DİLEK ULUDAĞ ALKAYA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

NADİR İSKELET DİSPLAZİLERİNDE YENİ GENLERİN TANIMLANMASI VE İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

DİLEK ULUDAĞ ALKAYA

DANIŞMAN
PROF. DR. BEYHAN TÜYSÜZ

GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK PROGRAMI

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Doktora öğrencisi Dilek Uludağ Alkaya tarafından Prof. Dr. Beyhan Tüysüz'ün danışmanlığında hazırlanan "Nadir İskelet Displazilerinde Yeni Genlerin Tanımlanması ve İlişkili Proteinlerin Fonksiyonlarının Araştırılması." başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından. . /. ./201. . tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Ünvanı Adı Soyadı
Üniversite, Fakülte
Anabilim Dalı

Jüri-Danışman
Ünvanı Adı Soyadı
Üniversite, Fakülte
Anabilim Dalı

Jüri
Ünvanı Adı Soyadı
Üniversite, Fakülte
Anabilim Dalı

Jüri-Danışman
Ünvanı Adı Soyadı
Üniversite, Fakülte
Anabilim Dalı

Jüri
Ünvanı Adı Soyadı
Üniversite, Fakülte
Anabilim Dalı

BEYAN

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

Dilek Uludağ Alkaya



İTHAF

Doğa'ya

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, deneyimleri ile daima yol gösterici olan, tez çalışmamın planlanlaması ve yürütülmesinde eşşiz katkılarını sunan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Beyhan Tüysüz'e,

Tez çalışmalarım sırasında laboratuvarında çalışma imkanı sağlayan ve desteğini esirgemeyen Yale Üniversitesi Genom Analiz Merkezi direktörü sayın hocam Asst. Prof. Dr. Kaya Bilguvar'a ve Yale Üniversitesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum hem bilgi hem de dostlukları ile yanımda olan Nükte Göç, MPH ve Dr. Tanyeri Barak'a,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine,

Her zaman yanımda olan, çok sevgili arkadaşlarım Asst. Prof. Dr. Filiz Yeşilköy, Dr. Elif Kazankıran, Doç. Dr. Manolya Kara ve Ezgi Gürsel'e,

Hayatım boyunca daima bana destek olan, canım annem ve babam Nevin Uludağ ve Behzat Uludağ'a, biricik kardeşim Dr. Gizem Uludağ'a,

Çalışmalarım sırasında sabır, ilgi ve anlayışı ile bana destek olan sevgili eşim Dr. Cengiz Alkaya ve canım kızım Doğa Alkaya'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, Fulbright Eğitim Komisyonu (Doktora Tez Araştırma Bursu, Bursiyer No: PS00267953) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XİV
ÖZET ..... XVİ
ABSTRACT ..... XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İskelet sistemi embriyolojisi 3
2.2. İskelet Displazileri 16
2.2.1. İskelet displazileri sınıflaması 17
2.2.2. İskelet displazileri kliniği 19
2.2.3. İskelet displazilerinde moleküler tanı yöntemleri 57
3. GEREÇ VE YÖNTEM 59
3.1. Çalışma Grubu 59
3.2. Yöntem 59
3.2.1. Klinik değerlendirme 59
3.2.2. Moleküler yöntemler 62
4. BULGULAR 67
4.1. Bilinen genlerde mutasyon bulunan hastalar 67
4.2. Aday gen belirlenen hastalar 111
4.3. Moleküler tanı konulamayan hastalarımızın klinik özellikleri 117
5. TARTIŞMA 127
5.1. Bilinen genlerde mutasyon bulunan hasta grubu 127
5.1.1. Kollajen tip 2 grubu 127
5.1.2. Sülfasyon grubu hastalıklar 128
5.1.3. Agrekan grubu 130
5.1.4. Filamin grubu ve ilişkili hastalıkları 130

5.1.5. TRPV4 grubu 131
5.1.6. Belirgin iskelet tutulumunun oldupu siliopatiler 131
5.1.7. Metafizer displazi grubu 132
5.1.8. Spondilometafizer displaziler 132
5.1.9. Spondiloepi(meta)fizer displaziler 133
5.1.10. Akromelik displaziler 135
5.1.11. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler 135
5.1.12. Kondrodisplazi punktata grubu 136
5.1.13. Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar 136
5.1.14. İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları 137
5.1.15. Osteolizis grubu 137
5.1.16. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları 138
5.1.17. Genetik inflammatuar /romatoid benzeri artropatiler 138
5.1.18. Vertebra ve kosta tutulumunun olduğu dizostozlar 138
5.1.19. Brakidaktili grubu 139
5.1.20. Polidaktili, sindaktili grubu 139
5.2. Moleküler tanısı bilinmeyen grupta aday genlerin incelenmesi 139
5.3. TED ile moleküler tanı konulamayan olgular 142
KAYNAKLAR 146
FORMLAR 163
ETİK KURUL KARARI 167
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 168
ÖZGEÇMİŞ 169

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: İskelet displazilerinin moleküler ve patojenik sınıflaması 17
Tablo 2:2019 Uluslararası nozolojiye göre genetik iskelet displazilerinin sınıflandırılması 18
Tablo 3: İskelet displazilerinde ipucu belirti ve bulgular 21
Tablo 4: FGFR3 kondrodisplazi grubu 24
Tablo 5: Kollajen Tip 2 grubu 25
Tablo 6: Kollajen Tip 11 grubu 26
Tablo 7: Sülfasyon bozuklukları grubu 26
Tablo 8: Perlekan grubu 28
Tablo 9: Agrekan grubu 28
Tablo 10: Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar 29
Tablo 11: TRPV4 grubu 30
Tablo 12: Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler 31
Tablo 13: Multipl epifizer displazi ve psödoakondroplazi grubu 32
Tablo 14: Metafizer displaziler 33
Tablo 15: Spondilometafizer displaziler 34
Tablo 16: Spondiloepi(meta)fizer displaziler 35
Tablo 17: Ağır spondilodisplastik displaziler 36
Tablo 18: Akromelik displaziler 37
Tablo 19: Akromezomelik displaziler 38
Tablo 20: Mezomelik ve rizo-mezomelik displaziler 38
Tablo 21: Bent bone displazi grubu 39
Tablo 22: Primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu 40
Tablo 23: Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler 41
Tablo 24: Kondrodisplazi punktata grubu 42
Tablo 25: Neonatal osteosklerotik displaziler 43
Tablo 26: Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar 43
Tablo 27: Diğer sklerozan kemik hastalıkları 44
Tablo 28: Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu 46
Tablo 29: Anormal mineralizasyon grubu 47
Tablo 30:İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları 48
Tablo 31: Osteolizis grubu 49
Tablo 32: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu 49

Tablo 33: İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları 50
Tablo 34: Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler 51
Tablo 35: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar 51
Tablo 36: Kraniosinositoz sendromları 52
Tablo 37: Kraniofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozlar 53
Tablo 38: Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar 53
Tablo 39: Patellar dizostozlar 54
Tablo 40: Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup) 54
Tablo 41: Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olduğu grup) 54
Tablo 42: Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri 55
Tablo 43: Ektrodaktili ve/veya diğer bulgular 56
Tablo 44: Polidaktili-sindaktili-triphalangizm grubu 56
Tablo 45: Eklem oluşumundaki defektler ve sinositozlar 57
Tablo 46: Ailelerin iskelet displazisi tanı gruplarına göre dağılımı 61
Tablo 47: Veri analizi iş akışı 63
Tablo 48: Varyant analizinde kullanılan veritabanları 65
Tablo 49: Aile 1 ve 2'nin moleküler özellikleri 68
Tablo 50: Aile 1 ve 2'nin klinik ve radyolojik özellikleri 68
Tablo 51: Aile 3-8'in moleküler özelllikleri 71
Tablo 52: Aile 3-8'in klinik ve radyolojik özellikleri 71
Tablo 53: Aile 9'un moleküler özellikleri 75
Tablo 54: Aile 9'un klinik ve radyolojik özellikleri 75
Tablo 55: Aile 10'un moleküler özellikleri 76
Tablo 56: Aile 10'un klinik ve radyolojik özellikleri 76
Tablo 57: Aile 11-14'ün moleküler özellikleri 78
Tablo 58: Aile 11-14'ün klinik ve radyolojik özellikleri 78
Tablo 59: Aile 15 ve aile 16'nın moleküler özellikleri 81
Tablo 60: Aile 15 ve aile 16'nın klinik ve radyolojik özellikleri 81
Tablo 61: Aile 17'nin moleküler özellikleri 83
Tablo 62: Aile 17'nin klinik ve radyolojik özellikleri 83
Tablo 63: Aile 18 ve aile 19'un moleküler özellikleri 84
Tablo 64: Aile 18 ve aile 19'un klinik ve radyolojik özellikleri 84
Tablo 65: Aile 20-27'nin moleküler özellikleri 87
Tablo 66: Aile 20-27'nin klinik ve radyolojik özellikleri 88

Tablo 67: Aile 28 ve aile 29'un moleküler özellikleri 93
Tablo 68: Aile 28 ve aile 29'un klinik ve radyolojik özellikleri 93
Tablo 69: Aile 30 ve aile 31'in moleküler özellikleri 95
Tablo 70: Aile 30 ve aile 31'in klinik ve radyolojik özellikleri 95
Tablo 71: Aile 32'nin moleküler özellikleri 97
Tablo 72: Aile 32'nin klinik ve radyolojik özellikleri 97
Tablo 73: Aile 33-35'in moleküler özellikleri 98
Tablo 74: Aile 33-35'in klinik ve radyolojik özellikleri 99
Tablo 75: Aile 36'nın moleküler özellikleri 101
Tablo 76: Aile 36'nın klinik ve radyolojik özellikleri 101
Tablo 77: Aile 37'nin moleküler özellikleri 102
Tablo 78: Aile 37'nin klinik ve radyolojik özellikleri 102
Tablo 79: Aile 38-40'ın moleküler özellikleri 103
Tablo 80: Aile 38-40'ın klinik ve radyolojik özellikleri 104
Tablo 81: Aile 41'in moleküler özellikleri 106
Tablo 82: Aile 41'in klinik ve radyolojik özellikleri 106
Tablo 83: Aile 42'nin moleküler özellikleri 107
Tablo 84: Aile 42'nin klinik ve radyolojik özellikleri 107
Tablo 85: Aile 43 ve aile 44'ün moleküler özellikleri 108
Tablo 86: Aile 43 ve aile 44'ün klinik ve radyolojik özellikleri 108
Tablo 87: Aile 45 ve aile 46'nın moleküler özellikleri 110
Tablo 88: Aile 45 ve aile 46'nın klinik ve radyolojik özellikleri 110
Tablo 89: Aday gen belirlenen hastaların klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri 112
Tablo 90: Moleküler tanı konamayan hastalarımızın klinik ve moleküler özellikleri.. 120
Tablo 91: Tanı konamayan ailelerdeki olası aday nadir varyantlar 121

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İskelet sistemi embriyolojik gelişimi 3
Şekil 2: Somit farklılaşması ve vertebra gelişimi 4
Şekil 3: Ekstremite gelişimi 5
Şekil 4: Ekremite şekillenmesi 6
Şekil 5: İntramembranöz kemikleşme 8
Şekil 6: Endokondral kemikleşme 9
Şekil 7: Kemik dokuyu oluşturan hücreler ve aralarındaki iletişim 11
Şekil 8: Eklem kıkırdağında kıkırdak doku ve etrafındaki ektrasellüler matriks 12
Şekil 9: Büyüme plağında etkili sinyal yolakları 13
Şekil 10: İskelet displazilerinde radyolojik sınıflama 21
Şekil 11: Uluslarası Nozoloji sınıflamasına göre iskelet displazisi ile ilişkili toplam gen sayısı 23
Şekil 12: Veri analizi iş akış şeması 63
Şekil 13: Varyant analiz algoritması 64
Şekil 14: Aday gen belirlenen hastalarda algoritma 64
Şekil 15: Aile 1'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 69
Şekil 16: Aile 2'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 69
Şekil 17: Aile 3'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 72
Şekil 18: Aile 4'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 72
Şekil 19: Aile 5'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 73
Şekil 20: Aile 6'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 73
Şekil 21: Aile 7'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 74
Şekil 22: Aile 8'in radyolojik değerlendirmesi 74
Şekil 23: Aile 9'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 75
Şekil 24: Aile 10'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 76
Şekil 25: Aile 11'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 79
Şekil 26: Aile 12'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 79
Şekil 27: Aile 13'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 80
Şekil 28: Aile 14'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 80
Şekil 29: Aile 15'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 82
Şekil 30: Aile 16'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 82
Şekil 31: Aile 17'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 83
Şekil 32: Aile 18'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi 85

Şekil 33: Aile 19'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 85
Şekil 34: Aile 20'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 89
Şekil 35: Aile 21'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 89
Şekil 36: Aile 22'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 90
Şekil 37: Aile 23'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 90
Şekil 38: Aile 24'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 91
Şekil 39: Aile 25'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 91
Şekil 40: Aile 26'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 92
Şekil 41: Aile 27'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 92
Şekil 42: Aile 28'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 94
Şekil 43: Aile 29'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 94
Şekil 44: Aile 30'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 96
Şekil 45: Aile 31'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 96
Şekil 46: Aile 32'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 97
Şekil 47: Aile 33'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 99
Şekil 48: Aile 34'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 100
Şekil 49: Aile 35'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 100
Şekil 50: Aile 36'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 101
Şekil 51: Aile 37'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 102
Şekil 52: Aile 38'in moleküler değerlendirmesi..... 104
Şekil 53: Aile 39'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 105
Şekil 54: Aile 40'ın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 105
Şekil 55: Aile 41'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 106
Şekil 56: Aile 42'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 107
Şekil 57: Aile 43'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 109
Şekil 58: Aile 44'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 109
Şekil 59: Aile 45'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 110
Şekil 60: Aile 46'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 111
Şekil 61: Aile 47'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 114
Şekil 62: Aile 48'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 114
Şekil 63: Aile 49'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 115
Şekil 64: Aile 50'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 115
Şekil 65: Aile 51'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 116
Şekil 66: Aile 52'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 116

Şekil 67: Aile 53'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 117
Şekil 68: Aile 54'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 122
Şekil 69: Aile 55'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 122
Şekil 70: Aile 56'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 123
Şekil 71: Aile 57'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 123
Şekil 72: Aile 58'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 123
Şekil 73: Aile 59'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 124
Şekil 74: Aile 60'ın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 124
Şekil 75: Aile 61'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 125
Şekil 76: Aile 62'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 125
Şekil 77: Aile 63'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi..... 126

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACG1B: Akondrogenezis tip 1b
AEB: Apikal ektodermal bölge
ALP: Alkalen fosfotaz
AO: Atelosteogenezis
ATD: Asfiktik torasik displazi
ALP: Alkalen fosfotaz
BMP: Bone morphogenetik protein; Kemik morfogenetik proteini
BSP: Bone sialoprotein; Kemik siyaloprotein
CADD: Combined Annotation Dependent Depletion
Cp: Katepsin
CDP: Chondrodysplasia punctate; Kondrodisplazi punktata
CNP: C-tipi Natriüretik Peptid
DHEA: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat
DMP1: Dentin matriks proteini 1
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DTD: Diastrofik displazi
DTDST: Diastrofik displazi sülfat taşıyıcı
ExAC: Exome Aggregation Consortium
FGF: Fibroblast growth factor; Fibroblast büyüme faktörü
GDF: Growth/differentiation factor; Büyüme/farklılaşma faktörü
GKD: Gelişimsel kalça dislokasyonu
IGF: Insulin Like Growth Factor; İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGV: Integrative Genomics Viewer
MAF: Minör allel frekansı
MAPK: Mitojen aktive protein kinaz
M-CSF: Macrophage coloni stimulating factor; Makrofaj koloni stimulant faktör
MED: Multipl epifizer displazi
MEPE: Matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein
MGI: Mouse Genome Informatics; Fare genom bilgileri
miRNA: Mikro RNA
MOPD: Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism
NCAM: Neural cell adhesion molecule; Nöral hücre adezyon molekülü

PAPSS2: 3 fosfo adenozin 5 fosfosülfat sentetaz

OCN: Osteokalsin

OD: Otozomal dominant

OPD: Otopalatodijital sendromu

OPG: Osteoprotegerin

OR: Otozomal resesif

OSMED: Otospondilomegaepifizer displazi

PEV: Pes Ekino-varus

PTH: Paratiroid Hormonu

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rMED: Resesif multipl epifizer displazi

RNA: Ribonükleik Asit

SDS: Standart Deviasyon Skoru

SE(M)D: Spondiloepi(meta)fizer displazi

SEDC: Spondiloepifizer displazi konjenita

SHH: Sonic hedgehog

SIFT: Sorting Intolerant From Tolerant

SM: Somatik mozaisizm

SMD: Spondilometafizer displazi

SRPS: Short rib polydactyly syndrome; Kısa kosta polidakitli sendromu

TED: Tüm Ekzom Dizileme

TGF: Transforming growth factor; transforme edici büyüme faktörü

TOD: Terminal osseous displazi

TRAP: Tartrate dirençli asit fosfotaz

TRPS: Trikorinofalangeal displazi

VUS: Variant of unsertain significance; Önemi bilinmeyen varyant

ZPA: Zone of polarizing activity

XL: X'e bağlı

ÖZET

Uludağ Alkaya, D. Nadir İskelet Displazilerinde Yeni Genlerin Tanımlanması ve İlişkili Proteinlerin Fonksiyonlarının Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2020.

GİRİŞ: İskelet displazileri kemik ve/veya kıkırdak dokunun etkilendiği çoğunlukla orantısız boy kısalığı ile karşımıza gelen geniş bir hastalık grubudur. Bugüne kadar 450'den fazla iskelet displazisi sendromu tanımlanmış ve ilişkili 437 farklı gen bildirilmiştir. Halen bir kısım iskelet displazisinin ise genetik nedeni aydınlatılamamıştır. İskelet displazileri, klinik ve genetik olarak çok heterojen bir hastalık grubudur. Farklı genlerdeki mutasyonlar benzer fenotiplere neden olabildiği gibi, aynı gendeki mutasyonlar birbirinden çok farklı fenotiplere neden olabilmektedir. Klinik olarak tanı koyması bu nedenle zordur ve tecrübe gerektirir. Yeni nesil dizileme yöntemleri ile genomunun tamamının veya belirli bir bölümünün eşzamanlı dizilemesi mümkün hale gelmiştir. İskelet displazileri gibi örtüşen bulguların olduğu durumlarda, bu yöntem ile pek çok hastalığın moleküler temellerinin aydınlatılması mümkün olmuştur.
AMAÇ: Çalışmamızda klinik ve/veya moleküler olarak kesin tanı konulamayan iskelet displazisi olgularında tüm ekzom dizileme ile ilişkili genlerin araştırılması, iskelet displazine neden olabilecek yeni aday genlerin belirlenmesi ve bilinen sendromlarla ilişkili genlerde mutasyon saptanan hastalarda yeni bulguların tanımlanarak fenotipik genişlemeye katkı sağlanması amaçlanmıştır.
YÖNTEM ve BULGULAR: Çalışmamıza 68 aileden 87 olgu dahil edildi. Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik mineralizasyonu ile seyreden sendromlar, primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu hastalıklar, kraniosinositoz, ektrodaktili sendromları ve fankoni anemisi tanılı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Tüm ekzom dizileme yöntemi ile 46 ailede (%67) klinik tanı kesinleştirildi, 7 (%10) ailede hastalığa yol açabileceği düşünülen yeni aday gen belirlendi. 15 ailede ise hastalığın moleküler nedenini açıklayacak bir sebep saptanamadı.
TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada tüm ekzom dizilemenin nadir iskelet displazisi sendromlarında tanı koyma başarısı %67 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tanı koyma başarısı literatürde bildirilenden daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni; kliniğimizin iskelet displazileri için referans merkezi olması, çalışmaya alınan hastaların büyük titizlik ile seçilmesi, hastalarda klinik ve radyolojik bulguların çok detaylı tanımlanması ve verilerin bu doğrultuda incelenmesidir.

Anahtar kelimeler: İskelet displazileri, kondrodisplaziler, iskeletin genetik hastalıkları, yeni nesil dizileme, tüm ekzom dizileme

Bu çalışma, Fulbright Eğitim Komisyonu (Doktora Tez Araştırma Bursu, Bursiyer No: PS00267953) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Uludag Alkaya, D. Identification of New Genes and Investigation of Related Proteins in Rare Skeletal Dysplasias. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Genetics. Doctoral Thesis. Istanbul. 2020.

INTRODUCTION: Skeletal dysplasias are a large group of disorders that mostly manifest with disproportionate short stature, in which bone and/or cartilage tissue is affected. To date, more than 450 skeletal dysplasia syndromes have been identified and 437 different genes related to these syndromes have been reported. The genetic cause of some skeletal dysplasia is still unclear. Skeletal dysplasias are a group of clinically and genetically heterogeneous disorders. While mutations in different genes can lead to similar phenotypes, mutations in the same gene can cause different phenotypes. Clinical diagnosis is therefore difficult and requires experience. Sequencing of the whole genome or a part of it has become possible with recently available sequencing technologies. In cases where there are overlapping findings, such as with skeletal dysplasias, this method is able to identify the molecular basis of these diseases.

AIM: In our study, we aimed to investigate genes related to skeletal dysplasia syndromes using whole exome sequencing. We focused on patients with skeletal dysplasia that could not be diagnosed clinically or molecularly to identify new candidate genes and to contribute to phenotypic expansion, by identifying new findings in patients with mutations associated with known syndromes.

METHOD AND RESULTS: 87 patients from 68 families were included in our study. Our study group did not include patients diagnosed with osteogenesis imperfecta and decreased bone mineralization, primordial dwarfism and slender bone dysplasia group, craniosynostosis syndromes, ectrodactylic syndromes, and fanconia anemia. Clinical diagnosis was confirmed in 46 families (67%) with the whole exome sequencing method. The new candidate gene was found in 7 families (10%). In 15 families we could not explain the molecular cause of the disease.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, the success of diagnosing whole exome sequencing in rare skeletal dysplasia syndromes was found to be 67%, which is higher than reported in the literature. The advanced diagnostic success rates in our clinic, which is a reference center for skeletal dysplasia in Turkey, is a result of having access to a large patient cohort, selecting relevant patients carefully for this specific study based on abundant clinical and radiological data and implementing appropriate correlation studies between the clinical data sets and patients' genetic information.

Key Words: Skeletal dysplasias, Chondrodysplasias, Genetic disorders of skeleton, Next generation sequencing, Whole exome sequencing.

The present work was supported by Fulbright Education Commission (Ph.D. Dissertation Research Grant, IIE Grantee ID: PS00267953).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskelet displazileri kemik ve/veya kıkırdak dokunun gelişim, büyüme ve onarımındaki bozukluklar sonucu oluşan, geniş bir kalıtsal hastalık grubudur. Tek tek ele alındıklarında çok nadir hastalıklardır ancak tüm iskelet displazilerinin doğumdaki sıklığı 1/5000 olarak bildirilmiştir[1].

İnsan iskeleti, 126 apendiküler ve 80 aksiyel kemikten oluşur. Kemikleşme mezenkimal yoğunlaşma ile başlar ve intramembranöz veya endokondral olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal hücreler osteoblasta doğrudan farklılaşırken, endokondral kemikleşmede mezenkimal hücreler önce kıkırdak taslak dokuya farklılaşır sonra kemikleşir. Kemik ve kıkırdak dokuya farklılaşma çok sayıda gen tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte rol alan genlerdeki bozukluklar iskelet displazilerine neden olur.

İskelet displazilerinde en sık başvuru yakınması orantısız boy kısalığıdır. 1960'lı yılların başlarında orantısız boy kısalığı ile başvuran hastaların çoğu akondroplazi veya Morquio sendromu tanısı almakta iken hastalıklarla ilişkili patogenez aydınlatıldıkça klinik, radyolojik ve genetik özelliklerine göre hastalıklar gruplandırılmıştır[2]. Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin artmasıyla iskelet displazilerinin sınıflamasında moleküler özelliklere göre sınıflama önem kazanmıştır. 2019 yılında yapılan en son sınıflamada iskelet dizplazileri 42 alt gruba ayrılmış, 461 iskelet displazisi sendromu ve ilişkili 437 farklı gen tanımlanmıştır[3].

İskelet displazileri, genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Aynı gendeki farklı mutasyonlar farklı klinik tablolara neden olabilir. Örneğin COL2A1 gen mutasyonları ciddi mineralizasyon bozukluğu ile seyreden akondrogenezis tip 2 gibi letal bir iskelet displazisine yol açtığı gibi, erişkin yaşta artropati bulguları ile seyreden hafif formlara da neden olabilir. Diğer yandan benzer klinik bulgular farklı genlerdeki mutasyonlar sonucu da oluşabilir. Bu heterojenite nedeniyle iskelet displazilerinin tanısı zordur ve tecrübe gerektirir. Detaylı öykü alınması, aile ağacı çizilmesi, antropometrik ölçümler, fizik muayene ve radyolojik incelemeler, hastalığa eşlik eden diğer sistem anomalileri tanı açısından çok önemli ipuçları sağlar. Klinik ve radyolojik bulguların yönlendirmesi ile ayırıcı tanı yapılarak moleküler testler planlanır. İskelet displazilerinin büyük kısmı tek gen kalıtımı gösterir. Kopya sayısı değişiklikleri, imprinting bozuklukları, miRNA mutasyonları, mitokondriyal mutasyonlar da iskelet displazisi sendromlarına neden olabilmektedir. Bilinen bir iskelet displazisi tanısı düşünüldü ise

neden olabilecek genler, en sık genden başlanarak Sanger dizileme yöntemi ile incelenir. Ancak hastalığa yol açan çok sayıda gen varsa, gen çok büyükse ya da hastalık heterojen bir kliniğe sahip ise Sanger dizileme yöntemi zaman alıcı ve pahalıdır. Yeni nesil dizileme yöntemleri, genomun tamamının veya belirli bölgelerinin eş zamanlı dizilemesine olanak sağlamakta ve klinikte sıklıkla kullanılmaktadır. Tüm ekzom dizileme (TED) hastalıkla ilişkili varyantların %85'ini içeren, genomun kodlayan %1'lik kısmının dizilendiği bir testtir. Rutin kullanıma girmesi ile iskelet displazileri ile ilişkili çok sayıda yeni gen TED sayesinde keşfedilmiştir. 2006 yılındaki iskelet displazileri sınıflamasında sendromların %58'inin genetik nedenleri tanımlanmışken, bu oran 2010 yılında %69'a, 2015 yılında %88'e yükselmiştir. 2019 yılındaki sınıflama ile ise hastalıkların %92'sinin genetik nedeni aydınlatılmıştır[3]. Halen bir kısım iskelet displazisinin genetik temeli bilinmemektedir. Bunun nedeni ilişkili genlerin hastalıkla ilişkisinin henüz tanımlanmaması, bilinen genlerdeki kodlamayan bölge varyantlarının (derin intronik bölge, düzenleyici bölgeler) anlamlandırılmasının zor olması veya birden fazla gen lokusunun hastalığa yol açması (digenik kalıtım) olabilir. Yeni genlerin keşfedilmesi ile kemik metabolizması ile ilişkili yeni yolakların saptanması umut edilmektedir.

Bu çalışmada

1-İskelet displazisi sendromu düşünülen ancak klinik ve moleküler olarak kesin tanı konulamayan olgularda tüm ekzom dizileme yöntemi ilişkili genlerin araştırılması

2-Bilinen genlerde mutasyon saptanan olgularda hastalığa özgü yeni bulguların tanımlanması ile fenotipik genişlemeye katkı sağlanması

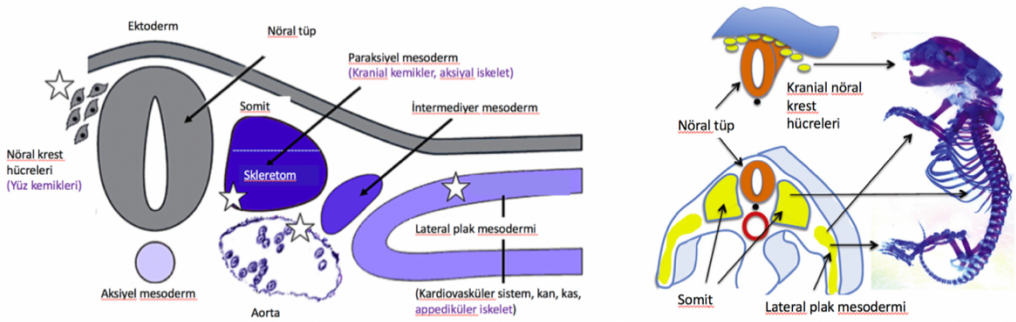
3-İskelet displazisi ile ilişkili genlerde kliniği açıklayan mutasyon saptanmayan hastalarda kemik kıkırdak metabolizması ile ilgili aday genlerin belirlenmesi

4-Belirlenen aday genlerin protein ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskelet sistemi embriyolojisi

İskelet sistemi gelişimi, omurgalı canlıları omurgasızlardan ayıran önemli bir özelliktir. Yüksek omurgalılarda (kuşlar, memeliler) iskelet sistemi kemik ve kıkırdaklar ile bunları birbirine bağlayan tendon ve bağ dokusundan oluşmaktadır. İskelet sisteminin büyüme, destek, iç organları koruma, hareket, hematopoez, kalsiyum depolanması ve endokrin düzenleme gibi pek çok görevi vardır[4]. İnsan iskeleti, 80 aksiyel ve 126 appendiküler kemik olmak üzere toplam 206 kemikten oluşmaktadır. Aksiyel iskelet kraniyum, vertebra, kosta ve sternumdan; apendiküler iskelet ise omuz, pelvis ve ekstremitelerden meydana gelmektedir. Embriyolojik olarak iskelet sistemi nöral krest hücrelerinden ve mesodermden köken almaktadır (Şekil 1)[5].

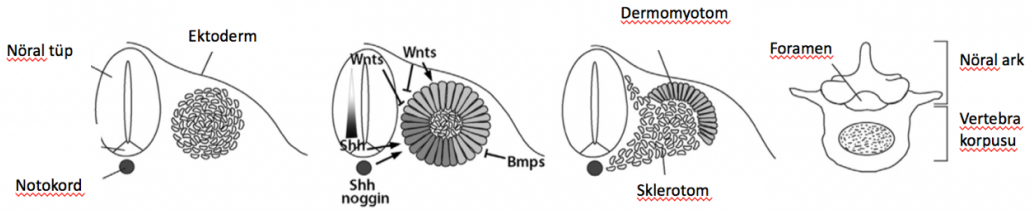


Şekil 1: İskelet sistemi embriyolojik gelişimi [6, 7].

Kraniofasyal kemiklerin gelişimi: Kafatası kemikleri, nörokraniyum ve visserokraniyum adı verilen iki bölümde ele alınır. Nörokraniyum, beynin etrafını saran ve beyni koruyan frontal, parietal, oksipital, sfenoid ve temporal kemiklerden oluşmakta iken, visserokraniyum yüzü oluşturan mandibula, maksilla, zigoma ve nazal kemikten oluşur. Nörokraniyum kemiklerinin bir kısmı ve visserokraniyum kemikleri kraniyal nöral krest hücrelerinden köken alır[5].

Aksiyel iskelet gelişimi: Üçüncü gestasyonel haftada nöral tüp ve notokordun oluşması ile bu yapıların yanında yer alan mesoderm tabakası kalınlaşarak orta hatta yakın bölgelerde paraksiyel mezoderm tabakasını, lateralde ise lateral plak mesoderm tabakasını oluşturur[5]. Paraksiyel mezoderm, embriyonun sefalik kısmından başlayarak sefalokaudal yönde oluşan somitomer ve somit adı verilen segmentleri meydana getirir. Somitin farklılaşması notokord ve nöral tüp tarafından eksprese edilen *NOGGIN* ve Sonic Hedgehog (*SHH*) genleri tarafından düzenlenir[5]. Paraksiyel mesodermden somitlerin

oluşumu NOTCH, FGF ve WNT sinyal yolaklarında yer alan genlerin siklik ekpresyonu sonucu oluşur. Her somitin sınırları ise *retinoik asit, FGF8* ve *WNT3a* genleri ile düzenlenir[5, 8, 9]. Yeni bir somit, T box transkripsiyon faktörü 6 (TBX6) ve mesoderm posterior protein 2 (MESP2) transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ve NOTCH sinyal yolağının uyarılması sonucu oluşur[10]. Dördüncü haftada somitlerin ventral ve medial duvarındaki hücreler fibroblast benzeri mezenkimal hücreler haline gelir ve vertebra ile kostalara farklılaşacak olan sklerotomu oluşturur[5]. Skleretom hücreleri, PAX1, NKX3.1 ve NKX3.2 transkripsiyon faktörlerini eksprese ederek kondrogenez ve osteogenezde görevli genleri aktive eder (Şekil 2)[5, 11]. Somitin pozisyonu hangi tip vertebraya (oksipital, servikal, torakal, lumbar, sakral) farklılaşacağını belirler ve *HOX* genleri tarafından kontrol edilir[12]. Sternum ise lateral plak mesoderminden bağımsız olarak gelişir[13].

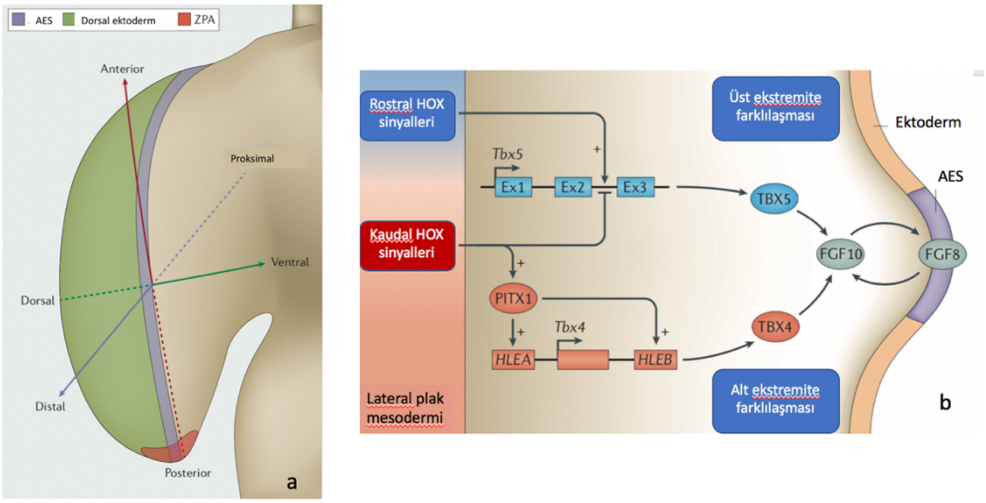


Şekil 2*: Somit farklılaşması ve vertebra gelişimi* [4]

Ekstremite gelişimi: Üçüncü haftanın sonunda lateral mesoderm tabakası, paryetal ve viseral mesoderm tabakalarına ayrılır. Paryetal mesoderm tabakası ekstremite kemiklerini ve sternumu oluşturur. Ekstremite tomurcuklarını oluşturan mezenkim doku ve etrafındaki ektoderm tabakası ilk olarak dördüncü gestasyonel haftada belirir[5]. Üst ekstremite tomurcuğu, alt ekstremite tomurcuğundan 1-2 gün önce oluşur. Ekstremite pozisyonları vücut şekillenmesinde ana rol oynayan *HOX* genleri tarafından belirlenir. Erken dönemde üst ve alt ektremitelerin farklılaşması iki paralog transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile oluşur. Üst ekstremite tomurcuğunda Tbx5 ve alt ekstremite tomurcuğunda Tbx4 eksprese olur[14]. Tbx4 ile benzer olarak Pitx1 transkripsiyon faktörü de alt ekstremiteye spesifik olarak eksprese edilir[15, 16]. Ekstremite kemiklerinin şekillenmesi mezenkimal hücreler ile onların üzerini saran epitel doku arasındaki bir dizi etkileşim sonucu oluşur. *TBX4* ve *TBX5* genleri ekstremite mezenkiminde Fgf10 ve ektodermde Fgf8 ekspresyonuna neden olur[14]. Ekstremite şekillenmesi 3 farklı aks

doğrusu üzerinde; proksimal-distal, anterior-posterior ve dorsal-ventral olarak gelişir (Şekil 3).

