

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN DÖNEMDE POLİHİDROAMNİYUZ SAPTANAN
OLGULARDA GENETİK VERİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Başak GÖĞÜŞ

Danışman
Doktor Öğretim Üyesi Muhsin ELMAS

2022–AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**İNTRAUTERİN DÖNEMDE POLİHİDROAMNİYUZ SAPTANAN
OLGULARDA GENETİK VERİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Başak GÖĞÜŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doktor Öğretim Üyesi Muhsin ELMAS

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 21.TUS.005 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

2022–AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

Tez Başlığı : İntrauterin Dönemde Polihidroamniyoz Saptanan Olgularda Genetik Verilerin Araştırılması
Tez Hazırlayan : Başak GÖĞÜŞ
Tez Kabul Tarihi : 17/03/2022
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Muhsin ELMAS

İş bu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan
Doç. Dr. Kadri KARAER

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Muhsin Elmas

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Rıza DUR

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Tıbbi Genetik bölümünü bana sevdiren, ufkumu hep genişleten, tüm yeni hedeflerimde bana her zaman destek olan değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Muhsin ELMAS'a teşekkürlerimi borç bilirim. Aynı zamanda bölümümüze eğitimimiz için tüm olanakları sağlayıp, her zaman yanımda olan, desteğini asistanlığa başladığım ilk günden beri iliklerime kadar hissettiğim bölüm başkanımız Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Genetik bölümünü kazanmamdan bitirme aşamasına kadar her süreçte bana hep cesaret veren Gamze ÖZGÜL'e, asistanlığımın her anında hep yanımda ve tam desteği ile olan Arzu ÖZYÜREK'e ve ailesine, hep kilometreler öteden ama yanyanaymış gibi desteğini hissettiren Hazal KARAOĞLUN'a, ayrı ülkelerde olsak da bana hep geleceğe umutla baktıran Sibel HAVUÇÇUOĞLU'na

Her birinin değeri ayrı, hep anlayışlı, destekleri hep ensemde, hep mükemmel Tıbbi Genetik ailem ve her bir asistan arkadaşıma,

Anaokulu yıllarımdan başlayıp Tıp Fakültesi eğitimimde desteği doruklara ulaşan Tıbbi Genetik eğitim sürecinde motivasyon kaynağım olan annem Nilgün GÖĞÜŞ, babam Abdülkadir GÖĞÜŞ'e, kardeşim Burçin GÖĞÜŞ'e ve halam Ferhunde ARPACIOĞLU'na ve tüm aileme,

Ve tabiki her yeni günde, hepsinin ayrı bir hikayesi olan ve beni de her seferinde aralarına alan, çoğu zaman ilk karşılaşmamız korku dolu bakışlarla başlayan, tanı koyarken ki uzun yolculuğumuzda birbirimizi tanıdığımız ve korkunun yerini sevgiye bıraktığımız Tıbbi Genetik hastaları ve ailelerine en güzel teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Grv. Dr. Başak GÖĞÜŞ
Afyonkarahisar, Mart 2022

İNTRAUTERİN DÖNEMDE POLİHİDROAMNİYUZ SAPTANAN OLGULARDA GENETİK VERİLERİN ARAŞTIRILMASI

Başak GÖĞÜŞ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Mart 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhsin ELMAS

ÖZET

Amaç: Polihidroamniyoz, amniyotik sıvı hacminin artması (amniyotik sıvı indeksi [AFI]> 25 cm veya tek derin cep [SDP]> 8 cm) olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda polihidroamniyozisin etiyolojik incelemelerinde genetik anomaliler % 8-%45 oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Bu çalışmada amacımız, intrauterin dönemde polihidroamniyoz saptanan vakaların postnatal ve çocukluk dönemlerindeki gelişimleri, ek anomalileri, klinik ve radyolojik bulguları ile genetik tabanlı kesin tanıli etiyolojilerini araştırmaktır.

Materyal ve Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına 2014 – 2021 yılları arasında başvuran hastalardan prenatal dönemde “Polihidromaniyozis” saptanan hastalar retrospektif olarak seçildi. Daha sonra bu hastalar içerisinden moleküler veya sitogenetik veya her ikisi birden genetik analiz yapılanlar toplandı. Bu analizler sonucunda hastalığın etiyolojisi genetik olarak kanıtlanmış 17 hasta seçildi. Bunlara ek olarak genetik analiz yapılmamış 8 hastaya Tüm Ekzom Dizileme analizi planlandı.

Bulgular: Toplam 25 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların 7 tanesinde karyotip analizi, 9 tanesinde Tüm Ekzom Dizileme analizi, 7 tanesinde spesifik bir tüm gen dizi analizi ve 4 hastada arrayCGH analizi ile tanı sağlanmıştır (2 hastada 2 ayrı genetik hastalık mevcuttur). En sık saptanan hastalık grubu mental retasyon/nöromotor gerilik ile seyreden hastalık grubu (6 hasta), iskelet displazisi hastalık grubu (6 hasta) ve kromozomal anöpladi hastalık grubu (6 hasta) olarak saptandı. Bunları sırasıyla kromozomal yeniden düzenlenme hastalık grubu (4 hasta), rassotapi hastalık grubu (2 hasta), makrosefali ile seyreden hastalık grubu (1 tane) ve konjenital musküler distrofi grubu (1 hasta) seyretti. Hastaların 13 tanesinde nöromotor gelişim geriliği ve 10 hastada konuşmada gecikme saptanmıştır.

Sonuç: Prenatal dönemde polihidroamniyozis genetik etiyolojisi olan hastalıklarda dikakt edilmesi ve sorgulanması gereken bir parametredir. Bu çalışmada özellikle kromozomal anöpladi, iskelet displazisi ve nöromotor gelişim geriliği ile seyreden hastalıklarda polihidroamniyozis önemli bir belirteç olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polihidroamniyoz, İskelet displazisi, Kromozomal anöpladi

RESEARCH OF GENETIC DATA IN PATIENTS WITH POLYHYDRAMNIOS DETECTED IN THE INTRAUTERINE PERIOD

Başak GÖĞÜŞ

Afyonkarahisar Health Science University
Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Thesis in Medicine

March 2022

Advisor: Assist. Prof. Muhsin ELMAS

ABSTRACT

Objective : Polyhydramnios is defined as increased amniotic fluid volume (amniotic fluid index [AFI] > 25 cm or single deep pocket [SDP] > 8 cm). In the studies conducted, genetic anomalies have been reported in a wide range of 8%-45% in the etiological investigations of polyhydramnios. Our aim in this study is to investigate the postnatal and childhood development, additional anomalies, clinical and radiological findings and genetically based definitive etiologies of cases with polyhydramnios in the intrauterine period.

Material and Methods: Among the patients who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital, Department of Medical Genetics between 2014 and 2021, patients who were found to have "polyhydramnios" in the prenatal period were selected retrospectively. Then, among these patients, those who underwent molecular or cytogenetic or both genetic analysis were recruited. As a result of these analyzes, 17 patients with genetically proven etiology of the disease were selected. In addition, Whole Exome Sequencing analysis was planned for 8 patients who did not undergo genetic analysis.

Results: A total of 25 patients were included in the study, and the diagnosis was resulted by karyotype analysis in 7 patients, Whole Exome Sequencing analysis in 9 patients, specific whole gene sequence analysis in 7 patients, and arrayCGH analysis in 4 patients (2 patients had 2 different genetic diseases). The most common disease group was found to be the disease group with mental retardation/neuromotor retardation (6 patients), skeletal dysplasia disease group (6 patients), and chromosomal aneuploidy disease group (6 patients). These were followed by the chromosomal rearrangement disease group (4 patients), the rhabdomyoma disease group (2 patients), the disease group with macrocephaly (1 patient), and the congenital muscular dystrophy group (1 patient). Neuromotor developmental delay was found in 13 of the patients and speech delay was found in 10 patients.

Conclusion: Polyhydramnios is a parameter that should be considered and questioned in diseases with genetic etiology. In this study, polyhydramnios was presented as an important marker especially in diseases with chromosomal aneuploidy, skeletal dysplasia and neuromotor developmental delay.

Keywords: Polyhydramnios, Skeletal dysplasia, Chromosomal aneuploidy.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polihidroamniyozis.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Tanı	5
2.1.2.1. Amniyotik Sıvı Hacmi Ultrason Değerlendirmesi.....	5
2.1.2.2. Tek Derin Cep Ölçümü	5
2.1.2.3. 4 Amniyotik Sıvı İndeksi (Amniotic Fluid Index – AFI)	6
2.1.3. Etiyoloji	7
2.2. Genetik Hastalıklar.....	8
2.2.1. Tek Gen Hastalıkları.....	9
2.2.1.1. Otozomal Dominant Kalıtım ve Hastalıkları	10
2.2.1.2. Otozomal Resesif Kalıtım ve Hastalıkları	10
2.2.1.3. X’e Bağlı Dominant Kalıtım ve Hastalıkları	11
2.2.1.4. X’e Bağlı Resesif Kalıtım ve Hastalıkları	11
2.2.2. Kromozomal Hastalıklar.....	12
2.2.3. Tanı.....	13
2.2.3.1. Karyotip ve FISH.....	13
2.2.3.2. Kromozomal Mikroarray Analizi (Chromosomal microarray analysis-CMA).....	15
2.2.3.3. Çoklu Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification - MLPA).....	16
2.2.3.4. Sanger Sekanslama	17

2.2.3.5. Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing – NGS).....	17
2.2.3.5.1. Hedeflenen Gen Panelleri.....	17
2.2.3.5.2. Tüm Ekzom Sekanslama (Whole Exome Sequencing – WES)	18
2.3. Kromozomal Anomaliler ve Polihidroamniyozis.....	18
2.4. İskelet Displazileri.....	19
2.4.1. Genel Bilgiler.....	19
2.4.2. Sınıflandırma	22
2.4.2.1. Kondrodisplaziler.....	23
2.4.2.2. FGF3 İlişkili Hastalıklar	23
2.4.2.2.1. Akondroplazi.....	24
2.4.2.2.2. Hipokondroplazi.....	26
2.4.2.2.3. Tanatoforik Displazi.....	27
2.4.2.2.4. Desbuquois Displazi.....	29
2.4.2.2.5. Hipofosfotazya	30
2.4.2.3. Osteogenezis İmperfekta.....	31
2.4.2.4. Hücre Dışı Protein Hatalarına Bağlı Gelişenler.....	32
2.4.2.4.1. Tip I, II, IX, X, XI Kollajenler, COMP, Aggrecan Ve Perlecan	32
2.4.2.5. Hücre İçi Protein Hatalarına Bağlı Gelişenler	34
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. Örneklerin Toplanması.....	35
3.3. Periferik Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu	36
3.4. WES Yöntemi.....	37
3.4.1. Biyoinformatik Analiz	37
3.5. İstatistiksel Analiz	37
3.6. Etik Kurul Onayı	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACMG	: American College Medical Genetics
AD	: Otozomal Dominant
AF	: Amniyotik Sıvı
AFI	: Amniyotik Sıvı İndeksi
AFV	: Amniyotik Sıvı Hacmi
AR	: Otozomal Resesif
arrayCGH	: Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
C/S	: Sezaryan Doğum
CMA	: Kromozomal Mikroarray Analizi
CNV	: Kopya Numarası Varyantı
DBQD	: Desbuquois displazisi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EKO	: Ekokardiyografi
EMR	: Erken Membran Rüptürü
FGFR3	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3
FISH	: Flöresan In Situ Hibridizasyon
HPP	: Hipofosfatazya
MED	: Multiple Epifizyal Displazi
MLPA	: Çoklu Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu
MR	: Manyetik Rezonans
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NST	: Non Stress Test
NVYD	: Normal Vajinal Doğum
OI	: Osteogenezis İmperfekta
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGD	: Preimplantasyon Genetik Tanı
PMR	: Perinatal Ölüm Oranını
SADDAN	: Gelişimsel Gecikme ve Akantozis Nigrikans ile Birlikte Şiddetli Akondroplazi
SDP	: Tek Derin Cep
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizm
TD	: Tanatotrofik Displazi
TDI	: Tanatoforik Displazi Tip I
TDII	: Tanatoforik Displazi Tip II
TNSAP	: Dokuya Spesifik Olmayan Alkalın Fosfataz
U/L	: Üst/Alt Segment Oranı
USG	: Ultrasonografi
WES	: Tüm Ekzom Dizileme

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Hastaların Polihidroamniyoz Dışında Ek Prenatal Bulguları, Natal ve Postnatal Bilgileri.....	39
Tablo 4.2. Hastaların Gelişim Basamaklarının, Özgçmiş Ve Soygeçmiş Bilgilerinin Özeti.	43
Tablo 4.3. Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları.....	48
Tablo 4.4. Hastaların Ek Klinik Bulguları.....	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Fetus ve amniyotik sıvı (AF) arasındaki dolaşım.....	4
Şekil 2.2.	Akondroplazili bir fetüsün üç boyutlu bilgisayarlı tomografi taraması.	25
Şekil 2.3.	Akondroplazili fetüslerin intrauterin USG belirtileri	26
Şekil 2.4.	Tanatotrofik Displazili fetüslerin intrauterin radyolojik görüntüleri	29
Şekil 4.1.	Hastaların Gelişim Basamaklarının Yaşı ile Uyumu.	41
Şekil 4.2.	Genetik Analiz Sonucu Polihidroamniyozis Etiyolojisinde Rol Oynaması Muhtemel Hasatalık Grupları.....	55

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polihidramniyozis, amniyotik sıvı hacminin artması (amniyotik sıvı indeksi [AFI]> 25 cm veya tek derin cep [SDP]> 8 cm) olarak tanımlanır. Polihidramniyozis tüm gebeliklerin% 1-2'sinde bildirilirken, etiyoloji genellikle bilinmemektedir (1). Maternal kaynaklı polihidramniyozis vakalarının yaklaşık dörtte birinde sebep maternal diyabetdir. Ayrıca, polihidramniyozis fetal bir etiyolojiye bağlı olarak da meydana gelebilir. Polihidramniyozis varlığı, amniyotik sıvının dengesini bozabilecek nörolojik bir bozukluğun, konjenital malformasyonun veya böbrek bozukluğunun göstergesi olabilir. Örneğin, bir gastrointestinal anormallik, polihidramniyozise neden olabilir çünkü fetal yutmanın engellenmesi, amniyotik sıvı birikmesine yol açabilir. Diğer fetal etiyolojiler, genetik ve kromozomal bozuklukları içerir. Yapılan çalışmalarda farklı test metodolojilerine ve doğum sonrası takip süresine bağlı olarak polihidramniyozlu gebeliklerin% 3 ila% 13'ünde altta yatan bir genetik durum olduğu tespit edilmiştir (2).

Polihidroamniyozisin etiyolojik sebeplerini araştıran bir derleme çalışmasında hafif polihidramniyozis vakalarının yalnızca % 17'sinde altta yatan bir etiyoloji tespit edilebilmiştir. Aksine, orta ile şiddetli polihidramniyozis vakalarının % 91'inde altta yatan bir etiyoloji tespit edilebilmiştir. Bu çalışmaya göre polihidroamniyozis etiyolojik sebeplerinin yüzdeleri şu şekildedir; fetal malformasyonlar ve genetik anomaliler (% 8-45), maternal diabetes mellitus (% 5–26), çoğul gebelikler (% 8-10), fetal anemi (% 1-11), diğer nedenler, ör. viral enfeksiyonlar, Bartter sendromu, nöromüsküler bozukluklar, maternal hiperkalsemi. Viral enfeksiyonlar polihidramniyoza yol açabilen parvovirüs B19, kızamıkçık ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarıdır (3).

Planlanan çalışmamızda amacımız, intrauterin dönemde polihidroamniyozis saptanan vakaların postneonatal ve çocukluk dönemlerindeki gelişimleri, ek anomalileri, klinik ve radyolojik bulguları ile genetik tabanlı kesin tanıli etiyolojilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelik sırasında normal fetal gelişimi gösteren önemli parametrelerden birisi amniyotik sıvının ultrasonografik değerlendirmesidir. Optimal amniyotik sıvı hacmi, fetüsün normal gelişimi için esas koşullardan biridir. Gebelikte ultrasonografik incelemeler sayesinde polihidroamniyoz saptanmaktadır. Amniyotik sıvı hacmindeki değişiklikler, fetal ve/veya maternal patolojilerdeki artış ile ilişkilendirilmiştir (4).

Polihidroamniyoz normal gebelik sürecinde de görüleceği gibi birçok intrauterin ve neonatal dönem için risk faktörlerini de artırmaktadır. Polihidramniyozlu vakalarda, amniyon sıvı miktarı normal olan vakalara göre daha yüksek oranda preeklampsi, plasenta dekolmanı, plasenta akreta, fetal ölüm ve erken doğum öyküsü, gebelik sırasında vücut ağırlığı artışı ve prematürite görülmüştür. Aynı zamanda bu hastalarda preterm doğum oranı, düşük / çok düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skorları, fetal ölüm, makrozomi, mekonyumlu amniyotik sıvı ve sezaryen doğum oranını önemli ölçüde artırmaktadır (5 , 6).

Detaylı ultrasonografik incelemelerde polihidromaniyoz saptanması dışında normal gelişim gösteren gebeliklerde dahi postnatal dönemde klinik bulgularını gösteren genetik bir sendrom gibi altta yatan patolojinin etkileri görülmektedir. Yapılan çalışmalarda polihidroamniyoz saptanan vakalarda artmış konjenital malformasyon oranı söz konusudur. Aynı zamanda bu hastalarda nörolojik ve gelişim geriliği ile seyreden genetik sendromlarda artış saptanmıştır. Aynı zamanda uzun dönem seyirlerinde polihidroamniyozlu hasta grubunda artmış nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir (7).

Genetik biliminin yeni gelişmeye başladığı 90'lı yıllarda yapılan bir çalışmada 2730 gebeden %1,7 oranında polihidroamniyoz saptanmıştır. Bu hastalarda yapılan sitogenetik incelemelerde %4,1 oranında kromozomal anomali saptanmıştır. Polihidroamniyozu olmaksızın sağlıklı gebelik geçiren vakalarda ise bu oran %1,7 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak polihidromaniyozlu gebeliklerde fetüste artmış kromozomal anomali oranı anlamlı olarak saptanmıştır (8).

Sonraki yıllarda genetik tabanlı tanı analiz yöntemlerinin gelişmeye başlamasıyla polihidroamniyoz etiyopatogenezisindeki genetik düzensizlikler daha da önem kazanmıştır. Polihidroamniyoz etiyolojisine yönelik yapılan bir çalışmada fetal malformasyon ve genetik sebepler %8 – %45 arasında bildirilmiştir (3).

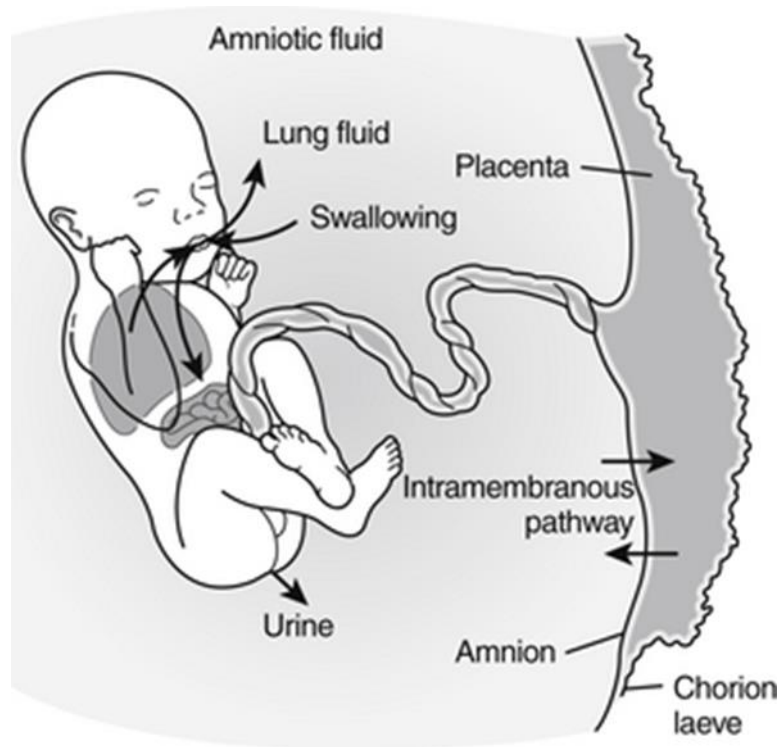
Polihidramniyozis tüm gebeliklerin %1-2'sinde bildirilirken, etiyoloji genellikle bilinmemektedir. Maternal kaynaklı polihidramniyozis vakalarının yaklaşık dörtte birinde sebep maternal diyabetdir. Ayrıca, polihidramniyozis fetal bir etiyolojiye bağlı olarak da meydana gelebilir. Polihidramniyozis varlığı, amniyotik sıvının dengesini bozabilecek nörolojik bir bozukluğun, konjenital malformasyonun veya böbrek bozukluğunun göstergesi olabilir. Örneğin, bir gastrointestinal anormallik, polihidramniyozise neden olabilir çünkü fetal yutmanın engellenmesi, amniyotik sıvı birikmesine yol açabilir. Diğer fetal etiyolojiler, genetik düzensizlikleri kapsar. Yapılan çalışmalarda farklı test metodolojilerine ve doğum sonrası takip süresine bağlı olarak polihidramniyozlu gebeliklerin% 3 ila% 13'ünde altta yatan bir genetik neden olduğu tespit edilmiştir (1 , 2).

Polihidroamniyozisin etiyolojik sebeplerini araştıran bir çalışmada hafif polihidramniyozis vakalarının yalnızca %17'sinde altta yatan bir etiyoloji tespit edilebilmiştir. Aksine, orta ile şiddetli polihidramniyozis vakalarının % 91'inde altta yatan bir etiyoloji tespit edilebilmiştir. Bu çalışmaya göre polihidroamniyozis etiyolojik sebeplerinin yüzdeleri şu şekildedir; fetal malformasyonlar ve genetik anomaliler (% 8-45), maternal diabetes mellitus (%5–26), çoğul gebelikler (%8-10), fetal anemi (% 1-11), diğer nedenler, ör. viral enfeksiyonlar, Bartter sendromu, nöromusküler bozukluklar, maternal hiperkalsemi. Viral enfeksiyonlar polihidramniyozis'e yol açabilen parvovirüs B19, kızamıkçık ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarıdır (3).

2.1. Polihidroamniyozis

Polihidramniyozis, aşırı miktarda oluşan amniyotik sıvı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu durum, yüksek derece kötü riskli gebelik ile ilişkilidir (9). Polihidramniyozis prevalansı, tüm gebeliklerin %0,2 ile %1,6'sı arasında değişmektedir (10, 11). Fizyolojik koşullar altında, amniyotik sıvının üretimi ve emilmesi arasında dinamik bir denge vardır. Sıvı seviyesi, fetal idrara

boşaltma yeteneği ve fetal akciğer sıvı üretiminden etkilenmektedir. Amniyotik sıvı, fetüsün amniyon sıvısını yutması ve intramembranöz aynı zamanda intravasküler absorpsiyon ile geri emilir. (Şekil 2.1) Bu mekanizmaların her birinin özelliği, hamilelik boyunca değişmektedir. Bozulmuş bir denge, bozulmuş yutma fonksiyonunun veya artan idrara çıkma sonucu gelişebilir ve polihidroamniyoza yol açabilir (12, 13). Terme yakın bir fetüs günde 500-1200 ml idrar üretir ve 210-760 ml amniyotik sıvı yutmaktadır. Bu dengedeki küçük değişiklikler bile amniyotik sıvı hacimlerinde önemli değişikliklere neden olabilir (14).



Şekil 2.1. Fetus ve amniyotik sıvı (AF) arasındaki dolaşım. AF sıvısının ana kaynakları fetal idrar ve akciğer sıvısıdır; absorpsiyon yolları fetal yutma ve intramembranöz akış ile sağlanır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Polihidramniyozis, tüm gebeliklerin %0,2 ile %1,6 arasında görülür. Genellikle asemptomatik hastalarda üçüncü trimesterde rutin kontroller sırasında sonografik değerlendirmede tesadüfen tanımlanır (15). İdiyopatik polihidroamniyozis genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur, ancak nadiren doğumdan sonra artmış amniyotik sıvı miktarı için bir neden saptanabilir (16).

