

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI DERNEĞİ

www.cocukgenetik2025.com

7. Uluslararası Katılımlı ÇOCUK GENETİK KONGRESİ

BİLDİRİ KİTABI

06-09 Kasım 2025

Xanadu Resort Belek, Antalya

İÇİNDEKİLER

DAVET 3

KURULLAR.....4

ANA KONULAR.....5

BİLİMSEL PROGRAM 6

KONUŞMA ÖZETLERİ 10

SÖZLÜ BİLDİRİLER 15

POSTER BİLDİRİLER 84

ORGANİZASYON SEKRETARYASI 122

7. Uluslararası Katılımlı ÇOCUK GENETİK KONGRESİ

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI DERNEĞİ

DAVET

Değerli meslektaşlarımız;

Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği olarak **"7. ULUSLARARASI KATILIMLI ÇOCUK GENETİK KONGRESİ"**ni **06-09 KASIM 2025** tarihlerinde Antalya'da gerçekleştireceğiz. Zengin bilimsel içeriği ve çocuk hastalıklarının tüm branşlarını içine alacak şekilde planladığımız kongremizde sizleri de aramızda görmekten mutluluk duyarız.
Kongremizde, çocukluk çağında önemli bir yeri olan nadir ve genetik hastalıklar alanındaki en güncel bilgileri sizlerle buluşturmayı hedefliyoruz. Programımızda, yurtiçi ve yurtdışından, konusunda en yetkin araştırmacıların katılımı ve bilgi paylaşımı amaçlanmıştır. Ayrıca kongrenin ilk günü **"Genotipten Fenotipe: Yeni Nesil Dismorfoloji Kursu"** ve **"Negatif WES/WGS ve Sonrası: Reanaliz ve İleri Yaklaşım"** başlıklı iki eğitici kursumuz yapılacaktır.

"7. ULUSLARARASI KATILIMLI ÇOCUK GENETİK KONGRESİ" nin bir önemli amacı da mesleki ilişkilerinizi güçlendirip, keyifli bir ortamda bir araya gelmektir. Bunun için sizleri Antalya'nın en güzel zamanı sonbaharda kongremize davet ediyoruz.

Saygılarımızla,

Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği Başkanı
Prof. Dr. Ercan Mıhçı

Kongre Başkanı
Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya

KURULLAR

Kongre Başkanları
Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya
Prof. Dr. Ercan Mıhçı

Kongre Düzenleme Kurulu
Prof. Dr. Yasemin Alanay
Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya
Prof. Dr. Esra Kılıç
Prof. Dr. Ercan Mıhçı
Prof. Dr. Eda Utine

Onur Kurulu
Prof. Dr. Memnune Yüksel Apak
Prof. Dr. Koray Boduroğlu
Prof. Dr. Derya Erçal
Prof. Dr. Cihangir Özkınay
Prof. Dr. Ferda Özkınay
Prof. Dr. Ergül Tunçbilek
Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

Kongre Sekreterleri
Doç. Dr. Gizem Ürel Demir
Doç. Dr. Semra Gürsoy
Prof. Dr. Banu Nur

Kongre Bilimsel Kurulu
Doç. Dr. Dilek Uludağ Alkaya
Prof. Dr. Yasemin Alanay
Doç. Dr. Tahir Atik
Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya
Doç. Dr. Özlem Akgün Doğan
Prof. Dr. Nursel Elçioğlu
Doç. Dr. Semra Gürsoy
Doç. Dr. Esra Işık
Prof. Dr. Esra Kılıç
Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper
Prof. Dr. Ercan Mıhçı
Doç. Dr. Hatice Mutlu
Prof. Dr. Banu Nur
Prof. Dr. Eda Utine

Soy isime göre alfabetik sıraya göre dizilmiştir.

ANA KONULAR

- Çocukluk Çağı Nadir Hastalıkları Takip, Tedavi ve Yönetimi
- Genetik Hastalıklarda Yetim İlaçlar ve Güncel Tedaviler
- Tanısız Hasta Programı
- Epigenetik Mekanizmalar ve İlişkili Hastalıklar
- Nörogelişimsel Hastalıkların Modellenmesi
- Yapısal Kromozomal Varyantlar
- Akondroplazi ve Güncel Yaklaşımlar
- Sendromik Obezite
- Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Multiomiks Yaklaşımlar
- Prenatal ve Preimplantasyon Genetik Uygulamalardaki Yenilikler

BİLİMSEL PROGRAM

06 KASIM 2025, PERŞEMBE

SALON B

GENOTİPTEN FENOTİPE: YENİ NESİL DİSMORFOLOJİ KURSU

11:00-12:30 Oturum Başkanları**: Murat Derya Erçal, Ercan Mıhçı**
11:00-11:30 Dismorfolojinin Temelleri-*Banu Nur*
11:30-12:00 Sendrom Tanısında İpucu Olabilecek Beyin ve Göz Anomalileri-*Hatice Mutlu*
12:00-12:30 Sendrom Tanısında İpucu Olabilecek Saç, Tırnak, Cilt ve Diş Anomalileri-*Pelin Özlem Şimşek Kiper*

12:30-13:30 Öğle Yemeği

13:30-15:00 Oturum Başkanları: **Koray Boduroğlu, Beyhan Tüysüz**
13:30-14:00 RAS-MAPK ile PI3K Yolağı ve İlişkili Sendromlar- *Semra Gürsoy*
14:00-14:30 Kromatinopatiler-*Ayşegül Yılmaz*
14:30-15:00 Bağ Dokusu ve TGF-B Sinyal Yolak Sendromları-*Nilay Güneş*

15:00-15:20 Kahve Arası

15:20-16:50 Oturum Başkanları: **Ferda Özkınay, Nursel Elçioğlu**
15:20-15:50 Dismorfolojide Fasiyal Analiz Teknolojileri-*Gizem Ürel Demir*
15:50-16:20 Metabolik Hastalıklarda Dismorfik İpuçları- *Fatih Süheyl Ezgü*
16:20-16:50 Katılımcı Vakaları
Muhammed Doğukan Kalenderoğlu, Ceren Yılmaz Uzman, Tayfun Cinleti, Kutlay Gür
Tartışma ve Kapanış

SALON C

NEGATİF WES/WGS VE SONRASI: REANALİZ VE İLERİ YAKLAŞIMLAR KURSU

11:00- 12:15 Oturum Başkanları: **Yasemin Alanay, Özlem Akgün Doğan**
11:00- 11:15 Kursun Amacı, İçerik Tanıtımı ve Katılımcılarla Kısa Tanışma
11:15- 12:15: WES/WGS Datasının Reanalizi: Temel Yaklaşım-*Dilek Uludağ Alkaya*
· Veri Tipleri
· Veri Yükleme Sürecinde Dikkat Edilmesi Gerekenler
· Kalite kontrol

12:15-13:30 Öğle Yemeği

13:30- 14:30 Reanalizde Varyant Filtreleme Teknikleri ve Varyant Sınıflandırma-*Özlem Akgün Doğan*
14:30-15:15 RNA Dizileme-*Nazlı Keskin*
· Temel Prensipler ve Data Yorumlama
· Reanalizde Multi-Omik Verilerin Entegrasyonu: WES/WGS Verilerini RNA-Seq ve Proteomik Verilerle Birleştirme

15:15-15:30 Kahve Arası

15:30-18:30 Hands-on Training: WES/WGS Reanalizi ve Varyant İncelemesi-*Özkan Özdemir*

18.30 Kapanış ve Değerlendirme

SALON A
18:45-19:30 Açılış Konferansı

Türkiye'de Günümüzden Geleceğe Çocuk Genetik Hastalıklarının Vizyonu
Ferda Özkınay, Murat Derya Erçal, Nilay Güneş, Gülen Eda Utine, Esra Işık

07 KASIM 2025, CUMA

SALON A

08:30-09:00 Açılış- *Ercan Mıhçı*

09:00-10:00 Panel Oturumu: Çocukluk Çağı Nadir Hastalıkları Takip, Tedavi ve Yönetimi
Oturum Başkanları: **Ergül Tunçbilek, Cihangir Özkınay, Memnune Apak**
09:00-09:20 Türkiye Nadir Hastalıklar Eylem Planı- *Murat Gülşen*
09:20-09:40 Nadir Hastalıklar Federasyon Başkanı- *Deniz Atakay*
09:40-10:00 Türkiye'de Nadir Hastalıklar Merkezleri- *Uğur Özbek(Online)*

10:00-11:00 Genetik Hastalıklarda Yetim İlaçlar/Güncel Tedaviler
Oturum Başkanları: **Devrim Dora, Tahir Atik**
10:00-10:20 Türkiye Genom ve Bioinformatik Projesi- *Tunç Tuncel*
10:20-10:40 Nadir Hastalıklara Yönelik Politika Önerileri ve Türkiye'de Nadir Hastalıklar Özelinde Yenilikçi İlaçlara Erişim- *Nihan Bozkurt*
10:40-11:00 Nadir Hastalıklarda Genetik Tedavi- *Fatih Süheyl Ezgü*

11:00-11:30 Kahve Arası
Poster Bildiri Oturumu-1
Oturum Başkanları: Ayşegül Yılmaz, Durdugül Ayyıldız Emecen

11:30-12:00 Uydu Sempozyumu- Pacific Biosciences (PacBio)
PacBio ile Uzun Okuma DNA Dizileme- *Riki Aydeniz, Bora Ergin*
(Long-read DNA Sequencing with PacBio)

12:00-12:30 Oturum Başkanları: **Ferda Özkınay, Murat Derya Erçal**
Pediatrik Başlangıçlı Hastalıklarda Epigenetik Değerlendirmenin Rolü- *Bekim Sadıkoviç*
(Evaluation of Epigenetic Signature in Pediatric Onset Diseases)

12:30-13:00
Oturum Başkanları: **Özlem Giray, Koray Boduroğlu**
Nörogelişimsel Hastalıkların Modellenmesinde Organoidler- *Kaya Bilguvar*

13:00-14:00 Öğle Arası

14:00-14:30 Oturum Başkanları: **Gülen Eda Utine, Hatice Mutlu**
Çocukluk Çağında Sendromik Obeziteye Yaklaşım- *Tahir Atik*

14:30-14:50 Uydu Sempozyumu- GENOMİZE
Genomik Veri, Derin Fenotipleme ve Yapay Zeka'yı Kullanarak Nadir Hastalıklarda Teşhis Hassasiyetini Artırma- *Tolga Aslan*

15:00-15:30 Sözlü Bildiri Oturumu-1
Oturum Başkanları: **Esra Kılıç, Banu Nur**

15:30-16:00 Kahve Arası
Poster Bildiri Oturumu-2
Oturum Başkanları: Ayşegül Yılmaz, Durdugül Ayyıldız Emecen

16:00-17:30 Yapısal Kromozomal Varyantların Yorumlanması
Oturum Başkanları: **Ayşegül Yılmaz, Özden Altıok Clark**
16:00-16:30 NGS Temelli - Yeni Nesil Dizileme-*Dilek Uludağ Alkaya*
16:30-17:00 Uzun Okuma- *Pınar Bayrak Toydemir*
17:00-17:30 Optik Genom Haritalama (OGM)- *Esra Işık*

SALON B

17:30-19:00 Sözlü Bildiri Oturumu-2
Oturum Başkanları: **Semra Gürsoy, Sezin Yakut Uzuner, Pelin Özlem Şimşek Kiper, Hatice Mutlu**

08 KASIM 2025, CUMARTESİ

SALON A

08:30-09:00 Oturum Başkanları: **Fatih Süheyl Ezgü, Koray Boduroğlu**
Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Multiomiks Yaklaşım- *İlyas Okur*

09:00-10:00 Oturum Başkanları: **Beyhan Tüysüz, Banu Nur**
Akondroplazi- *Geert Mortier*

10:00-10:30 Kahve Arası
Poster Bildiri Oturumu-3
Oturum Başkanları: Esra Kılıç, Enise Avcı Durmuşalioğlu

10:30-11:00 Oturum Başkanları: **Nursel Elçioğlu, Özgür Çoğulu**
Hutchinson-Gilford Progeria Sendromunda Lonafarnib Tedavisi Deneyimi-*Yulia Tikhonovich*
(Lonafarnib Treatment Experience in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome)

11:00-12:30 Tanısız Hasta Programı (THP) İşleyişi
Oturum Başkanları: Yasemin Alanay, Ercan Mıhçı
11:00-11:20 350 Million People Living with Undiagnosed Disease Worldwide- *Helene Cederroth, Wilhelm Foundation (Online)*
11:20 –11:40 İsveç THP- *Fulya Taylan*
11:40-12:00 Amerika Birleşik Devletleri THP- *Mustafa Tekin (Online)*
12:00-12:20 İstanbul THP- *Özlem Akgün Doğan*
12:20-12:30 Tartışma

12:30-13:30 Öğle Arası

13:30-14:30 Oturum Başkanları: **Gülen Eda Utine, Pelin Özlem Şimşek Kiper**
Sanal Genetik Platformlar Yoluyla Yeniden Analiz Yöntemi: Tanıda Yeni Ufuklar- *Sibel Kantarcı*
(Enhanced Diagnostic Insights Through Reanalysis on the Virtual Geneticist Platform: Exploring New Horizons in Diagnostics)

14:30-15:00 Uydu Sempozyumu- MİKROGEN
Monogenik Hastalıklarda PGT (Preimplantasyon Genetik Testler); Yeni gelişmeler ve Güvenilirlik- *Volkan Baltacı*

15:00-15:30 Sözlü Bildiri Oturumu-3
Oturum Başkanları: **Tahir Atik, Nilay Güneş**

15:30-16:00 Kahve Arası
Poster Bildiri Oturumu-4
Oturum Başkanları: Esra Kılıç, Enise Avcı Durmuşalioğlu

16:00-16:30 Oturum Başkanları: **Aslı Toylu, Ayşegül Yılmaz**
Tanısız Hastaların Çözümlenmesinde RNA Sekans Analizinin Rolü- *Pınar Bayrak Toydemir*

16:30-18:00 Sözlü Bildiri Oturumu-4
Oturum Başkanları: **Gizem Ürel Demir, Ayşe Esra Manguoğlu, Özlem Akgün Doğan, Dilek Uludağ Alkaya**

09 KASIM 2025, PAZAR

SALON A

09:00-12:00 Oturum Başkanları: **Beyhan Tüysüz, Koray Boduroğlu**
09:00-09:30 **Prof. Dr. Sevim Balcı'yı Anma Toplantısı-** ***Murat Derya Erçall***
09:30-12:00 **Prof. Dr. Sevim Balcı Anısına Tanısız Hasta Tartışması Toplantısı-** ***Gülen Eda Utine***
12:00 **Kapanış**

KONUŞMA ÖZETLERİ

DİSMORFOLOJİNİN TEMELLERİ

Prof. Dr. Banu NUR

Dismorfoloji, hem klinik pratiğin hem de genetik bilginin ilerlemesine hizmet eden bir bilim dalıdır. İnsan vücudundaki yapısal farklılıkları, anormallikleri ve bunların klinik önemini inceler. Özellikle pediatri ve genetik alanlarında önemli bir yere sahip olan dismorfoloji, doğumsal anomalilerin tanısında ve genetik sendromların belirlenmesinde kritik rol oynar. Bu disiplin, hem morfolojik varyasyonları sistematik olarak sınıflandırmayı hem de bu varyasyonların genetik, çevresel ve gelişimsel faktörlerle ilişkisini anlamayı hedefler. Dismorfolojik değerlendirme, kapsamlı fizik muayene, ayrıntılı antropometrik ölçümler ve klinik gözlemleri içerir. Baş-boyun oranları, yüz simetrisi, ekstremite uzunlukları ve diğer morfolojik parametreler dikkatle incelenir. Klinik olarak anlamlı özellikler örüntüler hâlinde değerlendirilerek, genetik sendromların tanısına yönelik ipuçları sağlar. Bu bulgular deneyimli bir dismorfolog tarafından yüksek doğrulukla tanımlanabilir. Dismorfoloji, moleküler genetik ve ileri görüntüleme tekniklerinin entegrasyonu ile güçlenmiştir. Kromozom analizleri, DNA dizileme ve diğer moleküler testler, dismorfolojik bulgularla birleştirildiğinde tanısal doğruluğu artırmakta ve klinik yönetimde yol gösterici olmaktadır. Ayrıca, fenotipik analizler yeni sendromların tanımlanmasına ve genetik araştırmaların derinleştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak, dismorfoloji sadece doğumsal anomalilerin tanısı için değil, aynı zamanda klinik-genetik araştırmaların temeli olarak da değerlendirilmektedir. Sistematik ve multidisipliner bir yaklaşım, anormalliklerin doğru tanımlanmasını, uygun genetik danışmanlık sağlanmasını ve hasta yönetiminin etkin ve doğru bir şekilde yapılmasını mümkün kılmaktadır.

RAS-MAPK İLE PI3K YOLAĞI VE İLİŞKİLİ SENDROMLAR

Doç. Dr. Semra GÜRSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı

RAS-MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) ve PI3K-AKT (Phosphoinositide 3-Kinase) sinyal yolakları hücresel büyüme, farklılaşma, metabolizma ve hayatta kalma gibi temel biyolojik süreçler ile ilgili kritik rollere sahiptir. Bu yolların aktivasyonu genellikle hücre yüzeyindeki reseptör tirozin kinazların uyarılmasıyla başlamakta olup, hücre içi sinyal iletim zincirleri aracılığıyla hedef proteinlere iletilir. Bu proteinlerdeki veya bunların efektörlerinde, aktivatörlerinde ve düzenleyicilerinde meydana gelen mutasyonlar daha önceleri farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. RAS-MAPK sinyal kaskadının bileşenlerinin veya modülatörlerinin etkilendiği hastalıklar ise 'RASopatiler' olarak isimlendirilmektedir. Multisistemik tutulum ile birlikte hastalarda benzersiz fenotipik özellikler görülebilmektedir. Bununla birlikte hastalarda örtüşen klinik bulgular, dismorfik özellikler ve de maligniteye yatkınlık da izlenmektedir. RASopatiler, RAS yolağı disregülasyon paternlerindeki farklılıklara göre dört alt sınıfa ayrılabilmektedir: 1. Noonan sendromu ve ilişkili bozukluklar, 2. NF1 ve ilişkili bozukluklar, 3. Sistemik olmayan RASopatiler, 4. Mozaik RASopatiler. Bunların içerisinde Noonan sendromu en sık görülen RASopatidir. *PTPN11*, *LZTR1* ve *SOS1* başta olmak üzere etyolojiden pek çok farklı gen sorumludur. Bununla birlikte diğer bilinen RASopatiler arasında Costello sendromu, kardiyofasyokutanöz sendrom, çoklu lentigolarla birlikte olan Noonan sendromu, NF1 ve Legius sendromu da yer almaktadır. RASopatilerde fenotipik örtüşmeler nedeniyle tanısal süreç karmaşık olabilmektedir. Günümüzde yeni nesil dizileme temelli hedefli gen panelleri, hızlı ve kapsamlı bir genetik değerlendirme açısından önemli bir tanısal araç haline gelmiştir. PI3K ise bir lipid kinaz olarak görev almakta olup, *PIK3CA* tüm kanser türlerinde en sık mutasyona uğrayan gen olarak karşımıza çıkmaktadır. Fenotipik bulgular oldukça değişken olarak ortaya çıkmakta olup, klinik bulgular *PIK3CA* varyantının ortaya çıkış zamanı ve varyantın lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Gen ile ilişkili durumlar üç farklı sınıfa ayrılmaktadır: 1. *PIK3CA* ilişkili aşırı büyüme sendromları, 2. *PIK3CA* ilişkili vasküler malformasyonlar ve 3. *PIK3CA* ilişkili vasküler olmayan lezyonlar. Etkilenmiş dokudan yapılan analizlerle hastalara tanı koyabilmek mümkündür. Bu kapsamda, yeni nesil dizileme tabanlı yöntemler derin kapsama ile çok düşük seviyedeki mozaikliğin saptanmasına olanak sağlayabilmektedir.

RASOPATİLERDE GENETİK VE FENOTİPİK HETEROJENİTE: OLGU ÖRNEKLERİ

Uzm. Dr. Ceren Yılmaz Uzman
S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: RASopatiler, Ras/mitojenle aktive olan protein kinaz (RAS/MAPK) yolunda görev alan genlerdeki **patojenik varyantlar** sonucu ortaya çıkan bir dizi gelişimsel bozukluğu kapsar. **Noonan sendromu (NS),** RASopatilerin en yaygın formu olup, her **1/1000–1/2500 canlı doğanda** görülmektedir. **Kardiyofasyokütanöz sendrom (CFCS), Costello sendromu (CS), Legius sendromu, Nörofibromatozis tip 1 (NF1), Nörofibromatozis–Noonan sendromu (NF-NS), Gevşek anagen saçlı Noonan benzeri sendrom (NS/LAH) ve Lentijinli Noonan sendromu (NS-MLS),** NS ile benzer klinik ve moleküler özellikler göstermektedir. 2001 yılında, RAS/MAPK yolak regülasyonunda anahtar bir rol oynayan ve hücre içi sinyal iletimi ile çeşitli gelişimsel süreçlerde görev alan reseptör dışı protein tirozin fosfatazı SHP2'yi kodlayan *PTPN11* (MIM:176876) geninin, Noonan sendromunun başlıca genetik nedeni olduğu gösterilmiştir. 20 yıl içinde yürütülen yoğun RASopati gen keşif çalışmaları fonksiyonel aday gen yaklaşımına dayalı kapsamlı tarama çalışmaları sonucunda, bu hastalıklarla ilişkili 20'den fazla genin tanımlanmasını sağlamıştır.

Olgu 1: Yedi yaşında erkek hasta kısa boy ve dismorfik yüz bulguları ile başvurdu. Fizik muayenede hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralıklar, retromikrognati ve pektus ekskavatum dikkati çekti. Ekokardiyografi normaldi. RASopati panelinde *RAF1* geninin 7. ekzonunda ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılan c.770C>T (p.Ser257Leu) varyantı heterozigot olarak saptandı. Bu varyantın Noonan sendromu ile sık ilişkili olduğu ve hipertrofik kardiyomiyopati gelişme riskini artırdığı bilindiğinden kardiyak izlem planlandı.

RAF1, RAF proto-onkogen ailesinin bir üyesi olup RAS–RAF–MEK–ERK yolunun merkezinde yer alır. RAF1, hücre büyümesi, farklılaşması ve hücre döngüsü düzenlenmesinde kritik rol oynayan RAS/MAPK sinyal iletim kaskadında temel bir efektördür. *RAF1* genindeki patojenik varyantlar çoğunlukla genin 7., 14. ve 17. ekzonlarında yoğunlaşmaktadır. Bu varyantlardan p.Ser257Leu (S257L), Noonan sendromu olgularının yaklaşık %50'sinden sorumlu en yaygın mutasyon olarak tanımlanmıştır. *RAF1* ilişkili Noonan sendromunda fenotipik olarak hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) gelişme riski oldukça yüksektir ve literatürde bu oran %85'e kadar bildirilmiştir. Bunun yanı sıra olguların %73'ünde boy kısalığı, %55'inde zihinsel yetersizlik rapor edilmiştir. RAF1 ilişkili fenotip zaman zaman LEOPARD sendromunu da taklit edebilmekle birlikte, bu sendromun RAF1 mutasyonları ile ilişkisi %3'ten daha azdır, Noonan sendromunda ise *RAF1* mutasyonları yaklaşık %5 oranında görülmektedir. Bu nedenle *RAF1* varyantı saptanan hastalarda özellikle erken ve düzenli kardiyak izlem klinik açıdan büyük önem taşır.

Olgu 2: İki buçuk yaşında kız hasta boy kısalığı, yüz dismorfizmi, kardiyak anomali ve ektopik böbrek nedeniyle genetik polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde kısa boyun, hipertelorizm, pitozis,
retromikrognati ve düşük yerleşimli kulaklar mevcuttu. Ekokardiyografide pulmoner stenoz ve asimetrik septal hipertrofi saptandı. Rasopati panelinde *LZTR1* geninin 4. ekzonunda c.355T>C (p.Tyr119His) heterozigot olarak saptanan ve ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılan varyant bulundu. *LZTR1* geni, 22q11.21 bölgesinde yer alan ve BTB-Kelch süper ailesine ait bir protein kodlayan tümör baskılayıcı bir gendir. Yapısal olarak, proteinin RAF1/SHOC2/PPP1CB kompleksi ile etkileşimli olduğu ve bu sayede RAS/MAPK sinyal yolunun düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Noonan sendromuna yol açan otozomal dominant *LZTR1* varyantlarının neredeyse tamamı, proteinin Kelch 4 veya Kelch 5 domainleri içinde yer alan missense değişikliklerdir. Buna karşılık, Kelch domainleri dışında görülen varyantlar çoğunlukla bialelik olup otozomal resesif kalıtım paterninde izlenmektedir ve gen boyunca dağılmış nonsense, frameshift veya splicing tipinde olabilir. *LZTR1* ilişkili olgularda sıklıkla klasik Noonan fenotipi görülür. Kardiyak tutulum değişkenlik göstermekle birlikte, özellikle hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner kapak darlığı ve atriyal septal defekt sık bildirilen bulgulardır. Literatürde bialelik *LZTR1* varyantı taşıyan bireylerde hipertrofik kardiyomiyopati oranının %70'e kadar ulaştığı bildirilmiştir. Bu nedenle *LZTR1* varyantı taşıyan hastalarda erken ve düzenli kardiyak takip klinik yönetimin temel unsurlarından birini oluşturur.

Olgu 3: On altı yaşında erkek hasta dismorfik yüz bulguları, kardiyak anomali ve zihinsel yetersizlik ile takip edilmekteydi. Fizik muayenesinde hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralıklar ve pektus ekskavatum mevcuttu. Ekokardiyografide mitral kapak prolapsusu saptandı. Genetik analizde *KRAS* geninin 5. ekzonunda c.458A>G (p.Asp153Gly) varyantı heterozigot olarak saptandı.Varyant ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırılmaktaydı. *KRAS,* küçük GTPazlar süper ailesinin bir üyesidir ve 12p12.1 lokusunda yer alır. Hemen hemen tüm hücre tiplerinde en yaygın eksprese edilen RAS izoformu olarak tanımlanır. *KRAS* mutasyonları, Noonan sendromu olgularının <%5'inde, kardiyofasyokütanöz sendrom olgularının ise yaklaşık %2'sinde** saptanmaktadır. *KRAS* ilişkili Noonan fenotipinde tipik yüz dismorfizmi ile birlikte hafif-orta düzeyde zihinsel yetersizlik, hidrosefali, intrakraniyal vasküler anomaliler, Dandy–Walker malformasyonu ve kraniyosinositoz gibi santral sinir sistemi bulguları daha belirgin olabilir. *KRAS* varyantı taşıyan hastalarda nörogelişimsel sürecin yakından izlenmesi önemlidir.

Olgu 4: Yedi yaşında kız hasta kısa boy, yüz dismorfizmi ve kardiyak anomali nedeniyle değerlendirildi. Muayenede hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralıklar ve pektus ekskavatum gözlendi. Ekokardiyografide nonkompaksiyon kardiyomiyopati saptandı. RASopati panelinde SOS1 geninin 6. ekzonunda ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılan c.755T>C (p.Ile252Thr) varyantı heterozigot olarak saptandı. Varyant maternal kalıtım gösterdi. *SOS1* geni 2p22.1 lokusunda yer almakta olup, RAS'ı GDP bağlı inaktif formdan GTP bağlı aktif forma dönüştüren bir guaninnükleotid değişim faktörünü (GEF) kodlar. Böylece RAS–MAPK yolunu doğrudan aktive eden anahtar düzenleyici proteinlerden biridir. SOS1 mutasyonları, Noonan sendromu olgularının yaklaşık %4'ünden sorumludur. *SOS1* ilişkili Noonan fenotipinde ektodermal bulgular ve makrosefali daha sık görülür. Buna karşılık boy kısalığı diğer RASopatiler kadar belirgin olmayabilir. Kardiyak tutulum değişkenlik göstermekle birlikte pulmoner kapak anomalileri ve septal defektler izlenebilir.

Olgu 5: On bir yaşında erkek hasta boy kısalığı, yüz dismorfizmi ve café-au-lait makülleri nedeniyle değerlendirildi. Fizik muayenesinde aşağı eğimli palpebral aralıklar ve pitozis dikkati çekti. Ekokardiyografisi normaldi. RASopati panelinde *RIT1* geninin 4. ekzonunda c.224A>T (p.Asp75Val) varyantı heterozigot olarak gösterildi. Bu varyant ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmaktaydı.

RIT1, RAS protein ailesine ait küçük GTP bağlayıcı bir proteini kodlar ve hücresel proliferasyon ile farklılaşmanın düzenlendiği RAS–MAPK sinyal yolunda rol alır. RIT1 varyantları otozomal dominant özellik gösterir ve Noonan sendromu fenotipi ile ilişkilidir. *RIT1* mutasyonuna sahip bireylerde boy kısalığı ve zihinsel gerilik daha seyrek olmakla birlikte hipertrofik kardiyomiyopati gelişme riski daha yüksektir.

Sonuç olarak, RASopatiler klinik ve genetik açıdan belirgin heterojenite gösteren kompleks bir hastalık/sindrom grubudur. Fenotipik olarak birbirine benzeyen bulgular nedeniyle yalnızca klinik değerlendirme ile ayırıcı tanı yapmak çoğu zaman güçtür. Son yıllarda yeni genlerin tanımlanması, hem genetik hem de fenotipik spektrumun genişlemesine olanak sağlamıştır. Bu doğrultuda moleküler tanı testlerinin kullanımı, doğru genetik tanının konulması, uygun genetik danışmanlık verilmesi, prognozun değerlendirilmesi ve tedavi/izlem stratejilerinin bireyselleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

SÖZLÜ BİLDİRİLER

7 KASIM 2025, CUMA

15:00-15:30 Sözlü Bildiri Oturumu-1

Oturum Başkanları: **Esra Kılıç, Banu Nur**

SS1

FENOTİPTEN GENOTİPE: TÜM EKZOM SEKANSLAMA VERİLERİNİN YENİDEN ANALİZİ İLE TANI ORANININ ARTIRILMASI – 11 YENİ TANILI OLGU

Nuray ÖZTÜRK, **Gökcen KARAMIK**

SS2

GELİŞİMSEL GERİLİĞİN GENETİK TANISINDA YENİ VE HIZLI BİYOİNFORMATİK YÖNTEM: 1966 GENLİK PANELİN TANISAL VERİMLİLİĞİ

Mehlika Meryem SARI, Nilay Kan MENKÜ, Kazım SEÇGEN, Tuba ÇELEN YOLDAŞ, Ebru ARHAN, Leyla TÜMER, Fatih Süheyl EZGÜ

SS3

810 HASTADA KLİNİK EKZOM DİZİLEME, TÜM EKZOM DİZİLEME VE KOPYA SAYISI VARYASYONU ANALİZLERİNİN SONUÇLARI

Güldeniz ÖNER, Gizem NACAK, Gökçen KARAMIK, Nuray ÖZTÜRK, Öznur Yılmaz BAYER, Banu NUR, Mert COŞKUN, Duygu Gamze ARACI, Feyza Altuntaş YALABIK, Alp PEKER, Ali DURU, Aslı TOYLU, Sezin Yakut UZUNER, Ayşe Esra MANGUOĞLU, Sibel BERKER KARAÜZÜM, Özden ALTIOK CLARK, Ercan MIHÇI

SS4

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIMINDA MAJÖR KONJENİTAL ANOMALİLER: GENETİK TANI ALGORİTMASI VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KATKISI

Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Arzu AY, Yasemin Ezgi KÖSTEKÇİ, Ferhan DEMİRTAŞ, Doğan KAYMAZ, Emel OKULU, Ömer ERDEVE, Begüm ATASAY, Hatice MUTLU

SS5

JOUBERT SENDROMLU OLGULARDA MOLEKÜLER ETİYOLOJİ: 19 HASTALIK SERİ VE 5 YENİ VARYANT

Zehra Burcu YILMAZ, Tahir ATİK, Durdugül AYYILDIZ EMECEN, Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU, Türkan TURKUT TAN, Yusuf Can DOĞAN, Muhsin Özgür ÇOĞULU, Esra IŞIK

SS6

BARDET-BİEDL SENDROMU'NA KLİNİK VE MOLEKÜLER BAKIŞ: 22 PEDİATRİK OLGUYLA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı GENÇ, Özge AĞLAMIŞ ŞENEL, Büşranur ÇAVDARLI, Gönül BÜYÜKYILMAZ, Esra KILIÇ

7 KASIM 2025, CUMA

17:30-19:00 Sözlü Bildiri Oturumu-2

Oturum Başkanları: **Semra Gürsoy, Sezin Yakut Uzuner**

SS7
NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALARDA KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİĞİ İLE BİRLİKTE ÇALIŞILAN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİNİN TANI BAŞARISI
Fayize MADEN BEDEL, Gökhan ÇİNİCİ, Hasan KAHVECİ

SS8
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE MİKROARRAY YAPILAN HASTALARIN ANALİZ SONUÇLARIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ
Gizem NACAK, Güldeniz ÖNER, Gökcen KARAMIK, Nuray ÖZTÜRK, Öznur YILMAZ BAYER, Banu NUR, Mert COŞKUN, Duygu Gamze ARACI, Feyza ALTUNBAŞ YALABIK, Alp PEKER, Ali DURU, Aslı TOYLU, Sezin YAKUT UZUNER, Ayşe Esra MANGUOĞLU, Sibel Berker KARAÜZÜM, Özden ALTIOK CLARK, Ercan MIHÇI

SS9
CRISPONI/SOĞUKLA TETİKLENEN TERLEME SENDROMU-1'İN KLİNİK VE MOLEKÜLER SPEKTRUMU: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Hilal ONUR, Nilay GÜNEŞ, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Beyhan TÜYSÜZ

SS10
GELİŞİMSEL GERİLİKLE BAŞVURAN 49 OLGUDA SAPTANAN PATOJENİK KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Öznur YILMAZ BAYER, Selin İNCE AÇICI

SS11
NONSENDROMİK GELİŞME GERİLİĞİ VE ZİHİNSEL YETERSİZLİKTE MİKRODİZİN ANALİZİNİN TANISAL VERİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Nazlı Büşra AÇIKGÖZ, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE

SS12
MOLEKULER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE Dİ-GEORGE SENDROMU TANILI HASTALARIN FENOTİP VE GENOTİP İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Shahana ALİZADA, Ayşegül YILMAZ, Ömer Salih AKAR, İrfan Oğuz ŞAHİN, Alişan YILDIRAN

SS13
DOWN SENDROMU TANILI ÇOCUKLARDA YAŞ VE CİNSİYETE ÖZGÜ SERUM KREATİNİN REFERANS EĞRİLERİNİN MODELLENMESİ
Kutlay GÜR, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Buşra KASAP, Esra KARABAĞ YILMAZ, Seha Kamil SAYGILI, Ayşe AĞBAŞ, Nur CANPOLAT, Nilay GÜNEŞ, Beyhan TÜYSÜZ

SS14
17Q12 REKÜRREN DELESYON SENDROMUNDA KLİNİK SPEKTRUM VE TANISAL YAKLAŞIM
Hacer Ukba ALTUNDAĞ, Engin ALTUNDAĞ, Ayşegül YILMAZ, Miğraci TOSUN

SS15
RETT SENDROMLU ÇOCUKLARIN BAKIMVERENLERİNDE SİMÜLASYON TABANLI PEDİATRİK TEMEL YAŞAM DESTEĞİ EĞİTİMİNİN PERFORMANSA ETKİSİ
Şeymanur KOÇYİĞİT, Gülşah Şebnem ÖZKÖSE İYİGEL, Özden Hatırnaz NG, Yasemin ALANAY, Feray GÜVEN, Özlem Akgün DOĞAN

SS16
NOVEL IQSEC2 VARYANTLARI İLE GENİŞLEYEN FENOTİPİK YELPAZE: ÜÇ AİLEDEN BEŞ OLGUNUN İNCELENMESİ
Merve SOĞUKPINAR, Çisem ÇINAR

Oturum Başkanları: **Pelin Özlem Şimşek Kiper, Hatice Mutlu**

SS17
WİLLİAMS SENDROMU: 10 TÜRK HASTADA FENOTİPİK BULGULAR
Evrim EFE, Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK, Fikriye İrem AKBOLAT SAKAR, Şirin Sedef BAŞ, Kadir IŞIK, Huriye Nursel ELÇİOĞLU

SS18
TARGETED GENETİC TESTİNG UNCOVERS A NOVEL LRP4 VARİANT İN CENANİ–LENZ SYNDACTYLY SYNDROME
Gamze MUTLUCAN KÖSEOĞLU, Esra KILIÇ

SS19
SOTOS VE MALAN SENDROMLU OLGULARDA MOLEKÜLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA
Ceren YILMAZ UZMAN, Semra GÜRSOY, Filiz HAZAN, Durdugül AYYILDIZ EMECEN, Aslıhan SANRI, Tahir ATİK, Esra IŞIK, Türkan TURKUT TAN, Yusuf Can DOĞAN, Yasemin ALANAY, Özlem AKGÜN DOĞAN, Nursel ELÇİOĞLU, İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR, Suzan SÜNCAK, Hatice Yelda YALÇIN, Akçahan AKALIN, Hayriye Nermin KEÇECİ, Nagehan BİLGEÇ, Hatice MUTLU, Arzu AY, Özgür BALASAR, Ebru TUNÇEZ, Burcu YETER, Yasemin KENDİR DEMİRKOL, Fayize MADEN BEDEL, Funda KÖKALİ, Özlem GİRAY BOZKAYA

SS20
TÜRKİYE'DE ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU ÇOCUKLARIN UZUNLAMASINA GELİŞİMSEL İZLEMİ: BİR VAKA SERİSİ
Funda AKPINAR, Gamze HAYRAN TURMUŞ, Pelin ÇELİK, Esra KILIÇ

SS21
TÜM EKZOM DİZİLEMEDE KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİĞİ ANALİZİNİN TANISAL VERİME KATKISI
Merve TANRISEVER TÜRK, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE

SS22
COLEC10 VE MASP1 GENLERİ İLİŞKİLİ 3MC SENDROMU VAKA SERİSİ
Duygu CETİNKAYA, Esra KILIÇ, Büşranur ÇAVDARLI, Emre KIRAT

SS23
NADİR GÖRÜLEN BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: PAPSS2 İLİŞKİLİ SPONDİLOEPİMETAFİZYAL DİSPLAZİ TANILI İKİ KARDEŞ OLGU SUNUMU
Mert COŞKUN, Özlem ÖZ

SS24
ÜÇ YENİ ALMS1 MUTASYONU: FARKLI KLİNİK BAŞVURULARLA OLGU SERİSİ
Serdar BOZLAK, Cüneyd YAVAŞ

SS25
PI3K-AKT-MTOR YOLAĞINDAKİ GENLERİN NEDEN OLDUĞU AŞIRI BÜYÜME DURUMLARINDA GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU: ÜÇER PTEN VE PIK3CA OLGULUK PEDİATRİK SERİ
İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR, Nurşah EKER, Funda KÖKALİ, Burcu YETER, Bilgen BİLGE GEÇKİNLİ, Nursel H ELÇİOĞLU

SS26
22Q11.2 BÖLGESİ İLE İLİŞKİLİ KLİNİK FENOTİPLER: DER(22)T(11;22), EMANUEL SENDROMU
Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK, Funda KÖKALİ, Şirin Sedef BAŞ, Huriye Nursel ELÇİOĞLU

SS27
PEDİATRİK İZOLE GELİŞİMSEL GERİLİK VE ZİHİNSEL YETERSİZLİK OLGULARINDA CNV SPEKTRUMU VE TANISAL KATKISI: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Aslıhan SANRI, Özlem SEZER

8 Kasım 2025, Cumartesi
15:00-15:30 Sözlü Bildiri Oturumu-3
Oturum Başkanları: **Tahir Atik, Nilay Güneş**

SS28
GEBELERDE SOLUK HAVASINDAN ELDE EDİLEN BİYOLOJİK MATERYALDE FETAL DNA TAYİNİ
Erkam DOLAPCI, Aslı TETİK VARDARLI, İsmet HORTU, Türkan TURKUT TAN, Selma Ferda DALAR, Cumhur GÜNDÜZ, Esra IŞIK, Su ÖZGÜR, Mustafa Nuri DENİZ, Asuman SARGIN, Tahir ATİK, Özgür ÇOĞULU

SS29
DNA2 İLİŞKİLİ ROTHMUND-THOMSON SENDROMLU BIR TÜRK HASTADA TANISIZ HACKATHON İLE TANI SERÜVENİNİN SONLANDIRILMASI
Beril AY, Özlem AKGÜN-DOĞAN, Fulya TAYLAN, Carlo MARCELIS, Saygın ABALI, Jiin Ying LIM, May Christine MALICDAN, **Esra ÖZTÜRK**, Helene CEDERROTH, Mikk CEDERROTH, Lorenzo BOTTO, Yasemin ALANAY

SS30
AKONDROPLAZİDE VOSORİTİD TEDAVİSİ: ACIBADEM DENEYİMİ
Saygın ABALI, Özlem AKGÜN-DOĞAN, Gülşah Şebnem ÖZKÖSE, Serap SEMİZ, Yasemin ALANAY

SS31
İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARINDA TÜM EKZOM DİZİLEMİNİN TANISAL VERİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Serap KETENCİ İŞLEK, Gizem ÜREL DEMİR, Adalet Elçin YILDIZ, Güney YILMAZ, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem KİPER ŞİMŞEK

SS32
COLE-CARPENTER SENDROMU 2 OLGUSUNDA SİNONİM SEC24D VARYANTININ ABERRAN SPLİCİNG ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN AYDINLATILMASI
Suzan SÜNCAK, Beyhan TÜYSÜZ, Ravza Nur YILDIRIM, Semra GÜRSOY, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Ayhan ABACI, Emre ÖZZEYBEK, Tuğçe BATUR, İnci YAPRAK, Evin İŞCAN, Özlem GİRAY BOZKAYA

SS33
Bildiri geri çekilmiştir.