Proksimal-distal aks: Ektremitenin distal kısmında ektodermal tabaka kalınlaşarak apikal ektodermal bölgeyi (AEB) oluşturur ve proksimal-distal şekillenmeden sorumludur. Mezenkimal FGF10 ekspresyonu AEB oluşumu için mutlaka gereklidir. FGF10, AEB'den Fgf8 ekresyonunu pozitif olarak uyarır. Fgf ekspresyonunun yanı sıra WNT/Beta katenin ve BMP (Bone morphogenetic protein) sinyal yolakları da AEB oluşumu ile ilişkilendirilmiştir[17, 18]. Fgf ekspresyonu, AEB bitişiğindeki hücrelerin hızlı çoğalan ve farklılaşmamış hücreler olarak kalmasını sağlar, apoptozdan korur. AEB'den uzak hücreler ise kıkırdak ve kas dokusuna farklılaşır [5].

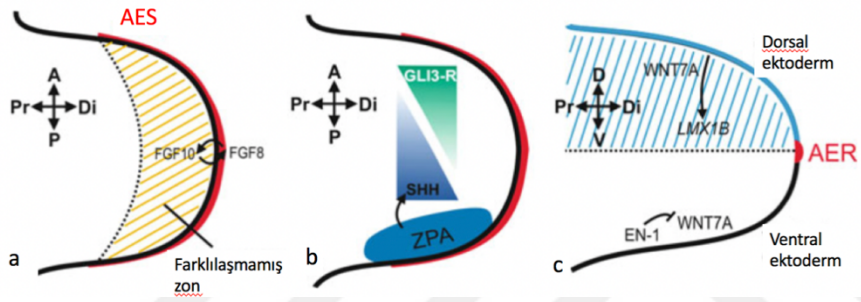


Şekil 3: Ekstremite gelişimi: Akslar (a) ve ekstremite tomurcuğu gelişimi (b)[14]

Anterior-posterior aks: Ekstremite tomurcuğunun posterior kısmında polarize aktive edici zon (ZPA-Zone of polarizing activity) olarak adlandırılan, SHH tarafından kontrol edilen hücreler bulunmaktadır. Shh ekstremiteninin posterior yapılarının farklılaşması için gereklidir ve ekspresyonu pozitif ve negatif düzenleyiciler tarafından kontrol edilmektedir[4]. Bu farklılaşmada SHH ve Glioma associated oncogene 3 (GLI3) arasındaki etkileşim çok önemlidir. SHH sinyali yokluğunda GLI3, represor GLI3 (GLI3-R) formuna kırpılır. SHH varlığında ise GLI3 kırpılması engellenir ve posteriorda aktivatör GLI3 (GLI3-A) birikir[19, 20]. Bir transkripsiyon faktörü olan Hand2 posterior bölümde eksprese edilir, SHH'ın pozitif düzenleyicisidir. HAND2 posterior bölümde Gli3 ekspresyonunu baskılarken, GLI3 de anterior bölümde Hand2 ekspresyonunu baskılamaktadır[21]. Bu düzenlemeler sonucu oluşan gradient farkı anterior-posterior şekillenmeyi sağlamaktadır. ZPA yakınındaki hücreler yüksek SHH sinyal yoğunluğu

sonucu posterior yapılara farklılaşırken, ZPA'nın uzağındaki hücreler ön yapıları oluşturmaktadır (Şekil 4).

Dorsal-ventral aks: Ekstremitenin dorsal-ventral bileşkesinde bulunan AEB'nin pozisyonunu belirleyen genler aynı zamanda dorsal ventral şekillenmede de görev almaktadır. Dorsal ektodermden eksprese edilen WNT7a dorsal farklılaşmada görevli LIM homebox transcription factor (LMXB1) ekspresyonunu düzenlenmektedir[22]. EN-1 ise ventral ektodermde eksprese olmakta ve ventral farklılaşmada rol oynamaktadır [23]. BMP sinyal yolağında yer alan SMAD1 de ventral ektoderm ve mezenkimde eksprese olmakta ve dorsal-ventral şekillenmede görev almaktadır (Şekil 4) [24].



Şekil 4: Ekremite şekillenmesi: Proksimal-distal şekillenme(a), Anterior-posterior şekillenme(b), Dorsoventral şekillenme (c) [25].

Kemik ve kıkırdak gelişimi

Kemik ve kıkırdak doku, mezenkimal öncül hücrelerden köken alan osteokondral progenitor hücrelerin farklılaşması ile oluşmaktadır. Bu farklılaşmada meydana gelebilecek problemler çok geniş spektrumda farklı iskelet hastalıklarına neden olmaktadır. İskelet gelişimi, mezenkimal progenitor hücrelerin yoğunlaşması ile başlar. Kemikleşme intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olarak iki şekilde gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşmede osteokondral öncül hücreler doğrudan osteoblasta farklılaşırken; endokondral kemikleşmede kondroblasta farklılaşarak kıkırdak taslak dokuyu oluşturur.

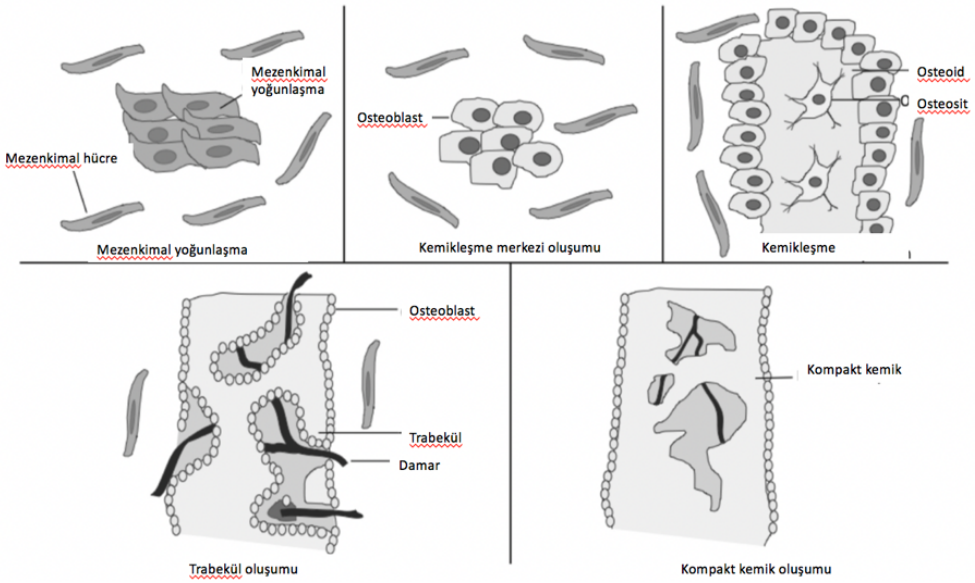
Mezenkim yoğunlaşması: Mezenkimal hücre yoğunlaşması hem intramembranöz kemikleşme hem de endokondral kemikleşme için ilk basamaktır ve gelişecek olan iskelet elemanlarının konumlarının ve temel şekillerinin belirlenmesinde önemlidir. Prekondrojenik ve preosteojenik yoğunlaşma fazında fibronektin, versikan, tenaskin gibi glikoproteinlerin, N-CAM, N-kaderin gibi hücre adezyon moleküllerinin ve konneksin43, sindekan gibi gap junction molekülerinin ekspresyonu artar[26] . Hücre-hücre ve hücre-

matriks iletişimini sağlayan hücre adezyon ve ekstraselllüler matriks proteinleri mezenkim yoğunlaşmasına katkıda bulunur. Yoğunlaşan mezenkimal hücreler osteoblastlara (intramembranöz kemikleşme) ve kondrositlere (endokondral kemikleşme) farklılaşabilirler. WNT/β katenin sinyali osteoblastalara farklılaşmak için gereklidir. Hayvan çalışmalarında β katenini kodlayan genin inaktivasyonu sonucu hücrelerin osteoblasta farklılaşamadığı ancak kondrosite farklılaşabildiği gözlenmiştir[27]. Osteoblast farklılaşmasının devamı için RUNX2 transkripsiyon faktörünün eksprese edilmesi gerekirken SOX9 ekspresyonu kondrosit farklılaşması için gereklidir[28, 29].

İntramembranöz kemikleşme: Kafatası yassı kemikleri, mandibula, maksilla ve klavikula intramembranöz kemikleşme ile oluşur. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal hücreler doğrudan osteoblastlara farklılaşır ve kemikleşme merkezini oluşturur. Erken osteoblastlar henüz kalsifiye olmamış osteoid sentezler ve daha sonra osteosite farklılaşır. Damarsal yapıların etrafındaki osteoid genişleme, süngerimsi kemiğin trabeküler matriksini oluşturur. Yüzeydeki osteoblastlar ise periosta farklılaşır. Osteoblastlar osteositlere dönüştükçe osteoidin etrafını saran mezenkimal hücreler yeni osteoblastlara farklılaşarak kemikleşmeyi devam ettirirler (Şekil 5)[4].

İntramembranöz kemikleşme intrauterin dönemde başlar ve adölesan döneme kadar devam eder. Doğumda kafatası ve klavikula kemikleşmesi henüz tam olarak tamamlanmamıştır ve kraniyal suturlerin kemikleşmesi 20-30 yaşına kadar devam etmektedir. Ayrıca periosteal ve perikondral bölgelerde de kemik oluşumu ve kemik tamiri de intramembranöz kemikleşme ile oluşmaktadır.

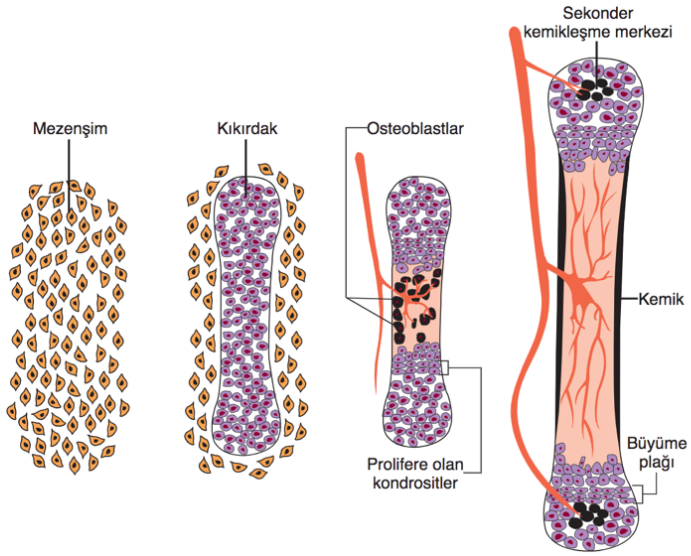
Osteoblasta farklılaşmada Runt-related transcription factor (RUNX2) ve Osterix (OSX) önemli rol oynamaktadır. Aktif WNT/β katenin sinyali RUNX2 ekspresyonu ile kemik oluşumunu sağlarken kıkırdak farklılaşmasından sorumlu SOX9 ekspresyonunu engellemektedir[30]. Transforming growth faktör (TGF), Notch ve fibroblast growth faktör (FGF) sinyal yolakları da intramembranöz kemikleşmede önemli rol oynamaktadır[4]. İntramembranöz kemikleşme hücresel ve moleküler olarak sıkı kontrol edilmektedir ve bu süreçteki problemler çeşitli iskelet hastalıklarına neden olmaktadır. RUNX2 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları intramembranöz kemikleşmede gecikmeye neden olarak hipoplazik/aplazik klavikula, geniş ön fontanel ile karakterize Kleidokraniyal displaziye yol açmaktadır. FGF reseptöründeki (FGFR1, FGFR2, FGFR3) aktive edici mutasyonlar ise kraniosinositoz sendromlarına neden olmaktadır.



Şekil 5: İntramembranöz kemikleşme[4]

Endokondral kemikleşme: Aksiyel ve appendiküler iskelet endokondral kemikleşme ile oluşur. Yoğunlaşan mezenkimal hücreler kondroosteojenik SOX9 transkripsiyon faktörünü ekspresе eder ve kondrositlere farklılaşır. Kondrositler proteoglikan, agrekan ve tip 2, tip 9 ve tip 11 kollajenden zengin kıkırdağa özgü ekstrasellüler matriksi sentezler[4]. Kondrosit proliferasyonu gelecekteki kemiğin kıkırdak modelini oluşturur ve etrafı perikondriyum adı verilen mezenkimal hücreler ile çevrilir. Büyüme ilerlemesi ile kıkırdak taslağın orta kısmında bulunan hücreler maturasyon sürecine girer, bölünmeyi durdurur ve prehipertrofik kondrositlere farklılaşır. Prehipertrofik kondrositlerde paratiroid hormon like peptide receptor 1 (Pthr1) ve Indian hedgehog (Ihh) ekspresyonu artar. Hacmi yaklaşık 10 kat artan hücreler ardından hipertrofik kondrositlere dönüşür [31]. Hücre hacminin artması iskelet elemanlarının uzamasına büyümesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Hipertrofik kondrositlerde kollajen tip 2 ekspresyonu azalır, kollajen tip 10 ekspresyonu artar. Ayrıca VEGF ekspresyonu ile diafiz bölgesinde damarlanma başlar. Hipertrofik kondrositler; ekstrasellüler matriksin şekillenmesinde rol oynayan ve vaskular invazyonu sağlayan matrix metalloproteinase 13 (MMP13) sentez eden hücrelere farklılaşır ve daha sonra apoptoza uğrarlar. Bu sırada kıkırdağı çevreleyen perikondriyum hücreleri osteoblasta farklılaşır ve diafizde birincil kemikleşme merkezini oluşturur[32]. Osteoblastlar intramembranöz kemikleşme yolu ile diafizin kalınlığını artırır, yeni oluşan kemik dokuyu saran perikondriyum ise periostu oluşturur. Periosttan köken alan damarlanma ile osteoklastlar da kalsifiye matrikse ulaşır[33]. Diafiz bölgesindeki endokondral kemikleşme kıkırdak modelin her iki ucuna ilerler ve uçlardaki epifiz

bölgesi kıkırdak yapıda kalır. Doğumdan sonra epifizlerde ikincil kemikleşme merkezleri oluşur. İkincil kemikleşme merkezi ile eklem yüzeyi arasında kalan hücreler eklem kıkırdağı, birincil kemikleşme merkezi ile ikincil kemikleşme merkezi arasında kalan hücreler ise epifizyel büyüme plağı adını alır (Şekil 6). Kemiği uzunlamasına büyümesi epifizyel büyüme plağındaki kondrositlerin çoğalıp endokondral kemikleşmesi ile sağlanır.



Şekil 6: Endokondral kemikleşme[5]

Kemik yapısı: Kemiğin yapısı; osteoblast, osteosit ve osteoklast hücrelerinden; biyokimyasal olarak %60-70 inorganik matriks (mineral), %5-8 su ve %20-30 organik matriksten oluşur. Organik matriksin %90'ı kollajen, %10'u nonkollajen proteinler olan proteoglikanlar (heparan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin sülfat, keratan sülfat), glikoproteinler, alkalen fosfataz, trombospondin (COMP), fibronektin, sialoprotein, osteopontin, osteokalsin, osteonektin ve diğer proteinleri içerir[34].

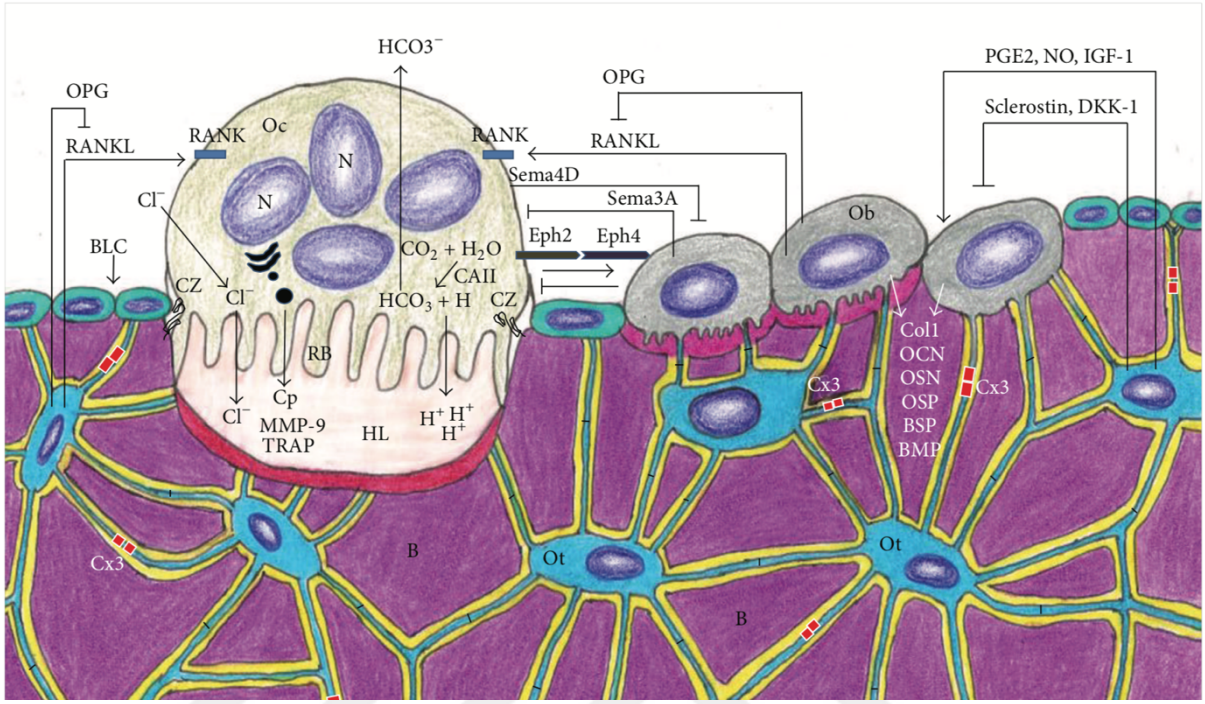
Osteoblast: Osteoblastlar, mezenkimal hücreden köken alan, kemiğin organik matriksini sentezleyen hücrelerdir. Ayrıca parakrin ve otokrin faktörleri (sitokin, proteinazlar) üreterek kemik rezorpsiyonu ve hematopoezde görev alırlar. Mezenkimal hücreden osteoblast oluşumunda BMP, WNT sinyal yolakları tarafından RUNX2, DLX5 ve OSX ekspresyonunun uyarılması gerekmektedir. RUNX2 osteoblast farklılaşmasında temel düzenleyicidir. RUNX2 fonksiyonunun olmadığı farelerde osteoblast gelişiminin gerçekleşmediği gösterilmiştir[35]. RUNX2 aynı zamanda osteoblasta özgü COL1A1, ALP (alkalen fosfotaz), BSP (bone siyaloprotein), OCN (osteokalsin) genlerinin

ekspresyonunu artırmaktadır[36]. Fibroblast growth factor ve mikro RNAlar gibi diğer faktörlerde osteoblast farklılaşmasında rol oynamaktadır[35]. Osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik matriksinin sentezi; organik matriks sentezi ve mineralizasyonunu içeren iki basamaklı bir süreçtir. İlk aşamada osteoblastlar tarafından organik matriksi oluşturan kollajen (büyük çoğunluğu tip 1 kollajen), kollajen dışı proteinler (osteokalsin, osteonektin, kemik siyaloprotein, osteopontin) ve proteoglikanlar (dekorin, biglikan) sentezlenir. İkinci aşamada ise osteoblastlar tarafından matriks vezikülleri salgılanması ile kalsiyum iyonları kemik matrikste depolanır. Diğer yandan ALP, fosfat içeren bileşiklerin degredasyonuna yol açarak fosfor iyonlarının da matrikse salınmasına neden olur ve kalsiyum ile fosfor hidroksi-apetit kristallerini oluşturur[36].

Osteosit: Kemik dokunun %90-95'ini oluşturur. Ortalama 25 yıl yaşar ve kemik dokunun en uzun süre yaşayan hücresidir. Osteoblast hücrelerinin farklılaşması ile oluşur. Kemik matriks dokusunun içinde gömülü olarak bulunan osteosit hücreleri osteoblast ve kan damarlarına dentritik uzantılar gönderir. Bu uzantılar ile bazı düzenleyici sitokinler ile etkileşime geçerek kemik mineralizasyonu ve osteoklast aktivasyonunda rol oynar. Osteoblastlar osteosite farklılaşırken hücrede osteoblasta özgü OCN, BSP, kollajen tip 1 ve ALP ekspresyonu azalırken, osteosite özgü olan DMP1 (dentin matrix protein 1), sklerostin, FGF23, PHEX, MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) ekspresyonu artar[36]. *SOST* geni tarafından kodlanan sklerostin osteoblast aktivitesini inhibe eder. *SOST* gen mutasyonları klinikte artmış kemik kitlesi ile ilişkilidir. Dmp1 ve Phex fosfat mineralizasyonunda görevlidir, FGF23 ekspresyonunu azaltır ve böbrekten fosfat reabsorbsiyonunu arttırırlar. DMP1 veya Phex yokluğunda osteositlerde artan FGF23 ekspresyonu nedeni ile böbrekten fosfor atılımının artar, osteomalazi/rikets gelişir[37]

Osteoklast: Osteoklastlar mononüklear hücrelerden köken alan, multinüklear büyük hücrelerdir. M-CSF (Makrofaj koloni stimulant faktör) ve Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligand (RANKL) osteoklast farklılaşması için gereklidir. M-CSF osteoklast büyümesini uyarır ve apoptozunu inhibe eder. RANKL, osteoblast, osteosit ve stroma hücreleri tarafından eksprese edilir, osteoklast prekürsor hücresinde RANK reseptörüne bağlanarak osteoklast oluşumunu sağlar. Osteoblast ve stroma hücrelerinden sentezlenen osteoprotegerin (OPG) ise RANKL bağlanarak RANK/RANKL etkileşimine engel olur ve osteoklastogenezisi inhibe eder. Aktive olmuş osteoklastta karbonik anhidraz enzimi ile hidrojen iyonu sentezlenerek hidrosi-apetitin rezolusyonu sağlanır.

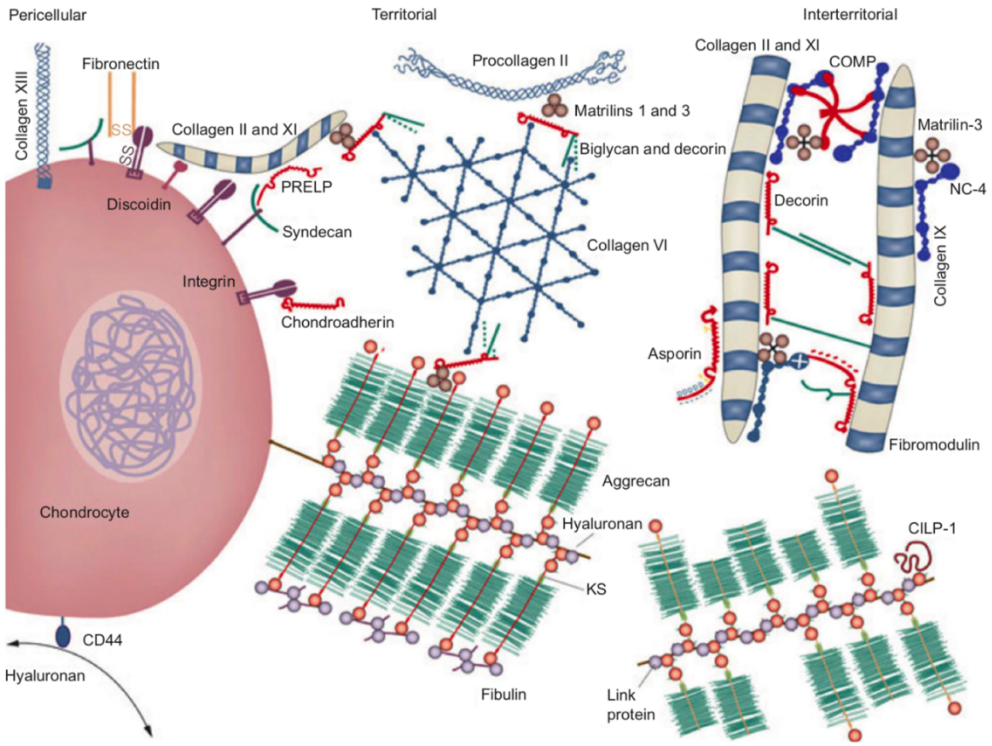
Ardından osteoklast katepsin (Cp), metalloproteinaz 9 (MMP-9), tartrate dirençli asit fosfotaz (TRAP) sentezleyerek organik matriksin degrede olmasını sağlar (Şekil 7) [36].



Şekil 7: Kemik dokuyu oluşturan hücreler ve aralarındaki iletişim[36]

Kıkırdak yapısı: Kıkırdak oluşumu, mezenkimal hücrelerin yoğunlaşması ve ekstrasellüler matriks ve hücre adezyon molekülleri (Col2a1, N-cadherin, N-cam, tenascin) ve transkripsiyon faktörü olan Sox9 ekspresyonu ile başlar[38]. BMP sinyal yolağı hücre yoğunlaşmasında rol alır. Sox9 kondrogenezi düzenleyen temel faktördür. Sox9 aktivasyonu Notch sinyali ile inhibe edilerek kondrogenez düzenlenir[39]. Vücutta üç tip kıkırdak bulunur, hiyalin kıkırdak en yaygın tiptir, endokondal kemikleşmede model görevi görür. Epifizer büyüme plaklarında kemiğin uzunlamasına büyümesini sağlar. Erişkinlerde eklem yüzeylerinde, kosta uçları, burun, larinks trakea ve bronşlarda hyalin kıkırdak bulunur. Kıkırdağın %65-80'i su, %10-20'si kollajen (%95 tip II kollajen), %10-15'i proteoglikanlar, %5'i hücrelerden ve diğer matriks bileşenlerinden oluşur[40]. Eklem kıkırdağı ekstrasellüler matriksi Şekil 8'de gösterilmiştir. Eklem kıkırdağının temel proteini olan tip 2 kollajen tip 9 ve tip 11 kollajen ile biraraya gelerek fibriler yapı oluşturur. Kollajen fibrillerinin oluşması kompleks bir süreçtir ve diğer kollajen dışı ekstrasellüler matriks proteinleri de bu sürece katkıda bulunur. Proteoglikan, çekirdek proteinlerine kondrotin sülfat, keratan sülfat ve heparan sülfat olmak üzere sülfatlanmış glikozaminoglikanların bağlanması ile meydana gelir. Agrekan kıkırdağın karakteristik

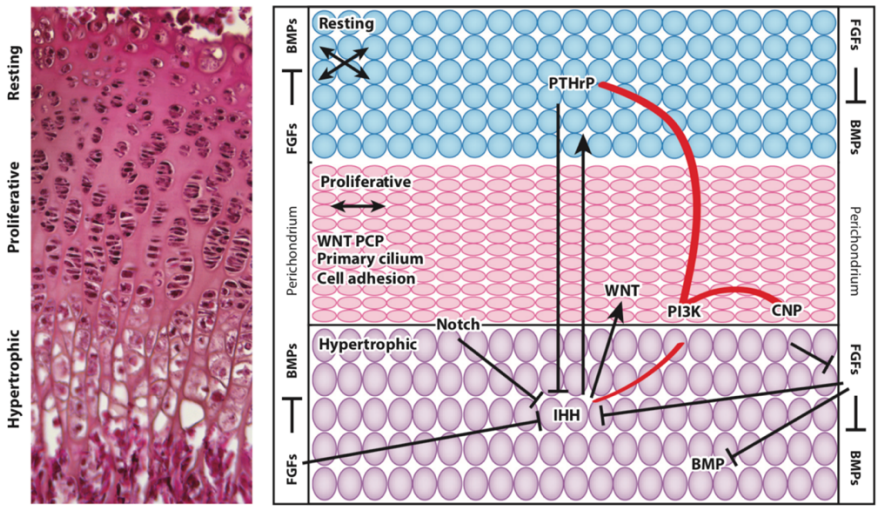
proteoglikanıdır. Hyaluran ise glikozaminoglikan ailesinden sülfatlanmamış bir makromoleküldür. Hyaluran ve agrekan matrikste bir arada bulunarak birlikte fonksiyon göstermektedirler. Dekorin, biglikan, asporin kollajen fibrilleri oluşması sırasında kollajenlere bağlanan, fibril oluşumunu kontrol eden lösinden zengin proteinlerdir. Lumikan, sülfatlanmış tirozinden zengin bir fibromodulindir, kollajen fibrillerine bağlanarak büyüme hormonu ve sitokinler ile etkileşimi sağlar. Matrilin 3 proteini de biglikan, decorin ve kollajen proteinlerine bağlanır eklem kıkırdak ağında bağlayıcı rol üstlenir. Trombospondin ailesinin en çok bilinen üyesi olan COMP (cartilage oligomeric protein) kollajen fibrillerine bağlanarak fibrillerin bir arada kalmasını sağlar[41]



Şekil 8: Eklem kıkırdağında kıkırdak doku ve etrafındaki ektrasellüler matriks[41]

İskelet gelişimde rol oynayan mediyatörler

İskelet sisteminin doğru gelişmesi, hücresel süreçlerin doğru zaman ve yerde düzenlenmesi sonucu oluşur. Çok sayıda sinyal yolağı mezenkimal hücre yoğunlaşması ile başlayan iskelet sisteminin büyüme ve farklılaşmasında rol oynar (Şekil 9).



Şekil 9: Büyüme plağında etkili NOTCH, WNT, FGF, Hedgehog, BMP sinyal yolakları[42]

Transforming Growth Factor β (TGFβ) ve bone morphogenetic proteins (BMP)

TGFβ ve BMP sinyal yolakları embriyonik iskelet gelişiminde intramembranöz ve endokondral kemikleşmede ve postnatal kemik homeostazında önemli rol oynar[43]. Mezenkim, perikondriyum, periost ve büyüme plağında ekprese olur[44, 45]. TGFβ kondrositlerin hipertrofik kondrositlere farklılaşmasını inhibe ederek eklem kıkırdağının devamını sağlar, kemik yapımı ve rezorpsiyonunun kontrolünde rol alır[20]. *TGFβ1* genindeki aktive edici mutasyonlar ilerleyici diafizer kalınlaşma, sklerozis ile karakterize Camuratti Engelman sendromuna neden olur[46].

BMP ailesi de TGFβ superailesi üyesidir, osteooblastik ve kondroblastik farklılaşma, kemik ve kıkırdak oluşumunda rol oynar. Dizi homolojisi nedeni ile çok sayıda GDF (Growth/differentiation factor) BMP ailesi grubuna dahil edilmiştir[47]. BMP aktivitesi noggin, chordin ve ve gremlin tarafından antagonize edilerek düzenlenmektedir[47]. *GDF5* genindeki mutasyonlar Hunter Thomson kondrodisplazisi, Grebbe tip kondrodisplazi ve brakidaktili tip C ile ilişkilendirilmiştir[48]. BMP tip1 reseptörü olan *ACVR1* aktive edici mutasyonları ise ilerleyici ossifikasyon ile karakterize Fibrodisplazi ossifikans progresiva sendromuna neden olmaktadır[49]. BMP reseptörüni kodlayan *BMPR1B* gen mutasyonları akromezomelik displazi ve brakidaktiliye sebep olmaktadır[49]. BMP inaktivasyonuna

neden olan *NOGGIN* gen mutasyonları brakidaktili ve multiple sinositoz sendromu ile ilişkilidir[47]. BMP1 proteini ise TGFβ süperailesi üyesi değildir, kollajen şekillenmesinde görevli metalloproteazdır[50]. *BMP1* mutasyonları osteogenezis tip 13'e neden olmaktadır[51].

WNT ve β katenin: WNT proteinleri embriyolojik gelişim sırasıda önemli rol oynayan evrimsel olarak oldukça korunmuş sinyal molekülleridir. β katenin aracılı WNT sinyalleri endokondral kemikleşmenin ilk aşamalarında görev alır[47]. WNT/β katenin sinyal yolağının osteoblastogenezisteki rolü WNT reseptörü olan LRP5'in osteoporozis-pseudoglioma sendromuna yol açması ile anlaşılmıştır[52]. *WNT1* genindeki biallelik mutasyonlar da osteogenezis imperfekta tip 15'yol açmaktadır[53]. WNT yolağı ligandları pek çok iskelet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. *WNT3* gen mutasyonları tetrameli sendromuna, *WNT7A* mutasyonları ciddi ektremite anomalilerinin görüldüğü Fuhrman senromuna, *WNT5A* mutasyonu ise Robinow sendromuna neden olmaktadır[54-56]. β katenin mezenkimal hücrelerin farklılaşmasının kontrolünde görevlidir ve mezenkimal hücrelerden uzaklaştırıldığında osteoblast farklılaşmasının engellendiği ancak ektopik kıkırdak oluşumunun olduğu gösterilmiştir[30]. β katenin aktivitesi ana kondrojenik faktör olan Sox9 tarafından engellemektedir[57].

PTHrP ve Hedgehog sinyal yolakları: Parakrin hormon PTHrP ve reseptörü PTH1R endokondral kemikleşmede kondrosit proliferasyonu ve maturasyonunda önemli rol oynarlar. Appendiküler iskelette PTHrP, periartiküler hücrelerde yüksek oranda eksprese edilirken prolifere kondrositlerde düşük oranda eksprese edilir. PTHrP prolifere olan hücrelerin devamını sağlar ve prehipertrofik ve hipertrofik kondrositlere dönüşümünü engeller[58]. Ihh, büyüme plağında PTHrP sentezinin temel düzenleyicisidir. *IHH* genindeki biallelik mutasyonlar boy kısalığı, brakidaktili ile karakterize akrokapitofemoral displaziye neden olmaktadır[59]. *PTH1R* reseptör mutasyonları Blomstrand tip kondrodisplazi, Jansen metafizer displazi ve Eiken sendromlarına neden olmaktadır[60-62].

