

Dismorfik Hastalarda Mikroarray Yönteminin Tanıya Katkısının Değerlendirilmesi

Nazan ERAS^{1,a}, Zuhale ALTINTAŞ¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kromozomal mikroarray, G-bantlamadan daha yüksek çözünürlükle ve kopya sayısı varyasyonlarını (CNV) tespit edebilen bir tanı testidir. Bu çalışmanın amacı dismorfik hastalarda mikroarray testinin tanıya katkısının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında Tıbbi Genetik polikliniğinde takip edilen, 1 ay-48 yaş aralığındaki entelektüel yetersizlik, gelişim geriliği ve/veya multipl konjenital anomalisi olan 236 dismorfik hasta ve 74 ebeveynin mikroarray test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 139'u (%58.9) erkek ve 97'si (%41.1) kız olmak üzere 236 dismorfik hastadan oluşmaktadır. Otuz hasta patojenik varyanta, 2 hasta olası patojenik varyanta, 53 hasta klinik önemi bilinmeyen varyanta ve 3 hasta benign varyanta sahiptir. 236 dismorfik hastanın %13.6'sında patojenik ya da muhtemel patojenik CNV saptanmıştır. On beş hastada bilinen genetik sendromların tespit edilmesiyle hastaların tanı almaları sağlanmıştır. Patojenik ve muhtemel patojenik CNV'lerin %87.5'inin delesyon, %12.5'inin duplikasyon olduğu gözlemlenmiştir. CNV'ler lokalizasyon yerleri açısından değerlendirildiğinde; 72'si otozomal kromozoma, 8'i X kromozomuna ve 8'i Y kromozomuna lokalizeydi.

Sonuç: Entelektüel yetersizlik, gelişim geriliği ve/veya majör konjenital anomalili dismorfik hastalarda G-bantlama yöntemi yerine mikroarray temelli testlerin kullanımı, bu grup hastaların daha erken tanı alabilmesini sağlayabileceği için ilk tanı testi olarak önerilebilir. Böylece kısa sürede tanı konan bu hastalara genetik danışmanlık verilebilir ve destekleyici/terapötik yaklaşımın başlaması sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Genetik Test, Kopya Sayısı Varyasyonları, Mikroarray.

ABSTRACT

Evaluation of the Contribution of Microarray Method to Diagnosis in Dysmorphic Patients

Objective: Chromosomal microarray is a diagnostic test that could detect copy number variations (CNV) with a higher resolution than G-banding. The aim of this study is to determine the contribution of microarray test to diagnosis in dysmorphic patients.

Material and Method: Microarray test results of 236 dysmorphic patients aged between 1 month and 48 years, who were followed up in the Medical Genetics outpatient clinic between January 2017 and December 2019, with intellectual disability, developmental delay, and/or multiple congenital anomaly and of 74 parents were evaluated retrospectively.

Results: In this study, it consisted of 236 dysmorphic patients, 139 (58.9%) of which were boys and 97 (41.1%) were girls. Thirty patients had a pathogenic variant, 2 patients had a likely pathogenic variant, 53 patients had a variant of unknown clinical significance and 3 patients had a benign variant. Pathogenic or likely pathogenic CNV was detected in 13.6% of 236 dysmorphic patients. By detecting well-defined genetic syndromes in 15 patients, the patients were diagnosed. It was observed that 87.5% of pathogenic and possibly pathogenic CNVs were deletions and 12.5% were duplications. When CNVs are evaluated in terms of localization sites; 72 were localized to the autosomal chromosomes, 8 to the X chromosome, and 8 to the Y chromosome.

Conclusion: The use of microarray-based tests instead of G-banding in dysmorphic patients with intellectual disability, developmental delay, and/or major congenital anomalies could be recommended as the first diagnostic test, as this group of patients can be diagnosed earlier. Thus, genetic counseling may be given to these patients, who are diagnosed in a short time, and supportive/therapeutic approaches may be initiated.

Keywords: Genetic Testing, Copy Number Variations, Microarray.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Eras N, Altıntaş Z. Dismorfik Hastalarda Mikroarray Yönteminin Tanıya Katkısının Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(4): 280-285.

How to cite this article: Eras N, Altıntaş Z. Evaluation of the Contribution of Microarray Method to Diagnosis in Dysmorphic Patients. Fırat Med J 2023; 28(4): 280-285.