İdiyopatik polihidroamniyozisin altta yatan bir hastalık süreciyle ilişkili olma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, daha şiddetli polihidroamniyoz vakalarının %91'inde altta yatan bir hastalık veya konjenital anomali tespit edilmiştir ve bu hastaların belirgin Amniyotik Sıvı Hacmi (Amniotic Fluid Volume - AFV) nedeniyle semptomatik olmaları daha olasıdır (15). Chamberlin, yüksek riskli gebelikleri olan 7562 hastada perinatal ölüm oranını (Perinatal Mortality Rate - PMR) değerlendirmek amacıyla kalitatif AFV değerlendirmiştir. Normal sıvı hacimleri olan hastaların PMR'si 1000'de 1.97 ölüm oranı, aynı zamanda PMR, polihidramnioslu 1000 hastada iki kat artarak 4,12 ölüm oranı saptanmıştır (17) .

2.1.2. Tanı

2.1.2.1. Amniyotik Sıvı Hacmi Ultrason Değerlendirmesi

Amniyotik sıvı hacimlerini değerlendirmek için ultrason ve subjektif veya yarı nicel değerlendirme kullanılır. Subjektif yöntemle, muayene eden hekim, amniyotik sıvı miktarını kişisel izlenimlerine dayanarak amniyotik sıvı hacmini tahmin eder. Sonografi uzmanının deneyimi burada önemli bir rol oynamaktadır (18). Oligohidroamniyozis veya polihidramniyozis vakalarını değerlendirirken, deneyimi daha az olan hekimler için biyometrik ölçümlerin kullanımı daha tercih edilebilmektedir. Ancak yalnızca subjektif değerlendirmeye dayalı bir sonuç deneyimli bir muayene görevlisi tarafından yapıldığında daha değerlidir (19). Amniyotik sıvı hacimlerini ölçmek için çeşitli yarı nicel yöntemler tarif edilmiştir. Ancak bu yöntemlerin de dikkate alınması gereken sınırlamaları vardır (19).

2.1.2.2. Tek Derin Cep Ölçümü

Bu ölçümde uterus dört kadrana bölünmüştür. Amniyotik sıvı hacmi, en derin amniyotik sıvı cebinde dikey olarak ölçülür. 2 cm'nin altındaki değerler oligohidramniyozisi, 8 cm'nin üzerindeki değerler polihidramniyozisi gösterir (20). Bu yöntemin avantajı basitliğidir. Dolayısıyla pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Çoğul gebeliklerde de bu yöntem tercih edilmektedir. Çoğul gebelik olgularında 3-8 cm aralığı normal olarak tanımlanır. Bu yöntemle polihidramniyozis hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif polihidramniyozis 8-11 cm, orta derecede polihidramniyozis 12-15 cm ve şiddetli polihidramniyozis 16 cm'nin üzerindeki değerlerle karakterizedir (21).

2.1.2.3.4 Amniyotik Sıvı İndeksi (Amniotic Fluid Index – AFI)

Bu yöntemle uterus dört kadrana bölünür ve her birindeki en derin amniyotik cep dikey olarak ölçülür sonrasında bu değerler toplanır. Uterus, linea nigra boyunca hayali bir çizgi ile dikey olarak iki yarıya bölünür. Göbek boyunca uzanan hayali bir yatay çizgi, uterusu üst ve alt yarıya böler. Ölçüm sırasında ultrason probu hastanın karnının sagittal düzlemine dik açılarda tutulur. Ölçülen amniyotik sıvı cepleri, fetal ekstremiteler ve göbek kordonunu içermemeli ve en az 0,5 cm genişliğinde olmalıdır. AFI, dört kadranın tümünün ölçümünün toplamıdır. Bir çalışma grubuna göre, 8,1 ile 18 cm arasındaki AFI değerleri normal, 5,1 ile 8,0 cm arasındaki değerler oligohidramniyoz, 5,0 cm'nin altındaki AFI değeri şiddetli oligohidramniyoz ve 18 cm'nin üzerindeki bir değer polihidramniyoz olarak sınıflandırılır (22).

Prenatal tarama sırasında elde edilen AFI değerlerine dayanarak, polihidroamniyozun ciddiyetine göre üç gruba ayrılabilir:

- Hafif polihidramniyoz (AFI 25-30 cm),
- Orta polihidramniyoz (AFI 30.1-35 cm)
- Şiddetli polihidramnios (AFI $\geq$ 35.1 cm)

olarak sınıflandırılır (23).

Moore ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada olağan seyrinde gebelikleri olan bir popülasyonda AFI ölçümlerinin dağılımı incelenmiştir. Bu çalışmada Phelan ve ark.'ları tarafından önerilen oligohidramniyozis tanımının aksine (AFI 5 cm'den az) 5 cm'lik bir AFI'nin normal gebeliklerin sadece %1'inde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca en yüksek doğruluğu elde etmek için, özellikle AFI 10 cm'den az olduğunda, üç ölçümün hesaplanan ortalamasının alınması tavsiye edilmektedir (24). Renkli Doppler kullanımı, göbek kordonunun daha kolay tespit edilmesini sağlar. Ancak, Zlatnik ve ark.'nın retrospektif bir çalışmasında standart AFI tabloları (renkli Doppler olmadan elde edilen) renkli Doppler ile karşılaştırıldığında, artmış miktarda oligohidroamniyozis ve azalmış miktarda polihidromaniyozis ile sonuçlanmıştır (25, 26) .

Ultrason probu tarafından uygulanan basıncın AFI ve tek en derin cep ölçümlerini değiştirebileceğine dikkat edilmelidir. Basınç minimum iken AFI %13 artarken, kuvvetli basınç uygulanırsa AFI'nın %21 oranında azaldığı tahmin edilmektedir (27,28, 29).

2.1.3. Etiyoloji

Polihidroamniyozisin en yaygın nedeni idiyopatiktir. Fakat bu, diğer nedenler ekarte edildikten sonra bir dışlama tanısı olarak kalır. Fetal yutma kusuru, amniyotik sıvı emilimindeki yetersizlik polihidroamniyozisin en yaygın fetal nedenidir. Diğer fetal nedenler arasında intrapartum enfeksiyonlar (yani ToRCH enfeksiyonları), kromozomal anormallikler, ürogenital hastalıklar ve nöromüsküler hastalıklar sayılabilir (30, 31).

Hafif polihidroamniyozis vakalarının sadece %17'sinde altta yatan bir hastalık saptanmıştır. Buna karşılık, orta ila şiddetli polihidramniyozis olgularının %91'inde altta yatan bir hastalık belirlenmiştir (32). Literatürde bildirilen etiyolojiler aşağıda verilmiştir;

- fetal malformasyonlar ve genetik anomaliler (%8-45)
- anne diyabeti (%5–26)
- çoğul gebelikler (%8–10)
- fetal anemi (%1-11)

diğer nedenler, örneğin viral enfeksiyonlar, Bartter sendromu, nöromüsküler bozukluklar, maternal hiperkalsemi gibi. Polihidroamniyozise yol açabilen viral enfeksiyonlar arasında parvovirüs B19, kızamıkçık ve sitomegalovirüs bulunur. Diğer enfeksiyonlar, örn. toksoplazmoz ve sifiliz de polihidroamniyozise neden olabilir (11, 33, 34).

Ayrıntılı ultrason taramasındaki gelişmeler ve son on yılda Rh izoimmünizasyonunun önlenmesi, bu etiyolojilerin göreceli sıklığını değiştirmiş ve idiyopatik vakaların sayısını önemli ölçüde azaltmıştır (33).

Yutma refleksini bozan en iyi bilinen malformasyonlar arasında özofagus atrezisi, duodenal atrezi ve miyotonik distrofi gibi nöromüsküler bozukluklar yer alır

(34). Artmış idrar üretimi, fetal anemi ile ilişkili artmış kalp debisine neden olduğu gibi, amniyotik sıvı üretiminin artmasına da neden olabilir (35). Bu değişiklikler, Trizomi 21 ve farklı sendromlar gibi kromozomal bozukluklar nedeniyle görülebilir. Trizomi 21 olgularında en önemli etiyoloji duodenal atrezidir (36).

Kötü yönetilen gestasyonel diyabet, fetal makrozomi ve polihidramniosis ile ilişkilidir ancak patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Olası bir sebep artan ozmotik diürez ile sonuçlanan ve daha sonra poliüriye yol açan fetal hiperglisemidir. Bu teori, polihidroamniyozlu olgularda yüksek glikolize edilmiş hemogloblin değerleri (HBA1c) ile ilişkilendirilmiştir (37). Nitekim diabetes mellitusu olan annelerde polihidroamniyozis prevalansı %18,8'dir (38).

2.2. Genetik Hastalıklar

Genetik hastalıklar, genomdaki bir veya daha fazla değişikliğin neden olduğu bir hastalık grubudur. Tek bir gendeki (monogenik) veya çoklu genlerdeki (poligenik) bir mutasyon veya kromozomal bir anormallikten kaynaklanabilir. Poligenik bozukluklar en sık grup olmasına rağmen, bu terim çoğunlukla gen veya kromozomda tek bir genetik nedeni olan hastalıklar için kullanılır (39). Sorumlu mutasyon, embriyonik gelişimden önce kendiliğinden ortaya çıkabilir (de novo mutasyon) veya mutasyonlu bir genin taşıyıcısı olan iki ebeveynden (otozomal resessif kalıtım) veya hasta olan bir ebeveynden (otozomal dominant kalıtım) kalıtsal olarak aktırılabilir. Genetik bozukluk bir veya her iki ebeveynden aktarıldığında kalıtsal bir hastalık olarak sınıflandırılır.

7.000'den fazla bilinen genetik hastalık bildirilmiştir ve tıp literatüründe sürekli olarak yeni genetik hastalıklar tanımlanmaktadır. 600'den fazla genetik bozukluk tedavi edilebilir (40). Yaklaşık 50 kişiden 1 tanesi bilinen bir tek gen hastalığından etkilenirken, yaklaşık 263 kişiden 1 tanesi bir kromozom bozukluğundan etkilenir. İnsanların yaklaşık %65'inde konjenital genetik mutasyon / mutasyonların bir sonucu olarak bir tür sağlık sorunu bildirilmiştir (41). Çok sayıda genetik bozukluk nedeniyle, yaklaşık 21 kişiden 1'i "Nadir" olarak sınıflandırılan (genellikle 2.000 kişiden 1'inden azını etkileyen olarak tanımlanan) genetik bir mutasyondan etkilenir. Çoğu genetik hastalık kendi içinde nadirdir (42).

Geleneksel olarak, genetik hastalıklar kromozomal (sayısal veya yapısal), Mendel veya tek gen bozuklukları, çok faktörlü/poligenik kompleks hastalıklar veya konjenital anomaliler ve spesifik mitokondriyal gen mutasyonlarıyla ilişkili hastalıklar olarak sınıflandırılır. Kromozomal bozuklukların dışında tüm genetik bozukluklar, belirli bir gende meydana gelen (tek gen hastalıkları) veya insan genomu boyunca çoklu lokusları içeren (poligenik bozukluklar) değişiklik veya mutasyondan kaynaklanır. Kromozomal bozuklukların bulguları prenatal dönemde başlar ve çocukluk boyunca ve yaşamın ilk yıllarında ciddi bir sağlık problemi olarak ortaya çıkar. Diğer yandan, tek gen hastalıkları, prenatal dönemden yetişkinlik çağına kadar önemli bir sağlık problemi oluşturur ve ileri infant dönemde de daha ciddi bir hale gelir. Buna karşılık, poligenik/multifaktöriyel hastalıklar, yaşamın erken döneminde aktif multidisipliner bakım gerektiren gelişimsel anomaliler dışında geç ortaya çıkma eğilimindedir (43).

2.2.1. Tek Gen Hastalıkları

Tek gen hastalıkları (veya monogenik hastalıklar), mutasyona uğramış tek bir genden kaynaklanır. Tek gen hastalıkları sonraki nesillere çeşitli şekillerde aktarılabilir. Bununla birlikte, genomik imprinting ve uniparental dizomi gibi çeşitli durumlardan dolayı kalıtım modellerini etkileyebilir. Ebevyenlerden birinin veya her ikisinin de tek gen bozukluğuna sahip veya taşıyıcısı olduğu durumda ve bu çift sağlıklı çocuk sahibi olmak istediğinde, in vitro fertilizasyon yöntemi ile bu mümkün olacaktır. Bu da embriyonun genetik bozukluğa sahip olup olmadığını kontrol etmek için preimplantasyon genetik tanının (Preimplantation Genetic Diagnosis – PGD) gerçekleşmesini sağlamaktadır (44).

Konjenital metabolik bozuklukların çoğu, tek gen mutasyonlarından kaynaklanır. Söz konusu tek gen mutasyonları, etkilenen insanların hayatta kalabilme olasılığını azaltabilir. Bu nedenle, basit olasılık hesaplamalarına dayalı olarak beklenene kıyasla popülasyonda daha düşük frekanslarda bulunurlar (45).

Mendelyen veya tek gen hastalıkları olarak da adlandırılan bu tür hastalıkların nedeni bir gendeki mutasyondur. Birçok etkilenen bireyi olan geniş ailelerin soyağacı analizleri, hastalıkla ilişkili bir genin otozomal mı yoksa cinsiyet

kromozomunda mı bulunduğunu ve ilgili hastalık fenotipinin dominant (baskın) veya resesif (çekinik) olduğunu belirlemek için kullanılabilir.

2.2.1.1.Otozomal Dominant Kalıtım ve Hastalıkları

Bir kişinin otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktan etkilenmesi için genin yalnızca bir tane mutasyona uğramış alelinin olması yeterlidir. Etkilenen kişinin genellikle bir etkilenmiş ebeveyni mevcut olup bu kişinin bir çocuğuna mutasyona uğramış geni aktarma olasılığı %50'dir. Otozomal dominant kalıtımın özelliklerinden olan eksik penetrans nedeniyle bu mutasyonu taşıyan aile bireylerinden bazılarında hastalık fenotipe yansımaz. Bu tip hastalıklara örnek olarak Huntington hastalığı, Nörofibromatoz tip 1, Nörofibromatoz tip 2, Marfan sendromu, Kalıtsal Non-polipozis kolorektal kanser, Kalıtsal Multiple Ekzostozis (yüksek oranda penetran otozomal dominant bir hastalık), Tüberoskleroz, Von Willebrand hastalığı ve Akut İntermitant Porfiri verilebilir (46) .

2.2.1.2.Otozomal Resesif Kalıtım ve Hastalıkları

Bir kişinin otozomal resesif bir hastalıktan etkilenmesi için genin her iki alelinin de mutasyona uğraması gerekir. Etkilenen bir kişi genellikle, mutasyona uğramış genin hem normal hem de mutant alelini taşıyan ve genetik taşıyıcılar olarak adlandırılan etkilenmemiş ebeveynlere sahiptir. Mutant aleli taşıyan ebeveynde hastalık fenotipe yansımaz. Mutant aleli taşıyan etkilenmemiş ebeveynler için her gebelikte hastalıktan etkilenen bir çocuğa sahip olma riski %25'tir. Albinizm, Orta Zincirli Açıl-CoA Dehidrojenaz Eksikliği, Kistik Fibroz, Orak Hücreli Anemi, Tay-Sachs Hastalığı, Niemann-Pick Hastalığı, Spinal Müsküler Atrofi ve Roberts Sendromu bu kalıtım tipi için örnek hastalıklardandır (46).

Bazı otozomal resesif düzensizlikler sık görülür çünkü geçmişte mutasyona uğramış genlerden birini taşımak, tüberküloz veya sıtma gibi bulaşıcı bir hastalığa veya toksine karşı korumaya neden olmaktadır. Bu tür bozukluklar arasında Kistik Fibroz (kolera ve tifo ateşinden koruma), Orak Hücreli Anemi (Malaryadan koruma), Fenilketonüri (Ochratoksin toksitesinden koruma) ve Talasemi (şiddetli ve ölümcül Plasmodium falciparum sıtmasından koruma) yer alır (47).

2.2.1.3. X'e Bağlı Dominant Kalıtım ve Hastalıkları

X'e bağlı dominant hastalıklara, X kromozomundaki genlerdeki mutasyonlar neden olur. X'e Bağlı Hipofosfatemik Raşitizm bu gruba en iyi örnek olmak üzere, yalnızca birkaç hastalık bu kalıtım modeline sahiptir. Bu mutasyonlardan hem erkekler hem de kadınlar etkilenir ve erkekler tipik olarak kadınlardan daha ciddi şekilde etkilenir. Rett sendromu, İnkontinantia Pigmentia tip 2 ve Aicardi Sendromu gibi bazı X'e bağlı dominant hastalıklar genellikle erkeklerde ya intrauterin dönemde ya da doğumdan kısa bir süre sonra ölümcül şekilde seyreder ve bu nedenle ağırlıklı olarak kadınlarda görülür. Bu bulgunun istisnaları, Klinefelter Sendromlu (44+XXY) erkek çocuklarda X'e bağlı dominant bir hastalık kalıtıldığında hastalık şiddeti açısından bir kadınıninkine daha çok benzeyen semptomlar görüldüğü son derece nadir vakalardır (48).

X'e bağlı dominant bir mutasyonun kalıtılma riski, erkekler ve kadınlar arasında farklılık gösterir. X'e bağlı dominant mutasyonu olan bir erkeğin oğullarından hiçbirisi etkilenmeyecektir (çünkü babalarının Y kromozomunu aldıkları için), ancak kızlarının tümü söz konusu mutasyonu miras alacaktır. X'e bağlı dominant mutasyonu olan bir kadının, her gebelikte etkilenen bir fetüse sahip olma olasılığı %50'dir, ancak İncontinentia Pigmentai gibi durumlarda genellikle sadece kız çocuklar yaşayabilir (48).

2.2.1.4. X'e Bağlı Resesif Kalıtım ve Hastalıkları

X'e bağlı resesif kalıtım, X kromozomundaki genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Erkekler, kadınlardan çok daha sık etkilenir, çünkü hastalığın ortaya çıkması için gerekli olan bir X kromozomundan 1 tane sahiptirler. Hastalığı aktarma riski kadın ve erkek arasında farklılık gösterir. X'e bağlı resesif hastalığa sahip erkek bir bireyin oğulları etkilenmeyecektir (çünkü babalarının Y kromozomunu aldıkları için), ancak kızları mutasyona uğramış genin bir kopyasının taşıyıcıları olacaktır. X'e bağlı resesif hastalık taşıyıcısı olan bir kadının, hasta erkek çocukları olma olasılığı %50 ve mutasyona uğramış genin bir kopyasının taşıyıcısı olan kız çocukları olma olasılığı %50'dir (49).

X'e bağlı resesif hastalıklar arasında Hemofili A, Duchenne Musküler Distrofisi ve Lesch-Nyhan sendromu gibi ağır hastalıklar yer alır. X'e bağlı resesif hastalıklar bazen kadınlarda X inaktivasyonundan kaçma veya monozomi X (Turner sendromu) nedeniyle ortaya çıkabilir (50).

2.2.2. Kromozomal Hastalıklar

Bir kromozomal anormali, kromozomal hastalık veya kromozomal mutasyon, kromozomal DNA'nın eksik, fazla veya düzensiz kısmını ifade etmektedir. Normal insan kromozom yapısı 23 çift halinde düzenlenmiş 46 kromozom şeklindedir. Çiftlerden yirmi ikisi otozomdur ve geriye kalan bir çift ise cinsiyet kromozomlarıdır. Bu durumdaki herhangi bir değişiklik anormalliklere neden olur. Bunlar, atipik sayıda kromozomun olduğu sayısal anormallikler veya bir veya daha fazla kromozomun değişikliğe uğradığı yapısal anormallikler olarak ortaya çıkabilir. Kromozomal anomaliler genellikle mayoz veya mitoz sonrası hücre bölünmesinde bir hata olduğunda ortaya çıkmaktadır. Yapısal kromozomal anomaliler birkaç şekilde olabilir. Bunlar; (51)

- **Delesyon:** Bir kromozom parçasının kırılma sonucu koparak kaybedilmesidir. İnsanda kromozomal delesyon bozukluklarına örnek olarak; kromozom 4'ün kısa kolunun kısmen delesyonunun neden olduğu Wolf-Hirschhorn Sendromu ve terminal 11q delesyon bozukluğu olarak da adlandırılan Jacobsen Sendromu verilebilir.
- **Duplikasyon:** Homolog iki kromozomdan birinde çift kırık sonucunda kopan kromozom parçasının diğer kromozomda tek kırık sonucu oluşan aralığa giderek yapışması sonucunda meydana gelir. Ancak duplikasyon olayı daha çok mayozda meydana gelir ve bir kromozom parçasının çift kopya bulunması durumudur. Bilinen duplikasyon bozukluklarına örnek olarak; kromozom 17'de lokalize olan Periferik Miyelin Proteini 22'yi (PMP22) kodlayan genin duplikasyonu sonucu oluşan Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1A verilebilir.

- **İnversiyon:** Bir kromozomda iki farklı noktada kırık olması ve sonrasında bu arada kalan parçanın kendi etrafında ters dönerek eski yerine yapışması olayıdır.
- **İnsersiyon:** İki kromozomdan birinde iki noktada kırık olurken diğerinde tek bir kırılma olur ve çift kırılma olan kromozomdaki parça tek kırılma olan diğer kromozoma giderek yapışır
- **Translokasyon:** Bir kromozomdan kopan parçanın başka bir kromozoma yerleşmesi durumudur. Kırılma gösteren kromozomdan birinin kırılan parçası diğerinin kırılan parçası üzerine yapışır. . İki ana translokasyon türü vardır:
- **Resiprokal translokasyon:** 2 farklı kromozomda kırılma oluşması ve sonrasında bu kromozomlardan kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi durumudur.
- **Robertsonian translokasyon:** Homolog veya nonhomolog 2 akrosentrik kromozom arasında görülen translokasyon tipidir. Bu yeni düzenlenmede iki farklı kromozoma ait uzun kollar ve kısa kollar kendi aralarında kaynaşır. Birleşen kısa kollar genellikle kaybolur ve sadece sentromer bölgelerinden birleşen iki uzun kol gözlenir. Kaybolan kısa kollara ait kromozom parçaları diğer akrosentrik kromozomlarda olduğu gibi rRNA genlerinin multipl kopyalarını içerdiği için fenotipik olarak bir etki yapmamaktadır. Bu hastalarda 45 kromozom saptanır. Sayısal olarak bir eksiklik var gibi görünse de genetik materyalde önemli bir eksilme veya artış söz konusu değildir. Bu durum sadece 13, 14, 15, 21 ve 22 kromozomlarında meydana gelir.
- **Ring kromozom:** Bir kromozomun iki ucunda meydana gelen kırılma sonucunda oluşan uçların kaynaşması ile halka şeklinde bir kromozomun meydana gelmesidir. Bu durumda genetik materyal kaybı olabileceği gibi genetik materyal kaybı olmayabilir.
- **İzokromozom:** Sentromeri içeren bir kromozom segmentinin ayna görüntüsü kopyasından oluşmasıdır.

2.2.3. Tanı

2.2.3.1. Karyotip ve FISH

Sitogenetik; kromozomların sayısını, yapısını, fonksiyonunu ve ayrışım ilkelerini belirlemenin yanında bunların fenotiple olan ilişkisini de inceleyen bir

genetik bilim dalıdır. İnsan hücrelerinde kromozomların incelenebilmesi için, kolay alınabilmesi nedeniyle periferik kan T lenfositleri in vitro koşullarda mitoz uyarıcıları uygulandıktan sonra kültüre edilerek analiz edilebilir., Kemik iliği gibi kök hücreler ise herhangi bir mitoz uyarıcılarına gerek kalmaksızın kromozom elde etmek için kullanılır. Amniyotik sıvı ve diğer dokulardan alınan hücreler de sitogenetik analiz için uygun koşullarda kültüre edilebilir. Birkaç günlük hücre kültüründen sonra kolşisin gibi mitotik iğcik ketvurucular uygulanarak kromozomların hücre bölünmesinin metafaz evresinde kalmaları sağlanır. Elde edilen metafaz kromozomları uygun boyama yöntemleri kullanılarak mikroskopta incelenebilir hale getirilir.. Rutin analiz için boyama yöntemleri, kromozomların her birinin ayrı ayrı tanımlanmasını sağlar. Boyama ile ortaya çıkan her kromozomun farklı bantları sayesinde kromozomal yapının analizi sağlanır (52).

