallikler sonucu literatürde düşük kulak implantasyonu ve brakisefali gibi baskın fiziksel özellikler tanımlanmıştır (Lopes ve Moraes, 2022). Taramamız sonucu tespit ettiğimiz vakada skolyoz, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun, kısa filtrum, büyük burun, haricen kız genitalya, hipotelorizm belirtilerini tespit ettik. Hastanın klinik tablosu literatür ile uyumludur.



6. SONUÇ

Çalışmamızda 2013-2022 yılları arasında 577 hastanın anamnez dosyaları ve ek dosyaları taranarak hastaların tetkik sonuçlarına ve karyotip analizlerine ulaşılmıştır. Aynı tip mikrodelesyona sahip olan hastalarda farklı klinik bulgular izlenmiştir. Aynı delesyona sahip bazı hastalarda şiddetli klinik tablo olmasına karşın bazı hastalarda hafif klinik bulgular görülebilmektedir. Yaptığımız taramalarda gördüğümüz vakaların klinik tablolarında ki değişkenlik; delesyonun uzunluğuna, hangi bölgenin delesyona uğradığına, hastanın yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları ve ailesel öyküsüne bağlı olarak değişebilmektedir. Mikrodelesyon sendromları çok nadir görülen vakalardır bazen hastanın klinik bulguları mikrodelesyon varlığını gösterse de bazı durumlarda mikrodelesyon saptanamamaktadır. Bu vakalarda genellikle başka genetik anomalilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Vakaların çoğunda belirgin klinik özellikler olmasına rağmen bazen ayırt edici olmakta yeterli olmamaktadır. Bu sebeple daha fazla araştırma yapmak gereklidir. Ayrıca araştırmada yeterli sayıda tanı alan hastanın olmaması farklı bulguları fark etmememize olanak tanımamaktadır. Mikrodelesyon sendromlarına sebep olan spesifik rol alan genler, epigenetik ve moleküler mekanizmalar daha fazla araştırılmalıdır. Tanı kriterleri daha spesifik değerlendirilmeli, yapılan genetik testlerin yelpazesi daha geniş tutulmalıdır. Çalışmamızda taranan tüm hasta verilerinde saptanan anomaliler ve klinik bulgular literatür verileri ile uyumlu olarak bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Aarabi M, Modarressi MH, Soltanghoraee H, Behjati R, Amirjannati N, Akhondi MM. Testicular expression of synaptonemal complex protein 3 (SYCP3) messenger ribonucleic acid in 110 patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2006;86(2):325-331. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2005.12.070
- Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. Recurrent Deletion. Published online 2010:1993-2023. 139. Chung WK, Roberts TP, Sherr EH, et al. 6p11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Genet Dev*. 2021;68:49-56. doi:10.1016/j.gde.2021.01.011
- Akca U, Sanrı A, Akça G, Dolu MH, Taşdemir HA. Gülen Yüzlerin Ardından: Angelman Sendromu. *Bozok Tıp Dergisi*. Published online June 1, 2020. doi:10.16919/bozoktip.605836
- Ali S, Hasnain SE. Genomics of the human Y-chromosome: 1. Association with male infertility. *Gene*. 2003;321(1-2):25-37. doi:10.1016/J.GENE.2003.08.006
- Allanson JE, Ledbetter DH, Dobyns WB. Classical lissencephaly syndromes: Does the face reflect the brain? *J Med Genet*. 1998;35(11):920-923. doi:10.1136/jmg.35.11.920
- Allshire RC, Dempster M, Hastie ND. Nucleic Acids Research Human telomeres contain at least three types of G-rich repeat distributed non-randomly. *Nucleic Acids Res*. 1989;17.
- Andrade D, Krings T, Chow EWC, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013;40(5):652-656. doi:10.1017/S0317167100014876