ORCID IDs: N.E. 0000-0001-5475-1684, Z.A. 0000-0001-9805-6624.

Yenidoğanlarda konjenital anomali ile doğma oranı %2.5'tir. Bu, izole bir malformasyon şeklinde olabilir veya bir malformasyon sendromunun parçası olarak diğer malformasyonlar ve/veya dismorfik özelliklerle birlikte ortaya çıkabilir. Şimdiye kadar yaklaşık 4.000 malformasyon sendromu tanımlanmıştır. Bu malformasyon sendromlarının birçoğu medikal problemlerle

ilişkili olduklarından teşhislerinin yapılması, bilinen komplikasyonlar için doğrudan tarama olanağı sağlar ve acil tıbbi tedaviyi etkiler (1). Sendromu teşhis etmek, çocuklarının teşhisi ve prognozu hakkında bilgi arayan ebeveynler için de önemlidir. Ayrıca, gelecekte gebelik planlayan ebeveynler için genetik danışmanlıkta yararlı bilgiler sağlar (2).

^aYazışma Adresi: Nazan ERAS, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel: 0324 241 0000

Geliş Tarihi/Received: 25.08.2022

e-mail: nazaneras@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2022

Dismorfik olan birçok çocukta önemli internal veya eksternal malformasyonlar, gelişme geriliği veya bunların kombinasyonları bulunmaktadır (3). Dismorfik özellikler, sıklıkla genetik sendromlarla ilişkili morfojenetik hatalardan kaynaklanır. Dismorfik özelliklerin kalıplarını tanımak, konjenital anomalilerin ve genetik sendromların tanı ve tedavisinde kritik bir adımdır (4). Genetik laboratuvar tanı tekniklerinin gelişmesi, dismorfik sendromların klinik olarak tanımlanmasına katkı sağlamıştır. Tjio ve Levan (5) tarafından metafaz safhasında kromozomların görüntülenmesinden bu yana 66 yıl geçmiştir. Başlangıçta mikroskop altında iyi görülebilen sayısal kromozom anomaliler ve büyük delesyonlar/duplikasyonlar tespit edilebilirken, 21. yüzyılın başlarından itibaren moleküler teknolojide kaydedilen ilerlemelerle birçok sendromun altında yatan genetik etyopatoloji tanımlanmıştır (6). Mikrodimin tabanlı genomik kopya sayısı analizi artık zihinsel yetersizlik (ZY), gelişim geriliği (GG), otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve multipl konjenital anomalili (MKA) hasta popülasyonu için yaygın olarak kullanılan bir klinik genetik testtir ve "kromozomal mikroarray" ve "moleküler karyotipleme" gibi çeşitli isimler almaktadır. Mikroarray yöntemi, standart birinci basamak test olan G-Bantlama yöntemine benzer bir işlevi yerine getirir, ancak genomik dengesizlikler için çok daha yüksek bir çözünürlükte analiz imkanı sunar (7). Otomasyona dayalı bir sistem olduğundan insan kaynaklı hataların oluşma ihtimali daha düşüktür. Ayrıca hücre kültürüne ihtiyaç duyulmadığından sitogenetik yöntemlere göre sonuç elde etme süresi daha kısadır (8). Erken sonuçlara ulaşılması hastaların erken tanı almalarını sağlayacaktır. Erken tanı da özellikle delesyon sendromlu bireylerin %40'ından fazlasında görülen konjenital kalp hastalığı gibi tıbbi komorbiditeleri ele almak için önemlidir (4). Daha yüksek verim ve yüksek tekrarlanabilirlik olanakları da mikroarray yönteminin diğer avantajlarıdır (8). Mikroarray yönteminin dezavantajları ise hibridizasyon hatalarına bağlı yanlış pozitif yada yanlış negatif sonuç, yüksek maliyet, güçlü biyoinformatik destek ihtiyacı, farklı çiplerin eş hassasiyet göstermemesi, standardizasyon ve optimizasyon sorunlarıdır (9, 10). Bu yöntemin bir diğer dezavantajı ise sağlıklı insanlarda da bulunan, 50 bazdan büyük klinik önemi bilinmeyen kopya sayısı değişikliklerinin (Copy Number Variation; CNV) saptanmasını sağlayarak hastada bulunan CNV'lerin klinikle ilişkilendirilmesini zorlaştırmasıdır (11). Birçok tekrarlayan CNV'ler iyi tanımlanmış olsa da, çoğu CNV benzersizdir ve potansiyel klinik önemlerini belirlemek için daha fazla araştırma gerektirir. Bu CNV'lerin sınıflandırılması, yayınlanmış literatürlerde ve genomik veritabanlarında tanımlanan klinik fenotiple ilişkisiz olması, sınırlı veya çelişkili ilişkisi gibi nedenlerden dolayı zorlayıcı olabilir (12). Ayrıca sağlıklı insanlarda da 50 bazdan büyük 100'den fazla CNV olması, saptanan değişikliklerin hastalıkla ilişkisinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle sağlıklı bireylerde görülen benign CNV'ler toplanarak Database of Genomic Variants (DGV) veritabanı oluşturulmuştur. DGV ile