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), kromozomal anormallikleri (ör. insersiyonlar, delesyonlar, translokasyonlar ve amplifikasyonlar) tanımlamak için kromozomları veya kromozom kısımlarını floresan moleküllerle boyayan bir yöntemdir. FISH, yaygın olarak DiGeorge sendromu (kromozom 22'nin bir kısmının silinmesi, ayrıca del22 olarak da adlandırılır) ve Kronik Miyeloid Lösemi (kromozom 9 ve 22'yi içeren bir translokasyon) gibi kanserler gibi pediatrik sendromlarla ilişkili spesifik kromozomal delesyonları tanımlamak için kullanılır (53).

Genel olarak, bir kromozom anöploidisinden (normal bir hücrede diploid ($2n$) sayıda kromozom bulunmaktadır. “ n ” katı kadar olmaksızın, daha az veya fazla kromozom bulunması durumu) veya büyük bir ($>5-10$ Megabaz) yapısal değişiklikten şüpheleniyorsa, özellikle dengeliyse, karyotip analizi endikedir (54). Yalnızca karyotip analizi, tüm genom dizilimi ve FISH (anormallik önceden biliniyorsa) dengeli yeniden düzenlemeleri tespit edebilir, ancak tüm genom dizilimi şu anda çoğu endikasyon için maliyet açısından dezavantajlıdır. FISH kullanan moleküler sitogenetik, ailesel çalışmalarda, sitogenetik takip çalışmalarında veya Williams Sendromu gibi tekrarlayan değişiklikleri test etmek için kullanılmaya eğilimindedir. Karyotip ve FISH analizi, tek tek hücrelerin görselleştirilmesini içerdiğinden, birden fazla hücre hattı mevcut olduğunda klonal ilişkiler çözülebilir. Örneğin, kromozomal mikroyarray ile mozaik kromozom kurulumu olduğu tespit

edilen bir hastada, tam kopya sayısını (duplikasyon vb.), anormal artışın olduğu materyalin yerini belirlemek için sitogenetik çalışmalardan yararlanılır (55).

2.2.3.2. Kromozomal Mikroarray Analizi (Chromosomal microarray analysis-CMA)

Kopya numarası varyantı (Copy Number Variant- CNV) 'leri tespit etmek için iki ana assay (sıralama) analizi vardır, bunlar; genom boyunca tek nükleotid polimorfizm (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)'leri tespit eden SNP array ve genom boyunca daha büyük oligonükleotit problemleri kullanılarak belirli dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Comparative genomic hybridization, arrayCGH)'dur.

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (arrayCGH) veya kromozomal mikrodizi analizi (CMA), DNA'daki rutin kromozom analizi ile saptanamayan kazanç veya kayıpları analiz etmek için moleküler bir sitogenetik yöntemdir. Yöntem, floresan etiketli hasta DNA'sının normal referans DNA'sına oranına dayanmaktadır. ArrayCGH küçük delesyonları ve duplikasyonları tespit edebilir, ancak dengeli resiprokal translokasyonlar veya inversiyonlar gibi yapısal kromozomal değişiklikleri veya kromozomal kopya sayısındaki değişiklikleri tespit edemez. Gen, genom veya DNA çip analizi olarak da adlandırılan DNA mikrodizi analizi, gen ekspresyonunu belirlemek için bir analizdir. mRNA molekülleri, spesifik olarak bir DNA şablonuna, tipik olarak kaynaklandığı bir gen veya bir genin parçasına bağlanır veya hibritleşir. Bir dizi birçok DNA şablonu içerdiğinde, dizideki her bir bölgeye bağlı mRNA miktarını saptamak için bir bilgisayar kullanılarak bireysel bir hasta örneğinden alınan yüzlerce ila binlerce genin ifade düzeyi ölçülebilir (56).

SNP'ler genellikle normal popülasyonlarda kayda değer bir sıklıkta mevcut olan bening, tek bazlı DNA değişiklikleridir. SNP problemleri, düşük seviyeli mozaikliği tanımlamaya yardımcı olabilecek alel oranındaki sapmaları tespit edebilir ve CMA ile uniparental izodizomi ile özdeşliğe bağlı olarak homozigosite bölgelerini belirlemek için yararlıdır. Her iki dizileme yöntemi de yaygın olarak kullanılmaktadır ve ortak klinik kullanıma sahiptir, ancak SNP array genellikle çok genli veya daha büyük CNV'leri tanımlamak, homozigosite bölgelerini belirlemek ve

düşük seviyeli mozaikliği daha iyi tespit etmek için kullanılırken, arrayCGH özellikle gen seviyesindeki CNV'ler için yararlıdır. Bir ekson kadar küçük CNV'leri tanımlamak için tasarlanmış bazı klinik aCGH platformları da mevcuttur (57). Bu ayırım, genomdaki herhangi bir benzersiz diziyi yakalayabilen arrayCGH oligonükleotit problemleri ile temel teknolojiden kaynaklanırken, SNP dizi problemleri, genomda polimorfik olduğu bilinen ve kodlama bölgelerinin dışına düşme eğiliminde olan spesifik pozisyonlarla sınırlıdır. Her iki dizi türünün de kesin çözünürlüğü, tasarlanan prob yoğunluğuna bağlıdır (58).

SNP dizilerinin çözünürlüğü, klinik bir platform için tipik olarak 10-100 kb aralığındadır. Karyotip analizine kıyasla çözünürlükteki bu büyük artış, translokasyon sınır noktalarında bulunanlar da dahil olmak üzere küçük CNV'lerin saptanmasına ve CNV'lerin gen içeriğinin açıklanmasına olanak tanır. Uygulamada, klinik laboratuvarların CNV'leri raporlamak için tipik olarak 200 kb ile 1 Mb arasındadır, ancak daha küçük CNV'ler net bir klinik anlamlılık ile uyumluk görüldüğünde bildirilebilirler (59). Total DNA yükünde kayıp yaşanmadığı ve kromozomların görselleştirilmesi olmadığı için inversiyonlar, insersiyonlar veya dengeli translokasyonlar gibi değişiklikler bu yöntemlerle tespit edilemez. Benzer şekilde, bir duplikasyon saptandığında, bunun genom içindeki oryantasyonu veya yerleşimi net tespit edilemez. Önemi bilinmeyen CNV'lerin veya klinik endikasyon dışındaki bozukluklarla ilişkili CNV'lerin tanımlanması, CMA yorumlamasında önemli zorluklar yaratır (56).

2.2.3.3. Çoklu Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification - MLPA)

MLPA, çoklu parça boyutu analizi yoluyla kopya sayısını değerlendirmek için kullanılan yarı nicel bir tekniktir. Sekansa özgü prob çiftleri, ilgili DNA'ya hibridize edilir, bağlanır ve amplifiye edilir. Her hedef bölge, multipleks hedeflerin tanımlanmasına izin veren belirli bir uzunlukta bir "dolgu dizisine" sahiptir. MLPA, tek gen delesyonları veya tekrarlayan mikrolelesyon/duplikasyon sendromları gibi daha küçük CNV'lerin tespiti için uygundur. Duchene Musküler Distrofi ile ilişkili DMD ve Beta-talasemi ile ilişkili HBB genlerindeki CNV analizlerinde MLPA rutinde oldukça çok kullanılır (60).

2.2.3.4. Sanger Sekanslama

İlk olarak 1977'de kullanılan Sanger dizileme (zincir sonlandırma yöntemi), dizileme reaksiyonunu "sonlandıracak" ve böylece en son eklenen bazın konumunu belirleyecek şekilde modifiye edilmiş nükleotidlerin seçici olarak zincire eklenmesi prensibi ile çalışır. Sanger dizileme, mükemmel doğrulukta bir teknolojidir ve dizi belirleme için "altın standart" olarak kabul edilir. Ancak bu yöntem %15-20'nin altında mozaikliği yakalamaz. Sanger dizilime, PCR ampliconlarının yüksek oranda odaklanmış doğrulukla ve nispeten uzun okumalarla (~600-800 baz çifti) dizilendiği tek, daha kısa bir gende gelişen varyantlar için kullanışlıdır. Delesyonlar, duplikasyonlar veya yapısal genom yeniden düzenlemeleri bu teknoloji tarafından tanımlanamaz ve bu değişiklikleri tanımlamak için genellikle ikincil bir yöntemin dahil edilmesi gerekir. Sanger dizilim yöntemi Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing – NGS) tabanlı yaklaşımlarla değiştirilirken, tek gen bozukluklarının teşhisi için klinik laboratuvarlarda, NGS tarafından tanımlanan dizi varyantlarını doğrulamak için kullanılan bir yöntem olarak önemli bir rol oynamaktadır (61).

2.2.3.5. Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing – NGS)

2005'te yayınlanan birkaç makale, "yeni nesil" veya "massively paralel" dizileme olarak bilinen yeni sekans yöntemini tanımladı. Bu yöntemin en önemli özelliği çoklu bölgeleri aynı anda değerlendirebilme kapasitesidir. Karmaşık bir DNA şablonları kitaplığı, sıralama reaktiflerini aynı anda sunulabilir ve ardından her şablonun in vitro amplifikasyonu yapılır hale getirilmiştir. 2005 ve 2012 yılları arasında, artan doğruluk, verim ve azalan maliyetler ile birlikte dizilemedeki gelişmelere paralel olarak 2011'den itibaren genomun büyük bölümlerinin dizilenmesi klinik tanı laboratuvarında mümkün hale gelmiştir (62) .

2.2.3.5.1. Hedeflenen Gen Panelleri

NGS'nin ilk klinik uygulamasında amaç, hastalığa yatkınlık yaratan veya hastalığa neden olan varyantları aramak için küçük bir gen gruplarını yakalamak ve analiz etmektir. 2010 yılında, Walsh ve ark., meme ve yumurtalık kanserine yatkınlığı artıran 21 genin analizi için NGS uyguladı. Elde edilen başarılı sonuçlar sayesinde günümüzde dünyada tanı laboratuvarlarında kullanılmakta olan bir çok hastalığa

özgü gen panelleri oluşturdu. Hedeflenen paneller, klinik fenotipin ayrıntılarına ve özgüllüğüne, ayırıcı tanıya ve fenotipin genetik heterojenliğine bağlı olarak farklı tanı stratejileriyle genellikle 2 ila 500 geni analiz eder (63). Ekzom sekanslama ile karşılaştırıldığında hedeflenen gen panellerinin başlıca avantajları;

- i. Derinliği daha yüksek dizileme
- ii. Neredeyse %100 gen coverage (kapsam) oranı olmasıdır.

2.2.3.5.2. Tüm Ekzom Sekanslama (Whole Exome Sequencing – WES)

Hastalığa neden olan varyantların çoğu (~%85), protein kodlayan bölgede, genomun %1-2'sinde (ekzonik bölgeler) yoğunlaşır ve bu bölgelere ekzon adı verilir. Tüm ekzonların toplanması ekzom olarak bilinir. Bu ekzonik bölgeler seçici olarak "yakalanabilir" ve bu durum yüksek verimli genomik bölgelerin dizilenmesine izin verir. Dizi miktarını genoma kıyasla önemli ölçüde azaltarak, hem genomik hastalıkların yeni nedenleri için hem de patojenik varyantların tanımlanması için nispeten verimli bir teste izin verir (64). Tüm ekzom sekanslama (Whole Exome Sequencing – WES)'nin tanısal verimi, test edilen popülasyonun klinik özelliklerine, test yılına ve analitik stratejiye bağlı olarak %10 ile %50 arasında değişir (62,65,66). Örneğin, kronik böbrek hastalığı için WES'in tanısal verimi, yapılan bir çalışmaya göre %9'dur (67), nörogelişimsel bozukluklar için %29-55 ve genetik etiyolojiden şüphelenilen seçilmemiş kohortlarda %26-58'dir (68). Hangi genin test edileceğine ilişkin bir kararın önceden verilmesi gereken belirli tek gen testlerinin aksine, kesin bir hastalığa yönelik klinik fenotip belirlenmediğinde, ekzom sekanslama genetik tanıya ulaşma sürecini büyük ölçüde etkilemiştir. Nörogelişimsel bozukluklar için WES'in tanısal verimi üzerine yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, WES'in bu hastalar için birinci basamak test olarak düşünülmesi gerektiği ortaya konmuştur (69).

2.3. Kromozomal Anomaliler ve Polihidroamniyozis

Polihidroamniyozis ile ilgili en çok artan risklerden biri, esas olarak anöploidi şeklinde görülen kromozomal anormalliktir. Bu nedenle, polihidroamniyozis vakalarında rutin fetal karyotipleme uzun zamandır önerilmiştir (70) ve birçok ülkede polihidroamniyozis vakalarının rutin izleminde invaziv kromozomal testi önerilmektedir. Konjenital anomalilerle ilişkili polihidroamniyoziste kromozomal

aberrasyon riskinin arttığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olsa da (71,72), idiopatik hastalarda anormal karyotip oranı polihidroamniyoziste bu durum net değildir. Bu nedenle, özellikle fetal anöploidi açısından düşük risk taşıyan kadınlarda, son vakalarda rutin karyotiplemenin uygunluğu sorgulanabilir görünürken, amniyosentez ve fetal kan örnekleme gibi invaziv tanı testlerinin riski göz ardı edilemez (73).

2.4. İskelet Displazileri

2.4.1. Genel Bilgiler

İskelet displazileri, iskelette genel bir anormallik ile ilişkili bozukluklardır. Bireysel olarak nadir olmakla birlikte, genel doğum insidansının 1/5000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir (74). Bugün, öncelikle klinik, radyografik ve moleküler kriterler temelinde sınıflandırılan 450'den fazla iyi karakterize edilmiş iskelet displazisi vardır (75). Yarım yüzyıl önce, 1960'larda, orantısız boy kısalığı olan bireyler ya akondroplazi (kısa uzuvlu cücelik) ya da Morquio Sendromu (kısa gövdeli cücelik) olarak sınıflandırılmaktaydı. Zamanla bu iki hastalığa uymayan çok sayıda hastalığın tanımlanması, uzmanların sistematik bir yaklaşım geliştirmesine neden oldu. "Uluslararası Kemik Anayasal Hastalıkları İsimlendirmesi (Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders)" grubu, ilk yayınlandığı 1970 yılından bu yana bu bozuklukları aralıklı olarak sınıflandırmıştır (1970-1977-1983-1992-2001-2005-2009). 1970'lerde kategoriler tamamen klinik ve tanımlayıcıydı. Nosoloji ve Genetik İskelet Bozukluklarının Sınıflandırılmasına ilişkin en son 2010 yılında bir yapılan bir düzenlemede, bu grupta 2007'de 372 olan hastalık sayısının 456'ya yükseldiği belirtilmiştir (75,76). Bunlardan 316'sının, 226 farklı genin bir veya daha fazlasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Nitekim iskelet displazilerinin moleküler genetik temelini teknolojik ilerlemelere paralel olarak belirlenmeye başlanması ile birlikte konjenital malformasyonlu çocukların yaklaşık %5'inde görülen kısa boy fenotipinin nedeni saptanabilmiştir (74).

İskelet displazileri otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı resesif, X'e bağlı dominant ve Y'ye bağlı şekilde kalıtılır (75). Kalıtım şeklinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü ailelere gelecekte tekrarlama riski hakkında bilgi verir. Ebeveyn, aile boyları ve büyüme kalıpları dahil olmak üzere aile öyküsü, benzer şekilde

etkilenen kardeşlerin veya diğer aile üyelerinin bir tanı alması veya kalıtım şeklini belirlemek için etkilenen herhangi diğer bir çocuğun ebeveynlerinden de bilgi alınmalıdır. Erkeklerde ve taşıyıcı kadınlarda tekrarlayan birkaç X'e bağlı iskelet bozukluğu vardır (örn. X'e bağlı Spondiloepifizyal Tarda) (77). Uluslararası Kemik Anayasal Hastalıkları İsimlendirmesi ve OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) bu bozukluklarla ilgili bilgileri ve bunların kalıtım kalıplarına ilişkin verileri içeren kaynaklardır. İskelet displazilerinde nadiren görülen bazı kalıtım kalıpları vardır. Bunlar, ebeveynlerden birinin hafif etkilendiği ve çocuklarının daha şiddetli etkilendiği somatik mozaiklik durumudur (78) . Gonadal mozaikizm, progenitor germ hücreleri havuzunu oluşturan hücre hatlarından birinde bir mutasyon için heterozigotluk taşıyan bir ebeveyninden kaynaklanan bilinen bir dominant mutasyonun ailesel tekrarlama ile karakterizedir ve ebeveyn klinik olarak etkilenmez (79). Bu nadir görülen bir durumdur, ancak tüm dominant hastalıklar için verilecek genetik danışmanlığı etkiler. Çünkü bir yenidoğana otozomal dominant bir hastalık teşhisi konulduğundan genetik danışmanlıkta gonadal mozaikliğe dayalı olarak %1'den daha az bir tekrarlama riski gözönünde bulundurulmalıdır.

Birçok prenatal iskelet displazisi, çoğu hamile kadının konjenital anomaliler için ultrasonla taranmasıyla ikinci trimesterin sonlarında teşhis edilir (80). Erken teşhisin avantajları (kesin teşhis olsun veya olmasın) doğumdan önce hazırlık yapılmasına olanak tanır. Bu, aktif bir resüsitasyonun tartışılmasını, danışmanların uygun şekilde bir araya getirilmesini, kordon kanından moleküler tanı için uygun materyalin toplanmasını ve fetüsün doğum öncesi dönemden yenidoğan dönemine daha uyumlu geçişini içerir. Bu durum özellikle yenidoğanın ciddi ancak ölümcül olmayan bir iskelet bozukluğuna sahip olduğu tahmin ediliyorsa önemlidir.

Kemikler, programlanmış bir kemik gelişimi modeline göre gebelikte oldukça erken gelişirler: klavikülalar ve mandibula yaklaşık 8 haftada kemikleşir; 12 haftada apendiküler iskelet, ileum ve skapula; ve metakarpalar ve metatarsallar 12-16 haftada (81). İskelet displazisinin doğum öncesi görüntülenmesi her zaman radyasyon gerektirmeyen, oldukça ucuz ve kolayca saptanabilen bir görüntüleme yöntemi olan ultrason (USG) ile gerçekleştirilir. Özünde, bir fetüsün kapsamlı ve titiz bir sonografik değerlendirmesi aşağıdakilerin tümünü içerir (81):

- son adet dönemine veya ilk trimester USG bulgularına dayalı gebelik yaşı
- uzun kemiklerin uzunluğu (femur, humerus, radius, ulna, tibia, fibula ve klavikula)
- uzun kemiklerin şekli (düz, kavisli, iki taraflı veya tek taraflı)
- metafiz uçlarının görünümü (sivri uçlar, düzensizlikler)
- uzun kemiklerin ekodensitesi (iyi mineralize, zayıf mineralize)
- ayak büyüklüğü ve şekli
- eller (parmak sayısı, parmakların şekli, mineralizasyon kalıpları)
- çevreler (baş, karın, göğüs)
- göğsün yandan görünüşü
- kafatasının mineralizasyonu ve şekli
- omurga mineralizasyonu ve şekli
- skapulanın boyutu ve şekli
- ikincil epifizlerin varlığı (20 haftada kalkaneus, 28 haftada diz epifizleri)
- mandibular boyut ve şekil
- fetal profil (frontal çıkıntı, burun kemiğinin varlığı, mikrognati)
- ekstremitelerin anormal duruşu
- diğer konjenital anomaliler
- amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi
- hidrops

USG'nin iskelet displazisinin prenatal tanısında ana faydalarından biri, iskelet displazisinin potansiyel olarak fatal olup olmadığını belirlemektir. Fatal tiplerde ölüm pulmoner hipoplaziye ve yenidoğan doğduğunda yeterli ventilasyonun sağlanamamasına bağlıdır. Ölümcüllük için ABD kriterleri göğüs-karın çevresi oranı 0,6 ve femur uzunluğunun karın çevresine oranı 0,16'dan az olmasıdır.

Konjenital anomalileri değerlendirmek için genellikle 18-20. haftalarda tarama ultrasonu yapılmaktadır. Bazı iskelet displazilerinin erken özellikleri, kısa uzuv uzunluğu (femur uzunluğu [FL] veya humerus uzunluğu <5. persentil veya ortalamanın >2 SD altında ve uzun kemiklerin angulasyonu ve deformitesi gibi) bu zamanda tespit edilebilir, ancak kesin prenatal tanı konmasına genellikle zordur (82). Değerlendirmede yardımcı olabilen 3 boyutlu (3D) ultrason belirli bozuklukların özelliği olan yüz özelliklerini değerlendirmek için kullanılabilir (81) .

Kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestinal ve merkezi sinir sisteminin ayrıntılı bir değerlendirmesi iskeletsel değerlendirme ile birlikte yapılmalıdır. Bileşik bulgular spesifik bir iskelet displazisine işaret edebilir.

Birçok fetal iskelet displazisinde, deri ve deri altı tabakaları uzun kemiklerden daha hızlı büyümeye devam eder ve bu da deri ödemi ile karıştırılabilecek nispeten kalın deri kıvrımlarına neden olur. Polihidroamniyozis yaygındır ve özofagus kompresyonu (küçük bir göğüs tarafından), mikrognati, ilişkili gastrointestinal anormallikler ve azalmış yutma ile hipotoni gibi faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olabilir (82).

2.4.2. Sınıflandırma

İskelet displazileri, genellikle orantısız boy kısalığına neden olan genel iskelet hastalıklarıdır. Orantısız boy kısalığı olan bireylerin çoğunda iskelet displazileri mevcuttur. Orantılı boy kısalıklarında bu genellemenin istisnaları olmasına rağmen endokrin, beslenme veya diğer genetik veya teratojenik bozukluklar altta yatan sebeptir. Osteogenezis imperfekta (OI) ve hipofosfatazyanın bazı formları nispeten normal vücut oranlarıyla ilişkilendirilebilir (83).

Orantısız habitus, fizik muayenede hemen farkedilmeyebilir. Bu nedenle boy kısalığı olan bir hasta değerlendirilirken üst/alt segment (U/L) oranı, oturma yüksekliği, kulaç boyu gibi antropometrik ölçümler yapılmalıdır. Oturma yüksekliği, baş ve gövde uzunluğunun doğru bir ölçüsüdür, ancak kesin ölçümler için özel ekipman gerektirir. Alt segment, simfizis pubis'ten topuğun iç kısmındaki zemine kadar ölçülür. Üst segment, toplam yükseklikten alt segment ölçümü çıkarılarak ölçülür. Ayakta veya yatar pozisyonda üst ve alt segment ölçümleri alınabilir. Bu antropometrik oranlar, yenidoğanda uzuvların gövdeye kıyasla nispeten kısa olması nedeniyle yaşla birlikte değişir. Örneğin, bir yenidoğanın U/L oranı yaklaşık 1,7, 8 ile 10 yaş arasındaki bir çocuğun U/L segment oranı ~1,0 ve bir yetişkinin U/L segment oranı 0,95'tir. Orantısız boy kısalığı ile başvuran bireylerin oranları, kısa uzuvlara, kısa gövdeye veya her ikisine birden sahip olmalarına bağlı olarak değişecektir. Örneğin, kısa uzuvları ve nispeten normal gövdesi olan bir bireyde U/L segment oranı artar ve uzuvları nispeten normal ancak gövdesi kısa olan bir bireyde

U/L segment oranı azalır. Orantısızlık olup olmadığını belirlemenin başka bir yolu, ortalama orantılı bir bireyde toplam boy ortalamasına göre kulaç boyu ölçümlerine dayanmaktadır.