- Angulo MA, Butler · M G, Cataletto · M E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:1249-1263. doi:10.1007/s40618-015-0312-9
- Author. A. Williams-Beuren Syndrome in Diverse Populations. *Am J Med Genet*. Published online 2019. doi:10.1002/ajmg.a.38672
- Authors. A. Finishing the euchromatic sequence of the human genome International Human Genome Sequencing Consortium*. *Nature*. Published online 2004. Accessed May 15, 2023.
- Baflaran A (Ed.). *Günefl & Nobel Top Kitapevleri*. Günefl & Nobel Top Kitapevleri; 2002. 118. Knight SJL, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet*. 2000;37:401-409. doi:10.1136/jmg.37.6.401
- Banu Nur. Williams tanı tedavi. *Çocuk Genetik Uygulamalarında Sık Görülen Hastalıkların Takip ve Tedavisi 1 Baskı*. Published online 2021:27-33.
- Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Clinical Features of 78 Adults With 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet*. 2005;138:307-313. doi:10.1002/ajmg.a.30984
- Bassett AS, Chow EWC, Weksberg R. Chromosomal Abnormalities and Schizophrenia. *J Med Genet (Semin Med Genet)*. 2000;97:45-51. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<45::AID-AJMG6>3.0.CO;2-9
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(3):216-223. doi:10.1002/ajmg.c.31449
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: A recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*. 2008;121(2):404-410. doi:10.1542/PEDS.2007-0929
- Bhambhani V, Muenke M. Noonan Syndrome. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):37. doi:10.14238/pi34.7-8.1994.216-20
- Blackburn PR, Tischler A, Zimmermann MT, et al. A novel Kleefstra syndrome-associated variant that affects the conserved TPLX motif within the ankyrin

- repeat of EHMT1 leads to abnormal protein folding. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(9):3866-3876. doi:10.1074/jbc.M116.770545
- Boeckers TM, Inter C, Smalla KH, et al. Proline-Rich Synapse-Associated Proteins ProSAP1 and ProSAP2 Interact with Synaptic Proteins of the SAPAP/GKAP Family. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264(1):247-252. doi:10.1006/BBRC.1999.1489
- Boer H HAWBJWT. For personal use. Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group. *Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy*. 2002;359:135 – 136. doi:10.1016/S0140-6736(02)07340-3
- Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 Deletion Syndrome–Associated Parkinson’s Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(1):11-16. doi:10.1002/mdc3.12687
- Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*. 2023;25(3). doi:10.1016/j.gim.2022.11.012
- Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2004;129A(1):29-34. doi:10.1002/AJMG.A.30133
- Breslow NE, Norris R, Norkool PA, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4579-4585. doi:10.1200/JCO.2003.06.096
- Britt-Marie Anderlid. Jacqueline Schoumans. Göran Anneren. Isabel Tapia-Paez. Jan Dumanski. Elisabeth Blennow. Magnus Nordenskjöld. Fish Mapping of a 100 kb terminal 22q13 deletion. Springer-Verlag. Published April 4, 2002. Accessed May 15, 2023.
- Butcher NJ, Boot E, Lang AE, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: An overview and case series. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2146-2159. doi:10.1002/AJMG.A.38708
- Butler J V, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome:

- a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2007;44(4):248-255. doi:10.1111/J.1469-8749.2002.TB00800.X
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207-244. doi:10.2174/1573396315666190716120925
- Butler MG, Thompson T. Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings HHS Public Access. *Endocrinologist.* 2000;10(4):3-16. 51. J.Gordon Millichap. Prader Willi Syndrome: Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol Briefs.* 1993;7(3).
- Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain.* 2006;129:1218-1228. doi:10.1093/brain/awl066
- Cassidy SB DD. Practical Genetics. *Prader-Willi syndrome.* Published online 2009. doi:10.1038/ejhg.2008.165 57. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *Journal of Pediatrics.* 1999;134(2):226-228. doi:10.1016/S0022-3476(99)70420-8
- Chai NN, Salido EC, Yen PH. Multiple Functional Copies of the RBM Gene Family, a Spermatogenesis Candidate on the Human Y Chromosome. *Genomics.* 1997;45(2):355-361. doi:10.1006/GENO.1997.4944
- Chen L, Mullegama S V, Alaimo J. *Smith-Magenis Syndrome and Its Circadian Influence on Development, Behavior, and Obesity-Own Experience Metabolomics for Inborn Errors of Metabolism Screening View Project Coupling Clinical Exome Sequencing with Functional Characterization Studies to Diagnose a Patient with Familial Mediterranean Fever and MED13L Haploinsufficiency Syndromes View Project.*; 2015.
- Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: The first population-based survey. *British Journal of Psychiatry.* 2002;180(APR.):358-362. doi:10.1192/bjp.180.4.358
- Clayton-Smith J. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Med Genet.* Published online 2003. doi:10.1136/jmg.40.2.87