Fibroblast Growth Factor (FGF) ve FGFR: FGF ve FGFR osteoblast farklılaşmasında, endokondral kemikleşmede önemli rol oynar. FGFR1 prehipertrofik ve hipertrofik kondrositlerde, FGFR3 ise dinlenme sürecindeki veya prolifere kondrositlerde eksprese olmaktadır[63]. MAPK (mitogen activated protein kinase), STAT1 gibi çok sayıda sinyal yolağı FGF ile aktive edilmektedir. *FGFR3* aktive edici mutasyonları tanatoforoik displazi, akondroplazi ve hipokondroplaziye neden olurken *FGFR3* yokluğu uzun boy ve kamptodaktili sendromuna neden olmaktadır[64, 65].

C-tipi Natriüretik Peptid (CNP): CNP ve reseptörü NPR2 prolifere olan ve prehipertrofik kondrositlerde eksprese edilmekte ve endokondral kemikleşmede görev almaktadır. CNP geninin inaktivasyonu büyüme plaklarında kondrositlerde azalma, ciddi boy kısalığı ve iskelet anomalilerine neden olur[66]. CNP overekspresyonu ise kemiklerde aşırı büyümeye yol açmaktadır[67]. Klinikte CNP reseptöründeki homozigot fonksiyon kaybı mutasyonları Akromesomelik displazi Maroteaux tipine neden olmaktadır[68].

Notch sinyal yolağı: Notch sinyalleri aksiyel iskeletin embriyolojik gelişiminde, osteoblastogenez ve osteoklastogenezin düzenlenmesinde rol oynar[69]. Notch sinyalleri osteojenik ve kondrojenik farklılaşmayı, aksiyel ve appendiküler iskelette büyümeyi kontrol eder[70]. Notch sinyal yolağındaki problemler somitogenezi etkiler, vertebralarda segmentasyon anomalileri ve kosta anomalileri ile karakterize Spondilokostal disostoz sendromlarına yol açar[71]. *DLL3, MESP2, LFNG ve HES7* genleri Notch sinyal yolağında yer alır ve spondilokostal disostoz sendromları ile ilişkilidir[72-75]. *NOTCH2* genindeki inaktive edici mutasyonlar safra yolu atrezisi, iskelet, kalp anomalileri ile karakterize Alagille sendromuna yol açarken, aynı gendeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar ise Hajdu-Cheney sendromuna neden olur[4, 76].

Transkripsiyon faktörleri: SOX9 ve RUNX2 kondroblast ve osteoblast farklılaşmasında görevli temel transkripsiyon faktörleridir. SOX9 mezenkimal hücrelerin kıkırdağa farklılaşmasını ve kondrosit maturasyonunu kontrol eder. Aynı zamanda osteojenik farklılaşmayı uyaran RUNX2'yi inhibe ederek kıkırdağın proliferatif fazda kalmasını sağlar[4]. RUNX2 osteoblast farklılaşmasını kontrol eder. *SOX9* mutasyonları perinetal letal bir kondrodisplazi olan Kampomelik displaziye neden olurken, *RUNX2* mutasyonları ise Kleidokraniyal displaziye neden olmaktadır[4].

Epigenetik faktörler ve mikroRNA: MikroRNA'lar neredeyse tüm hücre ve dokularda bulunan, mRNA degredasyonu veya translasyonun baskılanması ile pek çok önemli biyolojik süreci kontrol eden RNA'lardır. Osteoblastogenez ve kondrogenezin düzenlenmesinde epigenetik faktörler ve mikro RNAlar da rol oynamaktadır. HDAC4, hipertrofik kondrosit farklılaşmasında görevli RUNX2'yi inhibe eden bir histon deasetilazdır[77]. P300; TGFβ, BMP, WNT sinyal yolaklarında kofaktör görevi olan bir histon asetil transferazlardır[4]. Hayvan çalışmalarında histon metiltransferaz mutasyonunun ciddi ekstremite kısalığı, sternumda yarıklanma, sagital suturde genişleme gibi ciddi iskelet bulgularına yol açtığı gösterilmiştir[78]. İnsanda MIR140 geni tarafından kodlanan mikro RNA-140'ın otozomal dominant kalıtılan boy kısalığı, ekstremite, el ve

ayaklarda kısalık ile karakterize yeni bir iskelet displazisi sendromuna yol açtığı gösterilmiştir[79].

Sistemik mediatörler: Doğumdan sonra boy uzaması büyüme hormonu, (IGF), tiroid hormonu, östrojen, androjenler, glukokortikosteroidler, vitamin D ve leptin gibi çeşitli hormonların etkisi altındadır[80]. Bu hormonlardan sadece IGF sinyal yolağı, intrauterin dönemdeki endokondral kemikleşmede de rol almaktadır.

2.2. İskelet Displazileri

İskelet displazileri, kemik ve/veya kıkırdağın büyüme ve gelişmesindeki bozukluklar sonucu oluşan, temel olarak kemik ve kıkırdak dokuyu etkilemekle birlikte kas, tendon ve ligametler üzerine de belirgin etkileri olan heterojen bir hastalık grubudur. İskelet displazileri; osteodisplazi, kondrodisplazi ve dizostoz olarak 3 ana gruba ayrılır. Osteodisplaziler, osteopeni veya osteopetrosis gibi artmış veya azalmış kemik yoğunluğu ile karakterize hastalık gruptur. Kondrodisplaziler, kıkırdak dokunun etkilendiği orantısız boy kısalığının görüldüğü bir grup hastalıktır. Dizostozlar ise tek bir kemik ya da kemik grubunu etkileyen embriyonik gelişim sırasında eksprese olan genlerdeki problemlerden kaynaklanırlar. Hastalıkların moleküler nedenleri aydınlatıldıkça bu gruplar arasındaki keskin sınırlar giderek silikleşmiştir ve aynı gendeki mutasyonların kıkırdak, kemik ve belirli iskelet elemanlarını etkileyebildiği görülmüştür[81].

İskelet displazileri tek tek ele alındıklarında nadir hastalıklar olsa da grup olarak doğumdaki sıklığı 1/5000 olarak bildirilmiştir[1]. Hastalığın şiddeti, geç başlangıçlı hafif tiplerden, perinatal letal tiplere kadar değişkenlik göstermektedir. İskelet displazileri klinik olarak olduğu gibi genetik açıdan da çok heterojen bir hastalık grubudur. Aynı gende oluşan mutasyonlar farklı hastalıklara yol açabildiği gibi farklı genlerdeki mutasyonlar da benzer klinik tablolara neden olabilmektedir. *FGFR3* gen mutasyonları ve osteogenezis imperfekta hastalığı bu heterojeniteye örnektir. *FGFR3* genindeki mutasyonlar akondroplazi ve hipokondroplazi gibi boy kısalığı ile seyreden iskelet displazisine neden olabildiği gibi, yaşamla bağdaşmayan çok ağır bir iskelet displazisi olan Tanatoforik displaziye de neden olabilmektedir. *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde oluşan mutasyonlar, osteogenezis imperfekta hastalığının büyük kısmından sorumlu olsa da aynı metabolik yolakta işlev gösteren proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da benzer klinik tabloya neden olmaktadır.

2.2.1. İskelet displazileri sınıflaması

İskelet displazi sendromlarının adlandırılması iskeletin etkilenen kısmı (metafizer displazi, akromezomelik displazi); saptanan deformitenin Yunanca karşılığı (diastrofik displazi, tanatoforik displazi), sendromu tanımlayan hekimin ismi (Kniest displazi) veya hastalığın patogenezine (akondroplazi, osteogenezis imperfekta) göre yapılmıştır.

İskelet displazileri ile ilgili yapılan ilk sınıflamalar klinik, morfolojik ve radyolojik özelliklere göre yapılmakta iken günümüzde sınıflamalar klinik, radyolojik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere göre yapılmaktadır.

2001 yılında iskelet displazileri klinik, radyolojik ve morfolojik özelliklerde benzerliklere göre yedi grup altında toplanmıştır (Tablo 1)[82] .

Tablo 1: İskelet displazilerinin moleküler ve patojenik sınıflaması[82].

Grup	Etiyoloji	İlgili genler
1	Ekstrasellüler yapısal proteinlerde defektler	*COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COL10A1, COMP, MATN3, perlecan*
2	Metabolik yolaklarda defektler (enzim, iyon kanalları ve taşıyıcı moleküller)	*TNSALP, ANKH, DTDST/SLC26A2, PAPSS2, ARSE, CLC7, PEX7, CHST3*
3	Makromoleküllerin katlanması, işlenmesi, taşınması ve yıkımında defektler	*Sedlin, Cathepsin K, MMP2, lizozomal asid hidrolazlar*
4	Hormon ve sinyal iletim mekanizmalarında defektler	*FGFR1, FGFR2, FGFR3, ROR2, GNAS1, FGF23, CASR*
5	Nükleer protein ve transkripsiyon faktörlerinde defektler	*SOX9, TRPS1, CBFA1, LMX1B, SHOX, EVC, DLX3, HOXD13, MSX2, ALX4, TBX3, NEMO*
6	Onkogen ve tümor baskılayıcı genlerde defektler	*EXT1, EXT2, SH3BP2*
7	RNA işlem mekanizmaları ve metabolizmasında defektler	*ADA, RMRP*

2019 yılında yayımlanan Uluslarası Nozoloji sınıflamasına göre ise iskelet displazileri 42 alt gruba ayrılmış, ilişkili 437 farklı gen ve 461 hastalık tanımlanmıştır[3] (Tablo 2).

Tablo 2: 2019 Uluslararası nozolojiye göre genetik iskelet displazilerinin sınıflandırılması[3]

1-FGFR3 kondrodisplazi grubu
2-Kollajen Tip 2 grubu
3-Kollajen Tip 11 grubu
4-Sülfasyon bozuklukları grubu
5-Perlakan grubu
6-Agrekan grubu
7-Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar
8-TRPV4 grubu
9-Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler
10-Multipl epifizer displazi (MED) ve psödoakondroplazi grubu
11-Metafizer displaziler
12-Spondilometafizer displaziler (SMD)
13-Spondiloepi(meta)fizer displaziler (SE(M)D)
14-Ağır spondilodisplastik displaziler
15-Akromelik displaziler
16-Akromezomelik displaziler
17-Mezomelik ve rizomezomelik displaziler
18-Bent bone displazi grubu
19-Primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu
20-Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler
21-Kondrodisplazi punktata grubu
22-Neonatal osteosklerotik displaziler
23-Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar
24-Diğer sklerozan kemik hastalıkları
25-Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu
26-Anormal mineralizasyon grubu
27-İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları
28-Osteolizis grubu
29-İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu
30-İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları
31-Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler
32-Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar
33-Kraniosinositoz sendromları
34-Kraniofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozlar
35-Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar
36-Patellar dizostozlar
37-Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup)
38-Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olduğu grup)
39-Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri
40-Ektrodaktili ve/veya diğer bulgular
41-Polidaktili-sindaktili-triphalangizm grubu
42-Eklem oluşumundaki defektler ve sinositozlar

2.2.2. İskelet displazileri kliniği

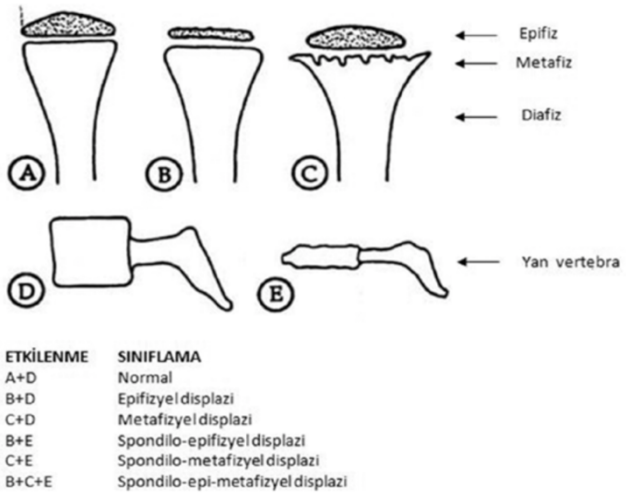
İskelet displazileri, iskeletin gelişimi, şekillenmesi veya devamlılığındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkar. En sık başvuru yakınması boy kısalığıdır. Tanıda detaylı öykünün alınması, en az üç kuşağı içeren aile ağacının çizilmesi, antropometrik ölçümler, eşlik eden anomalilerin tespiti ve radyolojik inceleme çok önemlidir. Öyküde prenatal, natal ve postnatal dönem ayrıntıları ile ele alınmalıdır çünkü iskelet displazilerinin bir kısmının prenatal başladığı, diğerlerinin de erken çocukluk döneminde belirti verdiği bilinmektedir. Bu nedenle prenatal dönemde yapılan ultrason bulguları, doğum boyu ve büyüme eğrileri tanıda önemlidir. Ailedeki diğer bireylerin dikkatli değerlendirilmesi, aynı hastalığın hafif formlarına sahip bireylerin tanınmasını ve aile içi değişken fenotiplerin saptanmasını sağlamakta ve hastalığın kalıtım şekli hakkında bilgi vermektedir.

Antropometrik ölçümler (boy, otuma boyu, üst segment/alt segment oranı, kulaç boyu, ekstremite uzunlukları, el boyu) de ayrıntılı olarak not edilmelidir. Boy kısalığı, kişinin ait olduğu toplumda yaş ve cinsiyetinin büyüme eğrilerine göre 3. persentil veya -2 standart deviayonun altında olmasıdır. Boy kısalığının başladığı zaman tanıda yol göstericidir. Akondroplazide boy kısalığı doğumda mevcut iken pseudoakondroplazide iki yaştan sonra gelişmektedir. Orantısız boy kısalığını değerlendirmek için üst segment ve alt segment uzunlukları ölçümü yapılmalıdır. Alt segment uzunluğu simfizis pubis ile topuk arasındaki mesafedir. Üst segment uzunluğu ise toplam boy uzunluğundan alt segment uzunluğu çıkarılarak hesaplanır. Normal üst segment/alt segment oranı; yenidoğan döneminde 1.7, 2-8 yaşta 1.0 ve erişkin dönemde 0.95'dir. Kısa gövdeli boy kısalığında üst segment alt segment oranı yaşa göre düşük saptanırken, ekstremite kısalığı ile seyreden orantısız boy kısalığında artmaktadır. Ekstremite uzunlukları ölçümü ile ekstremitenin hangi kısımlarının etkilendiği tarif edilmelidir. Rizomelik kısalık, proksimal kısımdaki (humerus, femur), mezomelik kısalık orta kısımdaki (radius, ulna, tibia, fibula) ve akromelik kısalık distal kısımdaki (el ve ayak) kısalığı tarifler. Akondroplazide rizomelik kısalık görülürken, Leri Weil diskondrosteozis sendromunda mezomelik kısalık görülür.

Dismorfolojik muayene, eklem mobilitesi, eşlik eden anomaliler (yarık damak, konjenital kalp hastalığı, üriner sistem patolojileri, immune yetmezlik, görme ve işitme problemleri gibi) tanı için önemli ipuçları sağlar. İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek bulgular Tablo 3'de belirtilmiştir.

Laboratuvar tetkikleri: İskelet displazisi olan hastalarda bulguları taklit edebileceği için mutlaka hipotiroidi, D vitamini yetersizliği gibi endokrin ve nutrisyonel nedenler dışlanmalıdır. Hastalardan serum kalsiyum, fosfor, ALP, 25-OH vitamin D, 1-25-OH vitamin D, parathormon, idrar kalsiyum, fosfat ve kreatinin değerleri istenmelidir. Düşük fosfor düzeyi hipofosfotemik rikets, düşük ALP düzeyi hipofosfatazya tanısı için yol göstericidir. Düşük serum DHEAS düzeyi, PAPSS2 gen mutasyonları sonucu oluşan Pakistan tip spondiloepimetafizer displazi tanısı açısıdan anlamlıdır. Osteopetrosis, Schwahmand Diamond sendromu, kıkırdak saç hipoplazi sendromunda, Ghosal hematodiafizer displazide kan sayımında anemi/nötropeni/trombositopeni saptanabilir ve hematolojik bulgular tanı için yol göstericidir. İskelet displazilerine immunyetersizlik eşlik edebileceği için gereken durumlarda immunyetersizlik testleri planlanmalıdır. Jeune asfiktik torasik displazi, nail patella sendromu, Schimke immunosseöz displazi gibi böbrek tutulumunun eşlik edebildiği hastalarda düzenli böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Mukopolisakkoridoz ve mukolipidozların tanısında idrar artmış glikozaminoglikan düzeyleri, rizomelik kondrodisplazi punktata tanısında serumda artmış fitanik asit düzeyi tanı koydurucudur.

Radyoloji: İskelet displazilerinin tanısında radyolojik incelemeler çok değerlidir. Görüntüleme yöntemlerindeki büyük ilerlemelere rağmen direk grafiler tanıda en değerli görüntüleme yöntemidir. Radyolojik inceleme ön-arka ve yan kafa, ön-arka ve yan vertebra, pelvis, uzun kemikler, el ve ayak grafilerini içermektedir. Multiple epifizer displazi sendromlarında ayrıca lateral diz grafisi çekilmesi patellada çift kontur oluşumunu göstermek açısıdan önemlidir. Radyolojik testler ile hastanın alacağı iyonize radyasyon dozu göz önüne tutulmalı ve testler titizlikle planlanmalıdır. Erişkin hastalarda epifizler ve metafiz birleştiği için prepubertal dönemde çekilen grafilerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Grafilerin değerlendirilmesinde amaç iskelet sistemi gelişim, büyüme ve onarımındaki bozuklukları saptamaktır. İskeletin hangi kısmının etkilendiği (kafatası, omurga, uzun kemik, pelvis, el ve ayaklar), etkilenen kemiklerdeki anomaliler dikkatlice incelenmelidir. Uzun kemiklerin etkilenen kısımlarının tanımlanması (epifiz, metafiz, diafiz, spondilo) tanı için yol göstericidir. Küçük, düzensiz, epifiz tutulumu epifizer dizplazi; geniş, düzensiz, çanaklaşmış metafiz yapısı metafizer displazi, kemik korteksinde kalınlaşma diafizer displazi için anlamlıdır. Omurganın etkilenmesine göre spondiloepifizer displazi, spondilometafizer displazi şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10: İskelet displazilerinde radyolojik sınıflama

Tablo 3: İskelet displazilerinde ipucu belirti ve bulgular[83, 84]

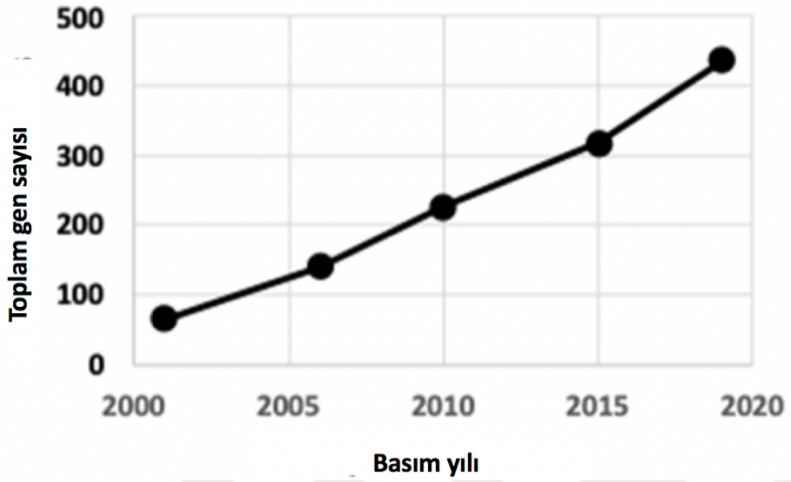
Belirti ve bulgular	**İskelet displazisi**
Kafa	
Makrosefali	Akondroplazi, hipokondroplazi
Büyük fontaneller, geniş sütürler	Kleidokraniyal displazi, piknodizostozis
Yonca yaprağı kafatası	Tanatoforik displazi
Hipertelorizm	Robinow sendromu
Burun	
Düşük burun köprüsü	Kondrodisplazi punktata, akondroplazi, akrodizostozis
Diş	
Natal dişler	Ellis-van Creveld sendromu
Dentinogenezis imperfekta	Osteogenezis imperfekta
Geç diş çıkması/enamel hipoplazisi	Piknodizostozis
Konik şeklinde diş	Ellis-van Creveld sendromu
Oligodontia	Ellis-van Creveld sendromu
Ağız boşluğu	
Yarık damak	Tip II kollajenopatiler, kampomelik displazi, diastrofik displazi, atelosteogenezis grubu
Oral frenula	Ellis-van Creveld displazisi, oral fasyal dijital sendrom
Göz	
Retinitis pigmentoza	Saldino-Mainzer displazisi
Katarakt	Kondrodisplazi punktata, Stickler sendromu
Ciddi miyopi	Tip II kollajenopatiler
Mavi sklera	Osteogenezis imperfekta
Kulak	
Akut pinna inflamasyonu	Diastrofik displazi
Kulakta kist	Diastrofik displazi
Saçlar	
Seyrek saçlar	Kıkırdak-saç hipoplazisi, trikorinofalangeal displazi
Tırnak	
Yarık tırnaklar	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünermann tipi
Hipoplastik tırnaklar	Ellis-van Creveld displazisi, kondrodisplazi punktata
Eklem	

Kontraktür	Rizomelik tip kondrodisplazi punktata, geleofizik displazi, dizostozis multipleks grubu
Hiperlaksite	Kıkırdak-saç hipoplazisi, psödoakondroplazi
Dislokasyonlar	Larsen sendromu, Desbuquois displazisi
Ekstremite	
Asimetri	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünermann tipi
Kırık	Osteogenezis imperfekta, hipofosfatazya, piknodizostozis, disosteosklerozis, osteopetrozis
Kısa abdukte başparmaklar	Diastrofik displazi
Eğri kemikler	Osteogenezis imperfekta, kampomelik displazi, kifomelik displazi, hipofosfatazya, metafizer displazi Schmid tipi
Pes ekinovarus	Kampomelik displazi, diastrofik displazi
Polidaktili	Ellis-van Creveld sendromu, kısa kosta polidaktili grubu
Pretibial cilt gamzeleri	Kampomelik displazi
Club foot	Diastrofik displazi
Omuz	
Aplastik/hipoplastik klavikula	Kleidokraniyal displazi
İç organlar	
Konjenital kalp defekti	Ellis-van Creveld sendromu
Konjenital megakolon	Kıkırdak-saç hipoplazisi
Böbrek anomalileri	Jeune torasik displazi, kısa kosta polidaktili grubu,
Çocuklukta makrositer anemi	Kıkırdak-saç hipoplazisi
Sinir sistemi	
Zihinsel yetersizlik	Dyggve-Melchior-Clausen displazisi, trikorinofalangeal displazi Tip II, Desbuquois displazisi
Anal bölgede kuyruk	Metatrofik displazi
Genital hipoplazi	Robinow sendromu
Servikal vertebra instabilitesi	SED konjenita, akondroplazi, Larsen sendromu, SMED
İmmün yetmezlik	Schimke immünoosseöz displazi, kıkırdak saç hipoplazisi
Sex reversal	Kampomelik displazi

İskelet displazileri genetiği

İskelet displazileri klinik olarak olduğu gibi genetik açıdan da çok heterojen bir hastalık grubudur. Aynı gende oluşan mutasyonlar farklı hastalıklara yol açabildiği gibi farklı genlerdeki mutasyonlar da aynı kliniğe neden olabilmektedir. Kollajen genlerinin iskelet displazisi neden olması kıkırdak doku proteinlerinin incelenmesi ile keşfedilmiş ve 1980'li yıllarda Osteogenezis İmperfekta, Stickler Sendromu, Spondiloepifizer displazi gibi iskelet displazilerinin genetik etiyolojilerinin aydınlatılması büyük heyecan yaratmıştır[85-88]. Hastalığın moleküler temellerinin keşfiyle moleküler genetik testlerin öykü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte tanı ve risk tahmini için kullanılabildiği yeni bir dönem başlamıştır[42]. Bu başarıların ardından 1994 yılında akondroplaziye neden olan gen 4. kromozoma haritalanmış ve kısa bir süre sonra FGFR3 geni keşfedilmiştir[89, 90]. Sonraki yıllarda bir çok iskelet diplazisinin genetik etiyolojisinin aydınlatılması başarılmış ve özellikle yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanıma girmesiyle de büyük bir hız kazanmıştır. 2019 yılında yayımlanan Uluslarası Nozoloji

sınıflamasına göre ise iskelet displazileri 42 alt gruba ayrılmış, ilişkili 437 farklı gen ve 461 hastalık tanımlanmıştır[3]. 2006 yılındaki sınıflamada iskelet displazilerin %58'inin genetik nedenleri tanımlanmışken, bu oran 2010 yılında %69'a, 2015 yılında %88'e yükselmiştir. 2019 yılındaki sınıflama ile ise hastalıkların %92'sinin genetik nedeni aydınlatılmıştır (Şekil 11)[3].



Şekil 11: Uluslararası Nozoloji sınıflamasına göre iskelet displazisi ile ilişkili toplam gen sayısı[91]

İskelet displazilerinin çok büyük kısmı monogenik kalıtım (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı) gösterir. Ayrıca kopya sayısı değişiklikleri, imprinting bozuklukları, kodlamayan RNA gen mutasyonları, nükleotid tekrar hastalıkları, mitokondrial hastalıklar ve digenik kalıtım da iskelet displazisi sendromlarına neden olabilir. SHOX gen delesyonu kopya sayısı değişikliği; Silver Russel sendromu imprinting bozukluğu; kıkırdak saç hipoplazisi sendromu kodlamayan RNA mutasyonu sonucu ortaya çıkan iskelet displazilerine örnektir. XYLT1 genindeki üçlü tekrar artışlarının genin promoter bölgesini metilleyerek Baratela-Scott sendromuna yol açtığı; mikroRNA-140 mutasyonlarının brakidaktili ve boy kısalığı ile seyreden iskelet displazisine neden olduğu gösterilmiştir. Bu örneklerde olduğu gibi iskelet displazilerinde Mendel dışı kalıtım mekanizmaları da giderek daha sık tanımlanmaktadır. [79, 92].

Genetik alanındaki tüm ilerlemelere rağmen yine de bir kısım iskelet displazisinin moleküler temeli halen aydınlatılamamıştır. Bunun nedeni ilişkili genlerin hastalıkla ilişkisinin henüz tanımlanmaması, bilinen genlerdeki kodlamayan bölge varyantlarının (derin intronik bölge, regulatuar bölgeler) anlamlandırılmasının zor olması veya birden fazla gen lokusunun hastalığa yol açması (digenik kalıtım) olabilir.

İskelet displazisi grupları

Grup 1- FGFR3 kondrodisplazi grubu: Bu grup hastalıklar tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: FGFR3 kondrodisplazi grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Tanatoforik displazi tip 1 (TD1)	OD	*FGFR3*
Tanatoforik displazi tip 2 (TD1)	OD	*FGFR3*
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	OD	*FGFR3*
Akondroplazi	OD	*FGFR3*
Hipokondroplazi	OD	*FGFR3*
Kamptodaktili, uzun boy, işitme kaybı sendromu (CATSHL)	OD, OR	*FGFR3*

Tanatoforik displazi ciddi ekstremite kısalığı, eğri femurlar, dar toraks, tipik yüz (makrosefali, burun kökü basıklığı, belirgin alın), brakidaktili, hipotoni ile karakterize en sık karşılaşılan letal iskelet displazisidir. Radyolojik olarak rizomelik kısalık, dar uzun toraks, küçük iliak kemikler, platispondili femurlarda eğrilik (TD1) ve kafatasında yonca yaprağı kafa (TD2) görünümü mevcuttur. Pulmoner hipoplazi nedeni ile intrauterin dönemde veya doğduktan sonra kaybedilirler[93].

Akondroplazi; rizomelik kısalık, makrosefali, orta yüz hipoplazisi ve frontal belirginleşme, brakidaktili, ellerde trident görünüm ile karakterize en sık görülen iskelet displazisidir. Radyolojik olarak tübüler kemiklerde kısalık ve metafizer genişleme, lumbal bölgede interpedinküler mesafede daralma, dar sakrosiyatik çentik, yenidoğan döneminde femur ve humerus proksimalinde radyolusensi, fibulanın tibiaya göre rölatif uzun olması tipiktir. SADDAN sendromunda ciddi akondroplaziye ek olarak akantozis nigrigans ve gelişim geriliği görülmektedir. Hipokondroplazi boy kısalığı, kısa ektremite ve geniş ve küçük el-ayaklar ile karakterizedir. Bulgular akondroplaziye benzer ancak daha hafiftir[93].

CATSHL sendromu FGFR3 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları sonucu oluşan, kamptodaktili, uzun boy, uzun kemik deformiteleri ile karakterize otozomal resesif ve dominant kalıtılan nadir bir sendromdur[65].

Grup 2- Kollajen Tip 2 grubu: Bu grup hastalıklar tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Kollajen Tip 2 grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Akondrogenezis tip 2	OD	*COL2A1*
Hipokondrogenezis	OD	*COL2A1*
Platispondilik displazi, Torrance tipi	OD	*COL2A1*
Spondiloepifizyeal displazi konjenita (SEDC)	OD	*COL2A1*
Belirgin metafizer değişiklikle birlikte spondiloepimetafizyeal displazi	OD	*COL2A1*
Kniest displazi	OD	*COL2A1*
Spondiloperiferal displazi	OD	*COL2A1*
SED metatarsal kısalık ile beraber	OD	*COL2A1*
Stickler sendromu tip 1	OD	*COL2A1*
Hafif SED erken başlangıçlı artrozis	OD	*COL2A1*

Kollajen tip 2 kıkırdak matriksin temel bileşenidir, kıkırdağın yanı sıra göz ve kulakta da eksprese olur. COL2A1 ilişkili iskelet displazileri çok heterojen bir gruptur. Klinik, intrauterin letal tiplerden erişkin dönemde hafif bulgularla seyreden tiplere kadar değişkenlik gösterir. Tip 2 kollajen bozukluklarında iskelet bulgularına göz problemleri (katarakt, miyop, lens subluksasyonu, retinal ayrışma), işitme kaybı, orofasiyel anomaliler (yarık damak, Pierre Robin sekansı) eşlik edebilir. Akondrogenezis tip 2, hipokondrogenezis ve Platispondilik displazi, Torrance tip çok ağır formlardır; ciddi mineralizasyon bozukluğu, mikromeli, dar toraks, akciğer hipoplazisi, orta yüz hipoplazisi, Pierre Robin sekansı ile karakterizedir. Hastalar intrauterin veya erken yenidoğan döneminde kaybedilirler. Kniest displazi, SEDC ve belirgin metafizer değişilikle birlikte spondiloepimetafizyeal displazi yaşamla bağdaşan ancak ağır formlardır, ciddi boy kısalığı, trakeomalazi, göz problemleri ve servikal instabilite görülür[94]. Radyolojik olarak platispondili, uzun kemiklerde epifizer ve metafizer düzensizlikler, kifoskolyoz, lumbal lordoz saptanır. Spondiloperiferal displazi, metatarsal kısalık ile beraber SED ve Stickler sendromu tip 1 hafif formlardır. Spondiloperiferal displazide kısa ulna ve brakidaktili, SED metatarsal kısalık ile birlikte olan tipte ayakta postaksiyel parmaklarda kısalık görülür. Stickler sendromu tip 1'de boy kısalığı hafif, göz bulguları belirgindir. Hafif SED erken başlangıçlı artrozis, erken başlangıçlı osteoartrit ile karakterizedir[93].

Grup 3- Kollajen Tip 11 grubu: Bu grup hastalıklar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kollajen Tip 11 grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Stickler sendromu tip 2	OD	*COL11A1*
Marshall sendromu	OD	*COL11A1*
Stickler sendromu tip 3 (oküler olmayan)	OD	*COL11A2*
Fibrokondrogenezis	OD, OR	*COL11A1,COL11A2*
Oto-spondilo-mega-epifizyeal displazi (OSMED), resesif tipi	OR	*COL11A2*
Oto-spondilo-mega-epifizyeal displazi (OSMED), dominant tipi	OD	*COL11A2*

Kollajen tip 11, kollajen tip 2 ve kollajen tip 9 ile birlikte kıkırdak dokudaki kollajen fibrillerini oluşturur. Stickler sendromu tip 2 ve tip 3 bulguları Stickler tip 1 ile benzerdir ve hafif spondiloepifizer değişiklikler, göz bulguları, işitme kaybı, yarık damak, orta yüz hipoplazisi karakterizedir. Marshall sendromu hipertelorizm eşlik etmesi, maksillar hipoplazisin belirgin olması ve ektodermal bulgular görülmesi ile Stickler sendromundan ayrılır[95]. Fibrokondrogenezis sendromu geniş fontanel ve suturler, belirgin gözler, orta yüz hipoplazisi, yarık damak, mikrognati, ekstremite kısalığı ile karakterizedir, hastalar doğumda çoğunlukla kaybedilir. OSMED'de orta yüz hipoplazisi, yarık damak, boy kısalığına konjenital işitme kaybı, büyük epifizler eşlik eder, göz bulguları izlenmez[93].

Grup 4- Sülfasyon bozuklukları grubu: Bu grup hastalıklar tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Sülfasyon bozuklukları grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Akondrogenezis tip 1b (ACG1B)	OR	*SLC26A2*
Atelosteogenezis tip 2 (AO2)	OR	*SLC26A2*
Diastrofik displazi (DTD)	OR	*SLC26A2*
MED, resesif tipi (rMED)	OR	*SLC26A2*
SEMD, PAPSS2 tipi	OR	*PAPSS2*
Brakiolmia, resesif tipi	OR	*PAPSS2*
gPAPP tipi kondrodisplazi (Catel-Manzke benzeri sendrom dahil)	OR	*IMPAD1*
Konjenital eklem dislokasyonları ile beraber kondrodisplazi, CHST3 tipi (resesif Larsen sendromu)	OR	*CHST3*
Ehlers-Danlos sendromu, muskuloskeletal varyant	OR	*CHST14*
	OR	*DSE*

SLC26A2 geni, hücre membranında sülfat taşınmasında rol alan DTDST (diastrofik dysplasia sulphate transporter) proteinini kodlar. DTDST hücre membranından hücre içine sülfat taşınmasında rol alır. PAPSS2 (3 fosfo adenozin 5 fosfosülfat sentetaz), hücre içine taşınan sülfat ve ATP'den sülfat vericisi PAPS sentezlenmesinde görevlidir. CHST3 ve CHST14 sülfotransferazları ise sülfat vericisi PAPS'dan elde ettikleri sülfatı N-

asetilgalaktozaminlere transfer eder[96]. Kıkırdak dokunun yüksek oranda sülfatlanmış proteoglikan içermesi sülfasyon bozukluklarında görülen iskelet bulgularını açıklamaktadır. SLC26A2 ilişkili kondrodisplazilerden olan akondrogenezis tip 1b (ACG1B) ve Atelosteogenezis tip 2 (AO2) ciddi ekstremite kısalığı, dar toraks, pes ekinovarusun görüldüğü letal iskelet displazisi tipleridir ve AO2'de ekstremite kısalığı ve kemikleşmedeki bozukluk daha şiddetlidir. Diastrofik displazide kısa ekstremiteli boy kısalığı, eklemlerde kontraktür, progresif kifoskolyoz gözlenir. Parmaklardaki ulnar deviasyon, proksimal yerleşimli abdukte başparmak (otostopçu başparmağı), ayakta birinci ve ikinci parmak arasındaki boşluk, pes ekinovarus deformitesi, yenidoğan döneminde kulakta kistik yapılar diastrofik displazi için tipik bulgulardır. MED resesif tip kronik eklem ağrısı, el ve ayaklarda küçüklük, epifizlerde düzensizlik, pes ekinovarus deformitesi görülür, boy çoğunlukla normaldir. Yan diz grafisinde çift kontürlü patella görülmesi tipiktir[93, 96, 97]. *PAPSS2* genindeki mutasyonlar boy kısalığı, ekstremite kısalığı, platispondili, brakidaktili belirgin dizler ile karaktarize SEMD Pakistani tipe neden olur. *PAPSS2* gen mutasyonlarında sülfat vericisi PAPS'ın sentezlenememesi nedeni ile steroid hormonların ve androjenlerin de sülfasyonu etkilenir. Hastalarda hiperandrojenemi bulguları gözlenebilir. Laboratuvar incelemelerinde dihidroepiandrosteron (DHEA) sülfatlamasında defekt sonucu tanı için oldukça önemli bir belirteç olan serum DHEA-S düzeyi düşük saptanır[98]. Konjenital eklem dislokasyonları ile beraber kondrodisplazi, CHST3 tipinde (Resesif Larsen sendromu) doğumda diz ve kalça çıkığı, pes ekinovarus deformitesi, dirseklerde dislokasyon, boy kısalığı, ciddi kifoz görülür[99]. gPAPP tipi kondrodisplazi, boy kısalığı, brakidaktili, konjentital eklem dislokasyonları, mikrognati, yarık damak ile karakterizedir. PAP hidrolizinde görevli gPAPP proteinini kodlayan *IMPAD1* gen mutasyonları sonucu oluşur[100]. Ehlers-Danlos sendromu, CHST14 tipi; fasiyal dismorfizm, parmaklarda kontraktür, pes ekinovarus deformitesi, ciddi kifoskolyoz ve gevşek cilt-ciltaltı doku ile karakterizedir[101].