SALON B

8 Kasım 2025, Cumartesi

16:30-18:00 Sözlü Bildiri Oturumu-4

Oturum Başkanları: **Gizem Ürel Demir, Ayşe Esra Manguoğlu**

SS10
GELİŞİMSEL GERİLİKLE BAŞVURAN 49 OLGUDA SAPTANAN PATOJENİK KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Öznur YILMAZ BAYER, Selin İNCE AÇICI

SS34
DEĞİŞKEN KLİNİK BULGULARLA SEYREDEN NADİR BİR HASTALIK: OGDEN SENDROMLU 3 OLGU
Nuray ÖZTÜRK, Uğur GÜMÜŞ, Abdullah İhsan GÜRLER

SS35
PRİMER MİKROSEFALİDE CDK4/CDK6 VARYANTLARI: HÜCRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI VE MİTOKONDRİ ARACILI APOPTOZ
Yusuf Can DOĞAN, Esra IŞIK, Mohammad Faraz ZAFEER, Güney BADEMCİ, Memoona RAMZAN, Türkan TURKUT TAN, Leshon PEART, Mehmet Mert TOPALOĞLU, Özgür ÇOĞULU, Nihal KARADAŞ, Deniz ÖZALP KIZILAY, Damla GÖKŞEN, Cenk ERASLAN, Tahir ATİK, Duygu DUMAN, Mustafa TEKİN

SS36
INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DİSORDER: OMIM VERİTABANINDA TANIMLI DOKUZ GENETİK HASTALIĞIN İNCELENMESİ
Hayriye Nermin KEÇECİ, Ayça Burcu KAHRAMAN

SS37
GREİG SEFALOPOLİSİNDAKTİLİ SENDROMU: KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULARLA ALTI YENİ HASTA
Ayşe Burcu DOĞAN ARI, Esra KILIÇ

SS38
ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE MOLEKÜLER ETİYOLOJİNİN AYDINLATILMASINDA TRİO-TABANLI EKZOM DİZİLEMENİN ROLÜ
Türkan TURKUT TAN, Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU, Yusuf Can DOĞAN, Zehra Burcu YILMAZ, Özlem ACAR, Güliz ÇIRPANLI, Erdem ŞİMŞEK, Sarenur GÖKBEN, Pınar GENÇPINAR, Hülya KAYILIOĞLU, Aycan ÜNALP, Muzaffer POLAT, Serap TEBER, Dilek ÇAVUŞOĞLU, Seda KANMAZ, Sanem KESKİN YILMAZ, Hasan TEKGÜL , Tahir ATİK , Özgür ÇOĞULU, Esra IŞIK

SS39
ÜÇ KARDEŞTE DYGGVE–MELCHİOR–CLAUSEN SENDROMU: DOWN SENDROMU VE HİRSCHSPRUNG HASTALIĞININ DUAL TANISI İLE BİRLİKTE NADİR BİR OLGU SERİSİ
Meryem HALİS, Mehmet KOCABEY, Fatma Ceren SARIOĞLU, Suzan SÜNCAK, Merve BİLEN, Nur ARSLAN, Semra GÜRSOY, Handan Güleryüz UÇAR, Ayfer ÜLGENALP, Özlem GİRAY BOZKAYA

SS40
COFFIN-SIRIS SENDROMLU DÖRT OLGUNUN KLİNİK VE GENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ (İLK SONUÇLAR)
Abdulkerim KOLKIRAN, Ahmet KABLAN, Tuğba DAŞAR

SS41
PPP2R3C İLİŞKİLİ MİYOEKTODERMAL GONADAL DİSGENEZİ SENDROMU: FARKLI KARYOTİPLERDEKİ FENOTİPİK SPEKTRUM
Salih TÜRK, Nilay GÜNEŞ, Hilal ONUR, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Beyhan TÜYSÜZ

SS42
HEREDİTER MULTİPLE OSTEOKONDROM TANILI HASTALARDA DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANATOMİK GÖSTERGELER İLE KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: HEDGEHOG–GLI1 EKSENİNE DOKUNAN BİR GÖZLEM
Nilay KAN MENKÜ, Kazım SEÇGEN, Mehlika Meryem SARI, Hakan ATALAR, Fatih Süheyl EZGÜ

SS43
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GENETİK TANI SÜRECİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Şerife ÖZTÜRK YILMAZ, Coşkun ARMAĞAN, Semra GÜRSOY, Suzan SÜNCAK, Meryem HALİS, Funda ERDOĞAN, Nuray DUMAN, Özlem GİRAY BOZKAYA

SS44
MİTOKONDRİYAL HASTALIK ŞÜPHESİ OLAN 354 HASTADA 20 YENİ MİTOKONDRİYAL DNA VARYANTI
Filiz Başak ERGİN, Kübra ÇİLESİZ, Aslı İNCİ, İlyas OKUR, Leyla TÜMER, Fatih Süheyl EZGÜ

SALON C

16:30-18:00 Sözlü Bildiri Oturumu-4

Oturum Başkanları: **Özlem Akgün Doğan, Dilek Uludağ Alkaya**

SS45
ANOREKTAL MALFORMASYONUN GENETİK TEMELLERİ VE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ: 20 OLGULUK NADİR BİR KOHORTTAN KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULAR
Kazım SEÇGEN, Bensu Şule BÜLBÜL GÜVEN, Gökhan ARKAN, Esra GÜNEŞ, Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ, Nilay KAN MENKÜ, Mehlika Meryem SARI, Gülsüm KAYHAN, Fatih Süheyl EZGÜ, Yusuf Hakan ÇAVUŞOĞLU

SS46
OLİGODONTİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA GENETİK ETİYOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Damla YILDIZ, Gizem ÜREL DEMİR, Cansu ÖZŞİN ÖZLER, Meryem UZAMIŞ TEKÇİÇEK, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

SS47
MSUD OLGUSUNDA REANALİZ İLE BELİRLENEN İNTRONİK VARYANTIN MRNA DÜZEYİNDE ABERRAN SPLİCİNG'E YOL AÇTIĞININ GÖSTERİLMESİ
Durdugül AYYILDIZ EMECEN, Esra ER, Ceren YILMAZ UZMAN, Filiz HAZAN

SS48
ASPARTİLGLUKOZAMİNÜRİ: AGA GENİNDE İLK KEZ BİLDİRİLEN HOMOZİGOT DELESYON
Duygu Gamze ARACI, Tarık YILDIRIM

SS49
YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI KOAGÜLOPATİ PANELİNDE TESPİT EDİLEN NADİR KALITSAL PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARINDA GENETİK VARYANT DAĞILIMI
Mehmet Mert TOPALOĞLU, Muhsin Özgür ÇOĞULU, Esra IŞIK, Durdugül AYYILDIZ EMECEN, Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU, Türkan TURKUT TAN, Yusuf Can DOĞAN, Zehra Burcu YILMAZ, Tahir ATİK

SS50
WDR81 GENİNDE NOVEL BİR VARYANT İLE İLİŞKİLİ MİKROLİZENSEFALİDE OTOFAJİ PROTEİNLERİNİN EXPRESYONLARI
Hatice Yelda YALÇIN, Ufkay KARABAY, **Tayfun ÇİNLETİ**, Pelin TEKE KISA, Mehtap YÜKSEL EĞRİLMEZ, Akif AYAZ, Nihal AYDIN

SS51
BENZER KLİNİK ÖZELLİKLERLE ÇOCUK GENETİK POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 3 ULTRA-NADİR OLGUNUN SUNUMU
Esra USLUER, Aylin YÜKSEL ÜLKER

SS52
ŞANLIURFA'DA ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ HASTA PROFİLİ: BİR YILLIK DENEYİM
Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU

SS53
MARSHALL–STİCKLER FENOTİPİNİN RESESİF BİR MEKANİZMASI: YENİ BİR HOMOZİGOT COL11A1 VARYANTI
Kazım SEÇGEN, Hüseyin Baran ÖZDEMİR, Şengül ÖZDEK, Nilay KAN MENKÜ, Mehlika Meryem SARI, Fatih Süheyl EZGÜ, Hatice Tuba ATALAY

SS54
MİKROSEFALİ OLGULARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE GENETİK TANI: KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
Melike ATASEVEN KULALI, Sinem KOCAGİL, Dilek ÇAVUŞOĞLU

SS55
VARYANT SINIFLANDIRMADA DÖNÜŞÜM: CLİNGEN GÜNCELLEMELERİNİN ETKİSİ
Burcu YETER, Yasemin KENDİR DEMİRKOL

SS1

FENOTİPTEN GENOTİPE: TÜM EKZOM SEKANSLAMA VERİLERİNİN YENİDEN ANALİZİ İLE TANI ORANININ ARTIRILMASI – 11 YENİ TANILI OLGU

Nuray ÖZTÜRK[2], **Gökcen KARAMIK[1]**

[1]Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep, Türkiye
[2]Antalya Şehir Hastanesi, Antalya, Türkiye

Amaç: Tüm ekzom analizi (WES),yeni nesil dizileme tekniklerinin gelişmesiyle nadir genetik hastalıkların tanısında kullanılan etkili bir tanı testi olmuştur. Bununla birlikte literatürde entelektüel gerilik, konjenital malformasyon, metabolik hastalık gruplarında testin pozitif tanı verme oranları %25-40 arası değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda WES reanalizi ile tanısal verimliliği artırmayı, yeni tanı almış olgularımızın fenotip-genotip sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Kasım 2023-Ağustos 2025 tarihleri arasında Çocuk Genetik polikliniğine başvuran ve tanısı olmayan 30 olgunun klinik bulguları,fenotipik özellikleri kayıt edilerek, WES verilerinin reanalizi (Sophia DDM ve Franklin by Genoox genomik analiz platformunda) gerçekleştirildi. ACMG güncel kriterlerine dayalı varyant sınıflandırma algoritmaları kullanılarak klinik olarak anlamlı varyantlar değerlendirildi. 11 olguda bulunan fenotipik özellikler ve klinik bulgularla uyumlu anlamlı görülen varyantların sanger sekanslama ile doğrulaması yapıldı.

Bulgular: 1-16 yaş aralığında olan olguların %81'i erkekti, %54'ünde akrabalık öyküsü vardı. 11 olguda reanalizde klinik ilişkili varyantlar tespit edildi. Olgularda HACE1 (c.402+5G>A), DNASE1L3 (c.563G>C), UFSP2 (c.344T>A), GAA (c.-32-13T>G), CTSK (c.776A>G) genlerinde homozigot; FRMD5 (c.1052G>C), YY1 (c.1150G>A), PPM1D (c.1281G>A), ZBTB20 (c.1784A>G) genlerinde heterozigot; MAN2B1 (c.1358C>A, c.1486C>G), PLA2G6 (c.668C>T, c.932A>T) genlerinde bileşik heterozigot, IDS (c.281 G>A) geninde hemizigot olası patojenik, patojenik varyantlar görüldü. SPPRS (Spastik parapleji), SLE 16, DEE106 (epileptik ensefalopati), Pompe hastalığı, Piknodizostozis, NEDEMA, Gabriele-de Vries sendromu, Jansen- de Vries sendromu, Primrose sendromu, Alfa Mannosidoz, İnfantil Nöroaksonal Distrofi, Mukopolisakkoridoz (MPS) Tip 2 tanıları konuldu. Alfa mannosidoz tanısı alan olgunun iki kardeşi de sanger dizileme ile tanı almış oldu. Bir olguda hem MPS Tip 2 hem geç başlangıçlı Pompe hastalığı biraradaydı. Reanaliz sonrasında yeni tanı oranı çalışmamızda %36 olarak görüldü.

Sonuç: WES verilerinin 1-3 yıllık bir süre içinde yeniden analiz edilmesinin çalışmalarda genel olarak tanı verimini %10-15 kadar artırdığı görülmektedir. Güncel biyoinformatik araçların kullanılması, gen-hastalık ilişkilerinde elde edilen güncel bilgilerin dikkate alınması, fenotipik tanımların sistematik ve kapsamlı biçimde tekrar değerlendirilmesi tanı oranlarını artırmada ve tekrarlayan testlerin önüne geçerek maliyet etkinliği açısından da önemli hale gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: tüm ekzom sekanslama, reanaliz, nadir hastalık

SS2

GELİŞİMSEL GERİLİĞİN GENETİK TANISINDA YENİ VE HIZLI BİYOİNFORMATİK YÖNTEM: 1966 GENLİK PANELİN TANISAL VERİMLİLİĞİ

Mehlika Meryem SARI[1], Nilay Kan MENKÜ [2], Kazım SEÇGEN [2], Tuba ÇELEN YOLDAŞ[3], Ebru ARHAN [4], Leyla TÜMER [5], Fatih Süheyl EZGÜ [2]

[1]Gazi Üniversitesi Çocuk Genetik Bilimdalı , Ankara , Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Çocuk Genetik Bilimdalı , Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi Gelişimsel Pediatri Bilimdalı , Ankara, Türkiye
[4]Gazi Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilimdalı , Ankara, Türkiye
[5]Gazi Üniversitesi Çocuk Metabolizma Bilimdalı , Ankara, Türkiye

Amaç: Global gelişim geriliği/zihinsel yetersizliğin dünya genelinde tahmini prevalansı %1–3 olup, olguların yaklaşık yarısında etiyolojide genetik hastalıklar rol oynamaktadır. Klinik heterojenitenin olduğu ve belirli bir ön tanının olmadığı durumlarda tüm ekzom analizi (WES) ve kromozomal mikrodizin analizi ilk aşamada kullanılan yöntemlerdir. Bu çalışmada, gelişimsel geriliği olan hastalarda geniş gen paneli yaklaşımının tanı süresi ve tanısal verimliliği değerlendirildi.

Gereç-Yöntem: Çocuk genetik polikliniğimize global gelişim geriliği, izole dil/motor gecikme, otizm spektrum bozukluğu, özgül öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ön tanıları ile başvuran 160 hasta incelendi. Tüm ekzom analizi yapılan 90 hastada, 'Systems Medicine of Neurodevelopmental Disorders' (SysNDD) veritabanında tanımlı nörogelişimsel bozukluk ilişkili 1966 gen hızlı yöntemle analiz edildi. Bu yöntem ile ortalama 30 dakikada bir hastanın klinik bulguları ile uyumlu, olası patojenik/patojenik varyantlar belirlendi. Tanı alan hastaların cinsiyet, akrabalık öyküsü, büyüme parametreleri, dismorfik yüz bulguları, ek sistem bulguları, laboratuar parametreleri, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve moleküler analiz sonuçlarının değerlendirilmesi iki aylık bir süre içinde tamamlandı.

Bulgular: Doksan hastanın 55'inde (%61) patojenik/olası patojenik varyant saptandı. Olguların %41'inde global gelişim geriliği mevcuttu; cinsiyet dağılımı %41 kız, %59 erkekti. Akrabalık oranı %47 bulundu. Anormal büyüme parametreleri %69 hastada gözlendi. En az bir majör veya iki minör dismorfik bulgu %83 hastada vardı. En sık ek sistem bulgusu kas-iskelet sistemi anomalileriydi. Göz bulguları %38 hastada saptandı; en yaygını bilateral konjenital katarakt idi. İşitme kaybı %12 oranında, anormal nörolojik muayene bulguları %40 oranında görüldü ve bunların %73'ünün beyin MRG'si anormaldi. Kardiyak anomaliler hastaların %31'inde izlendi. Hastalıkların %80'i genetik, %18'i metabolik hastalıktı. Varyant tipleri %70 missens, %18 nonsense, %12'si delesyon/insersiyon şeklindeydi.

Sonuç: Ekzom verisi üzerinden 1966 genlik panel ile yapılan hızlı analiz, gelişimsel geriliğin genetik etiyolojisini kısa sürede ortaya koymaktadır. Çalışmamızda tanı oranı %61 olup, bu yaklaşım erken tanı, prognoz öngörüsü, genetik danışmanlık ve hedefe yönelik tedavi planlamasına önemli katkılar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Global gelişim geriliği, Tanı oranı, Gen panel analizi

810 HASTADA KLİNİK EKZOM DİZİLEME, TÜM EKZOM DİZİLEME VE KOPYA SAYISI VARYASYONU ANALİZLERİNİN SONUÇLARI

Güldeniz ÖNER[1], Gizem NACAK[1], Gökçen KARAMIK[1], Nuray ÖZTÜRK[1], Öznur Yılmaz BAYER[1], Banu NUR[1], Mert COŞKUN[2], Duygu Gamze ARACI[2], Feyza Altuntaş YALABIK[2], Alp PEKER[2], Ali DURU[2], Aslı TOYLU[2], Sezin Yakut UZUNER[3], Ayşe Esra MANGUOĞLU[3], Sibel BERKER KARAÜZÜM[3], Özden ALTIOK CLARK[2], Ercan MIHÇI[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Antalya, Türkiye
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbı Genetik, Antalya, Türkiye
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbı Biyoloji, Antalya, Türkiye

Amaç: Pediatrik dönemde genetik hastalıkların moleküler etiyolojisinin belirlenmesi, erken ve spesifik müdahaleye olanak tanımaktadır. Tanı ve aileye uygun genetik danışmanlık verilebilmesi için ekzom dizileme ve kopya sayısı varyasyon (CNV) analizlerinin kullanımı giderek artmaktadır. Çeşitli fenotipe sahip hastalarda bu tetkiklerin tanı veriminin ve saptanan varyantların özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2022-2025 yılları arasında henüz moleküler genetik tanısı olmayan 810 hastaya uygulanan klinik ekzom dizileme, tüm ekzom dizileme ve CNV analizlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada, periferik kandan elde edilen DNA örnekleri kullanıldı. Klinik ekzom analizleri; *Illumina NextSeq 2000* platformunda *Sophia Clinical Exome Solution v3.0* kiti kullanılarak, tüm ekzom analizleri ise *Twist Human Comprehensive Exome (Twist_HCExome_v2)* kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen verilerin biyoinformatik analizi *Sophia DDM* yazılımı aracılığıyla yürütüldü. Klinik ekzom analizlerinde ayrıca CNV analizi de yapıldı. Varyantların klinik anlamlandırılmasında *Franklin by QIAGEN, VarSome, ClinVar, dbSNP, gnomAD, HPO (Human Phenotype Ontology), ClinGen, OMIM, GenCC* ve *DECIPHER* gibi referans veri tabanları kullanıldı. Saptanan varyantlar *ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)* kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların fenotipik bulguları HPO terimlerine göre gruplara ayrıldı. Tüm hastalarda yapılan moleküler analizler sonucunda tanısal varyant oranı %40.8 (330/810), tüm ekzom analizlerinde %40,6 (26/64), klinik ekzom ve kopya sayısı analizlerinde %40,8 (304/746) olarak saptandı. CNV analiziyle 36 hastaya tanı konuldu (%4,8; 36/746). Hastaların yarısı nörolojik hastalıklar grubunda yer aldı. Bu grupta tanı oranı %36,2 (147/405) saptandı. Yaş, cinsiyet, hastanın anne ve babası arasındaki akrabalık durumu ile ailede benzer hastalık hikayesi bulgularının tanı oranı üzerine etkisi, ve saptanan varyantların özellikleri değerlendirildi.

Sonuç: Ayrıntılı klinik değerlendirme, klinik uyumlu varyantların raporlanması ve yorumlanması, ekzom analizlerinde literatürde %20-35 arasında bildirilen oranlarla karşılaştırıldığında yüksek tanı verimi elde edilmesini sağlamıştır. Bu çalışma; klinik ekzom dizileme, tüm ekzom dizileme ve kopya sayısı analizlerinin tanı başarısına ve saptanan tüm gen varyantlarının titizlikle değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Klinik ekzom dizileme, tüm ekzom dizileme, kopya sayısı varyasyonları, genetik tanı, çocuk genetic

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIMINDA MAJÖR KONJENİTAL ANOMALİLER: GENETİK TANI ALGORİTMASI VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KATKISI

Ece EKER[1], Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU [1], Arzu AY[1], Yasemin Ezgi KÖSTEKÇİ [2], Ferhan DEMİRTAŞ[2], Doğan KAYMAZ[2], Emel OKULU[2], Ömer ERDEVE[2], Begüm ATASAY[3], Hatice MUTLU[1]

[1]Çocuk Genetik Bilim Dalı , Ankara, Türkiye
[2]Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara , Türkiye

Amaç: Majör konjenital anomaliler, doğumdan itibaren ciddi fonksiyonel ve/veya kozmetik sorunlara yol açan, çoğunlukla cerrahi müdahale gerektiren yapısal malformasyonlardır. Canlı doğumların %2–3'ünde, ölü doğumların ise yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Bu olguların önemli bir kısmında genetik etyoloji rol oynamaktadır. Kromozomal dengesizlikler ve kopya sayısı varyantları (CNV), tanısal yaklaşımda ilk basamakta kritik öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve çocuk genetik birimine konsülte edilen olgularda genetik tanı basamaklarını değerlendirmek ve standart bir algoritma oluşturma sürecine katkı sağlamaktır.

Yöntem: Nisan 2022–Mayıs 2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde çocuk genetik konsültasyonu istenen 146 yenidoğan geriye dönük olarak incelendi. Klinik değerlendirme sonrası fenotipe göre karyotip, FISH, kromozomal mikroarray (CMA), tüm ekzom dizilemesi (WES) ve hedefe yönelik yeni nesil dizileme (NGS) testleri uygulandı. Elde edilen varyantlar ClinVar, DECIPHER ve gnomAD veri tabanları kullanılarak ACMG/AMP kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Olguların %45,9'u kız, %54,1'i erkekti. En sık majör anomali kardiyovasküler sistemde (%45,9) saptandı. Olguların %60,3'ünde iki veya daha fazla majör anomali birlikteydi. En sık birliktelikler; kardiyovasküler-genitoüriner (%9,6) ve kardiyovasküler-gastrointestinal (%8,9) anomalilerdi. Bu bulgular embriyolojik açıdan ortak gelişimsel yolakları düşündürse de genetik etyoloji çoğu olguda açıklanamadı. CMA uygulanan 77 olgunun 7'sinde (%9,1) patojenik CNV tespit edildi. CMA'sı negatif olan 26 olguda yapılan WES ile ek %15 tanı oranı sağlandı.

Sonuç: Çalışmamız, majör konjenital anomalili yenidoğanlarda CMA'nın ilk basamak test olarak önemini ve CMA negatif olgularda WES'in tanısal katkısını ortaya koymaktadır. Ayrıntılı fenotipik değerlendirme ile moleküler sitogenetik yöntemlerin ardışık ve entegre kullanımı; erken tanı, doğru genetik danışmanlık ve prognozun öngörülmesi açısından değer taşımaktadır. Elde edilen bulgular, majör konjenital anomalili yenidoğanlarda genetik tanı basamaklarının standartizasyonu için yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Majör konjenital anomaliler, Yenidoğan, kromozomal mikroarray (CMA), tüm ekzom dizilemesi (WES)

JOUBERT SENDROMLU OLGULARDA MOLEKÜLER ETİYOLOJİ: 19 HASTALIK SERİ VE 5 YENİ VARYANT

Zehra Burcu YILMAZ[1], Tahir ATİK[2], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[2], Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU[2], Türkan TURKUT TAN[2], Yusuf Can DOĞAN[2], Muhsin Özgür ÇOĞULU[2], Esra IŞIK[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İZMİR, Türkiye

Amaç: Joubert sendromu, siliopatiler grubunda yer alan ve primer olarak santral sinir sistemini etkileyen, bunun yanı sıra oküler, solunumsal, renal, hepatik ve iskelet sistemleri ile ilişkili bulgular gösterebilen bir nörogelişimsel bozukluktur. Manyetik rezonans görüntülemede saptanan 'molar diş belirtisi' tanı açısından patognomoniktir. Bu çalışmada Joubert Sendromu tanısı alan 19 hastanın moleküler ve klinik özellikleri ile fenotip genotip korelesyonu yapılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda Joubert Sendromu tanısı alan 19 hastanın moleküler ve klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Joubert Sendromu tanısı alan 19 hastanın 13'ü kadın, 6'sı erkekti. 19 hastanın, 17'sinde toplam 10 gende 16 farklı varyant bulundu (CC2D2A, B9D1, TCTN1, TMEM67, AHI1, INPP5E, KIF7, TMEM231, MKS1 ve CEP290). 2 olguda sendrom ile ilişkili genlerde varyant saptanmazken, 2 olguda saptanan heterozigot varyantların klinik tabloyu tek başına açıklamayacağı düşünüldü. On beş olguda varyantlar homozigot olarak tespit edildi. Toplamda belirlenen 16 farklı varyantın 10'u missens, 3'ü splice bölge varyantı ve 3'ü küçük insersiyon/delesyon varyantıydı. Bu 16 varyanttan 5'i daha önce literatürde bildirilmemişti. Tüm hastaların Mr görüntülemelerinde Joubert Sendromu'nun patognomik molar diş görünümü mevcuttu. Tüm hastaların ana yakınması nöromotor gelişme geriliği idi. Tüm hastalarda birden fazla sistem tutulumu mevcuttu.

Sonuç: Klinik olarak Joubert sendromu ön tanısı olan olgularda, bu çalışma, moleküler analizlerle moleküler etiyolojinin %78'lik bir başarıyla tespit edildiğini göstermiştir. Genetik heterojen bir hastalık grubu olan Joubert Sendromu'nda genotip-fenotip korelasyonun kurulabilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız Joubert sendromunun moleküler temellerinin anlaşılmasına 5 yeni varyant tespitiyle önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Olgu serisi, Joubert Sendromu, Yeni Nesil Dizileme

SS6

BARDET-BİEDL SENDROMU'NA KLİNİK VE MOLEKÜLER BAKIŞ: 22 PEDİATRİK OLGUYLA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı GENÇ[1], Özge AĞLAMIŞ ŞENEL[1], Büşranur ÇAVDARLI[2], Gönül BÜYÜKYILMAZ[3], Esra KILIÇ[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: Bardet-Biedl sendromu (BBS) primer siliyaların yapısı ve işlevinde görevli genlerdeki fonksiyon kaybına bağlı gelişen, otozomal resesif geçiş gösteren ve çoklu organ sistemlerini etkileyen siliyopati grubu bir hastalıktır. Sıklığı 1:100.000 ile daha kapalı toplumlarda 1:18.000 oranına kadar değişkenlik göstermektedir. Günümüzde BBS'den sorumlu 26 gen tanımlanmıştır. Hastalığın kardinal bulguları arasında erken başlangıçlı obezite, polidaktili, retinopati ve renal anomaliler yer alırken; hipogonadizm, mikropenis ve zihinsel yetersizlik de sık eşlik eden durumlardır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya merkezimiz çocuk genetik kliniğinde son 5 yıl içerisinde takip edilen 18 aileden 22 hasta dahil edildi. Olguların tanısı güncel literatürde tanımlanmış klinik özellikler temel alınarak konuldu ve yeni nesil dizileme yöntemleriyle moleküler olarak doğrulandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar üzerinden derlenerek geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 10,9 yıl (0–23) olarak saptandı. Olguların 14'ü erkek (%63,6) ve 8'i kadın (%36,4) olup, erkek/kadın oranı 1,75:1 idi. Hastalarımızın ebeveynlerinin tümünde akrabalık öyküsü mevcuttu. BBS tanılı üç hastamızın moleküler tanısı yapılamamış fakat klinik olarak BBS kriterlerini karşılayan kardeş öyküsü bulunmaktaydı. Hastalarımızda en sık görülen bulgular sırasıyla zihinsel yetersizlik (n=21, %95,4), polidaktili (n=19, %%86,3), retinopati (n=19, %%86,3), obezite (n=17, %77,2) ve renal anomali (n=14, %63,6) olarak saptandı. Yapılan moleküler analizlerde 22 hastada toplam 25 varyant saptandı; bunlar arasında en sık saptanan BBS7 varyantı (n=6) idi. BBS5 ve TTC8 genlerinde üçer; BBS1, BBS2, BBS4, BBS9, BBS10 ve MKKS genlerinde ikişer; ARL6 geninde ise bir varyant saptandı. İki aileden üç hastada farklı genlerde çift patojenik/muhtemel patojenik varyantlar bulundu.

Sonuç: Yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesiyle birlikte, BBS'den şüphelenilen olgularda moleküler tanının doğrulanması; komplikasyonların öngörülmesi, güncel ve gelecekte olası tedavilere erişimin sağlanmasının yanı sıra, ailelere en doğru genetik danışmanlığın verilmesi, taşıyıcılık ve tekrarlama risklerinin belirlenmesi ile prenatal ve preimplantasyon tanı olanaklarının sunulabilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bardet-Biedl Sendromu, Obezite, Siliyopati, Genotip-Fenotip Korelasyonu

SS7

NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALARDA KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİĞİ İLE BİRLİKTE ÇALIŞILAN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİNİN TANI BAŞARISI

Fayize MADEN BEDEL, Gökhan ÇİNİCİ, Hasan KAHVECİ

Erzurum Şehir Hastanesi, Erzurum, Türkiye

Amaç: Nörogelişimsel bozukluklar, beyin gelişiminde rol oynayan mekanizmalarda ortaya çıkan çeşitli bozukluklardan dolayı, bilişsel, duygusal ve motor gelişim basamaklarının zamanında tamamlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal Klavuzuna (DSM-5) göre yedi grupta sınıflandırılmıştır. Etyolojisinde genetik ve epigenetik birçok faktör rol oynamakta ancak yeni nesil teknolojilerle bile birlikte tanı koyma başarısı belirli bir seviyeyi geçememektedir. Biz de özellikle akraba evliliği sıklığının daha yüksek olduğu popülasyonda yeni nesil dizileme teknolojilerinin tanı koyma oranını araştırmayı hedefledik.

Materyal- Metod: Nörogelişimsel bozukluk ile Çocuk Genetik polikliniğinde takip edilen 134 hastanın dosyaları tarandı. Çalışmamıza dahil olabilecek, sitogenetik ve moleküler sitogenetik testleri normal saptanan 98 hastanın verileri kaydedildi. Hastaya ait numuneden DNA izolasyonu yapıldı. Oluşturulan kütüphane yeni nesil dizileme platformunda ortalama 70x-100x kapsama derinliği ≥90 olacak şekilde dizilendi. Hastalık oluşturucu olduğu Franklin, Varsome, HGMD Public® ve ClinVar'da bildirilen bütün varyantlar ile minör allel frekansı (MAF) gnomAD, ExAC, KGP, dbSNP veritabanlarına göre %1'den az olan varyantlar değerlendirilmiştir. Bunun yanında tespit edilen kopya sayısı değişiklikleri de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 98 hastadan 65'i erkek (%64,6), 33'ü (%35,4) kız idi. Bu hastalardan 66'sında motor gelişim gecikmesi saptandı (%67), 80 hastada da (%81) konuşma gecikmesi tespit edildi. Hastaların dosya taramasında 51 (%52) hastanın anne babası arasında akrabalık olduğu kaydedilmiştir. Yapılan kopya sayısı değişikliği analizi de içeren yeni nesil dizileme sonucunda ise, %65 hastada klinik uyumlu olabilecek varyant tespit edildi. Aile segregasyon çalışmaları yapıldı.

Sonuç: Nörogelişimsel bozukluk etyolojisini belirlemeye yönelik birinci basamak test olarak kromozomal mikroarray önerilse de son zamanlarda yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu teknoloji ile birlikte, farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, tanı koyma başarısı %40-45 arasında seyretmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %65'e ulaşsa da, uzun okuma yeni nesil dizileme, optik genom haritalama gibi testler ile tanı başarısı daha da artacaktır.

Anahtar Kelimeler: nörogelişim, yeni nesil dizileme, genetik etyoloji

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE MİKROARRAY YAPILAN HASTALARIN ANALİZ SONUÇLARIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Gizem NACAK, Güldeniz ÖNER, Gökcen KARAMIK, Nuray ÖZTÜRK, Öznur YILMAZ BAYER, Banu NUR, Mert COŞKUN, Duygu Gamze ARACI, Feyza ALTUNBAŞ YALABIK, Alp PEKER, Ali DURU, Aslı TOYLU, Sezin YAKUT UZUNER, Ayşe Esra MANGUOĞLU, Sibel Berker KARAÜZÜM, Özden ALTIOK CLARK, Ercan MIHÇI

Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye

Giriş: Bilişsel gerilik ve konjenital anomaliler, etiyolojik açıdan oldukça heterojen bir grup olup, genetik faktörler bu olguların önemli bir bölümünden sorumludur. Konvansiyonel sitogenetik yöntemler, yalnızca büyük kromozomal yeniden düzenlemeleri tespit edebildiğinden, küçük ölçekli genomik değişikliklerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, submikroskopik delesyon ve duplikasyonların belirlenmesinde yüksek çözünürlüklü moleküler yöntemler ön plana çıkmıştır. Mikroarray tabanlı kromozom analizleri (array CGH, SNP array gibi), özellikle fenotipik olarak karmaşık vakalarda tanısal değeri yüksek yöntemler olarak kullanılmaktadır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Genetik Polikliniğine Kasım 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında multiple konjenital anomali, büyüme gelişme geriliği ,nöromotor gelişme geriliği, otizm spektrum bozukluğu ile başvurmuş olan hastalara , Akdeniz Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde yapılmış olan 526 mikroarray testi incelendi. Hastalardan periferik kan örnekleri alınarak DNA eldesi k Lab-Aid 824s Blood DNA Extraction Kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Örneklere üretici firmanın (Illumina Infinium® HD Assay) önerdiği protokole uygun olarak SNP-Array basamakları uygulandı. NxClinical (v.6.0) analiz programı ile kopya sayısı varyasyonları tespit edildi. Varyant pozisyonları ile ilgili Human Genome Build 37 (GRCh37/hg19) referans alındı. Tespit edilen varyantlar, ISCN 2020 nomenklatürüne göre adlandırıldı. Saptanan CNV değişiklikleri , Decipher, Clingen, Franklin by Genoox gibi veri tabanları incelenerek ACGM patojenite sınıflamasına göre gruplandı. Klinik ilişkili olduğu kabul edilen patojenik ve olası patojenik varyantlar çalışmaya dahil edildi. >5MB değişiklikler delesyon ve duplikasyon olarak , <5MB değişiklikler ise mikrodelesyon ve mikroduplikasyon olarak adlandırıldı

Bulgular: 308 erkek 218 kadın hastada yapılan analizler sonucunda 103 hastada klinik ilişkili CNV değişikliği saptandı. Bu hastaların klinik özelliklerinde bakıldığında sık görülenler sırasıyla, nöromotor gelişme geriliği (n:76, %73,8), öğrenme güçlüğü/zihinsel yetersizlik (n:53,%51,5), büyüme geriliği (n:48 %50,5), hipotonisite (n:48, %46,6), genito-üriner sistem anormalliği (n:25, %24,3) olarak görüldü. CNV değişikliklerinin % 44,7'si mikrodelesyon, %16.5'i delesyon, %15,5'i tek gen hastalığı , %14,6'sı duplikasyon olarak sınıflandırıldı. 3 hastada dengesiz translokasyon, 5 hastada ikili kromozomal anomali (delesyon ve duplikasyon birlikteliği),1 hastada ise inversiyon saptandı. Mikrodelesyon sendromları arasında 15q11.2 mikrodelesyonu (n:7), 22q11.2 mikrodelesyonu (n:6), 16q11.2 mikrodelesyon sendromu (n:5) 17q11.2 mikrodelesyon sendromu (n:4), görece sık olan delesyonlardı. Tek gen hastalıklarından en sık *SHOX* delesyonu (n:3) görüldü.

Sonuç: Bu çalışma nöromotor gelişim geriliği, çoklu malformasyon varlığı, öğrenme güçlüğü etiyolojisini aydınlatmada mikroarray dizin analizinin tanısal önemi vurgulanmaktadır. OSB, metabolik hastalıklar gibi endikasyonlarda tanı koyma sıklığının diğer endikasyonlara kıyasla daha az sonuca ulaştığı görülmüştür. Her ne kadar yeni nesil dizileme yöntemleri tanı algoritmalarında ön sıraya geçse de doğru endikasyonlarla ve ön tanıyla istenmesi durumunda mikroarray analizlerinin tanısal önemi devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: mikroarray, CNV değişikliği, mikrodelesyon sendromları, pediatrik genetik

CRISPONI/SOĞUKLA TETİKLENEN TERLEME SENDROMU-1'İN KLİNİK VE MOLEKÜLER SPEKTRUMU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hilal ONUR, Nilay GÜNEŞ, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Beyhan TÜYSÜZ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Amaç: Soğukla tetiklenen terleme sendromu (CISS), soğukla tetiklenen terleme, kontraktürler, skolyoz gibi iskelet sistemi bulguları ve atipik yüzle seyreden nadir bir hastalıktır. İnfantil formu olan Crisponi sendromu (CS); hipertermi, yüz kontraksiyonları, beslenme güçlüğü ve solunum sıkıntısıyla karakterize olup, ölümcül seyredebilir. Yaşla birlikte beslenme sorunları ve hipertermi gerileyebilirken, çocuklukta anormal terleme, sıcak intoleransı ve skolyoz gelişir. CISS-1, *CRLF1* genindeki biallelik varyantlardan kaynaklanır. Bu çalışmada, CS/CISS-1 spektrumundaki olguların sunulmasıyla sendromun klinik tanımlanmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Beş aileden, klinik ve moleküler olarak CS/CISS-1 tanısı almış olan toplam yedi hastanın bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Ebeveynleri akraba olan yedi hastanın ortanca başvuru yaşı 6,2 (0,1-10,8) yıldı. İki hasta infantil dönemde ağlarken yüzde kasılma ve kamptodaktili, beş hasta çocukluk döneminde skolyoz sebebiyle refere edilmişti. İnfantil dönemdeki iki hastanın muayenesinde burun kökü basıklığı (2/2), antevert burun delikleri (2/2), yüzün alt yarısında güçsüzlük (2/2) ve dirsek kısıtlılığı (1/2) vardı. Çocukluk dönemindeki beş hastada geniş burun köprüsü ve antevert burun delikleri (5/5), yüksek damak (3/5), uzun filtrum (3/5), dirsek kısıtlılığı (3/5) ve kamptodaktili (2/5) mevcuttu. Bir hastada tüm ekzom dizileme, diğerlerinde *CRLF1* dizi analiziyle iki kardeşte c.829C>T (p.Arg277Ter), diğer iki kardeşte c.397+1G>A, farklı ailelerden üçer hastada c.713delC p.(Pro238ArgfsTer6) varyantları saptandı. Tüm varyantlar patojenikti; üç varyanttan ikisi Türk popülasyonunda bildirilmişti. Prenatal öyküsü değerlendirilebilen altı hastanın üçünde oligohidroamniyoz öyküsü mevcuttu. Tüm olguların infantil dönemleri sorgulandığında, altısında ciddi beslenme güçlüğü, beşinde yoğun bakım yatışı gerektiren solunum sıkıntısı, beşinde yüz kontraksiyonları mevcuttu. Bir hastada nöbet öyküsü vardı. Dört hastada entelektüel yetersizlik/gelişim geriliği, iki hastada kronik keratit gözlendi. İzlemde, çocukluk dönemine ulaşan altı hastanın tamamında skolyoz gelişirken, dört hastada 5-6 yaşlarında başlayan soğukla tetiklenen terleme saptandı.

Sonuç: Klinisyenlerin CS/CISS-1'in heterojen seyirli olduğunu, infantil ve çocukluk döneminde farklı klinik bulgularla prezente olabildiğini bilmeleri, hastalığın tanı ve takibi için önemlidir. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda ülkeye özgü varyantların bilinmesi moleküler tanıya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Soğuk ile tetiklenen terleme, Crisponi Sendromu, CRLF1

GELİŞİMSEL GERİLİKLE BAŞVURAN 49 OLGUDA SAPTANAN PATOJENİK KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öznur YILMAZ BAYER, Selin İNCE AÇICI

Bursa Şehir Hastanesi, Bursa, Türkiye

Amaç: Zihinsel yetersizlik, 18 yaş altındaki kişilerde entelektüel işlevlerin ve uyum becerilerinin -2 sd altında olmasıdır. Beş yaş altındaki çocuklarda "global gelişme geriliği" terimi kullanılır. Gelişimsel gerilik ve zihinsel yetersizlik etiyolojisinde genetik nedenler sık görülmektedir Gelişimsel gerilik, doğumsal anomalilerin tanısında mikroarray analizi %10-25 katkı sağlar. Mikroarray analizi ile kromozomal anöploidi, kromozomların yapısındaki büyük değişiklikler ve submikroskopik anormallikler belirlenebilir. Genomda bulunan nükleotidler farklı boyutlarda varyasyonlar göstermektedir ve 50 bazdan büyük değişiklikler CNV (kopya sayısı değişikliği) olarak adlandırılır. ACMG ve ClinGen tarafından 2020 yılında ortak bir bildiri ile CNV sınıflandırması belirlenmiştir. Çalışmamızda gelişimsel gerilikle başvuran olguların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koyarak nörogelişimsel bozuklukların tanısında önemli olan mikroarray analizi ile saptanan CNV'lerin sıklığını, tiplerini ve fenotipik karşılıklarını literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak-Eylül 2025 tarihleri arasında tek merkez çocuk genetik polikliniğine gelişimsel gerilik ile başvuran toplam 49 olgunun mikroarray analizlerinde saptanan patojenik CNV'ler retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri ile kromozom, mikroarray, segregasyon analizleri kaydedildi. Olguların gelişimsel alanları (bilişsel, kişisel-sosyal, dil, kaba ve ince motor becerileri) değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortanca yaşı 4,8 yaş (5ay-17,8 yaş), erkek/kız: 28/21 bulundu. Tamamında dil, bilişsel, motor, sosyal ve duygusal becerilerden en az birinde gelişme geriliği mevcuttu, 12 olguda zihinsel yetersizlik, 23 olguda global gelişme geriliği vardı. Olguların 5'inde 2 adet CNV olmak üzere, 42 delesyon (%77,7), 12 duplikasyon (% 22,2) toplam 54 CNV vardı. En sık 3 varyant: 22q11.2 delesyonu (n=4), 7q11.23 delesyonu (n=3), 16p11.2 delesyonu (n=3). Saptanan diğer delesyon CNV'ler; 4p16.3 (n=2), 5p15.33 (n=2), 9q34.3 (n=2), 15q11.2q13.1 (n=2), 17p11.2 (n=2), 1p36.33p36.23, 8q21.11q21.3, 11p11.2, 11p14.3p12, 12p12.3p12.1, 14q12, 15q13.2q13.3, 16p13.3, 17q12, 22q13.33. Duplikasyon CNV'ler; 22q11.21 (n=2), 2p25.3p23.2, 3q26.31q29, 9p24.3q21.12, 16p11.2, Xq25.

Sonuç: Gelişimsel gerilik olgularında mikroarray hala tanıda kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda kromozomal anomalilerle ilişkili olgular ortaya konmuş, klinik-genetik korelasyonlara dikkat çekilmiştir. Erken tanı ve genetik danışmanlık, hastaların prognozunun iyileştirilmesi ve ailelerin bilgilendirilmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Mikroarray, CNV, Gelişimsel gerilik

NONSENDROMİK GELİŞME GERİLİĞİ VE ZİHİNSEL YETERSİZLİKTE MİKRODİZİN ANALİZİNİN TANISAL VERİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nazlı Büşra AÇIKGÖZ, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik (GG/ZY), çocukluk çağında sık görülen nörogelişimsel bozukluklardır. Genomik kopya sayısı değişiklikleri (CNV), bu bozuklukların iyi tanımlanmış etiyolojik alt gruplarından birini oluşturmaktadır. Bölümümüzde daha önce 2013–2020 yılları arasında değerlendirilen 302 nonsendromik GG/ZY (NSGG/NSZY) hastasından oluşan bir kohortta mikrodizin analizinin tanısal verimi %10,9 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada, aynı kriterlerle 2020–2025 yılları arasında değerlendirilen yeni kohortun sonuçları sunulmakta ve önceki bulgularla karşılaştırılmaktadır.