- Corcuera-Flores JR, Castellanos-Cosano L, Torres-Lagares D, Serrera- Figallo M ángeles, Rodríguez-Caballero NGELA, Machuca-Portillo G. A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clinical Anatomy*. 2016;29(5):555-560. doi:10.1002/CA.22654
- Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003;162(5):327-333. doi:10.1007/s00431-002-1132-4
- Dallapiccola BM. Del" cri du chat"(5p-). In La patologia cromosomica–Atti dei Congressi della Società Italiana di Medicina Interna, 74 Congresso, Montecatini, 21–24 ottobre (pp. 416-436). *Congressi della Società Italiana di Medicina Interna, 74 Congresso, Montecatini, 21–24 ottobre (pp 416-436)*. Published online 1973: 416-436. 110. Niebuhr E. The Cri Du Chat Syndrome Epidemiology, Cytogenetics, and Clinical Features. *Hum Genet*. 1978;44:227-275.
- de Sousa Filho EP, Christofolini DM, Barbosa CP, Glina S, Bianco B. Y chromosome microdeletions and varicocele as aetiological factors of male infertility: A cross-sectional study. *Andrologia*. 2018;50(3). doi:10.1111/AND.12938
- DiGeorge AM. A new concept of the cellular basis of immunity [discussion]. *J Pediatr*. 1965; 67: 907-908.
- Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. Endocrine Disorders in Children with Prader-Willi Syndrome-Data from 142 Children of the French Database. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:121-128. doi:10.1159/000313377
- Digilio MC, Marino B, Formigari R, Giannotti A. Maternal diabetes causing DiGeorge anomaly and renal agenesis. *Am J Med Genet*. 1995;55(4):513-514. doi:10.1002/AJMG.1320550427
- Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme THE, Turlington L, Ledbetterll DH. *Clinical and Molecular Diagnosis of Miller-Dieker Syndrome*. Vol 48.; 1991.
- Dünya Sağlık Örgütü. *İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi İçin DSÖ Laboratuvar El Kitabı*.; 2010. Accessed May 18, 2023.

- Dykens EM, Cassidy SB. Correlates of maladaptive behavior in children and adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;60(6):546-549. doi:10.1002/AJMG.1320600612
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Profiles, Correlates, and Trajectories of Intelligence in Prader-Willi Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(6):1125-1130. doi:10.1097/00004583-199211000-00022
- Earing M, Ackerman MJ, Driscoll DJ. Cardiac phenotype in the chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 2002;15:119-123.
- Eda Ütine G, Özlem Şimşek-Kiper P, Boduroğlu K, et al. Mikrodelesyon sendromları. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi.* 2012; 55:42-51.
- Elsa SH, Girirajan SS. Smith-Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics.* 2008;16(4):412-421. doi:10.1038/sj.ejhg.5202009
- Falco M, Amabile S, Acquaviva F. Rai1 gene mutations: Mechanisms of Smith-Magenis syndrome. *Application of Clinical Genetics.* 2017;10:85-94. doi:10.2147/TACG.S128455
- Ferlin A EM. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. Published online 2003. doi:10.1136/jmg.40.1.18
- Fıdan T, Kotan D, Kırpınar İ. Lizenefali Tıp 1'in eşlik ettiği dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. *Sakarya Tıp Dergisi,* 2012, 2.1: 42-45.
- Flint J, Bates GP, Clark K, et al. Sequence comparison of human and yeast telomeres identifies structurally distinct subtelomeric domains. 1997;6(8).
- Flint J, Wilkie AOM, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nature Genetics* 1995 9:2. 1995;9(2):132-140. doi:10.1038/ng0295-132 5. Du Montcel ST, Mendizabal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet.* 1996;33(8):719. doi:10.1136/JMG.33.8.719
- Flörke S, Phi-van L, Müller-Esterl W, Scheuber HP, Engel W. Acrosin in the spermiogenesis of mammals. *Differentiation.* 1983;24(1-3):250-256. doi:10.1111/J.1432-0436.1983.TB01328.X