fenotipe etki etmeyen ve toplumda sık görülen CNV'lere ulaşılması mümkün olmaktadır (11). Mikroarray analizi, tanısı konvansiyonel karyotipleme ile belirlenmeyen dismorfolojik bulguları olan çocukların yanısıra, zihinsel yetersizlik, nörogelişimsel bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda da ilk istenmesi gereken tetkik olarak literatürde ve kılavuzlarda yer almaktadır (13). Bu çalışmada, Mersin ili için, konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamayan ZY, GG ve MKA'si olan dismorfolojik hastalarda mikroarray analizinin tanıya katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2017-2019 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve mikroarray testi istenen dismorfik hastaların dosyalarının gözden geçirilmesine dayanan retrospektif ve tanımlayıcı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Yaş, cinsiyet, akrabalık ilişkileri ve medikal öykü sonucu analiz edilen demografik değişkenlerdir. Hastalarda saptanmış olan CNV'lerin güncel klasifikasyonları, Franklin by Genoox (14), Clinvar (15) ve Decipher (16) veritabanları kullanılarak kontrol edilmiştir. CNV'ler, ACMG (American College of Medical Genetics) Kılavuzuna uygun olarak patojenik, olası patojenik, klinik önemi belirsiz varyant (VUS), muhtemelen benign ve benign olarak sınıflandırılmıştır (12). Bu çalışma için etik kurul onayı 22.06.2022 tarihli ve 419 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Yaş hesaplaması, Microsoft Office Excel'de yapılmıştır. G-bantlama yöntemi ile mikroarray yöntemlerinin arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Kappa katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında Tıbbi Genetik polikliniğinde takip edilen ve mikroarray testi istenen, 1 ay-48 yaş aralığındaki 236 dismorfik hasta ve 74 ebeveyn retrospektif olarak değerlendirildi. Dismorfik hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %58.9'unun erkek ve %41.1'inin kızlardan oluştuğu görüldü. Hastaların yaş ortalamaları 7.77 ± 6.51 olarak saptandı. 120 hastanın (%50.8) ebeveynleri arasında akrabalık varken 116 hastanın (%49.2) ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Mikroarray analizi yapılan hastaların demografik verileri ve CNV'lerinin özellikleri.

Yaş (ort. yıl ±SS)	7.77±6.51
Cinsiyet	
Erkek n (%)	139 (%58.9)
Kız n (%)	97 (%41.1)
Akraba evliliği öyküsü	
Var n (%)	120 (%50.8)
Yok n (%)	116 (%49.2)
CNV sınıflandırma	
Patojenik n (%)	30 (%34.1)
Muhtemel Patojenik n (%)	2 (%2.3)
VUS n (%)	53 (%60.2)
Muhtemel Benign n (%)	-
Benign n (%)	3 (%3.4)
CNV (Kayıp/Kazanç)	
Delesyon n (%)	45 (%51.1)
Duplikasyon n (%)	43 (%48.9)
Kalıtım	
Paternal n (%)	5 (%13.2)
Maternal n (%)	6 (%15.8)
Paternal+Maternal n (%)	4 (%10.5)
De Novo n (%)	23 (%60.5)

İkiyüziki hastada entelektüel yetersizlik ve gelişim geriliği öyküsü, 23 hastada majör konjenital anomali saptandı.