Gereç-Yöntem: Temmuz 2020 – Temmuz 2025 arasında NSGG/NSZY tanısı ile mikrodizin analizi yapılan 111 hasta (38 kız, 73 erkek) retrospektif olarak incelendi. Klinik veriler (baş çevresi, gelişim alanlarındaki gecikme, nöbet, davranış sorunları) kaydedildi. Saptanan CNV'ler American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 25 hastada CNV saptandı; bunların 11'i nedensel kabul edildi. Tanısal verim % 9,9 olup, önceki çalışmada bildirilen oran (%10,9) ile benzer bulundu. Alt gruplar incelendiğinde, nonsendromik global gelişme geriliği grubunda tanısal verim %16,6 (n=5/30), NSZY grubunda %9 (n=4/44) ve izole konuşma gecikmesi grubunda %5,8 (n=2/34) idi. İzole motor gerilik bulunan üç olguda CNV saptanmadı. Mikrosefali (%12,6), makrosefali (%5,4) ve davranış sorunlarının (%57) tanısal verim üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi. Nöbet öyküsü olan hastalarda tanısal verim daha yüksek (%14) olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. En sık CNV saptanan kromozom bölgeleri 6, 16, 15 ve X kromozomu iken, nedensel CNV'lerin en sık gözlendiği kromozom 16 idi.

Sonuç: Mikrodizin analizi, nonsendromik GG/ZY olgularında tanı koymada değerli bir yöntem olmaya devam etmektedir. Yeni kohortta tanısal verimin önceki kohort ile benzer bulunması, literatürle de uyumluluk göstermektedir. NSGG ve NSZY olgularını kapsayan ile yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar, klinik önemi belirsiz değişikliklerin daha geniş örneklemli çalışmalar, klinik önemi belirsiz varyantların daha kesin şekilde yorumlanmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: zihinsel yetersizlik, gelişme geriliği, mikrodizin analizi, kopya sayısı değişiklikleri, nöbet

SS12

MOLEKULER KARYOTİPLEME YÖNTEMİ İLE Dİ-GEORGE SENDROMU TANILI HASTALARIN FENOTİP VE GENOTİP İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Shahana ALİZADA, Ayşegül YILMAZ, Ömer Salih AKAR, İrfan Oğuz ŞAHİN, Alişan YILDIRAN

19 Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

Amaç: Çalışmamızda Çocuk Genetik kliniğine başvuran ve FISH yöntemi ile Di-George Sendromu tanısı konulan hastaların genotip-fenotip ilişkisini array-CGH (moleküler karyotipleme) yöntemi ile değerlendirme amaçlanmıştır.

Hasta Ve Yöntem: Çalışmaya, Di-George Sendromu ön tanısı ile DiGeorge bölgesinde yer alan N25 ve TUPLE1 lokuslarını işaretleyen problar (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) kullanılarak FISH analizi yapılan ve en az bir probda delesyon saptanan 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru nedenleri, demografik verileri ve klinik bulguları açısından değerlendirildi. Genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi amacı ile array-CGH (v.2.0.6.0;Agilent Technologies, USA) yapılan 16 hastanın verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 9'u kız, 14'ü erkekti. Ortalama tanı yaşı 8,43±7,03 yıl (2ay-20 yaş) olarak saptandı. Hastaların en sık yönlendirilme nedeni %52,17 ile dismorfizm ve %43,4 ile konjenital kalp hastalığı olarak belirlendi. KKH saptanan hastalarda en sık (%50) konotrunkal kalp anomalisi saptandı. Hastalarda tanımlanmış dismorfik bulgular arasında en sık (%69,5) kulak şekil anomalileri belirlendi. Hastaların 5'i takip sürecinde eksitus oldu. Mortalite oranı %21,7 olarak saptandı. Moleküler karyotipleme yapılan 16 hastanın delesyon boyutlarına göre delesyon tipleri belirlendi. Hastaların 14'ünde (%87,5) LCR A-D bölgesini içeren 2,5-3 MB'lik delesyon, 2 hastada ise (%12,5) LCR A-B bölesini içeren 1,5 MB'lik delesyon saptandı. En sık (12/16) 2,5MB'lik delesyon saptandı. Yalnız 2 hastada klasik LCR A-D bölgesinden geniş delesyon saptandı ancak klinik bulgular açısından geniş delesyonu olan hastalarla klasik delesyonu olan hastalar arasında fark saptanmadı. 1,5MB delesyon saptanan 2 hastanın klinik bulguları daha hafif olup palatal bulgu ve gelişimsel gerilik saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda 22q11.2 delesyon Sendromlu olguların demografik verileri, klinik ve genotipik özellikleri karşılaştırılmıştır. Klinik bulgular arasında en sık dismorfik bulgular ve KKH saptanmıştır. 1,5MB'lik delesyonu olan olgularda klinik bulgular daha az olmakla birlikte klasik fenotipik bulgular arasında fark gözlenmemiştir. Elde edilen bulgular delesyon büyüklüğünün fenotipik çeşitliliği etkileyebileceğini desteklemektedir. Hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde genotip-fenotip çeşitlilik bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Digeorge Sendromu, Moleküler Karyotipleme, Fısh, Lcr A-D, Lcr A-B

SS13

DOWN SENDROMU TANILI ÇOCUKLARDA YAŞ VE CİNSİYETE ÖZGÜ SERUM KREATİNİN REFERANS EĞRİLERİNİN MODELLENMESİ

Kutlay GÜR[1], Dilek ULUDAĞ ALKAYA[1], Buşra KASAP[1], Esra KARABAĞ YILMAZ[2], Seha Kamil SAYGILI[2], Ayşe AĞBAŞ[2], Nur CANPOLAT[2], Nilay GÜNEŞ[1], Beyhan TÜYSÜZ[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Genetik BD, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Down sendromu (DS) tanılı bireylerde serum kreatinin düzeyleri düşük kas kütlesi gibi fenotipik farklılıklar nedeniyle sağlıklı popülasyondan sapmalar göstermektedir. DS'de büyümeye özgü antropometrik eğriler sıklıkla kullanılmasına karşın, literatürde bu popülasyonda sıklığının topluma göre yüksek olduğu bilinen renal anomalilere işaret edebilecek referans laboratuvar değerleri birkaç çalışma ile sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada, DS'li çocuklarda yaş ve cinsiyete göre serum kreatinin düzeylerinin modellenerek referans eğrilerinin oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Geniş bir pediatrik genetik kohortunda, 2015–2025 yılları arasında takip edilen 902 DS'li hastanın verileri geriye dönük incelendi. Çalışmaya yalnızca regüler veya translokasyon tipi DS tanısı olan, 0–18 yaş aralığında ve 2015 sonrası kinetik Jaffe yöntemi ile ölçülmüş serum kreatinin verisi bulunan hastalar dahil edildi. Mozaik DS, major üriner patoloji, ağır konjenital kalp hastalığı, malignite ve ağır nöromotor geriliği olan bireyler dışlandı. Serum kreatinin düzeyleri, yaş ve cinsiyete göre GAMLSS (*Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*) yöntemi ile modellendi.

Bulgular: DS kohortunun uzun dönem izleminden elde edilen kreatinin verileri ile DS'ye özgü serum kreatinin eğrileri oluşturuldu. Ortanca (50. persentil) ile alt ve üst sınırlar (2,5. ve 97,5. persentiller) belirlendi ve yaşa bağlı dağılımlar grafiklerle görselleştirildi.

Sonuç: Türkiye DS kohortuna özgü yaş ve cinsiyete göre kreatinin referans eğrileri ilk kez sunulmaktadır. Bu veriler, DS'li bireylerde böbrek fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesine katkı sağlayacak ve erken tanı ve klinik izlemde yol gösterici olacaktır.

Down sendromu, kreatinin, referans eğrisi, GAMLSS, persentiller

17Q12 REKÜRREN DELESYON SENDROMUNDA KLİNİK SPEKTRUM VE TANISAL YAKLAŞIM

Hacer Ukba ALTUNDAĞ[1], Engin ALTUNDAĞ[2], Ayşegül YILMAZ[3], Miğraci TOSUN[4]

[1]Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Samsun, Türkiye
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: 17q12 rekürren delesyon sendromu, 17. kromozomun uzun kolu q12 bölgesinde ~1,4 Mb'lik delesyon ile karakterize, değişken fenotipe sahip bir mikrodelesyon sendromudur. Klinik yelpazede sıklıkla renal ve üriner yapısal/fonksiyonel anomaliler, nörogelişimsel sorunlar ve gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti gibi endokrin bulgular görülür.

Bu çalışmada ikisi prenatal, üçü adölesan dönemde tanı almış beş olgunun klinik özelliklerini sunarak sendromun farklı dönemlerdeki tanısal ipuçlarını tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 17q12 rekürren delesyon sendromu tanısı almış beş olgu dahil edilmiştir. Prenatal olgularda invaziv örnekleme sonrası karyotip analizi ve mikroarray uygulanmıştır. Postnatal dönemde tanı alan olgulardan ikisinde yeni nesil dizileme temelli CNV analizi yapılmış, ardından mikroarray kullanılmıştır.Diğer postnatal olguda ise karyotipleme ve mikroarray analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Prenatal olgulardan ilkinde pelviektazi, bilateral UP darlık, perikardiyal efüzyon ve oligohidramnios; ikincisinde ise böbrek boyutlarında artış ve pelviektazi saptanmıştır. Adölesan olgulardan ilki hepatosplenomegali, kaşıntı, sarılık ve boy kısalığı ile; diğeri gelişimsel gerilik, sol böbrek agenezisi ve diyabet öyküsü ile, sonuncu ise polikistik böbrek ile başvurmuştur. Postnatal olgulardan ikisinde yeni nesil dizileme ile saptanan şüpheli CNV, mikroarray ile doğrulanmıştır. Diğer üç olguda ise tanı doğrudan mikroarray ile konmuştur.

Sonuç: Bu vaka serisi, 17q12 rekürren delesyon sendromunun prenatal dönemde sıklıkla renal anomaliler, postnatal dönemde ise hepatobilier bulgular, gelişimsel sorunlar ve metabolik komplikasyonlar gibi daha nadir özelliklerle ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bulgular, sendromun fenotipik spektrumunun oldukça geniş ve değişken olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamız, mikroarray analizinin prenatal tanıda prediktif, postnatal heterojen tablolar arasında ise ayırıcı tanıda belirleyici bir yöntem olduğunu ve sendromun tanısında vazgeçilmez bir araç olarak öne çıktığını göstermektedir. Ayrıca, yeni nesil dizileme temelli CNV analizlerinin mikrodelesyon sendromlarının tanısında mikroarray yöntemine tamamlayıcı katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: 17q12 mikrodelesyon sendromu, renal malformasyon, mikroarray, genetik danışma

SS15

RETT SENDROMLU ÇOCUKLARIN BAKIMVERENLERİNDE SİMÜLASYON TABANLI PEDİATRİK TEMEL YAŞAM DESTEĞİ EĞİTİMİNİN PERFORMANSA ETKİSİ

Şeymanur KOÇYİĞİT[1], Gülşah Şebnem ÖZKÖSE İYİGEL[1], Özden Hatırnaz NG[2], Yasemin ALANAY[2], Feray GÜVEN[2], Özlem Akgün DOĞAN[2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Rett sendromu, solunum yetmezliği ve ani kardiyak arrest riski yüksek, nadir görülen bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu acil durumların çoğu hastane dışında meydana gelmekte ve ilk müdahale edenler olarak bakım verenlerin sorumluluk almasını gerektirmektedir. Ancak birçok bakım veren, zarar verme korkusu ya da uygulamaları yanlış yapma endişesi nedeniyle müdahalede tereddüt etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Rett sendromlu çocukların bakım verenlerine yönelik simülasyon temelli Pediatrik Temel Yaşam Desteği (PTYD) eğitiminin etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Rett sendromlu çocukların birincil bakımından sorumlu ve Türkiye Rett Sendromlu Aileler Yardımlaşma ve Dayanışma Derneği'ne bağlı toplam on bakım veren, üniversite bünyesindeki bir simülasyon merkezinde düzenlenen yapılandırılmış simülasyona dayalı PTYD eğitim programına katılmıştır. Katılımcılara verilen teorik ve pratik eğitimler, uygulamalı olarak öğretilmiştir. Katılımcıların performansları, 2021 Avrupa Resüsitasyon Konseyi (ERC) PTYD kılavuzlarına göre hazırlanan simülasyon senaryolarıyla eğitim öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Yetkinlik, standartlaştırılmış bir kontrol listesi ile ölçülmüş; katılımcı görüşleri ise eğitim sonrası memnuniyet anketi ile toplanmıştır.

Bulgular: Eğitim öncesi değerlendirmeler düşük PTYD yeterliliğini ortaya koymuştur (ortalama puan: 15,9/100). Eğitim sonrasında performans belirgin şekilde artmıştır (ortalama puan: 79,3/100) ve tüm kritik PTYD basamaklarında gelişme gözlenmiştir. Anket sonuçları, yüksek düzeyde katılımcı memnuniyeti, artan özgüven ve acil durumlara müdahale etme konusunda hazırlıklı olma algısı göstermiştir.

Sonuç: Nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların ani ve yaşamı tehdit eden acil durum riskleri göz önüne alındığında, bakım verenlere PTYD eğitimi verilmesi hayati öneme sahiptir. Simülasyon temelli PTYD eğitimi, Rett sendromlu çocukların bakım verenlerini eğitmede etkili bir yöntem olarak öne çıkmış; hem pratik becerilerde hem de özgüvende anlamlı gelişmeler sağlamıştır. Bu çalışma, nadir hastalıklar bağlamında bakım veren eğitiminde, tıp fakültesi simülasyon merkezlerini kullanan Türkiye'deki ilk girişimdir ve halk sağlığı uygulamaları açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bu çalışma, üniversite tabanlı simülasyon merkezlerinin halk sağlığı eğitiminde de kullanılmasını öneren yenilikçi ve etkili bir toplum katılım modeli sunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Rett sendromu, nadir hastalıklar, pediatrik temel yaşam desteği, simülasyon temelli eğitim, bakım veren eğitimi

SS16

NOVEL IQSEC2 VARYANTLARI İLE GENİŞLEYEN FENOTİPİK YELPAZE: ÜÇ AİLEDEN BEŞ OLGUNUN İNCELENMESİ

Merve SOĞUKPINAR, Çisem ÇINAR

SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

Giriş-Amaç: Zihinsel yetersizlik (ZY), toplumda sık görülmektedir (yaklaşık 1:50) ve genetik etiyolojisi oldukça heterojendir. X kromozomuna bağlı ZY, genetik olarak iyi tanımlanmış olup sendromik ve non-sendromik formları vardır. Xp11.22 lokusunda yer alan *IQSEC2* genindeki (OMIM*300522) patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan ve X'e bağlı dominant kalıtım özelliği gösteren zihinsel gelişim bozukluğu tip 1 (OMIM#309530) de bunlardan biridir. Bu çalışmada; konuşma geriliği, nöbet, ZY, öğrenme güçlüğü gibi farklı kliniklerle başvuran ve patojenik *IQSEC2* varyantı saptanan, üç farklı aileden beş olgunun klinik ve genetik özelliklerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Panel veya ekzom analizi ile *IQSEC2* patojenik varyantı saptanan hastaların ve etkilenmiş aile bireylerinin klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri kayıtlardan retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olgu 1, 10,5 yaşında erkek hastanın ZY, nöromotor gelişme geriliği, serebral atrofi ve minör dismorfik bulguları mevcuttu. Anne ve kız kardeşi ise probanda göre daha hafif etkilenmişti; annede hafif ZY, unutkanlık ve kız kardeşinde öğrenme güçlüğü vardı. Tüm ekzom analizinde *IQSEC2* geninde c.3277+2_3277+3del hemizigot, novel, muhtemel patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizinde anne ve etkilenmiş olduğu düşünülen kız kardeşin de bu heterozigot varyanta sahip olduğu görüldü (Olgu 2-3). Olgu 4, 8,5 yaşında kız hastanın ekolali, konuşma bozukluğu, hafif ZY ve boy kısalığı vardı. Tüm ekzom analizinde *IQSEC2* geninde c.4400dup heterozigot, novel, muhtemel patojenik varyant saptandı. Olgu 5, 4,5 yaşında kız hastanın tekrarlayan febril nöbetleri ve konuşma geriliği vardı. Epilepsi panelinde *IQSEC2* geninde c.2710C>T heterozigot, daha önce patojenik olarak bildirilmiş varyant saptandı. Segregasyon analizinde anne ve babada bu varyantın olmadığı görüldü.

Sonuç: Patojenik *IQSEC2* varyantları, geniş bir fenotipik yelpazede klinik bulgulara yol açabilir. Genelde erkekler daha ağır etkilenmekle birlikte taşıyıcı kadınların ZY derecesi değişkendir. Sıklıkla non-sendromik ZY şeklinde ortaya çıksa da sendromik olan, nöbet geçiren, santral sinir sistemi yapısal anomalisi olan olgular da bildirilmiştir. Özellikle kadın hastalarda hafif etkilenmiş olanlar gözden kaçabileceği için aile içi bireyler ayrıntılı değerlendirilmeli ve genetik tarama yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Zihinsel yetersizlik, IQSEC2, X'e bağlı kalıtım, Ekzom analizi

SS17

WİLLİAMS SENDROMU: 10 TÜRK HASTADA FENOTİPİK BULGULAR

Evrim EFE, Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK, Fikriye İrem AKBOLAT SAKAR, Şirin Sedef BAŞ, Kadir IŞIK, Huriye Nursel ELÇİOĞLU

Marmara Üniversitesi Pendik EAH, Çocuk Genetik Bilim dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Williams Sendromu (WS, OMIM194050), gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik, belirgin yüz özellikleri, kardiyovasküler hastalık ve böbrek, endokrinolojik, oküler, işitsel ve bağ dokusu anomalileriyle karakterize multisistemik bir genetik hastalıktır. Genellikle ELN, CLIP2, GTF2I, GTF2IRD1 ve LIMK1 genlerini içeren 7q11.23'teki Williams-Beuren Sendromu Kritik Bölgesi'nde de novo bir mikrodelesyondan kaynaklanır. Bu çalışmada, dismorfik yüz özellikleri ve gelişimsel gecikmeyle başvuran 10 hastanın fenotipik özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Polikliniğimizde Williams Sendromu tanısıyla takip edilen 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Fenotipik özellikler hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 37,5 ay (70 gün ve 12 yıl) idi. İki hasta erkek, sekiz hasta kadındı. Tüm hastalarda geniş alın, periorbital dolgunluk, uzun filtrum, kalın dudaklar, geniş ağız ve gelişimsel gecikme gibi ortak dismorfik özellikler mevcuttu. Dokuz hastada kardiyovasküler hastalık, üç hastada hipotiroidizm, iki hastada nefrolitiyazis ve bir hastada hiperkalsemi vardı. En sık görülen kardiyak anomaliler supravalvüler aort stenozu (4/9) ve mitral kapak yetmezliği (4/9) idi. Tüm hastalarda tanı, floresan in situ hibridizasyon ile doğrulandı.

Sonuç: Komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortalite 25 ila 100 kat artmaktadır. Tipik yüz özelliklerinin farkında olmak, erken tanı ve tedavi için çok önemlidir. Mikrodizi analizi delesyonların boyutunu belirleyebilir. ELN geninin delesyonu, arteriyopati ve bağ dokusu anormalliklerinden sorumludur. Delesyonların klinik sonuçlarının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Williams sendromu, 7q11.23, ELN

SS18

TARGETED GENETİC TESTİNG UNCOVERS A NOVEL LRP4 VARİANT İN CENANİ–LENZ SYNDACTYLY SYNDROME

Gamze MUTLUCAN KÖSEOĞLU, Esra KILIÇ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Objective
Cenani-Lenz syndactyly syndrome (CLSS, OMIM 212780) is a rare autosomal recessive disorder characterized by syndactyly and oligodactyly of the digits, fusion of carpal and tarsal bones, and radioulnar synostosis. The syndrome was first described in 1967 by Dr. Cenani and Dr. Lenz in two brothers presenting with syndactyly of the hands and bilateral radioulnar synostosis. Craniofacial anomalies and renal malformations, including hypoplasia and agenesis, have also been reported in more than half of cases. The condition results from homozygous or compound heterozygous mutations in the LRP4 gene.

Case Reports
We identified a consanguineous family with four individuals affected by CLSS, comprising two brothers and their two maternal male cousins. All patients presented with bilateral complex syndactyly characterized by absence of distinct phalanges, reduction and disorganization of the metacarpals and cutaneous syndactyly of the toes. The 2-year-old proband had a horseshoe kidney, whereas his 6-year-old cousin presented with right renal agenesis. None of the patients exhibited growth and developmental delay, cardiac anomalies, or intellectual disability. Based on the clinical suspicion of CLSS, targeted next-generation sequencing of the LRP4 gene was performed. This analysis revealed a biallelic variant, c.3830G>T (NM_002334.3), resulting in the protein change p.Arg1277Leu, which has not been previously described.

Conclusion
CLSS is a rare congenital disorder affecting distal limb development, which may also be associated with renal malformations and dysmorphic features. In this report, we describe four affected individuals carrying a novel homozygous missense variant in the LRP4 gene, thereby broadening the clinical and genetic spectrum of CLSS and highlighting the pathogenic significance of this newly identified variant.

Keywords: Cenani-Lenz syndactyly syndrome, LRP4 gene, horseshoe kidney

SS19

SOTOS VE MALAN SENDROMLU OLGULARDA MOLEKÜLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER: TÜRKİYE'DEN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Ceren YILMAZ UZMAN[1], Semra GÜRSOY[2], Filiz HAZAN[3], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[1], Aslıhan SANRI[4], Tahir ATİK[5], Esra IŞIK[5], Türkan TURKUT TAN[5], Yusuf Can DOĞAN[5], Yasemin ALANAY[6], Özlem AKGÜN DOĞAN[6], Nursel ELÇİOĞLU[7], İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR[7], Suzan SÜNCAK[2], Hatice Yelda YALÇIN[8], Akçahan AKALIN[9], Hayriye Nermin KEÇECİ[10], Nagehan BİLGEÇ[11], Hatice MUTLU[12], Arzu AY[13], Özgür BALASAR[14], Ebru TUNÇEZ[14], Burcu YETER[15], Yasemin KENDİR DEMİRKOL[15], Fayize MADEN BEDEL[16], Funda KÖKALİ[17], Özlem GİRAY BOZKAYA[2]

[1]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye
[4]Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, Samsub, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, İzmir, Türkiye
[9]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye
[10]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, Konya, Türkiye
[11]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[12]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[13]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara , Türkiye
[14]Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Konya, Türkiye
[15]Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[16]Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, Erzurum, Türkiye
[17]Kocaeli Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Sotos sendromu (SS) ve Malan sendromu (MS) benzer fenotipik bulguların görüldüğü aşırı büyüme ile karakterize iki sendromdur. Etkilenen bireylerde prenatal ve postnatal dönemde bulgu veren aşırı büyüme, zihinsel yetersizlik, davranış bozuklukları, nörolojik bulgular ve organomegali görülebilir. Her iki sendrom da otozomal dominant olarak kalıtılmakta olup; SS'ye NSD1 geninde meydana gelen heterozigot varyantlar, parsiyel gen delesyonları ve kromozom 5q35 mikrodelesyonları neden olmaktadır. MS ise NFIX genindeki heterozigot varyantlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma, SS ve MS tanısıyla takip edilen 48 olgunun klinik bulgularını ve moleküler analiz sonuçlarını inceleyerek, sendromun Türk toplumundaki klinik ve moleküler profilini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: Türkiye'deki 14 farklı merkezden, SS ve MS tanısıyla izlenen 48 olgunun klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada değerlendirilen olguların 42'si SS, 6'sı ise MS tanısı ile takipli olup olguların 20'si kız, 28'i ise erkekti. Ortalama tanı yaşı 8 yaş 5 aydı. Tüm hastalarda karakteristik yüz görünümü ile birlikte olguların büyük çoğunluğunda gelişimsel gerilik ve/veya zihinsel yetersizlik saptandı (47/48). Postnatal aşırı büyüme 22/48 olguda saptandı. En sık eşlik eden diğer bulgular kardiyak anomaliler (25/48), epileptik nöbetler (12/48), kraniyal MRG değişiklikleri (26/48), iskelet sistemi bozuklukları (37/48), göz (22/48) ve diş anomalileri (9/48) idi. NSD1 35 patojenik/olası patojenik ve 3 belirsiz öneme sahip varyant olmak üzere 38 farklı varyant saptandı. Bu çalışmada bildirilen 23 varyant, daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Üç hastada kromozom 5q35 mikrodelesyonu (ikisi tüm geni, biri ise 14. ekzonu kapsayan) ve bir hastada 10–11. ekzonları içeren delesyon belirlendi. Beş hastada ise bir tanesi daha önce literatürde tanımlanmamış olan dört farklı NFIX varyantı ve bir olguda tüm geni kapsayan kromozom 19p13.13 delesyonu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmayla, Türk toplumunda SS ve MS'nin klinik ve moleküler özellikleriyle birlikte, 23 yeni varyant tanımlanmıştır. Bulgular, SS ve MS'nin genotip-fenotip spektrumunu genişletmekte olup, tanı ve hasta yönetimi konusunda ulusal stratejiler geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır

Anahtar Kelimeler: Sotos sendromu, Malan sendromu, NSD1, NFIX, makrosefali

SS20

TÜRKİYE'DE ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE 22Q11.2 DELESYON SENDROMLU ÇOCUKLARIN UZUNLAMASINA GELİŞİMSEL İZLEMİ: BİR VAKA SERİSİ

Funda AKPINAR[1], Gamze HAYRAN TURMUŞ[2], Pelin ÇELİK[2], Esra KILIÇ[3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: 22q11.2 delesyon sendromu; kardiyak anomaliler, immün yetmezlik, damak anomalileri ve nörogelişimsel zorluklarla seyreden heterojen bir sendromdur. Çocukluk döneminde dil ve bilişsel gelişim sorunları sık görülür. Uluslararası literatürde erken çocukluk dönemine ilişkin bazı uzunlamasına gelişimsel veriler mevcut olmakla birlikte, ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Yöntem: Bu vaka serisine, gelişimsel pediatri kliniğinde izlenen ve genetik olarak doğrulanmış 15 çocuk dahil edilmiştir. Demografik özellikler, ebeveyn eğitim ve yaş bilgileri, gelişimsel değerlendirmeler ve tekrarlayan Bayley Bebek ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimi Değerlendirme ölçeği bilişsel skorları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 15 çocuğun ilk başvuru yaşı ortalaması 14,1 ay (0,3- 46 ay) idi. Çocuklar ortalama 5,4 kez (2–9) gelişimsel pediatri kliniğinde değerlendirildi. Annelerin ortalama yaşı 31,6 yıl, babaların ortalama yaşı 32,6 yıl idi. Annelerin %71'i, babaların %43'ü lisans eğitimi almıştı. Hastaların ilk başvuru değerlendirmelerinde %53'ünde tüm alanlarda gelişimsel gecikme saptanırken, son gelişimsel değerlendirmelerinde %33'ünde dil ve bilişsel gelişimde gecikme saptandı.

Sonuç: Bu vaka serisi, 22q11.2 delesyon sendromlu çocuklarda dil ve bilişsel alanlarda erken dönemde güçlüklerin belirgin olduğunu, ancak erken destek hizmetleri ile gelişimleri desteklenmektedir. Bulgular, bireyler arası farklılıkların fazla olduğunu ve düzenli, erken çocukluk döneminde gelişimsel izlemin kritik önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 22q11 delesyon sendromu, erken çocukluk dönemi, gelişimsel durum

SS21

TÜM EKZOM DİZİLEMEDE KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİĞİ ANALİZİNİN TANISAL VERİME KATKISI

Merve TANRISEVER TÜRK, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Kopya sayısı değişiklikleri (CNV'ler), çeşitli kromozomal ve monogenik hastalıkların önemli bir bölümünün altında yatan patojenik mekanizmalardan biridir. CNV'lerin saptanmasında, kromozomal mikrodizin analizi günümüzde referans yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing; WES) analizleri sırasında, bazı hastalarda tek nükleotid varyantlarına (SNV) ek olarak klinik açıdan anlamlı CNV'ler de tespit edilmekte ve genetik tanıya katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde WES verilerinden CNV tabanlı olarak elde edilen sonuçların tanısal katkısı ve klinik uygulamadaki rolü değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bölümümüzde, Nisan 2024 - Eylül 2025 tarihleri arasında toplam 510 hastada Illumina NovaSeq 6000 ve MGI DNBSEQ-T7 yeni nesil dizileme platformları ile Agilent SureSelectXT Human All Exon V8 kiti kullanılarak WES ve CNV analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen varyantların değerlendirilmesinde American College of Medical Genetics (ACMG) 2015 kriterleri esas alınmıştır.

Bulgular: Bölümümüzde takip edilen 510 hastada gerçekleştirilen WES analizlerinde 19'u erkek ve 17'si kız olmak üzere toplam 36 hastada (%7,1) CNV saptandı. Bu CNV'lerin 30'u nedensel, 6'sı ise insidental olarak sınıflandırıldı. Nedensel gruptaki hastalara WES analizi; nörogelişimsel gerilik, yapısal anomaliler, iskelet displazisi, epilepsi ve dismorfik bulgular nedeniyle yapılmıştır.Bu grupta saptanan CNV'lerin 11'i (%36,6) ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik, 12'si (%40) patojenik ve 2'si (%6,7) klinik önemi belirsiz varyant olarak değerlendirildi. Ayrıca, 3 hastada (%10) multipl duplikasyon ve 2 hastada ise (%6,7) multipl delesyon tespit edildi. Nedensel CNV'lerin %56,7'sini monogenik etyoloji ile ilişkili intragenik delesyon ve duplikasyonlar, %43,3'ünü ise kromozomal kopya sayısı değişiklikleri oluşturuyordu. Bu CNV'lerin 19'u (%63,3) sağlıklı popülasyonda daha önce bildirilmemişti.

Sonuç: WES, nadir hastalıkların tanısında altta yatan genetik etiyolojinin aydınlatılmasında değerli bir yöntem olarak ortaya konmuştur. Ekzom dizilemesine CNV analizinin dahil edilmesi, tanısal verimi artırmakta ve tanısal süreci kısaltarak kaynakların daha etkin kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüm ekzom dizileme, Kopya sayısı değişikliği (CNV), Tanısal verim.

SS22

COLEC10 VE MASP1 GENLERİ İLİŞKİLİ 3MC SENDROMU VAKA SERİSİ

Duygu CETİNKAYA[1], Esra KILIÇ[2], Büşranur ÇAVDARLI[2], Emre KIRAT[3]

[1]Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye
[2]Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye
[3]Bursa Şehir Hastanesi, Bursa, Türkiye

Amaç: 3MC sendromu postnatal büyüme geriliği ve intellektüel yetersizlik, yarık damak/dudak, bleferofimozis, bleferopitozis, epikantus inversus, hipertelorizm,periumblikal depresyon, kaudal çıkıntının görüldüğü konjenital malformasyon sendromudur. Daha önce farklı hastalıklar olarak bilinen Michels, Carnevale, Malpuech, Mingarelli sendromlarının tek bir hastalığın değişken ekpresyonu olduğu gösterilerilmesiyle 2005 yılında 3MC sendromu olarak isimlendirilmiştir.

Yöntem: Kliniğimizde 5 yıldır takip edilen, beş farklı aileden yedi hastaya mikrodizin analizi, Next Generation Seqans (NGS), Sanger ve Klinik Ekzom Sekanslama ile moleküler analizleri yapılan 3MC sendromu vakalarının klinik ve moleküler bulguları sunulacaktır.

Bulgular: Dismorfik bulgular, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği nedeniyle başvuran 7 hastanın beşi kız ikisi erkekti, yaşları 13 ay ile 10 yaş arasında değişiyordu. Hastalarda kavisli kaşlar, epikantus inversus, blefarofimozis, blefaroptoz ve hipertelorizm mevcuttu. Biri hariç hepsinde yarık damak ve dudak vardı. İki hastada konjenital kalp hastalığı, 4 hastada caudal çıkıntı ve işitme kaybı bulunuyordu. Hastalardan ikisinde umblikal herni, dördünde periumblikal depresyon vardı. Beş hastanın boy kısalığı mevcuttu. Bir hastada ksifoid bölgede skin tag ve böbrek anomalisi vardı. Hastaların nöromotor gelişimleri geriydi. Hasta 1 için 3MC sendromu ön tanısı ile hedefe yönelik bir NGS paneli yapıldı.COLEC10 geninde c.239G>A varyantı homozigot olarak tespit edildi. Bu varyant hastanın kardeşinde ve akrabalık ilişkisi olmayan ancak yakın coğrafi bölgede yaşayan hasta 3 hasta 4 ve hasta 5'te de Sanger yöntemi homozigot bulundu. Hasta 6'nın klinik ekzom analizinde MASP1 geninde c.518del patojenik varyantı homozigot olarak tespit edildi. Hasta 7'nin mikrodizin analizinde MASP1 geninin 1 ve 2. ekzonlarını kapsayan 3q27.3 (187.277.023–187.292.593) konumunda 16 kilobazlık homozigot bir delesyon görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada yedi yeni 3MC sendromu vakası sunulmuştur. Bu vakalar daha önce bildirilen 3MC sendromu hastalarında kıyasla belirgin gelişim geriliklerinin olması vedaha önce mikrodelesyon ile bildirilen 3MC sendromu vakası bulunmadığı için önemlidir. Ayrıca tanısal dismorfik bulguları olan hastalarda farklı analiz yöntemlerinin tanıda faydalı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: 3MC Sendromu, COLEC10, MASP1

NADİR GÖRÜLEN BİR İSKELET DİSPLAZİSİ: PAPSS2 İLİŞKİLİ SPONDİLOEPİMETAFİZYAL DİSPLAZİ TANILI İKİ KARDEŞ OLGU SUNUMU

Mert COŞKUN[1], Özlem ÖZ[2]

[1]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye
[2]Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

Amaç: Spondiloepimetafizyal displazi (SEMD), omurganın ve uzun kemiklerin epifiz/metafiz bölgelerinin radyografik tutulumu ile karakterize, genetik heterojeniteye sahip iskelet anomalilerini kapsamaktadır. *PAPSS2* geninde fonksiyon kaybına neden olan varyantlar, otozomal resesif kalıtılan, belirgin omurga tutulumu ve hiperandrojenizm ile seyreden bir SEMD fenotipi ile ilişkilendirilmektedir. PAPSS2 enzimi tarafından sentezlenen 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat (PAPS) molekülünün eksikliği, kıkırdak ve kemik dokularında proteoglikan biyosentezinin bozulmasına ve adrenal bezlerde dehidroepiandrosteron (DHEA) sülfasyonunun azalması nedeniyle androjen üretiminin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda boy kısalığı ve ağır torakolomber skolyoz bulguları nedeniyle yapılan incelemelerde *PAPSS2* geninde patojenik varyant saptanan bir olgunun ve benzer fenotipik özelliklere sahip kardeşinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Olguya ait genomik DNA örneği kullanılarak, tüm ekzom dizileme (WES) analizi gerçekleştirilmiştir. Saptanan varyantlar dbSNP, ClinVar, gnomAD, Franklin-Genoox ve Varsome bilgi sunucuları kullanılarak analiz edilmiştir. Varyant değerlendirmelerinde "American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015" ölçütleri kullanılmıştır.

Bulgular: Olguda *PAPSS2* (NM_001015880.2) geninin 3. ekzonunda c.337dup (p.Ala113GlyfsTer18) değişimi homozigot olarak saptanmıştır. Varyantın okuma çerçevesinde kayma (frameshift) yaratarak erken stop kodonu oluşturması nedeniyle protein sentezine engel olacağı öngörülmektedir. Bu değişim, ClinVar sunucusunda "patojenik" olarak sınıflandırılmıştır ve gnomAD veri tabanında 1 bireyde heterozigot konumda bildirilmiştir.

Sonuç: Olguda saptanan *PAPSS2* varyantının klinik bulgular ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Literatürde aynı nükleotid değişimi, SEMD bulguları görülen Türk kökenli az sayıda olguda bildirilmiştir. Bu durum, özellikle akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkemizde, iskelet displazili olguların ayırıcı tanısında *PAPSS2* gen varyantlarının araştırılmasının önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Spondiloepimetafizyal displazi, Sülfasyon, PAPSS2, Tüm ekzom dizileme

SS24

ÜÇ YENİ ALMS1 MUTASYONU: FARKLI KLİNİK BAŞVURULARLA OLGU SERİSİ

Serdar BOZLAK[1], Cüneyd YAVAŞ[2]

[1]Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Biruni üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ALMS1 geni, hücresel taşıma ve özellikle silya (cilia) işlevleriyle ilişkili karmaşık bir protein ailesinin üyesidir. Bu gende meydana gelen bozulmalar, nadir görülen kalıtsal bir hastalık olan Alström sendromunun temelini oluşturur. Alström sendromu çoklu organ ve sistemi etkileyen, ilerleyici ve multisistemik tutulumla seyreden bir tablodur. ALMS1'deki genetik değişiklikler hücrelerin temel işlevlerini bozarak genellikle bebeklik ya da erken çocukluk döneminde belirginleşir ve zaman içinde ilerler. Bu çalışmada, farklı klinik bulgularla tarafımıza yönlendirilen, bölümümüzde alström tanısı alan hastaların genetik analiz sonuçlarının ve klinik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2024 – Ağustos 2025 tarihleri arasında, Çocuk Genetik Hastalıkları birimine yönlendirilen ve klinik ekzom sekanslama yöntemi ile tanısı konulan 3 hastanın klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular
Olgu 1; 12 aylıkken nefes almada zorluk nedeniyle tetkik edilen ve dilate kardiyomiyopati saptanarak tarafımıza yönlendirilen kız hastada novel biallelik ALMS1:c.6868dup değişikliği saptandı.

Olgu 2 de ise 6 yaşında erkek hasta geçirilmiş myokardit sonrası saptanan uzun QT sendromu nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş olup biallellik ALMS1:c.5452C>T novel değişikliği saptandı.

Olgu 3, 14 yaşında obezite ve görme kaybı nedeniyle tarafımıza yönlendirilen çocuk endokrinoloji takibinde olan kız hastamızda da novel biallelik ALMS1:c.11965del varyantı saptandı. Sonuç ;Alström sendromu; görme ve işitme kaybı, kardiyomiyopati, uzun QT, metabolik bozukluklardan karaciğer fonksiyon bozukluklarına kadar geniş bir klinik yelpazede bulgular ortaya çıkarabilir. Bu çeşitlilik, hastalığın birçok sistemi tutmasından ve fenotipik ifadenin bireyler arasında değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, farklı sistemlere ait belirtilerle başvuran olgularda da ALMS1 sendromu akılda tutulmalı, multidispiliner yaklaşım ile detaylı genetik değerlendirme yapılmalıdır. Bu yaklaşım, erken tanı ve uygun tedavi planlaması ile yaşam kalitesinin arttırılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: ALSTRÖM, ALMS1, OBEZİTE

SS25

PI3K-AKT-MTOR YOLAĞINDAKİ GENLERİN NEDEN OLDUĞU AŞIRI BÜYÜME DURUMLARINDA GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU: ÜÇER PTEN VE PIK3CA OLGULUK PEDİATRİK SERİ

İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR[1], Nurşah EKER[1], Funda KÖKALİ[1], Burcu YETER[2], Bilgen BİLGE GEÇKİNLİ[1], Nursel H. ELÇİOĞLU[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[2]Ümraniye EAH, İstanbul, Türkiye

Amaç: PI3K-AKT-mTOR sinyal yolakları, hücre büyümesi, proliferasyonu ve apoptozun temel düzenleyicilerindendir. Bu yolakta yer alan PTEN varyantları, PTEN Hamartoma Tümör Sendromu (PHTS) altında yer alan Cowden sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ile ilişkilidir. Cowden sendromu, hamartomatöz lezyonlar, makrosefali, dermatolojik bulgular ve malignite predispozisyonu ile karakterizedir. PIK3CA varyantları ise PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) içinde yer alan CLOVES, MCAP, hemihipertrrofi ve lokalize kitle tablolarına neden olur. Bu çalışma, aynı sinyal yolaktaki farklı genetik değişikliklerin klinik çeşitliliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Aşırı büyüme veya makrosefali nedeniyle genetik değerlendirmeye alınan altı pediatrik hasta, klinik, radyolojik ve moleküler yönleriyle retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Üç olguda PIK3CA, üç olguda PTEN geninde patojenik veya olası patojenik varyantlar saptandı. PIK3CA olguları: Bir hasta hemihipertrofi, bir hasta lokalize subkutan kitle, bir hasta izole makrosefali ile başvurdu. PTEN olguları: Bir hasta makrosefali, bir hasta makrosefali+ entelektüel yetersizlik, bir hasta makrosefali + yumuşak doku kitlesi ile başvurdu. PTEN grubunda bir hastada (Cowden Sendromu), PIK3CA grubunda da bir hastada nörogelişimsel değerlendirmede gerilik saptandı. Aynı hastalarda kraniyal MR bulguları vardı. Akrabalık ve aile öyküsü hiçbir hastada yoktu.

Sonuç:Bu olgu serisi, PI3K-AKT-mTOR yolağında yer alan iki ana genin farklı etkilerini göstermektedir. PTEN kaybı, sinyalin negatif regülasyonunu ortadan kaldırarak diffüz hücre büyümesine (Cowden spektrumu), PIK3CA aktivasyonu ise mozaik dokularda sınırlı aşırı proliferasyona (PROS) yol açmaktadır. Benzer fenotipik özelliklere rağmen, PTEN olgularında sistemik riskler bulunurken, PIK3CA olgularında lokalize ve asimetrik büyüme ön plandadır. Literatürle uyumlu olarak bizim serimizde de Cowden ve PROS fenotipleri arasında kısmi örtüşme izlendi.
Çocukluk çağında aşırı büyüme ile başvuran olgularda PTEN ve PIK3CA genlerinin birlikte değerlendirilmesi, hem fenotipik spektrumun doğru tanımlanması hem de malignite riski açısından erken tanı için önemlidir. Cowden ve PROS sendromları, aynı yolaktaki farklı genetik değişikliklerin sistemik ve segmental etkilerini yansıtan birbirini tamamlayan modellerdir. Erken dönemde yapılan moleküler analiz, klinik izlemi ve olası hedefe yönelik tedavi için önemlidir.