- Fomin ABF, Pastorino AC, Kim CA, Pereira AC, Carneiro-Sampaio M, Abe Jacob CM. DiGeorge Syndrome: A not so rare disease. *Clinics*. 2010;65(9):865-869. doi:10.1590/S1807-59322010000900009
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis*. Published online 2001. Accessed May 19, 2023.
- Fröhling S, Skelin S, Liebisch C, et al. Comparison of cytogenetic and molecular cytogenetic detection of chromosome abnormalities in 240 consecutive adult patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2480-2485. doi:10.1200/JCO.2002.08.155
- Funda S. Pala. Hemotolojik Kanserlerde FISH uygulamaları. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Published 2005. Accessed May 29, 2023.
- Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*. 2015;17(8):599-609. doi:10.1038/gim.2014.175 38. Dori N, Green T, Weizman A, Gothelf D. The Effectiveness and Safety of Antipsychotic and Antidepressant Medications in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. 2017;27(1):83-90. doi:10.1089/CAP.2014.0075
- Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145(4):346-356. doi:10.1002/AJMG.C.30154
- Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Published online 2011. doi:10.1007/s00018-011-0842-z
- Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. Published online 2011. doi:10.1007/s00018-011-0842-z
- Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(4):321-332.
- Goodship J, Cross I, Liling J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79(4):348-351. doi:10.1136/ADC.79.4.348

- Graves M, Mahesh VB, Phil D, Marshall Graves JA, Graves JM. Editor-in-Chief. *Biol Reprod.* 2000;63:667-676. 156. Briton-Jones C, Haines CJ. Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. *Hong Kong Med J.* 2000;6(2):184—189.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria. *Pediatrics.* 2001;108(5):e92-e92. doi:10.1542/PEDS.108.5.E92
- Guo T. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *International journal of andrology,* 2012, 35.6: 802-809.
- Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nature Genetics* 2001 27:3. 2001;27(3):293-298. doi:10.1038/85855
- Gürses D, Williams-Beuren Sendromlu Çocukların Klinik ve Ekokardiyografik Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi,* 2020, 14.2: 124-128.
- Hamada H, Terai M. DiGeorge syndrome. *Nippon rinsho Japanese journal of clinical medicine.* 2006; Suppl 2:46-48. doi:10.21911/aai.5013
- Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Obesity in the WAGR Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(9):918. doi:10.1056/NEJMOA0801119
- Han JC, Thurm A, Golden Williams C, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex.* 2013;49(10):2700-2710. doi:10.1016/J.CORTEX.2013.02.009
- Haskoloğlu ZŞ, İkincioğulları A. Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu (Digeorge sendromu/velokardiyofasiyal Sendrom). *Turkish Journal of Immunology.* 2014;2(3):57-66. doi:10.5606/tji.2014.320

- Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1200-1212. doi:10.1086/375179
- Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Kashork CD, Shaffer LG. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet.* 2003;64(4):310-316. doi:10.1034/J.1399-0004.2003.00126.X
- Hopps C V, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Published online 2003. doi:10.1093/humrep/deg348
- Hunter AGW. Outcome of the Routine Assessment of Patients With Mental Retardation in a Genetics Clinic. *J Med Genet.* 2000;90:60-68. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(20000103)90:1<60::AID-AJMG11>3.0.CO;2-P
- John HA, Birnstiel ML, Jones KW. RNA-DNA Hybrids at the Cytological Level. *Nature* 1969 223:5206. 1969;223(5206):582-587. doi:10.1038/223582a0
- Kalaycı A, TAS M. Rare and Atypical Findings in Smith-Magenis Syndrome: A Case Report. Published online 2020.
- Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib- β . *Genetics in Medicine.* 2003;5:113-119. doi:10.1097/01.GIM.0000056828.03164.30
- Kent-First M, Muallem A, Shultz J, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev.* 1999;53(1):27-41. doi:10.1002/(SICI)1098-2795(199905)53:1
- Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T. MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5.8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams–Beuren syndrome regions. *Eur J Med Genet.* 2007;50(1):33-42. doi:10.1016/J.EJMG.2006.10.002
- Kleefstra T de LN. Kleefstra syndrome. *Definitions.* Published online February 10, 2020. doi:10.32388/cap641