Uzuvların durumuna göre öncelikle hangi segmentin tutulduğu belirlenmelidir: üst segment (rizomelik: humerus ve femur), orta segment (mezomelik: radius, ulna, tibia ve fibula) ve distal segment (akromelik: eller ve ayaklar). Bu yaklaşım ayırıcı tanıyı daraltabilir. İskelet bozukluklarında çok sayıda baş ve yüz dismorfik bulgular da eşlik edebilir. Etkilenen bireyler sıklıkla orantısız olarak artmış baş çevresine sahiptir. Frontal çıkıntıda artış ve düzleşmiş burun köprüsü, en yaygın iskelet displazisi olan akondroplazinin karakteristik dismorfik bulgularındandır. Yarık damak ve mikrognati, tip II ve XI kollajen anormalliklerinde ve kondrodisplazide sıklıkla görülür (84).

2.4.2.1. Kondrodisplaziler

Kalıtsal kondrodisplazilerin ortak özellikleri kemiklerin ve eklemlerin anormal gelişimi ile seyreden ve sıklıkla kısa boy ile ilişkili olan çok heterojen bir sendromlar grubudur.

2.4.2.2. FGF3 İlişkili Hastalıklar

Kemik büyüme adımları için birçok temel genetik mekanizma tanımlanmıştır. Kemik oluşumu basamaklarından her birinin bozukluğu, karakteristik iskelet displazilerine neden olur. Örneğin, polidaktili ve bölünmüş el dwarfizm; epifizdeki kondrositlerin anormal farklılaşması ve çoğalmasından ve osteoporoz ve osteopetrozis; kemiğin yeniden şekillenmesindeki anormallikten kaynaklanır. Birçok fonksiyonel gen, iskelet ve knockout farelerin genetik bozuklukları yoluyla tanımlanmıştır. İskelet displazisinde sorumlu genler, klinik özellikler, moleküler patoloji ve embriyoloji temel alınarak sınıflandırılmıştır. En sık görülen genetik iskelet displazisi, Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3 (*FGFR3*; OMIM *134934) genindeki nokta mutasyonlarının neden olduğu akondroplazidir (ACH) (OMIM; #100800) (85). Bu genden kaynaklı diğer iskelet displazileri ise Hipokondroplazi (HCH) (OMIM; #146000), Tanatoforik Displazi Tip I (TDI) (OMIM; #187600) ve Tip II (TDII) (OMIM; # 187601) ve Gelişimsel Gecikme ve

Akantozis Nigrikans ile Birlikte Şiddetli Akondroplazi (SADDAN) (OMIM *134934.0015) dir (86–88). FGFR3 ile ilişkili iskelet displazilerinin fenotipleri, ACH'ninkine benzer, ancak şiddeti oldukça farklıdır. Ayrıca *FGFR3* geninin mutasyonlarının kraniyofasiyal displaziden ve multipl miyelomdan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Literatürde tüm mutant *FGFR3*'lerin yapısal olarak proteinde fonksiyon kazanan değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. FGFR3'ün aşırı fosforilasyonu, proliferasyonunu sonlandırmak için epifizin kondrositleri içinde hücre içi sinyalleşmeyi tetikler ve böylece kemikleşme durur (89).

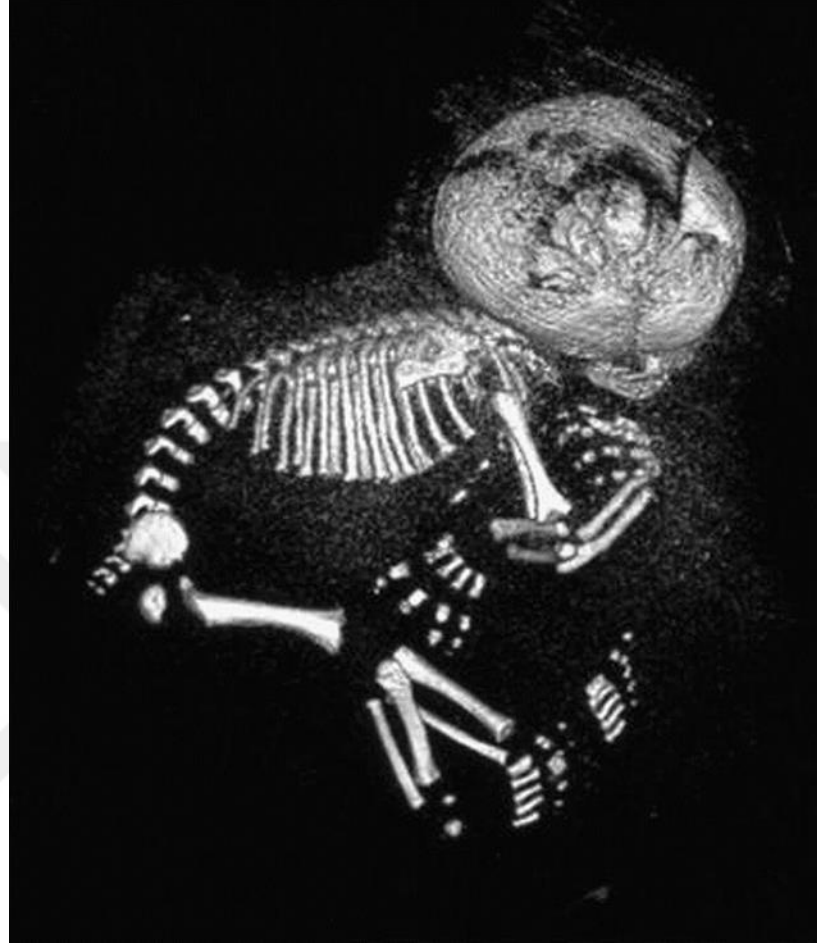
2.4.2.2.1. Akondroplazi

Akondroplazi, ölümcül olmayan iskelet displazilerinin en yaygın olanıdır (yaklaşık 1/20.000 sıklık). Bu hastaların çoğu normal zekaya, normal bir yaşam süresine sahiptir. Hastalık üreme kapasitesini etkilememektedir. Akondroplazide ortalama boy erkekler için 130 cm ve kadınlar için 125 cm olup, boy gelişimi, baş çevresi ve ağırlık gelişimini izlemek için bu hastalara özel büyüme çizelgeleri geliştirilmiştir (90).

Klinik özelliklerden en belirgin olanı orantısız boy kısalığıdır. Hastalarda uzun ve dar bir gövde ve uzuvlarda rizomelik kısalık mevcuttur. Diğer özellikler ise frontal çıkıntıda artış ile seyreden relatif makrosefali ve malar hipoplazidir. Akondroplazi hastaları, yatay asetabular çatılı ve sakroiliak çentiğın daralması ile seyrede küçük kare iliak kanatlara sahiptir. Lomber lordozla birlikte artan pelvik eğim olağandır. Vertebral korpuslar arasındaki interpediküler mesafe, vertebral cismin kaudal kısmında olması gerektiği gibi genişlemez, bu da lomber kanalın daralmasına ve spinal kök sıkışmasına yol açar. Eller kısadır ve üç uçlu (trident) bir görünüm sergileyen geniş parmaklar mevcuttur (91).

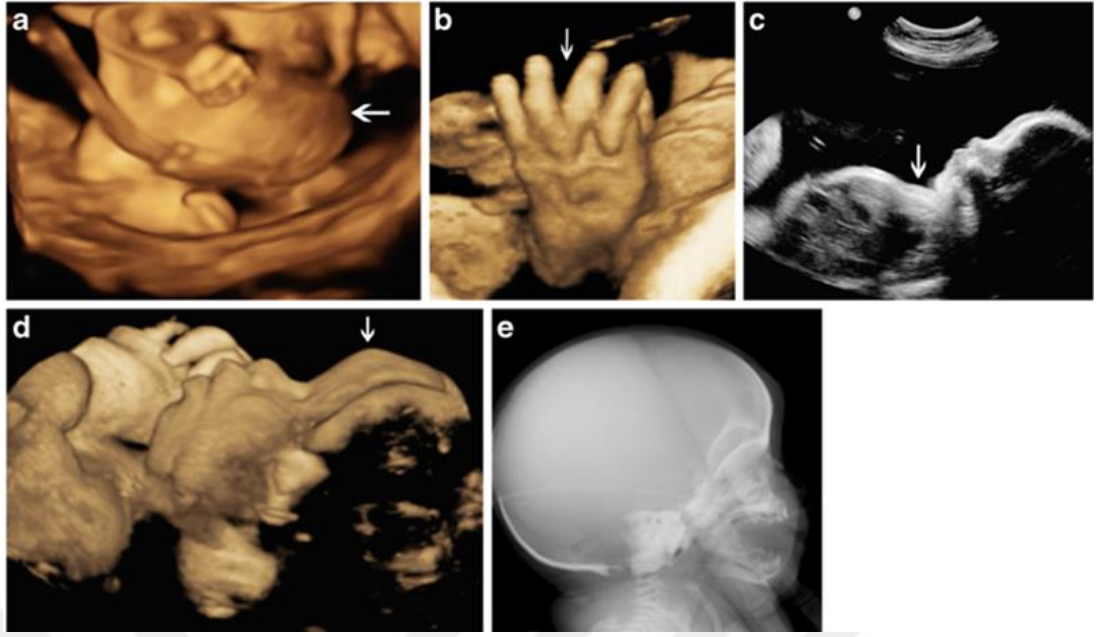
Hamilelik sırasında, üçüncü trimesterde uzuvların kısalması (<3. persentil), biparietal çap artışı (>95. persentil) ve basık burun köprüsü gibi anormal ultrason bulguları nedeniyle akondroplazi tanısından şüphelenilebilir (92). Akondroplazinin antenatal radyografik özellikleri, geniş metafizleri olan kısaltılmış uzun kemikler, proksimal femurda ince ve radyolüsent alan ve yatay asetabular çatıdır. Bu özellikler intrauterin röntgen ışınları ile her zaman saptanmadığından, üç boyutlu bilgisayarlı tomografi taraması, 30. gebelik haftasından sonra, proksimal ekstremitelerde sivrileşen

femur (Şekil 2.2) ve oval radyolüsent alanlı yuvarlak ve kare iliak yapı görülebilir (90).



Şekil 2.2. Akondroplazili bir fetüsün üç boyutlu bilgisayarlı tomografi taraması. Üst femoral metafizin sivriliği ve yüksek intervertebral mesafeye sahip platispondili gösterilmiştir (90).

Ayrıca yapılan çalışmalarda polihidroamniyozisin bu hastalık grubunda oldukça prediktif bir belirteç olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 20 tane akondroplazi hastasının 9 tanesinde prenatal dönemde (%45) polihidroamniyozis saptanmıştır (91). Başka bir çalışmada homozigot akondroplazi vakalarında %50 oranında polihidroamniyozis bildirilmiştir (95). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Akondroplazili fetüslerin intrauterin USG belirtileri a-19 haftada homozigot akondroplazili bir fetüs. Üç boyutlu US görüntüsünde şiddetli uzun kemik kısalığı, çıkıntılı karın (ok ile gösterilen) ve küçük göğüs kafesi görülmektedir. B-Fetal elin üç boyutlu görüntüsü, akondroplazi için tipik olan "trident" konfigürasyonu gösterir. Uzunlukları benzer olan aynı olan üçüncü ve dördüncü parmaklar (ok ile gösterilen) arasında abartılı bir ayırım c-Fetüsün sagittal gri, ölçekli görüntüsü, polihidropamniyozis, frontal bossing, basık burun köprüsü ve torasik hipoplazi (ok ile gösterilen) dahil olmak üzere homozigot akondroplazinin birçok özelliğini göstermektedir. d-Fetal başın parasagittal 3-D görüntüsü, frontal bossing (ok ile gösterilen) daha iyi gösterilmektedir. e-Doğum sonrası postnatal 7. Günde lateral kafatası radyografisi, makrosefali, basık burun köprüsü ve frontal bossing dikkat çekmektedir.

2.4.2.2.2. Hipokondraplazi

Hipokondroplazi (HCH), genellikle akondroplaziye (ACH) benzer ancak daha hafif bir fenotip sergileyen, kısa ekstremiteler, kısa boy ve lomber lordoz ile karakterize otozomal dominant bir iskelet displazisidir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki mutasyonlar, HCH hastalarının önemli bir kısmında mevcuttur. HCH'nin doğum öncesi tanıları çok nadirdir ve bu hastalarda fenotip/genotip korelasyonu zayıftır. Yapılan bir çalışmada 23. gebelik haftasından sonraki ultrason değerlendirmesinde femurun gelişme hızının azaldığını (femur uzunluğu <5. percentile), biparietal çap, karın çevresi ve ayak uzunluğunun normal sınırlar içinde olduğunu gösterilmiştir. Femur uzunluğu/ayak ve femur uzunluğu/karın çevresi oranları sırasıyla <0.87 ve <0.18 olarak saptanmıştır.

Ultrason ve moleküler genetik yaklaşımın kombinasyonu ile intrauterin HCH'nin doğru teşhisini koymak ve ardından uygun genetik danışmanlık ile sonrasında perinatal yönetim için yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (92).

HCH, ACH ile birçok klinik ve radyografik özelliklerini (daha hafif derecede) paylaşan bir iskelet displazisidir. En sık görülen fiziksel ve radyolojik özellikler; boy kısalığı, belirgin rizomelik kısalık, tibia eğriliği, abartılı lordoz, makrosefali, metafizyal genişleme, pediküllerin kısalması, lomber interpedikülat mesafenin daralması ve kısalmış femur boyunlarıdır (97). Bu özelliklerin klinik değişkenliği ve hastalığa özgü herhangi bir semptomun olmaması, spesifik tanıyı zorlaştırmaktadır. HCH, otozomal dominant kalıtılır, ancak bildirilen vakaların çoğu de novo'dur. Hastalığın belli belirsiz semptomlarının çoğu bebeklik ve erken çocukluk döneminde kendini belli etmez ve bu da klinik tanıyı sıklıkla zorlaştırır. *FGFR3* genindeki mutasyonlarla ilişkili iskelet displazilerinin fenotipik spektrumu göz önüne alındığında, HCH fenotipinin bu spektrumun hafif ucunun normal boy ile, daha şiddetli ucunun ise ACH ile örtüştüğü varsayılmaktadır(96) .

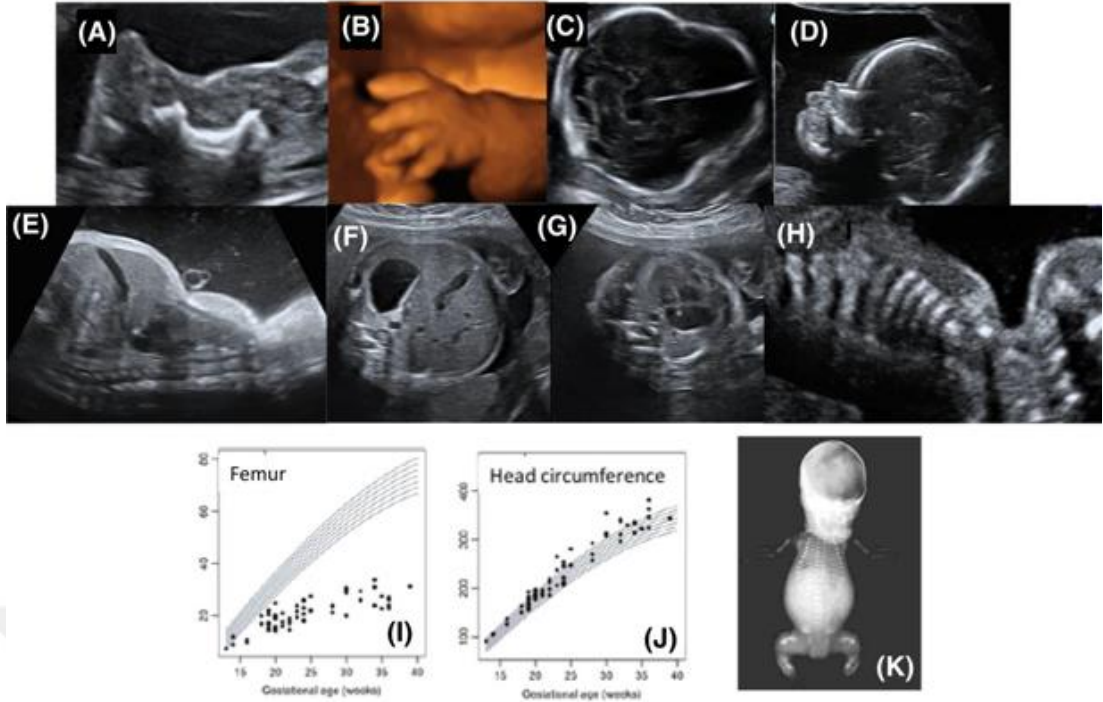
2.4.2.2.3. Tanatoforik Displazi

Tanatoforik displazi (TD), 100.000 doğumda 2–3 insidansı ile en yaygın letal dominant iskelet displazisidir. 4p16.3.2'de bulunan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. TD'ye neden olduğu bilinen birkaç mutasyon mevcuttur, en yaygınları Arg248Cys, Tyr373Cys ve Lys650Glu'dur (98). TD hem moleküler tanıya hem de klinik özelliklere dayalı olarak alt tip I ve II'ye ayrılır, ancak iki grup arasında önemli ölçüde örtüşen bulgular vardır. Lys650Glu mutasyonu olan vakalar, düz femur ve kraniyosinostoz ile ağırlıklı olarak daha hafif radyolojik ve histolojik özelliklere sahiptir ve Tip II olarak sınıflandırılmıştır. Tip I'de, femur kavisli olma eğilimindedir ve kraniyosinostoz daha seyrek görülür ve sıklıkla Arg248Cys veya Tyr373Cys varyantlarında kaynaklanır. Prenatal USG'da tanı genellikle ikinci trimesterde, rutin anomali taraması sırasında fetüsün kısa uzun kemikler, küçük bir göğüs kafesi, makrosefali, frontal bossing, kısa parmaklar, yonca yaprağı kafatasına veya telefon ahizesi şeklinde femur görüntüleri ile tespit edilir. Ancak birinci trimester ultrason kontrollerinin artmasıyla bu özellikler gebelikte giderek daha erken saptanmaktadır (99). Ultrason bulgularına

dayalı TD'nin prenatal tanısının doğruluğunun %40 ile %88 arasında değiştiği bildirilmiştir (80) (Şekil 2.4.).

TD'nin prenatal dönemde teşhisinde, değerlendirme ve yönetimi için bir maternal-fetal tıp uzmanına sevk edilmesi önerilmektedir. Potansiyel gebelik komplikasyonları arasında prematürite, polihidroamniyozis, malprezentasyon ve hidrosefaliden kaynaklanan makrosefali veya baş-pelvik orantısızlık yer alır. Maternal komplikasyonları önlemek için sezaryen doğum önerilir.

Femur uzunluğunun karın çevresine oranı, lethal iskelet displazilerinde güvenilir bir göstergesidir. 0.16'dan az olan femur uzunluğunun karın çevresine oranı, vakaların %92-96'sında ölümcül bir iskelet displazisinin işaretidir. Nelson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kısmen artan amniyotik sıvı hacminin, pulmoner hipoplazi üzerindeki kompresif etkileri nedeniyle polihidroamniyozis ile femur uzunluğunun karın çevresine oranı kullanarak letaliteyi tahmin etme oranının %100'e varan değerde olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada doğum öncesi USG ile belirlenen şüpheli iskelet displazisi olan 45 gebe retrospektif olarak incelenmiş ve ölümcül iskelet displazisi olanlarda polihidroamniyozis olasılığının ölümcül olmayan displazisi olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (%83'e karşı %27). Ayrıca bu çalışmada ölümcül displazisi olanlarda, ölümcül olmayan displazisi olanlara göre (%91'e karşı %11) önemli ölçüde daha düşük femur uzunluğu/karın çevresi oranı da belirtilmiştir. Bu çalışmadaki hem femur uzunluğu/karın çevresi oranı 0.16'dan az hem de polihidroamniyozisi olan yedi fetüsün hepsinde (%100) ölümcül iskelet displazisi bildirilmiştir (100).



Şekil 2.4. Tanatotrofik Displazili fetüslerin intrauterin radyolojik görüntüleri (A) Tanatoforik displazideki ultrasonografik bulguları (I) burada 2 boyutlu olarak görülen klasik "telefon ahizesi" şeklinde femur kemiğini gösterilmektedir. (J) Thanatotrofik displazili fetüslerden oluşan bir kohorttan toplanan femur uzunluğu çizelgesinde gösterildiği gibi, gebelik boyunca uzun kemiklerde çok az büyüme vardır; bu çizelgeler ayrıca görece makrosefaliyi de gösterir. (E) Tipik "şampanya mantarı" görünümünü gösteren sagittal görünümde Thanatotrofik displazi'de göğüs kafesi küçülmüştür ve bu görüntüde görülen aşırı amniyotik sıvı dikkat çekicidir. Küçük göğüs kafesi, (G) göğüs ve (F) karın çevreleri arasındaki karşılaştırmayı gösteren aksiyel görünümde doğrulanır. (H) Sagittal görünümde kısa kostalar görülebilir. Hemen her zaman (D) ile işaretlenmiş frontal bossing mevcuttur ve genellikle bu resimde ve (E)'de de görülebilen polihidroamniyoz vardır. (C) Tip II Thanatotrofik Displazi'de kraniosinostoz yaygın bir bulgudur. (B) Kısa kalın parmaklar veya "trident" el, 3D görüntüde görülen yaygın bir özelliktir. (K) Bu özellikler radyografide de gösterilmiştir.

2.4.2.2.4. Desbuquois Displazi

Desbuquois displazisi (DBQD), çoklu dislokasyon grubuna ait, şiddetli otozomal resesif bir mikromelik kondrodisplazi şeklindedir. DBQD'nun klinik spektrumu, fetal veya neonatal ölümden ciddi boy kısalığına (ortalama yetişkin boyu: -8,5 SD) ve çocuklukta ve yetişkinlikte ciddi ortopedik komplikasyonlara kadar değişir. İlaveten DBQD'li bireylerde genellikle hafif ila orta derecede mental retardasyon görülür (101). İkinci parmağın proksimal falanksının aksesuar ossifikasyonu gibi karpal ve falangeal anormalliklerin varlığına (tip 1, DBQD1,

OMIM 251450) veya yokluğuna (tip 2, DBQD2, OMIM 615777) göre iki tip DBQD tanımlanmıştır. DBQD1 ve DBQD2, sırasıyla *CANT1* (OMIM 613165) ve *XYLT1* (OMIM 608124) genlerindeki resesif mutasyonlardan kaynaklanır (102).

DBQD'den etkilenen fetüslerde artmış ense saydamlığı ve ciddi büyüme geriliği gibi çoklu erken USG anormallikleri olmasına rağmen, bu durumun doğru bir erken teşhisine yardımcı olacak hiçbir spesifik işaret mevcut değildir. Örneğin, artmış ense saydamlığı veya kısa uzuvlar spesifik değildir ve osteogenezis imperfekta veya tanatoforik displazi gibi diğer osteokondrodisplazilerde de gözlemlenebilir (103).

2.4.2.2.5. Hipofosfatazya

Hipofosfatazya (HPP), dokuya spesifik olmayan alkalın fosfataz (TNSAP) enziminin işlev kaybının neden olduğu, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Etkilenen bireyler arasında klinik görünüm ve hastalığın şiddetinde büyük bir heterojenlik vardır. Şiddetli formlarında kötü prognoz taşıyan bu hastalık için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır (104).

TNSAP enzimini kodlayan alkalın fosfataz-karaciğer (*ALPL*) geni 1. kromozomda lokalizedir. HPP, otozomal dominant (AD) veya otozomal resesif (AR) olarak kalıtılabilir. Perinatal HPP'li (AR) bir çocuğu olan bir çiftin başka bir hamileliği etkileme olasılığı %25'tir. Dominant formun penetrasyonu ise %100 değildir ve bu nedenle dominant mutasyonun tüm taşıyıcıları hastalığı geliştirmeyecektir. Aynı aile içinde hastalığın değişken ifadesi de vardır (105).