Patolojik mikroarray sonuçları 236 hastanın 66'sında saptanırken 170 hastanın mikroarray test sonucu normaldi. CNV saptanan 66 hastanın cinsiyet dağılımına bakıldığında %36.3'ü kızlardan, %63.7'si ise erkeklerden oluşmaktaydı. Bu hastaların 48'i bir adet CNV'ye sahipken, 15 hasta 2 CNV'ye, 2 hasta 3 CNV'ye ve 1 hasta 4 CNV'ye sahipti. ACMG kriterlerine göre 30 hasta patojenik, 2 hasta olası patojenik, 53 hasta VUS ve 3 hasta benign CNV'ye sahipti. Olası benign CNV'ye sahip hasta saptanmadı. Patojenik ya da muhtemel patojenik CNV'leri için cinsiyet oranları yakın olarak saptandı (E:%53, K:%47). 236 dismorfik hastanın %13.6'sında patojenik ya da muhtemel patojenik varyant saptandı. Halihazırda bilinen genetik sendromların tespiti ile 15 hastada fenotip-genotip ilişkili tanı sağlandı (1p36 delesyon sendromu, 16p11.2 delesyon sendromu, 16q13.11 delesyon sendromu, 18p- delesyon sendromu, 22q 11.2 duplikasyon sendromu, Angelman/Prader Willi sendromu, Miller-Dieker Lizensalfali sendromu, Koolen-de Vries sendromu, Cri du Chat sendromu ve Di George/Velocardiofacial sendromu) (Tablo 2).

Tablo 2. Patojenik ve Muhtemel Patojenik CNV'ye sahip hastaların moleküler sitogenetik sonuçları.

Hasta No	Hasta yaşı	Cinsiyet Erkek: E Kız: K	Hastalığa neden olan CNV (Patojenik/ Muhtemel Patojenik)	Kromozom	Başlangıç	Bitiş	Kayıp/ Kazanç	Büyükölük	Sendrom /Hastalık/ (OMIM no)
1	2	K	Patojenik	Xp22.31	6,486,489	8,156,174	Delesyon	1,7 Mb	
2	7	E	Patojenik	5p15.33p15.1	113,576	17,478,588	Delesyon	17,4 Mb	Cri du Chat sendromu/ (123450)
3	4	K	Patojenik	17q21.31	43,664,680	44,187,492	Delesyon	523 Kb	Koolen-de Vries sendromu/ (610443)
4	2	E	Patojenik	13q33.1q34	104,209,728	115,107,733	Delesyon	10,9 Mb	
5	1	K	Patojenik	17p13.3p13.2	2,397,115	4,309,543	Delesyon	1,9 Mb	Miller-Dieker Lizenefali sendromu/ (247200)
6	8	E	Patojenik	16p11.2	29,567,295	30,226,930	Delesyon	659,6 kb	16p11.2 delesyon sendromu/ (611913)
7	8	E	Patojenik	16p11.2	29,597,822	30,226,930	Delesyon	629,108 kb	16p11.2 delesyon sendromu/ (611913)
8	1	E	Patojenik	15q11.2q13.1	23,615,768	28,660,038	Delesyon	5 Mb	Prader Willi sendromu/ (176270)
9	5	E	Patojenik	16p11.2	29,580,020	30,190,029	Delesyon	610 kb	16p11.2 delesyon sendromu/ (611913)
10	8	E	Patojenik	22q11.21	18,648,855	21,800,471	Delesyon	3151,6 Kb	DiGeorge/ Velokardiyofasial sendromu/ (188400)
11	5	K	Patojenik	6p23p21.33	15,046,456	30,605,010	Delesyon	15,6 Mb	
12	7	E	Muhtemel Patojenik	16p12.2	21,841,455	22,421,321	Delesyon	579,9 kb	
13	1	K	Patojenik	17q24.2	65,738,331	66,344,703	Delesyon	606,4 kb	
14	2	E	Patojenik	16p11.2	29,592,783	30,190,568	Delesyon	600 kb	16p11.2 delesyon sendromu/ (611913)
15	1	E	Patojenik	8q21.11	74,804,725	75,545,203	Delesyon	740,5 kb	
16	23	K	Patojenik	16q13.11	15,359,139	18,845,022	Delesyon	3,5 Mb	16p13.11 mikrodelesyon sendromu/ (OMIM: -)
17	8	K	Patojenik	1p36.33p36.32	849,466	4,132,018	Delesyon	3,3 Mb	Monozomi 1p36 Sendromu / (607872)
18	8	E	Patojenik	22q11.1q11.21	16,888,899	19,134,083	Duplikasyon	2,2 Mb	22q11.2 duplikasyon sendromu/ (608363)
19	12	K	Patojenik	22q11.21	19,154,607	21,374,550	Duplikasyon	2,2 Mb	
20	8	K	Patojenik	4p16.3p16.1	68,345	8,697,175	Duplikasyon	8,6 Mb	
21	1	K	Patojenik	2q22.3q23.1	148,612,153	148,804,692	Delesyon	192,5 Kb	
22	6	E	Patojenik	17p12	14,298,827	15,475,087	Delesyon	1,2 Mb	*CMT1A/ (118220), **HNNP/ (162500)
23	1	K	Patojenik	11p15.5	230,615	1,322,457	Delesyon	1091,8 Kb	
24	11	K	Muhtemel Patojenik	20q11.22q11.23	33,175,567	35,181,219	Delesyon	2 mb	
25	16	E	Patojenik	2q21.1	130,780,139	130,923,954	Delesyon	143,8 kb	
26	8	E	Patojenik	7p22.3	43,360-1,123	1,123,738	Delesyon	1,1 Mb	
27	5	E	Patojenik	14q12q23.1	26,665,401	59,282,755	Duplikasyon	32,6 mb	
28	4	K	Patojenik	16q22.2q24.1	71,678,931	85,153,824	Duplikasyon	13,5 Mb	18p delesyon sendromu/ (146390)
29	12	K	Muhtemel Patojenik	18p11.32p11.23	136,226	7,546,194	Delesyon	7,4 Mb	
30	16	K	Patojenik	13q33.1q34	102,601,322	115,107,733	Delesyon	12,5 Mb	Angelman sendromu/ (105830)
				15q11.2q13.1	23,291,158	28,828,168	Delesyon	5,5 Mb	
				2q21.1	130,798,981	130,934,154	Delesyon	135,2 Kb	
				1p36.33p36.32	849,466	4,367,582	Delesyon	3,518 Mb	Monozomi 1p36 Sendromu / (607872)