- Kleefstra T de LNKSendromuıGWÜSS (WA); 1993. P 20945554. Kleefstra Sendromu. GeneReviews®. Washington Üniversitesi, Seattle, . Published 1993. Accessed May 15, 2023.
- Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, et al. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nature Genetics* 2012 44:6. 2012;44(6):639-641. doi:10.1038/ng.2262
- Koolen DA, Vissers LELM, Pfundt R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nature Genetics* 2006 38:9. 2006;38(9):999-1001. doi:10.1038/ng1853 146.
- Koolen DA, Pfundt R, Linda K, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:652-659. doi:10.1038/ejhg.2015.178
- Kramer M, Backhaus O, Rosenstiel P, et al. Analysis of relative gene dosage and expression differences of the paralogs RABL2A and RABL2B by Pyrosequencing. *Gene*. 2010;455:1-7. doi:10.1016/j.gene.2010.01.005
- Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;59(3):405-405. doi:10.1002/AJMG.1320590331
- Laan LAEM, Haeringen A V, Brouwer OF. *Angelman Syndrome: A Review of Clinical and Genetic Aspects*. Vol 101.; 1999.
- Lei M, Liang D, Yang Y, et al. Long-read DNA sequencing fully characterized chromothripsis in a patient with Langerâ€“Giedion syndrome and Cornelia de Lange syndrome-4. *J Hum Genet*. 2020;65:667-674. doi:10.1038/s10038-020-0754-6
- Lejeune J LJBRVJBMSPTR. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Acad Sci (D)*. 1963;257:3098-3102.
- Lobdell DH. europepmc.
- Lopes I, Nadia B, Moraes A. Neurodevelopmental disorder associated with the DOCK7 gene. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2022, 80: S1-S96.
- Itere H gelgr berbronzzeit Br B. PPT - Itere H gelgr berbronzzeit Br B PowerPoint Presentation, free download - ID:823772. Published 2012. Accessed May 22, 2023.

- M Rizzi - Tesi di Laurea. Valutazione immunologica in pazienti affetti dalla sindrome del cri du chat 5p. *esi di Laurea Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Anno Accademico*; . Published online 1997.
- Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, et al. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. *Eur J Med Genet.* 2006;49(5):363-383. doi:10.1016/j.ejmg.2005.12.004
- Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 2001;38:151-158. doi:10.1136/jmg.38.3.151
- Malich S, Largo RH, Schinzel A, Molinari L, Eiholzer U. Phenotypic heterogeneity of growth and psychometric intelligence in Prader-Willi syndrome: Variable expression of a contiguous gene syndrome or parent-child resemblance? *Am J Med Genet.* 2000;91(4):298-304. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(20000410)91:4<298::AID-AJMG11>3.0.CO;2-G
- McBrien J, Crolla JA, Huang S, Kelleher J, Gleeson J, Lynch SA. Further case of microdeletion of 8q24 with phenotype overlapping Langer-Giedion without TRPS1 deletion. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(12):1587-1592. doi:10.1002/AJMG.A.32347
- McDonald McGinn DM, Eicher St Joseph P. *The Philadelphia Story: The 22q11.2 Deletion: Report on 250 Patients Jacobsen Syndrome View Project 22Q Feeding Difficulties View Project.*; 1999.
- Mcdonald-Mcginn DM, Larossa D, Goldmuntz E, *The 22q11.2 Deletion: Screening, Diagnostic Workup, and Outcome of Results; Report on 181 Patients.* Vol 10.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(1):15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genetics in Medicine.* 2001;3(1):23-29. doi:10.1097/00125817-200101000-00006
- Mcdonald-Mcginn DM, Zackai EH. Genetic Counseling For The 22Q11.2 Deletion. *Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, University*