Hipofosfatazya, düşük serum ve kemik alkalın fosfataz aktivitesi varlığında kemik ve/veya dişlerin kusurlu mineralizasyonu ile karakterizedir. Klinik özellikler, ağır formunda mineralize kemik olmadan ölü doğumdan, hafif formunda yetişkinlikte ilerleyen dönemlerinde alt ekstremitelerin patolojik kırıklarına kadar değişir. Hastalık spektrumunda bir süreklilik olmasına rağmen, genellikle tanı anındaki yaşa ve özelliklerin ciddiyetine bağlı olarak altı klinik formu tanımlanır:

- Solunum yetmezliği ve hiperkalsemi ile karakterize perinatal (şiddetli) hipofosfatazya
- Yavaş ilerleyen ve daha hafif formlardan birine dönüşen doğum öncesi iskelet belirtileri olan perinatal (benign) hipofosfatazya
- Serum alkalın fosfataz aktivitesinde yükselme olmaksızın doğum ile altı aylık raşitizm arasında başlayan infantil hipofosfatazya
- Açıklanamayan kırıklar ile yaşa göre düşük kemik mineral yoğunluğundan raşitizme ve sağlam kökleri olan süt dişlerinin erken kaybına kadar değişen çocukluk (juvenil) hipofosfatazya.
- Odontohipofosfatazi, süt dişlerinin erken pul pul dökülmesi ve/veya iskeletsel belirtiler olmaksızın şiddetli diş çürükleri ile karakterizedir.
- Orta yaştaki alt ekstremitelerde stres kırıkları ve yalancı kırıklar ile karakterize yetişkin hipofosfatazya.

HPP'nin intrauterin dönemde iskelet anormalliklerini açıkça tanımlamak için yüksek çözünürlüklü USG daha efektif olacaktır. İki veya üç boyutlu (2D veya 3D) USG, 12. gebelik haftasına kadar iskeleti görselleştirmek için kullanılabilir (106). Literatürde prenatal dönem başlangıçlı HPP olgularında intrauterin dönemde polihidroamniyozis bildirilmiştir (107, 108).

2.4.2.3. Osteogenezis İmpperfekta

Osteogenezis imperfekta (OI) veya kırılğan kemik hastalığı esas olarak tip 1 kollajen üretiminde yer alan genlerdeki mutasyonların neden olduğu heterojen bir hastalıktır. Şiddetli OI perinatal olarak ölümcül iken, hafif OI bazen yetişkinliğe kadar görülmeyebilir. Şiddetli veya ölümcül OI genellikle antenatal USG kullanılarak teşhis edilebilir ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ve genetik testlerle doğrulanabilir.

OI, kemik kırılğanlığı ve kırıklarla karakterize kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır; diğer klinik özellikler arasında mavi sklera, erişkin başlangıçlı işitme kaybı ve eklem gevşekliğı bulunur. Şiddeti, perinatal dönemde ölümcülden ara ara gelişen kemik kırığa kadar değişebilir. Kalıtımı genellikle otozomal dominanttır ancak yeni mutasyonlar yaygındır ve resesif kalıtım da bildirilmiştir. Çoğu durumda

(yaklaşık %90), kemiğin ana proteini olan tip I kollajen zincirlerini kodlayan iki genden (*COL1A1* ve *COL1A2*) birindeki mutasyon fenotipten sorumludur (109). Daha az sıklıkla, henüz tanımlanmış genler sorumludur (110). OI tanısı alt tipine göre farklı zamanlarda konulabilir: fetal gelişim sırasında, doğumda, çocuklukta veya daha az sıklıkla yetişkinlerde. Tanıdan şüphelenilen zamandan bağımsız olarak, değerlendirmenin ilk basamağı ayrıntılı bir tıbbi öykü, aile öyküsü, fizik muayene, uygun radyografiler ve rutin laboratuvar testleridir. Bunlar tanıyı sağlamamakla birlikte kesin tanı genetik testler ile konur.

Birkaç vaka serisi, <0.16'lık bir FL-AC oranının ölümcül iskelet displazisinin güvenilir bir belirteci olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada 18 şüpheli iskelet displazisi vakası incelenmiş olup ve FL-AC oranının <0.16 olduğu dokuz OI vakasının hepsinin letal olduğu ve oranın >0.16 olduğu vakaların letal olmadığı saptanmıştır (111). Ayrıca, FL-AC oranının, teşhis edilmemiş iskelet displazisi vakalarında ölümcüllüğü öngörebileceğini de göstermiştir. Özellikle, vaka serilerinde >0.16 orana sahip hiçbir fetüste lethal displazi saptanmamıştır (112). Ayrıca, letal iskelet displazisi olan fetüslerin, letal olmayan iskelet displazisi olanlardan daha fazla polihidroamniyozis bulunmuştur [40]. FL-AC oranı <0.16 ve polihidroamniyozis kombinasyonunun letaliteyi ayırt etmek için klinik olarak ilgili göstergeler olabileceği ve bu cut-off değerinin duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerlerinin %55, %100 ve negatif prediktif değerlerinin %100 ve %84 olduğu belirtilmiştir (113).

2.4.2.4.Hücre Dışı Protein Hatalarına Bağlı Gelişenler

2.4.2.4.1. Tip I, II, IX, X, XI Kollajenler, COMP, Aggrecan Ve Perlecan

Tip II kollajen esas olarak kıkırdakta, nükleus pulposusunda ve gözün vitreusunda bulunduğundan, önemli epifiz, omurga ve göz anormallikleri olan iskelet dizplazileri tip II kollajendeki mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Tip II kollajen defektleri, perinatal olarak letal durumlardan sadece hafif artropati olanlara kadar geniş bir hastalık yelpazesinde tanımlanmıştır: akondrojenesis II, hipokondrojenesis, spondiloepifizyal displazi konjenital, spondilyoepimetafizyal displazi—Strudwick tipi, Kniest displazi, Stickler sendromu, spondiloperiferel displazi, Czech displazisi—metatarsal tip ve “erken gelişmiş” ailesel artropati. Bu

bozukluklar, tip II kollajenopatiler olarak adlandırılır ve bunların tümü, *COL2A1* genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır (76).

Üçlü sarmallı bir glisin kalıntısı ile sonuçlanan mutasyonlar, en yaygın mutasyon türü olarak görünmektedir (114). Mutasyonun yeri ile hastalık fenotipi arasında korelasyon vardır. Spondiloepifizyal displazide, glisin ikameleri molekül boyunca dağılır; bununla birlikte, Kniest displazisinde mutasyonlar molekülün daha amino-terminal ucundadır. Stickler Sendromu genetik olarak heterojendir ve *COL2A1* ve *COL11A1*'deki mutasyonlardan ve *COL11A2*'deki mutasyonlardan kaynaklanan oküler olmayan formlardan kaynaklanır. *COL11A1* mutasyonları olan hastalar, *COL2A1* mutasyonları olan hastalara göre daha şiddetli bir göz fenotipine ve işitme kaybına sahip olma eğilimindedir (115).

Spondilometafizyal displazi, Schmid tip, *COL10A1*'deki (tip X kollajen) heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Bu iskelet displazisi, çocukluk döneminde hafif-orta boy kısalığı, yürümede bozukluk ve bacak ağrısı ile ilişkilidir. Radyografik anormallikler, erken çocukluk döneminde metafiz düzensizlikleri, hafif spinal değişiklikler ve genişlemiş femur başı epifizini içerir (116).

Kıkırdakta en bol bulunan proteoglikan olan Agregan iki hastalığa neden olmaktadır; null varyantların heterozigotluk durumu Spondiloepifizyal displazi-Kimberly tipine yol açmaktadır. Bu hafif orantılı boy kısalığı, dismorfik bulgu olmaksızın erken başlangıçlı artropati olarak bildirilmiştir. Ayrıca otozomal resesif formları orta yüz hipoplazisi ve nispi prognatizm dahil olmak üzere dismorfik bulgular içeren ayrı bir hastalık grubu da tanımlanmıştır. Radyolojik bulgular arasında vertebral yarıklar, metafizyal genişleme, epifizyal düzensizlikler, brakidaktili ve aksesuar karpal kemikleri bildirilmiştir. Bu resesif form iskelet bozukluğu, SEMD Aggrecan tipi, molekülün G3 alanındaki C-tipi lektin birimindeki yanlış anlamlı mutasyon, asp2267-asn (D2267N) için homozigotluğun sonucudur (117).

COMP genindeki heterozigot mutasyonlar, hem psödoakondroplazi hem de multiple epifizyal displaziye (MED) neden olmaktadır. *COMP*, trombospondin protein ailesinin bir üyesidir ve hem epidermal büyüme faktörü hem de kalsiyum

bağlama, kalmodulin birleşenlerinden oluşur. Hem psödoakondroplazide hem de MED'e neden olan mutasyonlar, kalmodulin benzeri domainde meydana gelir. Hemen hemen psödoakondroplazi vakalarında bir *COMP* mutasyonu bulunurken, MED'de 5'ten fazla başka gende (*COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* ve *DTDST*) mutasyonlar görülebilebilir. MED hastalarının yaklaşık %50'sinin henüz tanımlanamayan gen(ler)deki mutasyonlar nedeniyle bu hastalığı taşıdıkları düşünülmektedir (118).

2.4.2.5. Hücre İçi Protein Hatalarına Bağlı Gelişenler

Hücre içi yapısal proteinler tüm hücrelerde eksprese edilir, bu nedenle Filmain A, Filamin B ve Tübüline özgü Şaperon E'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar esas olarak iskelet ve bağ dokusu bozukluklarına neden olmaktadır (119). Filaminler, hücre iskeleti proteinleridir ve hücre iskeletine katılma, hücre sinyal iletimi ve küçük çözünen maddelerin taşınmasını kolaylaştırma, hücre içi ve hücre dışı ortam arasında iletişimi sağlama ve hücre bölünmesine ve hareketliliğine katılmada görev alırlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, eklem dislokasyonları ve kemik oluşumunun yokluğunu içeren iskelet üzerinde önemli etkilere neden olurlar. Bu mutasyonların hastalığa neden olduğu mekanizma hala net değildir. Bileşik heterozigotluk veya anlamsız mutasyonlar için homozigotluk nedeniyle Filamin B'nin yokluğu Spondilokarpotarsal Sendromu'na neden olmaktadır (120) . Bu bozukluk ilerleyici spinal füzyonlar ve karpal/tarsal füzyonların yanı sıra diğer nadir malformasyonlarla birlikte eklem gevşekliği ile karakterizedir (114). *Filamin B* mutasyonları Boomerang Displazisi, Atelosteogenesis I/Atelosteogenesis III ve Larsen Sendromuna neden olur (121).

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2014 – 2021 yılları arasında başvuran hastalardan prenatal dönemde “polihidromaniyozis” saptanan hastalar retrospektif olarak seçildi. Söz konusu hastalardan moleküler ve/veya sitogenetik analiz sonucunda hastalığın etiyolojisi genetik olarak belirlenmiş 17 hasta çalışmaya dahil edildi. İlaveten polikliniğimize polihidroamniyozis endikasyonu ile başvuruda bulunan ve genetik analiz yapılmamış 8 hastaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim 21.TUS.005 numaralı projesi kapsamında WES analizi yapıldı.

Oluşturulan hasta grubunun Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı poliklinik arşivinden demografik bilgilerine ulaşıldı. Aynı zamanda hastalara ait natal ve postnatal dönem için sorgulacak parametrelere ilişkin bilgiler, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri ile etiyolojiye yönelik veriler toplandı. Hastaların Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniği tarafından yapılan ilk değerlendirmesinde çizilen soyağacı her hasta için incelendi. Uygun kalıtım kalıbı belirlenip genetik analiz sonucu elde edilen verilerle uyumluluğuna dikkat edildi. Ayrıca hastane veri sisteminden hastaların ilgili bölümlerce takibi sırasından yapılan laboratuvar ve radyolojik verilerine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastaların şikayeti, anamnez bilgileri, pedigrî analizi, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları doğrultusunda istenen genetik analiz sonucunun genetik veri tabanlarından yararlanarak güncel sınıflaması ile uyumluluğu araştırıldı.

3.2. Örneklerin Toplanması

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve intrauterin dönemde polihidroamniyozis saptanan fakat genetik analiz yapılmamış 8 hasta için bu analiz planlanmıştır.

Hastalardan Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatılarak onayları alınmıştır. 2 adet EDTA'lı tüplere 2'şer ml periferik kan örneği alınarak DNA izolasyonu yapılncaya kadar +4C'de saklanmıştır.

3.3. Periferik Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu

Hastalara ait periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu MN NucleoSpin® Blood Kit (Macherey-Nagel GmbH & Co.) kullanılarak ve aşağıdaki protokol uygulanarak yapıldı.

- 1) 200 μ l kan örneğini 1.5 ml ependorfa alındı ve üzerine 25 μ l Proteinaz K eklendi.
- 2) Karışımın üzerine 200 μ l B3 buffer eklendikten sonra 10-20 saniye vortekslendi.
- 3) Örnek 70°C'de 15 dakika inkübe edildi.
- 4) İnkübasyon sonrasında DNA bağlanma aşaması için 210 μ l %100 etanol eklendi.
- 5) NucleoSpin® Blood Column toplama tüpüne yerleştirilir ve örnek kolona yüklendi.
- 6) 11.000 g'de 1 dakika santrifüj sonrasında toplama tüpündeki sıvı boşaltıldı.
- 7) İlk yıkama için kolona 500 μ l BW buffer yüklenir. Örnekler 11.000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 8) Toplama tüpündeki sıvı boşaltıldı ve ikinci yıkama için 600 μ l B5 buffer eklendi.
- 9) Toplama tüpü boşaltıldı ve kalan etanolden kurtulmak ve membranı kurutmak için 11.000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 10) Elüsyon için kolon yeni bir 1.5 ml ependorfa alındı ve 50 μ l önceden ısıtılmış (70 °C) BE buffer kolona eklenir ve 11.000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 11) İzolasyon sonrası elde edilen her örnek için DNA miktar ve saflık tayini spektrofotometre (Nanodrop ND--1000) kullanılarak ölçüldü.
- 12) Elde edilen DNA örnekleri etiketlenerek analize kadar -20 °C'de saklandı.

3.4. WES Yöntemi

Bu çalışmada hastalara ait DNA örneklerinde mutasyon tarama işlemi için MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılarak WES yöntemi uygulandı. Hastalara ait periferik kan örneklerinden DNA izolasyonunu takiben, WES yöntemine özgü olarak tasarlanan primerler ile PCR işlemi yapıldı.

MiSeq iş akışı yazılımının ve üreticinin önerdiği, otomatize yığın (cluster) oluşturulma, dizileme ve analiz ve aşamalarından oluşmaktadır. MiSeq Reporter analiz yazılımı ile elde edilen diziler, veritabanlarına kayıtlı referans diziler ile karşılaştırıldı. Program referans diziden farklı olan noktaları işaretlemekte, bu dizi farklılıkları raporlandırma sırasında hastalık nedeni olan ve olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmektedir.

3.4.1. Biyoinformatik Analiz

Tespit edilen varyantların analizinde, in siliko analizler, veri tabanı araştırmaları ve literatür değerlendirmeleri yapıldı. Bunun için Varsome, Polyphen2, HGMD-Public, PubMed, Google arama, Clinvar, EXAC ve 1,000 Genom çalışmalarından yararlanıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalama karşılaştırılırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalamasını karşılaştırırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi, parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanıldı.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, T.C. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.04.2021 tarih ve 2021/4-242 karar numarası ile onaylanmıştır.

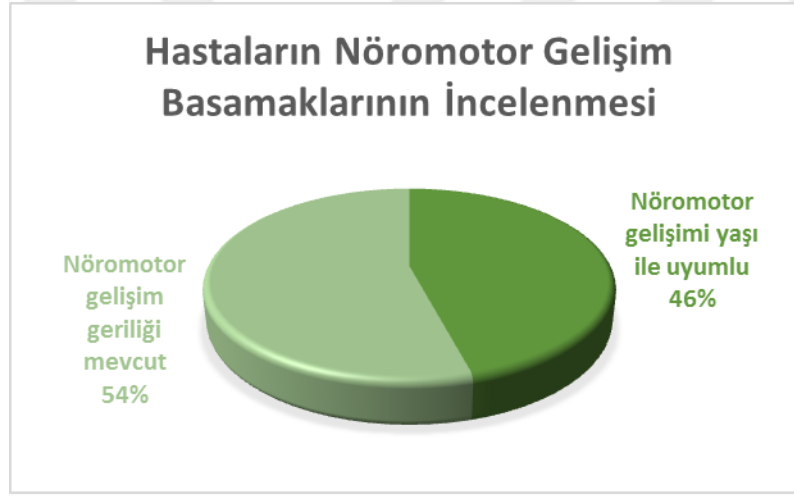
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 25 hasta seçilmiş olup, bunların 12 tanesi erkek 13 tanesi ise kızdı. İlk olarak hastaların eski anamnez bilgilerinden polihidroamniyozis dışındaki ek prenatal bulguları, natal ve postnatal bilgileri araştırıldı. Hastaların 13 tanesinde polihidroamniyozis dışında ek prenatal bulgu saptanmazken 12 tanesinde başka bulgular söz konusu idi. Bu 12 hastada gözlenen en sık ek prenatal bulgu makrosefali (H18, H20, H24) ve iskelet anomalisi/uzun kemiklerde kısalık (H8, H13, H16) olarak saptandı. Görülen diğer sık bulgular sırasıyla; fetal hipokinezi/akinezi (H4 ve H14), artmış ense kalınlığı (H7 ve H17), akciğer hipoplazisi (H17 ve H23), koroid pleksus kisti (H11), annede preklamsi (H4), pes equinovarus deformitesi (H20) ve kalpre hiperekojen odaklı (H10). Hastaların doğum zamanı prematür ve miad olarak ayrılmış olup 37. gebelik haftasından önce doğanlar prematür, 37. - 42. haftalar arasında doğanlar miad (matür) olarak kabul edildi. Hastalardan 18 tanesi miadında, 7 tanesinde ise prematür doğumdu. Doğum bilgileri incelendiğinde 18 tanesinde sezaryan doğum (Caesarean section - C/S), 7 tanesinde normal vajinal doğum ile doğdukları bilgisi elde edildi. Sezaryan doğumların içerisinde ise en sık sebep geçirilmiş sezaryan doğum öyküsü olmasıydı (%33,3). Sonraki en sık nedenler ise NST’de (Non Stress Test) deselerasyon saptanmasından gelişen endikasyonlar (%27,7), erken membran rüptürü (EMR) (%11,1), şiddetli polihidroamniyozis (%11,1), makrosefali (%5,5), annede intrakranyal yer kaplayan lezyon (%5,5) ve annede anksiyete (%5,5) olarak saptandı. Prematür doğum zamanına sahip hastaların 6 tanesinde C/S doğum varken 1 tanesi vajinal doğum ile doğmuştur. Hastaların natal bilgilerinden doğum kiloları değerlendirildiğinde en düşük 1570 gram (gr.) en yüksek 4250 gr. görüldü. Doğum zamanı miad olan 18 hastanın ortalama kilosu 3283 gr. olarak belirlendiler. Prematür doğum zamanı olanların ise ortalama doğum kiloları ise 2067 gr. olarak bulundu. Genel doğum iyilik halini değerlendirmede APGAR (Appearance – cilt rengi; Pulse – kalp atım sayısı; Grimace response – refleksler ; Activity – kas tonusu; Respiration – nefes sayısı ve nefes almada zorluk) kullanılan en basit ve etkili bir puanlama sistemidir. Hastaların 5. dakika APGAR skoru değerlendirmelerinde 7-10 puan arasında olan 17 hasta, 6-4 arasında olan 6 hasta ve 0-3 arasında olan 2 hasta saptandı. APGAR skoru 0-3 arasında olan 2 hasta (H3 ve H5) erken neonatal dönemde ex olmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Polihidroamniyoz Dışında Ek Prenatal Bulguları, Natal ve Postnatal Bilgileri.

Hasta Numarası	Polihidroamniyoz dışında prenatal bulgu	Doğum zamanı	Doğum Şekli	C/S ise neden?	Doğum Kilosu	5. Dakika APGAR Skoru
H1	yok	Miad	C/S	Mükerrer	3800	7 - 10
H2	yok	Miad	NVYD	-	3500	7 - 10
H3	yok	Prematür	C/S	NST'de deselerasyon	1600	0 - 3
H4	Fetal akinezi/hipokinezi, preklamsi	Prematür	C/S	NST'de deselerasyon	1570	4 - 6
H5	yok	Prematür	C/S	NST'de deselerasyon	2270	0 - 3
H6	yok	Miad	NVYD	-	3560	4 - 6
H7	Artmış ense kalınlığı	Miad	NVYD	-	3600	7 - 10
H8	İskelet anomalisi/Uzun kemiklerde kısalık	Miad	NVYD	-	2200	7 - 10
H9	yok	Miad	C/S	Mükerrer	4250	4 - 6
H10	yok	Miad	NVYD	-	3500	7 - 10
H11	Koroid pleksus kisti	Prematür	C/S	Polihidroamniyoz	2750	7 - 10
H12	yok	Prematür	NVYD	-	2730	4 - 6
H13	İskelet anomalisi/Uzun kemiklerde kısalık	Miad	C/S	Makrosefali	3500	7 - 10
H14	Fetal akinezi/hipokinezi	Miad	C/S	Annede intrakranyal yer kaplayan lezyon	3500	7 - 10
H15	yok	Prematür	C/S	Erken membran rüptürü	1910	4 - 6
H16	İskelet anomalisi/Uzun kemiklerde kısalık	Miad	C/S	Polihidroamniyoz	2910	7 - 10
H17	Akciğer hipoplazisi, Artmış ense kalınlığı	Miad	C/S	Mükerrer	3630	7 - 10
H18	Makrosefali	Miad	C/S	Mükerrer	4250	7 - 10
H19	yok	Miad	C/S	Mükerrer	2400	7 - 10
H20	Pes Equinovarus, kalpte sol ventrikülde hiperekojenik odak, makrosefali	Miad	C/S	NST'de deselerasyon	2660	7 - 10
H21	yok	Miad	NVYD	-	2900	7 - 10
H22	yok	Prematür	C/S	Erken membran rüptürü	1640	7 - 10
H23	Akciğer hipoplazisi	Miad	C/S	NST'de deselerasyon	2500	4 - 6
H24	Makrosefali	Miad	C/S	Annede anksiyete	3500	7 - 10
H25	yok	Miad	C/S	Mükerrer	2950	7 - 10

Hastaların ilk değerlendirme muayenesinde ve sonrasındaki takip muayenelerinde genetik hastalıklar açısından dikkat edilmesi gereken en önemli parametrelerden biri hastanın nöromotor gelişim basamaklarında gerilik olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bunun için büyük ölçekli çalışmalarla normal motor gelişim basamaklarının zamanı belirlendi. Buna göre baş-boyun kontrolü ortalama 3. ayda, destekli oturma zamanı 4-5. ayda, desteksiz oturma 5-9. ayda, bağımsız yürüme 9-18. ayda gelişmesi beklenmektedir. Bu aylarda hala gelişmemiş bir motor gelişim basamağı, nöromotor gelişimi geriliği işareti etmektedir. Benzer şekilde konuşma gelişimi için de normal gelişim zamanları belirlendi. Buna göre tek kelime konuşma 12-18. ay arasında, 2 kelimeli cümle kurma ise 15-32. ay arasında gelişmesi beklenmektedir. Ayrıca sosyal gelişim için de skala geliştirildi (122). Buna göre hastaların nöromotor gelişim basamakları, konuşma zamanı ve sosyal gelişim zamanları incelenmiş olup herhangi bir tanesinde gerilik olan hastalar belirlendi. 25 hastadan 13 tanesinde nöromotor gelişim geriliği saptandı. Konuşma zamanında gecikme daha uzun süreli takip gerektiğinden sadece 14 hasta değerlendirildi ve 10 hastada konuşmada gecikme görüldü. Sosyal gelişim basamaklarında gecikme ise 13 hastada saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların Gelişim Basamaklarının Yaşı ile Uyumu.