Grup 5- Perlakan grubu: Bu grup hastalıklar tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Perlekan grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Dissegmental displazi, Silverman-Handmaker ve Rolland-Desbuquois tipleri	OR	*HSPG2*
Schwartz-Jampel sendromu (myotonik kondrodistrofi)	OR	*HSPG2*

Perlekan, *HSPG2* geni tarafından kodlanan kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve kıkırdak dokuda bulunan heparan sülfat proteoglikandır. Dissegmental displazi ciddi boy kısalığı, mikromeli, ekstremitelerde eğrilik, orta yüz hipoplazisi, yarık damak, mikrognati, vertebralarda düzensizlik ve anizospondili ile karakterize beyin, kalp, böbrek anomalilerinin eşlik edebildiği letal seyredebilen bir iskelet displazisidir[102]. Schwartz-Jampel sendromu miyotoni, kondrodisplazi, tipik küçük ağız, mikrognati, büzülmüş dudak, blefarospazm, düşük kulak, eklem kontraktürleri ile karakterizedir. Radyolojik olarak kifoskolyoz, platispondili, vertebrada koronal yarıklanma, epifizer ve metafizer displazi görülür[102].

Grup 6- Agrekan grubu: Bu grup hastalıklar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Agrekan grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
SED, Kimberley tipi	OD	*ACAN*
SEMD, Aggrecan tipi	OR	*ACAN*
İleri kemik yaşı ile birlikte boy kısalığı	OD	*ACAN*

Agrekan, *ACAN* geni tarafından kodlanan bir proteoglikandır. *ACAN* genindeki heterozigot mutasyonlar boy kısalığı (ortalama final boy erkeklerde 141-162cm, kadınlarda 138-149cm), erken başlangıçlı osteoartrit, hafif spondiloepifizer değişkenlikler gibi hafif bulguların görüldüğü SED Kimberley tipe neden olurken; aynı gendeki resesif mutasyonlar ciddi boy kısalığı (ortalama final boy 66-71cm), orta yüz hipoplazisi, nazal kemik yokluğu, kısa boyun, uzun kemiklerde ciddi kısalık, özellikle ellerde belirgin eklem laksitesi, brakidaktili, kifoskolyoz, platispondili, ciddi metafizer genişleme ve epifizer düzensizlik ile karakterize SEMD Agrekan tipe neden olmaktadır[93, 102, 103].

Grup 7- Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar: Bu grup hastalıklar tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Frontometafizyer displazi	XLD, OD	*FLNA,MAP3K7, TAB2*
Kardiospondilokarpofasyal sendrom	OD	*MAP3K7*
Melnick-Needles sendromu	XL	*FLNA*
Otopalatodigital sendrom tip 1 (OPD1)	XL	*FLNA*
Otopalatodigital sendrom tip 2 (OPD2)	XL	*FLNA*
Terminal osseöz displazi (TOD)	XLD	*FLNA*
Atelosteogenezis tip 1 (AO1)	OD	*FLNB*
Atelosteogenezis tip 3 (AO3)	OD	*FLNB*
Larsen sendromu, dominant	OD	*FLNB*
Spondilokarpaltarsal sinositoz sendromu	OD, OR	*FLNB, MYH3*
Frank-ter Haar sendromu	OR	*SH3PXD2B*

FLNA geni, hücre şekli ve migrasyonunu düzenleyen aktin bağlayıcı hücre iskeleti proteini olan Filamin A proteinini kodlar. *FLNA* gen mutasyonları beyin, gastrointestinal, kalp anomalilerinden iskelet displazisine kadar farklı klinik tablolara neden olabilir. OPD1, tipik yüz görünümü (supraorbital bölgede belirginlik, aşağı eğimli palpebral fissür, hipertelorizm, geniş burun kökü), yarık damak, parmak anomalileri (kısa proksimal yerleşimli başparmak, distal falanks genişleme, ayak başparmağı hipoplazi, 2. ayak parmağında uzunluk, sandal açıklığı), eklem hareketlerinde kısıtlılık, işitme kaybı, diş problemleri ile karakterizedir[104]. OPD2'de OPD1 benzeri ancak daha ağır yüz bulguları görülür, Pierre Robin sekansı sıktır. Parmak bulguları olarak el ve ayak başparmaklarında hipoplazi veya agenezi, kamptodaktili, sindaktili tipiktir. Toraks hipoplazisi, ekstremitelerde eğrilik, boy kısalığı, işitme kaybı, kardiyak anomaliler, beyin anomalileri (hidrosefali, serebellar hipoplazi, ensefalosel, meningomyelosel), omfolosel ve böbrek anomalileri hastalığa eşlik eder. Toraks hipoplazisi nedeni ile hastalar erken dönemde kaybedilirler[104]. Frontometafizer displazide klinik bulgular OPD tip 1 ile oldukça benzerdir ancak kraniyal sklerozis belirgindir ve el bulguları farklıdır. Frontometafizer displazide araknodaktili, ulnar deviasyon, kamptodaktili görülmektedir. Melnick Needles sendromu erkeklerde prenatal dönemde letaldir ve etkilenmiş dişilerde tipik yüz görünümü (frontal bölge belirgin, dolgun yanaklar, ekzoftalmus, mikrognati, dişlerde düzensizlik), dar omuz yapısı, göğüs deformitesi, kostalarda düzensizlik, uzun kemiklerde eğrilik, distal falankslarda kısalık saptanır[104]. Terminal osseöz displazi belirgin el anomalileri (parmaklarda fibroma, kamptodaktili, karpal ve metakarpal kemiklerde füzyon), tipik yüz bulguları (hipertelorizm, oral frenulum), ciltte

hiperpigmente lezyonlar, uzun kemiklerde eğrilik ve epifizlerinde kistik değişiklikler, boy kısalığı ile karakterizedir. *FLNB* geni de *FLNA* gibi aktin bağlanmasında görevli olan Filamin B proteinini kodlar. FLNB ilişkili AO tip 1 ve AO tip 3 intrauterin veya yenidoğan döneminde ölümle sonuçlanan kraniyofasyal anomaliler (orta yüz hipoplazisi, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, mikrognati, yarık damak), ciddi ekstremite kısalığı, ciddi eklem dislokasyonları ile karakterize ciddi kemikleşme defektinin olduğu sendromlardır[105]. Larsen sendromu yarık damak, tekrarlayan büyük eklem dislokasyonları, boy kısalığı, distal falanks kısalığı, ekstrakarpal kemik, servikal kifoz ile karakterizedir. Spondilokarpaltarsal sinositoz sendromu vertebralarda, karpal ve tarsal kemiklerde füzyon ile karakterizedir. Diğer FLNA ve FLNB ilişkili iskelet displazileri fonksiyon kazandırıcı mutasyon nedeni ile oluşurken Spondilokarpaltarsal sinositoz sendromu *FLNB* genindeki biallelik fonksiyon kaybı mutasyonları nedeni ile oluşur. Ayrıca *MYH3* geni mutasyonları da bu sendroma yol açar[106]. Kardiospondilokarpofasyal sendrom *MAP3K7* gen mutasyonları sonucu oluşur, vertebralarda ve karpal kemiklerde füzyon ile birlikte kardiyak anomali, büyüme geriliği olması ile Spondilokarpaltarsal sinositoz sendromundan ayrılır[107]. Frank-ter Har sendromunda klinik bulgular olarak Melnick Needles sendromu ile benzerdir ancak farklı olarak Frank-ter Har sendromda glokom ve konjenital kalp defektleri görülür ve resesif kalıtıldığı için her iki cins etkilenir[105].

Grup 8- TRPV4 grubu: Bu grup hastalıklar tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: TRPV4 grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Metatropik displazi	OD	*TRPV4*
Spondiloepimetafizer displazi, Maroteaux tipi	OD	*TRPV4*
Spondilometafizer displazi, Kozlowski tipi	OD	*TRPV4*
Brakiyolmia, dominant tipi	OD	*TRPV4*
Ailesel dijital artropati ve brakidaktili sendromu	OD	*TRPV4*

TRPV4 geni birçok hücrede bulunan kalsiyum kanal proteinini kodlar. TRPV4 gen mutasyonları birbiri ile örtüşen bulguları olan nöromusküler hastalıklara ve iskelet displazi sendromlarına neden olmaktadır. Metatropik displazide doğum boyu normaldir, yenidoğan döneminde toraks yapısı uzun ince ve ekstremiteler göreceli olarak kısadır, sakrokoksigeal bölgede cilt katlantısı saptanır. Çocukluk döneminde hızlı ilerleyen kifoskolyoz nedeni ile gövde kısalır (metatropizm), ilerleyici eklem kontraktürleri izlenir. Radyolojik olarak platispondili, vertebralarda öne doğru kamalaşma, uzun kemiklerde

kısalık, metafizlerde genişleme, epifizer düzensizlik gözlenir. Spondilometafizer displazi Kozlowski tipinde, vertebra bulguları metatropik displaziye benzerdir ancak pelvis ve uzun kemikler daha az etkilenmiştir. Spondiloepimetafizer displazi, Maroteaux tipinde ise kısa gövdeli boy kısalığı, pektus karinatum, brakidaktili tipiktir ancak metafizer genişleme izlenmez veya hafiftir. Otozomal dominant brakiyolmia gövde kısalığı ile boy kısalığı, kifoskolyoz ve platispondili ile karakterizedir. Diğer brakiyolmia sendromlarından ayrımı moleküler testler ile yapılmaktadır. Ailesel dijital artropati ve brakidaktili sendromu ise el eklemlerinde ağrı, kısıtlılık, şişlik ve kısa parmaklar ile karakterizedir[93, 108].

Grup 9-Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler: Bu grup hastalıklar tablo 12'de gösterilmiştir

Tablo 12: Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Kondroektodermal displazi (Ellis-van Creveld)	OR	*EVC1, EVC2, WDR35, DYNC2L1*
Kısa kosta polidaktili sendromu tip1/3 (SRPS)	OR	*DYNC2H1, IFT80, WDR34, WDR60, DYNC2LI1*
Asfiktik torasik displazi (ATD; Jeune)	OR	*DYNC2H1, DYNC2LI1, WDR34, TCTEX1D2, WDR60, WDR19, IFT140, TTC21B, IFT80, IFT172, IFT81, IFT52, TRAF3IP1, CFAP410, CEP120, KIAA0586, KIAA0753*
SRPS tip 2 (Majewski)	OR	*DYNC2H1, NEK1, IFT81, TRAF3IP1*
SRPS tip 4 (Beemer)	OR	*IFT122, IFT80*
SRPS tip 5	OR	*WDR35*
SRS sınıflandırılamayan	OR	*ICT, INTU, FUZ, IFT43, WDR35*
Oral-fasyal-dijital sendrom tip 4	OR	*TCTN3*
Oral-fasyal-dijital sendrom tip 2	OR	*NEK1*
Kranioektodermal displazi tip 1,2	OR	*IFT122, WDR35, WDR19, IFT43, IFT52*
Mainzer–Saldino sendromu	OR	*IFT140, IFT172*
Aksiyel spondilometafizer displazi	OR	*CFAP410, NEK1*
Torakolaringopelvik displazi (Barnes)	OD	

Siliopatiler, primer silia komponentlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan geniş bir hastalık grubudur. İskelet siliopati sendromları, birbiri ile örtüşen klinik ve radyolojik bulgulara sahiptir. Toraks hipoplazisi, kısa ekstremiteli orantısız boy kısalığı, polidaktili ortak klinik bulgulardandır. İskelet bulguları dışında iskelet dışı anomaliler (böbrek, karaciğer, göz, kalp, beyin) eşlik edebilir. Jeune asfiktik torasik displazinde toraks hipoplazisi, kısa ektremite ve brakidaktili, ilerleyici böbrek hastalığı tipik bulgulardır, polidaktili nadiren eşlik eder. Radyolojik olarak kısa kosta, dar toraks, pelviste trident görünüm, konik epifiz, brakidaktili izlenir. Ellis-van Creveld sendromu ektremite kısalığı, brakidaktili, postaksiyel veya mezoaksiyel polidaktili, ektodermal

bulgular (hipoplastik tırnak, diş problemleri) ve kalp anomalileri ile karakterizedir. Polidaktili her zaman bulunur. Sensenbrenner sendromunda farklı olarak kraniosinositoz ve ektodermal displazi bulguları mevcuttur, polidaktili ise nadirdir. Kısa kosta polidaktili sendromları ise birbiri ile örtüşen bulgulara sahip letal seyreden iskelet siliopati grubudur[109].

Grup 10- Multipl epifizer displazi ve psödoakondroplazi grubu: Bu grup hastalıklar tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Multipl epifizer displazi ve psödoakondroplazi grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Pseudoakondroplazi	OD	*COMP*
Multipl epifizer displazi (MED)	OD	*COMP, COL9A2, COL9A3, MATN3, COL9A1*
Stickler sendromu, resesif tip	OR	*COL9A1, COL9A2, COl9A3*

Pseudoakondroplazi normal doğum boyu, yürüme başladığında farkedilen paytak yürüyüş, ilk iki yaştan sonra belirginleşen orantısız ciddi boy kısalığı, brakidaktili, lumbar lordoz, hafif skolyoz, alt ekstremitede varus veya valgus deformitesi, dirsek haricindeki eklemlerde kısıtlılık, dirsekte hipermobilite ile karakterizedir. Grafilerde epifizler küçük ve deforme, metafizler düzensiz, vertebralar düzensiz ve öne doğru çıkıntılı (yaşla birlikte düzelir), kısa metakarp ve falanks, karpal kemiklerde düzensizlik saptanır. Multipl epifizer dizplazi erken çocukluk döneminde başlayan kalça, diz eklemlerinde özellikle egzersiz sonrası ağrı, yorgunluk, yürüme bozukluğu, epifizer düzensizlik ile karakterizedir. Metafiz ve vertebra tutulumu izlenmez. *COMP* mutasyonu sonucu oluşan MED'de kalça tutulumu belirgindir. Tip 9 kollajen mutasyonu sonucu oluşan tiplerde diz tutulumu ağırdır ve kalça etkilenmemiştir. *MATN3* mutasyonlarında ise diz ve kalça tutulmaktadır[93].

Grup 11- Metafizer displazi: Bu grup hastalıklar tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Metafizer displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Metafizer displazi, Schmid tipi	OD	*COL10A1*
Kıkırdak saç hipoplazisi	OR	*RMRP*
Metafizer displazi, kıkırdak saç hipoplazi benzeri, POP1 tipi	OR	*POP1*
Metafizer displazi, Jansen tipi	OD	*PTHR1*
Eiken displazi	OR	*PTHR1*
Metafizyeal displazi, pankreatik yetmezlik, siklik nötropeni (Shwachman- Bodian-Diamond sendromu)	OR OD	*SBDS, EFL1,DNAJC21, SRP54*
Metafizer anadisplazi, tip 1	OD, OR	*MMP13*
Metafizer anadisplazi, tip 2	OR	*MMP9*
Metafizer displazi, Spahr tipi	OR	*MMP13*
Metafizer displazi ve maksiller hipoplazi	OD	*RUNX2*

Metafizer displaziler, büyüme plağındaki kıkırdak hücrelerindeki bozukluklar sonucu gelişen boy kısalığı ve ekstremite kısalığı ile karakterize bir gruptur. Metafizer displazi Schmid tipi, *COL10A1* mutasyonları sonucu oluşur. Kısa boy, ekstremitelerde eğrilik, paytak yürüme, radyolojik olarak uzun kemiklerde kısalık, metafizlerde özellikle alt ektremitede daha belirgin çanaklaşma, genişleme, koksa vara, hafif platispondili ile karakterizedir[110]. Kıkırdak saç hipoplazisi bir RNA geni olan *RMRP* mutasyonları sonucu oluşur. Ekstremite kısalığı ile seyreden boy kısalığı, metafizer düzensizlik, konik epifiz, seyrek saç, kirpikler, değişken derecede immunyetersizlik (T hücre fonskiyon bozukluğu), hematolojik tutulum (pansitopeni) ve maligniteye yatkınlık izlenir. *POP1* geni pre-RNA işlenmesinde görevli bir ribonükleazdır[111]. *POP1* gen mutasyonları çok ciddi boy kısalığı, vertebral kemiklerde radyolojik olarak kalça ekleminde epifizer displazi, yaygın metafizer displazi ve ciddi brakidaktili saptanır. Seyrek saç bulgusunun nadiren görülmesi, immunyetmezlik ve hematolojik tutulumun olmaması ile kıkırdak saç hipoplazisi sendromundan ayrılır[112]. *PTHR1* genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşan Jansen metafizer displazi, bir yaştan sonra belirginleşen ekstremite kısalığı ile birlikte boy kısalığı, tipik yüz görünümü (mikrognati, belirgin yanaklar, yüksek damak, hipertelorizm, belrigin gözler, koanal stenoz), hiperkalsemi, hipofosfatemi, ALP yüksekliği ve ağır metafizer tutulum, uzun kemiklerde eğrilik, kraniumda hiperostozis ile seyreden bir sendromdur[113]. *PTHR1* genindeki biallelik mutasyonlar ise çocukluk çağında belirginleşen boy kısalığı, brakidaktili, epifizer gerilik ile seyreden Eiken sendromuna yol açar[114]. Shwachman sendromunda metafizer tutulum ile birlikte iskelet dışı bulgular (ekzokrin pankreas yetersizliği, nötropeni) izlenir.

Grup 12-Spondilometafizer displazi (SMD): Bu grup hastalıklar tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Spondilometafizer displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	OR	*ACP5*
Odontokondrodisplazi	OR	*TRIP11*
SMD, Sutcliffe tipi veya corner fractures tipi OD	OD	*FN1*
SMD ve cone-rod distrofi	OR	*PYCT1A*
SMD korneal distrofi ile birlikte	OR	*PLCB3*

SPENCD; boy kısalığı, otoimmun hastalıklar, zihinsel yetersizlik, serebral kalsifikasyonlar, diz ve el bileğinde enkondromların görüldüğü iskelet, sinir sistemi ve immune sistemi etkileyen bir sendromdur[115]. Odontokondrodisplazi, yenidoğan döneminde boy kısalığı, dar toraks, mezomeli, eklem laksitesi, brakidaktili, dentinogenezis ile karakterizedir. Radyolojik olarak vertebrelarda koronal kleft, platispondili, metafizer düzensizlik, skolyoz saptanır. Ağır fenotipte olgular erken dönemde kaybedilirler, yaşayan olgularda dentinogenezisin eşlik etmesi tanıda yol göstericidir[93, 116]. Corner Fraktür tip SMD, metafizlere corner fraktür görünümü veren düzensizlik ile karakterize, fibronektin 1 genindeki heterozigot mutasyolar sonucu oluşan bir iskelet displazisidir. Corner fraktür SMD olgularında tipik olarak distal tibia ve radius, proksimal humerus ve femur etkilenir. 'Corner fraktür' ile bahsedilen gerçek bir kırık olmaktan ziyade büyüme plağında olan düzensiz ve anormal kemikleşmeden kaynaklanmaktadır. Ek olarak hastalıkta gelişimsel koksa vara deformitesi, ovoid vertebra ve ciddi skolyoz görülmektedir[117]. SMD ve cone-rod distrofi ciddi boy kısalığı, alt ektremitede eğrilik, platispondili, metafizer düzensizlik ve pigmenter retinopatiye bağlı erken dönemde görme bozukluğu ile karakterizedir[118]. Korneal distrofi ile birlikte SMD sendromu boy kısalığı, dar toraks, korneal opasite, zihinsel yetersizlik ile karakterize yeni tanımlanan bir iskelet displazisidir[119].

Grup 13- Spondiloepi(meta)fizer displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Spondiloepi(meta)fizer displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Dyggve–Melchior–Clausen displazi (DMC)	OR	*DYM, RAB33B*
Immuno-osseous displazi (Schimke)	OR	*SMARCAL1*
SED, diabetes mellitus ile birlikte, Wolcott–Rallison tipi	OR	*EIF2AK3*
SEMD, Matrilin tipi	OR	*MATN3*
SEMD, Shohat tipi	OR	*DDRGK1*
SEMD, lökodistrofi ile birlikte, AIFM1 tipi	XL	*AIFM1*
SEMD, biglikan tipi	XL	*BGN*
SEMD, immunyetmezlik ile birlikte, EXTL3 tipi	OR	*EXTL3*
SEMD, zihinsel yetersizlik ile birlikte, NANS tipi	OR	*NANS*
SEMD, zihinsel yetersizlik ile birlikte, RSPRY1 tipi	OR	*RSPRY1*
SEMD, TMEM165 tipi	OR	*TMEM165*
SEMD, PISD tipi	OR	*PISD*
SEMD, UFSP2 tipi	OD	*UFSP2*
SEMD, short limb–anormal kalsifikasyon tipi	OR	*DDR2*
SED tarda, X'e bağlı (SED-XL)	XLR	*TRAPPC2*
Spondilodisplastik Ehlers–Danlos sendromu	OR	*SLC39A13*
SPONASTRIME displazi	OR	*TONSL*
Platispondili amelogenezis imperfekta ile birlikte	OR	*LTBP3*
CODAS sendromu	OR	*LONP1*
EVEN-PLUS sendromu	OR	*HSPA9*
CAGSSS sendromu	OR	*IARS2*
Steel syndrome	OR	*COL27A1*

Spondiloepimetafizer displaziler, vertebra, epifiz ve metafiz tutulumunun olduğu heterojen bir gruptur. Dyggve–Melchior–Clausen displazi (DMC) toraks kısalığı ile birlikte boy kısalığı, fıçı göğüs, platispondili, vertebralarda çift hörgüç görünümü, metafizer düzensizlikler, iliak kemiklerde dantel görünümü ile karakterizedir. Dyggve-Melchior-Clausen sendromu, Smith-McCort displazisi sendromu ile alleliktir. Smith-McCort displazisi bu sendromdan mental retardasyonun olmamasıyla ayrılır[93]. Kısa ekstremiteli anormal kalsifikasyon tip SEMD, kısa ektremiteler ve eller, boy kısalığı, dar toraks, hipotoni ile karakterizedir, grafilerde kostalarda ve uzun kemiklerde düzensiz kalsifikasyonların saptanması bu sendrom için tipiktir[120]. SPONASTRIME displazi orta yüz hipoplazisi, basık burun kökü, metafizer çizgilenme, lumbar lordoz, skolyoz ile karakterizedir[121]. NANS tipi SEMD, metafizer çigilenme ve burun kökü basıklığı olması nedeni ile SPONASTRIME displaziye benzer özellikler gösterir ancak NANS tipi SEMD'e zihinsel gerilik eşlik etmesi ile SPONASTRIME displaziden ayrılır[122] . Wolcott–Rallison tip SED, neonatal diabetes, böbrek, karaciğer, pankreas disfonksiyonu,

anemi, hipotiroidinin eşlik ettiği bir iskelet displazisidir[123]. Schimke Immuno-osseous displazi gövde kısalığı ile birlikte boy kısalığı, ciltte pigmenter lezyonlar, hücresel immunyetmezlik, nefropati, pansitopeni ve maligniteye yatkınlık ile karakterizedir. İskelet dışı bulguları nedeni ile diğer SEMD tiplerinden ayrılır[93]. SEMD EXTL3 tipi de immunyetersizliğin eşlik ettiği yeni tanımlanan bir iskelet displazisidir ve ekstremite kısalığı, boy kısalığı, kraniosinositoz, zihinsel gerilik ile karakterizedir[124]. TMEM165 ilişkili SEMD, ağır büyüme geriliği ve zihinsel yetersizliğin olduğu multisistemik tutulum ile karaterize konjenital glikolizasyon defeti sonucu oluşan bir sendromdur[125]. CODAS sendromunu, Even Plus sendromu örtüşen klinik bulguların olduğu iskelet tutulumu, konjenital anomaliler ile karakterize mitokondriyopati grubu hastalıklarıdır[126, 127]. PSID ilişkili SMED; katarakt, beyaz cevher tutulumu ve iskelet tutulumu; AIFM1 ilişkili SMED; ciddi kifoskolyoz, platispondili, epimetafizer düzenlik, zihinsel gerilik ve hipomyelinizasyon ile karakterize yeni tanımlanan mitokondiyopatilerdir[127, 128]. RSPRY1 ilişkili SEMD de zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği bir iskelet dispalazidir[129]. Steel sendromu oval yüz, belirgin alın, hipertelorizm, gelişimsel kalça displazisi, kısa boy, karpal kemiklerde füzyon, kifoskolyoz, tekrarlayan eklem dislokasyonları ile karakterizedir[130].

Grup 14- Ağır spondilodisplastik displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Ağır spondilodisplastik displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Akondrogenezis tip 1A	OR	*TRIP11*
Schneckenbecken displazi	OR	*SLC35D1*
Spondilometafizer displazi, Sedaghatian tip	OR	*GPX4*
Ağır spondilometafizer displazi (SMD Sedaghatian benzeri)	OR	*SBDS*
Opsismodisplazi	OR	*INPPL1*
MAGMAS ilişkili iskelet displazisi	OR	*PAM16*

Spondilodisplastik displaziler ciddi vertebra tutulumunun olduğu gruptur. Akondrogenezis tip 1A ve Schneckenbecken displazi ciddi ekstremite kısalığının eşlik ettiği letal iskelet displazileridir. Sedaghatian tip spondilometafizer displazide ekstremite kısalığı yoktur, hastalar kardiopulmoner veya nörolojik nedenler sonucu çoğunlukla yenidoğan döneminde kaybedilir[93]. MAGMAS ilişkili iskelet displazisi ve opsismodisplazi geniş fontanel, ekstremite kısalığı, dar toraks yapısı ile karakterizedir, ağır klinik bulgular mevcuttur ancak yaşayan daha hafif fenotipte hastalar da bildirilmiştir[131, 132].

Grup 15- Akromelik displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Akromelik displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Trikorinofalangeal displazi tip 1/3 (TRPS1/3)	OD	*TRPS1*
Trikorinofalangeal displazi tip 2 (Langer–Giedion) (TRPS2)	OD	*TRPS1, EXT1*
Akrokapitofemoral displazi	OR	*IHH*
Geleofizik displazi	OR, OD	*ADAMTSL2, FBN1, LTBP3*
Akromikrik displazi	OD	*FBN1, LTBP3*
Weill–Marchesani	OD, OR	*FBN1,ADAMTS10, ADAMTS17, LTBP2*
Myhre displazi	OD	*SMAD4*
Akrodizosteozis	OD	*PDE4D, PRKAR1A*
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	OD	
Leri Pleonosteosis	OD	*8q22.1 dup*
SED, MIR140 tipi	OD	*MIR140*

Trikorinofalangeal displazi, büyük burun ve geniş burun ucu, hipoplazik ala nazi, uzun filtrum, boy kısalığı, el ve ayaklarda küçüklük, ektodermal bulgular, konik epifiz ile karakterizedir. TRPS2'de bu bulgulara ek olarak endokondromlar bulunur[133]. Akrokapitofemoral displazi boy kısalığı, ekstremite kısalığı, göğüs deferomiteleri, konik epifizler ile karakterizedir. Geleofizik diplazi, akromikrik displazi, Weil Marchasani ve Myhre displazisi TGFβ sinyal yolağı veya onun FBN1 ile ilişkisindeki bozukluklar sonucu oluşan sendromlardır[93]. Ortak olarak boy kısalığı, yuvarlak yüz, küçük burun, küçük el ve ayaklar, eklemlerde kontraktür gibi örtüşen klinik bulgulara sahiplerdir ancak geleofizik diplazi ciltte kalınlaşma, ilerleyici kalp kapak hastalıkları, hepatomegali olması; Weil Marchesani sendromu mikrosferofaki, glokom, ektopia lentis gibi göz bulguları, Myhre sendromu prognatizm, intrauterin başlangıçlı büyüme geriliği, işitme kaybı, kafatasında kalınlaşma olması ile diğerlerinden ayrılabilir[93, 134]. Akrodizostozis yuvarlak yüz, boy kısalığı, küçük eller, konik epifiz ile karakterizedir[93]. SED MIR140 tipi boy kısalığı, ekstremite, el ve ayaklarda kısalık ile karakterize mikro RNA ile ilişkili yeni bir iskelet displazisi sendromudur[79]

Grup 16-Akromezomelik displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Akromezomelik displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Akromezomelik displazi Maroteaux tipi	OR	*NPR2*
Grebe displazi	OR	*GDF5, BMPR1B*
Fibular hipoplazi ve kompleks brakidaktili (Du Pan)	OR	*GDF5, BMPR1B*
Akromesomelik displazi, Osebold-Remondini tip	OD	

Akromezomelik displazi Maroteaux tipi ekstremite kısalığı ile birlikte seyreden boy kısalığı, radiusta subluksasyon, görece büyük kafa, orta yüz hipoplazisi, küçük burun, burun kökü basıklığı ile karakterizedir. Grebe sendromunda ciddi ekstremite anomalileri mevcuttur, tüm uzun kemikler kısadır, parmaklar çok kısadır, bazı olgularda ayak parmakları oluşmamıştır, dizde dislokasyon ve hareket kısıtlılığı saptanır. Du pan sendromu Grebe displazisi ile alleliktir, brakidaktili, fibula hipoplazisi gibi hafif bulgular ile karakterizedir[93].

Grup 17-Mezomelik ve rizomezomelik displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Mezomelik ve rizo-mezomelik displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Diskondrosteozis (Leri–Weill)	PsödoOD	*SHOX*
Langer tip mezomelik displazi (homozigot diskondrosteozis)	PsödoOR	*SHOX*
Omodisplazi resesif tip	OR	*GPC6*
Omodisplazi dominant tip	OD	*FZD2*
Robinow sendrom, resesif tip	OR	*ROR2, NXN*
Robinow sendrom, dominant tip	OD	*WNT5A,DVL1,DVL3, FZD2*
Mesomelik displazi, Kantaputra tip	OD	*HOXD*
Mesomelik displazi, Nievergelt tip	OD	
Mesomelik displazi, Kozlowski–Reardon tip	OR	
Mesomelik displazi, akral sinositozis ile birlikte (Verloes–David–Pfeiffer tip)	OD	*SULF1, SLCO5A1*
Leri Pleonosteosis Mesomelic displazi, Savarirayan tip (Triangular Tibia–Fibular Aplasia)	OD	*ID4*

Leri Weil diskondrostozis, boy kısalığı, mezomeli, madelung deformitesi ile karakterize SHOX genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşan kolay tanınabilen bir iskelet displazisir. Langer tip diskondrosteozis ise ciddi mezomelik mikromeli, boy kısalığının görüldüğü SHOX genindeki bilallelik mutasyonlar sonucu oluşan sendromdur. Kantaputra Tip mezomelik displazi çok kısa ve eğri ön kol, el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri, bacaklarda hafif kısalık, ayak bileğinde ankiloz ile karakterizedir.

Nievergelt tip mezomelik displazide alt ekstremite belirgin olarak etkilenmiştir, bacaklarda belirgin mezomelik kısalık tipiktir[93]. Resesif tip omodisplazi rizomelik kısalık, normal el uzunluğu, radioulnar dislokasyon, dirsekte kısıtlılık ile karakterizedir. Dominant tip omodisplazinin bulguları, dominant Robinow sendromu ile oldukça benzerdir, her iki sendromda da boy kısalığı, mezomelik mikromeli, fetal yüz görünümü (hipertelorizm, frontal belirginleşme, geniş palpebral fissure, küçük öne kalkık burun, geniş ağız), genital hipoplazi görülmektedir[93].

Grup 18-Bent bone displazi grubu: Bent bone displazi grubu tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Bent bone displazi grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Kampomelik displazi	OD	*SOX9*
Stuve-Wiedemann displazi	OR	*LIFR*
Kifomelik displazi, pek çok form	OR	
Bent bone displazi	OD	*FGFR2*

Kampomelik displazi, tibia ve fibulada eğrilik, kısalık, skapula ve klavikula hipoplazisi, tipik yüz görünümü (mikrognati, dolikosefali, yarık damak, uzun filtrum, düşük kulak), kosta eksikliği, dar toraks, pes ekinovarus deformitesi, kalça dislokasyonu, erkeklerde ambigus genitalya veya sex reversal ile karakterizedir. Stuve-Wiedeman sendromu da uzun kemiklerde eğrilik, eklem kontraktürleri, disotonomik bulgular, beslenme ve solunum sıkıntısının görüldüğü bir sendromdur[93].