- of *Pennsylvania School of Medicine*. Published online 2008. doi:10.1002/ddrr.10
- Mcghee SA, Maria AE, Lloret G, Stiehm AER. Immunologic reconstitution in 22q deletion (DiGeorge) syndrome. *Springer Science+Business Media*. Published online 2009. doi:10.1007/s12026-009-8108-7
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Dimou NL, et al. Bivariate genome-wide association meta-analysis of pediatric musculoskeletal traits reveals pleiotropic effects at the SREBF1/TOM1L2 locus. *Nat Commun*. Published online 2017:18-121. doi:10.1038/s41467-017-00108-3
- Middlemiss AD, Warman EA, Forrest D, Haycocks JRJ, Grainger DC. An unexpected abundance of bidirectional promoters within *Salmonella* Typhimurium plasmids. *Microbiology (N Y)*. 2023;169(5). doi:10.1099/MIC.0.001339
- Miller JL. Approach to the Child with Prader-Willi Syndrome The Case. Published online 2012. doi:10.1210/jc.2012-2543
- Moon AM, Guris DL, Seo JH, et al. Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes. *Dev Cell*. 2006;10(1):71-80. doi:10.1016/J.DEVCEL.2005.12.003
- Morris CA, Braddock SR. CLINICAL REPORT Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Published online 2020. doi:10.1542/peds.2019-3761
- Morris RG, Arends MJ, Bishop PE, Sizer K, Duvall E, Bird CC. Sensitivity of digoxigenin and biotin labelled probes for detection of human papillomavirus by in situ hybridisation. *J Clin Pathol*. 1990;43(10):800-805. doi:10.1136/jcp.43.10.800
- Moyzis RK, Buckingham JM, Crams LS, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)., present at the telomeres of human chromosomes (human repetitive DNA/in situ hybridization/trypanosome telomeres/BAL-31 nuclease/flow cytometry). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:6622-6626.
- Nagamani SCS, Zhang F, Shchelochkov OA, et al. Microdeletions including YWHAЕ in the Miller–Dieker syndrome region on chromosome 17p13.3

- result in facial dysmorphisms, growth restriction, and cognitive impairment. *J Med Genet.* 2009;46(12):825-833. doi:10.1136/JMG.2009.067637
- Naisbitt S, Eunjoon K, Tu JC, et al. Shank, a novel family of postsynaptic density proteins that binds to the NMDA receptor/PSD-95/GKAP complex and cortactin. *Neuron.* 1999;23(3):569-582. doi:10.1016/S0896-6273(00)80809-0
- Nijim Y, Adawi A, Bisharat B, Bowirrat A. First case report of smith-magenis syndrome (SMS) among the arab community in Nazareth: View and Overview. *Medicine (United States).* 2016;95(3). doi:10.1097/MD.0000000000002362
- Nlm Citation :, Smith AC, Boyd KE, Brennan C. *Smith-Magenis Syndrome.* Office; 2001.
- North JP, Vetto JT, Murali R, White KP, White CR, Bastian BC. Assessment of Copy Number Status of Chromosomes 6 and 11 by FISH Provides Independent Prognostic Information in Primary Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1146-1150. doi:10.1097/PAS.0b013e318222a634
- Org WB. BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES. Published online 2016. doi:10.17305/bjbms.2016.994
- Óskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;47(3):177-184. doi:10.1111/J.1469-8749.2005.TB01112.X
- Overhauser J, Huang X, Gersh M, et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet.* 1994;3(2):247-252. doi:10.1093/HMG/3.2.247
- Özdemir K, Dilek GÖKALP MURANLI F, Orlinov KANEV M, et al. *Derleme Makale In Situ Hibridizasyon Yöntemleri.*; 2015.
- P. Nieminen^{1 5*}, J. Kotilainen^{1,3}, Y. Aalto⁴, S. Knuutila⁴, S. Pirinen^{1,2}, and I. Thesleff⁵. MSX1 Gene is Deleted in Wolf-Hirschhorn Syndrome Patients with Oligodontia. Published online 2003. 105. Simmons AD, Goodart SA, Gallardo TD, Overhauser J, Lovett M. Five novel genes from the cri-du-