SS26

22Q11.2 BÖLGESİ İLE İLİŞKİLİ KLİNİK FENOTİPLER: DER(22)T(11;22), EMANUEL SENDROMU

Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK[1], Funda KÖKALİ[2], Şirin Sedef BAŞ[2], Huriye Nursel ELÇİOĞLU[2]

[1]Marmara Üniversitesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Marmara Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: 22q11.2 bölgesindeki yeniden düzenlenmelerin, 22q11.2 mikrodelesyonu, 22q11.2 mikroduplikasyonu, kedi gözü sendromu, Emanuel sendromu (ES) olarak da adlandırılan supernumerary der(22)t(11;22) gibi birçok fenotip ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, ES'li beş hastayı sunulmuştur.

Yöntem: 2000 ile 2023 yılları arasında polikliniğimizde ES tanısı için takip edilen beş hastanın klinik ve genetik özellikleri analiz edildi.

Bulgular: Dört hasta kız, bir hasta erkekti; ortalama yaş 7,80 aydı. Tüm hastalarda gelişimsel gecikme, yüz dismorfisi, işitme sorunları ve çoklu konjenital anomaliler vardı. Dört hastada yarık damak vardı. Üç hastada kilo alımı yetersizdi. Üç hastada konjenital kalp anomalileri vardı, biri ameliyat edildi. İki hastada böbrek mikrotaşları, birinde bilateral böbrek hipoplazisi vardı. Dört hastada hafif genişlemiş lateral ventriküller görüldü. İki hastada anüs ön tarafta yer alıyordu, ikisinde gelişimsel kalça displazisi, birinde kriptorşidizm ve kasık fıtığı vardı. Tüm hastalarda marker kromozomlar mevcuttu. Marker kromozomun kaynağı iki hastada mikroarray, bir hastada FISH, bir hastada spektral karyotipleme ile tespit edildi. Aile çalışmaları beş t(11;22)(q23;qll) taşıyıcısı saptandı.

Sonuç: Mikroarray, multipl konjenital anomalileri ve gelişimsel gecikmesi olan hastalarda ilk araştırma olarak önerilse de, translokasyonları tespit etmek için kromozom analizi önemini korumaktadır. Aile taraması, doğru genetik danışmanlık için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Emanuel sendromu, marker kromozom, der(22)t(11;22)

SS27

PEDİATRİK İZOLE GELİŞİMSEL GERİLİK VE ZİHİNSEL YETERSİZLİK OLGULARINDA CNV SPEKTRUMU VE TANISAL KATKISI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslıhan SANRI[1], Özlem SEZER[2]

[1]Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Samsun, Türkiye
[2]Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: Gelişimsel gerilik (GG) ve zihinsel yetersizlik (ZİY) çocukluk çağında %1–3 oranında görülmekte olup, heterojen etiyolojiye sahiptir. Kopya sayısı değişiklikleri (copy number variation, CNV) önemli nedenlerden biridir. Kromozomal mikrodizi analizi (chromosomal microarray analysis, CMA), submikroskopik delesyon ve duplikasyonları gösterebilmesi nedeniyle ilk basamak genetik test olarak önerilmektedir. Ancak izole olgularda tanısal katkısı sınırlı kalabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, pediatrik izole gelişimsel gerilik ve zihinsel yetersizlik olgularında CNV spektrumunu belirlemek ve CMA'nın tanısal katkısını değerlendirmektir.

Yöntem: Ocak 2023 – Ocak 2025 arasında izole GG/ZİY tanısıyla CMA yapılan 0–18 yaş arası 285 çocuk retrospektif olarak değerlendirildi. CNV analizleri Affymetrix CytoScan Optima platformu ile gerçekleştirildi ve 2015 Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji kılavuzuna göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Olguların 115'i kız (%40,4) ve 170'i erkekti (%59,6); ortalama yaş 7,3 yıl idi. Toplam 61 hastada (%21,4) CNV saptanırken, bunların 37'sinde en az bir patojenik veya olası patojenik varyant belirlendi ve CMA'nın tanısal katkısı %13 olarak hesaplandı. CNV saptanan hastaların 53'ünde tek, 7'sinde iki ve 1'inde üç CNV bulundu. Böylece toplam 70 CNV tanımlandı. Bu varyantların 38'i (%54,3) patojenik, 4'ü (%5,7) olası patojenik ve 28'i (%40,0) belirsiz öneme sahip varyant (VUS) idi. Yapısal dağılımda 36 delesyon (%51,4) ve 34 duplikasyon (%48,6) saptandı. CNV boyutları 110 kb ile 12,2 Mb arasında değişmekteydi. En sık CNV saptanan kromozomlar X (n=11) ve 16 (n=11) olup, bunları 15. (n=7) ve 2. kromozomlar (n=7) izlemekteydi. CNV saptanan 61 hastanın 23'ünde (%37,7) fenotipler iyi tanımlanmış genomik sendromlarla uyumluydu. Bu olguların 6'sında 16. kromozomda CNV bulunmaktaydı.

Sonuç: İzole GG/ZİY olgularında CMA'nın tanısal katkısı %13 olup, literatürde bildirilen %10–15 aralığıyla uyumludur. X, 16 ve 15. kromozomlar bilinen "hot spot" bölgelerle uyumlu bulunmuştur. Özellikle 16. kromozomun hem sık etkilenmesi hem de sendrom ilişkili CNV'lere zemin oluşturması dikkat çekicidir. Ayrıca, 2. kromozomda beklenenden fazla CNV görülmesi bu bölgenin de klinik açıdan önem taşıyabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, ek fenotipi olmayan olgularda dahi CMA'nın değerli bir tanısal araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gelişimsel gerilik, Zihinsel yetersizlik, CNV, Kromozomal mikrodizi analizi

SS28

GEBELERDE SOLUK HAVASINDAN ELDE EDİLEN BİYOLOJİK MATERYALDE FETAL DNA TAYİNİ

Erkam DOLAPCI, Aslı TETİK VARDARLI, İsmet HORTU, Türkan TURKUT TAN, Selma Ferda DALAR, Cumhur GÜNDÜZ, Esra IŞIK, Su ÖZGÜR, Mustafa Nuri DENİZ, Asuman SARGIN, Tahir ATİK, Özgür ÇOĞULU

Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Son yıllarda prenatal tarama ve tanı testlerinde kaydedilen ilerlemeler, anne ile fetüs arasındaki biyolojik geçişlerin araştırılmasını ön plana çıkarmıştır. Maternal plazmada hücre dışı serbest fetal DNA'nın (cffDNA) gösterilmesi, non-invaziv prenatal testlerin (NIPT) gelişimine olanak sağlamıştır. cffDNA'nın amniyotik sıvı ve idrar gibi farklı vücut sıvılarında da saptanabilmesi, alternatif biyolojik örnekleme yöntemlerinin araştırılmasına zemin hazırlamıştır. Yoğunlaştırılmış soluk havası (EBC), çeşitli klinik alanlarda kullanılan non-invaziv bir yöntem olup, içerisinde DNA ve RNA gibi genetik materyallerin bulunabilmesi, bu yaklaşımın gebelikte de potansiyel bir tanı aracı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, gebelerin EBC örneklerinde fetal DNA varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, tek merkezli ve prospektif tasarımla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Ultrasonografide erkek fetüs taşıdığı belirlenen 30 gebe dahil edilmiştir. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, Amerikan Toraks Derneği kılavuzlarına uygun şekilde EBC örnekleri toplanmıştır. Örneklerden DNA izolasyonu yapılmış, kalite ve miktar kontrolleri sonrasında dijital damlacık PCR (dd-PCR) yöntemiyle SRY dizisi analizi gerçekleştirilmiştir. Erkek cinsiyet, SRY geninin dd-PCR ile saptanmasıyla doğrulanmıştır.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 30,1±6,1 yıl, ortalama gebelik haftası 37 olarak bulunmuştur. Örneklerden elde edilen DNA konsantrasyonu 3,3–34,1 ng/µl arasında değişmiş, ortalama 17 ng/µl olarak hesaplanmıştır. dd-PCR analizi sonucunda toplam 30 örneğin 11'inde (%36,6) SRY dizisi pozitif bulunmuştur. Tüm doğumlar sonrası bebeklerin erkek olduğu doğrulanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, EBC örneklerinde fetal DNA'nın varlığını ortaya koyarak, EBC'nin non-invaziv prenatal tanıda potansiyel bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Örneklerin üçte birinden fazlasında SRY geninin saptanmış olması, yöntemin uygulanabilirliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, duyarlılığın artırılması ve standardizasyonun sağlanabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: cffDNA, Yoğunlaştırılmış soluk havası, dd-PCR, SRY, Prenatal tanı

SS29

DNA2 İLİŞKİLİ ROTHMUND-THOMSON SENDROMLU BIR TÜRK HASTADA TANISIZ HACKATHON İLE TANI SERÜVENİNİN SONLANDIRILMASI

Beril AY[1], Özlem AKGÜN-DOĞAN[1], Fulya TAYLAN[2], Carlo MARCELIS[3], Saygın ABALI[4], Jiin Ying LIM[5], May Christine MALICDAN[6], **Esra ÖZTÜRK**[1], Helene CEDERROTH[7], Mikk CEDERROTH[7], Lorenzo BOTTO[8], Yasemin ALANAY[1]

[1]ACURARE / Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Karolinska Institutet, Stokholm, İsveç
[3]Radboud Üniversitesi, Nijmegen, Hollanda
[4]Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[5]KK Kadın ve Çocuk Hastanesi, Singapur, Singapur
[6]Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Maryland, Amerika Birleşik Devletleri
[7]Wilhelm Vakfı, Brottby, İsveç
[8]Utah Üniversitesi, Utah, Amerika Birleşik Devletleri

Amaçlar: Rothmund-Thomson Sendromu (RTS), nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir genodermatozdur. Yakın zamanda tanımlanan RTS tip 4 (RTS-4), DNA2 genindeki biallelik varyantlardan kaynaklanmakta olup daha önce yalnızca sekiz bireyde bildirilmiştir. Bu bireylerin tümü derin intronik DNA2 varyantının (ENST00000358410.8:c.588-2214A>G) saptandığı Brezilya veya Portekiz kökenli etnik gruplardan gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, söz konusu etnik grupların dışında tanımlanan ilk RTS-4 hastasını raporlamak, yeni bir patojenik DNA2 varyantını tanımlamak ve teşhisin konulmasında genom dizilemenin ve uluslararası işbirliğinin önemini vurgulamaktır.

Gereç-Yöntem: Klinik değerlendirme ve uzun okuma tabanlı genom dizilemesi yapıldı. Hasta, uluslararası ve çok disiplinli bir toplantı olan 2024 Undiagnosed Hackathon sırasında tartışıldı ve tanı aldı. Ayrıca hastanın rekombinant insan büyüme hormonuna verdiği tedavi yanıtı da takip edildi.

Bulgular: Brezilya veya Portekiz kökenli olmayan ilk RTS-4 hastasını sunuyoruz. Hasta, tekrarlayan derin intronik DNA2 varyantını (ENST00000358410.8:c.588-2214A>G) yeni bir patojenik varyant (ENST00000358410.8:c.2519T>C, Leu840Pro) ile birlikte taşımaktadır. Bu bulgu, RTS-4'ün moleküler spektrumunu genişletmektedir. Ayrıca, hasta başlangıçta rekombinant insan büyüme hormonu tedavisine olumlu yanıt vermiş, ancak bu yanıt tedavi süresince kademeli olarak azalmıştır.

Sonuç: Bulgularımız, patojenik derin intronik varyantların tespitinde uzun okuma tabanlı genom dizilemenin kritik rolünü ve ultra-nadir hastalıkların moleküler spektrumunu genişletmedeki önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu hastanın 2024 Undiagnosed Hackathon aracılığıyla tanı alması, nadir hastalığı olan bireylerin zamanında teşhis alabilmesi için uluslararası işbirliği ve kaynak paylaşımının değerini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rothmund-Thomson Sendromu, RTS-4, DNA2 geni, tanısız hastalıklar, büyüme hormonu tedavisi

SS30

AKONDROPLAZİDE VOSORİTİD TEDAVİSİ: ACIBADEM DENEYİMİ

Saygın ABALI[1], Özlem AKGÜN-DOĞAN[2], Gülşah Şebnem ÖZKÖSE[3], Serap SEMİZ[1], Yasemin ALANAY[2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hatalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi BD, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hatalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: C-tipi natriüretik peptid analoğu vosoritid, akondroplazide büyüme hızını artırmak üzere onaylanan ilk tedavidir. Bu çalışmada, multidisipliner takım (MDT) izleminde olan akondroplazili çocuklarda vosoritid tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort çalışmasına akondroplazi tanısı ile kliniğimizde değerlendirilmiş 83 (39 kız) hastadan vosoritid tedavisi başlanıp düzenli olarak izlenenler dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların klinik özellikleri, antropometri verileri ve tedavi ile ilişkili istenmeyen olaylar kaydedilmiştir. Büyüme verilerinin standart deviasyon skorları (SDS), Türk çocukları (Neyzi) ve akondroplazi (Hoover-Fong) standartlarına göre ÇEDD-Çözüm kullanılarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı kullanım izni 45 hasta için talep edilmiş, süreci tamamlanan 37 hastada tedavi başlanmıştı. Tedavi başlangıcındaki ortanca yaş 3,2 yıl olup 10 ay ile 13,8 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların %24,3'ü 2 yaş altı, %32,4'ü 2–5 yaş, %35,1'i 5–10 yaş ve %8,1'i 10–14 yaş grubunda, %94,6'sı prepubertal idi. İlk vosoritid dozu Eylül 2022'de uygulanmış olup Eylül 2025 itibarıyla ortanca tedavi süresi 1,7 yıl idi. Bir yıllık tedaviyi tamamlayan 29 hastada başlangıç ve 1. yıl boy SDS ortalaması sırasıyla -5,0±0,8 ve -4,8±0,8 saptanmıştır (p=0,011). Hoover-Fong standartlarına göre başlangıç ve 1. yıl boy SDS ortanca değerleri sırasıyla 0,0 ve 0,4 bulunmuştur (p<0,001). İlk yıl büyüme yanıtı ile ortalama ebeveyn boyu ve tedavi başlama yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Vücut kitle indeksi SDS, oturma boyu/boy oranı ve kulaç – boy farkında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Tedavi ile ilişkili ciddi istenmeyen olay gözlenmemiştir. Tedavi başlangıcında korse gereksinimi veya cerrahi endikasyonu olan omurga sorunu oranı %24,1 idi ve tedavi ile omurga sorununda bir artış gözlenmemiştir. Hastaların %31,0'inde tedavi başlangıcına göre artmış hipertrikoz saptanmıştır.

Sonuç: Vosoritid tedavisi alan bugüne kadarki en geniş Türk akondroplazi kohortuna ait gerçek yaşam verilerini sunulmaktadır. Boyda 0,2 SD artış akondroplazili çocukların tedavi ile akranlarının büyüme hızına ulaşabildiğini göstermekte ve erken tedavi başlangıcının kritik önemini vurgulamaktadır. Hipertrikoz vosoritid ile gelişen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akondroplazi, Vosoritid, Ortalama ebeveyn boyu, Hipertrikoz

İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARINDA TÜM EKZOM DİZİLEMİNİN TANISAL VERİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Serap KETENCİ İŞLEK[1], Gizem ÜREL DEMİR[1], Adalet Elçin YILDIZ[2], Güney YILMAZ[3], Gülen Eda UTİNE[1], Pelin Özlem KİPER ŞİMŞEK[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: İskeletin genetik hastalıkları; kemik ve kıkırdak gelişimini etkileyen, 450'den fazla gen ile ilişkili ve 770'ten fazla farklı hastalığı kapsayan heterojen bir grup bozukluktur. Tüm konjenital anomalilerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Bu hastalıkların moleküler tanısında tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi kritik öneme sahiptir. WES'in tanısal verimi postnatal olgularda genellikle %40–60, prenatal dönemde ise %70–80'e kadar çıkabilmektedir. Erken tanı, klinik yönetimi yönlendirmekte, genetik danışmanlığı kolaylaştırmakta ve uygun olgularda hedefe yönelik tedavi veya klinik araştırmalara katılım olanağı sağlamaktadır.

Amaç: Bu çalışmada 2016–2025 yılları arasında kliniğimize yönlendirilen ve iskelet displazisi veya iskelet sistemi bulguları bulunan olgularda WES uygulayarak; moleküler tanı oranı, varyant spektrumu ile klinik ve radyolojik bulguların genotip–fenotip ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 2016–2025 yılları arasında çocuk genetik polikliniğine başvuran ve klinik ve/veya radyolojik olarak iskelet displazisi veya iskeletin genetik hastalıkları düşünülen olgular dahil edilmiştir. Hastalar, İskeletin Genetik Hastalıkları Nozolojisi 2023 Revizyonuna göre sınıflandırılmıştır. Ayrıntılı klinik ve radyolojik fenotipleme sonrası WES ± CNV analizi yapılmış, varyantlar ACMG kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Tüm olgulardan/ebeveynlerinden WES için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 243 olgu dahil edilmiş; bunların 191'i (%78,6) moleküler tanı almıştır. Olguların %56'sı kız (n=107), %44'ü erkek (n=84) idi. Medyan başvuru yaşı 50 ay (0–468), medyan tanı yaşı 106 ay (6–480) olarak bulunmuştur. Akrabalık öyküsü incelendiğinde; birinci derece akraba evliliği oranı %33,7 olup, ikinci/üçüncü derece akraba evliliği ve aynı köyden olma öyküsü dahil edildiğinde toplam oran %47,7'ye ulaşmıştır. Zigosite dağılımı %39,3 homozigot, %54,5 heterozigot, %5,2 bileşik heterozigot ve %1 hemizigot şeklindeydi. Moleküler analiz sonucunda İskeletin Genetik Hastalıkları Nozolojisi 2023 Revizyonunda tanımlı 110 farklı gende tanı konmuş olup, en sık etkilenen genler COL1A2, FBN1, COL2A1, NF1, COL1A1, CUL7 ve FGFR2 idi.

Sonuç: Bu çalışma, iskelet sistemi ile ilişkili genetik hastalıklarda WES'in yüksek tanısal verim sağladığını ve uluslararası kohortlarla uyumlu benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir. WES'in erken uygulanması, gereksiz tetkiklerin önlenmesine, hızlı ve doğru tanıya ulaşılmasına ve ailelere uygun genetik danışmanlık sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İskeletin genetik hastalıkları, Ekzom dizi analizi, Tanısal verim

SS32

COLE-CARPENTER SENDROMU 2 OLGUSUNDA SİNONİM SEC24D VARYANTININ ABERRAN SPLİCİNG ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN AYDINLATILMASI

Suzan SÜNCAK[1], Beyhan TÜYSÜZ[2], Ravza Nur YILDIRIM[3], Semra GÜRSOY [1], Dilek ULUDAĞ ALKAYA[2], Ayhan ABACI [4], Emre ÖZZEYBEK [3], Tuğçe BATUR[3], İnci YAPRAK[3], Evin İŞCAN [3], Özlem GİRAY BOZKAYA [1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları, İzmir, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[3]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi, İzmir, Türkiye

Amaç: SEC24D, Coat Protein Complex II'nin temel bir bileşeni olup, kargo proteinlerinin seçici olarak ayrıştırılması ve taşınmasında görev almaktadır. Bu işlev, özellikle kollajenler gibi yapısal ekstrasellüler matriks proteinlerinin sekresyonu için kritik öneme sahiptir. SEC24D genindeki bialelik patojenik varyantlar, Cole-Carpenter sendromu 2 ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, sinonim bir SEC24D varyantının gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastadan periferik kandan genomik DNA izole edilerek tüm ekzom dizilemesi gerçekleştirildi. Fonksiyonel analiz için kütüphane hazırlığı TruSeq Stranded mRNA kiti ile yapıldı ve NovaSeqX platformunda dizilendi. Veriler Phitech tarafından geliştirilen Genomics&More platformu ile analiz edildi. SEC24D ekspresyonu ve anormal splicing değerlendirmesi qPCR ile yapılırken, protein düzeyleri hasta ve kontrol Periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) 'lerinden elde edilen total hücre lizatları üzerinde Western blot analizi ile incelendi.

Bulgular: On iki yaşındaki erkek hasta, neonatal dönemde rizomelik boy kısalığı nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Doğumda boyu 38 cm (-4,8 SDS), baş çevresi 33 cm (-0,64 SDS) idi. Radyografik incelemede geçirilmiş fraktürler ve uzun kemiklerde deformiteler saptandı. Klinik bulgular ve belirgin dismorfik özellikler göz önünde bulundurularak Cole-Carpenter sendromu ön tanısı düşünüldü. Tüm ekzom dizilemede SEC24D geninde homozigot sinonim bir varyant (c.2361C>T; p.Asn787=) saptandı. Popülasyon veritabanlarında bildirilmemiş bu nadir varyantın fonksiyonel etkilerini değerlendirmek üzere yapılan RNA dizileme analizi, SEC24D ekspresyonunun azaldığını ve anormal splicing sonucu ekzon 18'in atlandığını gösterdi. qPCR analizinde "wild" tip SEC24D ekspresyonunda yaklaşık %50 azalma ve mutant transkript artışı saptandı. Western blot sonucunda hasta PBMC'lerinde SEC24D proteininin belirgin olarak azaldığı gösterildi.

Sonuç: Bu çalışmada, Cole-Carpenter sendromu 2'ye neden olan novel sinonim SEC24D varyantı tanımlanmış ve söz konusu varyantın splicing üzerindeki işlevsel etkileri ortaya konmuştur. Bulgular, benzer olgularda genomik analizlerin tanısal doğruluk ve verimi artırmadaki önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: SEC24D, Cole-Carpenter Syndrome 2, İskelet Displazisi

SS33

Bildiri geri çekilmiştir.

DEĞİŞKEN KLİNİK BULGULARLA SEYREDEN NADİR BİR HASTALIK: OGDEN SENDROMLU 3 OLGU

Nuray ÖZTÜRK[1], Uğur GÜMÜŞ[1], Abdullah İhsan GÜRLER[2]

[1]Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep, Türkiye
[2]Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

Giriş-Amaç: NAA10 ile ilişkili sendrom (Ogden sendromu) (OMIM #300013) değişken şiddette gelişimsel gerilik, entelektüel yetersizlik, kardiyovasküler bulgular, büyüme geriliği, dismorfik görünümle karakterize geniş bir bulgu yelpazesine sahip nadir görülen X kalıtımlı bir hastalıktır. Sıklığı <1/1000000 olarak bildirilmiştir, Xq28'de bulunan N-terminal asetilasyon kompleksi NATA'nın katalitik alt birimini kodlayan NAA10 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. Burada farklı klinik bulgularla başvuran ve Ogden sendromu tanısı alan 3 olgu sunulmuştur.

Gereç-Yöntem: Olgu 1, 4 yaşında kız hasta, otizm spektrum bozukluğu, gelişimsel gerilik, dismorfik görünüm nedeniyle yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerden 40 haftalık doğmuş, 8 gün solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş. Kromozom, MECP2 dizi, array analizi normal olarak raporlanmış, metabolik tetkikleri, EKO ve EKG normaldi. Fizik muayanesinde kaba yüz, uzun kirpikler, sinofriz, geniş burun ucu mevcuttu. Olgu 2, 4 yaşında erkek hasta yürüme bozukluğu, gelişimsel gecikme, stereotipik hareketler, dismorfik görünüm nedeniyle yönlendirildi. Aralarında 1.derece kuzen evliliği olan ebeveynlerden miadında 3000 gram doğmuş, küvözde kalmamış. Kromozom analizi, array analizi normal olarak raporlanmış, metabolik tetkikleri, abdomen ultrason, kranial tomografi, EMG normal saptanmış, Kranial MR'ı periventriküler ve derin beyaz cevherde hipomiyelizasyon olarak raporlanmış. Fizik muayenesinde plagiosefali, mikroretrognati, hipertelorizm, gözler belirgin, eklem laksisitesi, displastik kulak, kolumella aşağı sarkık, dengesiz aksayarak yürüme mevcuttu. Olgu 3, 5 aylık erkek hasta nöromotor gerilik, hidronefroz, sol elde postaksiyel polidaktili, dismorfik görünüm nedeniyle yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerden G1P1Y1 olarak miadında doğmuş, 3 ay yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş. Fizik muayenede burun kökü basık geniş, gözler belirgin, filtrum uzun, üst dudak ince, displastik kulak, sol elde polidaktili mevcuttu.

Bulgular: Klinik-ekzom analizinde NAA10 geninde Olgu-1'de de novo heterozigot patojenik c.247C>T, (p.Arg83Cys), Olgu-2'de de novo hemizigot patojenik c.346C>T (p.Arg116Trp), Olgu-3'te hemizigot olasılıkla patojenik c.445C>T, (p.Arg149Trp) varyantı saptandı. Sonuç: Prenatal dönemde aritmiler, ağır kardiyak ve nörolojik bulgulardan hafif gelişimsel gecikmelere geniş fenotipik bulguları ve değişken şiddeti nedeniyle birçok hastalıkla karışabilecek Ogden sendromunun farkındalığını arttırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ogden Sendromu, NAA10, Gelişimsel gerilik, Kardiyak bulgular

PRİMER MİKROSEFALİDE CDK4/CDK6 VARYANTLARI: HÜCRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI VE MİTOKONDRİ ARACILI APOPTOZ

Yusuf Can DOĞAN[1], Esra IŞIK[1], Mohammad Faraz ZAFEER[2], Güney BADEMCİ[3], Memoona RAMZAN[2], Türkan TURKUT TAN[1], Leshon PEART[3], Mehmet Mert TOPALOĞLU[1], Özgür ÇOĞULU[1], Nihal KARADAŞ[4], Deniz ÖZALP KIZILAY[5], Damla GÖKŞEN[5], Cenk ERASLAN[6], Tahir ATİK[1], Duygu DUMAN[7], Mustafa TEKİN[2]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Florida, Amerika Birleşik Devletleri
[3]Dr. John T. Macdonald Foundation Department of Human Genetics, University of Miami Miller School of Medicine, Florida, Amerika Birleşik Devletleri
[4]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversite Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[7]Ankara Üniversitesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

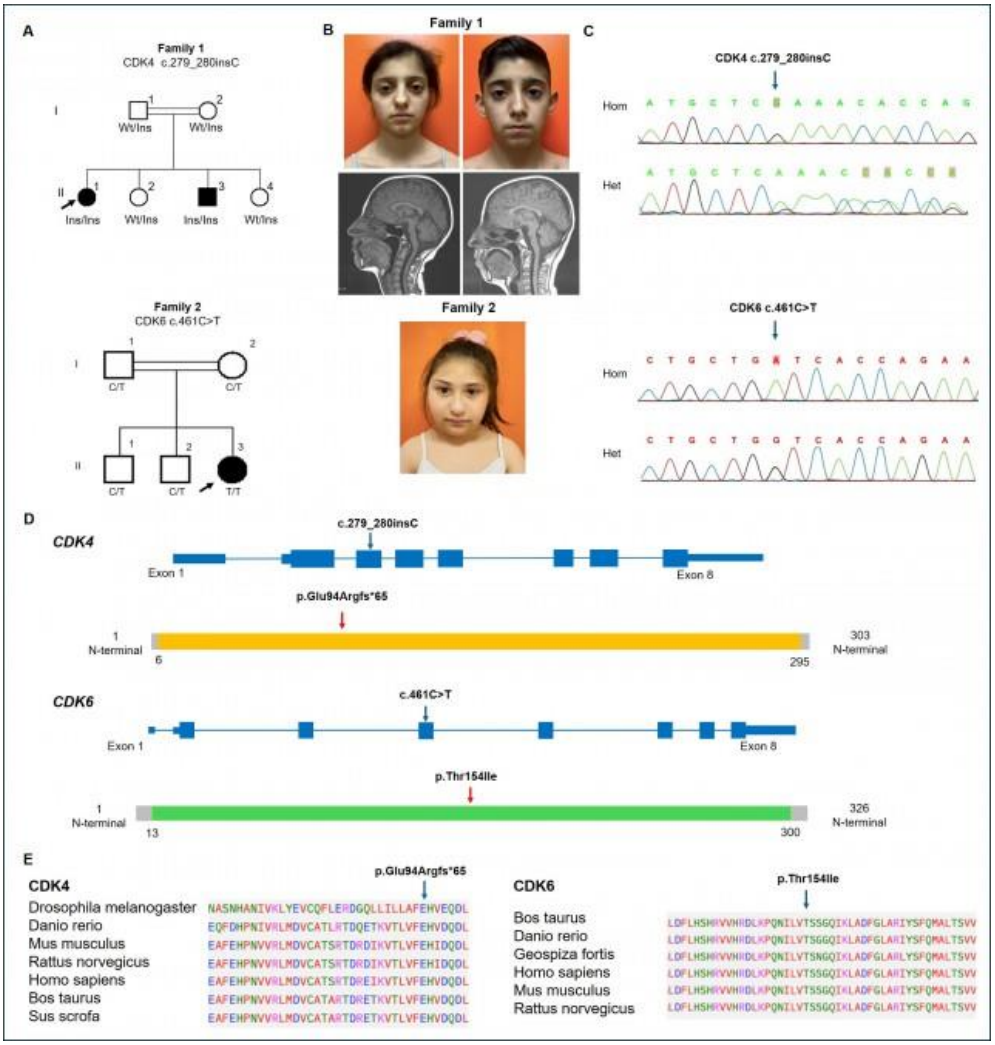
Amaç: Mikrosefaliye yol açan genetik nedenleri araştırmak ve CDK4/CDK6 varyantlarının nörogelişimsel bozukluklarla ilişkisini değerlendirmek.

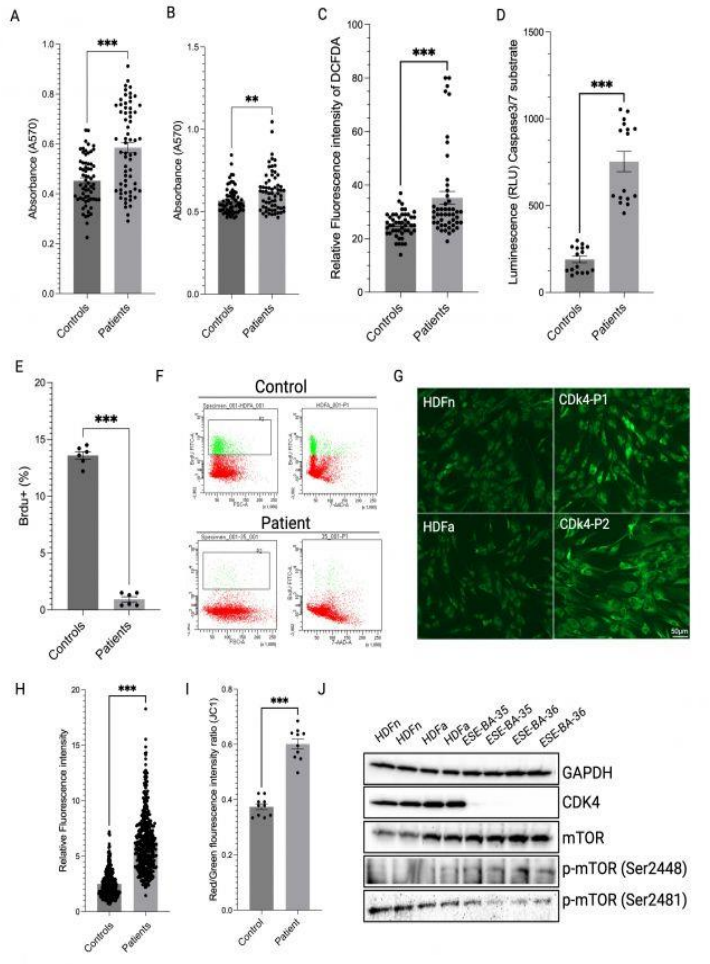
Yöntem: Akraba olmayan iki ailenin mikrosefali ve gelişimsel gerilik tanılı üç üyesinde yapılan genetik analizlerde CDK4 ve CDK6 genlerinde varyantlar saptandı. Moleküler incelemelere ek olarak, hasta fibroblastlarında hücre döngüsü ilerleyişi, DNA sentezi, mitokondriyal kütle, reaktif oksijen ürünleri üretimi ve apoptoz düzeyleri değerlendirildi.

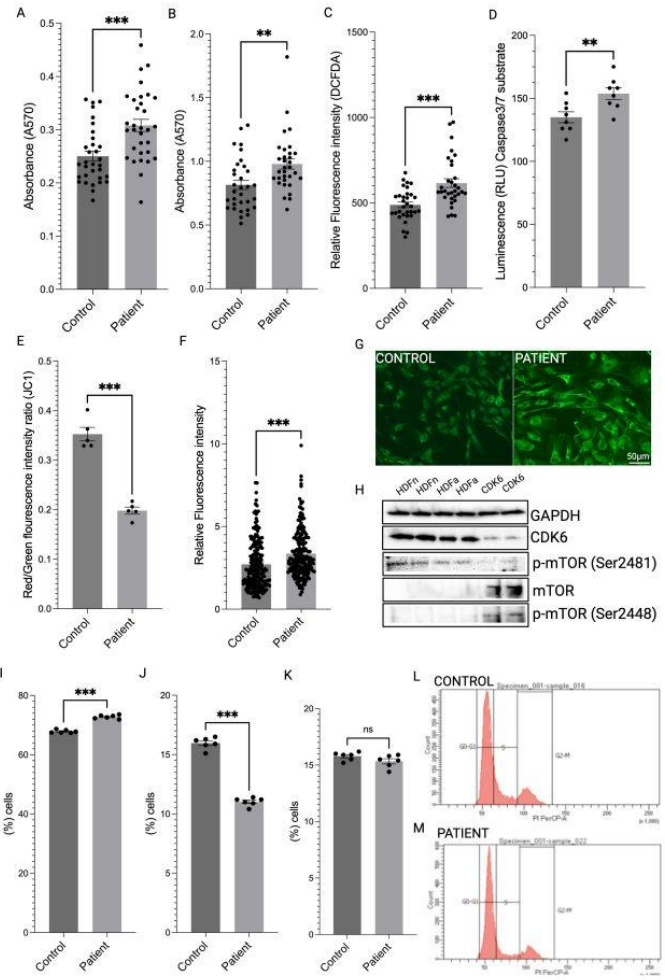
Bulgular: Birinci ailede, primer mikrosefali ve pontoserebellar hipoplazi tanılı iki kardeşte CDK4 geninde p.Glu94Argfs*65 homozigot varyantı bulundu. Bu bireylerin fibroblastlarında CDK4 ekspresyonu kaybolmuş, DNA sentezi %80 oranında azalmıştı. Mutant hücrelerde mitokondriyal kütle ve reaktif oksijen ürünleri artışıyla birlikte apoptozda belirgin artış saptandı. İkinci ailede, mikrosefali, beyin atrofisi, nötropeni ve over yetmezliği bulunan bir çocukta CDK6 p.Thr154Ile homozigot varyantı tespit edildi. Bu varyantın da hücre döngüsünü bozarak mitokondri kaynaklı apoptozu artırdığı gösterildi.

Sonuç: CDK4 ve CDK6 varyantları ile ilişkili mikrosefali olguları, hücre döngüsü kusurları ve mitokondriyal adaptasyon arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bu bulgular, kortikal gelişim sırasında proliferasyon bozukluklarının oksidatif metabolizma ve apoptoz yolakları üzerinden nörogelişimsel tablolara yol açabileceğini desteklemektedir.

Family No	1	1	2
Case No	1	2	3
Sex	F	M	F
Age (years)	17	13	7
IUGR	No	No	Yes
Gestational age	37 weeks	38 weeks	37 weeks
Birth weight (SD)	2.4 kg / -1,2 SD	3.5 kg / 0,7 SD	1.58 kg / -3,7 SD
Birth length (SD)	49 cm / 0,3 SD	50 cm / 0,2 SD	37 cm / -4,2 SD
Birth HC (SD)	NA	NA	30 cm / -2.48 SD
ID	Mild	Mild	Moderate
Motor development	Normal	Normal	Normal
Microcephaly	Severe	Severe	Severe
Dysmorphic features	Narrow forehead, periorbital fullness, bulbous nose with low hanging columella and deep philtrum	Narrow forehead, periorbital fullness, bulbous nose with low hanging columella and deep philtrum	Sloping forehead, bitemporal narrowing, prominent nose, micrognathia
Weight (SD)	31.7 kg / -5.9 SD	34 kg / -3.6 SD	19 kg / -1.5 SD
Height (SD)	138 cm / -4.2 SD	145 cm / -3.7 SD	110 cm / -2.6 SD
HC (SD)	46 cm / -8.1 SD	47 cm / -6.3 SD	41 cm / -7.3 SD
Other	None	Central hypothyroidism	Congenital neutropenia, premature ovarian insufficiency
Cranial MRI	Pons atrophy	Pons atrophy	Cerebral atrophy and hypomyelination
Gene	*CDK4* (NM_000075)	*CDK4* (NM_000075)	*CDK6*(NM_001145306)
Zygosity	Homozygous	Homozygous	Homozygous
DNA	c.279_280insC	c.279_280insC	c.461C>T
Protein	p.Glu94Argfs*65	p.Glu94Argfs*65	p.Thr154Ile


A
Family 1
CDK4 c.279_280insC
I
1
2
Wt/Ins
Wt/Ins
II
1
2
3
4
Ins/Ins
Wt/Ins
Ins/Ins
Wt/Ins
Family 2
CDK6 c.461C>T
I
1
2
C/T
C/T
II
1
2
3
C/T
C/T
T/T
B
Family 1
Family 2
C
CDK4 c.279_280insC
Hom
Het
CDK6 c.461C>T
Hom
Het
D
CDK4
c.279_280insC
Exon 1
Exon 8
p.Glu94Argfs*65
1
N-terminal
6
295
303
N-terminal
CDK6
c.461C>T
Exon 1
Exon 8
p.Thr154Ile
1
N-terminal
13
300
326
N-terminal
E
p.Glu94Argfs*65
CDK4
Drosophila melanogaster NASNHANIVKLYEVCQFLERDGQLLILLAFEHVEQDL
Danio rerio EQFDHPNIVRLMDVCATLRTDQETKVTLVFEHVDQDL
Mus musculus EAFEHPNVVRLMDVCATSRTDRDIKVTLVFEHIDQDL
Rattus norvegicus EAFEHPNVVRLMDVCATSRTDRDIKVTLVFEHIDQDL
Homo sapiens EAFEHPNVVRLMDVCATSRTDREIKVTLVFEHVDQDL
Bos taurus EAFEHPNVVRLMDVCATARTDRETKVTLVFEHVDQDL
Sus scrofa EAFEHPNVVRLMDVCATARTDRETKVTLVFEHVDQDL
p.Thr154Ile
CDK6
Bos taurus LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSSGQIKLADFGLARIYSFQMALTSVV
Danio rerio LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSGGQIKLADFGLARIYSFQMALTSVV
Geospiza fortis LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSNGQIKLADFGLARLYSFQMALTSVV
Homo sapiens LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSSGQIKLADFGLARIYSFQMALTSVV
Mus musculus LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSSGQIKLADFGLARIYSFQMALTSVV
Rattus norvegicus LDFLHSHRVVHRDLKPQNILVTSSGQIKLADFGLARIYSFQMALTSVV





Anahtar Kelimeler: mikrosefali, cdk4, cdk6, apoptozis, mitokondri

INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DİSORDER: OMIM VERİTABANINDA TANIMLI DOKUZ GENETİK HASTALIĞIN İNCELENMESİ

Hayriye Nermin KEÇECİ[1], Ayça Burcu KAHRAMAN[2]

[1]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Genetik, Konya, Türkiye
[2]Konya Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları, Konya, Türkiye

Amaç: Entellektüel yetersizlik, kaba ve ince motor beceriler, dil ve iletişim, kişisel ve sosyal davranış dahil olmak üzere çeşitli gelişimsel alanlarda önemli gecikmeleri olan bireyleri tanımlamak için kullanılan terimdir. Entellektüel yetersizlik, tek başına veya diğer konjenital malformasyonlar, epilepsi gibi nörolojik bozukluklar ve otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi davranış sorunları ile kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Fenotipik ve genetik olarak heterojendir ve birçok vakada spesifik bir tanıya ulaşılamamıştır. Spesifik bir sendrom tanısı düşündürmeyen vakalarda ilk basamak test olarak mikroarray analizi önerilmektedir ve tanıya katkısı %15-20'dir. Yeni nesil dizilemenin, özellikle klinik ekzom ve tüm ekzom dizilemesinin ortaya çıkışı, entellektüel yetersizlikte nedensel varyant arayışında devrim yaratarak tanısal başarıyı %25 daha artırmaktadır.

Gereç-Yöntem: Çocuk genetik polikliniğine entellektüel yetersizlik sebebi ile yönlendirilen ve mikroarray analizinde kopya sayısı varyantı tespit edilemeyen hastaların klinik ekzom verileri incelenerek 'Intellectual developmental disorder' hastalık grubunda olan dokuz hastanın genetik-fenotipik verileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 2 ay ile 15 yaş arasındaydı. Hastaların dördü erkek beşi kız cinsiyetindeydi. Bu hastalarda KMT5B, FOXP1, SYNGAP1, SOX11, NAA15, TRAPPC9, NSUN2, TMEM94, TLK2 genlerinde kalıtım modelleri ve klinik ile uyumlu varyantlar tespit edildi.

Sonuç: Tüm ekzom dizilemeye ulaşılamayan kısıtlı ortamlarda, klinik ekzom dizileme 'Intellectual developmental disorder' hastalık grubunda aday genleri tespit edemese de tanımlanmış genleri tespit etmede fayda sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Intellectual developmental disorder, yeni nesil dizileme, klinik ekzom dizileme

GREİG SEFALOPOLİSİNDAKTİLİ SENDROMU: KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULARLA ALTI YENİ HASTA

Ayşe Burcu DOĞAN ARI, Esra KILIÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Greig sefalopolisindaktili sendromu (#175700) hipertelorizm, belirgin alın, makrosefali, preaksiyel polidaktili, geniş başparmak ve kutanöz sindaktili ile karakterize bir hastalıktır. Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik nadir görülen bulgulardır. Gli-Kruppel Family Member 3 (GLI3, OMIM#165240) genindeki heterozigot varyantlar ile ilişkilidir. GLI3 geni, Sonic Hedgehog yolunun önemli düzenleyicilerinden biridir ve çinko parmak transkripsiyon faktörü olarak embriyonik dönemde beyin, yüz ve ekstremite gelişimini kontrol eder. Bu çalışmada, tipik klinik bulgular ile Greig sefalopolisindaktili sendromu düşünülen iki farklı aileden altı yeni hasta sunularak, fenotipik ve genotipik spektrumunun genişletilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Hastalara GLI3 gen dizi analizi, klinik ekzom analizi ve Sanger sekanslama uygulanarak moleküler doğrulama gerçekleştirilmiştir

Bulgular: Hastaların dördü kız, ikisi erkekti. Yaşları 1.5 ile 60 yaş arasında değişmekteydi. Hastalarda akrabalık öyküsü yoktu. Tüm hastalarda hipertelorizm, aşağı dönük palpebral fissür, belirgin alın, makrosefali, preaksiyel polidaktili, geniş baş parmaklar ve kutanöz sindaktili mevcuttu. Bir hastada nöromotor gelişim geriliği saptanırken, diğer hastaların nöromotor gelişimi normaldi. Bir hastada atriyal septal defekt, bir hastada strabismus mevcuttu. Nöromotor gelişimsel gecikme saptanan hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesinde hidrosefali ve ince korpus kallosum izlendi. Altı hastada iki farklı novel heterozigot varyant (c.2720G>T p.Ser907Ile; c.264del p.Glu89ArgfsTer70) saptandı. Varyantlardan c.2720G>T, ACMG klasifikasyonuna göre klinik önemi belirsiz; c.264del varyantı ise muhtemel patojenikti. Hastalara Greig sefalopolisindaktili sendromu tanısı konularak takipleri planlandı.