Saptanan CNV'lerin %51.1'ini (45/88) delesyon, %48.9'unu (43/88) duplikasyon oluşturmaktaydı. Patojenik ve muhtemel patojenik CNV'lerin %87.5'i delesyon iken %12.5'u duplikasyondur. CNV'ler lokalizasyon yerleri açısından değerlendirildiğinde; 72 tanesi

otozomal kromozoma, 8 CNV X kromozomuna ve 8 CNV Y kromozomuna lokalizeydi (Tablo 1). Mikroarray analizinde delesyon/delesyonlara sahip olan 29 hastanın G-bantlama yöntemi ile yapılan değerlendirilmesinde; 5'inde delesyon, 2'sinde translokas-

yon, 2'sinde polimorfik yapı ve 1'inde ring kromozom saptandı. Mikroarray analizinde duplikasyon/duplikasyonlara sahip 24 hastanın G-bantlama yöntemi ile yapılan değerlendirilmesinde; 1'inde duplikasyon, 1'inde kromozomal polimorfizm ve 1'inde marker kromozoma rastlandı. Mikroarray analizinde hem delesyon hem de duplikasyona sahip 13 hastanın G-bantlama yöntemi ile yapılan değerlendirilmesinde; 2'sinde delesyon ve 1'inde translokasyon saptandı. G-bantlama yöntemi ile mikroarray yöntemleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark bulundu ($p = 0.001$). İki yöntem arasında çok düşük bir uyum gözlemlendi ($Kappa = 0.173$).