Hastaların özgeçmiş bilgileri incelendiğinde iki tanesinde geçirilmiş ameliyat öyküsü mevcuttu. Hastalardan bir tanesinde (H7) sadece adenoidektomi hikayesi mevcutken diğerinde (H15) hem adenoidektomi hem de intestinal atrezi operasyonu öyküsü mevcuttu. Soygeçmiş bilgilerinde hastaların ebeveynleri arasında akrabalık durumu incelenmiş olup 10 hastanın ebeveyni arasında akrabalık söz konusu idi. Bunlardan 8 tanesinde 1. derece kuzen evliliği mevcutken 2 tanesinde 2. derece 1 ileri kuzen evliliği vardı. Ayrıca resesif kalıtmı hastalıkların soyağacı analizinde akrabalık belirtilmemiş olsa bile aynı köyden olmaları yine uzak atalardan akrabalık olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (123). Bu yüzden hastaların aynı köyden köken alıp almadıkları da yine soygeçmiş bilgilerinde incelenen başka bir parametredir. Hastaların 3 tanesi ebeveynlerinin aynı köyden köken aldıklarını ifade etmiştir. Soyağacı analizi yapılırken sorgulanan ve dikkat edilmesi gereken başka bir parametre ise “ailede benzer başka birey varlığı”dır. Bu bağlamda hastaların 13 tanesinde benzer başka aile bireyi varlığı mevcuttu. Bunlardan 9 tanesinde benzer kardeş öyküsü varken bu 9 hastadan 1 tanesinde (H1) 2 tane benzer kardeş öyküsü ayrıca benzer 1. derece kuzen hikayesi vardı. Ayrıca hastalardan 2 tanesi kardeş olup (H24 ve H25) benzer 2 tane daha ex kardeş hikayeleri mevcuttu. Hastaların 1 tanesinde annede benzer bulgular söz konusuyken 1 tanesinde benzer 2. derece akraba, 1 tanesinde benzer 2. derece kuzen ve 1 tanesinde benzer 2. derece 1 ileri kuzen hikayesi vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Gelişim Basamaklarının, Özgeçmiş Ve Soygeçmiş Bilgilerinin Özeti.

<i>Hasta Numarası</i>	<i>H1</i>	<i>H2</i>	<i>H3</i>	<i>H4</i>	<i>H5</i>
<i>Cinsiyet</i>	E	E	K	K	K
<i>Doğum yılı</i>	2018	2017	2017	2018	2020
<i>En Son Değerlendirme Yaşı</i>	2 yıl	3 ay	1. saat (ex)	2 yıl	1 gün
<i>Nöromotor Gelişim Basamakları Zamanı (ay)</i>					
<i>Baş boyun kontrolü</i>	3	yok	yok	12	yok
<i>Destekli oturma</i>	5	yok	yok	yok	yok
<i>Desteksiz oturma</i>	6	yok	yok	yok	yok
<i>Yürüme</i>	12	yok	yok	yok	yok
<i>Konuşma zamanı (ay)</i>					
<i>Tek kelime</i>	12	yok	yok	yok	yok
<i>Cümle kurma</i>	24	yok	yok	yok	yok
<i>Sosyal gelişim takvim yaşı ile uyumu</i>	+	-	-	-	-
<i>Geçirilmiş ameliyat</i>	-	-	-	-	-
<i>Anne baba akrabalığı</i>	+	-	-	-	+
<i>varsa derecesi</i>	1. derece kuzen				1. derece kuzen
<i>aynı köy</i>					
<i>Ailede benzer birey</i>	2 kardeş (ex), 1 kuzen	anne	-	-	1 kardeş (ex)

Tablo 4.2 (Devam). Hastaların Gelişim Basamaklarının, Özgçmiş Ve Soygeçmiş Bilgilerinin Özeti.

H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
K	E	E	E	E	K	K
2018	2019	2016	2014	2008	2017	2019
15 gün	6 ay	12 ay	2 yıl	9 yıl	3 yıl	1 ay
yok	3	4	4	5	2	yok
yok	5	9	7	10	42	yok
yok	yok	yok	12	12	yok	yok
yok	yok	yok	24	34	yok	yok
yok	yok	yok	12	36	yok	yok
yok	yok	yok	(regresyon)	-	yok	yok
-	+	+	Regresyon	+	-	-
-	adenodektomi	-	-	-	-	-
-	-	+	-	+	-	+
1. derece kuzen			1. derece kuzen		1. derece kuzen	
+						
-	-	Annesinin amcasının oğlu	-			1 kız ve 1 erkek kardeşinde polihidroamniyoz (ex)

Tablo 4.2 (Devam). Hastaların Gelişim Basamaklarının, Özgçmiş Ve Soygeçmiş Bilgilerinin Özeti.

H13	H14	H15	H16	H17	H18
K	E	E	K	E	K
2010	2011	2017	2016	2016	2009
11 yıl	7 yıl	6 ay	15 ay (ex)	5 gün	12 yaş
3	4	3	12	yok	3
6	6	yok	yok	yok	6
8	8	yok	yok	yok	7
18	24	yok	yok	yok	18
12	12	yok	yok	yok	18
24	24	yok	yok	yok	30
+	+	+	-	+	+
-	-	adenoidektomi, ileal atrezi op		-	-
-	-	-	+	-	-
1. derece kuzen					
	+				+
-	Annesinin babası benzer	erkek kardeşi	-	kız kardeşi (nöromotor gerilik)	Kız kardeşi benzer

Tablo 4.2 (Devam). Hastaların Gelişim Basamaklarının, Özgçmiş Ve Soygeçmiş Bilgilerinin Özeti.

H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25
K	E	E	K	E	K	K
2011	2016	2012	2013	2012	2013	2020
6 yaş	15 gün	6 yaş	1 yaş	2 gün	2,5 yaş	4 ay
12	yok	3	12	yok	8	4
15	yok	5	yok	yok	12	yok
18	yok	6	yok	yok	15	yok
24	yok	12	yok	yok	18	yok
-	yok	12	yok	yok	30	yok
-	yok	yok	yok	yok	yok	yok
-	+	Hiperaktivite	-	-	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite	+
-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	-	+	+	+
2. derede 1 ileri kuzen				2. derece 1 ileri kuzen	1. derece kuzen	1. derece kuzen
Annenin kuzeninde mental retardasyon	yok	yok	yok	sonraki 1 erkek kardeş	Annenin G1 ve G2 gebeliklerde polihidroamniyoz	Kız kardeşi

Hastaların ortalama test yapılma yaşı 35,4 ay olarak saptandı. 25 hastanın hepsine en uygun genetik test seçilip genetik analiz yapıldı. Buna göre 25 hastadan 9 tanesine WES analizi, 4 tanesine sadece karyotip analizi, 2 tanesine sadece arrayCGH analizi, 1 tanesine hem karyotip hem de arrayCGH analizi, 5 tanesine tek gen dizi analizi ve 1 tanesine de hem karyotip hem de tek gen dizi analizi yapıldı. Yapılan analizler sonucunda 25 hastanın 5 tanesinde kromozomal anöploidi, 1 tanesinde hem kromozomal anöploidi hem de kromozomal yapısal varyant, 2 tanesinde yapısal varyant saptandı. 15 hastada nokta mutasyonu saptanmış olup 1 hastada hem kromozomal anöploidi hem de nokta mutasyon bulunmuştur. Nokta mutasyonların ACMG sınıflamasına göre 10 tanesi patojenik, 5 tanesi muhtemel patojenik, 1 tanesi ise klinik önemi belirsiz varyant olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.3). Saptanan delesyonlar ve duplikasyonlar için henüz literatüre geçmiş bir sendrom ile ilişkili olmadığından “Hastalık adı” kısmı boş bırakılmıştır.

Tablo 4.3. Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları

Hasta Numarası	Testin yapılma yaşı	Başvuru Şikayeti	Yapılan Genetik Test	Sonuç	Varyant							Hastalık Adı
					Gen	Değişiklik	Ekzon / İntron Numarası	Tipi	ACMG Sınıflaması	ClinVar Sınıflaması	Zigosite	
H1	2 yıl	Kranyumda osteoskleroz	WES		COL2A1	c.1928C>A	Ekzon 29	Yanlış anlamlı	Patojenik	-	Heterozigot	Kniest Displazisi
H2	2 yıl 6 ay	Hipotoni, mikrosefali, polihidramnios, emme zayıflığı	WES		CASK	c.763C>T	Ekzon 8	Yanlış anlamlı	Patojenik	Patojenik	Hemizigot	Nistagmusun eşlik edebildiği mental retardasyon
H3	Neonatal dönem	Polhidroamniyozis , IUGR, AVSD	Karyotip analizi	47,XX+18								Trizomi 18 / Edward Sendromu
H4	3 gün	Polhidroamniyozis ,özefagus atrezisi, pulmoner stenoz, ASD, VSD,	Karyotip analizi	47,XX+18								Trizomi 18 / Edward Sendromu
H5	Neonatal dönem	Hipotoni, siyanotik doğum, ekstremitelerde kontraktür, kamptodaktili, rölatif makrosefali, arefleksi	WES		LMOD3	c.1201C>T	Ekzon 2	Anlamsız	Patojenik	Patojenik	Homozigot	Nemaline Myopati Tip 10

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları

H6	15 gün	Pulmoner stenoz, rölatif makrosefali, koanal atrezi, hipotoni, VSD, ASD	Rassopati Panel Analizi		SOS1	c.1654A>G	Ekzon 10	Yanlış anlamlı	Patojenik	Patojenik	Heterozigot	Noonan Sendromu Tip 4
H7	Neonatal dönem	Down sendromu şüphesi, zayıf emme, tek transvers çizgi, hipotoni	Karyotip analizi	47,XY+21								Trizomi 21 / Down Sendromu
H8	1 yaş	Kısa boy, rizomelik kısalık, brakidaktili, ekzoftalmus, hipotiroidi, mikrosefali	WES		CANT1	c.898C>T	Ekzon 4	Yanlış anlamlı	Muhtemel Patojenik	Patojenik	Homozigot	Desbuquois Displazi Tip 1
H9	7 yaş	Mental retardasyon, Motor regresyon, konuşmada regresyon, kaba yüz, otizm	WES		WAC	c.947C>G	Ekzon 8	Anlamsız	Muhtemel Patojenik	yok	Heterozigot	Desanto-Shinawi Sendromu
H10	9 yıl	Down sendromu şüphesi	Karyotip analizi	47,XY+21								Trizomi 21 / Down Sendromu
H11	3 yıl	nöromotor gerilik, pulmoner stenoz, ASD, kaba yüz, ekstremit proksimal rizomelik kısalık, anhidrozis, hipotoni	Karyotip analizi (Periferik kan ve Fibroblast)	Periferik kan: 46, XX Fibroblast: 47,XX+ i(12) (p10) (15) / 46,XX (5)								İzokrom 12p Sendromu / Pallister-Killian Sendromu

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları

H12	1 yıl	Hipotoni, 155 gün YDYBÜ yatışı, nöromotor gerilik, polihidroamniyoz	WES		GSX2	c.183C>A	Ekzon 1	Anlamsız	Muhtemel Patojenik	yok	Homozigot	Diensefalik-Mezensefalik Junction Displazi Sendromu Tip 2
H13	8 yıl	Şiddetli boy kısalığı, rizomelik kısalık, makrosefali, frontal bossing,	FGF3 tüm gen dizi analizi		FGFR 3	c.1138G>C	Ekzon 9	Yanlış anlamlı	Patojenik	Patojenik	Heterozigot	Akondroplazi
H14	7 yıl	Koşamama, zıplarken düşme, ördek vari yürüyüş, pes planus, metafizyel ve epifizyel displazi	COMP tüm gen dizi analizi		COMP	c.983G>A	Ekzon 10	Yanlış anlamlı	Patojenik	yok	Heterozigot	Multiple Epifizyel Displazi Tip 1
H15	6 ay	İntestinal atrezi, benzer kardeş öyküsü, prematür doğum	arrayCGH	arr[hg19]Xp22.33 (2,637,229 - 2,689,534)x1 veya arr[hg19]Yp11.31 (2,587,229 - 2,639,534)x1								
H16	3 gün	Down sendromu şüphesi, iskelet displazisi, VSD, rizomelik kısalık, metafizyel flaring, hipotiroidi, hidronefroz	Karyotip analizi ve FGF3 tüm gen dizi analizi	47,XX+21	FGFR 3	c.1138G>C	Ekzon 9	Yanlış anlamlı	Patojenik	Patojenik	Heterozigot	Akondroplazi ve Down sendromu
H17	5 gün	Dismorfik yüz görünümü, Sol ventrikül hiperplazisi, VSD	BRAF tüm gen dizi analizi		BRAF	c.980+6G>A	İntron 7	Kodlanmayan	Klinik Önemi Belirsiz	yok	Heterozigot	Kardiyofasiyokütanöz Sendrom

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları

H18	8 yaş	Makrosefali, benzer kardeş hikayesi	PTEN tüm gen dizi analizi		PTEN	c.469G>T	Ekzon 5	Anlamsız	Patojenik	Patojenik	Heterozigot	Cowden Sendromu 1
H19	6 yaş	Nöromotor gerilik, konuşmada gecikme, mikrosefali, kısa boy, azalmış vücut ağırlığı, dismorfik yüz bulguları	WES		LARP7	c.441del	Ekzon 7	Anlamsız	Patojenik	yok	Homozigot	Alazami Sendromu
H20	1 yaş	Artrogripozis multipleks, bileteral pes equinovarus, hipotoni	arrayCGH	46,XY, arr[hg37]6q14.1(81,536,714-82,651,663)x1								
H21	6 yaş	Nöromotor gerilik, konuşmada gecikme, mikrosefali, dismorfik yüz bulgusu	Karyotip analizi ve arrayCGH	47, XXY ve 8q21.3q22.1x1								Klinefelter Sendromu ve 8q21.11 Mikrodelesyon Sendromu
H22	6 ay	Nöromotor gerilik, prematürite, gecikmiş myelinizasyon, kısa boy	arrayCGH	arr[hg19]4p15.32(16,812,150-17,648,696)x3, 15q11.2(22,770,421-32,915,723)x4, Xp22.33(168,551-1,234,634)x1								

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların Başvuru Şikayeti, Yapılan Genetik Test ve Sonuçları

H23	Neonatal dönem	Alkalen fosfataz düşüklüğü, eklemelerde dikensi çıkıntılar, ekstremitte kısalığı (rizoz-mezo-akro), bilateral sandal gap, bilateral rocker bottom feet	ALPL tüm gen dizi analizi		ALPL	c.62-1G>C	İntron 2	Splicing varyant	Patojenik	yok	Homozigot	Hipofosfatazya İnfantil Tip
H24	5 yaş	Konuşmada gecikme, Kaba yüz görünümü, hidrosefali, dikkat eksikliği ve hiperaktivite	WES		ZNF142	c.25C>T	Ekzon 4	Anlamsız	Muhtemel Patojenik	Klinik Önemi Belirsiz	Homozigot	Konuşma Bozukluğu ve Hiperkinetik Hareketlerle Nörogelişimsel Bozukluk
H25	5 ay	Polihidroamniyoz, hipotiroidi, benzer kardeş	WES		ZNF142	c.25C>T	Ekzon 4	Anlamsız	Muhtemel Patojenik	Klinik Önemi Belirsiz	Homozigot	Konuşma Bozukluğu ve Hiperkinetik Hareketlerle Nörogelişimsel Bozukluk

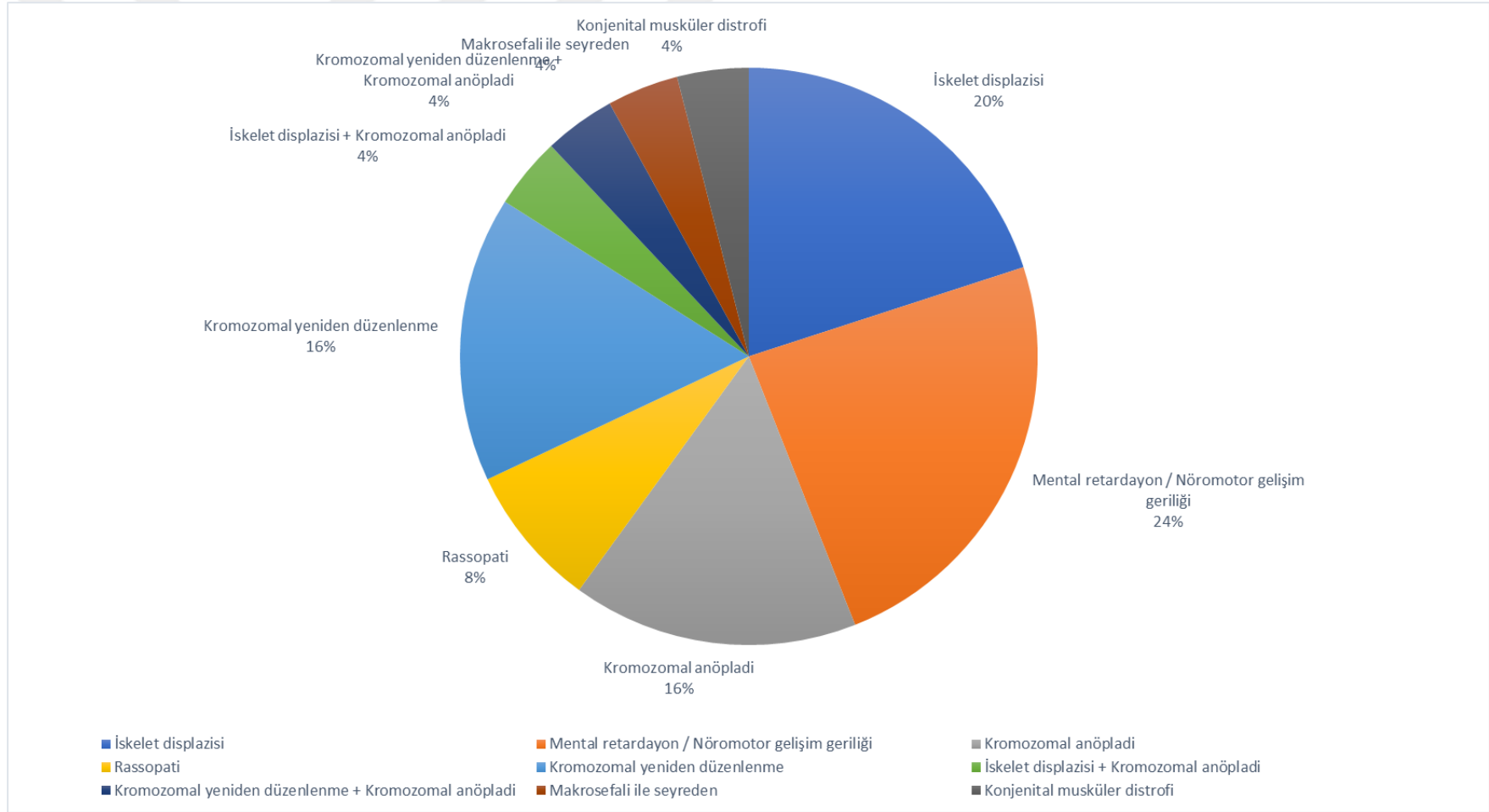
Ayrıca hastaların yapılan dosya taraması verilerinden elde edilen geçmiş diğer bölümlerce yapılan muayene ve tanı bilgileri, laboratuvar, veya radyolojik ek bulgular araştırıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Ek Klinik Bulguları

Hasta Numarası	Ek Bulgular
H1	
H2	
H3	
H4	Epilepsi, meningomyelosel op, hipotiroidi, hidrocefali, trigosefali, Perinatal EKO: Pulmoner Stenoz valvüler, Atriyal Septal Defekt, Ventriküler Septal Defekt
H5	
H6	EKO: Interventriküler septum asimetrik hipertrofik , Mitral yetmezlik, Aort yetmezliği, Sol ventrikül konsantrik hipertrofik, Pulmoner Stenoz valvüler
H7	Anevrizmatik Ventriküler Septal Defekt , Perimembranöz outlet
H8	
H9	geç neonatal dönemde 3 günde 5 nöbet
H10	
H11	Kaba yüz, upslanting palpebral fissur, kalın kaşlar, mavi sklera, anteverted nostrils , long filtrum, basık burun kökü
H12	155 gün YDYBÜ yatış hikayesi, ılımlı hidrocefali, incelmış korpus kallozum, serebral matürasyonda gecikme
H13	
H14	
H15	
H16	İmmün yetmezlik, laringomalazi, hipotiroidi, Sekundum Atriyal Septal Defekt , Sol ventrikül konsantrik hipertrofik
H17	EKO: Sol ventrikül hipertrofisi, Atriyal Septal Defekt, Ventriküler Septal Defekt, Arcus aorta hipoplazisi
H18	
H19	Atriyal Sepal Defekt, İnce korpus kallozum
H20	
H21	Konuşmada regresyon
H22	İnce korpus kallozum, miyelinizasyonda yaşa göre gecikme
H23	Alkalen fosfataz sıfır, EKO: İnterventriküler septum belirgin hipertrofik
H24	Hidrocefali, hepatomegali, hipotiroidi
H25	Hipotiroidi, natal dönemde mekonyum aspirasyonu

Hastalıkların genetik sonuçları incelendiğinde 2 genetik hastalığın bir arada saptandığı hasta sayısı 2 olarak saptandı (H16 ve H21). En sık saptanan hastalık grubu mental retasyon/nöromotor gerilik ile seyreden hastalık grubu (6 hasta), iskelet displazisi hastalık grubu (6 hasta) ve kromozomal anöploidi hastalık grubu (6 hasta) olarak saptandı. Bunları sırasıyla kromozomal yeniden düzenlenme hastalık grubu (4 hasta), rassotapi hastalık grubu (2 hasta), makrosefali ile seyreden hastalık grubu (1 tane) ve konjenital musküler distrofi grubu (1 hasta) izledi (Şekil 4.2).





Şekil 4.2. Genetik Analiz Sonucu Polihidroamniyozis Etiyolojisinde Rol Oynaması Muhtemel Hasatalık Grupları.

5. TARTIŞMA

Polihidramniyozis, amniyotik sıvı hacminin artması (amniyotik sıvı indeksi [AFI]> 25 cm veya tek derin cep [SDP]> 8 cm) olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda polihidroamniyozisin etiyolojik incelemelerinde genetik anomaliler % 8-%45 oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Bu çalışmada intrauterin dönemde polihidroamniyozis saptanan vakaların postnatal ve çocukluk dönemlerindeki gelişimleri, ek anomalileri, klinik ve radyolojik bulguları ile genetik tabanlı kesin tanıli etiyolojileri araştırıldı.

Çalışma grubunda yer alan H1 numaralı hastada WES analizinde saptanan *COL2A1* (NM_001844.5):c.1928C>A varyantı heterozigot yanlış anlamli bir varyant olup daha önce literatürde bildirilmiştir. *COL2A1* genindeki mutasyonlar OMIM veritabanında 15 ayrı hastalıktan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Allelik ve klinik hetojenitesi oldukça yüksek bir gendir (124). *COL2A1* geninin neden olduğu hastalıklar arasında ayrıci tanıya gitmek için ayrıntılı fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular önemli ipuçları sağlamaktadır. Hastanın kısa boy, kafatasında osteoskleroz ve x-ray görüntüsünde irregüler epifiz ve metafiz saptanması *COL2A1* ilişkili hastalık grubu tanısını doğrulamaktaydı. 15 ayrı hastalık için ayrı tanıya giderken hastada sadece kısa boy bulgularının olması nedeniyle Kniest displazisi tanısı düşünöldü. Polihidroamniyozis iskelet displazili hastalarda önemli bir prediktif bulgu olmasının yanında Kniest displazisi de bu hastalarda bildirilmiştir (127).

H2 numaralı hastada saptanan *CASK* c.763C>T hemizigot olup ACMG kriterline göre ve ClinVar veritabanında “patojenik” bir varyant olarak sınıflandırılmıştır. *CASK* gen mutasyonları OMIM veritabanında da 3 ayrı hastalık ile ilişkilendirilmiş olup “X’e bağıli mental retardasyon” grubu hastalıklara neden olmaktadır. Hastanın klinik bulguları “Nistagmusun eşlik edebildiğı mental retardasyon” ile uyumlu olmakla beraber, söz konusu hastalık “FG sendromu” fenotip serisinde yer alan 7 hastalıktan bir tanesidir. Hastanın annesi ile babası arasında akrabalık olmaması ve annede de hafif mental etkilenim olması nedeniyle hastada X’e bağıli hastalık kalıtımı düşünöldü. Bu kalıtıma sahip hastalıklar kadınlarda hafif mental etkilenimle seyreden hafif bir fenotipe neden olurken erkek hastalarda infant söneminde hipotoni, mental retardasyon, mikrosefali, beyin

malformasyonları, davranış problemleri, nystagmus, dismorfik yüz bulguları gibi şiddetli seyreden bir fenotipe neden olmaktadır. (128). H2 numaralı hasta ve annesi X'e bağlı dominat hastalıkların kadın taşıyıcılarda hafif fenotipe neden olmasının en güzel örneklerinden biriydi. Ayrıca hastada intrauterin dönemde saptanan polihidromaniyozisin bu dönemde başlayan bir nöromotor reterdasyonun göstergesi olabileceği düşünödü.