Sonuç: Greig sefalopolisindaktili sendromu, makrosefali, preaksiyel polidaktili ve kutanöz sindaktili gibi tipik klinik bulguları ile tanınabilen ve hedefe yönelik genetik analiz planlanabilen bir genetik hastalıktır. Tanının doğrulanması; klinik farkındalığın artırılması, hastaların uygun takibi ve genetik danışma açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: GLI3, makrosefali, preaksiyel polidaktili, kutanöz sindaktili

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE MOLEKÜLER ETİYOLOJİNİN AYDINLATILMASINDA TRİO-TABANLI EKZOM DİZİLEMENİN ROLÜ

Türkan TURKUT TAN[1], Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU[1], Yusuf Can DOĞAN[1], Zehra Burcu YILMAZ[1], Özlem ACAR[2], Güliz ÇIRPANLI[2], Erdem ŞİMŞEK[2], Sarenur GÖKBEN[3], Pınar GENÇPINAR[4], Hülya KAYILIOĞLU[5], Aycan ÜNALP[6], Muzaffer POLAT[7], Serap TEBER[8], Dilek ÇAVUŞOĞLU[9], Seda KANMAZ[2], Sanem KESKİN YILMAZ[2], Hasan TEKGÜL [2], Tahir ATİK [10], Özgür ÇOĞULU[10], Esra IŞIK[10]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları , İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3](Emekli), Özel Muayenehane, İzmir, Türkiye
[4]İzmir Katip Celebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[5]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Muğla, Türkiye
[6]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Amerika Birleşik Devletleri
[7]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, , Ankara, Türkiye
[9]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
[10]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Epilepsi, özellikle çocukluk çağını etkileyen, klinik ve genotip açısından heterojenite gösteren, yaygın bir nörolojik hastalıktır. Nadir tek gen mutasyonlarından kompleks yeniden düzenleme varyantlarına kadar uzanan farklı genetik değişiklikler epilepsiden sorumlu olarak bildirilmiştir. Altta yatan moleküler etiyolojilerin belirlenmesi klinik tablonun doğru yönetimi ve tedavi seçimi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada trio-tabanlı tüm ekzom dizilemenin (Trio-WES) epilepside genetik tanımlamaya katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na, Aralık 2022–Şubat 2025 tarihleri arasında epilepsi nedeniyle Çocuk nöroloji merkezlerinde ilk genetik tanısal yöntemler ile yapılan değerlendirme ardından yönlendirilen ve Trio-WES yapılan 83 olgunun klinik ve genetik sonuçları değerlendirildi. Belirlenen varyantların patojenitesi ACMG kriterlerine göre sınıflandırıldı ve klinik bulgular ile uyumlu olabilecek varyantlar bildirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 83 olgunun 28'i erkek (%33,7), 45'i kız (%54,2) ve yaş ortalaması 9,4 yıl idi. On altı olgunun (%19) anne ve babası arasında akraba evliliği vardı. Çalışma grubunda moleküler tanı oranı %46,9 (39/83); tek nükleotid varyantları için %44,5 (37/83) ve kopya sayısı varyantları (CNV) için ise %2,4 (2/83) olarak bulundu. Olguların 25'inde patojenik/olası patojenik ve onunda klinik önemi belirsiz varyant (VUS) saptandı. Epilepsiden sorumlu olduğu bilinen genlerde mutasyon saptanamayan iki olguda epilepsi etiyolojinde rol alabilecek, bugüne kadar herhangi bir klinik fenotiple ilişkilendirilmemiş, iki farklı aday gen (*WDR90, PRICKLE2*) tanımlandı.

Sonuç: Bu çalışma, Trio-WES analizinin, hem nokta mutasyonları hem de CNV'leri belirleyebilme potansiyeli sayesinde, çocukluk çağı epilepsi olgularında moleküler etiyoloji tanımlamasında önemli bir tanısal araç olduğunu desteklemektedir. *WDR90* ve *PRICKLE2* genleri epilepsiden sorumlu olabilecek aday genler olarak belirlenmiştir ve bu bulguların ileri fonksiyonel çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, Trio-WES, WDR90

SS39

ÜÇ KARDEŞTE DYGGVE–MELCHİOR–CLAUSEN SENDROMU: DOWN SENDROMU VE HİRSCHSPRUNG HASTALIĞININ DUAL TANISI İLE BİRLİKTE NADİR BİR OLGU SERİSİ

Meryem HALİS, Mehmet KOCABEY, Fatma Ceren SARIOĞLU, Suzan SÜNCAK, Merve BİLEN, Nur ARSLAN, Semra GÜRSOY, Handan Güleryüz UÇAR, Ayfer ÜLGENALP, Özlem GİRAY BOZKAYA

Dokuz Eylül Üniveristesi, Izmir, Türkiye

Amaç: Dyggve–Melchior–Clausen (DMC) sendromu, progresif spondyloepimetafizyal bulgular, kısa boy, kaba yüz görünümü, mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile seyreden nadir bir otozomal resesif iskelet displazisidir. Bu sendrom nörogelişim, iskelet morfogenezi ile Golgi organizasyonu ve hücre içi taşımada kritik rol oynayan dymeclin proteini kodlayan *DYM* genindeki bialelik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda DMC sendromu klinik bulguları taşıyan ve *DYM* geninin ekzon 16'sında homozigot delesyon saptanan biri Down sendromu tanılı, ikisi monozigotik ikiz olan üç kardeş olgu olarak sunuluştur.

Gereç ve Yöntem: Oguların antropometrik ölçümleri ve radyografik görüntülemeleri incelendi. Moleküler analiz için periferik kandan genomik DNA elde edilerek, tüm ekzom dizileme ve ardından doğrulama amacıyla iki farklı primer seti kullanılarak PCR amplifikasyonu ile değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Akraba evliliği olan bir aileden doğan, dört yaşındaki iki monozigotik erkek ikiz, kaba yüz görünümü, kısa boy ve gelişme geriliği nedeniyle polikliniğe başvurdu. Olgulardan biri yenidoğan döneminde Hirschsprung tanısı ile opere edilmişti. Radyografik incelemelerde hastalarda benzer şekilde yaygın platispondili, vertebrada anterior gagalaşma, rizomelik kısalık ve metafizyal displazi mevcuttu. Biyokimyasal incelemelerle mukopolisakkaridoz dışlandı. Takipte çekilen kontrol grafilerinde DMC'nin karakteristik bulguları olan çift hörgüçlü vertebra ve dantel benzeri iliak krest görünümü saptandı. Moleküler analizlerde *DYM* geninin 16. ekzonunda homozigot delesyon saptanarak olgulara DMC tanısı konuldu. Down sendromu nedeniyle izlenen üçüncü kardeşte ise 22 aylıkken benzer klinik ve radyolojik bulgular gözlendi ve *DYM* genindeki delesyon Sanger analizi ile doğrulandı.

Sonuç: Bu olgu serisi DMC sendromu ile Down sendromunun eşzamanlı olarak saptandığı ve literatürde bildirilen ilk dual tanı olgusunu temsil etmekte olup aynı zamanda bulgular Hirschsprung hastalığı ile olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Çalışmada *DYM* geninin 16. ekzonunda tanımlanan novel homozigot delesyon, bilinen mutasyon spektrumunu genişletmekte ve standart dizileme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda kapsamlı genetik analizlerin önemini güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Ayrıca nöbet gibi nörolojik bulguların varlığı, bu hastalarda genetik incelemelerin nörolojik değerlendirmelerle birlikte yürütülmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Dyggve–Melchior–Clausen Sendromu, delesyon, DYM geni, Hirschsprung hastalığı

COFFIN-SIRIS SENDROMLU DÖRT OLGUNUN KLİNİK VE GENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ (İLK SONUÇLAR)

Abdulkerim KOLKIRAN[1], Ahmet KABLAN[2], Tuğba DAŞAR[3]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü , Ankara, Türkiye
[3]Sincan Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü , Ankara, Türkiye

Amaç: Coffin-Siris sendromu (CSS); belirgin dismorfik yüz özellikleri, seyrek saç yapısı, hipertrikoz, beşinci parmaklarda distal falanks ve/veya tırnak hipoplazisi, öğrenme güçlüğü/zihinsel yetersizlik ve gelişme geriliği gibi bulgularla karakterize, çeşitli organ ve sistemleri etkileyen, BAFOpatiler grubunda yer alan nadir bir multisistemik sendromdur. CSS, kromatin yeniden şekillenmesinde rol oynayan başta ARID1A, ARID1B, ARID2, SMARCA4 ve SMARCB1 olmak üzere birçok gen ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, Coffin-Siris sendromu tanısı alan dört olgunun klinik ve genetik özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2023-2025 yılları arasında hastanemiz Çocuk Genetik Kliniği'nde Coffin-Siris sendromu tanısı alan dört olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların demografik verileri, klinik bulguları, görüntüleme sonuçları ve moleküler genetik analizleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen dört olguda Coffin-Siris sendromuna özgü belirgin dismorfik yüz bulgularından düşük ön saç çizgisi, kalın kaşlar ve kirpikler ile büyüme ve/veya gelişme geriliği tüm olgularda gözlendi. Seyrek saç, kaba yüz görünümü ve hipertrikoz ise üç olguda tespit edildi. Olguların ikisinde, her iki elin beşinci parmağında orta ve distal falanksta hipoplazi saptandı. Ek olarak, hastalarda eklem laksitesi, konuşma gecikmesi, beslenme güçlüğü ve öğrenme güçlüğü/zihinsel yetersizlik gibi ek klinik bulgular mevcuttu. Olguların birinde hipotirodi ve malnutrisyon, birinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile tekrarlayan febril konvulsiyon, bir diğerinde ise otizm spektrum bozukluğu (OSB), DEHB ve epilepsi öyküsü bulundu.

Sonuç: CSS, klinik ve genetik açıdan heterojen bir sendrom olup, tanı için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Genetik analizler kesin tanı ve aile danışmanlığı açısından önem taşımaktadır. Olgularımız, CSS'nin aynı gendeki farklı varyantlar sonucunda oluşan klinik bulgularda görülebilecek fenotipik değişkenlik hakkında bilgi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ARID1B, Coffin-Siris sendromu, Fenotipik değişkenlik

PPP2R3C İLİŞKİLİ MİYOEKTODERMAL GONADAL DİSGENEZİ SENDROMU: FARKLI KARYOTİPLERDEKİ FENOTİPİK SPEKTRUM

Salih TÜRK, Nilay GÜNEŞ, Hilal ONUR, Dilek ULUDAĞ ALKAYA, Beyhan TÜYSÜZ

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Amaç: *PPP2R3C*, protein fosfataz 2'nin düzenleyici alt birimlerinden biri olup, gendeki biallelik varyantlar Miyoektodermal gonadal disgenezi sendromu (MEGDS) ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık, tipik yüz bulguları, ektodermal bulgular, gelişim geriliği, gonadal disgenezi ve diğer sistem bulgularıyla karakterizedir. Bu çalışmada, *PPP2R3C* varyantı taşıyan dört olgunun klinik ve genetik özellikleri sunularak bu nadir sendromun fenotipik spektrumunun genişletilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dört olguda kromozom analizi yapıldı. Üç olguda yeni nesil dizileme, bir olguda ise *PPP2R3C* Sanger dizi analizi kullanıldı.

Bulgular: Tüm hastaların ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu ve dördü de atipik yüz bulguları nedeniyle 18 gün-15 ay yaş aralığında refere edilmişti. Dört olgunun ikisi 46,XY, ikisi 46,XX karyotipine sahipti. 46,XY karyotipi taşıyan olgularda dış genital organ gelişimi dişi yönündeydi, hastalardan birinde labium major ve klitoris hipoplazikti. Görüntüleme yöntemleriyle iki olguda testis dokusu izlenmezken, bir olguda streak gonadlar ve bikornuat uterus, diğerinde bilateral hipoplazik over dokusu ve uterus didelfis tespit edildi. Her iki hastada atipik yüz bulguları ve cinsiyet gelişim anomalileri nedeniyle yapılan tüm ekzom dizilemede *PPP2R3C* geninde birer bilinen homozigot missense varyant (sırasıyla c.308T>C, c.578T>C) saptandı. 46,XX karyotipindeki iki hastadan birinde klinik ekzom dizilemeyle, diğerindeyse Sanger dizilemeyle olmak üzere PPP2R3C:c.578T>C homozigot missense değişimi tespit edildi. Her iki olgunun dış genital gelişimi dişi yönündeydi, birinde klitoris hipoplazisi mevcuttu. Tüm olgular ele alındığında, hepsinde MEGDS ile uyumlu tipik yüz bulguları olan kaş ve saçlarda seyreklik, küçük ve düşük yerleşimli dismorfik kulaklar, ala nasi hipoplazisi, düz ve uzun filtrum bulunmaktaydı. İki hastada mikrosefali, bir hastadaysa makrosefali mevcuttu. Değerlendirilebilen iki olguda nöromotor ve bilişsel gerilik izlendi. İki hastada iletim tipi, bir hastada sensörinöral tip işitme kaybı vardı. İki hastada skolyoz ve iki hastada gelişimsel kalça displazisi saptandı. Bir hasta aort stenozu nedeniyle opere edilmişti. İki hastada unilateral renal agenezi saptandı.

Sonuç: MEGDS, farklı karyotiplerde heterojen dış genitalya özellikleriyle karşımıza çıkabilmekle beraber, sendroma özgü yüz bulguları hastalığın tanınmasında yol gösterici olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: PPP2R3C, Miyoektodermal Gonadal Disgenezis, Dismorfizm

SS42

HEREDİTER MULTİPLE OSTEOKONDROM TANILI HASTALARDA DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANATOMİK GÖSTERGELER İLE KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: HEDGEHOG–GLI1 EKSENİNE DOKUNAN BİR GÖZLEM

Nilay KAN MENKÜ [1], Kazım SEÇGEN [1], Mehlika Meryem SARI[1], Hakan ATALAR[2], Fatih Süheyl EZGÜ[1]

[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Genetik Bd, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Abd, Ankara, Türkiye

Amaç: Herediter multipl osteokondrom (HMO), uzun kemiklerde çoklu çıkıntılarla seyreden, otozomal dominant nadir bir iskelet displazisidir. Bu çalışma, HMO olgularında demografik, antropometrik ve iskelet tutulum özelliklerinin klinik sonuçlar ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Merkezimizde tanı almış 16 hastanın geriye dönük verileri incelendi. Genetik analizler yeni nesil DNA dizileme yöntemiyle yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve keşif amaçlı karşılaştırmalar uygulandı ($p < 0,05$).

Bulgular: Cinsiyet dağılımı dengeliydi (%43,8 kadın); olguların %62,5'inde aile öyküsü mevcuttu. EXT1 varyantlarının çoğu (%87,5) 1–6. ekzonlarda kümelenmişti. Lezyonlar çoğunlukla mikst (%68,8), bilateral ve alt ekstremitedeydi. Lezyon boyutu ile ağrı ($p = 0,009$) ve sinir basısı ($p = 0,04$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Obezite ve malnütrisyon; kısa boy ve bacak uzunluk farkıyla ilişkiliydi. Cerrahi oranları erişkinlerde ve kadın cinsiyette daha yüksekti. Aile öyküsü olanlarda lezyon sayısı fazlaydı. En sık şikâyet şişlikti. Beslenme kötüleştikçe bacak uzunluk farkı artıyor, displaziye bağlı büyüme sorunları belirginleşiyordu. En sık tutulan bölgeler femur, tibia ve el–ayak kemikleriydi. Ek olarak, aynı ailede en ağır fenotipli en genç bireyde, diğer aile üyelerinde bulunmayan GLI1 geninde bir varyant saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, HMO'nun yaygın ve bilateral seyirli olduğunu; osteokondromların sıklıkla mikst morfolojide görüldüğünü ve lezyon boyutu ile morfolojisinin ağrıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Beslenme durumu fenotipi etkileyebilir: Normal kilolu bireylerde bacak uzunluk farkı izlenmezken, obezite veya malnütrisyon varlığında fark artmış ve boy kısalığı belirginleşmiştir. Mikst/büyük lezyonların ağrı, sinir basısı ve cerrahi planlamada önceliklendirilmesi; beslenme durumunun izlenerek erken müdahale edilmesi önerilir. Aile öyküsü %62 oranında olup genetik danışmanlığın önemini göstermektedir. En sık tutulan bölgeler femur, tibia ve el–ayak kemikleridir; bu da yük taşıyan bölgelerde deformite ve ağrıya yatkınlığı açıklayabilir. Literatürde, HMO'da klinik bulgular ile komplikasyon ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmadığından, verilerimiz özgün ve değerlidir; bulguların daha geniş örneklemlerle desteklenmesi gerekmektedir. Ön bulgularımız ayrıca, en ağır fenotipe sahip hastada saptanan GLI1 varyantının Hedgehog yolağı üzerinden HMO şiddetini modifiye edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter multipl osteokondrom, komplikasyon profili, *GLI1*

SS43

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GENETİK TANI SÜRECİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şerife ÖZTÜRK YILMAZ[1], Coşkun ARMAĞAN[1], Semra GÜRSOY[2], Suzan SÜNCAK[2], Meryem HALİS[2], Funda ERDOĞAN[2], Nuray DUMAN[2], Özlem GİRAY BOZKAYA[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Amaç: Genetik hastalıklar ve konjenital malformasyonlar, yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenlerindendir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen kritik hastalığı bulunan bebeklerin önemli bir kısmında genetik bir hastalık bulunduğu öngörülmektedir. Nadir genetik hastalıkların atipik klinik özellikleri ve genetik heterojenitesi tanı ve yönetimi güçleştirmektedir. Erken genetik tanı hem klinik yönetimi iyileştirmekte hem de ailelere zamanında ve doğru genetik danışmanlık sunmaktadır. Bu çalışmada YYBÜ'den çocuk genetik bölümüne konsülte edilen olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi, genetik tanı oranlarının belirlenmesi ve tek merkez deneyimimizin literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Aralık 2016–Nisan 2025 tarihleri arasında merkezimizde 8061 yenidoğan YYBÜ'de tedavi görmüştür. Bu olgular arasından 619 hasta çocuk genetik bölümüne konsülte edilmiş olup klinik, sitogenetik ve moleküler genetik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik bulgularla uyumlu genetik sonuçları olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Toplam 619 hasta konsultasyon ile değerlendirilmiş olup bunlardan 105'i (%16,96) genetik tanı almıştır. Çalışmaya dahil edilen 105 olgunun 58'si (%55,2) kızdı. Ortanca başvuru yaşı 6 (IQR2-14) gün olarak bulundu. Mortalite 26 olguda (%24.8) izlendi. Konsültasyonların en sık nedeni %43.8 (46 olgu) ile konjenital anomaliler olarak belirlendi. Tanıların %53.3'ü sitogenetik analizlerle, %46.7'si ise moleküler analizlerle konuldu. En sık saptanılan patoloji Trizomi 21 idi. Moleküler yöntemlerle ise en sık metabolik (%13.3) nörogenetik (%10.5) ve iskelet sistemi anomalileri (%6.7) saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda YYBÜ'de yatan hastalarda çoklu konjenital anomalilerin etyolojisinde farklı genetik nedenlerin olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastaların sistematik incelenmesinde genetik değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır. Genetik hastalık düşündüren bulguları olan hastalarda uygun analizlerin yapılması hem kesin tanıya ulaşılmasına hem de hastaların genetik danışmanlık alabilmelerine olanak sağlamaktadır. Yakın gelecekte tüm ekzoma yönelik genetik analizlerin yaygınlaşması ve de rutin uygulamaya girmesiyle birlikte tanı oranlarının daha da artacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, Genetik tanı, Konjenital anomali

SS44

MİTOKONDRİYAL HASTALIK ŞÜPHESİ OLAN 354 HASTADA 20 YENİ MİTOKONDRİYAL DNA VARYANTI

Filiz Başak ERGİN, Kübra ÇİLESİZ, Aslı İNCİ, İlyas OKUR, Leyla TÜMER, Fatih Süheyl EZGÜ

Gazi Üniversitesi, Çocuk Genetik BD, Ankara, Türkiye

Amaç: Mitokondriler, hücresel işlev ve canlılık için temel öneme sahiptir; metabolizma ve sinyal iletiminin merkezi noktaları olarak görev yaparlar. Mitokondriyal hastalıklar, mitokondriyal proteinleri veya diğer bileşenleri kodlayan mitokondriyal ya da nükleer DNA'daki patojenik varyantlardan kaynaklanabilir. Mitokondriyal hastalıklar, belirgin fenotipik ve genetik heterojenite ile karakterizedir. Klinik belirtiler, vücudun farklı sistem ve organlarında farklı şekillerde ve şiddet derecelerinde ortaya çıkabilir. Mitokondriler ile mitokondriyal hastalıklar arasındaki ilişkinin karmaşıklığı, bu hastalıkların genotip-fenotip korelasyonunun yeterince anlaşılmamasına neden olmuş, bu da tanı ve tedaviyi zorlaştırmıştır. Bu çalışmada hastalardaki mitokondriyal DNA varyantlarının genetik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya gelişme geriliği, laktik asidoz, kardiyomiyopati, nörolojik semptomlar, endokrin veya duyusal sistem bozukluklarıyla başvuran ve Nijmegen kriterlerine göre skoru 5'in üzerinde olan 354 hasta dahil edilmiştir. Hastalara tüm mitokondri genomunun dizilemesi yeni nesil DNA dizileme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Klinik ve genetik olarak anlamlı olan varyantlar sık görülen mitokondriyal sendromlar ve hastalıklar açısından tespit edilmiştir.

Bulgular: Mitokondriyal hastalık şüphesi ile başvuran olgularda yapılan tarama sonucunda, 20 farklı ve daha önce tanımlanmamış varyant 27 hastada saptandı. Bu değişikliklerden 15'i protein kodlayan genlerde yer almakta olup, dokuzu aminoasit değişikliğine yol açan missense varyant, altısı ise sinonim varyant olarak belirlendi. En sık görülen değişiklik olan m.13058C>A, dört hastada görülürken MitoMap veri tabanında hiç yer almamaktadır. Yeni tanımlanmış olan diğer beş varyant ise protein kodlamayan bölgelerde, rRNA veya tRNA genlerinde bulundu. Ayrıca, literatürde daha önce bildirilmiş olan Leigh sendromu, LHON (Leber'in herediter optik nöropatisi) ve İşitme kaybına neden olduğu bilinen beş farklı varyant yedi hastada tespit edildi. Bunun yanı sıra; 245 (%69,2) hastada MitoMap veri tabanında sağlıklı insanlarda da gözlenebilen ancak hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen değişiklikler de saptanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde ilk defa en geniş bir hasta grubunda gerçekleştirilen bu çalışmada, farklı mitokondriyal bölgelerde daha önce tanımlanmamış varyantların saptanması, mitokondriyal hastalıkların genetik açıdan oldukça heterojen olduğunu ortaya koymaktadır. Genel olarak, mitokondriyal hastalıklarda genetik çeşitlilik ve klinik yelpaze oldukça geniştir. Bu nedenle mitokondriyal kalıtım ile ilgili çalışmalar bu mekanizmaların çözülmesi için büyük öneme sahiptir. Araştırma ve teknolojideki son gelişmeler bu hastalıkların anlaşılması ve yönetilmesinde önemli ilerlemeler sağlamaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal DNA, Yeni Nesil Dizileme, Genetik Heterojenite

ANOREKTAL MALFORMASYONUN GENETİK TEMELLERİ VE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ: 20 OLGULUK NADİR BİR KOHORTTAN KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULAR

Kazım SEÇGEN[1], Bensu Şule BÜLBÜL GÜVEN[2], Gökhan ARKAN[2], Esra GÜNEŞ[2], Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ[2], Nilay KAN MENKÜ[2], Mehlika Meryem SARI[2], Gülsüm KAYHAN[2], Fatih Süheyl EZGÜ[2], Yusuf Hakan ÇAVUŞOĞLU[2]

[1]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Anorektal malformasyonlar (ARM), izole bir anomali olarak ya da daha nadir sendromik tabloların bir parçası şeklinde görülebilir. Çeşitli genetik varyantlar ve kromozomal anomalilerle ilişkilendirilmiş olmasına karşın, ARM'nin genetik altyapısı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada ARM'nin tek-gen odaklı bir modelle açıklanamayacak ölçüde heterojen olup olmadığı, varyant yükünün fenotipi nasıl şekillendirdiği ve tüm ekzom dizileme (WES) ile kromozomal incelemelerin entegrasyonunun tanısal katkısı araştırılmıştır.

Yöntem: ARM tanılı (izole veya ek anomalileri bulunan) 19 olguda WES, 20 olguda kromozomal mikrodizin (SNP array/array-CGH) uygulandı. Dört olguda periferik venöz kandan kromozom analizi, üç olguda klinik endikasyonla hedefe yönelik işaretleyiciler kullanılarak FISH analizi gerçekleştirildi. Saptanan SNV/indel ve CNV'ler ACMG/ClinGen kılavuzlarına göre yorumlandı.

Bulgular: WES yapılan 19 olgunun altısında (%31,6) klinik tabloyla doğrudan ilişkili olduğu değerlendirilen ve daha önce bildirilmemiş (novel) varyantlar saptandı (*FLNA*, *CHD7*, *CCNQ*, *TBX3*, *BRD4*, *NIPBL*). Onüçünde (%68,4) ise fenotipe katkıda bulunabilecek/modifiye edici nitelikte ek varyantlar (aralarında *NOTCH1/2*, *CAPN15*, *FREM1*'in de bulunduğu) bulundu. BRD4 ve NIPBL varyantı olan hastalarda ARM, bu genlerin bilinen fenotipik spektrumunun ötesinde nadir bir bulgu olarak değerlendirildi. Benzer biçimde, ARM'nin CHD7 için klasik spektrumun dışında olması dikkat çekiciydi. Toplam 20 olgunun dördünde (%20) ARM ile ilişkili kromozomal anomali saptandı. Bu dört olgunun aynı aileden olan üçünde 22. kromozomdan köken aldığı belirlenen mozaik marker kromozom (ikisinde array-CGH analizinde 22q11 bölgesinde patojen duplikasyon mevcut) tespit edilirken, aile dışı bir olguda 22q11 bölgesinde duplikasyon bulundu.

Sonuç: SHH, BMP, FGF, WNT ve HOX sinyal yolakları anorektal morfogenez için temel çerçeveyi oluşturmakla birlikte, kohortumuzda bu genlerde fenotiple ilişkili olabilecek varyant saptanmamıştır. Bu durum, söz konusu genlerin varyasyona karşı evrimsel olarak yüksek düzeyde intolerans göstermesiyle ilişkilendirilmiştir. Bulgular, yaşamla bağdaşan ARM fenotiplerinin oluşumunda; *CHD7* (SHH hedeflerini etkileyen kromatin yeniden modellemesi), *FLNA*(FGF ve BMP sinyalinin aktin-hücre iskeleti aracısı), *CCNQ* ile *TBX3* (WNT ve BMP yolaklarını modüle eden transkripsiyon düzenleyicileri), *BRD4* (FGF ve HOX ağlarını birbirine bağlayan epigenetik koaktivatör) ve *NIPBL*(SHH ve FGF lokusları içindeki enhancer-promotör etkileşimlerini düzenleyen kohezin yükleyici) gibi "downstream" yolaklardaki olası bozukluklara işaret etmektedir. Ayrıca ikincil nitelikte değerlendirilen varyantların da kromatin yeniden şekillenmesi, DNA tamir mekanizmaları ve gelişimsel sinyal ağları aracılığıyla ARM etyopatogenezine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir. Bu ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serileri ile destekleyici fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anorektal malformasyon, Anal atrezi, Tüm ekzom dizileme, Genetik heterojenite

OLİGODONTİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA GENETİK ETİYOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Damla YILDIZ[1], Gizem ÜREL DEMİR [1], Cansu ÖZŞİN ÖZLER[2], Meryem UZAMIŞ TEKÇİÇEK[2], Gülen Eda UTİNE[1], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER[1]

[1]Hacettepe Üniversite Tip Fakültesi, Çocuk Sağliği Ve Hastaliklari Anabilim Dali, Çocuk Genetik Hastaliklari Bilim Dali, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dali , Ankara, Türkiye

Amaç: Diş eksikliği dişlerin embriyolojik gelişim sürecinde oluşmaması sonucu meydana gelen ve insanlarda en sık görülen konjenital kraniyofasiyal malformasyonlardan biridir. Diş eksikliği; hipodonti (≤5 diş), oligodonti (≥6 diş) ve anodonti (tüm dişlerin yokluğu) olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Oligodonti sendromik veya non-sendromik olarak görülebilir ve çiğneme fonksiyonlarında bozulma, konuşma sorunları, maloklüzyon ve estetik problemlere yol açarak bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu çalışmada, merkezimize oligodonti tanısıyla yönlendirilen hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi ve genetik etiyolojilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015–2025 yılları arasında, oligodonti tanısıyla hastanemiz Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 13 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 8'i erkek (%61), 5'i kız olup (%39); 8'i non-sendromik (%61), 5'i sendromik (%39) olarak değerlendirilmiştir. Sendromik olarak değerlendirilen hastaların üçünde boy kısalığı ve global gelişme geriliği (GGG), ikisinde ektrodaktili tespit edilmiştir. On hastaya ebeveyn onam formu alındıktan sonra tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing; WES), üç hastaya Sanger dizileme uygulanmıştır. Dokuz hastada klinik ile ilişkili PAX9, WNT10A, TP63, POLR3GL ve TSPEAR genlerinde patojenik/muhtemel patojenik varyantlar tespit edilirken; dört hastada herhangi bir genetik etiyoloji saptanmamıştır.

Sonuç: Oligodonti, genetik açıdan heterojen bir klinik tablodur. Genetik ve fenotipik çeşitliliğin geniş olması, erken ve doğru tanı koymayı güçleştirmektedir. Genetik analizler, tanı koymanın yanı sıra, tedavi planlaması, multidisipliner hasta yönetimi ve genetik danışmanlık açısından da kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diş eksikliği, genetik etiyoloji, oligodonti, WES

SS47

MSUD OLGUSUNDA REANALİZ İLE BELİRLENEN İNTRONİK VARYANTIN MRNA DÜZEYİNDE ABERRAN SPLİCİNG'E YOL AÇTIĞININ GÖSTERİLMESİ

Durdugül AYYILDIZ EMECEN[1], Esra ER[2], Ceren YILMAZ UZMAN[2], Filiz HAZAN[2]

[1] Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , İzmir, Türkiye
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , İzmir, Türkiye

Amaç: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) katabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan nadir, otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Klasik form tedavi edilmediğinde yenidoğan döneminde hızla metabolik ensefalopati ve komaya ilerler. İntermedier ve intermittan tipler daha hafif seyretmekle birlikte, katabolik stres sırasında ciddi metabolik dekompansasyon gelişebilir. Tanı biyokimyasal analizlerde dallı zincirli aminoasit ve alloizolösin yüksekliği ile şüphelenilip, BCKDHA, BCKDHB veya DBT genlerinde bialelik patojenik varyantların gösterilmesiyle doğrulanır.

Yöntem:Bu çalışmada, ilk genetik analizinde patojenik varyant saptanmayan bir MSUD olgusunda reanaliz ile belirlenen intronik varyantın mRNA düzeyinde incelenerek aberran splicing oluşturduğunun gösterilmiştir.

Bulgular:Otuz sekizinci gebelik haftasında, 2930 gram doğan erkek hasta, postnatal 13. günde solunum sıkıntısı ve hipotonisite nedeniyle Yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatırılmıştı. Fizik muayenesinde belirgin dismorfik bulgusu yoktu. Anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu.Yapılan aminoasit analizinde dallı zincirli aminoasitlerin yüksekliği saptanmış ve MSUD ön tanısı konmuştu. Beyin manyetik rezonansında bilateral serebellar beyaz cevher, kortikospinal traktus ve beyin sapında T2-FLAIR hiperintensitesi ile yaygın hipomiyelinizasyon izlenmişti. MSUD ön tanısı ile yapılan metabolik hastalık panelinde patojenik veya olası patojenik varyant saptanmamıştı; ancak enzim analizlerinin MSUD ile uyumlu olması üzerine genetik verileri tekrar değerlendirildi ve BCKDHA geninde homozigot intronik c.109-15T>A varyantı tespit edildi. ACMG kriterlerine göre olası benign olarak sınıflandırılan varyanta splicing varyant açısından mRNA analizi yapıldı ve cDNA düzeyinde 13 bazlık insersiyon gösterilerek varyantın patojenitesi ortaya kondu.

Sonuç:Bu olgu, başlangıç genetik analizinde patojenik varyant saptanmayan ancak klinik ve biyokimyasal olarak MSUD ile uyumlu hastalarda genetik verilerin reanalizinin tanıda kritik rolünü göstermektedir. Ayrıca, intronik varyantların fonksiyonel etkilerini ortaya koymada mRNA analizinin varyant patojenitesinin belirlenmesinde önemli katkı sağladığı vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: MSUD, mRNA analizi, reanaliz

SS48

ASPARTİLGLUKOZAMİNÜRİ: AGA GENİNDE İLK KEZ BİLDİRİLEN HOMOZİGOT DELESYON

Duygu Gamze ARACI[1], Tarık YILDIRIM[2]

[1]Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2]Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları , İstanbul, Türkiye

Amaç: Aspartilglukozaminidaz (AGA; EC 3.5.1.26), glikoproteinlerin N-bağlı oligosakkaritlerinin katabolizmasında görev alan temel bir enzimdir. Bu enzim, lizozomal glikoprotein yıkımının son basamaklarından biri olup, N-asetilglukozamin kalıntılarına bağlı asparajini ayırır. Aspartilglukozaminüri (AGU) ise, dokularda ve vücut sıvılarında glikoasparajinlerin birikimine yol açan, AGA genindeki bialelik patojenik varyantlardan kaynaklanan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık, kurucu etkiden dolayı özellikle Finlandiya'da görülmektedir. Finlandiya dışında ise sporadik olgular bildirilmiş olup, bugüne kadar 50'den fazla olgu tanımlanmıştır. Etkilenen bireylerde genellikle nörogelişimsel gerilik, kaba yüz görünümü, ilerleyici entelektüel yetersizlik ve nadiren hepatosplenomegali gözlenir. Literatürde yayınlanan tüm AGU olgularının dizi varyantları ile bildirildiği, homozigot gen delesyonuna sahip bir vakanın ise daha önce bildirilmediği bilinmektedir. Çalışmamızda, AGA geninin tamamını kapsayan homozigot delesyona sahip iki kardeş sunulmuştur.

Gereç-Yöntem: Olguların periferik kan örneklerinden elde edilen genomik DNA'lar, Illumina Infinium Global Screening Array-24 v1.0 (GSA-Cyto) mikroarray çipi kullanılarak çalışılmış ve Illumina iScan platformu ile taranmıştır. Kopya sayısı varyantları NxClinical (v.6.0) programı ile analiz edilmiştir. Tespit edilen varyantlar, ISCN 2020 nomenklatürüne göre adlandırılmıştır.

Bulgular: Konuşma geriliği, makrosefali ve kaba yüz bulgularıyla takip edilen, anne ve babası arasında kuzen evliliği bulunan 5 yaş erkek hastaya mikroarray tetkiki yapıldı. Mikroarray analizinde, 4q34.3 bölgesinde 495.5 Kb büyüklüğünde AGA geninin tamamını içeren homozigot patojenik delesyon saptandı(ACMG kanıtları: 1A, 2A, 3A, 4E, 5F). Olgunun öğrenme güçlüğü, enkoprezis-enürezis ve kaba yüz bulunan 14 yaşındaki ablasında da aynı bölgede homozigot delesyon alanı doğrulandı.

Sonuç: Bu çalışma, çok nadir görülen bir lizozomal depo hastalığı olan aspartilglukozaminüride (AGA geninde) tanımlanan ilk homozigot tüm gen delesyonlu olguların bulgularını ortaya koyarak literatüre katkı sağlamayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, AGU tanısında yalnızca dizi analizlerinin yeterli olmayabileceğini ve kopya sayısı analizi gibi tamamlayıcı yöntemlerin de değerlendirmeye alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aspartilglukozaminüri, AGA gen delesyonu, aspartilglukozaminidaz

SS49

YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI KOAGÜLOPATİ PANELİNDE TESPİT EDİLEN NADİR KALITSAL PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARINDA GENETİK VARYANT DAĞILIMI

Mehmet Mert TOPALOĞLU[1], Muhsin Özgür ÇOĞULU[2], Esra IŞIK[2], Durdugül AYYILDIZ EMECEN[3], Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU[4], Türkan TURKUT TAN[2], Yusuf Can DOĞAN[2], Zehra Burcu YILMAZ[5], Tahir ATİK[2]

[1]Ege Üniversitesi , İzmir, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İzmir, Türkiye
[4]Aydın Şehir Hastanesi, Aydın, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Amaç: Kalıtsal koagülopatiler, hemofili A ve B dışındaki formlarıyla da klinik açıdan önemli kanama eğilimlerine yol açmaktadır. Bu çalışmada, koagülopati paneli tabanlı genetik analiz ile elde edilen mutasyon nadir kanama bozuklukları dağılımı incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: 2022 Ekim – 2025 Temmuz tarihleri arasında koagülopati yakınması olan ve NGS paneli ile incelenen hastalar değerlendirilmiştir. Analizler, 57 geni kapsayan koagülopati paneli kullanılarak MGI platformunda yapılmıştır. Panel sonucunda F8 ve F9 genlerinde de tanı olarak değerlendirilen varyantlar saptanmış ancak bu olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, nadir kalıtsal koagülopati tanısı alan 126 hasta çalışmaya alınmıştır. Klinik olarak anlamlı varyantlar homozigot, heterozigot ve bileşik heterozigot dağılımlarına göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: En sık etkilenen gen VWF olup, 55 hastada (%43,6) mutasyon bulunmuştur [30 heterozigot (%23,8), 19 homozigot (%15,1), 6 bileşik heterozigot (%4,7)]. F7 mutasyonları 30 hastada (%23,8), F11 mutasyonları 20 hastada (%15,9) saptanmıştır. Daha nadir olarak; F5'te 4 (%3,1), F2'de 2 (%1,6), F10'da 1 (%0,8), LMAN1'de 1 (%0,8), MCFD2'de 1 (%0,8) ve HPS1'de 2 (%1,6) mutasyon belirlenmiştir. Fibrinojen genlerinde toplam 10 hasta (%7,9) bulunmuştur (FGA: 3, FGB: 2, FGG: 5). Üç hastada ise birden fazla gende klinik ile ilişkili varyant saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, nadir kalıtsal koagülopatilerde VWF, F7 ve F11 genlerinin öne çıktığını göstermektedir. Panel tabanlı genetik analiz, doğru seçilmiş hasta gruplarında çoklu gen tutulumlarının ortaya çıkarılmasına ve tanısal yaklaşımın geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bulgular, ülkemizde nadir kalıtsal koagülasyon bozukluklarının mutasyon spektrumuna ilişkin verileri güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koagülopati, Yeni Nesil Dizileme, Nadir Hastalıklar, Hemofili

SS50

WDR81 GENİNDE NOVEL BİR VARYANT İLE İLİŞKİLİ MİKROLİZENSEFALİDE OTOFAJİ PROTEİNLERİNİN EXPRESYONLARI

Hatice Yelda YALÇIN[1], Ufkay KARABAY[2], **Tayfun ÇİNLETİ**[1], Pelin TEKE KISA[3], Mehtap YÜKSEL EĞRİLMEZ[2], Akif AYAZ[4], Nihal AYDIN[5]

[1]İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizması Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Medipol Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
[5]Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Van, Türkiye

Amaç: Mikrolizensefali, basit giral patern ile birlikte şiddetli mikrosefali ile karakterize olan, konjenital mikrosefali alt tipidir. WDR81, ağırlıklı olarak beyinde exprese olan ve endolizozomal trafik ve otofajide rol oynadığı düşünülen multidomain bir transmembran proteini kodlar. Bu çalışma ile, aralarında akrabalık bulunan Türk ebeveynlerden doğan, mikrolizensefali hastası iki kardeşi bildirmeyi ve WDR81 genindeki mutasyon ile otofaji proteinlerinin expresyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Her iki kardeşe tüm ekzom sekanslama, ebeveynlere ise Sanger DNA dizileme yapıldı. Ayrıca, her iki kardeşin kan örneklerinden, LC3, p62 ve Beclin 1 mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri sırasıyla, gerçek zamanlı PCR ve Western blot ile incelendi.

Bulgular: Tüm ekzom dizileme ile her iki kardeşte, WDR81 geninde novel biallelik c.4157+5G>A splice varyant saptandı. Sanger DNA dizileme varyantın aile içinde segrege olduğunu gösterdi. Çalışmamızda, LC3, p62 ve Beclin 1 mRNA ekspresyon düzeyleri ve LC3 protein ekspresyon düzeyi yüksekti. p62 ve Beclin 1 protein ekspresyon düzeyleri ise düşüktü.

Sonuç: Yüksek LC3 ve düşük p62 protein ekspresyon düzeyleri, WDR81'in PI3KC3 inhibisyonu yoluyla otofajiyi inhibe ettiği sonucuna varan çalışmaları desteklerken, düşük Beclin 1 protein ekspresyon düzeyi, WDR81 geninde fonksiyon kaybına yol açan varyantların otofajiyi baskılayacağı sonucuna varan çalışmaları destekledi. Ayrıca, bu çalışma ile, endolizozomal trafikteki rolü nedeni ile, WDR81 ile ilişkili hastalıkların veziküler trafik bozukluklarına dahil edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: wdr81, endolizozomal trafik, otofaji, mRNA translasyon, LC3, p62 ve Beclin 1

SS51

BENZER KLİNİK ÖZELLİKLERLE ÇOCUK GENETİK POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 3 ULTRA-NADİR OLGUNUN SUNUMU

Esra USLUER, Aylin YÜKSEL ÜLKER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Birimi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Tüm ekzom dizileme (TED) analizi sendromik hastalarda tanı oranını yaklaşık %40'a çıkarmıştır. Belirgin dismorfik bulguları olan ancak bulguları spesifik bir sendroma işaret etmeyen hastalarda klinik yaklaşımda ilk basamak tanı testi olarak TED seçilebilir.