Genetik geçiş paterni 23 hastada de novo ve 15 hastada parental geçiş olarak gözlemlendi. Yirmi sekiz hastanın ailesi poliklinik takibine girmediklerinden ebeveynlerin ve ailedeki diğer bireylerin array karyotiplenmesi yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Mikroarray temelli Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyonun (aCGH=Array comparative genomic hybridisation) medikal tanıda kullanılmaya başlaması, yeni bir ters dismorfoloji fenomenini ortaya çıkarmıştır. Ters dismorfoloji ile değişken semptomatolojiye sahip yeni klinik sendromların tanımlanması ve karakterizasyonu mümkün kılınmıştır. Bu tür bir yaklaşımla, önce klinik özellikleri değerlendirip ardından genetik testin planlanması şeklinde olan geleneksel yol tersine çevrilmektedir. Ters dismorfoloji özellikle lokus heterojenitesi olan genetik sendromların teşhisinde yararlı bir unsur haline gelmektedir. Array CGH ve diğer yeni teknolojilerin belirli durumlarda, geleneksel dismorfolojinin (fenotipten genotipe) yerini alması beklenmektedir. Öte yandan, genetik testten önce fenotip analizinin derinlemesine değerlendirilmesinden oluşan geleneksel dismorfoloji uygulamasından elde edilen bilgi ve deneyim, ters dismorfoloji temelinde tanımlanan genetik sendromların karakteristiklerini değerlendirmek için önemlidir. Ancak yeni teknolojilerdeki mevcut dezavantajlar, genotip öncelikli ve fenotip öncelikli yaklaşımların dengelenmesini gerektirir (6).

'Fenotipten genotipe mi genotipten fenotipe mi gidilmeli?' sorusunun cevabı gibi mikroarray testinin ZY, GG, OSB ve MKA'lı hastalarda G-bantlama yöntemi yerine birinci basamak test olarak kullanılıp kullanılmayacağı da tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda mikroarray teknolojisinin genetik heterojenliği ortaya çıkararak ve yeni aday genler için yeni lokuslar tanımlayarak birçok sendromun genetik arka planını ortaya çıkarmaya yardımcı olduğu ve ZY/Zihinsel Gelişim Bozukluğu (ZGB), GG ve MKA'lı bireylerin değerlendirilmesinde birinci basamak bir test olabileceği ileri sürülmüştür (7, 17, 18). Miller ve ark. (7) ZY/ZGB, GG ve MKA bulguları olan 21,698 çocuğu kapsayan 33 literatür taramasında mikroarray testinin tanı oranının %15-20 olduğunu saptamışlar ve bu hasta grubu için mikroarray testini birinci basamak test olarak önermişlerdir.

Açıklanamayan gelişim geriliği olan 260 çocuk ile yapılan bir çalışmada da yine aCGH'in birinci basamak test olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (17). Ayrıca sendromik olmayan gelişim geriliği/ zihinsel yetersizliği olan hastalarda, yüksek tanısal verimliliği nedeniyle ilk olarak yüksek çözünürlüklü array-temelli genom testinin yapılması önerilmiştir (18). Mikroarray temelli testlerin bazı çalışmalarda (7, 17, 18) ZY/ZGB, GG ve MKA'lı hastalarda ilk yapılması gereken test olduğu ileri sürülse de G-bantlama 51 yılı aşkın bir süredir mevcuttur ve uluslararası bir sitogenetik isimlendirme sistemi (ISCN) ile yaygın olarak kabul edilen ve tek tip bir teknik olma avantajına sahiptir. Bu konunun kesinlik kazanması, geniş örnekleme yapılacak çok sayıda çalışmada mikroarray temelli testlerin tanı oranlarının gösterilmesiyle yön kazanacaktır.