Grup 19-Primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu: Bu grup hastalıklar tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
3M sendromu	OR	*CUL7, OBSL1, CCDC8*
Sanjad Sakati sendromu	OR	*TBCE*
Kenny-Caffey displazi	OD	*FAM111A*
Osteokraniostenosis	OD	*FAM111A*
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 1/3 (MOPD1)	OR	*RNU4ATAC*
Roifman sendromu	OR	*RNU4ATAC*
MED, mikrosefali ve nistagmus ile birlikte(Lowry-Wood sendromu)	OR	*RNU4ATAC*
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 2 (MOPD2; Majewski OR tipi)	OR	*PCNT2*
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism, diğer tipler	OR	*ATR,RBBP8,CEP152,DNA2,TRAIP, NSMCE2, CENPE, CRIPT, XRCC4*
IMAGE sendromu (intrauterine growth retardation, metafizyeal displazi, OD adrenal hipoplazi, genital anomaliler)	OD OR	*CDKN1C, POLE*
Hallermann-Streiff sendromu	OD	
Saul–Wilson syndrome	OD	*COG4*

3M sendromu intrauterin başlangıçlı ciddi boy kısalığı, üçgen yüz, makrosefali, belirgin topuklar, uzun vertebra cisimleri, kifoskolyoz; mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism grubu hastalıkları intrauterine başlangıçlı ciddi boy kısalığı, mikrosefali, kuş kafası görünümü ile karakterizedir[135, 136]. Sanjad Sakati sendromunda konjenital sendromik hipoparatiroidizm, büyüme geriliği, mikrosefali, zihinsel gerilik görülür[137]. Kenny-Caffey sendromu orantılı boy kısalığı, kemiklerde kortikal kalınlaşma, medullada daralma, ön fontanel kapanmasında gecikme ile karakterizedir[138]. Osteokraniostenosis, Kenny-Caffey sendromu ile allelik olan ağır formdur. Yonca yaprağı şeklinde kafa, çok ince kosta ve klavikular, mikromeli, göz bulguları (kolobom, mikrooftalmi, katarakt) mevcuttur ve yaşamla bağdaşmaz. IMAGE sendromu, intrauterin büyüme geriliği, metafizer displazi, adreanal hipoplazi, genital anomalileri ile karakterizedir[139]

Grup 20-Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Desbuquois displazi tip 1	OR	*CANT1*
Desbuquois dysplazi (Kim tipi)	OR	*CANT1*
Desbuquois displazi tip 2	OR	*XYLT1*
Multipl epifizer displazi, resesif tip	OR	*CANT1*
SEMD eklem laksitesi ile birlikte (SEMD-JL) Hall tipi	OD	*KIF22*
SEMD eklem laksitesi ile birlikte ((SEMD-JL) Beighton tip	OR	*B3GALT6*
SEMD eklem laksitesi ile birlikte (SEMD-JL), EXOC6B tip	OR	*EXOC6B*
Pseudodiastrophic dysplasia	OR	
CSGALNACT1 yetersizliği, dislokasyon ve hafif iskelet displazisi	OR	*CSGALNACT1*
B3GAT3 yetersizliği	OR	*B3GAT3*
Boy kısalığı, eklem laksitesi ve miyopi ile birlikte	OR	*GZF1*
Multipl eklem dislokasyonu, amelogenezis imperfekta ile birlikte	OR	*SLC10A7*
Yenidoğanda ciddi boy kısalığı ve eklem dislokasyonları	OR	*FAM20B*
Ehlers–Danlos sendromu kifoskolyotik tip 1	OR	*PLOD1*
Ehlers–Danlos sendromu kifoskolyotik tip 1	OR	*FKBP14*

Çoklu eklem dislokasyonları ile seyreden hastalıklar, proteolikan metabolizmasında rol oynayan genlerdeki bozukluklar sonucu oluşan, boy kısalığı, iskelet displazisi, eklem dislokasyonları gibi örtüşen bulguların olduğu bağ dokusu hastalıklarıdır. Desbuquois displazi tip 1; yuvarlak yüz, basık burun kökü, belirgin gözler, mikrognati, intrauterin başlangıçlı boy kısalığı, eklem laksitesi, diz ve kalçada dislokasyon, ilerleyici kifoskolyoz, kamptodaktili ileri kemik yaşı, hiperfalangizm ile karakterizedir. Desbuquois displazi tip 2, tip 1 ile çok benzer bulgulara sahiptir ancak tip 1 için tipik olan hiperfalangizm olmaması ile tip1 den ayrılabilir. FAM20B mutasyonları da Desbuquois displazisi benzeri sendroma neden olur. B3GAT3 yetersizliğinde dislokasyona ek olarak radioulnar sinositoz görülür. Beighton tip SMED'de progresif kifoskolyoz, ciddi eklem hiperlaksitesi temel bulgulardandır. Leptodaktili tip ve EXOC6B tip SEMD orta yüz hipoplazisi, küçük burun, basık burun kökü, laryngeal stennoz, kalça ve dirsekte dislokasyonlar, distale doğru incelen uzun parmaklar karpal kemikleşmede gerilik ile karakterizedir[93]. GZF1 ilişkili eklem laksitesi sendromuna göz bulgularının (ekzoftalmos, ciddi miyopi, kolobom, glokom) eşlik etmesi ayırıcı tanı açısıdan önemlidir[140]. SLC10A7 ilişkili SMED Pierre Robin sekansı yüz görünümü ve amelogenesis eşlik etmesi ile ayrışan yeni tanımlanan bir sendromdur[141]. PLOD1 ilişkili kifoskolyotik Ehler Danlos sendromu hipotoni, erken başlangıçlı skolyoz, mavi sklera, ciltte frajilite ve göz bulguları ile tanınır, FKBP14 mutasyonlarında ise bu bulgulara işitme kaybı eşlik eder[142].

Grup 21-Kondrodisplazi punktata grubu: Bu grup hastalıklar tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Kondrodisplazi punktata grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
CDP, X'e bağlı dominant, Conradi-Hunermann tip (CDPX2)	XL	*EBP*
CDP, X'e bağlı resesif, brakitelefalanjik tip (CDPX1)	XL	*ARSE*
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	XL	*NSDHL*
Keutel sendromu	OR	*MGP*
Greenberg displazi	OR	*LBR*
Rizomelik CDP	OR	*PEX7,DHPAT,AGPS, FAR1, PEX7*
CDP tibial-metakarpal tip	OD, OR	
Astley–Kendall displazi	OR ?	

Conradi-Hunermann tip kondrodisplazi punktata, iskelet ile beraber cilt ve gözün etkilendiği, farklı klinik farklı şiddetlerde görülebilen bir sendromdur. Ciddi büyüme geriliği, frontal bossing, burun kökü basıklığı, cillte yenidodoğan döneminde iktiyoz, çoğunlukla asimetrik olan rizomelik kısalık, uzun kemikler, vertebra ve kostalarda grafilerde punktat kalsifikasyon, konjenital skolyoz, katarakt, mikrooftalmi ile karakterizedir. Hemizigot erkeklerde letal seyreder[143]. Brakitelefalanjik tip kondrodisplazi, iskelet bulgularının simetrik olması, göz bulgularının eşlik etmemesi; CHILD sendromu, cildin tek tarafında keskin sınırlı eritroderma ve unilateral organ anomalileri; Keutel sendromu periferik pulmoner stenoz, brakitelefalanji olması; rizomelik kondrodisplazi punktata, simetrik rizomelik kısalık, ağır zihinsel gerilik ve vertebralarda koronal kleft olması ile bu sendromdan ayrılır[144]. Greenberg displazisi hidrops fetalis, ciddi ektremite kısalığı, polidaktili ile perinatal letal seyreden ağır bir tiptir. Çalışmalarda letal tiplerin yanı sıra rizomelik kısalık, boy kısalığı ile seyreden daha hafif tipler de bildirilmiştir[145].

Grup 22-Neonatal osteosklerotik displaziler: Bu grup hastalıklar tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Neonatal osteosklerotik displaziler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Bloomstrand displazi	OR	*PTHR1*
Desmosterolosis	OR	*DHCR24*
Caffey hastalığı	OD	*COL1A1*
Caffey hastalığı	OR	
Raine displazi	OR	*FAM20C*
Displastik kortikal hiperostozis, Kozlowski–Tsuruta tipi	OR ?	
Displastik kortikal hiperostozis, Al-Gazali tipi	OR ?	

Bu grup hastalıklar, hiperosteoz ve osteoskleroza eşlik eden çeşitli klinik bulguların olduğu ağır formlardır. Bloomstrand displazisi iskelet maturasyonunda artış, osteoskleroz, kısa ekstremiteli cücelik ile karakterize letal bir tiptir. Caffey hastalığında kemik ve yakın dokularda tutulum olur, prenatal form letaldir, ancak infantil formu kendini sınırlar[146]. Mandibula, skapula, klavikula, kafatası ve uzun kemiklerde asimetri görülebilir. Nadir neonatal form olan Raine displazi, jeneralize osteosklerozun yanısıra orta yüz hipoplazisi, hipoplastik burun, ekzoftalmus, düşük kulak, dar toraks, hidrosefali, ağır zihinsel yetersizlik, intrakraniyal kalsifikasyon ile karakterizedir[146].

Grup 23-Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar: Bu grup hastalıklar tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Osteopetrozis, ciddi neonatal veya infantil formlar	OR	*TCIRG1,CLCN7, SNX10*
Osteopetrozis, infantil form, sinir sistemi etkilenmesi ile	OR	*OSTM1*
Osteopetrosis, infantil form, osteoklasttan fakir, immunoglobulin eksikliği ile	OR	*TNFRSF11A*
Osteopetrosis, ara form	OR	*TNFSF11, PLEKHM1, CLCN7*
Osteopetrosis, renal tubular asidozla birlikte	OR	*CA2*
Osteopetrosis, geç başlangıçlı form, tip 2	OD	*CLCN7*
Osteopetrosis, ektodermal displazi ve immun defekt birlikte	XL	*IKBKG*
Osteopetrosis, ılımlı form, lökosit adezyon defekti ile birlikte	OR	*FERMT3*
Osteosklerotik metafizer displazi	OR	*LRRK1*
Piknodizostozis	OR	*CTSK*
Dizosteosklerozis	OR	*SLC29A3, TNFRSF11A, CSF1R*

Osteopetrozis grubu hastalıklar, osteoklastların kemik rezorbsiyonundaki defektler sonucu oluşan klinik ve radyolojik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Resesif olan formlar ağır seyreden formlardır. Kemik iliği etkilenmesi sonucu pansitopeni, kraniyal tutulum nedeni ile foramenlerin daralması sonucu nörolojik bulgular, görme kaybı görülebilir. Ağır formlar tedavi edilmez ise doğumdan sonra bir kaç yıl içinde kaybedilebilirler. Piknodizosteozis, kemik organik matriksinin degredasyonunda görevli lizozomal enzim Katepsin K defekti nedeni ile oluşan bir tiptir, boy kısalığı, klavikular displazi, kısa terminal falankslar, dolikosefali, ön fontanelin geç kapanması ile karakterizedir[146].

Grup 24-Diğer sklerozan kemik hastalıkları: Bu grup hastalıkları tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27: Diğer sklerozan kemik hastalıkları

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Osteopoikilozis	OD	*LEMD3*
Melorheostozis (osteopoikilozis ile)	OD	*LEMD3*
Melorheostozis	SM	*MAP2K1*
Kraniyal skleroz ile birlikte osteopati striata	XL	*AMER1*
Kraniometafizyal displazi	OD, OR	*ANKH, GJA1*
Diafizer displazi (Camurati-Engelmann)	OD	*TGFB1*
Hiperostozis-Hiperfosfatemi sendromu	OR	*GALNT3, FGF23, KL*
Serebellar hipoplazi- endosteal sklerozis	OR	*POLR3B*
Hematodiafizer displazi Ghosal	OR	*TBXAS1*
Hipertrofik osteoartropati	OR	*HPGD, SLCO2A1*
Pakidermoperiostozis (hipertrofik osteoartropati, primer, otozomal dominant)	OD	
Okulodentoosseoz displazi, ılımlı tip	OD	*GJA1*
Okulodentoosseoz displazi, ağır tip	OR	*GJA1*
Hiperfosfotazya ile birlikte giden osteoektazi (Juvenil Paget hastalığı)	OR	*TNFRSF11B*
Osteosklerozis	OD	*LRP5*
Skleroosteozis	OR	*SOST, LRP4*
Endosteal hiperosteozis, van Buchem tipi	OR	*SOST*
Trikodentoosseoz displazi	OD	*DLX3*
Diafizer medullar stenoz malign fibroz histiositom ile birlikte	OD	*MTAP*
Kraniodiafizer displazi	OD	*SOST*
Kraniometadiafizer displazi, Wormian bone tipi	OR	
Lenz–Majewski hiperostotik displazi	OD	*PTDSS1*
Metafizer displazi, Braun–Tinschert tipi	OD	
Pyle hastalığı	OR	*SFRP4*

Osteopoikilozis, çoğu zaman asemptomatik olan ve insidental olarak saptanan, düzgün sınırlı, noktasal dansite artışları ile karakterizedir. Melorheostozis ise nadir görülen unilateral kemik ve etrafındaki yumuşak dokuda lineer sklerozis ile seyreden eklemlerde ağrı, kontraktür, deformitelere yol açabilen bir durumdur. Kraniyal skleroz ile birlikte osteopati striata sendromunda makrosefali, kafada sklerozis, metafizden diafize uzanan artmış dansite nedeni ile oluşan uzunlamasına ince çizgilenmeler, skolyoz saptanır. Disosteosklerozis, platispondili ve kemiklerde düzensiz osteosklerozis ile karakterizedir. Endosteal hiperosteozis, van Buchem tipi kranium, kafa tabanı, mandibula, klavikula ve kostalarda ilerleyici osteosklerozis, uzun kemik diafizinde sklerozis, osseöz sindaktili ile karakterizedir. Camuratti Engelman sendromu jeneralize osteosklerozis, tubuler kemik korteksinde kalınlaşma, kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü ile karakterize diafizer displazidir. Ghosal Hematodiafizyal displazide ise diafiz tutulumunua ek olarak metafizler etkilenmiştir ve hematolojik tutulum (pansitopeni) görülür. Lenz–Majewski hiperostotik displazi boy kısalığı, mikrosefali, belirgin gözler, hipertelorizm, belirgin çene, geniş burun, büyük kulaklar, zihinsel yetersizlik ile karakterize ilerleyici osteoskleroz ile karakterize, çocukluk döneminde hastaların kaybedildiği ağır bir sendromdur[93, 146].

Grup 25-Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu: Bu grup hastalıklar tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28: Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Osteogenezis imperfekta, deformasyonun olmadığı form (OI tip 1)	OD	*COL1A1, COL1A2*
Osteogenezis imperfekta, perinatal letal form (OI tip 2)	OD, OR	*COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB*
Osteogenezis imperfekta, ilerleyivi deformite ile seyreden form (OI tip 3)	OD, OR	*COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1,CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, TMEM38B, BMP1, WNT1, CREB3L1, SPARC, TENT5A*
Osteogenezis imperfekta, moderate form (OI tip 4)	OD, OR	*COL1A1, COL1A2, WNT1, IFIT5, CRTAP, PPIB,FKBP10,SP7*
Osteogenezis imperfekta, interosseous membranların kalsifikasyonu ve/veya hipertrofik kallus ile karakterize (OI tip 5)	OD	*IFITM5*
X'e bağlı osteoporoz	XL	*PLS3, MBTPS2*
Dominant osteoporozis	OD	*WNT1, LRP5*
Bruck sendromu tip 1	OR	*FKBP10*
Bruck sendromu tip 2	OR	*PLOD2*
Osteoporozis-psödoglioma sendromu	OR	*LRP5*
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	OD	*SGMS2*
Cole-carpenter displazisi	OD	*P4HB*
Cole-carpenter benzeri displazisi	OR	*SEC24D*
Spondilo-oküler displazi	OR	*XYLT2*
Gnathodiafizer displazi	OD	*ANO5*
Ehlers-Danlos sendromu, spondilodisplastik form	OR	*B4GALT7*
Geroderma osteodisplastikum	OR	*GORAB*
Cutis laxa, autosomal recessive form, tip 2B	OR	*PYCR1*
Cutis laxa, autosomal recessive form, tip 2A (Wrinkly skin syndrome)	OR	*ATP6VOA2*
Wiedemann–Rautenstrauch syndrome	OR	*POLR3A*
Singleton–Merten dysplasia tip 1	OD	*IFIH1*
Singleton–Merten dysplasia tip 2	OR	*DDX58*
SOPH sendromu	OR	*NBAS*

Osteogenezis imperfekta (Oİ), tekrarlayan kırıklar ile karakterize, kemik dokusunun en sık görülen kalıtsal hastalığıdır. Klinik ve moleküler olarak çok heterojendir. Bazı tipler perinatal dönemde ölümle sonuçlanırken, bazı tipler ise osteopeni gibi hafif klinik bulgular ile seyreder. Hastaların prognozu, mutasyona uğrayan gene ve mutasyon tipine göre çok değişkenlik gösterir. Pseudoglioma LPR5 gen mutasyonu sonucu oluşan göz tulumunun eşlik ettiği tiptir[147]. Cole-Carpenter sendromu multipl kemik kırıkları, hidrosefali, kraniosinostoz, mavi sklera ve orbital hipoplazi ile karakterizedir. Bruck sendromu tip 1 ve 2 doğuştan veya yenidoğan döneminde başlayan kırıklar, perinatal kontraktürler karakterizedir[148].

Grup 26-Anormal mineralizasyon grubu: Bu grup hastalıklar tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Anormal mineralizasyon grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Hipofosfatazya, perinatal ölümcül, infantil ve juvenile formları	OR	*ALPL*
Hipofosfatazya, juvenil ve erişkin formları	OD	*ALPL*
Hipofosfatemik Rikets, XLD	XL	*PHEX*
Hipofosfatemik Rikets, OD	OD	*FGF23*
Hipofosfatemik Rikets, OR, tip 1	OR	*DMP1*
Hipofosfatemik Rikets, OR, tip 2	OR	*ENPP1*
Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri, XLR	XL	*CLCN5*
Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri	OR	*SLC34A3*
D vitamini bağımlı rikets	OR	*CYP27B1, CYP2R1, VDR*
Ailesel hiperparatiroidizm tip 1-4	OD	*CDC73,GCM2*
Neonatal hiperparatiroidizm, ağır form	OR,OD	*CASR*
Neonatal hiperparatiroidizm, geçici form	AR	*TRPV6*
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve geçici neonatal hiperparatiroidizm	OD	*CASR*
Kasiyum pirofosfat depo hastalığı (familial chondrocalcisnosis) tip 2	OD	*ANKH*
Kutanöz iskelet hipofosfatemi sendromu	SP	*HRAS, NRAS*

Hipofosfatazya, düşük serum alkalen fosfataz aktivitesinin olduğu bir mineralizasyon bozukluğudur. Ağır formlar yenidoğan döneminde hiperkalsemi ve solunum sıkıntısı nedeni ile kaybedilirler. İnfantil formlar süt çocukluğunda rikets bulguları; çocukluk başlangıçlı formlar ise düşük kemik mineral dansitesi ve diş problemleri ile tanı alırlar[149]. Hipofosfatemik rikets; boy kısalığı, bacaklarda eğrilik, metafizer düzensizlik ve artmış renal fosfat atılımı ile karakterize X'e bağlı veya otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur.

Grup 27-İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu): Bu grup hastalıklar tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30:İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Mukopolisakkaridozis tip 1H/1S (Hurler, Hurler–Scheie, Scheie)	OR	*IDA*
Mukopolisakkaridozis tip 2 (Hunter)	XL	*IDS*
Mukopolisakkaridozis tip 3A (Sanfilippo A)	OR	*HSS*
Mukopolisakkaridozis tip 3B (Sanfilippo B)	OR	*NAGLU*
Mukopolisakkaridozis tip 3C (Sanfilippo C)	OR	*HSGNAT*
Mukopolisakkaridozis tip 3D (Sanfilippo D)	OR	*GNS*
Mukopolisakkaridozis tip 4A (Morquio A)	OR	*GALNS*
Mukopolisakkaridozis tip 4B (Morquio B)	OR	*GLB1*
Mukopolisakkaridozis tip 6 (Maroteaux-Lamy)	OR	*ARSB*
Mukopolisakkaridozis tip 7 (Sly)	OR	*GUSB*
Mukopolisakkaridozis plus sendromu	OR	*VPS33A*
Fukosidosis	OR	*FUCA*
Alfa-Mannosidosis	OR	*MAN2B1*
Beta-Mannosidosis	OR	*MANBA*
Aspartilglukozaminuri	OR	*AGA*
GMI Gangliosidosis, pek çok form	OD	*GLB1*
Sialidosis, pek çok form	OR	*NEU1*
Sialik asit depo hastalığı	OR	*SLC17A5*
Galaktosialidosis, pek çok form	OR	*PPGB*
Multipl sulfatase eksikliği	OR	*SUMF1*
Mukolipidozis II (I-cell disease), alfa/beta tip	OR	*GNPTAB*
Mukolipidozis III (Pseudo–Hurler polydystrophy), alfa/ beta tip	OR	*GNPTAB*
Mukolipidozis III (Pseudo–Hurler polydystrophy), gamma tip	OR	*GNPTG*

Mukopolisakkaridozlar, glikozaminoglikan yıkımındaki defektler nedeni ile oluşan, ilerleyici, multisistemik hastalıklardır. İskelet tutulumu, MPS tip 3 haricindeki MPS tiplerinde çoğunlukla ilk başvuru yakınmasıdır. Boy kısalığı, valgus deformitesi, pektus karinatum, kifoskolyoz, eklem kontraktürleri, grafide dizostozis multipleks bulguları tipiktir. Mukolipidoz tip 2 prenatal başlangıçlı ağır formdur, tip 3 ise eklem kısıtlılıkları, hafif boy kısalığı ve skolyoz ile karakterize çocukluk döneminde belirti veren ML formudur.

Grup 28-Osteolizis grubu: Bu grup hastalıklar tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31: Osteolizis grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Ailesel expansil osteolizis	OD	*TNFRS11A*
Mandibuloakral displazi	OD, OR	*LMNA, ZMPSTE24*
Progeria, Hutchinson-Gilford tipi	OD	*LMNA*
Multicentric osteolysis, nodulosis and arthropathy (MONA)	OR	*MMP2, MMP14*
Hajdu-Cheney sendromu	OD	*NOTCH2*
Multisentrik karpal-tarsal osteolizis±nefropati	OD	*MAFB*

Ailesel expansil osteolizis sendromu, uzun kemiklerde çoğunlukla tibiada metadiafizer osteolitik, kistik lezyonlar, medullada dantel görünümü, kemik ağrıları ve patolojik kemik kırıkları ile karakterizedir. Mandibuloakral displazi ve Hutchinson-Gilford tip Progeria sendromları; progeroid görünüm, ciddi mikrognati, belirgin burun, lipodistrofi, klavikula distali, mandibula ve falansklarda osteoliz ile seyreden sendromlardır. Hajdu Cheney sendromu da akroosteolizis ile karakterizedir ancak cilt bulguları ve mandibular hipoplazinin olmaması diğer sendromlardan ayrılmaktadır. MONA sendromu ilerleyici karpal ve metakarpal kemiklerde osteoliz, eklem deformiteleri, eklemlerde kontraktür, kaba yüz görünümü ve ciddi osteoporoz ile karakterizedir[93].

Grup 29-İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu: Bu grup hastalıklar tablo 32'de özetlenmiştir.

Tablo 32: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Multipl ekzostozis	OD	*EXT1, EXT2*
Cherubism	OD	*SH3BP2*
Fibrous displazi, poliostotik form (McCune-Albright)	SM	*GNAS*
Metakondromatozis	OD	*PTPN11*
Osteoglophonic displazi	OD	*FGFR1*
Fibrodisplazi ossificans progresiva (FOP)	OD	*ACVR1*
Neurofibromatosis tip 1 (NF1)	OD	*NF1*
Cherubism ve gingival fibromatosis (Ramon syndrome) OR	OR	
Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)	SM	
Lipomembraneous osteodistrofi ve lökoensefalopati	OR	*TREM2, TYROBP*
Enkondromatozis (Ollier), Enkondromatozis ve hemanjiomata (Maffucci)	SM	*IDH1,IDH2*
Metafizer kondromatozis ve D-2-hidroksiglutarik asidüri	SM	
Genokondromatozis	OD	
Gorham-Stout	SM	
Osteofibröz displazi	OD; SM	*MET*

Multiple ekzositoz sendromu, çoğunlukla uzun kemiklerin metafiz bölgesinden köken alan çok sayıda ekzostozlar, eklem deformitesi ile karakterizedir. Cherubism ise çene kemiklerinde kemik dokunun yerini fibröz dokunun aldığı, diş problemleri ile seyreden bir sendromdur. Enkondrom kemik içinde benign hiyaline kıkırdak doku büyümesidir, Ollier hastalığı, Maffucini sendromu, metakondromatosis, genokondromatozis gibi çok sayıda endokondromatozis sendromu bulunmaktadır. Fibrodisplazi ossificans progressiva oldukça nadir görülen, küçük ayak başparmağı ve ilerleyici heterotropik endokondral kemikleşme ile karakterize yumuşak dokuların kemikleştiği bir hastalıktır.

Grup 30-İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları: Bu grup hastalıklar tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33: İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Weaver sendromu	OD	*EZH2*
Sotos sendromu	OD, OR	*NSD1, NFIX, APC2*
Luscan–Lumish sendromu	OD	*SETD2*
Tatton–Brown–Rahman sendromu	OD	*DNMT3A*
Marshall–Smith sendromu	OD	*NFIX*
Proteus sendromu	SM	*AKT1*
CLOVES	SM	*PIK3CA*
Marfan syndrome	OD	*FBN1*
Konjenital kontraktural araknodaktili	OD	*FBN2*
Loeys–Dietz sendromu (tip 1–6)	OD	*TGFBR1, TGFBR2,SMAD3, TGFB2,TGFB3, SMAD2*
Meester–Loeys sendromu	XL	*BGN*
Aşırı büyüme sendromu ve 2q37 translokasyonu	SM	*NPPC*
Uzun boy ve uzun ayak başpamağı, NPR2 type	OD	*NPR2*
Uzun boy ve uzun ayak başpamağı, NPR3 type	OR	*NPR3*
Moreno–Nishimura–Schmidt sendromu	OD; SM	*MET*

Aşırı büyüme sendromları, vücudun bir kısmını etkileyen segmental aşırı büyüme sendromları ve tamamını etkileyen jeneralize aşırı büyüme sendromları olarak ikiye ayrılmaktadır. Segmental overgrowth sendromlarında altta yatan genetik mekanizma hücre büyümesini kontrol eden genlerdeki mozaik somatik mutasyonlardır. *PTEN* veya *PIK3CA* gen ilişkili aşırı büyüme sendromları bu gruba örnektir. Sotos sendromu jeneralize aşırı büyüme sendromlarındandır, geniş alın, geniş damak, mandibular prognatia, makrosefali, makroti, hipertelorizm, malar flashing, frontotemporal saç azlığı,

aşağı dönük palpebral fissürler, muskuler hipotoni, ileri kemik yaşı ve zihinsel gerilik ile karakterizedir. Jeneralize aşırı büyüme sendromlarına zihinsel yetersizlik, maligniteye yatkınlık ve konjenital anomaliler eşlik edebilir. Marfan ve Loey Dietz sendromları da uzun boy, aortik dilatasyon ile karakterize bağ dokusu hastalıklarıdır.

Grup 31-Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler: Bu grup hastalıklar tablo 34'te gösterilmiştir.

Tablo 34: Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Progressif pseudoromatoid displazi	OR	*WISP3*
Kronik infantil nörolojik kutanöz artikular sendrom/neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık	OD	*CIAS1*
Steril multifokal osteomyelitis, periostitis ve pustulozis	OR	*IL1RN*
Kronik rekurren multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi	OR	*LPIN2*
Hiyaline fibromatozis sendromu	OR	*ANTXR2*

Progresif pseudorheumatoid displazi, çocukluk çağında el eklemlerinde şişlik ile başlayan, ilerleyici bir hastalıktır. Büyük eklem tutulumlarına bağlı yürüme bozukluğu ve ağrı sıklıkla görülür, radyolojik olarak el küçük eklemlerinde genişleme, platispondili, kifoz, eklem aralıklarında daralma tipiktir. Hastalar yanlışlıkla juvenil romatoid artrit tanısı alabilmektedir ancak progresif pseudorheumatoid displazide hastalığa inflamasyon bulguları eşlik etmemektedir. Kronik infantil nörolojik kutanöz artikular sendrom/kriyoprin ilişkili hastalıktır yineleyen ateş, ürtiker, eklem şişliği tipik bulgularıdır. Kronik rekurren multifokal osteomyelit da kemik ağrısı ile birlikte uzun kemik metafizlerinde irregüler osteolitik değişikler ile karakterize ataklar halinde seyreden bir hastalıktır.

Grup 32-Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar: Bu grup hastalıklar tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Kleidokraniyal displazi	OD	*RUNX2*
CDAGS sendromu (craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption)	OD	
Yunis–Varon displazisi	OR	*FIG4, VAC14*
Parietal foramina (izole)	OD	*ALX4, MSX2*
Parietal foramina, cleidocranial displazi ile birlikte	OD	*MSX*

Kleidokraniyal displazi, geniş açık ön fontanel, klavikula aplazisi/hipoplazisi, geniş açık fontanel, orta yüz hipoplazisi, hipertelorizm, yüksek damak, diş problemleri, boy kısalığı ile karakterizedir. Yunis–Varon displazisi klavikula aplazisi/hipoplazisine ek olarak ciddi büyüme geriliği, beyin anomalileri, parmak agenezi/hipoplazileri ile birliktedir[150].

Grup 33-Kraniosinositoz sendromları: Bu grup hastalıklar tablo 36'da özetlenmiştir.

Tablo 36: Kraniosinositoz sendromları

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Pfeiffer sendromu	OD	*FGFR1, FGFR2*
Apert sendromu	OD	*FGFR2*
Cutis gyrata ile beraber kraniyosinostozis	OD	*FGFR2*
Crouzon sendromu	OD	*FGFR2*
Akantozis nigricans ile beraber Crouzon benzeri kraniyosinostozis (Crouzonodermoskeletal syndrome)	OD	*FGFR3*
Kraniyosinostozis, Muenke tipi	OD	*FGFR3*
Antley-Bixler sendromu	OR	*POR*
Kraniyosinostozis Boston tipi	OD	*MSX2*
Saethre-Chotzen sendromu	OD	*TWIST*
Shprintzen-Goldberg sendromu	OD	*SKI*
Baller-Gerold sendromu	OR	*RECQL4*
Carpenter sendromu	OR	*RAB23 MEGF8*
Koronal kraniyosinostozis	OD	*TCF12*
Komplike kraniyosinostozis	OD	*ERF*

Kraniosinositozis grubu, bir veya daha fazla suturun erken kapanması sonucu oluşan, ekstremite anomalileri gibi eşlik eden benzer klinik bulguların olduğu bir gruptur. Crouzon sendromu brakisefali, proptoz, maksillar hipoplazi ile karakterizedir, el anomalileri beklenmez. Apert sendromu bikoronal sinositoz, maksillar hipoplazi, proptoz, hipertelorizm, düşük kulak, yüksek damak, simetrik sindaktili ile karakterizedir. Zihinsel gerilik eşlik edebilir. Pfeiffer sendromunda kraniofasyal bulgular hafiften şiddetliye değişkendir, büyük ayak ve el başparmağı tipiktir. Saethre-Chotzen sendromu tipik olarak düşük saç çizgisi, pitoz, fasiyel asimetri, kulak deformiteleri tipiktir, orta yüz hipoplazisi sık görülen bir bulgu değildir[93].

Grup 34-Kraniofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozlar: Bu grup hastalıklar tablo 37'de gösterilmiştir.

Tablo 37: Kraniofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozlar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Mandibulofasyal dizostozis (Treacher Collins, Franceschetti–Klein)	OD, OR	*TCOF1,POLR1D, POLR1C*
Mandibulofasyal dizostozis, mikrosefali ile birlikte	OD	*EFTUD2*
Mandibulofasyal dizostozis, alopesi ile birlikte	OD	*EDNRA*
Miller sendromu	OR	*DHODH*
Akrofasyal dizostozis, Nager tipi	OD/OR	*SF3B4*
Akrofasyal dizostozis, Rodriguez tip,	OR	*SF3B4*
Akrofasyal dizostozis Cincinnati tipi	OD	*POLR1A*
Frontonasal displazi, tip 1	OR	*ALX3*
Frontonasal displazi, tip 2	OR	*ALX4*
Frontonasal displazi, tip 3	OR	*ALX1*
Kraniofrontonazal sendrom	XL	*EFNB1*
Akromelik frontonasal dizostozis	OD	*ZSWIM6*
Hemifasyal mikrozomi	SM,OD	*MSX2*
Richieri–Costa–Pereira sendromu	OR	*EIF4A3*
Aurikulokondiler sendrom, tip 1	OD	*GNAI3*
Aurikulokondiler sendrom, tip 2	OR, OD	*PLCB4*
Aurikulokondiler sendrom, tip 3	OR	*EDN1*
Oral-fasyal-dijital sendrom tip I (OFD1)	XL	*OFD1*
Weyers akrofasyal (akrodental) dizostozis	OD	*EVC1, EVC2*

Grup 35-Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar: Bu grup hastalıklar tablo 38'de gösterilmiştir.

Tablo 38: Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Currarino sendromu	OD	*MNX1*
Spondilokostal dizostozis	OR	*DLL3, MESP2, LFNG, HES7, TBX6, RIPPLY2*
NAD deficiency syndrome	OR	*HAAO, KYNU*
Penetransın değişken olduğu vertebral segmentasyon defekti (konjenital skolyoz)	OD	*MESP2, HES7*
Klippel-Feil anomalisi	OD,OR	*GDF6, GDF3, MEOX1 , MYO18B*
Serebro-kosta-mandibular sendrom	OD	*SNRPB*
Diaphanospondilodizostozis	OR	*BMPER*
Spondilomegaepifizermetafizyer displazi	OR	*NKX3-2*

Grup 36-Patellar dizostozlar: Bu grup hastalıklar tablo 39'da gösterilmiştir.

Tablo 39: Patellar dizostozlar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Ischiopatellar displazi (küçük patella sendromu)	OD	*TBX4*
Nail-patella sendromu	OD	*LMX1B*
Genitopatellar sendrom	OD	*KAT6B*
Kulak-patella-kısa boy sendromu (Meier-Gorlin)	OR	*ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6, GMNN, CDC45L*

Grup 37-Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup): Bu grup hastalıklar tablo 40'ta gösterilmiştir.

Tablo 40: Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup)

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Brakidaktili tip A1	OD	*IHH*
Brakidaktili tip A2	OD	*BMPR1B, BMP2, GDF5*
Brakidaktili tip B	OD	*ROR2*
Brakidaktili tip B2	OD	*NOG*
Brakidaktili tip C	OD, OR	*GDF5*
Brakidaktili tip D	OD	*HOXD13*
Brachydactyly type E	OD	*PTHLH, HOXD13*
Brakidaktili ve anonychia (Cooks sendromu)	OD	*KCNJ2*
Preaksiyal brakidaktili, PAX3 tipi	OD	*PAX3*

Grup 38-Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olduğu grup): Bu grup hastalıklar tablo 41'de gösterilmiştir.

Tablo 41: Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olduğu grup)

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Brakidaktili-mental retardasyon sendromu	OD	*HDAC4*
Hiperfosfotazya, mental retardasyon, brakitelefalanji, ayırd edici yüz	OR	*PIGV*
Brakidaktili-hipertansiyon sendromu (Bilginturan)	OD	*PDE3A*
Mikrosefali-okulo-dijito-esohageal-duodenal sendrom (Feingold sendromu)	OR	*MYCN*
El-ayak-genital sendrom	OD	*HOXA13*
Rubinstein-Taybi sendromu	OR	*CREBBP , EP300*
Brakidaktili, Temtamy tipi	OR	*CHSY1*
Coffin-Siris sendromu	OR	*ARID1B, SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1*
Catel-Manzke sendromu	OR	*TGDS*
Pseudohipoparatiroidi tip 1A	OD	*GNAS*

Grup 39-Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri: Bu grup hastalıklar tablo 42'de gösterilmiştir.