H5 numaralı hastada saptanan *LMOD3* c.1201C>T homozigot varyantı anlamsız bir mutasyon ACMG sınıflamasına göre "Patojenik" bir mutasyondur. Bu varyant "Patojenik" skorlamada en güçlü maddelerden birisi olan "Pathogenic Very Strong 1" ile uyumludur. Ayrıca bu varyant ClinVar veritabanında bildirilmiş olup "Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre varyant işlev kaybına neden olan *LMOD3* genindeki null varyant (Anlamsız protein değışikliği) değışikliklerin bilinen bir hastalık mekanizması olan Nemaline ile ilişkili Miyopati Tip 10'a neden olduğu bildirilmiştir (Bu gende 18 patojenik işlev kaybı varyantı vardır ve gnomAD veri tabanında da işlev kaybı gözlemlenmiş/beklenmiştir). Söz konusu hastalıkta şiddetli neonatal hipotoni, şiddetli ve jeneralize kas güçsüzlüğü, artrogripozis gibi ağır bulgular mevcuttur. Ayrıca bu hastalıkta polihidroamniyozis bildirilmiş olup, hastalık intaruterin dönemden itibaren fenotipe yansıtmaktadır. Yuen ve ark. yaptığı çalışmada *LMOD3* geninden homozigot ve birleşik heterozigot vakalarının %62'sinde polihidroamniyozis saptanmıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada H5'de homozigot olarak saptanan varyant, birleşik heterozigot olarak 2 hastada belirlendiğı ve bu hastalarda da antenatal dönemde polihidroamniyozis mevcut olduğu bildirilmiştir (129).

Hastalardan H6 ve H17'de Ras/Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz (MAPK) yolundaki proteinlerin işlevini etkileyen mutasyonların neden olduğu RASopati hastalık grubu ile ilişkili mutasyon saptandı. RASopati hastalık gurubu yapılan yayınlarda anenatal dönemde polihidroamniyoz ile oldukça ilişkilendirilmiştir. Prenatal dönemde polihidroamniyozisi olan 131 vakada postnatal dönemde yapılan genetik analizde %11.5 tanesinde RASopati hastalık grubuna ait mutasyon saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan başka bir çalışmada 424 prenatal dönemde rasopati öntanısı ile yapılan RASopati NGS panel analizinde 40 hastada potojenik/muhtemel patojenik varayant saptanmıştır. Bu 40 hastanın 7 tanesinde

polihidroamniyozis saptanmıştır (130,131). H6 numaralı hastada pulmoner stenoz, rölatif makrosefali, VSD saptanması üzerine yapılan RASopati panel analizinde *SOS1* geninde c.1654A>G varyantı heterozigot olarak bulundu. Bu değişiklik daha önce literatürde bildirilmiş olup ACMG sınıflamasında ve ClinVar veritabanında “patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. Bu gendeki varyantların OMIM veritabanında Noonan Tip 4 hastalığına neden olduğu bildirilmiştir. H6’nın klinik bulguları söz konusu hastalık ile uyuşmaktaydı. Hastalık otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Soyağacı analizinde proband ile benzer bulgulara sahip birey varlığı ifade edilmedi. Bu nedenle de novo mutasyon ihtimali düşünüldü. Yapılan çalışmalarda RASopati hastalık grubunda de novo mutasyon oranı %30-82.5 arasında bildirilmiştir (130).

H17 numaralı hastada ise *BRAF* c.980+6G>A heterozigot varyantı belirlendi. Daha önce literatürde bildirilen bir varyant olmayıp, yeni bir mutasyondur. Bu gen mutasyonları OMIM veritabanında 7 ayrı hastalıktan sorumludur. Bunlardan 4 tanesi kansere neden olan somatik mutasyonlardır. Diğer 3 mutasyonun sebep olduğu hastalıklar ise “Kardiyofasiyokütanöz sendromu”, “LEOPARD sendromu tip 3” ve “Noonan sendromu tip 7”dir. H7 numaralı hastada Kardiyofasiyokütanöz sendromu ile uyumlu dismorfik bulgular, pulmoner stenoz ve VSD olmasından dolayı bu hasta için Kardiyofasiyokütanöz sendromu tanısı düşünüldü. Yapılan çalışmalarda Kardiyofasiyokütanöz sendromlu hastaların %77’sinde polihidroamniyozis bildirilmiştir (132).

H8 numaralı hasta polikliğimize kısa boy, rizomelik kısalık, brakidaktili, ekzoftalmus, hipotiroidi, mikrosefali bulguları nedeniyle yönlendirilmiş olup, anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu için WES analizi planlandı. Yapılan analizde *CANT1* c.898C>T homozigot varyantı saptandı. Bu varyant ACMG sınıflamasına göre “muhtemel patojenik” olmakla beraber ClinVar veritabanında daha önce 2 defa bildirilmiş ve her ikisinde de “patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. *CANT1* gen mutasyonu nadir genetik hastalıklardan biri olan Desbuquois displazi Tip 1’e neden olmaktadır. Spesifik ön tanı ve tek gen mutasyon analizi ile tanıya gitmenin zor olduğu hastalıklarda WES analizi en doğru seçenektir. WES analizinin tanı koymadaki başarısı zamanla artmakla beraber %25-60 arasında bildirilmiştir (127,132). *CANT1* mutasyonunun neden olduğu Desbuquois displazi vakalarının bir

tanesinde prenatal polihidroamniyozis bildirilmiş olup 34. gebelik haftasında terminasyon ile sonuçlanmıştır (133). Yapılan bir çalışmada *CANT1* gen mutasyonu dışında Desbuquois displazi nedenlerinden biri olarak polihidroamniyozis bildirilmiştir (134). Desbuquois displazi nadir genetik hastalıklardan biri olduğu için literatürde bildirilen vaka sayısı artıktıkça klinik verileri de artacaktır. Bizim hastamızda da polihidroamniyozis saptanan vakalardan biri olmasıyla literatüre katkı sağlayacaktır.

H9 numaralı hasta polikliğimize 9 yaşında yönlendirilmiş olup, 1 yaşına kadar normal gelişim seyrine sahipken sonradan konuşma becerisinde gerileme, mental gerilik gelişmiştir. Hastanın annesi ve babası arasında akrabalık olmayıp “konuşmada gecikme ve otizm” bulguları ile WES analizi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda WAC (NM_016628.5):c.947C>G heterozigot varyantı saptandı. Bu değişiklik daha önce bildirilmemiş olup yeni bir mutasyondur. ACMG sınıflamasına göre “muhtemel patojenik” olarak geçmektedir. WAC gen mutasyonları OMIM veritabanında Desanto-Shinawi Sendromuna (Gelişim Geriliği, Davranışsal Anormallikler, Yüz Dizmorfizmi Ve Oküler Anormallikler) neden olmaktadır. Hastalık otozomal dominant kalıtım göstermekle birlikte literatürde 18 hasta bildirilmiştir. Genellikle de novo kalıtım göstermekle beraber bu hastanın da soyağacı verilerine göre hastalık de novo mutasyondan kaynaklanmaktaydı. İleri analiz için anne ve babadan segregasyon analizi planlandı (135,136). Desanto-Shinawi Sendromu daha önce polihidroamniyozis ile ilişkilendirilmemiş olup, bu hasta da literatürde ilk defa bildirilmektedir. Hastalık bulguları kendisini ilk 1 yılda göstermekle birlikte klinik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Hastalıkta bildirilen kaba yüz görünümü, gecikmiş psikomotor gelişim, gecikmiş konuşma, otizm ve benzeri bulgular bu hastamız ile uyumluydu.

H11 numaralı hasta polikliğimize ilk olarak postnatal 1. ayında başvurmuş olup, ekstremitelerde rizomelik kısalık ve dismorfik yüz görünümü bulguları nedeniyle yönlendirildi. Hastanın karyotip analizinde 46,XX ve yapılan arrayCGH analizinde arr(1-22,X)x2 kromozom kuruluşu raporlandı. Hastanın ileri dönem kontrollerinde mikrosefali, obje takibi, göz temasında azalma ve nöromotor gelişim basamaklarında gerileme saptandı. Hastaya yapay zeka tabanlı dismorfik yüz bulgularından hastalık tahinini sağlayan uygulama “Face2Gene” uygulandığında “Pallister-Killian

Sendromu” ile yüksek benzerlik gösterdi. Bu nedenle deri fibroblastından yapılan karyotip analizinde “47,XX+ i(12) (p10) (15) / 46,XX (5)” kromozom kuruluşu raporlamış olup, kesin tanı için “Pallister-Killian Sendromu” düşünüldü. Hastanın klinik bulguları ile OMIM veritabanında bildirilen bulgular uyumluluk göstermekteydi. Bildirilen vakaların yaklaşık %80’inde antenatal dönemde polihidroamniyozis gelişmiştir (137). Ayrıca bu hastalarda yapay zeka tabanlı derin öğrenme programının tanıya katkısı olduğu ve rutin muayenede özellikle dismorfik bulguları belirgin hastalarda önemli olduğu düşünülmektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada Face2Gene uygulamasının genetik hastalıkların tanısında başarı oranı %80’lerde bildirilmiştir (138). Bu tür yeni bilgisayar tabanlı dismorfik yüz özelliklerinden yararlanılan uygulamalar Tıbbi Genetik polikliniklerinde rutin muayenede önerilmektedir.

H12 numaralı hasta, 155 gün yoğun bakımda kalma öyküsü olan ve ağır bir fenotipe neden olan hastalıktan şüphelenilen bir hastaydı. Çok ağır hipotonisi olan hasta yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmiş olup ayrıntılı fizik muayenesi yapılamadı, hastada emme ve yutma reflekslerinin olmadığı saptandı. Hastanın soygeçmiş bilgilerinde daha önce 2 kardeşinde de polihidroamniyozis olduğu ve infant döneminde ex oldukları öğrenildi. Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastadaya WES analizi yapılmış olup GSX2 (NM_133267.3):c.183C>A homozigot varyantı saptandı. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, yeni bir mutasyondur. ACMG kriterlerine göre “muhtemel patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. Bu gendeki mutasyonlar şiddetli gelişme geriliği, spastik quadripleji, distoni, şiddetli hipotoni, konuşma yokluğu, anormal beyin MR bulguları (yapısal anomaliler, periventriküler gri maddede nodüller, talamus hipoplazisi, diensefalon-mezensefalon bileşke displazisi), beslenme güçlüğü, bulbar distoni, kontraktürler ve clenched el deformitesi ile seyreden “Diensefalik-Mezensefalik Bileşke Displazi Sendromu Tip 2”ye neden olmaktadır. Literatürde bir çalışmada 2 ayrı vaka bildirilmiş olup oldukça nadir genetik bir hastalıktır (139). Bu hastalarda prenatal dönemde polihidroamniyozis bildirilmemiştir. Hastada ve 1 kız ve 1 erkek kardeşlerinde bildirilen polihidroamniyozis hastalığının intrauterin dönemde başlayan ağır bir nöromotor gelişme geriliğine neden olduğuna işaret etmekteydi.

H13 ve H16 numaralı hastalarında saptanan *FGFR3* (NM_001163213.1):c.1144G>C heterozigot varyantı her iki hastanın da klinik bulgularında olan şiddetli orantısız boy kısalığının nedeni olarak belirlendi. *FGFR3* genindeki mutasyonlar allelik heterojenite göstermekle beraber germline mutasyonları 10 farklı hastalığa neden olmaktadır, somatik mutasyonları ise 5 ayrı kanserden sorumlu olarak bildirilmiştir (140). Heterozigot varyant saptanması ve hastalarda şiddetli boy kısalığı olmasından dolayı bu hastalarda tanı Akondroplazi olarak düşünüldü. Söz konusu varyant AGMG sınıflamasına göre “patojenik” olarak sınıflanmış olup ClinVar veritabanında da yine “patojenik” olarak sınıflanmıştır. Her iki hastada de novo mutasyon söz konusudur. *FGFR3* genindeki c.1138G>A varyantı c.1144G>A varyantı ile farklı transkripte tanımlanmış aynı protein değişikliğinden sorumlu varyantlardır ve Akondroplazi hastalarında en sık saptanan varyanttır (141). Yapılan çalışmalarda Akondroplazi hastalarında bildirilen polihidroamniyozis oranı %45-%27 arasında olarak bildirilmiştir (94,142). Bizim merkezimizde de tanısı koyulmuş 4 Akondroplazi vakasının 2 tanesinde polihidroamniyoz saptanmış olmasıyla beraber bu oran %50 olup literatürden daha sık görülmüştür.

H14 numaralı hastada saptanan *COMP* (NM_000095.3):c.983G>A heterozigot varyantı daha önce literatürde bildirilmemiş yeni bir “patojenik” mutasyondur. Hasta 7 yaşında iken polikliniğimize kısa boy ve anormal yürüme şikayetleri başvurdu. Tıbbi Genetik polikliniğinde “iskelet displazisi” ön tanısı ile ekstremiteler x-ray istenmiş olup, epifizyal ve metafizyal displazi saptandı. Ayrıca hastanın boyu takvim yaşına göre 50-25 persentil olup boy kısalığı bu yaş için söz konusu değildi. *COMP* gen mutasyonları 3 ayrı hastalıktan sorumludur. Bunlar; “Karpal Tunnel Sendromu Tip 2”, Multiple Epifizyal Displazi Tip 1” ve “Pödoakondroplazi”dir. Hastaya bu 3 fenotip arasında ayırıcı tanı klinik bulgular ile sağlanmış olup Multiple Epifizyal Displazi Tip 1 tanısı konuldu. Anamnezde prenatal dönem bilgilerinde hastada polihidroamniyozisin yanı sıra fetal hipokinezinin varlığı belirlendi. Yapılan literatür taramasında multiple epifizyal displazinin eşlik ettiği şiddetli otozomal resesif hastalıklarda polihidroamniyozis bildirilmiş olup, *COMP* gen mutasyonundan kaynaklanan multiple epifizyal displazi hastalarında polihidroamniyozis bildirilmemiştir (143). Ayrıca hastanın soyağacı analizinde anne ve babasında da benzer yürüme paterninin olduğu saptanmış olup,

kısa boy ve kemik ağrılarından şikayet etmekteydiler. Annede benzer bulguların görülmeyip söz konusu genden kaynaklanan mutasyonların %100 penetrans göstermediği düşünüldü.

H18’de saptanan *PTEN* (NM_000314.8):c.469G>T heterozigot varyantı ACMG sınıflamasına göre “patojenik” bir varyant olup ClinVar veritabanında da “patojenik” olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağında tespit edilen makrosefali ve benzer kardeş hikayesi olması üzerine *PTEN* gen mutasyon analizi yapılmış olup Cowden Sendromu ile uyumlu olduğu düşünüldü. Hastanın büyük kız kardeşinde de benzer bulgular olup, *PTEN* geninde aynı varyant saptandı. Fakat kız kardeşinde prenatal dönemde polihidroamniyozis belirtilmedi. Aynı zamanda soyağacı analizinde benzer vakanın 2 kardeş dışında olmaması, ebevnlerde gonadal mozaizim olabileceğini düşündürdü (144). Literatürde hem *PTEN* gen mutasyonundan kaynaklanan Cowden Sendromu’nda hem de *PTEN* geni ile ilişkili diğer genlerdeki mutasyonlardan dolayı gelişen polihidroamniyozis bildirilen vakalar mevcuttur (145,146).

H19 numaralı hasta yaklaşık 3 yaşında polikliniğimize başvurmuş olup nöromotor gerilik saptandı. İlk olarak hastadan arrayCGH planlandı ve arr(1-22,X)x2 kromozom kuruluşu belirlendi. Sonraki kontrol muayenelerinde hastalığın progresyon göstermediği ama hastada mikrosefali, boy ve kilosunun 3 percentile altında oldu tespit edildi. Bunun üzerine yapılan WES analizinde *LARP7* (NM_001267039.1):c.441del homozigot varyantı saptandı. Söz konusu mutasyon daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyon olup ACMG sınıflamasına göre “patojenik” olarak sınıflanmaktadır. Bu gen mutasyonları otozomal resesif kalıtmıli “Alazami Sendromu” neden olmaktadır. Hastalığın bulguları arasında şiddetli cücelik bildirilmiş olmakla beraber polihidroamniyozis literatürde hiç bildirilmemiştir (147).

H23 numaralı hasta polikliniğimize çok düşük alkalen fosfataz düzeyinden dolayı konsülte edildi ve postnatal 5. günde ex oldu. Hastanın soygeçmiş bilgilerinde 1 kardeşinin prenatal dönemde yine polihidroamniyozis ile seyrettiği ve 16. getasyonel haftada abortus olduğu öğrenildi. Fetüsün muaynesinde eklemlerde dikensi çıkıntılar olması dikkat çekiciydi. Yapılan OMIM taramasında

“Hipofosfotazya” ön tanısı ile “*ALPL*” tüm gen dizi analizi planlandı. Analiz sonucunda *ALPL* (NM_000478.6):c.62-1G>C homozigot varyantı saptandı. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup ACMG kriterlerine göre “patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın OMIM’de 3 formu 3 ayrı hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre homozigot varyantlar infantil tip ve çocukluk çağı tipe neden olmakla beraber heterozigot varyantlar çoğunlukla erişkin tipe neden olmaktadır. Hastada antenatal dönemde kendini belli eden bulguların varlığı ve homozigot mutasyon saptanması “İnfantil Tip Hipofosfotazya” tanısının konulmasını sağladı. *ALPL* gen mutasyonlarında polihidroamniyozis bildirilmiş olup, tarafımızca değerlendirilen 2 hasta da literatür ile uyumluydu (148,149). Otozomal resesif geçişli hastalıkların tekrarlama olasılığı %25 olup söz konusu aile için bu olasılık 2 defa tekrarlamıştı. Ailenin ileri dönem kontrollerinde yeni bir gebelik söz konusu olup amniyon sıvısından önceki çocuklarında tespit edilen varyant için değerlendirildi ve heterozigot olarak saptandı. Hala devam etmekte olan sağlıklı gebelik söz konusudur. Bu hasta otozomal resesif hastalıklar için ebevyenlerin sağlıklı çocuğa sahip olması için hasta çocukların analizinin önemini vurgulayan bir örnektir.

H24 ve H25 numaralı hastalar kardeş olup her ikisinde de gelişen polihidroamniyozis çok belirgindi. H24, 2013 yılından itibaren polikliniğimizde takip edilmekte olup gecikmiş konuşma zamanı, kaba yüz gözünümü, hipotiroidi ve hidrosefali saptandı ve hasta bulguları için progresyon göstermemektedir. H25, henüz postnatal 5. ayında olup hipotiroidi saptandı. Nöromotor gelişim basamakları ve konuşma zamanı takip edilmektedir. Alınan soygeçmiş bilgilerinde ebevyenlerin önceki 2 gebeliklerinde de polihidromaniyozis saptandığı ve fetüslerin abort olduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği de olması nedeniyle WES analizi her iki hasta için de planlandı. Her iki hastada da *ZNF142* (NM_001105537.4):c.25C>T homozigot varyantı saptandı. Bu varyant daha önce ClinVar veri tabanında bildirilmiş olup “klinik önemi belirsiz” olarak sınıflandırılmış, ACMG kriterlerine göre ise “muhtemel patojenik” bir varyanttır. Anne ve babadan yapılan aynı bölge için dizi analizinde bu varyant için heterozigot olarak saptandı. *ZNF142* genindeki homozigot mutasyonlar “Konuşma Bozukluğu ve Hiperkinetik Hareketlerle Nörogelişimsel Bozukluk” hastalığına neden olmaktadır. Bu hastalık 2019 yılında Khan ve ark. tarafından tanımlanmış olup 7 hasta bildirilmiştir (150). Konuşmada gecikme ve hafif mental etkilenim hastalıkta

tanımlanan bulgular olup, özellikle H24 numaralı hasta ile uyumluydu. Literatürde bugüne kadar bu hastalarda polihidroamniyozis ve hipotiroidi bildirilmemiştir.

H15 numaralı hasta prematür doğum öyküsü, intestinal atrezi ve prenatal dönemde polihidroamniyozis bulguları ile polikliniğimize yönlendirildi. Hastanın ebevyenleri arasında akrabalık yoktu. Yapılan arrayCGH analizinde arr[hg19]Xp22.33(2,637,229 - 2,689,534)x1 veya arr[hg19]Yp11.31(2,587,229 - 2,639,534)x1 saptandı. Franklin veritabanına göre arr[hg19]Xp22.33(2,637,229 - 2,689,534)x1 değişikliği ilgili koordinatta bulunan genlerin haployetmezliği fenotipe yansımamaktaydı. arr[hg19]Yp11.31(2,587,229 - 2,639,534)x1 varyantı ise cinsiyet gelişim bozukluğu ile ilişkilendirildi. Fakat H15'in klinik bulgularının bu değişim ile uyumlu olabileceği düşünülmemektedir.

H20 artrogripozis multipleks, bileteral pes equinovarus, hipotoni bulguları ile polikliniğimize yönlendirilmiş olup ebevyenler arasında akrabalık yoktu. Hastadan yapılan arrayCGH analizinde 46,XY, arr[hg37]6q14.1(81,536,714-82,651,663)x1 olarak saptandı. Bu koordinatları kapsayan delesyon daha önce Decipher veritabanında bildirilmiş olup patojenitesi belirtilmemiştir. Bu bölge 1 OMIM geni içermektedir (*FAM46A* geni diğer adı *TENT5A*). Bu gendeki homozigot mutasyonlar Osteogenezis imperfekta tip XVIII hastalığına neden olmaktadır. Fakat bu gen için tekli yetmezlik ile seyreden herhangi bir klinik tablo bildirilmemiştir. Hastanın yenilenen literatür verileri ile ileri kontrolleri önerildi.

H22 numaralı hastada nöromotor gerilik, konuşmada gecikme, mikrosefali ve dismorfik yüz bulgusu ile yapılan arrayCGH analizinde 8q21.3q22.1x1 saptandı. Bu sonuç 8q21.11 Mikrodelesyon Sendromu ile uyumlu olup dismorfik yüz bulgular, hipotoni, entelektüel yetersizlik ile seyretmektedir (151). Hastanın klinik bulguları ile uyuşmaktaydı. Fakat polihidroamniyozis daha önce bu hastalarda literatürde bildirilmemiştir. Hipotoninin hasta için intrauterin dönemde olduğu ve bu yüzden polihidroamniyozis geliştiği düşünülebilir. Aynı zamanda H22'nin karyotip analizi sonucu 47, XXY kromozom kuruluşu raporlandı. Klinefelter Sendromunda nadir de olsa intrauterin dönemde polihidroamniyozis bildirilmiştir (152,153). Hastadaki polihidroamniyozisin nedeni olarak 8q21.11 Mikrodelesyon Sendromu olabileceği gibi Klinefelter Sendromundan da kaynaklanabileceği düşünüldü.