Mikroarray temelli testlerin tanıya katkısını belirlemek için ülkemizde de çalışmalar yapılmıştır (11, 13, 19, 20). Cokyaman ve Silan'ın (13) yaptığı çalışmada, Çanakkale ilindeki ZY, GG, OSD gibi nörobilişsel bozuklukları ve dismorfolojik bulguları olan çocuklar için aCGH analizinin tanısal katkısı %25.1 olarak saptanmıştır. Çalışmalarına dahil ettikleri 155 pediatrik hastanın %63.2'sini erkekler ve %36.8'i kadınlar oluşturmuştur. Analiz yaptıkları hastaların çoğu erkek olmasına rağmen, patojenik ve olası patojenik hastalığa neden olan hastalık olarak kabul edilen CNV'ler için cinsiyet oranlarını benzerdir (Erkek:%51, Kadın %49)(13). Çalışmamızda da hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı (Erkek:%58, Kadın:%41.1) ve yine benzer olarak hastalığa neden olan patojenik olarak kabul edilen CNV'ler için cinsiyet oranlarını birbirine yakındı (Erkek:%53, Kadın %47). Ceylan ve Erdem (11), Ankara ilinde yaşayan 500 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada %11.3 oranında patojenik CNV tespit etmiştir. İzmir Tepecik Genetik Tanı Merkezi'ndeki 1272 örneğin analiz edildiği çalışmada ZGB, OSB ve MKA'nın değerlendirilmesinde birinci basamak test olarak CMA kullanıldığı belirtilmiş ve 971 hastanın 42'sinin (%4.3) olası patojenik ve 133'ünün (%13.6) patojenik CNV'ye sahip olduğu saptanmıştır (19). Ankara ilinde yapılan diğer bir çalışmaya ZGB ve /veya MKA'ya sahip 30 hasta dahil edilmiş ve aCGH ile bu hastaların %27'sinde patojenik kopya sayısı varyantları tespit edilmiştir. Çalışmalarında saptanan %27 oranının literatüre göre yüksek olmasının hasta seçim kriterinden kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmüştür (20). Mikroarray temelli testler ile yapılan analizlerle tanı oranı ülkemizde yapılan çalışmalarda bile farklılık göstermektedir. İki çalışmadaki (13, 20) tanı oranları çalışmamızdaki tanı oranından daha yüksekti. Çalışmamızda patojenik varyant %12.7 oranındaydı ve bu değer diğer iki çalışmadaki %11.3 (11) ve %13.6 (19) oranlara yakındı. Bu oranlardaki farklılıklar çalışmanın örneklem büyüklüğü ve hastaların tanıları grup içindeki dağılımlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Sonuç

ZY/ZGB, GG ve MKA'lı hastalar için birinci basamak tanı testi olarak G-bantlama yöntemi yerine mikroarray

temelli testlerin kullanımı, bu grup hastaların daha erken tanı almasına katkı sağlayabilir. Literatürde bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmaların yayınlanması

test istem algoritmalarının değişmesi konusunda yol gösterici olabilir.

Teşekkür: Prof. Dr Seval KUL'a istatistiksel analizdeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Tewari VV, Mehta R, Tewari K. Dysmorphic neonate: an approach to diagnosis in the current era. *Pediatr Dimensions* 2016; 1: 8-14.
2. Clayton-Smith J. Assessment of the dysmorphic infant. *Infant* 2008; 4: 206-10.
3. Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ* 2002; 167: 367-72.
4. Kruszka P, Tekendo-Ngongang C, Muenke M. Diversity and dysmorphology. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 702-7.
5. Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42: 1-6.
6. Szczałuba K, Demkow U. Array comparative genomic hybridization and genomic sequencing in the diagnostics of the causes of congenital anomalies. *J Appl Genet* 2017; 58: 185-98.
7. Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-64.
8. Shinawi M, Cheung SW. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discov Today* 2008; 13: 760-70.
9. Şimşek Ö. Mikroarray Teknolojisi ve Diş Hekimliği'nde Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2013; 7: 55-62.
10. Yula E, Deveci Ö. Nanotıp, mikrodizilimler ve klinik mikrobiyolojide kullanımları. *Dicle Tıp Dergisi* 2010; 37: 422-8.
11. Ceylan AC, Erdem HB. Nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalarda kopya sayısı değişikliklerinin yeniden değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2021; 22: 35-41.
12. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* 2020; 22: 245-57.
13. Cokyaman T, Silan F. Diagnostic Utility of Array Comparative Genomic Hybridization in Children with Neurological Diseases. *Fetal Pediatr Pathol* 2022; 41: 68-76.
14. Genoox. 'Franklin by Genoox'. <https://franklin.genoox.com>. 10.08.2022.
15. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> 16.08.2022.
16. Decipher. <http://decipher.sanger.ac.uk/> 16.08.2022.
17. Shevell MI, Bejjani BA, Srouf M et al. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 1101-8.
18. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 161-9.
19. Ozyılmaz B, Kirbiyik O, Koc A ve ark. Experiences in microarray-based evaluation of developmental disabilities and congenital anomalies. *Clin Genet* 2017; 92: 372-79.
20. Altınar Ş, Yürür Kutlay N. Importance of patient selection criteria in determining diagnostic copy number variations in patients with multiple congenital anomaly/mental retardation. *Mol Cytogenet* 2019; 12: 23.