Tablo 42: Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Ulnar-mammary sendromu	OD	*TBX3*
de Lange sendromu	OD, XL	*NIPBL, SMC1A,SMC3,RAD21, HDAC8*
Fanconi anemisi	OR	*Pek çok*
Thrombositopeni-radius yokluğu (TAR)	OR	*RBM8A*
Thrombositemi ve distal ektremite defekti	OD	*THPO*
Holt-Oram sendromu	OD	*TBX5*
Okihiro sendromu (Duane–radial ray anomalisi)	OD	*SALL4*
Cousin sendromu	OR	*TBX15*
Roberts sendromu	OR	*ESCO2*
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD3)	OD	*BHLHA9*
Tibial hemimeli	OR	
Tibial hemimeli-polisindaktili-trifalangeal başparmak	OD	*SHH*
Acheiropodia	OR	*SHH*
Tetra-ameli	OR	*WNT3, RSPO2*
Gollop-Wolfgang	OD	*BHLHA9*
Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia	OR	*WNT7A*
Fuhrmann sendromu	OR	*WNT7A*
RAPADILINO sendromu	OR	*RECQL4*
Adams-Oliver sendromu	OD,OR	*ARHGAP31, DOCK6, RBPJ, EOGT, NOTCH1; DLL4*
Poland sendromu	SM/OD	
Femoral hypoplasia-unusual face sendromu	SM	
Fibular aplazi, tibial kampomeli, oligosindaktili sendromu	SM/OD?	
Femur-fibula-ulna sendromu		
Hanhart sendromu (Hypoglossi-hypodaktili)	OD	
Clubfoot with or without deficiency of long bones and/or mirrorimage polydactyly	OD	*PITX1*
Sirenomeli	SM	
Skapulo-iliac displazi (Kosenow)	OD	
Terminal transvers defekt	SM	

Grup 40-Ektrodaktili ve/veya diğer bulgular: Bu grup hastalıklar tablo 43'de gösterilmiştir.

Tablo 43: Ektrodaktili ve/veya diğer bulgular

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Ankiloblefaron-ektodermal displazi-yarık damak	OD	TP63
Ektrodaktili-ektodermal displazi yarık damak sendromu tip 3	OD	TP63
Ektrodaktili-ektodermal displazi -makular distrofi sendromu	OR	CDH3
Limb-mammary sendromu (ADULT sendromu da içerir)	OD	TP63
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 4	OD	TP63
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 1	OD	DLX5, DLX6
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 3	OD	10q
Split hand-foot malformasyonu, izole form, tip 6	OR	WNT10B
Split hand-foot malformasyonu ve mezoaksiyal polidaktili	OR	ZAK
Hartsfield sendromu	OD	FGFR1

41-Polidaktili-sindaktili-trifalanjizm grubu: Bu grup hastalıklar tablo 44'de gösterilmiştir.

Tablo 44: Polidaktili-sindaktili-triphalangizm grubu

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Preaksiyal polidaktili tip 1	OD	*SHH*
Preaksiyal polidaktili tip 2/ Trifalangeal başparmak sendromu	OD	*SHH*
Preaksiyal polidaktili tip 3	OD	
Preaksiyal polidaktili tip 4	OD	*GLI3*
Greig sefalopolisindaktili sendromu	OD	*GLI3*
Pallister-Hall sendromu	OD	*GLI3*
Sinpolidaktili (komplike, fibulin1 ilişkili)	OD	*FBLN1*
Sinpolidaktili	OD	*HOXD13*
Townes-Brocks sendromu (renal-ear-anal-radial sendrom)	OD	*SALL1*
Lakrimo-aurikulo-dento-dijital sendrom	OR	*FGFR2,FGFR3, FGF10*
Akrokallosal sendrom	OR	*KIF7*
Akro-pektoral sendrom	OD	
Akro-pektoro-vertebral displazi	OD	*WNT6*
El ve ayakların ayna görüntüsü polidaktilisi (Laurin-Sandrow sendromu)	OD	*SHH*
Cenani–Lenz sindaktili	OR	*LRP4*
Cenani–Lenz like sindaktili	SM/OD?	*GREM1,FMN1*
Oligosindaktili, radio-ulnar sinostosis, işitme kaybı, renal anomali	SM/OR?	*FMN1*
Sindaktili, Malik-Perçin tipi	OD	*BHLHA9*
STAR sendromu	XL	*FAM58A*
Sindaktili tip 1	OD	
Sindaktili tip 3	OD	*GJA1*
Sindaktili tip 4 Haas tipi	OD	*SHH*
Sindaktili Lueken tipi	OD	*IHH*
Metakarpal ve metatarsal füzyonu ile beraber sindaktili sindaktili tip 5	OD	*HOXD13*
Kraniyosinstozis ile beraber sindaktili (Philadelphia tipi)	OD	*IHH*
Mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile beraber sindaktili (Filippi sendromu)	OR	*CKAP2L*
Meckel sendromu tip 1,2,3,4,5,6	OR	*MKS1,TMEM216,TMEM67 CEP290,RPGRIP1L, CC2D2A*

42-Eklem oluşumundaki defektler ve sinositozlar: Bu grup hastalıklar tablo 45'te gösterilmiştir.

Tablo 45: Eklem oluşumundaki defektler ve sinositozlar

Hastalık adı	Kalıtım	Gen adı
Multipl sinostoz sendromu tip 3	OD	*NOG, GDF5, FGF9,GDF6*
Radio-ulnar sinostoz ve amegakaryocytic trombositopeni	OD	*HOXA11, MECOM*
Liebenberg sendromu	OD	*PITX1*
SAMS sendromu	OD	*GSC*

2.2.3. İskelet displazilerinde moleküler tanı yöntemleri

İskelet displazileri genetik ve klinik olarak heterojen bir grup olsa da sendromların bir kısmını tanımak kolaydır. Öykü, fizik muayene ve radyolojik incelemeler ile bilinen sendrom düşünülen hastalarda en sık neden olan genden başlanarak ilişkili genler Sanger dizileme yöntemi ile dizilenebilir. Örneğin progresif pseudoromatoid displazi, pseudoakondroplazi, kıkırdak saç hipoplazisi gibi klinik ve radyolojik incelemeler ile tanı konulabilen; tek bir genin veya az sayıda genin yol açtığı sendromlarda Sanger dizileme ucuz, hızlı ve altın standart tanı yöntemidir. Ancak osteogenezis imperfekta, iskelet siliyopatileri gibi pek çok genin örtüşen klinik bulgulara sebep olduğu durumlarda Sanger dizileme yöntemi zaman alıcı ve maliyetlidir. Son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişmesi ile genomun hedeflenen bölgelerinin veya tamamının tek seferde, hızlı, pratik bir şekilde dizilenmesi mümkün olmuştur. Hedeflemiş yeni nesil dizileme testi (panel gen testleri) farklı genlerdeki mutasyonların benzer veya örtüşen fenotiplere yol açtığı, aynı yolakta yer alan genler ile ilişkili hastalıklar için kullanılmaktadır. Tüm ekzom dizileme (TED) analizi, hastalıkla ilişkili varyantların %85'ini içeren, genomun kodlayan %1'lik kısmının dizilendiği genom boyu analiz imkanı sunan bir testtir. TED yöntemi ile kopya sayısı değişiklikleri, kodlamayan bölge varyantları, dizilemesi zor olan tekrar bölgeleri tespit edilememektedir. Tüm genom dizileme yöntemi ile ise tüm genomun tamamı dizilenebilmekte ve kopya sayısı değişiliklikleri saptanabilmektedir. İskelet displazileri gibi örtüşen klinik bulguların olduğu hastalıklarda TED, hastalığa neden olabilecek çok sayıda genin aynı anda incelenmesinde büyük imkan yaratmıştır. Klinikte TED kullanımı ile pek çok nadir hastalığın moleküler temellerinin aydınlatılması mümkün olmuştur. İlk kez 2010 yılında TED yöntemi kullanılarak Mendeliyan kalıtılan bir hastalığın genetik nedeni açıklanmış

ve *DHODH* gen mutasyonlarının postaksiyel dizostoz sendromuna neden olduğu gösterilmiştir[151]. 2010 yılından sonra iskelet displazisi sendromlarının ve ilişkili yeni genlerin sayısı hızla artmıştır. *SLC10A7* gen mutasyonları sonucu oluşan iskelet displazisi ve *EXTL3* gen mutasyonları sonucu oluşan İmmunoskeletal displazi son yıllarda TED yöntemi ile yeni tanımlanan sendromlara örnektir[141, 152, 153]. Ayrıca TED ile SPONASTRİME displazi gibi klinik bulgularının iyi tanımlanmış olduğu sendromların da moleküler temelleri keşfedilmiştir[121]. TED yöntemi, nedeni bilinmeyen nadir sendromlarda hızla yeni genlerin ve sendromların tanımlanmasını sağlasa da bu yöntemin nadir hastalık gruplarında tanı koyma başarısı %25-60 olarak bildirilmiştir[154, 155]. Panel gen testi ve TED analizi ile moleküler olarak tanı konulan 411 iskelet displazi hastasının analiz edildiği çalışmada 123 gende hastalıkla ilişkili patojenik/olası patojenik varyant saptandığı ve hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen 5 aday genin belirlendiği bildirilmiştir[156]. TED ile tanı konulamayan olgularda tüm ekzom verilerinin tekrar analiz edilmesi ile olguların yaklaşık %10'unda hastalıkla ilişkili varyant saptanmıştır. Bu nedenle tanı konulamayan olgularda da verilerin her 1-2 yılda bir tekrar analiz edilmesi önerilmektedir[157, 158].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda 1996-2018 yılları arasında iskelet displazisi tanısı ile değerlendirilen 68 aileden 87 olgu dahil edildi. Klinik olarak tanısı kolaylıkla konabilen akondroplazi, nail patella sendromu, kıkırdak saç hipoplazisi, kleidokraniyal displazi gibi iskelet displazisi sendromları çalışmanın dışında bırakıldı. Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik mineralizasyonu ile seyreden sendromlar, primordial cücelik ve slender kemik displazi grubu hastalıklar, kraniosinositoz, ektrodaktili sendromları ve fankoni anemisi tanılı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Klinik ve genetik olarak heterojenitesi olan iskelet displazisi sendromları ile fenotipik bulguların bilinen iskelet displazisi sendromunu düşündürmediği, yeni gen saptanması için aday olabilecek olgular çalışmaya alındı.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/07/2018 tarihli 41511 sayılı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik değerlendirme

Çalışmaya alınan olguların dosya kayıtları, öykü, üç kuşak aile ağacı, muayene ve laboratuvar bulguları, radyolojik tetkikleri detaylı olarak incelendi. Her olgu muayene edilerek antropometrik ölçümleri yapıldı, dismorfik bulgular detaylı olarak not edildi. Laboratuvar tetkiklerinde TSH, sT4, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfotaz (ALP), 25-OH vitamin D, parathormon, idrar kalsiyum, fosfat ve kreatinin, değerleri çalışıldı. Spondioepimetafizer displazi tanısı olan olgular Pakistan tipi SMED açısıdan DHEAS düzeyi çalışıldı. Radyolojik görüntüler detaylı olarak incelenerek, kemiklerin sayısı, şekli, kemiğin tutulan bölgesi, kemik yoğunluğu gibi tüm bulgular not edildi. Eşlik edebilecek patolojiler açısıdan görme ve işitme muayeneleri, karın ultrasonografisi ve gereken durumlarda ekokardiografi istendi. Değerlendirmeler sonucunda hastaların tanısı Uluslararası İskelet Displazisi Derneği tarafından hazırlanan en güncel 2019 sınıflamasına göre gruplandırıldı. Hastaların verileri Form 1'deki dosyada işlenmiştir. Çalışmaya alınan ailelerin gruplara göre dağılımı tablo 46'da gösterilmiştir.

Doğum Tarihi/Cinsiyet: Hastanın doğum tarihi ve cinsiyeti kaydedildi

Başvuru yaşı: Hastanın kliniğimize ilk başvurduğu yaş kaydedildi.

Başlangıç yaşı: Hastalığın kliniğinin ilk ortaya çıktığı yaş olarak kabul edildi.

Akrabalık ve Aile Öyküsü: Anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı sorgulandı. Akrabalık yok ise anne ve babanın kökeni not edildi. Aile öyküsünde iskelet yakınmaları, boy kısalığı, eklem laksitesi, dislokasyon gibi yakınmaları olan bireyler belirlendi.

Doğum haftası/boyu/kilosu/başçevresi: Hastaların doğumdaki gestasyon haftası, boyu, kilosu ve baş çevresi değerleri kaydedildi.

Oturma boyu, kulaç boyu, baş çevresi, ekstremite ve el boyu: Hastaların muayene esnasında ölçülen değerleri kaydedildi. Vücut oranları yaşa ve cinsiyete özgü persentilde değerlendirildi.

İntrauterin takip bilgisi: Hastaların prenatal döneme ait tıbbi takip bilgileri kaydedildi.

Zihinsel gelişim: Gelişimsel geriliği olan hastalar Denver Gelişim Testi veya WISC-R testi ile değerlendirildi.

Fizik muayene: Sistem muayeneleri yapılarak, patolojik ve normal bulgular kaydedildi.

Hipermobilite: Eklem esnekliği varlığı fizik muayene verilerinden kaydedildi

Fontonel kapanması: Fontanel kapanma zamanı, eğer açıksa boyutu cm olarak kaydedildi.

Saç ve diş bulguları: Detaylı saç ve diş muayenesi yapıldı

Cilt bulguları (Cilt laksitesi ve/veya atrofisi ve ciltte fragilite): Detaylı cilt muayenesi yapılarak eşlik eden lezyonlar kaydedildi.

Fıtık varlığı ve lokalizasyonu: Fıtık varlığı ve lokalizasyonu kaydedildi

Kırık ve dislokasyon sayısı ve lokalizasyonu: Kırık ve dislokasyon öyküsü detaylı sorgulanarak, tarihleri ile ayrıntılı olarak kaydedildi.

Ektremitelerde kontraktür bulguları: Eklem muayeneleri yapılarak eklem kısıtlılıkları not edildi.

Göz bulguları: Detaylı göz muayenesi kaydedildi.

İşitme değerlendirmesi: İşitme muayenesi kaydedildi.

Grafilerin değerlendirilmesi: Kemiklerin şekli, sayısı, uzun kemiklerin etkilenen bölgesi, eşlik eden anomaliler incelendi. Kemik yaşı değerlendirildi.

Diğer eşlik eden özellikler: Eşlik eden başka problemler varsa kaydedildi.

Tablo 46: Ailelerin iskelet displazisi tanı gruplarına göre dağılımı

Tanı grubu	Aile sayısı
Kollajen Tip 2 grubu	2 aile
Sülfasyon bozuklukları grubu	6 aile
Agrekan grubu	1 aile
Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar	1 aile
TRPV4 grubu	4 aile
Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler	3 aile
Multipl epifizer displazi	2 aile
Metafizer displazi	2 aile
Spondilometafizer displazi	2 aile
Spondiloepi(meta)fizer displazi	16 aile
Akromelik displaziler	2 aile
Mezomelik, rizomezomelik displaziler	1 aile
Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler	5 aile
Kondrodisplazi punktata grubu	1 aile
Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar	3 aile
Osteosklerozis grubu	1 aile
İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları	1 aile
Osteolizis grubu	1 aile
İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları	4 aile
Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler	1 aile
Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar	2 aile
Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup ve iskelet dışı bulguların olduğu grup)	2 aile
Polidaktili-sindaktili-triphalangizm grubu	2 aile
Diğer sendromlar	2 aile

3.2.2. Moleküler yöntemler

Periferik Kandan DNA İzolasyonu: Hastalardan steril EDTA'lı tüpe 10 ml periferik kan örneği alınarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Laboratuvarında klasik tuzla çöktürme yöntemi ile DNA izolasyonu yapıldı.

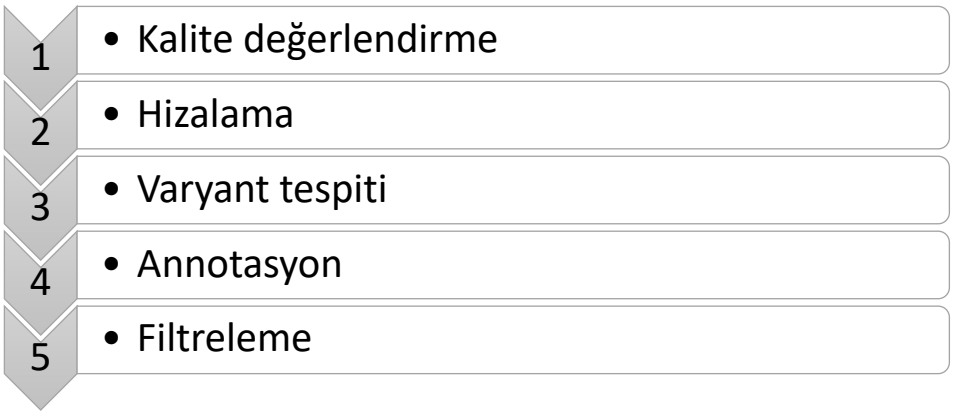
DNA'nın Miktar ve Saflığının Ölçümü DNA örnekleri 250ng/µl-500ng/µl konsantrasyonunda olacak şekilde TE buffer içerisinde çözüldü. Ultraviyole spektrofotometresi ile örneğin 260 nm ve 280 nm dalga boylarındaki emilim değerleri ölçüldü. A260/A280 ≥ 1.8 ve A260/A230 ≥ 1.9 aralığındaki değerler ideal kabul edildi. DNA'nın degrade olup olmadığını görmek ve RNA kontaminasyonunu değerlendirmek üzere her örnekten 200 ng DNA %1'lik agaroz jele yüklenerek uygun moleküler ağırlıktaki marker ile elektroforez ile analiz edildi. Genomik DNA'nın tek bir bant şeklinde 12 kb'den büyük olarak görülen örnekler çalışmaya alındı.

Tüm ekzom dizileme: Tüm hastaların ekzom dizileme çalışmaları Yale Üniversitesi Genom Araştımaları Merkezinde gerçekleştirildi.

Kütüphane hazırlama: 1 µg miktarındaki genomik DNA dizileri sonifikasyon ile 220 baz çifti uzunluğunda kesildi (Covaris E220). Fragmente örneklerinin uzunluklarının dağılımı Caliper LabChip GX sistemi ile değerlendirildi. Elde edilen fragmentler evrensel primer dizileri içeren adaptörlere bağlandı (Şekil 13). Adaptör bağlanması sonrası saflaştırma işlemi uygulandı. Ardından ekzom yakalama basamağı öncesinde precapture barkod spesifik PZR primerleri ile PZR gerçekleştirildi. Elde edilen ürün saflaştırılarak Picogreen ile kalite ölçümü gerçekleştirildi. 1 µg amplifiye ürün içeren örnekler ekzom yakalama basamağına alındı.

Ekzom yakalama: İnsan ekzom bölgelerine özgü tasarlanmış biyotinlenmiş IDT xGen panel oligo (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA) havuzları ile örnek DNA 65° sıcaklıkta 16 saat hibridize edildi. Hibridizasyon tamamlandıktan sonra örneklerin streptoavidin kaplı boncuklar ile yıkama işlemi gerçekleştirildi ve özgül olmayan DNA bağlanmaları uzaklaştırıldı. Yakalanan ekzom fragmanları PZR ile çoğaltıldı. Miktarı ≥0.5 ng/ul olan örnekler İllumina Novoseq6000 platformunda dizilendi.

Veri Analizi: Primer analizler (örnek demultiplexing) Illumina's CASAVA 1.8.2 programı kullanılarak yapıldı. İnsan referans genomuna (GRCh37/hg19) BWA-MEM ile hizalandı (McKenna et al., 2010). Varyantların çağırılması GATK Haplotype Caller ve annotasyon basamakları ANNOVAR ile gerçekleştirildi (Şekil 14, tablo 47)



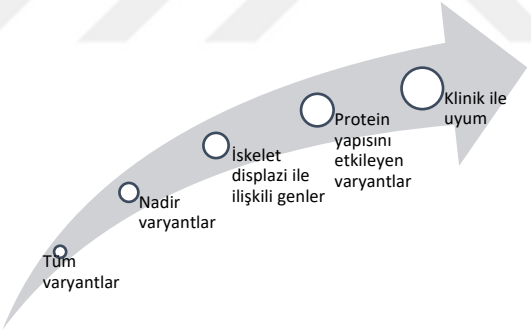
Şekil 12*: Veri analizi iş akış şeması*

Tablo 47: Veri analizi iş akışı

Dosya	Yazılım	Not
BCL		Dizileme cihazından çıkan veriler BCL dosyası şeklinde kaydedilirler.
↓	**CASAVA**	BCL dosyalarını FASTQ dosyasına çevirir
FASTQ		
↓	**BWA**	Okumalar referans genoma hizalanır.
BAM		
↓	**GATK**	BAM dosyasındaki referanstan farklı varyantlar belirlenir.
VCF		
↓	**ANNOVAR**	Annotasyon verileri eklenir.
Açıklamalı VCF		Varyan filtreleme ve analiz

Varyantların filtrelenmesi: H19 referans genoma hizalanmış ve annotasyon basamakları tamamlanmış ve kalite skoru (GQ) ≥ 20 olan varyantlar değerlendirmeye alındı. Allel sıklığı (MAF≤ 0.01), hastalığın öngörülen kalıtım modeli, varyantın gen ve/veya proteini etkileme olasılığı ve in silico tahmin analizleri (SIFT, PolyPhen, MutationTaster, CADD) göz önüne alınarak incelendi. İskelet displazisi ile ilişkili bilinen genler, kemik ve kıkırdak gelişimi ile ilişkili sinyal yolak genleri, transkripsiyon faktörleri, yapısal genler ve diğer model organizmalarda gösterilen ancak insan fenotipi bilinmeyen genler önceliklendirildi. Varyant analiz şeması şekil 15 ve 16'da gösterilmiştir.

Güncel bilimsel gelişmelere göre varyant sınıflandırmaları 'sınıf 1-patojenik'; 'sınıf 2-muhtemelen patojenik'; 'sınıf 3- önemi bilinmeyen varyant /VUS'; 'sınıf 4-muhtemelen benign'; 'sınıf 5-benign'; 'sınıf 6; hastalık ilişkili varyant' olarak yapıldı. Bilinen genlerde mutasyon tespit edilmeyen hastalarda aday genler için yolak analizleri, model organizma bilgileri MGI, STRING ve GeneMania gibi in silico analizler ile, detaylı literatür ve veri tabanı taramalarından yararlanılarak gerçekleştirildi. Varyant analizinde kullanılan veritabanları tablo 48'de gösterilmiştir.



Şekil 13: *Varyant analiz algoritması*



Şekil 14: *Aday gen belirlenen hastalarda algoritma*

Tablo 48: Varyant analizinde kullanılan veritabanları

Genomik Dizi Veritabanları
Ensembl veritabanı http://www.ensembl.org/ NCBI veritabanı http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/ UCSC veritabanı http://genome.ucsc.edu/ GeneCard veritabanı http://genecards.org
Populasyon Veritabanları
Exome Aggregation Consortium (ExAC) http://exac.broadinstitute.org/ 1000 Genomes Project http://www.1000genomes.org/ dbSNP http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/ dbVar http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar
Fenotip Veritabanları
ClinVar http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/ Online Mendelian Inheritance in Man http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/ Human Gene Mutation Database http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/
Varyantın Olası Etkisi için Tahmin Araçları
Varsome https://varsome.com/ MutationTaster http://www.mutationtaster.org/ PolyPhen-2 http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/ SIFT http://sift.jcvi.org/ Human Splicing Finder http://www.umd.be/HSF/ CADD http://cadd.gs.washington.edu/
Protein etkileşimlerinin incelendiği veritabanları
STRING https://string-db.org/ Genemania https://genemania.org/
Model organizma veritabanları
Mouse genome informatics http://www.informatics.jax.org/ International Mouse Phenottyping Consortium https://www.mousephenotype.org/
Biyoinformatik analiz programları
CASAVA https://bioweb.pasteur.fr/packages/pack@casava@1.8.2 GATK https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us ANNOVAR https://doc-openbio.readthedocs.io/projects/annovar/en/latest/

Saptanan varyantların Sanger dizileme ile doğrulanması: Tüm ekzom dizileme analizleri sonucu saptanan hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen varyantlar ve aday olarak belirlenen genlerdeki varyantlar Sanger ile doğrulandı. Ailede segregasyon analizleri çalışıldı. Varyanta özgü bölgeler için primerler Primer3 (Koressaar & Remm, 2007; Untergasser et al., 2012) programı kullanılarak tasarlandı. Tasarlanan primerler kullanılarak yapılan PZR reaksiyonu sonrası ürünler jel elektroforezde değerlendirildi. Dizileme için yeterli kalitede olan ürünler W. M. Keck laboratuvarında dizilendi. Veriler Sequencher 4.9 (Gene Codes) program kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 68 aileden 87 hasta dahil edildi. Bu hastaların 52'i erkek ve 35'i kız idi. Akraba evliliği 68 ailenin 43'ünde (%63) bulunmaktaydı. Olgularımızın ortanca başvuru yaşı 7.3 (0.1-50) yaş olarak hesaplandı.

Tüm grupta, TED çalışmasının ortalama kapsama derinliği 65.2, ortalama 20X kapsama oranı %97.07, ortalama hata oranı (mean error rate) %0.22 saptandı.

Tüm ekzom dizileme yöntemi ile 46 ailede (%67) klinik tanı kesinleştirildi, 7 (%10) ailede hastalığa yol açabileceği düşünülen yeni aday gen belirlendi. 15 ailede ise hastalığın moleküler nedenini açıklayacak bir sebep saptanamadı. Toplam 37 farklı gende 32'si yeni, 16'sı daha önce tanımlanmış toplam 48 varyant (23 missense, 3 nonsense, 6 kırpılma bölgesi, 2 intronik, 14 küçük delesyon/insesiyon) hastalıkla ilişkilendirildi. Bilinen genlerde moleküler tanı konan ailelerde %65 aday gen belirlenen ailelerde %85 ve moleküler tanı konulamayan olgularda %46 idi.

4.1. Bilinen genlerde mutasyon bulunan hastalar

Hastaların klinik ve moleküler özellikleri iskelet displazisi sınıflamasına uygun olarak incelenmiştir.

Grup 1: Kollajen Tip 2 grubu: Çalışmamızda SED konjenita tanısı konulan iki aileden beş olguda COL2A1 geninde mutasyon saptanmıştır.

Aile 1: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan, gelişimsel kalça dislokasyonu, ciddi boy kısalığı yakınması olan iki kardeşte klinik ve radyolojik olarak otozomal dominant kalıtılan SED konjenita düşünüldü. 1. olguda *COL2A1* Sanger dizi analizi yapıldı ve *COL2A1* geninde daha önce tanımlanmamış heterozigot c.2042G>A varyantı saptandı. OD kalıtımlı SEDC tanısını doğrulamak için olgu 2'ye yapılan TED analizinde de aynı sonuç bulundu. Segregasyon çalışmalarında diğer etkilenmiş kardeşte de heterozigot *COL2A1* varyant saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 15) Aile 1'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 49, tablo 50 ve şekil 15'de gösterilmiştir.

Aile 2: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan iki kardeş ciddi boy kısalığı ve O bain deformitesi nedeni ile başvurdu. Değerlendirmede babada ciddi boy kısalığı olduğu ancak bu nedenle tetkik edilmediği öğrenildi. Klinik olarak otozomal dominant kalıtılan SED konjenita düşünüldü. 1. olguda yapılan TED analizinde *COL2A1* geninde heterozigot c.2974A>G varyantı saptandı. Segregasyon analizinde aynı varyant

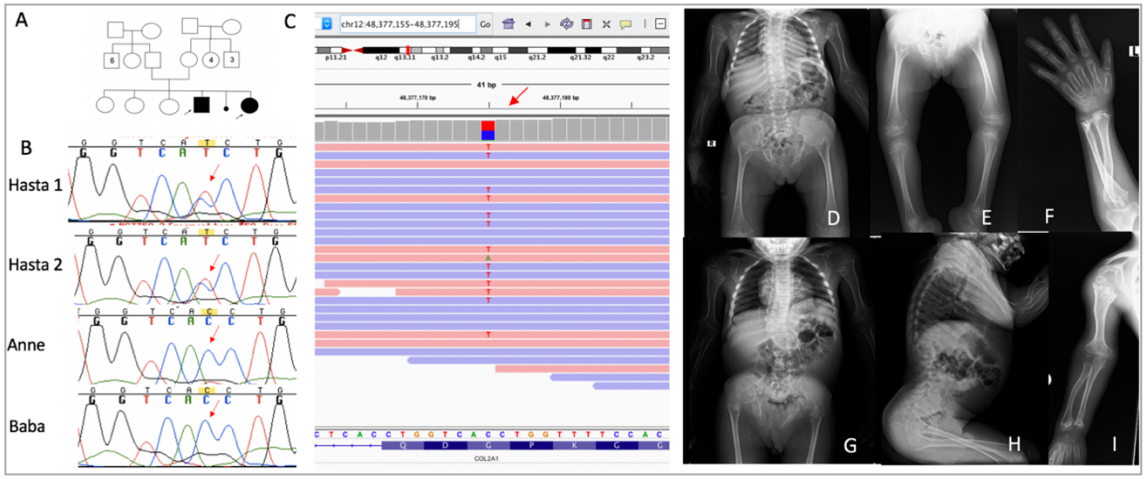
olgu 2'de ve etkilenmiş babada saptanırken annede saptanmadı (Şekil 16). Aile 2'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 49, tablo 50 ve şekil 16'da gösterilmiştir.

Tablo 49: Aile 1 ve 2'nin moleküler özellikleri

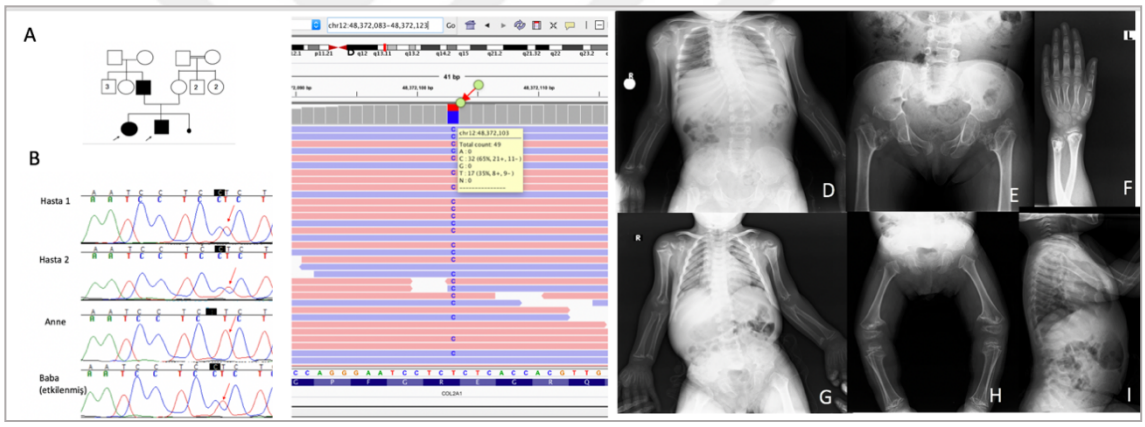
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
1	*COL2A1*: NM_001844	c.G2042A:p.G681D heterozigot	Missense	Yeni	Olası patojen	33
2	*COL2A1*: NM_001844	c.A2974G:p.R992G heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	23

Tablo 50: Aile 1 ve 2'nin klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
1	1	8.8/E	-9.5	Prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, opere yarık damak, GKD, işitme kaybı lordoz artmış, skolyoz, pektus ekskavatum, atlantoaksiyel instabilite	Vertebralarda düzensizlik, öne doğru yassılaşma, sivrilme, uzun kemik epifiz ve metafizlerde düzensizlik, karpal epifizler düzensiz, osteoproz	SED konjenita
	2	6.2/K	-11.3	Prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, GKD, işitme kaybı, lordoz artmış, skolyoz, pektus excavatum, atlantoaksiyel instabilite nedeni ile 9 yaşta ex	Vertebralarda düzensizlik, öne doğru yassılaşma, sivrilme, uzun kemik epifiz ve metafizlerde düzensizlik, karpal epifizler düzensiz, osteoproz	SED konjenita
2	1	7.4/K	-9.8	Prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, yüksek damak, ciddi lumbal lordoz, skolyoz, O bain deformitesi	Vertebralarda düzensizlik, gagalaşma, skolyoz, uzun kemik metafizlerinde enkondramatöz lezyonlar, metafizler genişleme, asetabulum ve femur başı deforme, osteoporoz	SED konjenita
	2	4.8/E	-7.5	Prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, yüksek damak, ciddi lumbal lordoz, skolyoz, O bain deformitesi, trakeomalazi sık akciğer enfeksiyonu	Vertebralarda düzensizlik, gagalaşma, skolyoz, uzun kemik metafizlerinde enkondramatöz lezyonlar, metafizler genişleme, asetabulum ve femur başı deforme	SED konjenita
	3	31/E	-7.5	Ciddi boy kısalığı, ciddi skolyoz	Skolyoz, uzun kemiklerde enkondramatöz lezyonlar	SED konjenita



Şekil 15: Aile 1'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile COL2A1 geni c.2042G>A varyantı segregasyonu: Olgu1 ve olgu 2'de heterozigot varyant saptandı, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). COL2A1 geni heterozigot c.2042G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi: Skolyoz, vertebralar yassı ve düzensiz; epifiz ve metafiz, karpal kemikler düzensiz (D,E,F). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi: Skolyoz, vertebralar yassı ve düzensiz, epifiz ve metafiz düzensiz (G, H I)



Şekil 16: Aile 2'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile COL2A1 geni c.2974A>G varyantı segregasyonu: Olgu 1, olgu 2 ve etkilenmiş babada heterozigot varyant saptandı, annede bu varyant saptanmadı (B). COL2A1 geni heterozigot c.2974A>G varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi (7.4 yaş): Skolyoz, epifiz ve metafiz düzensiz, uzun kemiklerde enkondromatöz lezyonlar (D ,E,F). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (4.7 yaş): Platispondili, metafizer ve epifizer düzensizlik (G ,H).

Grup 4: Sülfasyon bozuklukları grubu: Çalışmamızda altı aileden sekiz olgu sülfasyon bozuklukları sonucu oluşan iskelet displazisi tanısı aldı.

Aile 3: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş boy kısalığı yakınması ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde spondiloepifizer tutulum izlendi. Olgu 1'e yapılan TED analizinde *PAPSS2* geninde homozigot c.1151G>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olgu 1 ve 2'de *PAPSS2* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.1151G>A varyantı saptandı (Şekil 17). Aile 3'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 17'de gösterilmiştir.

Aile 4: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde spondiloepifizer tutulum olan olgunun yapılan TED analizinde *PAPSS2* geninde homozigot c.1222+1G>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *PAPSS2* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.1222+1G>A varyantı saptandı (Şekil 18). Aile 4'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 18'de gösterilmiştir.