- chat critical region isolated by direct selection. *Hum Mol Genet.* 1995;4(2):295-302. doi:10.1093/HMG/4.2.295
- Perkins T, Rosenberg JM, Le Coz C, et al. Smith-Magenis Syndrome Patients Often Display Antibody Deficiency but Not Other Immune Pathologies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2017;5(5):1344-1350.e3. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.028
- Pernthaler A, Pernthaler J, Amann R. Fluorescence in situ hybridization and catalyzed reporter deposition for the identification of marine bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(6):3094-3101. doi:10.1128/AEM.68.6.3094-3101.2002
- Phelan K, Boccuto L, Powell CM, et al. Phelan-McDermid syndrome: a classification system after 30 years of experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1). doi:10.1186/s13023-022-02180-5
- Phelan K, Mcdermid HE, Mcdermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol.* 2011;2:186-201. doi:10.1159/000334260
- Pizzo L, Jensen M, Polyak A, et al. Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. *Genetics in Medicine.* 2019;21(4):816-825. doi:10.1038/S41436-018-0266-3
- Pratheeshkumar P, Sreekala C, Zhang Z, et al. Cancer Prevention with Promising Natural Products: Mechanisms of Action and Molecular Targets. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012;12(10):1159. doi:10.2174/187152012803833035
- Preece MA, Moore GE. Genomic imprinting, uniparental disomy and foetal growth. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2000;11(7):270-275. doi:10.1016/S1043-2760(00)00277-0
- Rezazadeh A, Bercovici E, Kiehl TR, et al. Periventricular nodular heterotopia in 22q11.2 deletion and frontal lobe migration. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(11):1314-1322. doi:10.1002/acn3.641
- Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, Van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125

- cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(5):558-569. doi:10.1002/AJMG.A.32209
- Rodríguez-López R, Pérez JMC, Balsera AM, et al. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *Gene*. 2013;516(2):285-290. doi:10.1016/j.gene.2012.11.073
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34(10):798-804. doi:10.1136/JMG.34.10.798
- S. Fröhling SSCLCSRFSDKD. *J. Of Clinical Oncology* 20. *J Of Clinical Oncology*. Published online 2002:2480-2485. 165. Han K, Lee W, Harris CP, et al. Comparison of chromosome aberrations in leiomyoma and leiomyosarcoma using FISH on archival tissues. *Cancer Genet Cytogenet*. 1994;74(1):19-24. doi:10.1016/0165-4608(94)90023-X
- Sedlackova E. [Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder]. *Cas Lek Cesk*. 1955;94(47-48):1304-1307. Accessed March 31, 2023.
- Shaffer LG, Lupski JR. Molecular Mechanisms For Constitutional Chromosomal Rearrangements In Humans. Published online 2000. Accessed May 12, 2023.
- Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(4):489-501. doi:10.1093/HMG/9.4.489
- Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell WJ. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet*. Published online 2001. doi:10.1136/jmg.38.10.674
- Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nature Genetics* 2006 38:9. 2006;38(9):1038-1042. doi:10.1038/ng1862
- Shaw-Smith C, Pittman AM, Willatt L, et al. Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. *Nature Genetics* 2006 38:9. 2006;38(9):1032-1037. doi:10.1038/ng1858

- Simon M, Bakker E, Krausz, C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *International journal of andrology*, 2004, 27.4: 240-249.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 2013;4:1. doi:10.1186/2040-2392-4-18
- South ST, Hannes F, Fisch GS, Vermeesch JR, Zollino M. Pathogenic significance of deletions distal to the currently described Wolf–Hirschhorn syndrome critical regions on 4p16.3. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C(4):270-274. doi:10.1002/AJMG.C.30188
- Suraiya Begum^{1*} FS, DCB, ATC. Prader -Willi Syndrome: Deletion of Chromosome 15q11.2-q13 in Paternal Allele. *Bangladesh Med Res Counc Bull* . 2022;48: 244-248.
- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):573-579. doi:10.1210/JCEM.80.2.7852523
- Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, et al. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child*. 1999;81:513. doi:10.1136/adc.81.6.513
- Turan Ö, et al. A newborn case diagnosed as isolated TBX1 deletion with 22q11 deletion syndrome. *Cukurova Medical Journal*, 2020, 45.1: 385-387.
- Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, et al. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Wiley Medical Genetics*. Published online 2017. doi:10.1002/ajmg.a.61020
- Van Esch H, Groenen P, Fryns JP, de Ven W, Devriendt K. The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns*. 1999;10(1):59—65.
- Veltman MWM, Craig EE, Bolton PF. *Autism Spectrum Disorders in Prader-Willi and Angelman Syndromes: A Systematic Review.*; 2005; 3: 41-47.
- Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. 2004;127(3):238-243. doi:10.1002/AJMG.A.30004

- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996;5(7):933-943.
- Walsh PC. *Campbell's Urology. 8th Ed.* .; 2002.
- Watt JL, Olson IA, Johnston AW, Ross HS, Couzin DA, Stephen GS. A familial pericentric inversion of chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a "pure" partial monosomy syndrome. *J Med Genet.* 1985;22:283-287. doi:10.1136/jmg.22.4.283
- Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine.* 2001;3(1):19-22. doi:10.1097/00125817-200101000-00005
- Williams C A., et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *American journal of medical genetics Part A*, 2006, 140.5: 413-418.
- Williams CA P s, C s. Angelman Syndrome Facts. Published online 2014. 74.
- Fang P, Lev-Lehman E, Tsai TF, et al. The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Hum Mol Genet.* 1999;8(1):129-135.
- Wilson GN, Hall JG, de la Cruz F. Genomic imprinting: Summary of an NICHD conference. *Am J Med Genet.* 1993;46(6):675-680. doi:10.1002/AJMG.1320460614
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362(9393):1366-1373. doi:10.1016/S0140-6736(03)14632-6
- Zerrin Yılmaz Çelik. Boyama Analiz KROMOZOM BOYAMA (bantlama). Published 2011. Accessed, 2023; 22: 36-45.
- Zhang F, Potocki L, Sampson JB, et al. Identification of Uncommon Recurrent Potocki-Lupski Syndrome-Associated Duplications and the Distribution of Rearrangement Types and Mechanisms in PTLs. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):462-470. doi:10.1016/J.AJHG.2010.02.001
- Zipf WB, Berntson GG. Characteristics of abnormal food-intake patterns in children with Prader-Willi syndrome and study of effects of naloxone. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(2):277-281. doi:10.1093/AJCN/46.2.277 64. Butler MG, Meaney FJ. Standards for Selected Anthropometric Measurements in Prader-Willi Syndrome. Published online 1991.

Zollino M, Lecce R, Fischetto R, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):590-597. doi:10.1086/367925

Zollino M, Orteschi D, Murdolo M, et al. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nature Genetics* 2012 44:6. 2012;44(6):636-638. doi:10.1038/ng.2257

1p36 deletion syndrome: MedlinePlus Genetics. Accessed May 15, 2023.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAİK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezinde Değerlendirilen Mikrodelyasyon Sendromları Hastalarına Ait Sitogenetik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GONÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SİGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2019/815	Tarih :	27.11.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma İle İlişki		Katılım
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Murat SİPAHIOĞLU	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Adnan BAYRAM	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Av. Tuğba TANRIVERDİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>

* Toplantıda Bulunma

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezinde Değerlendirilen Mikrodelyasyon Sendromları Hastalarına Ait Sitogenetik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr.Cetin Saatci		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözişemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz	Yüksek Lisans Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOKMERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK TANI MERKEZİNDE DEĞERLENDİRİLEN MİKRODELESYON SENDROMLARI HASTALARINA AİT SONUÇLARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	labakademi.com İnternet Kaynağı	% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	% 1
7	slideplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	perinataldergi.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Seda Öncü Keklik
Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ERÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik AD	2024
Lisans	ERÜ Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği	2017
Lise	Bünyan Anadolu Lisesi, Kayseri	2011

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2015	Emsey Hospital	Stajyer
2017	Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Stajyer
2013	LC Wakiki	Satış
Danışmanı		
2017	Arif Molu Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Ücretli
Öğretmenlik		

YABANCI DİL

İngilizce