H23 numaralı hasta nöromotor gerilik, prematürite, beyinde gecikmiş myelinizasyon, kısa boy ile polikliniğimize yönlendirilmiş olup, yapılan arrayCGH analizinde arr[hg19]4p15.32(16,812,150-17,648,696)x3, 15q11.2(22,770,421-32,915,723)x4, Xp22.33(168,551-1,234,634)x1 sonucu raporlandı. arr[hg19]4p15.32(16,812,150-17,648,696)x3 bölgesinin yeniden düzenlenmesi Decipher veritabanında geçmeyip, Franklin veritabanında herhangi bir fenotiple ilişkilendirilememiştir. arr[hg19]15q11.2(chr15:22,770,421-32,915,723)x4 sonucu Decipher veritabanında bildirilmemiştir. Bu koordinatların içerisinde 178 tane gen bulunmakta olup, haployetmezlik ile ilişkili genleri de içermektedir (*UBE3A*, *HERC2*, *MKRN3*, *SNURF*, *MAGEL2*, *ARHGAP11A*, *TRPM1*, *FAN1*). Triplo sensitive değerlendirildiğinde 15q11q13 Mikroduplikasyon Sendromu bölgelerini içermektedir. Bu sendromda hafif intellektüel yetersizlik ve otizm bulguları bildirilmiştir (154,155). Fakat bu vakalarda polihidroamniyozis bildirilmemiştir. Hastada raporlanan bir diğer kromozomal yeniden düzenlenme olan arr[hg19]Xp22.33(chrX:168,551-1,234,634)x1ClinVar veri tabanında “patojenik”, Decipher veritabanında ise “muhtemel patojenik” olarak sınıflanmıştır. Bu bölgenin içinde 5 tane gen bulunup bunlardan *SHOX* genin haployetmezlik durumu Leri-Weill Diskondrosteozis ile ilişkilidir. Kısa boy, mezomelik kısalık, ksıtlanmış dirsek eklem hareketi, Madelung bilek deformitesi ve skolyozis bildirilen bulgulardandır (156). Literatürde henüz polihidroamniyozis ile ilişkilendirilmemiştir.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 6 tanesinin karyotip analizinde anöploidi saptanmış olup, bunlardan 3 tanesi Down Sendromu, 2 tanesi Edward Sendromu ve 1 tanesi de Klinefelter Sendromuydu. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında polihidroamniyozis vakalarının anöploidi oranı %0-%13.8 olarak saptanmıştır (157). Çalışmamızda ise polikliniğimize başvuran ve polihidroamniyozis saptanıp genetik tanısı koyulan hastaların %24’ünde anöploidi saptanmıştır. Bu durum polihidromaniyozisin genetik bir hastalık için önemli bir bulgu olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak prenatal dönemde polihidroamniyozis, genetik etiyolojisi olan hastalıklarda dikkat edilmesi ve sorgulanması gereken bir bulgudur. Bu çalışmada özellikle kromozomal anöploidi, iskelet displazisi ve nöromotor gelişim geriliği ile seyreden hastalıklarda polihidroamniyozis önemli bir belirteç olarak sunulmuştur. Ayrıca nadir genetik hastalıkların ayırıcı tanılarında da yine prenatal dönem bulguları oldukça yardımcı olmaktadır. Polihidroamniyozisin özellikle nadir genetik hastalıklar ile ilişkisi henüz net olmasa da bu hastalıkların tanıları arttıkça literatürde daha net bilgiler oluşacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Cardwell MS. Polyhydramnios: a review. Obstetrical & gynecological survey. 1987 Oct;42(10):612–7.
2. Dorleijn DMJ, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, Bruinse HW, Stoutenbeek P. Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2009 Apr;22(4):315–20.
3. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013 Dec;73(12):1241–6.
4. Biggio JRJ, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. Obstetrics and gynecology. 1999 Nov;94(5 Pt 1):773–7.
5. Chen KC, Liou J Der, Hung TH, Kuo DM, Hsu JJ, Hsieh CC, et al. Perinatal outcomes of polyhydramnios without associated congenital fetal anomalies after the gestational age of 20 weeks. Chang Gung Medical Journal. 2005;28(4):222–8.
6. Wiegand SL, Beamon CJ, Chescheir NC, Stamilio D. Idiopathic Polyhydramnios: Severity and Perinatal Morbidity. American Journal of Perinatology. 2016;33(7):658–64.
7. Yefet E, Daniel-Spiegel E. Outcomes from polyhydramnios with normal ultrasound. Pediatrics. 2016;137(2).
8. Barnhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995;173(5):1523–7.
9. Golan A, Wolman I, Sagi J, Yovel I, David MP. Persistence of Polyhydramnios during Pregnancy – Its Significance and Correlation with Maternal and Fetal Complications. Gynecologic and Obstetric Investigation. 1994;37(1):18–20.
10. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. Obstetrics and gynecology. 1987 Jan;69(1):21–5.
11. Dashe J. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. Obstetrics & Gynecology. 2002 Jul;100(1):134–9.
12. Brace RA. Physiology of Amniotic Fluid Volume Regulation. Clinical Obstetrics and Gynecology. 1997 Jun;40(2):280–9.
13. Harding R, Bocking AD, Sigger JN, Wickham PJD. Composition And Volume Of Fluid Swallowed By Fetal Sheep. Quarterly Journal of Experimental Physiology. 1984 Jul 16;69(3):487–95.
14. Pritchard JA. Fetal swallowing and amniotic fluid volume. Obstetrics and gynecology. 1966 Nov;28(5):606–10.

15. Cardwell MS. Polyhydramnios: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1987 Oct;42(10):612–7.
16. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(4):B2–8.
17. Chamberlain G. British maternal mortality in the 19th and early 20th centuries. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2006 Nov;99(11):559–63.
18. Halperin ME, Fong KW, Zalev AH, Goldsmith CH. Reliability of amniotic fluid volume estimation from ultrasonograms: Intraobserver and interobserver variation before and after the establishment of criteria. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1985 Oct;153(3):264–7.
19. Magann EF, Perry KG, Chauhan SP, Anfanger PJ, Whitworth NS, Morrison JC. The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: The effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1997 Jun;25(5):249–53.
20. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990 Mar;162(3):703–9.
21. Chen M, Chen C-P. Invasive Fetal Therapy: Global Status and Local Development. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 Dec;43(4):185–92.
22. Phelan JP, Ahn MO, Smith C v, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*. 1987 Aug;32(8):601–4.
23. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Morrison JC. A Review of Idiopathic Hydramnios and Pregnancy Outcomes. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2007 Dec;62(12):795–802.
24. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990 May;162(5):1168–73.
25. Magann EF, Whitworth NS, Klausen JH, Perry KG, Martin JN, Morrison JC. Accuracy of ultrasonography in evaluating amniotic fluid volume at less than 24 weeks' gestation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1995 Dec;14(12):895–7.
26. Zlatnik MG, Olson G, Bukowski R, Saade GR. Amniotic fluid index measured with the aid of color flow Doppler. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2003 Jan 7;13(4):242–5.
27. Flack NJ, Doré C, Southwell D, Kourtis P, Sepulveda W, Fisk NM. The influence of operator transducer pressure on ultrasonographic measurements of amniotic fluid volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994 Jul;171(1):218–22.
28. Magann EF, Nolan TE, Hess LW, Martin RW, Whitworth NS, Morrison JC. Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography

- techniques. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Dec;167(6):1533–7.
29. Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, Whitworth NS, Martin JN. Amniotic fluid index and single deepest pocket: weak indicators of abnormal amniotic volumes. *Obstetrics and gynecology*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):737–40.
 30. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013 Dec;73(12):1241–6.
 31. Luo Q-Q, Zou L, Gao H, Zheng Y-F, Zhao Y, Zhang W-Y. Idiopathic polyhydramnios at term and pregnancy outcomes: a multicenter observational study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2017 Jul;30(14):1755–9.
 32. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1987 Jan;69(1):21–5.
 33. Dorleijn DMJ, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, Bruinse HW, Stoutenbeek P. Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2009 Apr;22(4):315–20.
 34. Stoll CG, Alembik Y, Dott B. Study of 156 cases of polyhydramnios and congenital malformations in a series of 118,265 consecutive births. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991 Sep;165(3):586–90.
 35. Lee SM, Jun JK, Lee EJ, Lee JH, Park C-W, Park JS, et al. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010 Aug;36(2):191–5.
 36. Papp C, Szigeti Z, Tóth-Pál E, Hajdú J, Joó JG, Papp Z. Ultrasonographic findings of fetal aneuploidies in the second trimester--our experiences. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;23(2):105–13.
 37. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Sep;195(3):848–50.
 38. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010 Sep;36(3):338–43.
 39. Lvovs D, Favorova OO, Favorov A v. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta naturae*. 2012 Jul;4(3):59–71.

40. Bick D, Bick SL, Dimmock DP, Fowler TA, Caulfield MJ, Scott RH. An online compendium of treatable genetic disorders. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2021;187(1):48–54.
41. Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro PF. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clinic proceedings*. 2001 Aug;76(8):777–83.
42. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays in biochemistry*. 2018;62(5):643–723.
43. Kumar D. Disorders of the genome architecture: a review. *Genomic Medicine*. 2008 Dec 11;2(3–4):69–76.
44. Kuliev A, Verlinsky Y. Preimplantation diagnosis: a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2005 Apr;17(2):179–83.
45. Šimčíková D, Heneberg P. Refinement of evolutionary medicine predictions based on clinical evidence for the manifestations of Mendelian diseases. *Scientific reports*. 2019;9(1):18577.
46. Antonarakis SE, Beckmann JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nature reviews Genetics*. 2006 Apr;7(4):277–82.
47. Mitton JB. Heterozygous Advantage. In: eLS. Wiley; 2002.
48. Haack TB, Hogarth P, Gregory A, Prokisch H, Hayflick SJ. BPAN: the only X-linked dominant NBIA disorder. *International review of neurobiology*. 2013;110:85–90.
49. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *American journal of medical genetics Part A*. 2004 Aug 30;129A(2):136–43.
50. Shvetsova E, Sofronova A, Monajemi R, Gagalova K, Draisma HHM, White SJ, et al. Skewed X-inactivation is common in the general female population. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019;27(3):455–65.
51. Schubert I. Chromosome evolution. *Current opinion in plant biology*. 2007 Apr;10(2):109–15.
52. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 6;367(23):2175–84.
53. Phillips RB, Reed KM. Application of fluorescence in situ hybridization (FISH) techniques to fish genetics: a review. *Aquaculture*. 1996 Mar;140(3):197–216.
54. Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Jul 8;8.
55. Pham J, Shaw C, Pursley A, Hixson P, Sampath S, Roney E, et al. Somatic mosaicism detected by exon-targeted, high-resolution aCGH in 10 362 consecutive cases. *European Journal of Human Genetics*. 2014 Aug 8;22(8):969–78.

56. Dharni P, Coffey AJ, Abbs S, Vermeesch JR, Dumanski JP, Woodward KJ, et al. Exon Array CGH: Detection of Copy-Number Changes at the Resolution of Individual Exons in the Human Genome. *The American Journal of Human Genetics*. 2005 May;76(5):750–62.
57. Askree SH, Chin EL, Bean LH, Coffee B, Tanner A, Hegde M. Detection limit of intragenic deletions with targeted array comparative genomic hybridization. *BMC Genetics*. 2013 Dec 5;14(1):116.
58. Wiszniewska J, Bi W, Shaw C, Stankiewicz P, Kang S-HL, Pursley AN, et al. Combined array CGH plus SNP genome analyses in a single assay for optimized clinical testing. *European Journal of Human Genetics*. 2014 Jan 22;22(1):79–87.
59. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*. 2010 May;86(5):749–64.
60. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: New techniques for detection of gene deletions. *Human Mutation*. 2004 May;23(5):413–9.
61. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1977 Dec 1;74(12):5463–7.
62. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 17;369(16):1502–11.
63. Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Jul 13;107(28):12629–33.
64. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009 Sep 16;461(7261):272–6.
65. Clark MM, Hildreth A, Batalov S, Ding Y, Chowdhury S, Watkins K, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Science Translational Medicine*. 2019 Apr 24;11(489).
66. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature Genetics*. 2010 Jan 13;42(1):30–5.
67. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 10;380(2):142–51.
68. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *npj Genomic Medicine*. 2018 Dec 9;3(1):16.

69. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine*. 2019 Nov;21(11):2413–21.
70. Sagi-Dain L, Sagi S. Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Genetics*. 2015 Aug;58(8):409–15.
71. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jun;39(6):648–53.
72. Chew S, Anandakumar C, Jayanthi V, Wong YC, Chia D, Arulkumaran S, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in 153 pregnancies with ultrasound detected fetal abnormalities. *Singapore medical journal*. 1996 Dec;37(6):595–7.
73. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2012 Dec;33(7):E75–9.
74. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of medical genetics*. 1986 Aug;23(4):328–32.
75. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics Part A*. 2011 May;155A(5):943–68.
76. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *American journal of medical genetics Part A*. 2007 Jan 1;143A(1):1–18.
77. Gedeon AK, Colley A, Jamieson R, Thompson EM, Rogers J, Sillence D, et al. Identification of the gene (SEDL) causing X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Nature genetics*. 1999 Aug;22(4):400–4.
78. Edwards MJ, Wenstrup RJ, Byers PH, Cohn DH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosaic parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease. *Human mutation*. 1992;1(1):47–54.
79. Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, Byers PH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *American journal of human genetics*. 1990 Mar;46(3):591–601.
80. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Aug;34(2):160–70.

81. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009 Feb;11(2):127–33.
82. Yeh P, Saeed F, Paramasivam G, Wyatt-Ashmead J, Kumar S. Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. *Prenatal diagnosis*. 2011 May;31(5):515–8.
83. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genetics in Medicine*. 2010 Jun;12(6):327–41.
84. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *Journal of medical genetics*. 1998 Sep;35(9):705–12.
85. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994 Jul 29;78(2):335–42.
86. Tavormina PL, Bellus GA, Webster MK, Bamshad MJ, Fraley AE, McIntosh I, et al. A novel skeletal dysplasia with developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys650Met mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *American journal of human genetics*. 1999 Mar;64(3):722–31.
87. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachman RS, et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature genetics*. 1995 Mar;9(3):321–8.
88. Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, Aylsworth AS, Kaitila I, Horton WA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nature genetics*. 1995 Jul;10(3):357–9.
89. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell*. 1996 Mar 22;84(6):911–21.
90. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *American journal of medical genetics Part A*. 2007 Oct 1;143A(19):2227–35.
91. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *The Lancet*. 2007 Jul;370(9582):162–72.
92. Krakow D, Williams J, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003 May;21(5):467–72.
93. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004 Aug;24(2):134–40.

94. Latini G, de Felice C, Parrini S, Verrotti A, di Maggio G, Petraglia F. Polyhydramnios: a predictor of severe growth impairment in achondroplasia. *The Journal of pediatrics*. 2002 Aug;141(2):274–6.
95. Khalil A, Morales-Roselló J, Morlando M, Bhide A, Papageorgiou A, Thilaganathan B. Widening of the femoral proximal diaphysis--metaphysis angle in fetuses with achondroplasia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014 Jul;44(1):69–75.
96. Karadimas C, Sifakis S, Valsamopoulos P, Makatsoris C, Velissariou V, Nasioulas G, et al. Prenatal diagnosis of hypochondroplasia: Report of two cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006 May 1;140A(9):998–1003.
97. Angle B, Hersh JH, Christensen KM. Molecularly proven hypochondroplasia with cloverleaf skull deformity: a novel association. *Clinical genetics*. 1998 Nov;54(5):417–20.
98. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *American journal of medical genetics*. 1998 Jul 7;78(3):274–81.
99. Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. *Prenatal diagnosis*. 2011 Jan;31(1):115–24.
100. Nelson DB, Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2014 Jun;33(6):1085–90.
101. Faivre L, Cormier-Daire V, Young I, Bracq H, Finidori G, Padovani JP, et al. Long-term outcome in Desbuquois dysplasia: a follow-up in four adult patients. *American journal of medical genetics Part A*. 2004 Jan 1;124A(1):54–9.
102. Huber C, Oulès B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, et al. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *American journal of human genetics*. 2009 Nov;85(5):706–10.
103. Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. *Prenatal diagnosis*. 2011 Jan;31(1):115–24.
104. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Dec;26(12):2743–57.
105. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2017 May;24(5S2):5S51–6.
106. Offiah AC. Skeletal Dysplasias: An Overview. *Endocrine development*. 2015;28:259–76.
107. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; Clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatric Radiology*. 1991 Oct;21(6):421–7.

108. Pajkrt E, Chitty LS. A sonographic approach to the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. *Prenatal Diagnosis*. 2019 Aug 14;39(9):701–19.
109. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of medical genetics*. 1979 Apr;16(2):101–16.
110. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002 Jan;17(1):30–8.
111. Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD. Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997 Oct;177(4):864–9.
112. Ramus RM, Martin LB, Twickler DM. Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998 Nov;179(5):1348–52.
113. Nelson DB, Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2014 Jun;33(6):1085–90.
114. Körkkö J, Cohn DH, Ala-Kokko L, Krakow D, Prockop DJ. Widely distributed mutations in the COL2A1 gene produce achondrogenesis type II/hypochondrogenesis. *American journal of medical genetics*. 2000 May 15;92(2):95–100.
115. Winterpacht A, Hilbert M, Schwarze U, Mundlos S, Spranger J, Zabel BU. Kniest and Stickler dysplasia phenotypes caused by collagen type II gene (COL2A1) defect. *Nature genetics*. 1993 Apr;3(4):323–6.
116. Savarirayan R, Cormier-Daire V, Lachman RS, Rimoin DL. Schmid type metaphyseal chondrodysplasia: a spondylometaphyseal dysplasia identical to the “Japanese” type. *Pediatric radiology*. 2000 Jul;30(7):460–3.
117. Thompson SW, Merriman B, Funari VA, Fresquet M, Lachman RS, Rimoin DL, et al. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the C-type lectin domain of aggrecan. *American journal of human genetics*. 2009 Jan;84(1):72–9.
118. Chapman KL, Briggs MD, Mortier GR. Review: clinical variability and genetic heterogeneity in multiple epiphyseal dysplasia. *Pediatric pathology & molecular medicine*. 22(1):53–75.
119. Robertson SP. Molecular pathology of filamin A: diverse phenotypes, many functions. *Clinical dysmorphology*. 2004 Jul;13(3):123–31.
120. Krakow D, Robertson SP, King LM, Morgan T, Sebald ET, Bertolotto C, et al. Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis. *Nature genetics*. 2004 Apr;36(4):405–10.

121. Bicknell LS, Morgan T, Bonafé L, Wessels MW, Bialer MG, Willems PJ, et al. Mutations in FLNB cause boomerang dysplasia. *Journal of medical genetics*. 2005 Jul;42(7):e43.
122. den Ouden L, Rijken M, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH. Is it correct to correct? Developmental milestones in 555 “normal” preterm infants compared with term infants. *The Journal of pediatrics*. 1991 Mar;118(3):399–404.
123. Teebi AS. Autosomal recessive disorders among Arabs: an overview from Kuwait. *Journal of medical genetics*. 1994 Mar;31(3):224–33.
124. Suthers GK, Davies KE. Phenotypic heterogeneity and the single gene. *American journal of human genetics*. 1992 May;50(5):887–91.
125. Drumm ML, Ziady AG, Davis PB. Genetic variation and clinical heterogeneity in cystic fibrosis. *Annual review of pathology*. 2012;7:267–82.
126. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine & growth factor reviews*. 16(4–5):441–67.
127. Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, et al. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011 Sep 20;24(9):1181–4.
128. Hackett A, Tarpey PS, Licata A, Cox J, Whibley A, Boyle J, et al. CASK mutations are frequent in males and cause X-linked nystagmus and variable XLMR phenotypes. *European Journal of Human Genetics*. 2010 May 23;18(5):544–52.
129. Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ, Kostyukova AS, Moroz N, Quinlan KG, et al. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *Journal of Clinical Investigation*. 2014 Nov 3;124(11):4693–708.
130. Stuurman KE, Joosten M, van der Burgt I, Elting M, Yntema HG, Meijers-Heijboer H, et al. Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *Journal of medical genetics*. 2019;56(10):654–61.
131. Mangels R, Blumenfeld YJ, Homeyer M, Mrazek-Pugh B, Hintz SR, Hudgins L. RASopathies: A significant cause of polyhydramnios? *Prenatal diagnosis*. 2021;41(3):362–7.
132. Armour CM, Allanson JE. Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. *Journal of medical genetics*. 2008 Apr;45(4):249–54.
133. Huber C, Oulès B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, et al. Identification of CANT1 Mutations in Desbuquois Dysplasia. *The American Journal of Human Genetics*. 2009 Nov;85(5):706–10.
134. Kuroda Y, Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Takahashi K, Mitsuzuka K, et al. A novel gene (FAM20B encoding glycosaminoglycan xylosylkinase) for neonatal short limb dysplasia resembling Desbuquois dysplasia. *Clinical genetics*. 2019;95(6):713–7.

135. DeSanto C, D'Aco K, Araujo GC, Shannon N, Study D, Vernon H, et al. WAC loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome characterised by dysmorphic features, developmental delay and hypotonia and recapitulate 10p11.23 microdeletion syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2015 Nov;52(11):754–61.
136. Wentzel C, Rajcan-Separovic E, Ruivenkamp CAL, Chantot-Bastaraud S, Metay C, Andrieux J, et al. Genomic and clinical characteristics of six patients with partially overlapping interstitial deletions at 10p12p11. *European Journal of Human Genetics*. 2011 Sep 27;19(9):959–64.
137. Thakur S, Gupta R, Tiwari B, Singh N, Saxena KK. Pallister-Killian syndrome: Review of fetal phenotype. *Clinical Genetics*. 2019 Jan 29;95(1):79–84.
138. Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S, Matsumoto T, et al. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. *Journal of Human Genetics*. 2019 Aug 29;64(8):789–94.
139. de Mori R, Severino M, Mancardi MM, Anello D, Tardivo S, Biagini T, et al. Agenesis of the putamen and globus pallidus caused by recessive mutations in the homeobox gene GSX2. *Brain: a journal of neurology*. 2019;142(10):2965–78.
140. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocrine reviews*. 2000 Feb;21(1):23–39.
141. Liu Y, Wang L, Yang Y-K, Liang Y, Zhang T-J, Liang N, et al. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using targeted next-generation sequencing: an analysis of 30 cases. *Diagnostic pathology*. 2019 Jul 13;14(1):76.
142. Milks KS, Hill LM, Hosseinzadeh K. Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality. *Pediatric radiology*. 2017 Feb;47(2):134–45.
143. García MM, Velez C, Fenollar-Cortés M, Bustamante A, Lorda-Sanchez I, Soriano-Guillén L, et al. Paternal isodisomy of chromosome 5 in a patient with recessive multiple epiphyseal dysplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014 Apr;164(4):1075–8.
144. Gammon A, Jasperson K, Pilarski R, Prior T, Kuwada S. PTEN mosaicism with features of Cowden syndrome. *Clinical genetics*. 2013 Dec;84(6):593–5.
145. Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: The mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*. 2012 Jul;53(7):1119–30.
146. Busa T, Milh M, Degardin N, Girard N, Sigaudy S, Longy M, et al. Clinical presentation of PTEN mutations in childhood in the absence of family history of Cowden syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015 Mar;19(2):188–92.

147. Alazami AM, Al-Owain M, Alzahrani F, Shuaib T, Al-Shamrani H, Al-Falki YH, et al. Loss of function mutation in LARP7, chaperone of 7SK ncRNA, causes a syndrome of facial dysmorphism, intellectual disability, and primordial dwarfism. *Human mutation*. 2012 Oct;33(10):1429–34.
148. Reis FS, Gomes DC, Arantes HP, Lazaretti-Castro M. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2021 May 18;64(5):623–9.
149. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatric radiology*. 1991;21(6):421–7.
150. Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, et al. Recessive variants in ZNF142 cause a complex neurodevelopmental disorder with intellectual disability, speech impairment, seizures, and dystonia. *Genetics in Medicine*. 2019 Nov;21(11):2532–42.
151. Palomares M, Delicado A, Mansilla E, de Torres ML, Vallespín E, Fernandez L, et al. Characterization of a 8q21.11 microdeletion syndrome associated with intellectual disability and a recognizable phenotype. *American journal of human genetics*. 2011 Aug 12;89(2):295–301.
152. Vaknin Z, Reish O, Ben-Ami I, Heyman E, Herman A, Maymon R. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;23(1):76–81.
153. Sagi-Dain L, Sagi S. Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *European journal of medical genetics*. 2015 Aug;58(8):409–15.
154. Jacquemont M-L, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *Journal of medical genetics*. 2006 Nov;43(11):843–9.
155. Cook EH, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *American journal of human genetics*. 1997 Apr;60(4):928–34.
156. Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, Palmer RW, Reardon W, Superti-Furga A, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nature genetics*. 1998 May;19(1):70–3.
157. Sagi-Dain L, Sagi S. Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *European journal of medical genetics*. 2015 Aug;58(8):409–15.