Aile 5: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş boy kısalığı yakınması ile başvurdu. Aile öyküsünde teyze ve dayısında da benzer bulguların olduğu öğrenildi. Radyolojik incelemelerde olgu 1, olgu 2, etkilenmiş teyze ve dayıda spondiloepifizer tutulum izlendi. TED analizinde *PAPSS2* geninde heterozigot c.143C>G ve c.520+2T>A varyantları saptandı. Segregasyon çalışmalarında olgu 1 ve olgu 2'de birleşik heterozigot varyant, annede heterozigot c.520+2T>A ve babada heterozigot c.143C>G varyantı saptandı (Şekil 19). Aile 5'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 19'da gösterilmiştir.

Aile 6: Aralarında akrabalık olan anne ve babadan doğan olgu, prenatal başlangıçlı boy kısalığı, her iki dirsekte dislokasyon nedeni ile başvurdu. TED analizinde *CHST3* geninde homozigot c.1131_1142del varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *CHST3* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.1131_1142del varyantı saptandı (Şekil 20). Aile 6'nın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 20'de gösterilmiştir.

Aile 7: Aralarında akrabalık olan anne ve babadan doğan olgu konjenital diz çıkığı ve iki yaşında farkedilen boy kısalığı nedeni ile başvurdu. TED analizinde *CHST3* geninde homozigot c.165_166insCCCCAAGCTCTAGCAGATG varyantı saptandı. Sanger çalışması ile olguda *CHST3* genindeki varyant doğrulandı (Şekil 21). Aile 7'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 21'de gösterilmiştir.

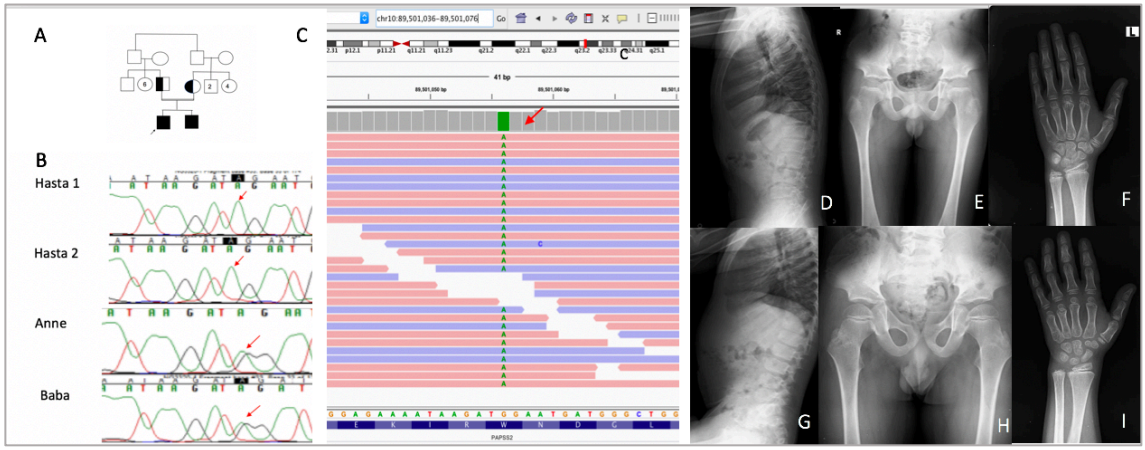
Aile 8: Aralarında akrabalık olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı, kalça dislokasyonu, ciddi skolyoz yakınması ile başvurdu. Olgunun TED analizinde *SLC26A2* geninde homozigot c.2057G>A varyanti saptandı. (Şekil 22). Aile 8'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 51, tablo 52 ve şekil 22'de gösterilmiştir.

Tablo 51: Aile 3-8'in moleküler özelllikleri

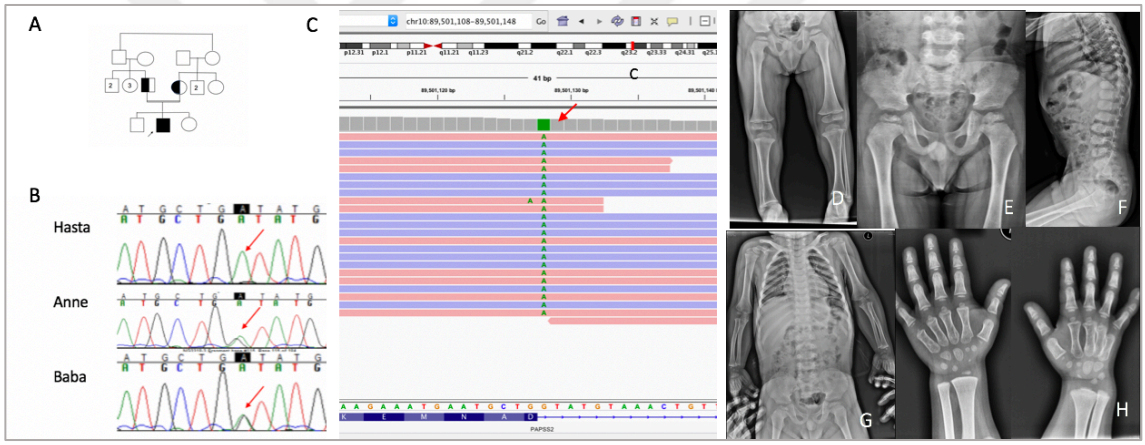
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
3	*PAPSS2:* NM_001015880	c.G1151A:p.W384* homozigot	Nonsense	Yeni	Patojenik	40
4	*PAPSS2:* NM_001015880	c.1222+1G>A homozigot	Kırpılma bölgesi	Yeni	Patojenik	26.1
5	*PAPSS2:* NM_001015880	c.C143G:p.T48R heterozigot c.520+2T>A heterozigot	Missense Kırpılma bölgesi	Bilinen Yeni	Patojenik Patojenik	28.8 25.1
6	*CHST3*:NM 004273	c.1131_1142del:p.377_381del homozigot	İnframe delesyon	Yeni	VUS	-
7	*CHST3:*NM 004273	c.165_166insCCCCAAGCTCTAGCAGATG:p.I55fs homozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-
8	*SLC26A2*: NM_000112	c.G2057A:p.C686Y homozigot	Missense	Yeni	Olası patojen	24.3

Tablo 52: Aile 3-8'in klinik ve radyolojik özellikleri

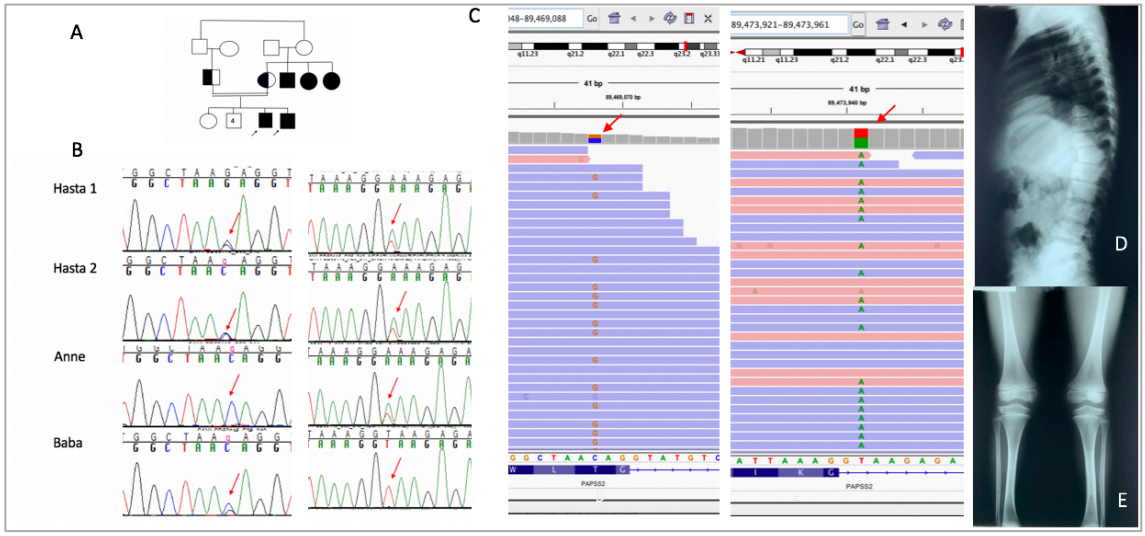
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
3	1	7.5/E	-2.4	Boy kısalığı, toraks kısalığı, kısa hafif pektus ekskavatum, diz ve dirsek eklemleri geniş, dizler dışa dönük, pes planus, opere inguinal herni. Serum DHEAS düzeyi 5.15µg/dl (13-83)	Koksa valga, vertebralar düzensiz, uzun ve yassı, epifizler düzensiz	PAPSS2 tipi
	2	2.7/E	-3.1	Boy kısalığı, toraks kısalığı, sol diz hafif dışa dönük	Koksa valga, vertebralar düzensiz, uzun ve yassı, epifizler düzensiz, ekstrakarpal kemik	PAPSS2 tipi
4	1	3/E	-2.6	Boy kısalığı, toraks kısalığı, dirsek hafif kısıtlı, dizler dışa dönük, diz ve dirsek eklemleri geniş, büyüme hormonu eksikliği var. Serum DHEAS düzeyi 9.48 µg/dl (13-83)	Vertebralar uzun, düzensiz, yassı asetabulum düzensiz, elde 2-5 parmak 2. falanks kısa, ayakta falankslar kısa, ekstrakarpal kemik	PAPSS2 tipi
5	1	10.5/E	-3.7	Boy kısalığı, toraks kısalığı	Vertebralar uzun, düzensiz ve yassı, epifiz düzensizliği	PAPSS2 tipi
	2	6.1/E	-2.3	Boy kısalığı, toraks kısalığı	Vertebralar uzun, düzensiz, ve yassı, epifiz düzensizliği	PAPSS2 tipi
6	1	0.75/K	-3.5	Boy kısalığı, dirsekte dislokasyon, laringomalazi	Vertebralar uzun, düzensiz, elonge; dirsek çıkık, femur alt epifiz düzensiz	CHST3 tipi
7	1	8.3/K	-10	Ciddi boy kısalığı, diz çıkığı	Bilateral ciddi GKD, vertebralar düzensiz ve ön kısmı daha geniş, hafif dorsal skolyoz, ciddi sakral lordoz, X bain deformitesi, el epifizleri düzensiz, küçük, hafif dorsal skolyoz	CHST3 tipi
8	1	10/K	-8.8	Ciddi boy kısalığı, ciddi skolyoz, kalça çıkığı, opere pektus ekskavatum, metakarp kısa, dirsek ve diz kısıtlı, diş sayısı az	Ciddi skolyoz, bilateral kalça dislokasyonu, femur başı epifizi yok, asetabulum gelişmemiş, epifizler düzensiz, el 2-3-4 metakarp kısa	Diastrofik displazi (DTD)



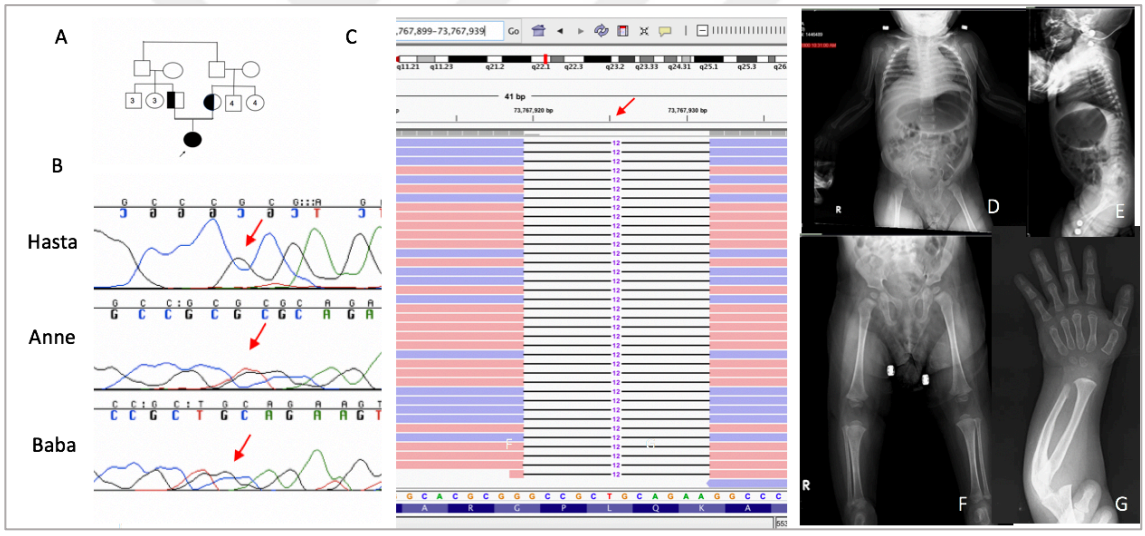
Şekil 17: Aile 3'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PAPSS2 geni c.1151G>A varyantı segregasyonu: Olgu 1 ve olgu 2'de homozigot, anne ve baba heterozigot varyant saptandı (B). PAPSS2 geni homozigot c.1151G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi (10 yaş): Koksa valga, vertebralar elonge, düzensiz, epifizler düzensiz (D,E,F). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (5 yaş): Koksa valga, vertebralar elonge, düzensiz, epifizler düzensiz (G, H, I)



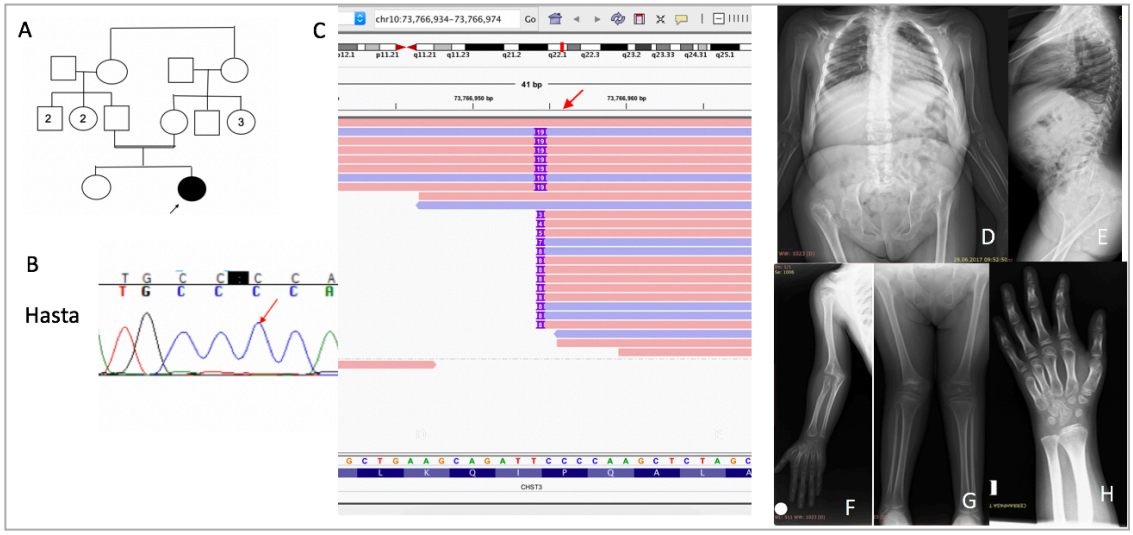
Şekil 18: Aile 4'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PAPSS2 geni c.1222+1G>A varyantı segregasyonu: Olguda homozigot, anne ve baba heterozigot varyant saptandı (B). PAPSS2 geni homozigot c.1222+1G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (3 yaş): Vertebra yassı, elonge, epifiz düzensiz, ektrakarpal kemik (D,E,F,G H).



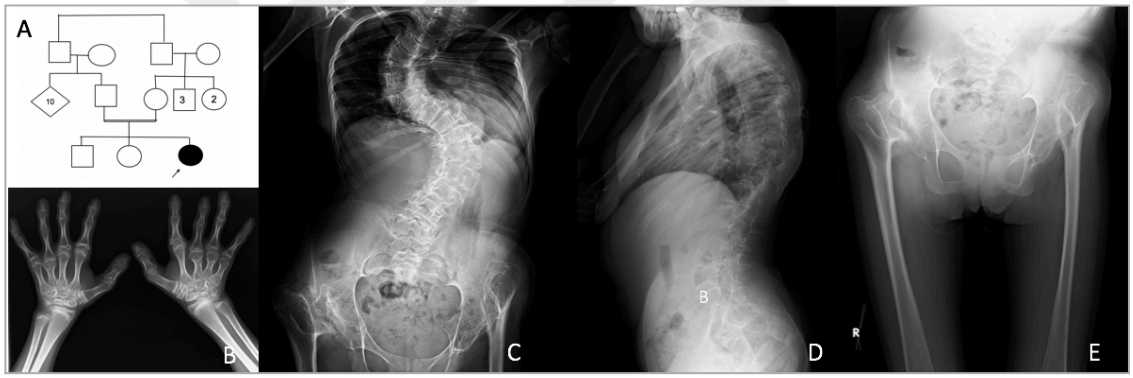
Şekil 19: Aile 5'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PAPSS2 geni c.143C>G ve c.520+2T>A varyantları segregasyonu: Olgu 1 ve olgu 2'de birleşik heterozigot varyant, annede heterozigot c.520+2T>A varyantı, babada heterozigot c.143C>G varyantı saptandı. (B). PAPSS2 geni heterozigot c.143C>G ve c.520+2T>A varyantları IGV görüntüsü (C). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (6 yaş): Vertebra yassı, elonge, epifiz düzensiz (D,E).



Şekil 20: Aile 6'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile CHST3 geni c.1131_1142del varyantı segregasyonu: CHST3 geninde olguda homozigot, anne ve baba heterozigot c.1131_1142del varyantı saptandı (B). CHST3 geni homozigot c.1131_1142del varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (0.8 yaş): Vertebralar düzensiz, uzun, epifiz düzensiz, diz çıkığı (D,E,F,G).



Şekil 21: Aile 7'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda Sanger ile CHST3 geni c.165_166ins varyantı konfirmasyonu: Olguda homozigot CHST3 geninde homozigot c.165_166ins varyantı saptandı (B). CHST3 geni homozigot c.165_166ins varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (8 yaş): Ciddi kalça dislokasyonu, vertebralar yassı, epifizler düzensiz (D,E,F, G,H).



Şekil 22: Aile 8'in radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olgunun radyolojik incelemesi (16 yaş): Karpal kemikler kısa, brakidaktili, ciddi skolyoz, platispondili, femur başı epifiz yok, asetabulum gelişmemiş (B,C,D,E).

Grup 6: Agrekan grubu: Çalışmamızda aynı aileden iki olgu agrekan grubu iskelet displazisi tanısı almıştır.

Aile 9: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu 3.5 yaşta düşme sonrası farkedilen koksa vara ve bilateral femur başı düzensizliği nedeni ile başvurdu. Radyolojk incelemelerde vertebralarda yassılaşma, epifizer ve metafizer düzensizlik izlendi. Olgunun babasında da boy kısalığı olması nedeni ile çekilen grafilerde babada koksa vara, küçük femur başı ve hafif skolyoz saptandı. Olguya yapılan TED analizinde *ACAN* geninde heterozigot c.7473G>C mutasyonu saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda ve etkilenmiş babasıdan *ACAN* geninde heterozigot c.7473G>C varyantı

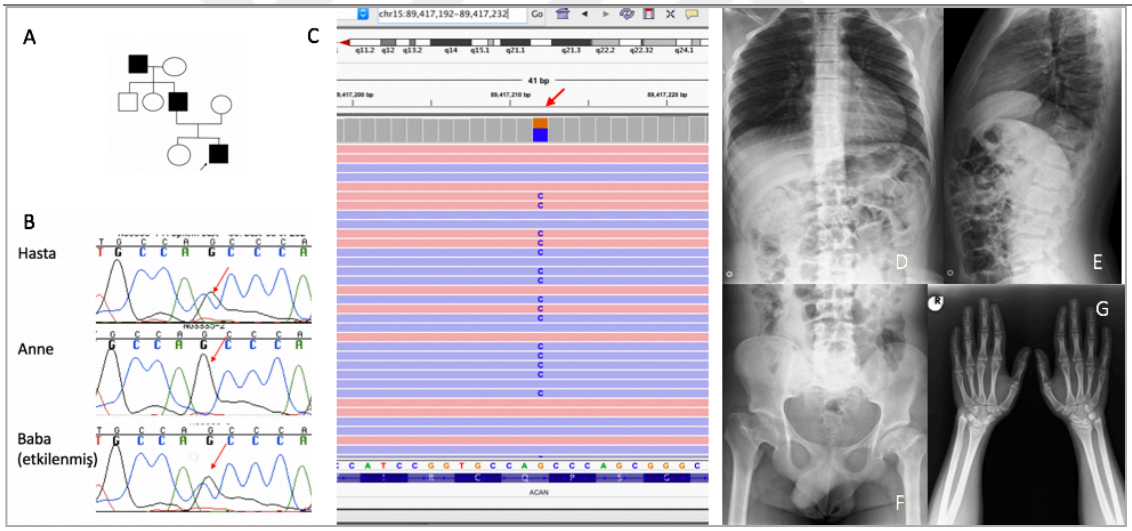
saptanırken, annede bu varyant saptanmadı (Şekil 23). Aile 9'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 53, tablo 54 ve şekil 23'te gösterilmiştir.

Tablo 53: Aile 9'un moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
9	*ACAN*: NM_013227	c.G7473C:p.Q2491H heterozigot	Missense	Yeni	VUS	23.3

Tablo 54: Aile 9'un klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl) / Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
9	1	11/E	-3.9	Boy kısalığı, hafif O bain, el parmaklarında hipermobilite	Bilateral femur başı düzensiz, femur boynu kısa, epifizler küçük, düzensiz, vertebra hafif yassı	Kimberley tipi
	2	50/E	-3.6	Boy kısalığı	Koksa vara, femur başı küçük, hafif skolyoz, patella lateral yerleşimli	Kimberley tipi



Şekil 23: Aile 9'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile ACAN geni c.7473G>C varyantı segregasyonu: Olguda ve etkilenmiş babada ACAN geninde heterozigot c.7473G>C varyantı saptanırken annede bu varyant saptanmadı (B). ACAN geni heterozigot c.7473G>C varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (18 yaş): Vertebralar yassı, femur boynu kısa, femur başı düzensiz (D,E,F,G).

<u>Grup 7: Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar</u>: Çalışmamızda bir olgu filamin grubu iskelet displazisi tanısı almıştır.

Aile 10: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu, artmış dorsal lordoz ve eklemlerde kısıtlılık yakınması ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde blok vertebra ve karpal kemiklerde füzyon izlendi. Olgunun TED analizinde *MYH3* geninde homozigot, intronik, analiz programlarında kriptik kırpılma bölgesi aktivasyonuna yol açtığı tahmin

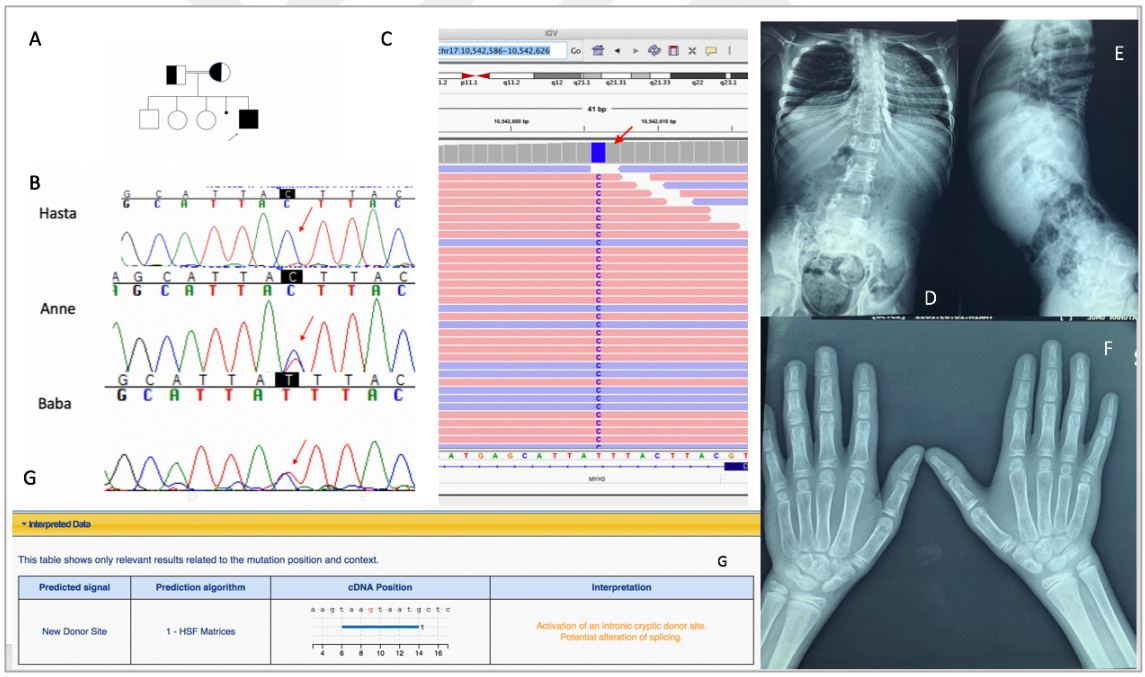
edilen c.3102+9A>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *MYH3* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.3102+9A>G varyantı saptandı (Şekil 24). Aile 10'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 55, tablo 56 ve şekil 24'te gösterilmiştir.

Tablo 55: Aile 10'un moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
10	*MYH3*:NM_002470	c.3102+9A>G homozigot	İntronik	Yeni	VUS	-

Tablo 56: Aile 10'un klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl) / Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
10	1	7.3/E	-3.9	Boy kısalığı, dorsal lordoz, opere inmemiş testis, parmaklar, dirsek, bilek kısıtlı	Dorsal blok vertebra, karpal kemiklerde füzyon	Spondilokarpal tarsal sinositoz sendromu



***Şekil 24**: Aile 10'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile MYH3 geni c.3102+9A>G varyantı segregasyonu: MYH3 geninde olguda homozigot, anne ve babada heterozigot c.3102+9A>G varyantı saptandı (B). MYH3 geni homozigot c.3102+9A>G varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik varyantı in silico patojenite değerlendirmesi (http://www.umd.be/HSF) (G)*

Grup 8: TRPV4 grubu: Çalışmamızda dört aileden yedi olgu TRPV4 grubu iskelet displazisi tanısı almıştır.

Aile 11: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan iki kardeş ciddi boy kısalığı ve X-bain deformitesi nedeni ile başvurdu. Babada benzer yakınmalar olduğu ancak herhangi bir tanı konulmadığı öğrenildi. Radyolojik incelemelerrde her iki kardeşte platispondili, epifiz ve metafiz tutulumu izlendi. Olgu 1'e yapılan TED analizinde *TRPV4* geninde heterozigot c.1781G>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olgu 1, olgu 2 ve etkilenmiş babada *TRPV4* geninde heterozigot c.1781G>A varyantı saptanırken annede bu varyant saptanmadı (Şekil 25). Aile 11'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 57, tablo 58 ve şekil 25'de gösterilmiştir.

Aile 12: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu, ciddi koksa vara deformitesi ve annesinde de boy kısalığı olması nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Radyolojik incelemelerde anne ve çocukta platispondili, koksa vara, epifizer tutulum saptandı. Olguya yapılan TED analizinde *TRPV4* geninde heterozigot c.1847G>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında etkilenmiş annede *TRPV4* geninde heterozigot c.1847G>A varyantı saptanırken babada bu varyant saptanmadı (Şekil 26). Aile 12'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 57, tablo 58 ve şekil 26'da gösterilmiştir.

Aile 13: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu, eklemlerde kısıtlılık, ellerde küçüklük sebebi ile başvurdu. Radyolojik incelemerde platispondili, metafiz ve epifizer düzensizlik, brakidaktili saptandı. Olgunun TED analizinde *TRPV4* geninde heterozigot c.1412_1414del varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *TRPV4* geninde heterozigot c.1847G>A varyantı doğrulanırken anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 27). Aile 13'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 57, tablo 58 ve şekil 27'de gösterilmiştir

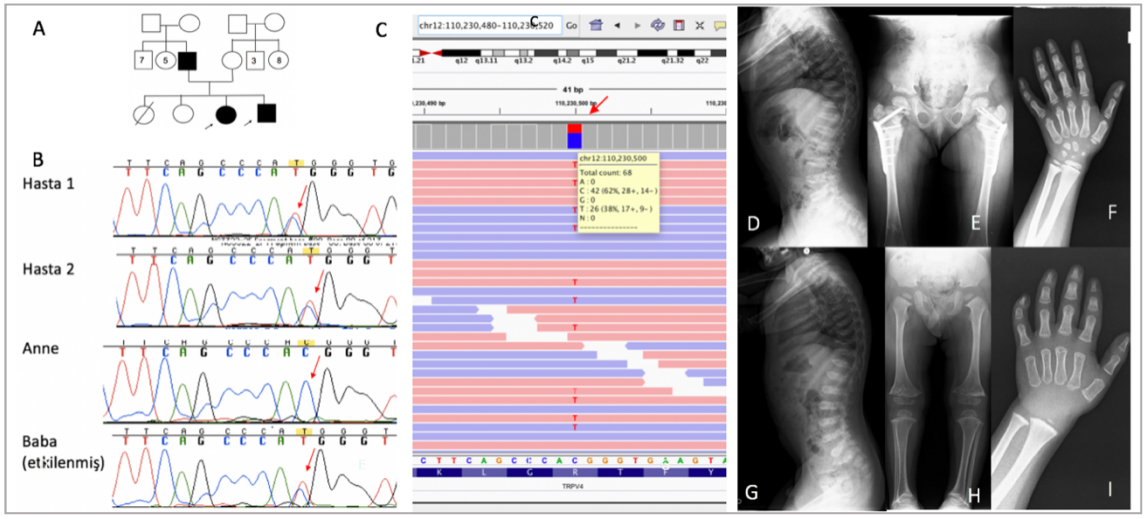
Aile 14: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu kifoskolyoz yakınması ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde platispondili izlendi. Yapılan TED analizinde *TRPV4* geninde heterozigot c.1778C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *TRPV4* geninde heterozigot c.1778C>T varyantı doğrulanırken anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 28). Aile 14'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 57, tablo 58 ve şekil 28'de gösterilmiştir.

Tablo 57: Aile 11-14'ün moleküler özellikleri

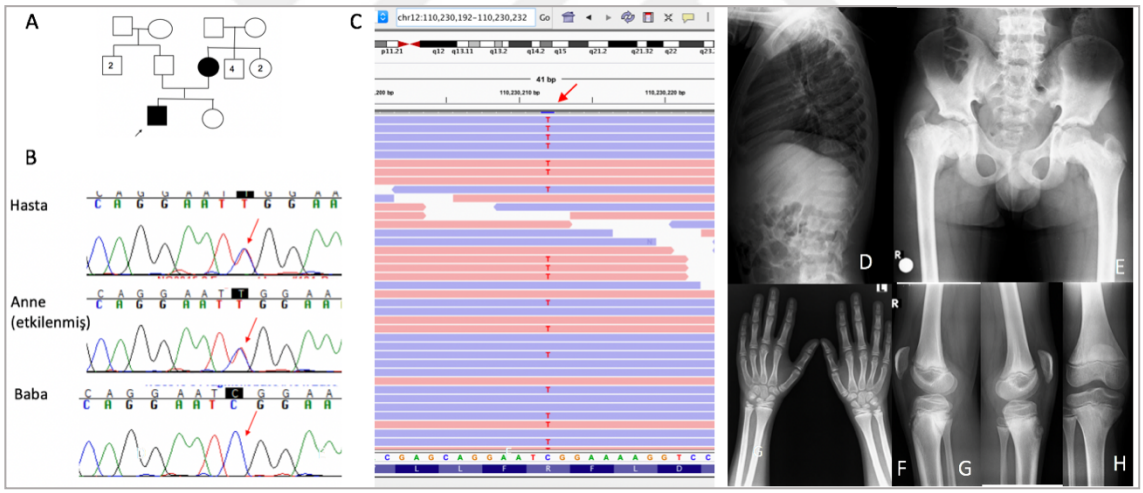
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
11	*TRPV4*: NM_021625	c.G1781A:p.R594H heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	35
12	*TRPV4:* NM_021625	c.G1847A:p.R616Q heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	35
13	*TRPV4*: NM_021625	c.1412_1414del:p.471_472del heterozigot	İnframe delesyon	Bilinen	Patojenik	-
14	*TRPV4*: NM_021625	c.C1778T:p.T593I heterozigot	Missense	Yeni	Olası patojenik	32

Tablo 58: Aile 11-14'ün klinik ve radyolojik özellikleri

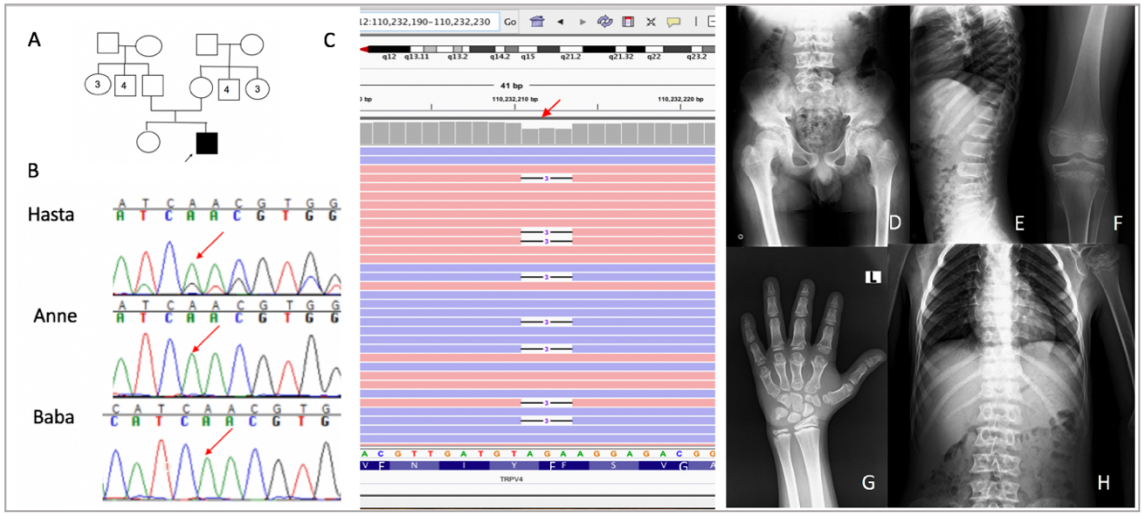
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
11	1	6.2/K	-3.8	Boy kısalığı, toraks kısa, X bain deformitesi, dirsekler kısıtlı, diz kapakları lateralde	Vertebralar yassı, öne doğru uzamış, metafizler geniş, düzensiz, epifizler hafif düzensiz, karpal kemikler küçük, sayıca az	Kozlowski tipi
	2	3.2/E	-3.6	Boy kısalığı, dirsekler kısıtlı	Vertebralar yassı, öne doğru uzamış, metafizler geniş, düzensiz, epifizler, hafif düzensiz, karpal kemik yok	Kozlowski tipi
	3	44/E	-6.8	Boy kısalığı, pectus karinatum, dirsek ve dizler kısıtlı		Kozlowski tipi
12	1	12.8/E	-2.5	Aksayarak yürüme, dirseklerde kısıtlılık	Vertebralar yassı, öne doğru uzamış, düzensiz, diz ve femur metafizi düzensiz, el epifizleri küçük	Kozlowski tipi
	2	31/K	-3.7	Boy kısalığı	Vertebralar yassı, elonge; koksa vara, femur başı kısa, alt dorsal skolyoz, el distal falankslar kısa	Kozlowski tipi
13	1	5.7/E	-0.4	Dar toraks, hafif pektus ekskavatum, dirsek kısıtlı, lordoz artmış, brakidaktili	Vertebralar yassı, öne doğru uzamış, femur boynu kısa, asetabulum düzensiz, metafizler düzensiz, metakarplar kısa	Maroteaux tipi
14	1	14.2/K	-2.6	Boy kısalığı, skolyoz	Vertebralar yassı, öne doğru uzamış, femur boynu hafif kısa	Brakiyolmia tipi



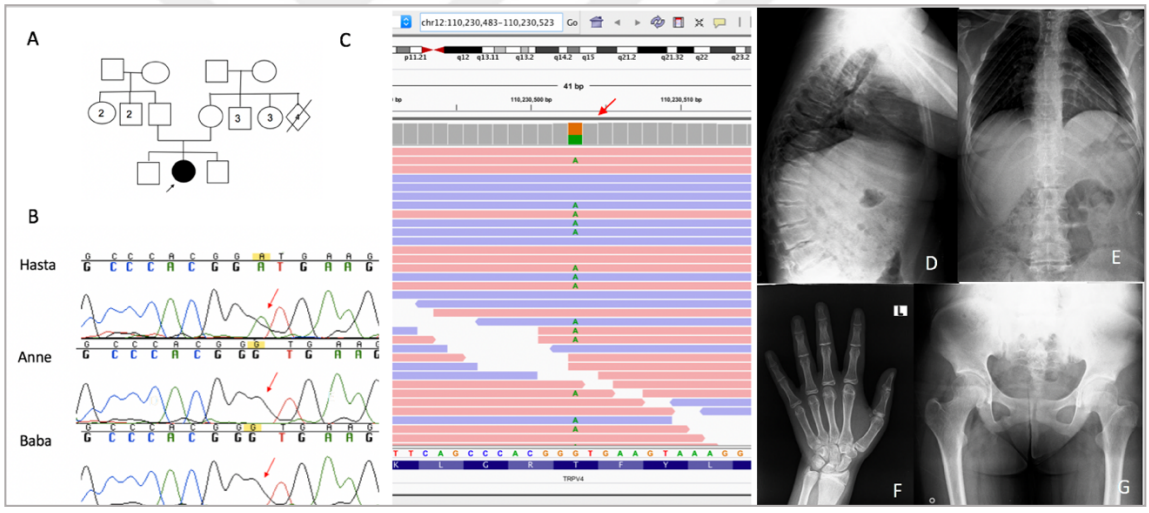
Şekil 25: Aile 11'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile TRPV4 geni c.1781G>A varyantı segregasyonu: Olgu 1, olgu 2 ve etkilenmiş babada TRPV4 geninde c.1781G>A varyantı saptandı, annede bu varyant saptanmadı (B). TRPV4 geni heterozigot c.1781G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi (7 yaş): Platispondili, karpal kemikler sayıca az düzensiz (D, E, F). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (4 yaş): Platispondili, epifizler hafif düzensiz, metafizler geniş, karpal kemik yok (G,H,I).