Gereç ve Yöntem: Dismorfik bulgular ve nörogelişimsel gerilik sebebiyle çocuk genetik polikliniğine başvuran, TED ile tanı konulan ultra nadir üç vaka sunulmuştur.

Bulgular: Olguların tümü dismorfik yüz özellikleri ve nörogelişimsel gerilik ile başvurmuştur. Olguların yaş aralığı 1-7'dir. 3 olguda da anne-baba arasında akraba evliliği yoktur. Olguların birinde ek olarak Turner sendromu tanısı ve otizm spektrum bozukluğu bulguları mevcuttur, diğer iki olgudaki nörogelişimsel gerilik hafif düzeydedir. Olguların hepsine ilk basamakta TED çalışılmıştır. Tespit edilen genetik değişikliklerin tümü ACMG (Amerikan Medikal Genetik Koleji) sınıflamasına göre muhtemel patojenik sınıftadır. Sanger dizileme analizi ile segregasyon analizi yapılmış ve varyantların de novo olduğu gösterilmiştir. *ZNF462* varyantına bağlı '' Weiss-Kruszka sendromu'', , *WAC* varyantına bağlı '' Desanto-Shinawi sendromu'', *CDH2* varyantına bağlı '' Korpus kallosum agenezisi, kardiak, okular, ve genital sendrom'' hastaların tanılarıdır. OMIM veritabanına göre literatürde Weiss-Kruzzka sendromu 18 olguda, diğer iki tanı ise 10'dan az olguda (6-9) bildirilmiştir

Sonuç: Nörogelişimsel bozukluklar ve dismorfizm çocuk genetik polikliniklerine sık başvuru sebepleri arasında yer almaktadır. TED'in tanı oranı bu hastalık spektrumunda yüksektir. Nörogelişimsel bozuklukla başvuran hastaların bulguları sık bilinen bir sendroma işaret etmiyorsa, metabolik testler ve kranial görüntülemesinde spesifik bulgular yoksa ilk basamakta TED çalışılması düşünülebilir. Olgulara sağlanan hızlı tanı ve uygun genetik danışma ile gereksiz izlem ve tetkik istemlerinin önüne geçilmiş, hastaların optimal takip ve tedavileri sağlanmış, tekrar riskleri ailelere anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nörogelişimsel Gerilik, Tüm Ekzom Dizileme, Ultra Nadir Hastalıklar, Dismorfik Özellikler

SS52

ŞANLIURFA'DA ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ HASTA PROFİLİ: BİR YILLIK DENEYİM

Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

Giriş ve Amaç: Şanlıurfa, Türkiye'nin en yüksek doğurganlık oranına (3,6) ve en genç nüfus yapısına sahip illerinden biridir. Akraba evliliği oranının %40'ın üzerinde olması, otozomal resesif geçişli genetik hastalıkların görülme sıklığını artırmakta ve bölgedeki çocuk genetik hastalıkları polikliniğine başvuran hasta profilini ülkenin diğer bölgelerinden farklılaştırmaktadır. Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde görev yapan bir çocuk genetik hastalıkları hekiminin bir yıllık klinik verileri üzerinden, başvuru nedenlerinin ve hasta gruplarının dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 15 Mart 2024 – 15 Mart 2025 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar, poliklinik yönlendirilme nedenleri ve başvuru endikasyonları temel alınarak gruplandırılmıştır. Her hastanın birden fazla bulgusu bulunabilmesine karşın, sınıflandırma en temel yönlendirilme endikasyonuna göre yapılmıştır.

Bulgular: Bir yıllık dönemde toplam 209 poliklinik günü içerisinde 1932 hastaya ait 2941 muayene gerçekleştirilmiş olup, günlük ortalama 14 hasta değerlendirilmiştir.
En sık başvuru nedenleri sırasıyla dismorfik sendromlar ve konjenital anomaliler (n=356, %18,4), büyüme bozuklukları (n=245, %12,7) ve nörogelişimsel bozukluklar (n=198, %10,2) olmuştur. Bunları kistik fibrozis şüphesi/IRT yüksekliği (n=154, %8,0), endokrin ve genital sistem bozuklukları (n=129, %6,7), metabolik hastalıklar (n=124, %6,4) ve otoinflamatuvar hastalıklar (n=117, %6,1) izlemiştir. Daha düşük sıklıkta hematolojik sorunlar (n=112, %5,8), iskelet displazileri (n=101, %5,2) ve nefrolojik hastalıklar (n=90, %4,7) saptanmıştır.

Sonuç: Şanlıurfa'daki çocuk genetik hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda, yüksek akrabalık oranı ve doğurganlık hızının etkisiyle otozomal resesif geçişli hastalıkların ve sendromik olguların belirgin olduğu görülmektedir. Bölgesel genetik çeşitlilik, tarama sonrası yönlendirmeler ve sosyodemografik faktörler bu hasta profilinin çeşitliliğini artırmaktadır.
Bu veriler, genetik hastalık yükünün bölgesel farklılıklarını ortaya koyması açısından değerli olup, özellikle benzer bölgelerde görev yapan çocuk genetik hastalıkları hekimleri için klinik yaklaşım ve genetik sağlık hizmetlerinin planlanmasında yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: çocuk genetik hastalıkları, Şanlıurfa, akraba evliliği, hasta profili

SS53

MARSHALL–STİCKLER FENOTİPİNİN RESESİF BİR MEKANİZMASI: YENİ BİR HOMOZİGOT COL11A1 VARYANTI

Kazım SEÇGEN[1], Hüseyin Baran ÖZDEMİR[2], Şengül ÖZDEK[2], Nilay KAN MENKÜ[2], Mehlika Meryem SARI[2], Fatih Süheyl EZGÜ[2], Hatice Tuba ATALAY[2]

[1]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Konjenital katarakt, çocukluk çağı körlüğünün önemli nedenlerinden biridir ve sıklıkla genetik kökenlidir. Burada, birbiriyle kuzen olan ebeveynlerden doğan iki farklı kardeş grubundan toplam altı çocuk sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Her iki ailenin anne ve babaları ile etkilenen çocuklarda ayrıntılı klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme yapıldı. Tüm bireylerde tüm ekzom dizileme (WES) gerçekleştirildi. Saptanan varyantların patojenitesi ACMG kriterlerine göre yorumlandı.

Bulgular: İlk ailedeki üç kardeşin tamamında bilateral konjenital katarakt saptandı. En büyük çocuk (12 yaş, erkek) ve ortanca çocuk (10 yaş, kız) işitme kaybına sahipti; ayrıca katarakt cerrahisi sonrası en büyük kardeşte operasyon sonrası bilateral, ortancada ise sağ gözde retina dekolmanı gelişti. En küçük çocukta (7 yaş, erkek) yalnızca bilateral konjenital katarakt ile izlendi.
İkinci ailedeki üç kız kardeşin tamamında bilateral konjenital katarakt mevcuttu. En büyük kardeşte hafif işitme kaybı tespit edildi. Kardeşlerin hiçbirinde retina dekolmanı öyküsü yoktu.
Olgularda düz orta yüz ve uzun filtrum gibi dismorfik bulgular göze çarpmaktaydı. Hafif kifoskolyoz dışında belirgin iskelet bulgusu izlenmedi. Her iki ailenin ebeveynlerinde ise herhangi bir klinik bulgu saptanmadı.
Her iki kardeş grubundaki tüm olgularda COL11A1 geninde daha önce bildirilmemiş, homozigot c.4944C>G (p.Cys1648Trp) varyantı saptandı. Her iki ailenin ebeveynleri ise varyant için heterozigot olarak bulundu.

Sonuç: COLFI domaininde yer alan p.Cys1648Trp varyantı, in silico analiz programları tarafından patojenik olarak öngörülmekte olup popülasyon veritabanlarında bulunmamaktadır. Klinik özellikler, tipik olarak otozomal dominant kalıtım gösteren Marshall-Stickler sendromunu düşündürmekle birlikte; bu olgularda homozigotluk, klasik otozomal dominant modelin ötesinde, biallelik durumların da Marshall-Stickler fenotipine yol açabileceğini gösteren nadir bir kalıtım mekanizmasını ortaya koymaktadır. Tüm olgularda varyantın homozigot olarak bulunması ise, gamet oluşumu veya allelik segregasyonda olası bir yanlılığa işaret etmektedir.
Bu çalışma, Marshall-Stickler sendromu ile ilişkili yeni bir homozigot COL11A1 varyantını tanımlamakta ve akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda herediter oküler hastalıkların tanısında genetik testlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital katarakt, Marshall-Stickler Sendromu, COL11A1, Akraba evliliği, Tüm ekzom dizileme

SS54

MİKROSEFALİ OLGULARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE GENETİK TANI: KLİNİK VE MOLEKÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melike ATASEVEN KULALI[1], Sinem KOCAGİL[2], Dilek ÇAVUŞOĞLU[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlik Bilimleri Üniversitesi , Afyonkarahisar, Türkiye
[2]Osmangazi Üniversitesi , Eskişehir, Türkiye
[3]Afyonkarahisar Sağlik Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar, Türkiye

Amaç: Mikrosefali, oksipito-frontal baş çevresinin yaş, cinsiyet ve popülasyona göre beklenen ortalamanın 2 standart sapmadan (SD) daha küçük olması ile tanımlanır. Görülme sıklığı 100.000 canlı doğumda 1,3 ile 150 arasında değişmektedir. Etiyolojisi oldukça heterojen olup, hücresel farklılaşma, proliferasyon, migrasyon, DNA hasar onarımı ve nöronal apoptoz süreçlerini etkileyen genetik ve çevresel faktörler mikrosefaliye yol açabilir. Bu çalışmada, mikrosefali tanısı almış ve tüm ekzom dizileme (WES) analizi yapılmış olguların klinik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2020 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında, hastanemiz Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne mikrosefali şikayeti ile başvuran on olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların demografik verileri, klinik bulguları, nörogörüntüleme sonuçları ve moleküler genetik analizleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların yaşları 6 gün ile 12 yaş arasında değişmekte olup, beşi kız cinsiyettedir. Bir olgu dışında tüm hastalarda gelişimsel gerilik mevcuttu. Baş çevresi ölçümleri -2.8 SD ile -8.4 SD arasında değişmekteydi. Kraniyal görüntülemelerinde; dört hastada lisensefali, iki hastada serebral atrofi, bir hastada lateral ventriküler dilatasyon ve miyelinizasyon gecikmesi saptandı. İki hastada kraniyal görüntüleme normal olup, bir hastaya ait görüntüleme verisi bulunmamaktaydı. WES analizi sonucunda iki olguda klinik ile ilişkili bir varyant saptanamadı. Diğer sekiz olguda aşağıdaki genetik tanılar konuldu:

Primer Mikrosefali 3: CDK5RAP2 geninde homozigot, olası patojenik c.3532C>T varyantı İzole Sülfit Oksidaz Eksikliği: SUOX geninde homozigot, patojenik c.842_843delTG varyantı
Mikrosefali 17: CIT geninde homozigot, olası patojenik c.754-2A>G varyantı
Cornelia de Lange Sendromu: NIPBL geninde heterozigot, muhtemel patojenik c.3575-2A>G varyantı
Harel-Yoon Sendromu: ATAD3A geninde heterozigot, olası patojenik c.178_179delinsTT varyantı
Lisensefali 1: PAFAH1B1 geninde heterozigot, olası patojenik c.1121dup varyantı
Fenilketonüri: PAH geninde homozigot, patojenik c.165delT varyantı

Sonuç: Mikrosefali, genetik açıdan oldukça heterojen olup sıklıkla ön tanı belirlemek zordur. WES analizi, bu genetik çeşitliliğin ortaya konulmasında yüksek tanı başarısı sağlamakta ve genetik danışma açısından önemli katkılar sunmaktadır. Bu çalışma, mikrosefalili hastalarda WES'in tanısal etkinliğini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrosefali, Tüm ekzom dizi analizi, Genetik tanı

SS55

VARYANT SINIFLANDIRMADA DÖNÜŞÜM: CLİNGEN GÜNCELLEMELERİNİN ETKİSİ

Burcu YETER, Yasemin KENDİR DEMİRKOL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik, İstanbul, Türkiye

Amaç: Genetik varyantların klinik sınıflandırılması, tanı ve tedavi süreçlerinde kritik öneme sahiptir. 2015 yılında yayımlanan American College of Medical Genetics and Genomics/ Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) kılavuzu bu alanda standart bir çerçeve oluşturmuştur. Ancak, tek tip kriterlerintüm gen ve varyant türlerine uygulanması bazı sınırlılıklar doğurmuştur. Bu çalışmanın amacı, ACMG kriterleri temelinde yapılan sınıflandırmaların, güncel literatür ve Clinical Genome Resource (ClinGen) güncellemeleri ışığında yeniden değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: Missense, loss-of-function (LOF), canonical ve non-canonical splice site değişikliklerini içeren çeşitli varyantlar önce 2015 ACMG-AMP kriterlerine göre sınıflandırılmış; ardından güncel literatür, popülasyon verileri, splice prediction araçları ve ClinGen tarafından yayımlanan güncellemeler ile gen-spesifik kriterler dikkate alınarak yeniden yorumlanmıştır.

Bulgular: İlk sınıflandırmada patojenik veya muhtemel patojenik olarak değerlendirilen bazı varyantlar, güncel kriterler ışığında yeniden gözden geçirilmiştir. Başlangıçta klinik önemi belirsiz (VUS) olarak raporlanan bazı varyantlar ise yeni kanıtlarla muhtemel patojenik veya patojenik düzeyine taşınmıştır. LOF varyantlarının büyük bölümüs ınıfını korurken, canonical splice site değişikliklerinde splice prediction sonuçlarının desteği, PVS1 kriterinin daha güvenilir şekilde yorumlanmasına katkı sağlamıştır. Missense ve non-canonical splice site varyantlarında da popülasyon verileri ve in silico tahmin araçları sayesinde yeniden sınıflandırmalar gerçekleştirilmiştir.

Sonuç: 2015 ACMG-AMP kriterleri klinik genetikte önemli bir standart oluşturmakla birlikte, ClinGen güncellemeleri sınıflandırma sürecinin doğruluk ve güvenilirliğini artırmıştır. PP3'ün daha güvenilir prediksiyon araçlarıyla sınırlandırılması, PM2'nin popülasyon eşiklerinin yeniden tanımlanması, PM3'ün resesif genlerde değişken ağırlıklarla uygulanması ve PP5 kriterinin güvenilirlik sorunları nedeniyle artık kullanılmaması yeniden sınıflandırmayı etkileyen başlıca değişikliklerdir. Ayrıca bazı kılavuzlarda aynı varyant için PP3 ve PS3 gibi kriterlerin çifte puanlanmaması önerilmiştir. Kanıtların ağırlıklandırılması sınıflandırmaya şeffaflık ve ölçülebilirlik kazandırırken, yanlış sınıflandırma risklerini azaltmıştır. Son olarak, varyant sınıflandırma süreçlerinin gen bazında özgün biyolojik mekanizmalara göre değişebildiği ve yorumlamanın güncel literatür ile uluslararası rehberler doğrultusunda sürekli takip edilmesi gerektiğini vurguluyoruz.

Anahtar Kelimeler: ACMG-AMP kriterleri, ClinGen güncellemeleri, Varyant sınıflandırma

POSTER BİLDİRİLER

7 KASIM 2025, CUMA
11:00-11:30 Poster Bildiri Oturumu-1
Oturum Başkanları: **Ayşegül Yılmaz, Durdugül Ayyıldız Emecen**

PS1
VERHEİJ SENDROMU: İKİ OLGU SUNUMU
Hayriye Nermin KEÇECİ

PS2
AKRONİMİN ÖTESİNDE: CHARGE SENDROMUNUN KLİNİK VE GENETİK SPEKTRUMUNUN GENİŞLETİLMESİ
Meryem HALİS, Mehmet KOCABEY, Suzan SÜNCAK, Şerife ÖZTÜRK YILMAZ, Semra GÜRSOY, Ayfer ÜLGENALP, Ahmet Okay ÇAĞLAYAN, Özlem GİRAY BOZKAYA

PS3
PRENATAL TANIDA KÜLTÜR BİASI: MOZAİK 4P DELESYONUNUN KÜLTÜR EDİLMİŞ HÜCRELERDE MASKELENMESİ
Engin ALTUNDAĞ, **Hacer Ukba ALTUNDAĞ**, Hüseyin EKİCİ, Ümmet ABUR

PS4
Bildiri geri çekilmiştir.

PS5
ZAKİ SENDROMU: YENİDEN ANALİZ SONUCUNDA SAPTANAN NOVEL WLS VARYANTI
Gizem ÖNDER, Elif Cemre ÇİFTÇİ, Sena Ada ERTÜRK, Yiğit YAZICI, Beril ARNAVUTOĞLU, İrem YAŞA, Özkan ÖZDEMİR, Özlem AKGÜN DOĞAN , Yasemin ALANAY

PS6
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ İLE PREZENTE OLAN RNU4ATAC-OPATİ: NADİR GENETİK HASTALIKLARDA WGS RE-ANALİZİNİN ÖNEMİ
Suzan SÜNCAK, Semra GÜRSOY, Ravza Nur YILDIRIM, Şerife ÖZTÜRK YILMAZ, Meryem HALİS, Burcu AKMAN, Sultan OKUR ACAR, Özlem TÜFEKÇİ GÜROCAK, Şebnem YILMAZ, Özlem GİRAY BOZKAYA

PS7
RNF213 PATOJENİK VARYANTI İLE GRANGE SENDROMU FENOTİPİ: YENİ BİR ADAY GEN ÖNERİSİ
Şerife ÖZTÜRK YILMAZ, Mert PEKERBAŞ, Sevcan HATİPOĞLU, Suzan SUNCAK, Meryem HALİS, Semra GÜRSOY, Alper SOYLU, Uğur ÖZBEK, Özlem GİRAY BOZKAYA

PS8
YENİDEN ANALİZLE GELEN TANI: NOTCH1 İLİŞKİLİ GENİŞ FENOTİPİK SPEKTRUM
Eylül AYDIN, Aybike S. BULUT, Berkay YILDIZ, Ulaş ÖZONUR, Zeynep YENTUR, Firuze KÖKTEN, İlke SERTER, Özkan ÖZDEMİR, Özlem AKGÜN DOĞAN, Kaya BİLGÜVAR, Burak TATLI, Yasemin ALANAY

7 KASIM 2025, CUMA
15:30-16:00 Poster Bildiri Oturumu-2
Oturum Başkanları: **Ayşegül Yılmaz, Durdugül Ayyıldız Emecen**

PS9
RADYOFENOTİPTEN – GENOTİPE: ACTA2 İLİŞKİLİ DÜZ KAS DİSFONKSİYON SENDROMU
Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Ece EKER, Arzu AY, Seda KAYNAK ŞAHAP, Hatice MUTLU

PS10
DİSTAL ARTROGRİPOZİS SPEKTRUMUNDA ZORLAYICI BİR OLGU: FREEMAN-SHELDON FENOTİPİ VE MYH3 P.GLY769VAL VARYANTI
Aslıhan SANRI, Özlem SEZER

PS11
PDE4D GENİNDE NOVEL VARYANT SAPTANAN AKRODİZOSTOZİS TİP 2 OLGUSU
Nuray ÖZTÜRK, Abdullah İhsan GÜRLER, Uğur GÜMÜŞ

PS12
CARE4ARID1B PROJESİ: ARID1B İLİŞKİLİ NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUĞUN ÇOK MERKEZLİ DOĞAL SEYİR ÇALIŞMASINDAN TÜRKİYE ERKEN BULGULARI
Alper AKKUŞ, Gülşah Şebnem ÖZKÖSE İYİGEL, Jülide Ceren YILMAZ, Ulaş ÖZONUR, Berkay YILDIZ, Zeynep Selen ASLAN, Merve AKYILDIZ, Elis HACIHASANOĞLU, Bernis SÜTÇÜBAŞI, Özlem AKGÜN-DOĞAN, Yasemin ALANAY

PS13
KAMPTODAKTİLİ VE İŞİTME KAYBI İLE PREZENTE OLAN BİR HİSTİYOSİTOZ-LENFADENOPATİ PLUS SENDROMU OLGUSU
Arzu AY, Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Hatice MUTLU

PS14
ROMATOLOJİK HASTALIK MASKESİ ALTINDA LERİ–WEİLL DYSCHONDROSTEOSİS: SHOX DELESYONU OLAN BİR OLGU
Nilay KAN MENKÜ , Mehlika Meryem SARI, Kazım SEÇGEN , Nuran BELDER , Sevcan Azime BAKKALOĞLU EZGÜ , Fatih Süheyl EZGÜ

PS15
YENİ BİR TTI2 VARYANTI: TRİPLE T KOMPLEKS BOZUKLUĞUNDA GENİŞLEYEN KLİNİK SPEKTRUM
Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Arzu AY, Hatice MUTLU

PS16
CNV-WES ANALİZİ İLE TANI KONULAN BİR 2P DUPLİKASYON SENDROMU OLGUSU
Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Arzu AY, Hatice MUTLU, Ayşegül YILMAZ

08 KASIM 2025, CUMARTESİ
10:00-10:30 Poster Bildiri Oturumu-4
Oturum Başkanları: **Esra Kılıç, Enise Avcı Durmuşalioğlu**

PS17
IRF6 İLİŞKİLİ VAN DER WOUDE SENDROMU: AİLESEL BİR OLGU SUNUMU
Arzu AY, Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Hatice MUTLU

PS18
AĞIR SEREBELLAR ATROFİ İLE PREZENTE OLAN CODAS SENDROMLU İKİ OLGUNUN SUNUMU
Arzu AY, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Hatice MUTLU

PS19
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ'NDE KRANİOSİNOSTOZ KAYIT SİSTEMİNİN KURULMASI: ULUSAL KAYIT SİSTEMİ İÇİN MODEL OLUŞTURMA ÇALIŞMASI
Jülide Ceren YILMAZ, Ömer Metin Memet ÖZEK, Özkan ÖZDEMİR, Yasemin ALANAY, **Özlem Akgün DOĞAN**

PS20
ZIT FENOTİPLERİN BULUŞMASI: EKTORDERMAL DİSPLAZİNİN COFFİN SİRİS SENDROMUNU MASKELEMESİ
Mehlika Meryem SARI , Kazım SEÇGEN , Nilay KAN MENKÜ , Tuba ŞİŞMANLAR EYÜPOĞLU , Fatih Süheyl EZGÜ

PS21
TP63 İLİŞKİLİ AKRO-DERMATO-UNGUAL-LAKRİMAL-DİŞ (ADULT) SENDROMUNDA FENOTİPİK DEĞİŞKENLİK: ÜÇ NESİLLİK BİR AİLEDEN BULGULAR
Serap KETENCİ İŞLEK, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

PS22
HOUGE-JANSSENS SENDROMU KLİNİK VE GENETİK SPEKTRUMU: ÜÇ NADİR OLGU SUNUMU
Damla YILDIZ, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE,

PS23
KBG SENDROMUNDA DUAL GENETİK TANI: İKİ OLGU SUNUMU
Damla YILDIZ, Gizem ÜREL DEMİR, Levent KILIÇ, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

PS24
NADİR BİR RİBOZOMOPATİ: RPL13 İLİŞKİLİ İSKELET DİSPLAZİSİ
Merve TANRISEVER TÜRK, Mehmet Cemalettin AKSOY, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

PS25
CHD3 İLİŞKİLİ NADİR BİR ANTİTE: SNIJDERS BLOK-CAMPEAU SENDROMU
Merve TANRISEVER TÜRK, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

08 KASIM 2025, CUMARTESİ

15:30-16:00 Poster Bildiri Oturumu-5

Oturum Başkanları: **Esra Kılıç, Enise Avcı Durmuşalioğlu**

PS26

SNUPN İLE İLİŞKİLİ MUSKÜLER DİSTROFİ: WES REANALİZİNİN TANIYA KATKISI — OLGU SUNUMU

Nazlı Büşra AÇIKGÖZ, Gizem ÜREL DEMİR, Numan BULUT, Rahşan GÖÇMEN, Gülen Eda UTİNE, Göknur HALİLOĞLU*, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

PS27

NONSENSE-MEDİATED DECAY YOLUYLA İLİŞKİLİ SMG9 VARYANTI: KALP VE BEYİN MALFORMASYONLARI SENDROMU

Serap KETENCİ İŞLEK, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

PS28

TBC1D24 GENİ İLE İLİŞKİLİ FENOTİP: DOORS SENDROMLU OLGU

Öznur YILMAZ BAYER, Arzu HASANOĞLU OTO

PS29

CHİLTON-OKUR-CHUNG NÖROGELİŞİMSEL SENDROMU İLE 14Q32.31–14Q32.33 DELESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BİR OLGU ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Güldeniz ÖNER, Gizem NACAK, Banu NUR, Sezin YAKUT UZUNER, Ercan MIHÇI

PS30

PPP1R21 GENİNDE HOMOZİGOT PATOJENİK DELESYON İLE SEYREDEN NADİR BİR NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK OLGUSU

Gizem NACAK, Güldeniz ÖNER, Banu NUR, Ayşe Esra MANGUOĞLU, Ercan MIHÇI

PS31

17P13.3 DUPLİKASYONU İLE İLİŞKİLİ İKİ NADİR OLGU: TİBİAL VE FİBULAR AGENEZİS İLE SHFLD SPEKTRUMU

İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR, Hatice MUTLU, Burcu YETER, Hasan Hilmi MURATLI, Nursel H ELÇİOĞLU

PS32

HANAC SENDROMLU BİR ÇOCUKTA NOVEL COL4A1 VARYANTI

Hacer Ukba ALTUNDAĞ, Neslihan CİNKARA , Fatma HANCI

PS33

OTOZOMAL RESESİF CUTİS LAXA: PYCR1 MUTASYONU BULUNAN 4 OLGUNUN FENOTİPİK VE GENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK, Funda KÖKALİ, Evrim EFE, Burcu YETER, Huriye Nursel ELÇİOĞLU

PS1

VERHEİJ SENDROMU: İKİ OLGU SUNUMU

Hayriye Nermin KEÇECİ

Konya Şehir Hastanesi Çocuk Genetik, Konya, Türkiye

Giriş ve Amaç: Verheij sendromu (VRJS) (615583), 8q24.3 kromozomal bölgesinde yer alan PUF60 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanan nadir bir genetik hastalıktır. Aynı zamanda VRJS fenotipi, 8q24.3 bölgesinde PUF60 ve SCRIB genlerini içeren contagius gen delesyonundan kaynaklanabilir. VRJS, büyüme geriliği, gecikmiş psikomotor gelişim, dismorfik yüz özellikleri ve vertebral anomalilerini içeren iskelet bozuklukları ile karakterizedir. Ek özellikler arasında kolobom, böbrek kusurları ve kalp kusurları bulunabilir. Bu çalışmada, VRJS'nin genetik ve klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla iki olgu sunulmaktadır.

Olgu 1, 10 yaşında kız hasta global gelişim geriliği, boy kısalığı ve kolobom şikayetleri ile başvurmuştur. Olgu 2 ise 12 günlük kız hasta olup sağ el parmaklarında agenezi nedeniyle genetik sendromlar açısından değerlendirilmek üzere çocuk genetik polikliniğine yönlendirilmiştir. Her iki vakada da klinik ekzom dizileme analizi planlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Olgu 1'de PUF60 geninde c.728del (p.Lys243Argfs*45) ve Olgu 2'de ise c.686A>G (p.Tyr229Cys) varyantları heterozigot olarak tespit edilmiştir. Her iki varyant American College of Medical Genetics and Genomics 2015 sınıflamasına göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Klinik ve genetik değerlendirmeler doğrultusunda her iki vaka da VRJS ile uyumlu bulunmuştur. VRJS, global gelişim geriliği, boy kısalığı, kolobomun yanı sıra ekstremite anomalisi olan hastalarda düşünülmelidir. Bu çalışmada sunulan vakalarda tanımlanabilir kraniofasiyal özellikler gözlemlenmiştir. Bu anomalilerin hastalığın fenotipik spektrumundaki olası rolü, gelecekteki araştırmalarda daha ayrıntılı katkı sağlayacak literatüre önemli bir ek niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: PUF60 geni, Verheij sendromu, çoklu konjenital anomaly

PS2

AKRONİMİN ÖTESİNDE: CHARGE SENDROMUNUN KLİNİK VE GENETİK SPEKTRUMUNUN GENİŞLETİLMESİ

Meryem HALİS, Mehmet KOCABEY, Suzan SÜNCAK, Şerife ÖZTÜRK YILMAZ, Semra GÜRSOY, Ayfer ÜLGENALP, Ahmet Okay ÇAĞLAYAN, Özlem GİRAY BOZKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Amaç: CHARGE sendromu, *CHD7* genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan oküler kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme geriliği, genital anomaliler ve kulak anomalileri ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur. Ayrıca hastalığa sıklıkla multisistem tutulumu eşlik etmektedir. Bu çalışmanın amacı CHARGE sendromu tanısı alan 14 hastanın klinik ve radyolojik özellikleri ile *CHD7* geninde saptanan varyantlarını inceleyerek fenotipik çeşitliliği tanımlamak, genetik spektruma katkıda bulunmak ve olası genotip-fenotip ilişkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde CHARGE sendromu tanısı alan 14 hastanın klinik, genetik ve radyolojik özellikleri incelendi. Hasta demografileri, moleküler analiz sonuçları ve takip verileri değerlendirildi. Klinik tanının doğrulanması ve fenotipik değişkenliğin belirlenmesinde Verloes kriterleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın tanı yaşı ortanca 33 ay (2–195 ay) olup altı hastanın 10 yaş sonrasında tanı aldığı görüldü. Hastaların altısı erkek, sekizi kızdı. Tüm olgularda CHARGE sendromu ile uyumlu dismorfik yüz bulguları mevcuttu. Verloes kriterlerine göre altı hasta tipik, sekiz hasta ise atipik CHARGE sendromu grubunda değerlendirildi. Oküler kolobom dokuz hastada (%64), koanal atrezi veya stenoz yedi hastada (%50), kulak anomalileri ise tüm hastalarda (%100) görüldü. Semisirküler kanal defekti dört hastada (%28) izlendi. Tüm olgularda sensörinöral veya mikst tip işitme kaybı mevcuttu. Moleküler analiz sonucunda tüm hastalarda *CHD7* geninde patojenik veya olası patojenik varyantlar saptandı. Tanımlanan toplam 14 varyant; bir missense (%7,1), bir intronik (%7,1), iki splice-site (%14,3), altı frameshift (%42,9), iki nonsense (%14,3), bir ekzonik delesyon (%7,1) ve bir in-frame delesyon (%7,1) olarak belirlendi.

Sonuç: CHARGE sendromunun klinik heterojenitesi sıklıkla tanının gecikmesine neden olmaktadır. Bu nedenle en az bir majör bulgu ile başvuran olgularda minör bulguların dikkatle değerlendirilmesi ve erken moleküler analiz yapılması kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve zamanında başlatılan multidisipliner yaklaşımlar komplikasyonların önlenmesinde ve uzun dönem prognozun iyileştirilmesinde belirleyici rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CHARGE, CHD7, phenotype, genotype, Verloes criteria

PS3

PRENATAL TANIDA KÜLTÜR BİASI: MOZAİK 4P DELESYONUNUN KÜLTÜR EDİLMİŞ HÜCRELERDE MASKELENMESİ

Engin ALTUNDAĞ[1], **Hacer Ukba ALTUNDAĞ**[2], Hüseyin EKİCİ[3], Ümmet ABUR[4]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
[2]Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Samsun, Türkiye
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: Prenatal tanıda invaziv yöntemler (amniyosentez, koryon villus örneklemesi) altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte kültür biası mozaik kromozomal anomalilerin tespitini güçleştirebilir. Bu çalışma, NIPT ile saptanan 4p delesyonlu olgunun kültür edilmiş amniyon hücrelerinde doğrulanamaması durumunda kültür biasının etkilerini değerlendirmeyi ve çok katmanlı moleküler yaklaşımların tanısal doğruluğu artırmadaki rolünü ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Amniyosentez yapılan hastadan hücre kültürü başlatıldı. Kültüre edilmemiş amniyositlerden DNA izolasyonu yapılarak mikroarray analizi uygulandı. Ardından, kültüre edilmiş hücrelerden elde edilen metafazlara karyotip analizi ile birlikte 4p16 bölgesine yönelik FISH analizi yapıldı. Son olarak, kültüre edilmemiş hücrelerde interfaz FISH analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: Yirmi iki yaşındaki anneye, NIPT sonucunda bildirilen 4p delesyonu şüphesi üzerine dış merkezde amniyosentez uygulanmış, ancak metafaz elde edilememiştir. Detaylı fetal ultrasonografide meningosel, intrakraniyal kitle, mikrognati, hipertelorizm, bilateral böbrek hipoplazisi ve kardiyak anomaliler saptanması üzerine ikinci kez amniyosentez yapılmıştır. Merkezimizde gerçekleştirilen mikroarray analizinde 4p16.3–p15.1 (chr4:71660-32151536) bölgesinde yaklaşık 32 Mb'lık delesyon (610 prob, 332 gen) belirlenmiştir. Karyotip analizinde ise iki ayrı kültürde toplam 60 metafaz normal karyotip olarak değerlendirilmiştir. Kültüre edilmiş hücreler ve metafaz FISH analizi normal iken, kültüre edilmemiş hücrelerde yapılan interfaz FISH analizi %65 delesyon oranını ortaya koymuştur. Bu bulgularla kültüre edilmiş hücrelerden gerçekleştirilen testlerdeki sonucun kültür biasına bağlı gerçekleşebileceği düşünülmüş, fetus mozaik 4p delesyonu ile uyumlu bulunmuştur. Yenidoğan döneminde ek olarak yarık damak-dudak saptanmış, ancak olgu postnatal ikinci günde kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir.

Sonuç: Bu olgu, prenatal tanıda kültür edilmiş hücrelerde elde edilen normal sonuçların, kültüre edilmemiş hücrelerde delesyonun gösterilmesi ile çelişebileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, anormal hücrelerin kültür sürecinde proliferatif dezavantaj nedeniyle seçilerek kaybolabileceğini düşündürmekte ve kültür biası olgusunu desteklemektedir. Bulgular, mozaik olguların saptanmasında kültüre edilmemiş hücrelerden gerçekleştirilen mikroarray ve FISH analizlerinin tanısal doğruluğu artırmada kritik rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: kültür biası, 4p delesyonu, microarray

PS4

Bildiri geri çekilmiştir.

PS5

ZAKİ SENDROMU: YENİDEN ANALİZ SONUCUNDA SAPTANAN NOVEL WLS VARYANTI

Gizem ONDER[1], Elif Cemre ÇİFTÇİ[2], Sena Ada ERTÜRK[2], Yiğit YAZICI[2], Beril ARNAVUTOĞLU[2], İrem YAŞA[2], Özkan ÖZDEMİR[2], Özlem AKGÜN DOĞAN [3], Yasemin ALANAY[3]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE), Istanbul , Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Zaki sendromu ilk kez 2021 yılında tanımlanmış olup, literatürde bugüne kadar yalnızca on olguda rapor edilen, otozomal resesif kalıtılan son derece nadir bir hastalıktır. Fenotip; kraniyofasiyal dismorfizm, nörogelişimsel gerilik, iskelet anomalileri ve multisistem tutulum ile karakterizedir. Bu bildiride daha önce yapılan tüm ekzom dizileme (WES) sonrası tanı almamış bir hastada yeniden analiz sonucunda *WLS* geninde novel bir varyant saptanarak Zaki Sendromu tanısı alan hastayı sunmayı amaçladık.

Yöntem: İlk kez dört yaşındayken global gelişme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle yönlendirildiği bölümümüzde değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde derin yerleşimli gözler, strabismus, epikantus, kısa filtrum, kalın üst dudak vermilyonu, geniş ağız, alt dudakta parsiyel yarık, büyük kulak memeleri, hipoplastik kulak heliksleri, seyrek ve kıvırcık saçlar, kısa ve geniş başparmak, sandal gap tespit edildi. Yapılan kranial görünülemesinde de lateral ventrikül dilatasyonu, hidrosefali raporlanan hasta ACURARE Tanısız Hastalık Programı'nda tartışılarak 2 yıl önce yapılan ve negatif sonuçlanan WES analizine ait FASTQ datasının güncellenmiş derin fenotipleme verileri, biyoinformatik araçlar ve sistematik literatür taraması ışığında tekrar analiz edilmesi planlandı.

Bulgular: Yeniden analiz sonucunda *WLS* geninde heterozigot, novel c.1261C>T (p.Arg421Trp)(NM_024911.7) varyantı saptandı. Anne ve babada yapılan segregasyon analizi sonucunda varyantın de novo olduğu konfirme edildi. Bu varyant, PM2, PP3 ve PS4 ACMG kriterlerine göre 'muhtemel patojenik' olarak sınıflandırıldı ve aileye uygun genetik danışmanlık verildi.

Sonuç: Bu çalışma, literatürde son derece nadir görülen Zaki sendromuna ilişkin yeni bir hasta tanımlamaktadır. Yeniden analiz stratejisi ile *WLS* geninde daha önce rapor edilmemiş bir varyantın saptanması, sendromun hem fenotipik hem de genotipik spektrumuna katkı sağlamaktadır. Bulgular, nadir genetik hastalıkların tanısında yeniden analiz stratejisinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Anahtarlık Kelimeler: Zaki sendromu, WLS geni, yeniden analiz, tanısız hastalık programı

PS6

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ İLE PREZENTE OLAN RNU4ATAC-OPATİ: NADİR GENETİK HASTALIKLARDA WGS RE-ANALİZİNİN ÖNEMİ

Suzan SÜNCAK[1], Semra GÜRSOY[1], Ravza Nur YILDIRIM[2], Şerife ÖZTÜRK YILMAZ[1], Meryem HALİS[1], Burcu AKMAN[2], Sultan OKUR ACAR[1], Özlem TÜFEKÇİ GÜROCAK[1], Şebnem YILMAZ[1], Özlem GİRAY BOZKAYA[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İzmir, Türkiye
[2]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

Amaç: RNU4ATAC-opati, bialelik RNU4ATAC varyantlarının neden olduğu, mikrosefalik osteodisplastik primordial cücelik tip I/III (MOPDI), Roifman sendromu, Lowry-Wood sendromu ve bunların örtüşen fenotiplerini kapsayan bir hastalık spektrumunu temsil etmektedir. Ortak klinik özellikler arasında büyüme geriliği, mikrosefali, iskelet displazisi ve bilişsel bozukluk yer almaktadır. Bu çalışmada, büyüme ve gelişme geriliği ile otoimmün hemolitik anemisi bulunan ve tüm genom dizileme (WGS) analizi yeniden değerlendirildiğinde RNU4ATAC-opati tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Olgunun klinik, radyolojik, immünolojik ve genetik verileri değerlendirildi. Dış merkezde gerçekleştirilen tüm ekzom dizilemesi (WES) ve WGS sonuçları, alternatif bir biyoinformatik pipeline kullanılarak yeniden analiz edildi.

Bulgular: Akraba olmayan ebeveynlerin ilk çocuğu olan dokuz yaşındaki kız hasta, otoimmün hemolitik anemi araştırmaları sırasında mikrosefali, büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Antenatal dönemde intrauterin büyüme geriliği öyküsü olan hasta, üç aylıkken sitomegalovirüs pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda izlenmişti. Fizik muayenede tüm büyüme parametreleri –3 SDS'in altında olarak saptandı. Dismorfik bulgular belirgin kulaklar, hipoplastik burun kanatları, dolgun dudaklar, yukarı eğimli palpebral aralıklar, brakidaktili, basık burun kökü, sağda ekzotropya, bulböz burun ucu, uzun yüz ve kısa boyunu içermekteydi. Hastanın konuşması tek kelimeler şeklindeydi. Kraniyal MRG'de serebral atrofi ve ince korpus kallosum izlendi. Ekokardiyografide mitral kapak prolapsusu saptandı. Herpes keratitine sekonder gelişen strabismus dışında göz ve işitme değerlendirmeleri normaldi. İmmünoglobulin düzeyleri ile B-hücre sayıları başlangıçta düşük bulundu ancak, sonraki kontrollerde normal seyretti. İskelet grafileri normaldi. Kromozom analizi ve dış merkezde yapılan ilk WES/WGS çalışmaları ile klinikle uyumlu varyant saptanmadı. WGS'nin yeniden analizi sonucunda RNU4ATAC geninde trans konumda n.48G>A ve n.8C>T patojenik varyantları saptandı.

Sonuç: Bu olgu, RNU4ATAC-opati fenotipine daha önce bildirilmemiş bir klinik özellik olan otoimmün hemolitik anemiyi eklemektedir. Ayrıca, nadir genetik hastalıklarda ilk değerlendirmeler sonuçsuz kaldığında WES/WGS yeniden analizinin tanı koymadaki kritik önemini vurgulamaktadır.

Anahtarlık Kelimeler: RNU4ATAC, MİKROSEFALİ, BOY KISALIĞI, GELİŞİM GERİLİĞİ

PS7

RNF213 PATOJENİK VARYANTI İLE GRANGE SENDROMU FENOTİPİ: YENİ BİR ADAY GEN ÖNERİSİ

Şerife ÖZTÜRK YILMAZ[1], Mert PEKERBAŞ[2], Sevcan HATİPOĞLU[1], Suzan SUNCAK[1], Meryem HALİS[1], Semra GÜRSOY[1], Alper SOYLU[1], Uğur ÖZBEK[2], Özlem GİRAY BOZKAYA[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, İZMİR, Türkiye

Amaç: Grange sendromu otozomal resesif geçişli nadir bir vaskülopati olup; çoklu damar stenozu, renovasküler hipertansiyon, brakidaktili ve sindaktili gibi iskelet anomalileri, hafif bilişsel gerilik ve konjenital kalp defektleri ile karakterizedir. En sık olarak *YY1AP1* genindeki bialelik fonksiyon kaybettirici mutasyonlardan kaynaklanır. *RNF213* genindeki patojenik varyantların, moyamoya hastalığı ve sistemik arter stenozları ile ilişkilendirildiğine dair yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada Grange sendromu fenotipine sahip ve *RNF213* geninde patojenik varyantı olan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu:On beş yaşında kız hasta, moyamoya vaskülopatisi, bilateral renal arter stenozu, brakidaktili, mikrosefali ve entelektüel yetersizlik ile başvurdu. On aylık iken sol kolda güçsüzlük ve nöbet nedeniyle başvurduğu merkezde moyamoya hastalığı tanısı aldığı, cerrahi revaskülarizasyon amacıyla 1.5 ve 3 yaşlarında iki kez operasyon geçirdiği öğrenildi. Dismorfik olarak değerlendirilen hastanın fasyal bulguları arasında derin yerleşimli gözler, yukarı eğimli palpebral fissürler, düşük ve posterior rotasyonlu kulaklar, torasik kifoz, geniş sol başparmak, brakidaktili ve bilateral ayak 2–3 parmak arasında sindaktili yer almaktaydı. On beş yaşında hipertansiyon tanısı alan hastanın radyolojik incelemelerinde bilateral renal arter stenozu saptandı. Ardından endovasküler stentleme tedavisi uygulandı. Bu bulgular doğrultusunda hastaya yapılan moleküler analizlerde *YY1AP1* geninde mutasyon saptanmadı. Ancak; *RNF213* geninde de novo heterozigot muhtemel patojenik bir varyant (c.12341C>G, p.Thr4114Arg) saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, Grange sendromunun genetik ve fenotipik spektrumunu genişletmekte olup, *RNF213* genini potansiyel bir aday gen olarak önermektedir. *YY1AP1* analizinde mutasyon saptanmayan hastalarda Grange sendromu benzeri klinik bulguların varlığında özellikle çoklu damar tutulumu da tabloya eşlik ediyorsa *RNF213* geni de etyolojide mutlaka akla gelmelidir. Kapsamlı genetik analizler Grange sendromu gibi nadir hastalıkların tanısının konulmasına, genetik danışmanlık verilmesine ve ciddi komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Grange sendromu, RNF213, YY1AP1

PS8

YENİDEN ANALİZLE GELEN TANI: NOTCH1 İLİŞKİLİ GENİŞ FENOTİPİK SPEKTRUM

Eylül AYDIN[1], Aybike S. BULUT[1], Berkay YILDIZ[1], Ulaş ÖZONUR[1], Zeynep YENTUR[1], Firuze KÖKTEN[1], İlke SERTER[1], Özkan ÖZDEMİR[1], Özlem AKGÜN DOĞAN[1], Kaya BİLGÜVAR[1], Burak TATLI[2], Yasemin ALANAY[1]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Genomik verilerin düzenli aralıklarla, güncel literatürün sistematik entegrasyonu ile yeniden analiz edilmesi nadir ve tanısız vakalarda tanısal başarıyı belirgin ölçüde artırmaktadır. Bu çalışmada, daha önce fenotip uyumsuzluğu nedeniyle önceliklendirilmeyen bir varyantın yeni literatür ışığında yeniden değerlendirilmesi üzerinden, ACURARE'de yürütülen yıllık yeniden analiz protokolünün klinik yararı vurgulanmaktadır.

Yöntem: Global gelişim geriliği, tedaviye dirençli epilepsi, optik atrofi, konjenital kalp defekti ve kraniyofasiyal dismorfizm bulguları olan 20 aylık kız hasta, merkezimizde üçlü (anne-baba-çocuk) tüm ekzom dizileme analizi ile incelenmiş ve klinik açıdan açıklayıcı patojenik/muhtemel patojenik varyant bulunamadığından "tanısız" grupta sınıflandırılmıştır. ACURARE yıllık genomik yeniden analiz protokolüne dahil edilen tanısız grupta yer alan tüm olgularda, güncellenmiş fenotipik bilgiler ve sistematik literatür taraması ile varyantlar yeniden önceliklendirilmekte; ACMG/AMP kriterleri doğrultusunda yeniden sınıflandırılmaktadır.

Bulgular: Yeniden analiz sürecinde, hastadaki fenotip ile örtüşmemesi nedeniyle daha önce geri planda bırakılan heterozigot, de-novo, novel *NOTCH1* varyantı (NM_017617.5: c.4787T>C; p.Leu1596Pro) yeniden önceliklendirilmiştir. 2024 yılı öncesinde *NOTCH1* varyantlarının esas olarak yalnızca kardiyak anomalilerle ilişkili olduğu bilinmekteydi. Bu nedenle söz konusu varyant, 2023 yılında yapılan ilk değerlendirmede hastanın geniş nörolojik ve oküler bulgularını açıklamakta yetersiz görülerek geri planda bırakılmıştı. Mayıs 2024'te yayımlanan yeni çalışmalar, *NOTCH1* ile ilişkili fenotip spektrumunu nörolojik, oküler ve kraniyofasiyal bulguları da kapsayacak şekilde genişletmiştir. Güncel literatür desteği ve çoklu in siliko analizlerle patojenik etkisi öngörülen varyant, 'muhtemel patojenik' olarak yeniden sınıflandırılmış ve böylece kesin tanıya ulaşılmıştır. Bu tanı, hastanın klinik yönetimi ve genetik danışmanlık sürecine doğrudan yön vermiştir.

Sonuç: Bu vaka, yapılandırılmış periyodik genomik yeniden analizlerin ve derinlemesine literatür entegrasyonunun tanısal doğruluğu artırmadaki önemini göstermektedir. Geliştirdiğimiz kurumsal analiz akışı, nadir hastalıkların tanı süreçlerini iyileştiren ve hasta bakımına doğrudan katkı sunan ölçeklenebilir bir model ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: periyodik genomik yeniden analiz, NOTCH1, nadir ve tanısız hastalıklar, varyant sınıflandırma, genotip-fenotip korelasyonu

PS9

RADYOFENOTİPTEN – GENOTİPE: ACTA2 İLİŞKİLİ DÜZ KAS DİSFONKSİYON SENDROMU

Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU[1], Ece EKER[1], Arzu AY[1], Seda KAYNAK ŞAHAP[2], Hatice MUTLU[3]

[1]Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Çocuk Genetik Bilim Dalı, Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi , Ankara, Türkiye

Amaç: ACTA2, aktin ailesinin izoformundan birini kodlamakta, vasküler düz kas kasılması ile kan basıncı homeostazında rol oynamaktadır. ACTA2 genindeki heterozigot patojenik varyantlar torasik aort anevrizması, moyamoya hastalığı gibi çeşitli vasküler bozukluklara ve multisistemik düz kas disfonksiyon sendromuna (SMDS, MIM 613834) neden olmaktadır. Bildirimizde radyolojik bulguları ile ACTA2 ilişkili SMDS fenotipi ile uyumlu bulunan ve genetik analiz ile tanısı konfirme edilen bir olgu sunulmuştur.

Gereç-Yöntem: Olgunun kraniyal MRG incelemeleri T1, T2, FLAIR, SWI, DWI ve MRS sekansları ile; MRG anjiyografi ise kontrastsız TOF ve kontrastlı 3D MRA teknikleri ile gerçekleştirilmiştir. ACTA2 geninin, ekzonik ve ekzon - intronik bağlantı bölgeleri yeni nesil dizileme yöntemi ile dizilenmiştir.

Bulgular: On sekiz yaşındaki kız olgu, anevrizmatik aort dilatasyonu nedeniyle kardiyoloji ve baş dönmesi şikâyeti nedeniyle nöroloji bölümlerince takipli olup tarafımıza olası sendromlar açısından yönlendirilmişti. 36. gebelik haftasında sezaryen ile doğmuş ve postnatal ikinci ayda PDA operasyonu, çocukluk çağında adenoidektomi ve kolesistektomi, ergenlik döneminde skolyoz tanısı ve pes planus nedeniyle ortopedik takip öyküsü mevcuttu. Aort kökü dilatasyonu nedeniyle Bental operasyonu uygulanmıştı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 61 kg (SDS: 0,44), boyu 168 cm (SDS: 0,83), baş çevresi 55 cm (SDS: 0,89) idi; enoftalmi, mikroretrognati, araknodaktili, ciltte stria ve keloid doku, skolyoz ve pes planus mevcuttu. Oftalmolojik muayenesinde miyopi – astigmatizm, ve retinal arterlerde tortiyozite izlendi. Kraniyal MRG'de periventriküler gliotik odaklar ve putaminal volüm kaybı ve MRG anjiografide intrakraniyal arterlerde morfolojik değişiklikler izlendi. Radyolojik ve klinik bulguları ACTA2 ilişkili SMDS için tipik olan hastanın genetik analizinde ACTA2 geninde daha önce hastalık ile ilişkilendirilmiş heterozigot patojenik c.536G>A varyantı saptandı.

Sonuç: ACTA2 ilişkili SMDS radyofenotipik olarak ayırt edici bulgulara sahip bir bağ dokusu hastalığı olup eşlik eden diğer sistemik bulgular ile birlikte şüphelenildiğinde ayırıcı tanıya gidilebilir. Genetik doğrulama, diseksiyon ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için kritik önem taşımaktadır. Bu olgu, radyolojik ipuçlarının genetik tanıya giden yoldaki rolünü ve ACTA2 ilişkili SMDS'de multidisipliner yaklaşımın vazgeçilmez olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ACTA2, düz kas disfonksiyon sendromu, SMDS, aort anevrizması, serebrovasküler anomaliler

PS10

DİSTAL ARTROGRİPOZİS SPEKTRUMUNDA ZORLAYICI BİR OLGU: FREEMAN-SHELDON FENOTİPİ VE MYH3 P.GLY769VAL VARYANTI

Aslıhan SANRI[1], Özlem SEZER[2]

[1]Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Samsun, Türkiye
[2]Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Giriş: Distal artrogripozisler, doğumdan itibaren distal eklem kontraktürleri ve karakteristik yüz dismorfizmleri ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Bu grupta Freeman-Sheldon sendromu (DA2A) ve Sheldon-Hall sendromu (DA2B) en iyi tanımlanmış alt tiplerdir. Her ikisi de otozomal dominant kalıtılır ve MYH3 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Freeman-Sheldon sendromu tipik "whistling face" görünümü ile daha ağır seyir gösterirken, Sheldon-Hall sendromunda klinik bulgular genellikle daha hafiftir. Fenotipik örtüşme tanıda zorluk yaratmakta, genetik analizler ise klinik değerlendirmeyi tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir.

Olgu Sunumu: On üç yaşında kız hasta dismorfik görünüm nedeniyle çocuk genetik polikliniğine başvurdu. Miadında 2400 g doğmuş, yenidoğan döneminde çoklu anomaliler nedeniyle yoğun bakım izlemi olmuştu. Bilateral pes ekinovarus ve yarık damak için cerrahi uygulanmıştı. Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik mevcuttu. Boy ve kilo <3. persentildeydi. Fizik muayenede mikrostomi, büzüşmüş dudaklar, çenede çukurlaşma, displastik kulaklar, belirgin supraorbital çıkıntı, hipertelorizm, telekantus, kısa boyun, kamptodaktili, diz kontraktürü ve skolyoz saptandı. Konuşmada anlaşılırlık düşüklüğü ve nazalite dikkati çekmekteydi. Sistemik incelemelerde işitme kaybı ve strabismus bulundu; kardiyak ve abdominal incelemeler normaldi. Klinik bulgular distal artrogripozis sendromları ile uyumlu olup, ağır orofasiyal dismorfizm nedeniyle ayırıcı tanıda Freeman-Sheldon sendromu ön planda değerlendirildi. Yapılan MYH3 geni dizi analizinde heterozigot c.2306G>T (p.Gly769Val) varyantı saptandı ve de novo olduğu gösterildi.

Tartışma: Distal artrogripozisler, fenotipik heterojenite nedeniyle klinik pratikte tanısal güçlükler yaratmaktadır. Özellikle Freeman-Sheldon ve Sheldon-Hall sendromları fenotipik açıdan büyük benzerlik gösterir. Freeman-Sheldon sendromu tipik olarak "whistling face" görünümü, H-şeklinde çene çukuru, belirgin mikrostomi, ağır distal kontraktürler, ciddi orofasiyal dismorfizm ve solunum sorunları ile karakterizedir. Buna karşılık Sheldon-Hall sendromunda yüz bulguları ve kontraktürler genellikle daha hafif seyretmektedir. Olgumuzda ağır orofasiyal dismorfizm, mikrostomi, skolyoz ve konuşma bozukluğu Freeman-Sheldon fenotipini desteklemektedir. Literatürde Sheldon-Hall sendromu ile ilişkilendirilen p.Gly769Val varyantının bu olguda Freeman-Sheldon fenotipi ile birlikteliği, söz konusu varyantın genotip–fenotip korelasyonunda değişken klinik ifadelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için ileri fonksiyonel ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Freeman-Sheldon sendromu, Sheldon-Hall sendromu, Distal artrogripozis, MYH3

PS11

PDE4D GENİNDE NOVEL VARYANT SAPTANAN AKRODİZOSTOZİS TİP 2 OLGUSU

Nuray ÖZTÜRK, Abdullah İhsan GÜRLER, Uğur GÜMÜŞ

Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

Giriş-Amaç: Akrodizostoz tip2 (OMIM#600129) ağır brakidaktili, boy kısalığı, yüz dizostozu, nazal hipoplazi, değişen derecelerde gelişimsel gecikme ve G-protein reseptör sinyal hormonlarına karşı olası direnç ile karakterize çok nadir bir akromelik iskelet displazidir. Akrodizostoz tip2, 5q11.2-q12.1'de bulunan PDE4D genindeki heterozigot patojenik varyantlardan kaynaklanır. Bugüne kadar literatürde 80'den az akrodisostoz vakası bildirilmiştir. Burada ağır brakidaktili, gelişimsel gecikme ve dismorfik bulgularla başvuran PDE4D geninde heterozigot novel varyantı saptanan olgu sunulmuştur.

Gereç-Yöntem: 7 yaşında kız hasta, brakidaktili, dismorfik yüz görünümü ve gelişimsel gecikme nedeniyle değerlendirildi. Prenatal öyküde özellik yoktu, aralarında akrabalık olmayan anne-babadan miadında doğmuş, küvözde kalmamıştı. Fizik muayenesinde boyu 114 cm (-2 sds,<3p), turuncu saç rengi, mavi gözleri, geniş yüzü, hiperterlorizmi, orta yüz hipoplazisi, geniş-basık burun köprüsü, nazal hipoplazisi, antevert burun delikleri, ağır brakidaktilisi mevcuttu. Grafilerinde; koni şeklinde epifiz, kısa metakarpal ve tarsaller, kısa falankslar, kare vertebra ve artmış lordoz mevcuttu. Kemik yaşı 9 yaş ile uyumluydu.

Bulgular: Yapılan klinik ekzom analizinde PDE4D geninde olasılıkla patojenik heterozigot novel c.670A>G (p.T224A) varyantı saptandı. Hormon direnci açısından alınan tetkiklerinde HBA1C %6,5, açlık glukozu 115 mg/dL, OGTT'de açlık glukozu 125 mg/dL saptandı, Tip1 DM tanısı ile insülin tedavisi başlandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi, PTH düzeyi hafif yüksekti, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyi normaldi.

Sonuç: Akrodizostoz, PRKAR1A (Akrodizostoz tip1) veya PDE4D (Akrodizostoz tip2) genlerindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. PDE4D genindeki patojenik varyantlar ilk olarak 2012'de akrodizostozun nedeni olarak tanımlanmıştır. PDE4D, hormonlar veya nörotransmitterler gibi siklik nükleotitlerin hücresel konsantrasyonlarını koruyan cAMP'ye özgü bir nükleotid fosfodiesterazdır. Hastamızda saptanan varyant PDE4D proteininin UCR1 düzenleyici alanını etkiler. Proteinin UCR1 fonksiyonel alanı en çok etkilenen bölgedir, bunu katalitik domain ve UCR2 alanları izler. Bu olgu sunumu ile oldukça nadir görülen ancak spesifik dismorfik ve radyolojik bulguları ile tanınabilir bir iskelet displazisi olan akrodizostoz tip 2 farkındalığını arttırmak ve UCR1 düzenleyici alanını etkileyen novel PDE4D gen varyantı ile moleküler spektruma katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akrodizostozis, PDE4D geni, Hormon direnci, Brakidaktili

PS12

CARE4ARID1B PROJESİ: ARID1B İLİŞKİLİ NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUĞUN ÇOK MERKEZLİ DOĞAL SEYİR ÇALIŞMASINDAN TÜRKİYE ERKEN BULGULARI

Alper AKKUŞ[1], Gülşah Şebnem ÖZKÖSE İYİGEL[1], Jülide Ceren YILMAZ[1], Ulaş ÖZONUR[2], Berkay YILDIZ[2], Zeynep Selen ASLAN[2], Merve AKYILDIZ[3], Elis HACIHASANOĞLU[4], Bernis SÜTÇÜBAŞI[5], Özlem AKGÜN-DOĞAN[2], Yasemin ALANAY[2], - CARE4ARID1B KONSORSİYUMU[6]

[1]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye , İstanbul, Türkiye
[4]Sosyal Bilimler Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye , İstanbul, Türkiye
[5]Acıbadem Üniversitesi, İSTANBUL, Türkiye
[6]www.care4arid1b.org, Avrupa, Almanya

Amaç: ARID1B ilişkili bozukluk (ARID1B-RD), en sık görülen monogenik nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Erken çocuklukta orta-ağır gelişimsel gecikme ile başlayan tablo, ilerleyen dönemde zihinsel yetersizlik ve otizm spektrum bozukluğu gibi bulgularla seyreder. Hastalığın gelişimsel seyrinin ve tedavi çalışmalarında kullanılabilecek klinik ölçütlerin yetersizliği, önemli bir bilgi boşluğu yaratmaktadır. Bu çalışma, Avrupa Nadir Hastalıklar Ortak Programı (EJP RD) tarafından desteklenen uluslararası CARE4ARID1B projesinin bir parçası olarak, ARID1B-RD'nin doğal seyrini çok boyutlu yöntemlerle aydınlatmayı ve gelecekteki tedavi denemeleri için güvenilir klinik ve biyolojik belirteçler tanımlamayı amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: CARE4ARID1B, yedi ülkeden katılımcıyla yürütülen, 36 ay süreli, prospektif ve çok yöntemli bir doğal seyir çalışmasıdır. Proje kapsamında, ARID1B geninde patojenik varyantı doğrulanmış, 2–18 yaş arası 135 çocuk ve ergen 30 ay boyunca izlenmektedir. Katılımcılar standart nörogelişimsel testler, bakım veren bildirimli ölçekler, giyilebilir cihazlarla toplanan aktivite verileri ve gün boyu ses kayıtları gibi ekolojik geçerliliği yüksek yöntemlerle periyodik olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda, elektroensefalografi (EEG), DNA metilasyon imzaları, proteomik analizler ve sistematik yüz fenotiplemesi gibi yöntemlerle biyobelirteçler araştırılmakta ve örnekler biyobankalanmaktadır.

Bulgular: Projenin Türkiye ayağını yürüten merkezimizde bugüne kadar altı hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve üç hastanın başlangıç değerlendirmeleri tamamlanmıştır. İlk veriler, projenin kapsamlı ve çok katmanlı değerlendirme protokolünün merkezimizde başarıyla uygulanabildiğini göstermektedir. Ayrıca, boylamsal izlemin en önemli gerekliliği olan bakım veren katılımının yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, uluslararası CARE4ARID1B projesinin bir parçası olarak ARID1B-RD için ilk boylamsal ve çok katmanlı doğal seyir veri setini oluşturacaktır. Türkiye'den elde edilen veriler, projenin genel hedeflerine katkıda bulunarak, hedefe yönelik tedavi çalışmalarında kullanılabilecek dış kontrol verisi sunacak ve nadir nörogelişimsel bozukluklarda yürütülecek çok merkezli doğal seyir çalışmalarına model oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler:ARID1B, nörogelişimsel bozuk, doğal seyir, biyobelirteç, klinik ölçekler

PS13

KAMPTODAKTİLİ VE İŞİTME KAYBI İLE PREZENTE OLAN BİR HİSTİYOSİTOZ-LENFADENOPATİ PLUS SENDROMU OLGUSU

Arzu AY[1], Ece EKER[2], Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU[3], Hatice MUTLU[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NADİR), Ankara, Türkiye

Amaç: Histiyositoz-lenfadenopati plus sendromu, *SLC29A3* genindeki biallelik varyasyonlar sonucu ortaya çıkan, ultra-nadir görülen, multisistemik bir hastalık spektrumudur. Bu sendrom daha önce ayrı olduğu düşünülen 4 histiyositik bozukluğun özelliklerini içerir: Faisalabad histiyositozu (FHC), masif lenfadenopatili sinüs histiyositozu (SHML), H sendromu ve insüline bağımlı diabetes mellitusun eşlik ettiği pigmente hipertrikoz sendromu (PHID). Klinik spektrum; el-ayaklarda fleksiyon kontraktürleri (özellikle PIP eklemlerinde), halluks valgus, sensörinöral işitme kaybı, hipertrikoz, hepatosplenomegali, episklerit gibi bulguları içerebilir. Ayrıca, anemi, hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar; immün disregülasyon sonucu tekrarlayan ateş, artrit ve lenfadenopati gibi otoinflamatuar bulgular eşlik edebilir. Bu bildiride; uzun süre juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanısı ile takip edilen ve ileri genetik inceleme sonucu histiyositoz-lenfadenopati plus sendromu tanısı alan bir olgu sunuldu.

Gereç-Yöntem: Hastaya nadir ve tanısız hastalıkların ileri moleküler genetik yöntemler kullanılarak araştırılması projesi kapsamında Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi yapıldı.

Bulgular: 17 yaş kız hasta kamptodaktili ve romatolojik tedavi yanıtsızlığı nedeniyle Pediatrik Genetik polikliniğine yönlendirildi. 2 yaşında el parmaklarında hareket kısıtlılığı ve şekil değişiklikleri başlamış, 3 yaşında bilateral sensörinöral işitme kaybı tanısı konmuştu. 8 yaşında eklem ağrıları, tekrarlayan akut faz yüksekliği ve ateş nedeniyle episklerit eşlikli JIA tanısı ile çeşitli antiromatizmal tedaviler almıştı. Fizik muayenede; vücut ağırlığı 42,8 kg(SDS: -2,43), boyu 155 cm(SDS: -1,3), baş çevresi 49,5 cm(SDS: -4,95) idi. Dar alın-saç çizgisi, bulböz burun, ince dudaklar, prognatizm, multipl diş çürük ve kayıpları, hafif skolyoz, her iki elde ve sağ ayak 2. parmakta kamptodaktili, sol ayakta hallux valgus ve pes varus ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde hipertrikoz izlendi. Yaygın osteopeni ve mikrositer anemi mevcuttu. *SLC29A3* geninde c.700_702del(p.Phe234del) homozigot klinik önemi belirsiz novel bir varyant tespit edildi. Sanger yöntemiyle aynı varyantı anne, baba ve sağlıklı erkek kardeşinin heterozigot olarak taşıdığı gösterildi.

Sonuç: Ek sistemik bulguların eşlik ettiği eklem bulgularına sahip, anti romatolojik tedavilere yanıtsız hastalarda JIA taklitçisi, histiyositoz-lenfadenopati plus sendromu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Histiyositoz-lenfadenopati plus sendromu, eklem kontraktürleri, işitme kaybı

PS14

ROMATOLOJİK HASTALIK MASKESİ ALTINDA LERİ–WEİLL DYSCHONDROSTEOSİS: SHOX DELESYONU OLAN BİR OLGU

Nilay KAN MENKÜ [1], Mehlika Meryem SARI[1], Kazım SEÇGEN [1], Nuran BELDER [2], Sevcan Azime BAKKALOĞLU EZGÜ [2], Fatih Süheyl EZGÜ [1]

[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Genetik BD., Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi, Çocuk Romatoloji BD., Ankara , Türkiye

Amaç: Bu olgu ile, romatolojik hastalık kliniği ile uzun süre takip edilen bir çocuk hastada, romatolojik hastalıkları taklit edebilen genetik nedenlere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Hasta, çocuk romatoloji polikliniğinden refere edilmiş olup polikliniğimizde klinik öyküsü, fizik muayene bulguları ve radyolojik görüntülemeleri bütüncül biçimde incelenmiştir. Genetik analiz SNP-array yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: On yaşındaki kız hasta, sekiz yaşında düşme sonrası sağ el ağrısı nedeniyle değerlendirilmiş, osteomiyelit düşünülerek opere edilmiş ve uzun süreli antibiyotik tedavisi almıştır. Dokuz yaşında bacak ağrısı ve şişlik nedeniyle juvenil idiyopatik artrit ön tanısıyla romatolojiye yönlendirilmiş; metotreksat ve ibuprofene yanıtsızlık sonrası kronik rekürren multifokal osteomiyelit (CRMO) olarak değerlendirilmiştir. Fizik muayenede mezomelik kısalık, önkollar arası uzunluk farkı ve el bileği eklem hareketlerinde kısıtlılık saptanmıştır. İskelet taramasında distal radius epifizinde üçgenleşme, diyafizde eğrilik ve genişleme, metakarpal kısalık ve alt ekstremitede metafizer genişleme izlenmiştir. SNP-array analizinde Xp22.33 bölgesinde *SHOX* genini içeren bir delesyon saptanmış; bulgular Leri–Weill dischondrosteozis ile uyumlu bulunmuştur. Sistemik ek patolojiye rastlanmamıştır.

Sonuç: Bu olgu, romatolojik hastalık olarak izlenen çocuklarda iskelet displazilerinin ayırıcı tanıda akılda tutulmasının önemini göstermektedir. SHOX delesyonları heterozigot olduğunda Leri–Weill dischondrosteozise, homozigot olduğunda ise Langer mezomelik displaziye yol açabilir. Genetik analizle erken tanı, tanısal gecikmeyi önler ve tedavi yaklaşımını kökten değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: SHOX delesyonu, Leri–Weill dischondrosteozis, boy kısalığı

PS15

YENİ BİR TTI2 VARYANTI: TRİPLE T KOMPLEKS BOZUKLUĞUNDA GENİŞLEYEN KLİNİK SPEKTRUM

Ece EKER, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Arzu AY, Hatice MUTLU

Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: TELO2 Interacting Protein 2(TTI2), TELO2 ve TTI1 ile birlikte Triple T(TTT) kompleksinin temel bileşenlerinden biridir. Bu kompleks, fosfatidilinozitol 3-kinaz ilişkili kinaz(PIKK) ailesinin katlanması, stabilitesi ve aktivitesinde kritik rol oynar; DNA hasar yanıtı, telomer bütünlüğü ve hücresel büyümeyi düzenler. TTT kompleksi bozuklukları merkezi sinir sistemi gelişimini olumsuz etkileyerek zihinsel yetersizlik, gelişimsel gerilik ve çeşitli nörolojik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Bu bildiride, biallelik novel bir TTI2 varyantı saptanan, gelişimsel gerilik ve demonstratif dismorfik yüz özellikleri ile prezente olan anne-babası 1.kuzen evliliği yapmış iki erkek kardeş olgu sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Her iki hastaya Illumina NextSeq 2000 platformunda Tüm Ekzom Dizileme (WES) yapıldı. Varyantlar gnomAD, ClinVar ve HGMD veritabanları ile karşılaştırılarak ACMG/AMP kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular:
Olgu 1: Sekiz yaşında erkek hasta, term ve 3100g doğmuş, postnatal solunum sıkıntısı nedeniyle YYBÜ'de izlenmişti. Gelişim basamakları belirgin gecikmişti (baş kontrolü 12.ay, desteksiz oturma 24.ay, yürüme ve ilk anlamlı kelime 4 yaş).Bir yaşında epileptik nöbetler başlamıştı. Fizik muayenede ağırlık:42 kg(SDS:0,67), boy:149 cm(SDS:1,03) baş çevresi:55,4 cm(SDS:1,04), trigonosefali, yüksek burun köprüsü, küçük-düşük kulaklar, bilateral kriptorşidizm, pes planus ve ayak parmaklarında overriding; beyin MRG'sinde ince korpus kallozum izlendi. Olgu 2: Yirmi dokuz aylık erkek hasta, term ve 3200g doğmuş, doğum sonrası konvülziyon ve solunum sıkıntısı nedeniyle YYBÜ'de takip edilmişti. Gelişim basamakları belirgin gecikmişti. Fizik muayenede ağırlık :11 kg(SDS:-4,7), boy:93,4 cm(SDS:-3,97), baş çevresi :47,6 cm(SDS:-2,74), olgu1'in bulgularına ek olarak strabismus ve pektus karinatum; beyin MRG'sinde ince korpus kallozum ve hidrosefali izlendi.

WES analizinde TTI2 geninde daha önce bildirilmemiş olası patojenik homozigot bir varyant (c.1259+2dup) saptandı. Bu varyant literatürde Entelektüel Gelişimsel Bozukluk, Otozomal Resesif 39 (MIM #615541) ile ilişkilendirilmişti

Sonuç: Hastalarda gözlenen bulgular, TTI2 ilişkili nörogelişimsel bozukluğun fenotipine yeni özellikler eklemektedir. TTI1 ve TTI2 ilişkili olguların literatüre kazandırılmasıyla, daha net genotip-fenotip korelasyonları kurulabilecektir. Bu veriler, TTT kompleksi alt bileşenlerinin ortak klinik özellikler gösterdiğini düşündürmekte olup, daha geniş vaka serilerinde ileri fenotipleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: TTI2, gelişimsel gerilik, tüm ekzom dizileme (WES)

PS16

CNV-WES ANALİZİ İLE TANI KONULAN BİR 2P DUPLİKASYON SENDROMU OLGUSU

Ece EKER[1], Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU[1], Arzu AY[1], Hatice MUTLU[1], Ayşegül YILMAZ[2]

[1]Çocuk Genetik Bilim Dalı , Ankara, Türkiye
[2]Çocuk Genetik Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: Kromozom 2'nin kısa kolundaki (2p) duplikasyonlar nadir görülen ve fenotipik yelpazesi geniş değişikliklerdir. Gelişimsel gerilik, makrosefali, dismorfik yüz, konjenital kalp defektleri, oküler bulgular ve motor-sözel gecikmeleri sık tanımlanır. Bu bildiride, 2p kolunda 15,7 Mb de novo patojenik duplikasyon saptanan ve literatürle uyumlu multisistemik bulgular gösteren 10 yaşındaki bir kız olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastaya Illumina NextSeq 2000 platformu ile Kopya Sayısı Varyantı–Tüm Ekzom Dizilemesi (CNV-WES) uygulandı. Bulgular kromozom analizi ve kromozomal mikroarray (CMA) ile doğrulandı. Varyantlar ClinVar, DECIPHER ve gnomAD veri tabanları kullanılarak ACMG-AMP kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: 10 yaşında kız hasta, akraba olmayan ebeveynlerden 37. gebelik haftasında 2730g olarak doğmuştu. Gelişim basamaklarında belirgin gecikme mevcuttu (baş kontrolü 10. ayda, desteksiz oturma 10. ayda, yürüme 3 yaşta). Fizik muayenede: ağırlık:31,6 kg(SDS: -2,24), boy:145 cm(SDS: -1,51), baş çevresi:56 cm(SDS: 1,2), rölatif makrosefali, üçgen yüz, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun, hipertelorizm, kısa filtrum, belirgin kulaklar, skolyoz, kanat skapula, araknodaktili, hipoplazik tırnaklar ve bilateral tenar/hipotenar atrofi saptandı. Nörolojik incelemede geniş tabanlı yürüyüş, hafif dizartri ve artikülasyon bozukluğu izlendi. Sağ hipertropya-ezotropya, bilateral mikst tip işitme kaybı ve beyin MRG'de periventriküler lökomalazi ile ventriküler dilatasyon mevcuttu. Kardiyak değerlendirmede mitral valv prolapsusu saptandı. Önceden yapılan kromozom analizi normal olan hastanda CNV-WES ile 2p25.3-p24.2 bölgesinde 15,7 Mb patojenik de novo duplikasyon tespit edildi ve CMA ile doğrulandı(arr[GRCh38]2p25.3p24.2(73079_16823846)x3). Tekrar yüksek çözünürlüklü bantlama ile yapılan kromozom analizinde duplikasyon bölgesinin 2p kolundaki açık renk bantlara denk geldiği ve bu nedenle ilk incelemede gözden kaçtığı anlaşıldı.

Sonuç: CNV-WES, tek testte hem tek baz düzeyindeki varyantları hem de kopya sayısı değişikliklerini saptayarak konvansiyonel sitogenetik yöntemlere üstünlük sağlayabilmektedir. Bu olgu, geniş duplikasyonların klasik karyotiplemede açık bant yerleşimi nedeniyle gözden kaçabileceğini göstermektedir. Ayrıca CNV-WES'in geniş delesyon ve duplikasyonları saptamada CMA kadar etkili olduğu; multiple anomalili ve sınıflandırılamayan olgularda aynı anda CNV ve tek gen hastalıklarının değerlendirilmesini sağlayarak maliyet-etkin bir ilk basamak yaklaşım sunduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 2p duplikasyonu, CNV-WES, gelişimsel gerilik, makrosefali

PS17

IRF6 İLİŞKİLİ VAN DER WOUDE SENDROMU: AİLESEL BİR OLGU SUNUMU

Arzu AY[1], Ece EKER[2], Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU[2], Hatice MUTLU[3]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara

Amaç: IRF6 ile ilişkili bozukluklar, hafif uçta izole dudak yarığı (CL) ve Van der Woude sendromundan (VWS); daha şiddetli uçta popliteal pterjium sendromuna (PPS) kadar uzanan bir yelpazeyi kapsar. Nadir durumlarda, sendromsuz orofasiyal yarık (18/3.811; %0,47) ve spina bifida (2/192) hastalarında da IRF6 patojenik varyantları bildirilmiştir. Alt dudak çukurlarına (LP); dudak yarığı (CL),C damak yarığı (CP) veya submüközel damak yarığının (SMCP) eşlik ettiği durumlarda VWS düşünülmelidir. Bu çalışmada; VWS ile prezente olan üç kuşak bir aile bildirilmiştir.

Gereç-Yöntem: Antenatal konjenital anomaliler (perimembranöz ventriküler septal defekt (VSD), pulmoner hipoplazi, sağ arkus aorta, sol böbrek ve üreterde dilatasyon) tespit edilen 32 haftalık fetüsün annesi Pediatrik Genetik polikliniğine yönlendirildi. Mikroarray analizi normal olarak sonuçlanmıştı. Geçirilmiş CL operasyonu öyküsü ve fizik muayenesinde LP varlığı nedeniyle annede VWS düşünüldü. Ailedeki benzer vakalar detaylı değerlendirme için polikliniğe çağrıldı.

Bulgular: Probandın kız kardeşinde LP + SMCP, annenin babasında opere SMCP +LP ve amcasında opere SMCP +LP mevcuttu. Postnatal muayene edilen bebekte LP ya da CL/CP saptanmadı. Ekokardiyografisinde (EKO); perimembranöz VSD tespit edildi. Kız kardeşi, annesi ve dedesinin EKO değerlendirmesi normal idi. VWS ön tanısı doğrultusunda kız kardeşe IRF6 tüm gen dizi analizi yapıldı. IRF6 geninde c.332_333dup (p.Gln112Ilefs*) değişikliğine yol açan heterozigot olası patojenik novel bir varyant tespit edildi. Anne ve annenin babası aynı varyantı heterozigot taşırken, bebekte varyant saptanmadı.

Sonuç: Bulgularımız, VWS'nin genetik spektrumuna katkı sağlamakta ve aile öyküsü olan bireylerde erken genetik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler:Alt dudak çukurları, yarık damak, Van der Woude Sendromu, IRF6

PS18

AĞIR SEREBELLAR ATROFİ İLE PREZENTE OLAN CODAS SENDROMLU İKİ OLGUNUN SUNUMU

Arzu AY, Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU, Hatice MUTLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: CODAS sendromu (Serebral, Oküler, Dental, Auriküler, İskelet anomalileri sendromu), LONP1 genindeki biallelik varyasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif geçişli ve ultra-nadir görülen bir sendromdur. Klinik spektrum geniş olup gelişimsel gecikme, katarakt, pitozis, kraniyofasiyal anomaliler, işitme kaybı, kısa boy ve iskelet sistemi anomalileri ile karakterizedir. Bu bildiride ağır serebellar atrofi ile prezente olan iki kardeş sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü derece akraba evliliğinden olan kardeşlere, "Nadir ve tanısız hastalıkların ileri moleküler genetik yöntemlerle araştırılması" projesi kapsamında tüm ekzom dizileme analizi yapıldı. Varyantın doğrulaması ve segregasyon analizi Sanger yöntemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular:
Olgu 1: Üç yaşında kız hasta, ataksi ve bilateral katarakt nedeniyle değerlendirildi. Miadında 3000 g doğmuştu. 1 yaşında yürümeye başlayan hasta, 2 yaşından sonra dengesizleşmiş ve 2,5 yaşından itibaren desteksiz yürüyememiştir. Fizik muayenesinde boy ve baş çevresi düşük SDS değerlerinde, nörolojik muayenesinde ataksik yürüyüş, dismetri ve intansiyonel tremor mevcuttu. Beyin MRG'sinde serebellar atrofi ve kortikal hiperintensite saptandı. İşitme testi normaldi.

Olgu 2: Yedi yaşında kız hasta, serebellar atrofi, ataksi, gelişimsel gerilik ve epilepsi tanıları ile izlenmekteydi. Miadında 2500 g doğmuştu. 2 yaşından beri dengesiz yürüyen hastanın fizik muayenesinde boy, kilo ve baş çevresi düşük SDS değerlerinde idi. Nörolojik muayenede ataksi, dismetri ve dizartri bulguları mevcuttu. Oftalmolojik ve odyolojik değerlendirmeleri normaldi.

Her iki kardeşte LONP1 geninde c.1174C>T(p.Arg392Cys) homozigot, klinik önemi belirsiz varyant tespit edildi. Bulgular doğrultusunda CODAS sendromu tanısı konuldu. İki yıllık izlemde serebellar bulguların ilerleyici olmadığı ve iskelet anomalilerinin bulunmadığı izlendi.

Sonuç: CODAS sendromu geniş fenotipik spektrumu nedeniyle tanısal güçlükler yaratır. Olgularımızda serebellar atrofinin ön planda olması fenotipe dikkat çekici katkı sağlamaktadır. Bulgular, klinik değişkenliği ve uzun dönem izlem gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ataksi, Serebellar atrofi, CODAS sendromu, LONP1

ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ'NDE KRANİOSİNOSTOZ KAYIT SİSTEMİNİN KURULMASI: ULUSAL KAYIT SİSTEMİ İÇİN MODEL OLUŞTURMA ÇALIŞMASI

Jülide Ceren YILMAZ, Ömer Metin Memet ÖZEK, Özkan ÖZDEMİR, Yasemin ALANAY, **Özlem Akgün DOĞAN**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet: Nadir bulunan bir doğuştan hastalık olan kraniosinostoz, genetik karmaşıklığı ve değişik fenotipler nedeniyle tanı ve tedavi süreçlerinde güçlükler ortaya çıkarmaktadır. Türkiye'de genotip-fenotip ilişkileri, yeterli veri bulunmaması sebebiyle kısıtlıdır. Bu çalışmada, Acıbadem Üniversitesi tarafından ilk kraniosinostoz kayıt sistemi oluşturabilmek amacıyla 300 hastanın demografik, klinik, cerrahi ve genetik bilgileri titizlikle toplanmıştır. Bu vakalar arasında en yaygın alt grup trigonocephaly (%47,3) olup, sendromik olmayan hastaların %94,7'sini kapsamaktadır. FGFR2, FGFR3 ve TWIST1 varyantlarının ciddi fenotiplerle ilişkisi bulunmuş ve sendromik ya da çoklu sütür hastalarında yeniden müdahaleler daha sık gerçekleşmiştir. Bu hasta kayıt sistemi, sadece hasta takibini kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tıbbın gelişimini desteklemekte ve nadir hastalıkların araştırılması için çok merkezli işbirliği adına uzun vadeli bir çerçeve sunmaktadır.

Giriş: Kraniosinostoz, kraniyal sütürlerin erken kapanmasıyla ortaya çıkan, sendromik ve non-sendromik formlarda görülebilen nadir bir doğumsal hastalıktır. Geniş fenotipik çeşitliliği, öngörülemeyen cerrahi sonuçları ve genetik etiyolojisinin karmaşıklığı tanı ve tedavide önemli zorluklar yaratmaktadır. Türkiye'de sistematik büyük ölçekli veri eksikliği, genotip–fenotip ilişkilerini ve kanıta dayalı yaklaşımları kısıtlamaktadır.

Amaç: Bu çalışma kapsamında, Acıbadem Üniversitesi'nde Türkiye'nin ilk yapılandırılmış kraniosinostoz kayıt sistemi ve biyobankası oluşturulmuş; demografik, klinik, cerrahi ve genetik veriler entegre edilerek sistematik analizler, hasta izlemi ve çok merkezli araştırmalar için kaynak oluşturulmuştur.

Yöntem: Çocuk genetik hastalıkları ve beyin cerrahisi bölümlerinden elde edilen hasta verileri retrospektif olarak toplanmış, güvenli REDCap veritabanına kaydedilmiştir. Demografik bilgiler, kraniosinostoz alt tipi, cerrahi girişimler ve kromozomal mikroarray, panel, ekzom ve genom dizileme sonuçları veritabanına dahil edilmiştir. Varyantlar ACMG/AMP kriterlerine göre sınıflandırılmış, Jamovi ile alt grup ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

Bulgular: 2025 yılı itibarıyla 300 hasta kaydedilmiş olup bunların %94,7'si non-sendromik, %5,3'ü sendromik kraniosinostozdur. Non-sendromik olgular içinde en sık tip trigonosefali (%47,3) olup, bunu skaposefali (%25,7) ve plagiosefali (%8,7) izlemiştir. Daha nadir tipler arasında multisütüral (%6,7) ve brakisefali (%6,0) bulunmuştur. Sendromik olgular içinde Apert (%2,3), Crouzon (%1,7) ve Muenke (%0,7) sendromları yer almıştır. Reoperasyonların en sık nedenleri estetik kaygılar ve cerrahi komplikasyonlar olup özellikle sendromik/multisütüral olgularda belirginleşmiştir. Genetik testlerde özellikle FGFR2, FGFR3 ve TWIST1 genlerinde tekrarlayan patojenik varyantlar, ayrıca nadir değişiklikler saptanmıştır. Analizler, belirli varyantların daha ağır kraniyal anomaliler ve yüksek reoperasyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışma ile Türkiye'nin ilk kapsamlı kraniosinostoz kayıt sistemi oluşturulmuş; hasta yönetimine katkı sağlamanın yanı sıra nadir hastalık araştırma kapasitesini güçlendiren, çok merkezli iş birliklerine ve hassas tıp yaklaşımlarına zemin hazırlayan bir altyapı sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kraniosinostoz, Kayıt Sistemi, Genotip–fenotip ilişkisi, Nadir hastalıklar, Hassas Tıp

PS20

ZIT FENOTİPLERİN BULUŞMASI: EKTORDERMAL DİSPLAZİNİN COFFİN SİRİS SENDROMUNU MASKELEMESİ

Mehlika Meryem SARI, Kazım SEÇGEN, Nilay KAN MENKÜ, Tuba ŞİŞMANLAR EYÜPOĞLU, Fatih Süheyl EZGÜ

Gazi Üniversitesi Çocuk Genetik Bilimdalı , Ankara, Türkiye

Amaç: Sendromik hastalıklarda baskın fenotip bulgulara göre genetik inceleme yapılması klinik açıdan önemli diğer varyantların saptanamamasına yol açabilir. Bu amaçla ön tanılarla ilişkili klinik bulgular olmaması durumunda tüm ekzom analizi, aynı hastada farklı tanıların konulmasında önem teşkil etmektedir.

Olgu sunumu: Bu çalışmada, üç ayrı nadir hastalığın birlikte görüldüğü 8 aylık kız hasta sunuldu. Dismorfik yüz bulguları, eritamatöz döküntüler, topuk kanında immün reaktif tripsinojen (IRT) yüksekliği ve sağ renal agenezisi olan hasta değerlendirildi. Fizik muayenesinde kilosu ve boyu 3 persentilin altında, baş çevresi 3-10 persentildeydi. Frontal bossing, basık burun kökü,seyrek saç, kaş ve kirpik yokluğu, antevert kulaklar, brakidaktili, ciltte yaygın kuruluk ve eritemli lezyonlar, sakral gamzesi mevcuttu. Kemik survey incelemesinde el parmaklarında kısalık saptandı. Hastaya tüm ekzom ve CNV analizi yapıldı. *SOX11* (Coffin Siris tip 9) geninde heterozigot olası patojenik varyant, *CFTR* (Kistik fibrozis,OR) geninde homozigot klinik önemi belirsiz varyant saptandı ve CNV analizinde *EDA*(ektodermal displazi, hipohidrotik, X-geçişli) geninin 1. ekzonunu kapsayan delesyon saptandı.

Sonuç: Farklı genetik nedenlere bağlı nadir hastalıkların aynı hastada birlikte görülmesi fenotipik bulguların maskelenmesine yol açabilir. Tüm ekzom ve CNV analizi tanıya ulaşmada kritik rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Coffin siris, ektodermal displazi, kistik fibrozis

PS21

TP63 İLİŞKİLİ AKRO-DERMATO-UNGUAL-LAKRİMAL-DİŞ (ADULT) SENDROMUNDA FENOTİPİK DEĞİŞKENLİK: ÜÇ NESİLLİK BİR AİLEDEN BULGULAR

Serap KETENCİ İŞLEK, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: *TP63*, p53 gen ailesinin bir üyesi olup epitel, ekstremite ve kraniyofasiyal yapıların gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Mutasyonun bulunduğu domaine bağlı olarak farklı fenotipler gözlenmekte olup, günümüzde *TP63* ilişkili yedi klinik tablo tanımlanmıştır. Bu tablolar arasında ADULT sendromu, deri, tırnak, diş, gözyaşı kanalı ve ekstremite anomalileri ile karakterizedir. Bu çalışmada, üç nesilden etkilenmiş bireyi içeren bir ailede ADULT sendromuna ait klinik özelliklerin ve fenotipik değişkenliğin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ekstremite anomalileri ve ektodermal bulgular gözlenen aynı aileden üç bireyde, *TP63* geninin Sanger dizileme yöntemi ile analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: 11 yaşında erkek hasta, sol elde ektrodaktili nedeniyle başvurdu. Antropometrik ölçümlerinde baş çevresi 56 cm (+1,26 SD), ağırlık 56 kg (+1,61 SD), boy 146 cm (+0,1 SD) idi. Fizik muayenede periorbital dolgunluk, nazal çillenme, hipodonti, sağ elde ektrodaktili nedeniyle operasyon izi ve sol el 5. parmakta klinodaktili saptandı. Özgeçmişinde atopik dermatit ve infantil dönemde gözyaşı kanalı tıkanıklığı öyküsü mevcut olan hastanın soygeçmişinde, annesinde bilateral ayak 2.–3. parmaklarda sindaktili, hipodonti, saç uzama yetersizliği ve tırnak distrofisi; teyzesinde tek elde ektrodaktili; annesinin babasında dört ekstremitede ektrodaktili bulgularının bulunduğu öğrenildi. Moleküler analizde *TP63* (NM_003722.5) geninde heterozigot, literatürde daha önce bildirilmemiş olan c.620A>C, p.(Lys207Thr) varyantı saptandı ve American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre "muhtemel patojenik" olarak sınıflandırıldı.

Sonuç: Aile bireyleri, aynı patojenik *TP63* varyantını taşımalarına rağmen, klinik bulguların kombinasyonunda belirgin farklılıklar göstermiştir. Klinik bulgular, tırnak ve dental anomalilerin baskın olduğu fenotipten, ekstremite malformasyonları ile gözyaşı kanalı anomalilerinin eşlik ettiği fenotipe kadar değişen bir yelpazede izlenmiştir. *TP63* ilişkili ADULT sendromunda, belirgin fenotipik heterojenite ve aile içi değişkenlik izlenebilmektedir. Bu üç nesli kapsayan aile çalışması, genotip-fenotip ilişkisindeki heterojeniteyi açıkça ortaya koymakta ve genetik danışmanlık ile klinik takibin planlanmasında fenotipik değişkenliğin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TP63, ADULT sendromu, fenotipik değişkenlik, ektrodaktili

PS22

HOUGE-JANSSENS SENDROMU KLİNİK VE GENETİK SPEKTRUMU: ÜÇ NADİR OLGU SUNUMU

Damla YILDIZ, Gizem ÜREL DEMİR, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER, Gülen Eda UTİNE

Hacettepe Üniversite Tip Fakültesi, Çocuk Sağliği Ve Hastaliklari Anabilim Dali, Çocuk Genetik Hastaliklari Bilim Dali, Ankara, Türkiye

Amaç: Houge-Janssens sendromu protein fosfataz 2A (PP2A) kompleksinin düzenleyici alt birimlerinde meydana gelen genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli nörogelişimsel bir bozukluktur. Klinik spektrumu geniş olmakla birlikte, başlıca özellikleri arasında nörogelişimsel gerilik, nöbet, hipotoni, makrosefali ve davranışsal problemler yer alır. Genetik etiyoloji açısından heterojen olan bu sendrom PPP2R5D, PPP2R1A, PPP2R5C ve PPP2CA genlerinde tanımlanan heterozigot varyantlar ile ilişkilidir. Bu çalışmada, farklı nörolojik bulgular ile başvuran ve Houge-Janssens sendromu tanısı alan üç pediatrik hastanın genetik ve klinik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Olgulara ebeveyn onam formu alındıktan sonra tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing; WES) uygulanmış ve elde edilen varyantlar American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre sınıflandırılmış, parental kalıtım segregasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular:
Olgu 1: Orta düzey zihinsel yetersizlik ve makrosefali ile takip edilen 10 10/12 yaşındaki kız hastada, PPP2R5D geninde de novo, heterozigot c.757C>G, p.(Arg253Gly) patojenik varyantı tespit edilmiştir.

Olgu 2: Global gelişme geriliği ve epilepsi öyküsü olan 6 7/12 yaşındaki kız hastada, PPP2R1A geninde de novo, heterozigot c.548G>A, p.(Arg183Gln) patojenik varyantı tespit edilmiştir.

Olgu 3: Santral hipotoni ile başvuran 8 aylık erkek hastada PPP2R5D geninde de novo, heterozigot c.592G>A, p.(Glu198Lys) patojenik varyantı tespit edilmiştir.

Sonuç: Sunulan bu üç olgu, Houge-Janssens sendromunun genetik etiyolojinin heterojenitesini ve fenotipik spektrumun çeşitliliğini ortaya koymakta ve nörogelişimsel gerilik, nöbet ve hipotoni gibi farklı nörolojik bulgularla başvuran olgularda WES analizinin tanı sürecindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Erken genetik tanı, multidisipliner izlem, bireyselleştirilmiş rehabilitasyon ve genetik danışmanlık açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, hipotoni, Houge-Janssens sendromu, , PPP2R5D, PPP2R1A

PS23

KBG SENDROMUNDA DUAL GENETİK TANI: İKİ OLGU SUNUMU

Damla YILDIZ[1], Gizem ÜREL DEMİR[1], Levent KILIÇ[2], Gülen Eda UTİNE[1], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER[1]

[1]Hacettepe Üniversite Tip Fakültesi, Çocuk Sağliği Ve Hastaliklari Anabilim Dali, Çocuk Genetik Hastaliklari Bilim Dali, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversite Tip Fakültesi, İç Hastaliklari Anabilim Dali, Romatoloji Bilim Dali, Ankara, Türkiye

Amaç: KBG sendromu (OMIM #148050), otozomal dominant geçişli nadir bir genetik bozukluk olup; karakteristik kraniyofasiyal dismorfizm (üçgen yüz, sinofris, üst santral kesicilerde makrodonti), kısa boy, iskelet anomalileri, nörogelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik ve epilepsi gibi heterojen klinik bulgular ile karakterizedir. Kromozom 16q24.3 bölgesinde yer alan ANKRD11 (ankyrin repeat domain-containing protein 11) geninde saptanan heterozigot varyantlar KBG sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada dual genetik tanısı olan iki KBG sendromu olgusunun klinik ve moleküler özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Her iki olguya da olgu/ebeveyn onam formu alındıktan sonra tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing; WES) uygulanmış ve elde edilen varyantlar, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular
Olgu 1: Zihinsel yetersizlik, juvenil idiopatik artrit, işitme kaybı ve lenfoproliferatif hastalık nedeniyle başvuran 22 yaşındaki kadın hastada yapılan WES analizinde ANKRD11 geninde heterozigot, patojenik varyant saptanmış ve KBG sendromu (OMIM # 148050) tanısı konulmuştur. Aynı olguda, SLC29A3 geninde homozigot, muhtemel patojenik varyant saptanmış olup Rosai-Dorfman hastalığı (OMIM # 602782) tanısı almıştır.

Olgu 2: Boy kısalığı, işitme kaybı, epilepsi, hafif zihinsel yetersizlik ve juvenil idiopatik artrit nedeniyle değerlendirilen 18 yaşındaki kadın hastaya yapılan WES analizinde ANKRD11 geninde heterozigot, muhtemel patojenik varyant saptanmış olup KBG sendromu (OMIM # 148050) tanısı konulmuştur. Ayrıca hastada, ADA2 geninde homozigot, patojenik varyant tespit edilmiş olup ADA2 eksikliği (OMIM # 615688) tanısı ile izleme alınmıştır.

Her iki olguda da KBG sendromuna ek olarak romatolojik hastalıklar ile ilişkili ikinci bir genetik varyant saptanmış olup, bu durum dual genetik tanıyı desteklemektedir.

Sonuç: Bu olgular, KBG sendromunun geniş fenotipik spektrumunu ve eşlik eden diğer genetik bozukluklarla birlikteliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, WES analizinin, fenotipik çeşitlilik gösteren hastalarda yalnızca primer tanıyı koymada değil, aynı zamanda dual tanıların ortaya çıkarılması açısından da kritik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır. Dual tanıların saptanması, özellikle tedavi, prognoz ve genetik danışmanlık açısından değerli bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ADA2, dual tanı, KBG sendromu, Rosai-Dorfman hastalığı, WES

PS24

NADİR BİR RİBOZOMOPATİ: RPL13 İLİŞKİLİ İSKELET DİSPLAZİSİ

Merve TANRISEVER TÜRK[1], Mehmet Cemalettin AKSOY[2], Gizem ÜREL DEMİR[1], Gülen Eda UTİNE[1], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabililm Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Spondiloepimetafizyel Displazi (SEMD) Isidor-Toutain tipi, RPL13 genindeki heterozigot patojenik varyantların neden olduğu; orantısız boy kısalığı, platispondili, uzun kemiklerde kısalıkla birlikte metafiz ve epifizlerde düzensizliklerle seyreden nadir bir iskelet displazisidir. Bu çalışmada postnatal büyüme geriliği ve iskelet sistemi bulguları ile başvuran iki olgunun klinik, moleküler ve radyolojik özelliklerinin sunulması ve genotip-fenotip spektrumuna katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İskelet displazisi bulguları ile kliniğimize başvuran iki hastaya ebeveyn onamı alındıktan sonra tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing; WES) yapılmıştır.

Bulgular:

Olgu 1: $2^{10/12}$ yaşındaki kız hasta, bacaklarında eğrilik nedeniyle başvurdu. Boy kısalığı (81 cm, -3,36 SDS) ve 'O bacak' deformitesi ile radyografilerde vertebral anomaliler ve alt ekstremitelerde metafizyel düzensizlikler izlendi. Laboratuvar tetkiklerinde metabolik hastalık ve rikets bulgusu olmayan hastanın ailesinde benzer şikayeti olan bireyler mevcuttu. WES analizinde RPL13 geninde heterozigot (NM_000977.4):c.548G>A, p.(Arg183His) varyantı tespit edildi. Segregasyon analizinde benzer bulgulara sahip aile bireylerinde de aynı varyant saptandı.
-Olgu 2: $2^{6/12}$ yaşındaki erkek hasta, sağ bacakta eğrilik ve sık düşme nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde; orantılı boy kısalığı, dismorfik yüz bulguları, pektus deformitesi, artmış lordoz, 'O bacak' deformitesi ve pes planus mevcuttu. Radyolojik incelemelerde metafizlerde düzensizlik saptandı. WES analizinde RPL13 geninde de novo heterozigot (NM_000977.4):c.477+1G>A varyantı tespit edildi. Her iki hastada saptanan değişiklikler ACMG kriterlerine göre 'patojenik' olarak sınıflandırılmış olup, ClinVar veri tabanında 'patojenik' olarak bildirilmiştir.

Sonuç: *RPL13* ilişkili SEMD iskeletin genetik hastalıkları nozolojisine (2023 revizyonu) göre Grup 13'te yer alan, büyüme plağındaki kondrosit ve osteoblastlarda mRNA translasyonunun bozulması sonucu gelişen nadir bir ribozomopatidir.
Bugüne kadar literatürde 15 aileden 25 hastada, 15 farklı varyant ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bu raporda sunulan iki yeni hasta, hastalığın klinik çeşitliliği ve genetik spektrumunun genişlemesine katkı sağlamaktadır. Genotip-fenotip korelasyonu kurulabilmesi için literatürde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Spondiloepimetafizyel displazi Isidor-Toutain tipi, iskelet displazisi, Ribozomopati, RPL13, Tüm ekzom dizileme

PS25

CHD3 İLİŞKİLİ NADİR BİR ANTİTE: SNIJDERS BLOK-CAMPEAU SENDROMU

Merve TANRISEVER TÜRK, Gizem ÜREL DEMİR, Gülen Eda UTİNE, Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Snijders Blok-Campeau sendromu (SNIBCPS, OMIM #618205), nörogelişimsel bozuklukların yanı sıra davranış problemleri ve dismorfik bulgularla karakterize, kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 3 (CHD3) genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada CHD3 ile ilişkili bu sendromun sınırlı sayıda bildirilen hasta grubuna katkıda bulunarak, genotip-fenotip korelasyonu ile klinik spektrumun çeşitliliğini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Global gelişme geriliği (GGG), mikrosefali ve dismorfik bulgular ile kliniğimize başvuran iki hastaya ebeveyn onamı alındıktan sonra tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing; WES) uygulanmıştır.

Bulgular:

Olgu 1: $2^{9/12}$ yaşındaki kız hasta, mikrosefali ve strabismus nedeniyle başvurdu. Preeklampsi nedeniyle prematüre doğum öyküsü olan hastanın fizik incelemesinde, mikrosefali (43cm,-3.67SDS), mikroretrognati, kulak heliks anomalisi, ayak parmağında tırnak hipoplazisi, sandal gap, pes planus ile konuşma ve ince motor alanda gerilik saptandı.

Olgu 2: $2^{5/12}$ yaşındaki kız hasta, mikrosefali ve GGG ile kliniğimize başvurdu. Fizik incelemesinde; belirgin alın, mikroretrognati, bülböz burun, yüksek damak, ince üst dudak ve ayaklarda 2.ve 3. parmaklarda kutanöz sindaktili izlendi.

Her iki olguda cup-shaped kulak heliksleri, pectus ekskavatum, ciltte stria, hipertrikoz ve fetal pedler mevcuttu. Tüm ekzom dizileme analizi ile, ilk olguda CHD3 geninde, daha önce tanımlanmamış ve ACMG kriterlerine göre 'muhtemel patojenik'olarak sınıflandırılan, heterozigot (NM_001005273.3):c.3613A>G, p.(Thr1205Ala) varyantı; ikinci olguda ise aynı gende literatürde daha önce bildirilmiş olan ve ACMG kriterlerine göre 'patojenik' olarak sınıflandırılan heterozigot (NM_001005273.3):c.2897G>A, p.(Arg966Gln) varyantı saptandı.

Sonuç: *CHD3* varyantları, değişken ekspresivite ve eksik penetrans gösterebildiğinden, genotip-fenotip ilişkileri heterojen bir özellik sergilemektedir. Bu çalışmada bildirilen olgularda gözlenen ortak dismorfik bulguların, literatürde daha önce tanımlanmadığı dikkati çekmiştir. Sunulan iki olgu, SNIBCPS fenotipinin genişletilmesine katkı sağlamakta ve *CHD3* varyantlarına ilişkin genotip-fenotip korelasyonunun netleştirilebilmesi için daha kapsamlı, sistematik ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Snijders Blok-Campeau sendromu, *CHD3*, Nörogelişimsel gerilik, Tüm ekzom analizi

PS26

SNUPN İLE İLİŞKİLİ MUSKÜLER DİSTROFİ: WES REANALİZİNİN TANIYA KATKISI — OLGU SUNUMU

Nazlı Büşra AÇIKGÖZ[1], Gizem ÜREL DEMİR[1], Numan BULUT[2], Rahşan GÖÇMEN[3], Gülen Eda UTİNE[1], Göknur HALİLOĞLU*[4], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi , Ankara, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: SNURPORTIN-1, spliceozomal küçük nükleer ribonükleoproteinlerin nükleer taşınmasında rol oynayan, *SNUPN* tarafından kodlanan bir proteindir. SNUPN genindeki homozigot veya bileşik heterozigot varyantlar literatürde "Limb-Girdle Musküler Distrofi, Otozomal Resesif 29 (OMIM # 620793)" ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, kas kuvvetsizliği, serebellar bulgular, serum kreatin kinaz (CK) yüksekliği ve skolyoz ile başvuran bir hastada tüm ekzom dizileme (WES: whole exome sequencing) reanalizinin tanıya katkısını tartışmaktır.

Gereç-Yöntem: Hastaya 2 yaşında dış merkezde yapılan WES analizinde klinik olarak anlamlı bir varyant raporlanmamış olup, hastanın verilerinin 8 yaşında yeniden analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Sekiz yaşında kız hasta, 18 aylıkken başlayan kuvvetsizlik, yavaş konuşma ve dengesizlik, serum CK değerinin 1297 U/L olması, 3 yaşından itibaren bağımsız yürümenin kaybı ve son 1 yıldır gelişen skolyoz nedeniyle başvurdu. Muayenede dizartri, miyopatik yüz görünümü, strabismus, optik atrofi, aksiyal hipotoni, trunkal ataksi, üst ve alt ektremitede belirgin proksimal kas kuvvetsizliği, dismetri, skolyoz, pes planus ve halluks valgus deformiteleri mevcut olan hastanın, 3 ve 8 yaşlarında yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde progresif serebellar atrofi izlendi. Gerçekleştirilen reanalizde SNUPN geninde NM_005701.4:c.158+2dup homozigot varyant saptandı. Varyant, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre "klinik önemi belirsiz varyant (VUS)" olarak değerlendirilmiş olup ClinVar ve sağlıklı popülasyon veri tabanlarında bildirilmediği görüldü. Saptanan varyant Sanger dizileme yöntemi ile doğrulandı, segregasyon analizinde anne, baba ve sağlıklı kardeşte aynı varyantın heterozigot olduğu belirlendi ve fonksiyonel çalışma yapılması planlandı.

Sonuç: *SNUPN* varyantları, yakın dönemde serebellar atrofiyle seyreden yeni bir musküler distrofi alt tipinin genetik nedeni olarak bildirilmiştir. Bu olgu, klinik–genetik korelasyonun önemini ve ileri moleküler yöntemlerle tanı konulamayan olgularda reanalizin tanısal değerini vurgulamaktadır. Bildirilen vaka sayısının artması ve yürütülecek fonksiyonel çalışmalar, fenotipin sınırlarının daha iyi çizilmesine ve varyantların patojenitesinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

* Yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: SNUPN, musküler distrofi, WES reanalizi, serebellar atrofi

PS27

NONSENSE-MEDİATED DECAY YOLUYLA İLİŞKİLİ SMG9 VARYANTI: KALP VE BEYİN MALFORMASYONLARI SENDROMU

Serap KETENCİ İŞLEK[1], Gizem ÜREL DEMİR[2], Gülen Eda UTİNE[2], Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetiği Bilim Dalı, Çankaya, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetiği Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Nonsense-mediated mRNA decay (NMD), prematür durdurma kodonları taşıyan transkriptlerin yıkımı yoluyla anormal protein üretimini engelleyen, aynı zamanda normal mRNA'ların bir kısmını da düzenleyerek hücresel homeostazın sürdürülmesini sağlayan kritik bir RNA kalite kontrol mekanizmasıdır. SMG9 geni, NMD yolaklarında SMG1/SMG8 ile SURF kompleksinin düzenleyici kofaktörü olarak görev yapar ve UPF1 fosforilasyonunun kontrolünde temel öneme sahiptir. SMG9'daki homozigot fonksiyon kaybettirici varyantlar, "Kalp ve beyin malformasyonları sendromu (MIM #616920)'' ve "İntansiyonel tremor, piramidal bulgular, dispraksi ve oküler anomalilerle seyreden nörogelişimsel bozukluk (MIM #619995)'' fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, *SMG9* homozigot patojenik varyant taşıyan bir olgu klinik, fenotipik ve moleküler açıdan değerlendirilmiş; literatürde bildirilen vakalarla karşılaştırılarak genotip-fenotip ilişkisinin daha iyi anlaşılması hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Gelişme geriliği ve dismorfik bulgular nedeniyle başvuran bir hastaya monogenik etiyolojilerin aydınlatılmasına yönelik tüm ekzom dizileme (*whole exome sequencing*; WES) uygulanmıştır. Olgunun ebeveynlerinden WES analizi için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bulgular: 16 aylık kız hasta tekrarlayan enfeksiyonlar, global gelişme geriliği ve dismorfik bulgular nedeniyle değerlendirildi. Baş çevresi 42 cm (−3,3 SDS), boy 77 cm (−0,75 SDS), vücut ağırlığı 10 kg (−0,74 SDS) idi. Frontal bossing, hipertelorizm, epikantus, basık burun kökü, bülböz burun ucu, uzun filtrum, dar ve yüksek damak, brakidaktili ve sakral gamze izlendi. Ekokardiyografide atriyal septal defekt ve sağ kalp boşluklarında hafif genişleme saptandı. Kraniyal MRG' de bilateral periventriküler beyaz cevherde artmış intensite izlendi. İmmunglobulin düzeylerinde düşüklük saptanan hastaya intravenöz immunglobulin tedavisi başlandı. Genetik etiyolojiye yönelik yapılan mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği saptanmadı. WES analizinde literatürde daha önce bildirilmemiş olan homozigot SMG9(NM_019108.4): c.430C>T; p.(Gln144Ter) varyantı saptandı ve ACMG'ye göre "muhtemel patojenik" olarak sınıflandırıldı.

Sonuç: *SMG9* ilişkili HBMS, fenotipik bulguları oldukça değişkenlik gösterebilen nadir bir nörogelişimsel bozukluktur. Sunulan olgu, homozigot *SMG9* varyantlarının kalp ve beyin anomalilerine eşlik eden değişken klinik bulgularla seyredebildiğini göstermekte ve nadir genetik hastalıklarda WES'in tanısal önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: SMG9, nonsense-mediated mRNA decay, Kalp ve beyin malformasyonları sendromu, Tüm ekzom dizileme

PS28

TBC1D24 GENİ İLE İLİŞKİLİ FENOTİP: DOORS SENDROMLU OLGU

Öznur YILMAZ BAYER, Arzu HASANOĞLU OTO

Bursa Şehir Hastanesi, Bursa, Türkiye

GİRİŞ: TBC1D24 gen varyantları, farklı klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir: DOORS sendromu, Epileptik ensefalopati, Miyoklonik epilepsi, Non-sendromik işitme kaybı. DOORS sendromu, adını başlıca klinik bulgularından alır: Deafness (işitme kaybı), Onychodystrophy (tırnak anomalileri), Osteodystrophy (kemik ve iskelet anormallikleri), Retardation (gelişimsel gerilik, entellektüel yetersizlik), Seizures (nöbetler). Nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan bir nörogelişimsel sendromdur. TBC1D24 (OMIM #220500) geninde homozigot veya birleşik heterozigot patojenik/olası patojenik varyantlar saptanır. Burada dirençli epilepsi, ince corpus kallosum, el ve ayaklarda anonişi ile başvuran bir olgu sunuldu.

OLGU: Aynı köylü olan 33 yaşındaki sağlıklı anne ve 35 yaşındaki sağlıklı babadan IVF gebelikle G1P1Y1 olarak 35+2 gestasyon haftasında 1835 gr, oligohidramnioz nedeniyle sezaryanla doğan 4.5 aylık kız hasta dirençli epilepsi, ince corpus kallosum, el ve ayaklarda anonişi ile çocuk genetiğe yönlendirildi. İnfertilite nedeniyle IVF öncesi yapılan anne ve baba karyotip analizleri normal saptanmış. Anne gestasyonel DM ile diyet yaparak takip edilmiş. Prenatal USG'de artmış ense kalınlığı, IUGR, karın çevresi küçüklüğü nedeniyle yapılan NIPT normal saptanmış. 15 gün beslenme problemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda izlenen hastanın 1.5 aylıkken nöbetleri başladı. Fizik Muayenede; Baş çevresi -2.1 sds, mikrosefalik, hipotonik, kaba yüz, uzun filtrum, uzun kirpikler, el ve ayaklarda anonişi, her iki elde 5. parmakta kısalık ve tek falanks çizgisi, diğer parmaklarda distal falanks çizgileri yüzeyel, el ve ayak parmakları kısa ve distrofik saptandı. Yapılan görüntülemelerde kalça ve abdomen USG normal, EKO'da midmuskuler VSD saptandı. Beyin MR görüntülemesinde korpus kallozum ince ve septum pellicidum izlenmeyen hasta septooptik displazi açısından değerlendirilmesi önerildi. İşitme testini geçemeyen hasta izleme alındı. Karyotip analizi 46 XX, mikroarray analizi normal saptanan hastanın WES analizinde TBC1D24 NM_001199107.2 c.328G>A homozigot olası patojenik varyant saptandı. Sanger analizi ile varyant doğrulandı. Segregasyon analizinde anne ve babanın heterozigot taşıyıcılıkları saptandı. Hasta DOORS sendromu tanısı ile izleme alındı.

SONUÇ: Bu olguda görülen özellikle el-ayak anonişisi, nöbetler, gelişimsel gerilik ve işitme kaybı birlikteliği TBC1D24 geninde tanımlanan p.Gly110Ser homozigot varyantının DOORS sendromu fenotipi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu olgu, varyantın fenotipik spektrumuna katkı sağlamaktadır. Erken başlangıçlı epilepsili olgularda karakteristik fenotipik özellikleri ile tanıda akla gelmelidir. Erken tanı ile nöbetlerin sıklığının kontrol altına alınması hastaların yaşam kalitesini ve gelişimsel gerilik boyutunu belirler.

Anahtar Kelimeler: DOORS sendromu, TBC1D24, anonişi, epilepsi, gelişimsel gerilik

PS29

CHİLTON-OKUR-CHUNG NÖROGELİŞİMSEL SENDROMU İLE 14Q32.31–14Q32.33 DELESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BİR OLGU ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Güldeniz ÖNER[1], Gizem NACAK[1], Banu NUR[1], Sezin YAKUT UZUNER[2], Ercan MIHÇI[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Hastalıkları BD, Antalya, Türkiye
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Antalya, Türkiye

Amaç: 14. kromozomun uzun kolunun terminal delesyonu bulunan hastalarda; gelişim geriliği, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, doğum sonrası büyüme geriliği, blefarofimozis, erkek genital anomalileri, korpus kallozum hipoplazisi/agenezisi, konjenital kalp defektleri, nöbet, inguinal/skrotal herni, oküler kolobom, böbrek agenezisi bildirilmiş olup gelişimsel fenotipe *RCOR1, CDC42BPB, AKT1,* ve *MTA1* genlerinin haployetmezliğinin neden olabileceği değerlendirilmiştir. Bu yazıda kliniğimize pulmoner stenoz ve gelişim geriliği nedeniyle başvuran, *CDC42BPB* geni heterozigot mutasyonları ile ilişkilendirilmiş Chilton-Okur-Chung nörogelişimsel sendromuna benzer klinik bulguları olan 14q terminal delesyon sendromlu olgumuz sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Aralarında akrabalık olmayan 22 yaşında sağlıklı anne ve 28 yaşındaki sağlıklı babadan G1P1Y1 37 haftalık olarak, 2350 gram ağırlığında sezaryen ile (intrauterin büyüme geriliği nedeniyle) doğan erkek hasta, 2 yaş 3 aylıkken büyüme gelişme geriliği nedeniyle çocuk kardiyoloji başvurusunda pulmoner stenoz saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. GTG bantlama yöntemiyle periferik kandan kromozom analizi sonucu 46, XY normal karyotip saptanması üzerine yeni nesil dizileme verisi ile kopya sayısı varyantı analizi yapıldı.

Bulgular: Hastamızda 14q32.31-32.33 bölgesinde [GRCh38 chr14 (101964682-105470241)x1] 3.5 Mb boyutunda *RCOR1, CDC42BPB, AKT1,* ve *MTA1* genleri dahil olmak üzere 52 adet kodlanan 118 kodlanmayan gen içeren heterozigot patojenik delesyon saptanmıştır. Literatürde klinik ve moleküler analiz bilgisi bulunan 14q terminal delesyonlu 21 olgu mevcuttur. Hastamızın delesyon bölgesindeki genlerden *CDC42BPB* geninin ClinGen veri tabanında haployetmezlik skoru 2 olarak bildirilmiştir. Bu bölgede dozaj patojenitesine dair kanıt olan otozomal resesif kalıtım ilişkili genler haricinde başka bir gen bulunmamaktadır. Ayrıca gnomAD v4.1'de pLI skoru ≥ 0,90 olan 11 genden biridir. *CDC42BPB* geninde de novo heterozigot missense ve fonksiyon kaybı varyantlarının Chilton-Okur-Chung nörogelişimsel sendromu ile ilişkilendirildiği, 14 hastanın bildirildiği ilk ve tek yayında c.879C>G p.Ile293Met NM_006035.4 varyantı saptanan hasta ile dismorfik yüz bulgularının benzerliği dikkat çekmiştir.

Sonuç: Bu olgu nadir görülen 14q terminal delesyonu ve Chilton-Okur-Chung nörogelişimsel sendromu klinik özelliklerine dikkat çekmek ve literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Chilton-Okur-Chung nörogelişimsel sendromu, *CDC42BPB*, zihinsel yetersizlik, mikrosefali

PS30

PPP1R21 GENİNDE HOMOZİGOT PATOJENİK DELESYON İLE SEYREDEN NADİR BİR NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK OLGUSU

Gizem NACAK, Güldeniz ÖNER, Banu NUR, Ayşe Esra MANGUOĞLU, Ercan MIHÇI

Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye

Giriş: *PPP1R21*, endozomal olgunlaşmada görev alan korunmuş bir proteini kodlayan gendir. Bu gene ait biallelik patojenik varyantlar, otozomal resesif geçişli, sendromik nörogelişimsel bozukluk ile ilişkilidir. Bugüne kadar toplam 24 olgu tanımlanmıştır. Hastalar sıklıkla orta-ağır gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik, hipotoni, hiporefleksi, ve kaba yüz görünümü ile başvururlar. Ek olarak beslenme zorlukları, göz problemleri (optik atrofi, nistagmus), hepatosplenomegali, kalp anomalileri ve nadiren epilepsi görülebilir.

Beyin MRG bulguları arasında miyelinizasyon gecikmesi, lateral ventrikül anormallikleri ve korpus kallozum incelmesi öne çıkar. Genetik analizlerde daha önce sadece nonsense, frameshift ve splice-site varyantlar bildirilmişken, son çalışmalarda missense varyantlar da tanımlanmıştır. Bu bulgular, hastalığın allelik ve fenotipik spektrumunun genişlediğini göstermektedir. Bu sunuda, daha önce bildirilmemiş homozigot delesyon saptanan bir olgu sunulacaktır.

Yöntem/Bulgular: 2 yaş kız hasta, yenidoğan döneminden itibaren başlayan hipotonisite, konvulzyon, dismorfik yüz görünümü nedeniyle değerlendirildi. Hasta aralarında akrabalık olan anne babadan 36 hafta olarak doğum öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde mikrosefali, kaba yüz görünümü, kalın kaşlar, yukarı çekik palpebral fissürler, gingival hipertrofi yaygın hipotonisite saptandı. MR görüntülemesinde lateral ventriküllerde belirginleşme ve periventriküler beyaz cevherde T2 FLAIR sinyal intensite artışı, bilateral oksipital lobda orta hat komşuluğunda kortikal incelme saptandı. Hastanın karyotipi 46,XX olarak sonuçlandı. SMA MLPA ve nörometabolik hastalık, depo hastalıkları ön tanısı ile dış merkezde yapılan tüm ekzom analizinde anlamlı varyant saptanmadı. Hastaya yapılan Array-CGH analizinde 2p16.3 bölgesinde *PPP1R21* geninin ilk ekzonunu içeren 50 kb homozigot delesyon mevcuttu. Ebeveynlere yapılan segregasyon analizinde aynı bölgede heterozigot delesyon gösterildi.

Sonuç: *PPP1R21*'deki varyantlar, endolizozomal sistem disfonksiyonu ile ilişkili nadir bir durum olup, diğer depo hastalıklarını taklit eden fenotiplere neden olabilir. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda, gelişimsel gerilik ve dismorfik yüz ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kaynakça: Biallelic loss of function variants in PPP1R21 cause a neurodevelopmental syndrome with impaired endocytic function. Hum Mutat. 2019 Mar;40(3):267-280. doi: 10.1002/humu.23694. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30520571; PMCID: PMC6370506. Expanding the phenotype of PPP1R21-related neurodevelopmental disorder. Clin Genet. 2024 Jun;105(6):620-629. doi: 10.1111/cge.14492. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38356149; PMCID: PMC11065596.

Anahtar Kelimeler: PPP1R21, HİPOTONİ, ÇOCUK GENETİK

P31

17P13.3 DUPLİKASYONU İLE İLİŞKİLİ İKİ NADİR OLGU: TİBİAL VE FİBULAR AGENEZİS İLE SHFLD SPEKTRUMU

İrem Fikriye AKBOLAT SAKAR[1], Hatice MUTLU[2], Burcu YETER[3], Hasan Hilmi MURATLI[4], Nursel H ELÇİOĞLU[5]

[1] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
[3]Ümraniye EAH , İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi , İstanbul, Türkiye

Amaç: Split-hand/foot malformasyonu-long bone deficiency (SHFLD), heterojen fenotipik bulgular gösterebilen nadir bir ekstremite gelişim bozukluğudur. SHFLD3 (OMIM #612576) genellikle 17p13.3 bölgesinde duplikasyon/triplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir ve özellikle BHLHA9 geninin rolü vurgulanmıştır (Bukowska-Olech et al., 2022). FATCO sendromu (OMIM #246570), fibular aplazi, tibial kampomeli ve oligosindaktili ile karakterizedir; ancak genetik mekanizması henüz tam aydınlatılamamıştır (Matalon et al., 2023).

Yöntem: Bu bildiride, aynı kromozomal bölgede (17p13.3) duplikasyonu bulunan ancak farklı fenotiplerle prezente olan iki olgu sunulmaktadır.

Bulgular:
Olgu 1: 3 aylık kız bebek. Bilateral tibial agenezis, hemimeli, ayaklarda oligodaktili, eller normal. Array-CGH: chr17:1173603-1201833 (28 kb) duplikasyon. Klinik: SHFLD3 ile uyumlu.

Olgu 2: 20 günlük erkek bebek. Bilateral fibular agenezis, tibial kampomeli, ayaklarda oligodaktili ve sindaktili, kalça displazisi, pes equinovarus. Ekokardiyografi: patent foramen ovale. Array-CGH: aynı bölge duplikasyonu. Klinik: FATCO sendromu ile uyumlu.

Sonuç: Her iki olguda da 17p13.3 bölgesinde aynı duplikasyon saptanmasına rağmen, biri tibial, diğeri fibular agenezis ile prezente olmuştur. Bu durum, aynı genetik değişikliğin fenotipik heterojenliğe yol açabileceğini göstermektedir. Deftereou ve arkadaşları (2024), SHFLD ve FATCO fenotiplerinin birlikte bulunduğu nadir bir olgu rapor etmişlerdir. Ayrıca, SHFLD3'ün değişken ekspresyon ve eksik penetrans özelliği literatürde vurgulanmıştır (Bukowska-Olech et al., 2022). 17p13.3 duplikasyonları, farklı uzun kemik agenezileri ve SHFLD fenotipleri ile ilişkili olabilir. Nadir uzuv defekti olgularında moleküler analizler tanısal yaklaşımda yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler:17p13.3 duplikasyonu; ekstremite malformasyonu; fenotipik heterojenlik

P32

HANAC SENDROMLU BİR ÇOCUKTA NOVEL COL4A1 VARYANTI

Hacer Ukba ALTUNDAĞ[1], Neslihan CİNKARA [2], Fatma HANCI[3]

[1]Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, samsun, Türkiye
[2]Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Trabzon, Türkiye
[3]Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanası Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Amaç: HANAC sendromu (Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps), COL4A1 genindeki otozomal dominant geçişli patojenik varyantlardan kaynaklanan nadir bir hastalıktır. Böbrek, kas ve gözdeki küçük damarları etkiler. Bugüne kadar yalnızca altı ailede bildirilmiştir. Bu çalışma, HANAC sendromuna neden olan yeni bir COL4A1 varyantını tanımlayarak genotip-fenotip ilişkisine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: Beş yaşında, tekrarlayan kas krampları ve kreatin kinaz (CK) yüksekliği ile başvuran bir erkek hasta değerlendirildi. Prenatal ve doğum öyküsünde özellik yoktu. Motor gelişim basamakları doğaldı. İlk olarak DMD geni için MLPA analizi yapıldı ve normal sonuç alındı. Ardından, kas tutulumu ile ilişkili olası genetik nedenlerin belirlenmesi amacıyla tüm ekzom dizilemesi (WES) gerçekleştirildi.

Bulgular: Moleküler analiz sonucunda COL4A1 geninin 24. ekzonunda c.1502G>T heterozigot varyantı saptandı. Bu varyant, glisin kalıntısının valin ile yer değiştirmesine yol açmaktaydı. Literatürde daha önce bildirilmemiş olan bu varyantın HANAC sendromu ile ilişkili olduğu değerlendirildi. Hastada diğer sistem tutulumları saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma, HANAC sendromu ile ilişkili COL4A1 geninde tanımlanmış yeni bir patojenik varyantı sunmaktadır. Bulgular, COL4A1 varyasyon spektrumuna katkı sağlamakta ve genotip-fenotip korelasyonuna dair mevcut bilgileri genişletmektedir. Ayrıca bu tür varyantların saptanması, genetik danışma ve prenatal tanı açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: HANAC sendromu, COL4A1, kas krampları

PS33

OTOZOMAL RESESİF CUTİS LAXA: PYCR1 MUTASYONU BULUNAN 4 OLGUNUN FENOTİPİK VE GENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

Evrim ÇİFÇİ SUNAMAK[1], Funda KÖKALİ[1], Evrim EFE[1], Burcu YETER[2], Huriye Nursel ELÇİOĞLU[1]

[1]Marmara Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Prolin biyosentezinin son basamağını katalizleyen mitokondriyal bir enzimi kodlan PYCR1 geninin homozigot patojen varyantları otozomal resesif cutis laxa (ARCL) tip IIB ve ARCL tip IIIB fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. ARCL tip IIB gevşek/kırışık cilt, dismorfik yüz, intrauterin ve postnatal gelişim geriliği, hipotoni, eklemlerde hipermobilite, iskelet bulguları ile karakterize nadir bir segmenter erken yaşlanma sendromudur. ARCL tip IIIB, ARCL tipIIB ile birçok ortak özelliği taşımakla birlikte daha şiddetli seyreder. Temel farkı korneal distrofidir. Bu bildiride farkındalık oluşturmak ve fenotip-genotip ilişkilerinin anlaşılmasına katkıda bulunmak amaçlarıyla homozigot PYCR1 mutasyonu saptanan dört olgu sunulacaktır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniğinden ARCL tanısıyla takip edilen dört hastanın fenotipik ve genotipik özellikleri incelenmiştir.

Bulgular: Olguların ikisi kız, ikisi erkek; başvuru yaşları 1.5 ay ile 1 yaş 10 ay arasındaydı. Üç ailede anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Bir ailede anne-baba aynı köydendi. Tüm olgularda cutis laxa, gevşek ve kırışık cilt yapısı, yüzeyel venlerde belirginlik, postnatal büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, boy kısalığı ve dismorfik yüz (geniş/belirgin alın, belirgin/biyük kulaklar, derin yerleşimli gözler) bulguları vardı. Üçer olguda intrauterin gelişim geriliği, hipotonisite, yaşlı-üçgen yüz görünümü, sarkık yanaklar, baş parmakta fleksiyon pozisyonu saptandı. Erkek olgularda kriptorşidizm vardı. İkişer olguda ön fontanel genişti, kulaklar düşük yerleşimliydi, dirsek ekstansiyonu kısıtlıydı, atriyal septal defekt vardı. Birer olguda metopik sütür belirgin, brakisefali, plagiosefali, mavi sklera, korneada bulanıklık ve opasite, hipotelorizm, eklemlerde hipermobilite, gelişimsel kalça displazisi, preaksiyel polidaktili, kamptodaktili, pes ekinovarus, gastroözefageal reflü, epilepsi ve nefrolitiazis bulundu. Üç olguda bilinen c.540+1G>A (patojenik, splice site), c.769G>A ve c.616G>A (olası patojen, missense) varyantları; bir olguda yeni c.575G>T (klinik önemi belirsiz, missense) varyantı homozigot formda saptandı.

Sonuç: Literatürde tanımlandığından beri 70 civarı PYCR1 mutasyonuna bağlı ARCL olgusu bildirilmiştir. Bu çalışmada klasik ARCL tip IIB fenotipinde üç, ARCL tip IIIB fenotipinde olup yeni bir varyant saptanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PYCR1 homozigot varyantları, otozomal resesif cutis laxa tip IIB, otozomal resesif cutis laxa tip IIIB

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

NL M.I.C.E.
Adres: Mimar Sinan Mahallesi 1487 Sokak. No:5 D:1 Konak-İZMİR

Tel: +90 232 259 65 00
Fax: +90 232 259 65 33
nlonline@nlmice.com

Proje Koordinatörü
Ezgi Şentürk
E-posta: ezgisenturk@nlmice.com