Şekil 26*: Aile 12'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile TRPV4 geni c.1847G>A varyantı segregasyonu: Olgu ve etkilenmiş annede TRPV4 geninde heterozigot c.1847G>A varyantı saptandı, babada bu varyant saptanmadı (B). TRPV4 geni heterozigot c.1847G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (12.8 yaş): Platispondili, karpal kemikler küçük, sayıca yaşı ile uyumlu, diz metafizinde Osgood-Schlatter benzeri görünüm (D, E, F, G,H).*



Şekil 27: Aile 13'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile TRPV4 geni c.1412_1414del varyantı segregasyonu: Olguda TRPV4 geninde heterozigot c.1412_1414del varyantı saptandı, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). TRPV4 geni heterozigot c.1412_1414del varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (9.5 yaş): Platispondili, epifizler düzensiz, metakarp kısa (D, E, F, G).



Şekil 28: Aile 14'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile TRPV4 geni c.1778C>T varyantı segregasyonu: Hastada TRPV4 geninde heterozigot c.1778C>T varyantı saptandı, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). TRPV4 geni heterozigot c.1778C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (14 yaş): Vertebralar yassı, düzensiz, femur boynu kısa (D, E, F, G).

Grup 9-Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler: Çalışmamızda 2 olgu siliopati ile ilişkili hastalıklar tanısı almıştır.

Aile 15: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu opere kraniosinositoz, opere aort koarktasyonu, brakidaktili, dismorfik yüz (burun kökü basık, burun küçük, düşük kulak, yüksek damak) nedeni ile başvurdu. Olguda dar toraks, brakidaktili, ekstrakarpal kemik, eklemlerde kısıtlılık saptandı, klinik olarak Jeune sendromu tanısı konuldu. Aile öyküsünde annenin 3. gebeliğinin Oral-fasyal-dijital sendrom düşünülerek tahliye edildiği öğrenildi. Olgunun TED analizinde siliopati

sendromları ile ilişkili *DYNC2H1* geninde heterozigot c.10247A>G varyantı ve *TCTN2* geninde heterozigot c.523T>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *DYNC2H1* geninde heterozigot c.10247A>G varyantı ve *TCTN2* geninde heterozigot c.523T>G varyantı doğrulanırken annede *TCTN2* geninde heterozigot c.523T>G varyantı, babada *DYNC2H1* geninde heterozigot c.10247A>G varyantı saptandı (Şekil 29). Aile 15'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 59, tablo 60 ve şekil 29'da gösterilmiştir.

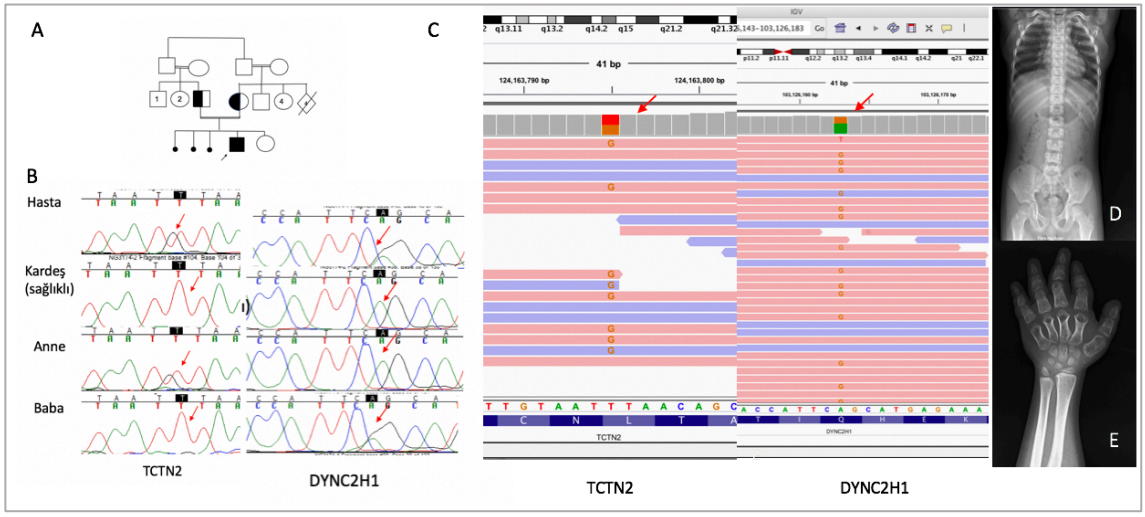
Aile 16: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu brakidaktili, ekstremite kısalığı ve sık akciğer enfeksyonu geçirme yakınması ile başvurdu. Radyolojik olarak dar toraks, metafizer displazi, brakidaktili saptanan olgunun TED analizinde *IFT81* geninde heterozigot c.191G>A ve heterozigot c. 1380C>G varyantları saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *IFT81* geninde heterozigot c.191G>A ve heterozigot c. 1380C>G varyantı doğrulanırken annede *IFT81* geninde heterozigot c.191G>A varyantı, babada *IFT81* geninde heterozigot c. 1380C>G varyantı saptandı (Şekil 30). Aile 16'nın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 59, tablo 60 ve şekil 30'da gösterilmiştir.

Tablo 59: Aile 15 ve aile 16'nın moleküler özellikleri

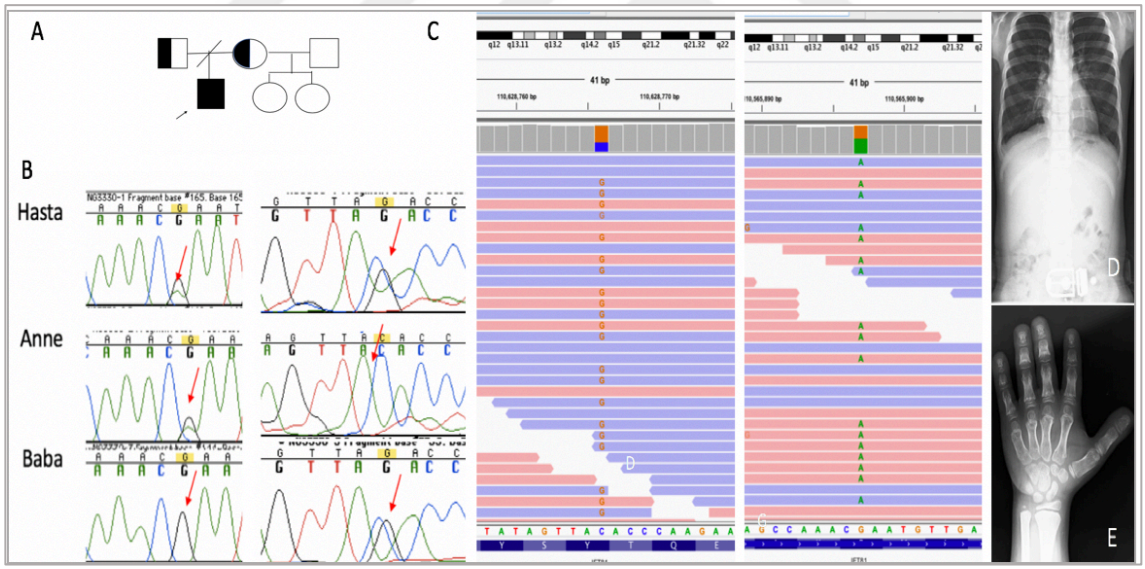
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
15	*TCTN2*:NM_024809 *DYNC2H1*: NM_001080463	c.T523G:p.L175V heterozigot c.A10247G:p.Q3416R heterozigot	Missense Missense	Yeni Yeni	VUS VUS	20.8 26.9
16	IFT81: NM_001143779 IFT81: NM_001143779	c.G191A:p.R64Q heterozigot c.C1380G:p.Y460* heterozigot	Missense Nonsense	Novel Novel	VUS Patojenik	33 36

Tablo 60: Aile 15 ve aile 16'nın klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
15	1	3/E	-2.7	Opere trigonosefali, dismorfizm (burun kökü basık, burun küçük, düşük kulak, yüksek damak), brakidaktili, dar toraks, dirseklerde kısıtlılık, inmemiş testis, aort stenozu, orta zihinsel yetersizlik	Brakidaktili, konik epifiz, ekstrakarpal kemik, toraks uzun ve dar	Jeune sendromu
16	1	5.5/E	-1.6	Dar toraks, sık akciğer enfeksiyonu, küçük el ve ayaklar	Dar toraks, metafizler düzensiz, metatars ve metakarplar kısa, konik epifiz, koksa vara	Jeune sendromu



Şekil 29: Aile 15'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile DYNC2H1 geni c.10247A>G varyantı ve TCTN2 geni c.523T>G varyantı segregasyonu: Olguda DYNC2H1 geni c.10247A>G heterozigot varyantı ve TCTN2 geni heterozigot c.523T>G varyantı, annede TCTN2 geni heterozigot c.523T>G varyantı, babada DYNC2H1 geni c.10247A>G heterozigot varyantı saptandı (B). DYNC2H1 geni heterozigot c.10247A>G varyantı ve TCTN2 geni heterozigot c.523T>G varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (4.3 yaş): Dar toraks, ekstrakarpal kemik, konik epifiz (D, E,).



Şekil 30: Aile 16'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile IFT81 geni c.191G>A ve c. 1380C>G varyantları segregasyonu: Olguda IFT81 geni c.191G>A ve c. 1380C>G birleşik heterozigot varyantları, annede IFT81 geninde heterozigot c.191G>A varyantı, babada IFT81 geninde heterozigot c. 1380C>G varyantı saptandı. C). IFT81 geni c.191G>A ve c. 1380C>G heterozigot varyantları IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (8 yaş): Brakidaktili, dar toraks (D, E, F, G).

Grup 11: Metafizer displaziler: Çalışmamızda bir olgu metafizer displazi grubunda sınıflandırılmıştır.

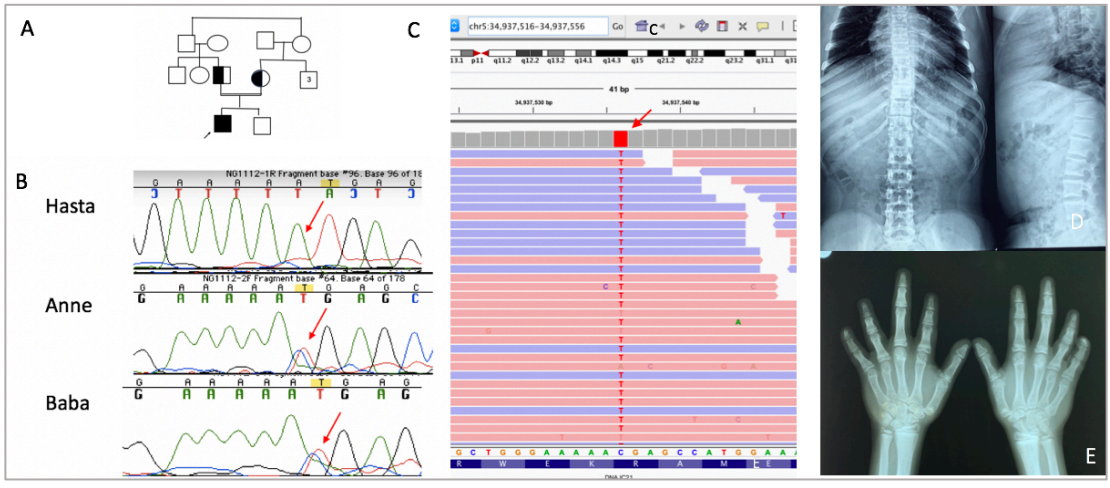
Aile 17: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı, parmaklarda kısalık, opere inmemiş testis ve hafif zihinsel yetersizlik tanıları ile başvurdu. TED analizinde *DNAJC21* geninde homozigot c.544C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *DNAJC21* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.544C>T varyantı saptandı (Şekil 31). Aile 17'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 61, tablo 62 ve şekil 31'de gösterilmiştir

Tablo 61: Aile 17'nin moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
17	*DNAJC21*: NM_001012339	c.C544T:p.R182* homozigot	Nonsense	Bilinen	Patojenik	39

Tablo 62: Aile 17'nin klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
17	1	14/E	-3.8	Boy kısalığı, hafif zihinsel yetersizlik, osteoporoz, 1-2-4-5 parmak kısa, 4-5 metakarp kısa, opere inmemiş testis, erken diş erupsiyonu, miyopi, sandal açıklığı	Osteoporoz, 2-3-4-5 parmak kısa, 4-5 metakarp kısa, 2-4-5 falanks kısa	DNAJC21 tipi



Şekil 31: ***Aile 17'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile DNAJC21 geni c.544C>T varyantı segregasyonu: Hastada DNAJC21 geninde homozigot, anne ve babada c.544C>T heterozigot varyantı saptandı (B). DNAJC21 geni homozigot c.544C>T varyantı GV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (D: 18 yaş, E: 14 yaş): Vertebra hafif yassı, 1-2-4-5 parmaklar kısa (D, E).***

Grup 12: Spondilometafizer displaziler: Çalışmamızda iki olgu spondilometafizer displazi grubunda sınıflandırılmıştır.

Aile 18: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu, yürümeye başladıktan sonra yürümede isteksizlik farkedilmesi nedeni ile çekilen grafilerinde ciddi koksa vara, metafizer düzensizlik saptanması nedeni ile başvurdu. Corner fraktür tip metafizer displazi tanısı konulan hastanın TED analizinde de *FN1* geninde heterozigot c.685+2T>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *FN1* geninde heterozigot c.685+2T>G varyantı saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 32). Aile 18'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 63, tablo 64 ve şekil 32'de gösterilmiştir.

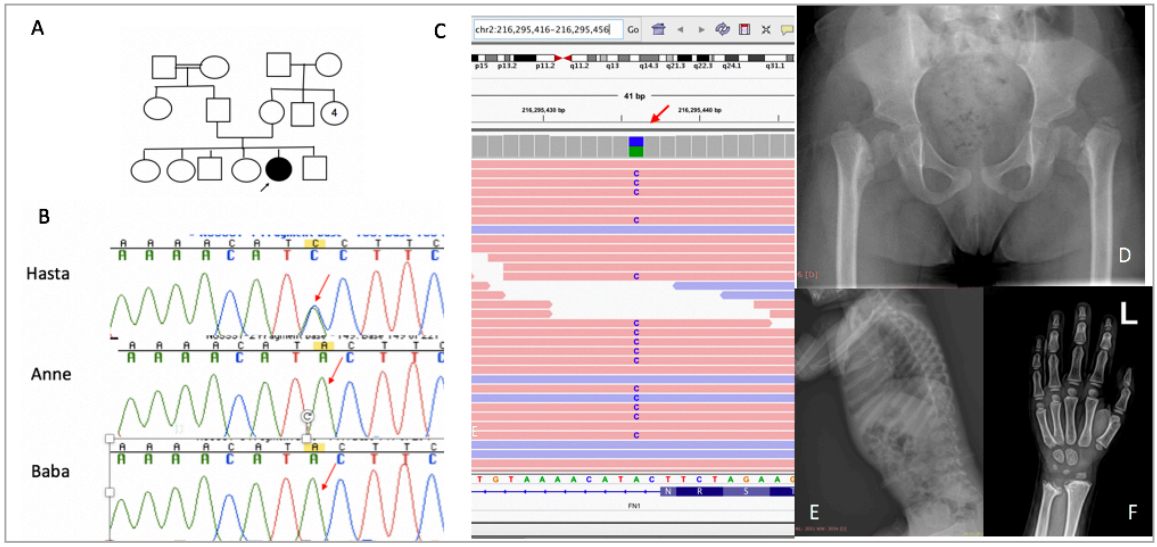
Aile 19: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu, 2 yaşından sonra farkedilen boy persentilinde gerileme nedeni ile çekilen grafilerinde metafizer düzensizlik saptanması nedeni ile başvurdu. Corner fraktür tip metafizer displazi tanısı konulan hastanın TED analizinde de *FN1* geninde heterozigot c.719A>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda FN1 geninde heterozigot c.719A>G varyantı saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 33). Aile 19'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 63, tablo 64 ve şekil 33'da gösterilmiştir.

Tablo 63: Aile 18 ve aile 19'un moleküler özellikleri

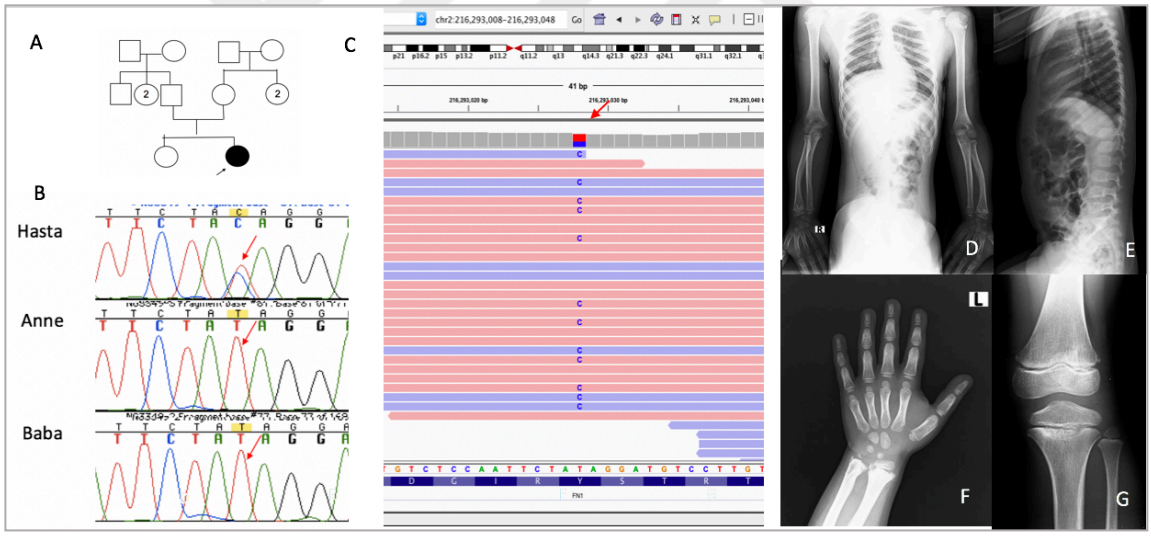
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Biline n	ACGM sınıflama	CADD
18	*FN1*: NM_21248	c.685+2T>G heterozigot	Kırpılma bölgesi	Yeni	Patojenik	24.3
19	*FN1:* NM_21248	c.A719G:p.Y240C heterozigot	Missense	Yeni	VUS	26.1

Tablo 64: Aile 18 ve aile 19'un klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
18	1	3.5/K	-1.3	Hafif toraks kısa, hafif skolyoz, el metafizleri geniş, bacaklarda ağrı, koşamama	Ciddi metafizer düzensizlik, koksa vara, yuvarlak vertebra	Corner fractures tipi
19	1	5.6/K	-2.1	Boy kısalığı, brakidaktili	Rizomelik kısalık, metafizer düzensizlik, hafif skolyoz	Corner fractures tipi



Şekil 32: Aile 18'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile FN1 geni c.685+2T>G varyantı segregasyonu: Olguda FN1 geninde heterozigot c.685+2T>G varyantı saptandı, anne ve babada ise bu varyant saptanmadı (B). FN1 geni heterozigot c.685+2T>G varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (3.5 yaş): metafiz düzensiz, ciddi koksa vara (D, E, F).



Şekil 33: Aile 19'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile FN1 geni c.685+2T>G varyantı segregasyonu: Olguda FN1 geninde heterozigot c.719 A>G varyantı saptandı, anne ve babada ise bu varyant saptanmadı (B). FN1 geni heterozigot c.719 A>G varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (5.5 yaş): Metafiz düzensiz, (D, E, F, G).

<u>Grup 13: Spondiloepi(meta)fizer displaziler:</u> Çalışmamızda sekiz aileden sekiz olgu Spondiloepimetafizer displazi grubunda sınıflandırılmıştır.

Aile 20: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu konjenital katarakt, X bain deformitesi nedeni ile tarafımıza başvurdu. Radyolojik incelemelerde koksa vara ve epifizer düzensizlik izlendi. TED analizinde *LONP1* geninde homozigot c.2014C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *LONP1* geninde homozigot, anne

ve babada heterozigot c.2014C>T varyantı saptandı (Şekil 34). Aile 20'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 34'te gösterilmiştir.

Aile 21: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu konjenital katarakt, X bain deformitesi nedeni ile tarafımıza başvurdu. Radyolojik incelemelerde kalça ve diz ekleminde belirgin epifizer düzensizlik izlendi. TED analizinde *LONP1* geninde homozigot c.2014C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *LONP1* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.2014C>T varyantı saptandı (Şekil 35). Aile 21'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 35'te gösterilmiştir.

Aile 22: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu yürüme bozukluğu nedeni ile başvurdu. Eklemlerde kısıtlılık, artmış lumbal lordoz, X bain deformitesi, vertebralarda yassılaşma, epifizer düzensizlik izlenen olgunun TED analizinde *RAB33B* geninde homozigot c.253C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda RAB33B geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.253C>T varyantı saptandı (Şekil 36). Aile 22'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 36'da gösterilmiştir.

Aile 23: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı, O bain deformitesi ve lumbar lordozda artış nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde vertebralarda yassılaşma, epifiz ve metafiz düzensizliği izlenen olgunun TED analizinde *RPL13* geninde heterozigot c.477+1G>A varyantı saptandı (Şekil 37). Aile 23'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 37'de gösterilmiştir.

Aile 24: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı ve yürüyememe nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerrde femur boynu kısa, femur başı hipoplazik, X bain deformitesi, epifizer düzensizlik, hafif skolyoz, platispondili izlendi. TED analizinde *RSPRY1* geninde homozigot c.377delT varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *RSPRY1* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.377delT varyantı saptandı (Şekil 38). Aile 24'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 62, tablo 63 ve şekil 38'de gösterilmiştir.

Aile 25: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu gelişimsel kalça displazisi, eklem kısıtlılığı nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde epifizlerde düzensizlik, skolyoz, vertebralarda yassılaşma izlendi. TED analizinde *SIK3* geninde homozigot c.1225C>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *SIK3* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.1225C>G varyantı saptandı (Şekil 39).

Aile 25'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 39'da gösterilmiştir.

Aile 26: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan iki kardeş ve benzer yakınmaları olan teyzelerinin oğlu boy kısalığı nedeni ile tarafımıza başvurdu. Radyolojik incelemelerde spondiloepifizer bozukluk saptandı. TED analizinde *TRAPPC2* geninde hemizigot c.-19-2A>G varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında TRAPPC2 geninde her iki kardeşte hemizigot, annede heterozigot c.-19-2A>G varyantı saptandı, babada bu varyant saptanmadı (Şekil 40). Aile 26'nın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 40'da gösterilmiştir.

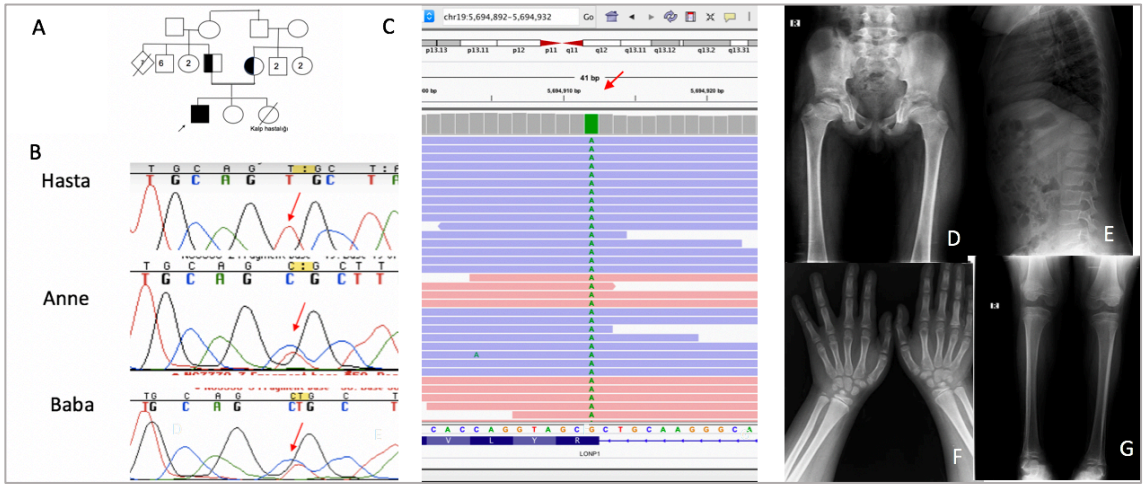
Aile 27: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, kalça dislokasyonu, diz lokasyonu, boy kısalığı, pes planovalgus, eklem kısıtlılığı, skolyoz, lumbal kifozu olan olgunun TED analizinde *COL27A1* geninde homozigot c.5341_5342insCAGCCAAG varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda *COL27A1* geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.5341_5342insCAGCCAAG varyantı saptandı (Şekil 41). Aile 27'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 65, tablo 66 ve şekil 41'de gösterilmiştir.

Tablo 65: Aile 20-27'nin moleküler özellikleri

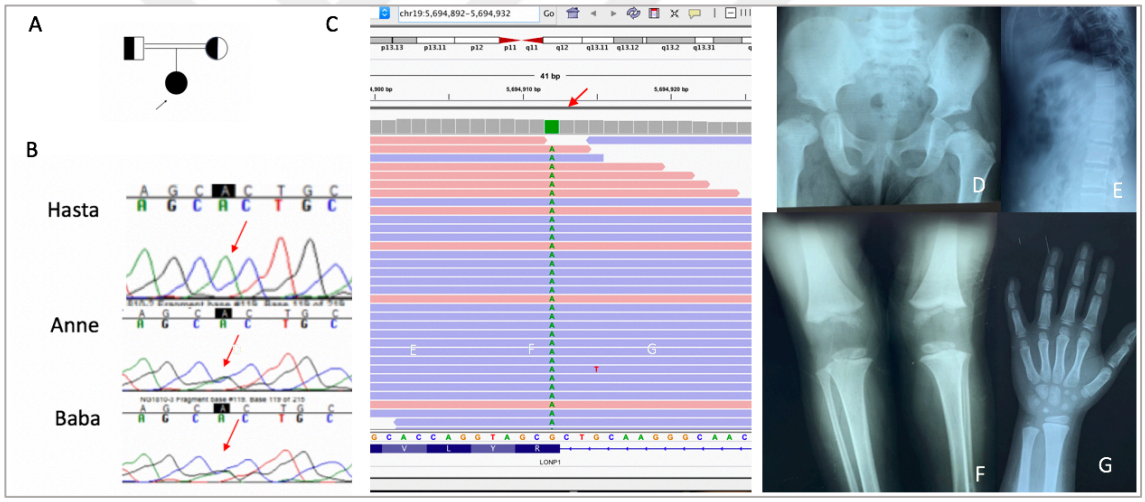
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
20	*LONP1*:NM_004793	c.C2014T:p.R672C homozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	28.7
21	*LONP1*:NM_004793	c.C2014T:p.R672C homozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	28.7
22	*RAB33B*:NM_031296	c.C253T:p.Q85X homozigot	Nonsense	Yeni	Patojenik	39
23	*RPL13*:NM_000977	c.477+1G>A heterozigot	Kırpılma bölgesi	Bilinen	Patojenik	24
24	*RSPRY1*:NM_133368	c.377delT:p.I126fs homozigot	Çerçeve kayması	Bilinen	Patojenik	-
25	*SIK3:*NM_025164	c.C1225G:p.P409A homozigot	Missense	Yeni	VUS	16
26	*TRAPPC2:*NM_001128835	c.-19-2A>G homozigot	Kırpılma bölgesi	Yeni	Patojenik	23
27	*COL27A1:*NM_032888	c.5341_5342insCAGCCAAG:p.P1781fs homozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-

Tablo 66: Aile 20-27'nin klinik ve radyolojik özellikleri

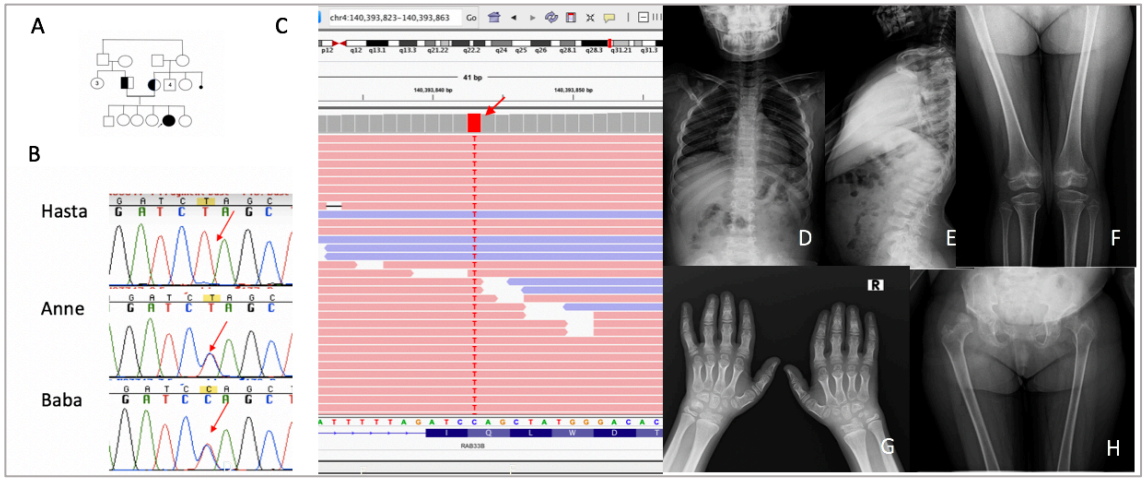
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
20	1	5/E	0.29	Opere katarakt, X bain deformitesi, opere inguinal herni	Koksa vara, femur başı gelişmemiş, parçalı, distal femur epifizi yassı, asetabulum düzensiz, 1-4-5 metakarp kısa	CODAS sendromu
21	1	2.8/K	-0.6	Opere katarakt, X bain,	Koksa vara, her iki femur başı ve diz epifizi düzensiz	CODAS sendromu
22	1	4/K	-4.9	Boy kısalığı, gövde kısalığı, dirsekler ve parmak kısıtlı, X bain deformitesi, lordoz artmış, brakidaktili	Vertebralar yassı, çift hörgüç görünümü, iliak kemiklerde dantel görünümü, epifizler düzensiz	Smith-McCort dysplasia 2
23	1	3/E	-2.8	Boy kısalığı, artmış lumbal lordoz, hafif O bain deformitesi, dirsekler hafif kısıtlı, saç ve kaş seyrek	Vertebralar yassı ve uzamış, epifizler küçük ve düzensiz, metafizler düzensiz, bilateral ulna eğri	RPL13 tipi
24	1	12/E	-3.6	Hafif zihinsel gerilik, boy kısalığı, brakidaktili	İleum küçük, femur boynu kısa, femur başı hipoplazik, X bain deformitesi, epifizer düzensizlik, hafif skolyoz, hafif platispondili	RSPRY1 tipi
25	1	12/K	-3.4	Boy kısalığı, dirsekler kısıtlı, parmaklar hipermobil, çekiç topuk, X bain deformitesi, dirsekler kısıtlı	Epifizler küçük, çok deforme, vertebralarda yassılaşma, skolyoz	SIK3 tipi
26	1	7/E	-2.9	Gövde kısalığı, boy kısalığı	Vertebralarda uzama, yassılaşma, 4-5 metakarp kısalığı, femur başı küçük ve kısa, karpal kemikler küçük	SED tarda
	2	9/E	-3.5	Gövde kısalığı, boy kısalığı	Vertebra yassı, elonge, elde karpal kemikler küçük, femur boynu kısa, ileum küçük	SED tarda
	3	9/E	-3.0	Gövde kısalığı, boy kısalığı	Vertebralarda yassılaşma, epifizer düzensizlik	SED tarda
27	1	0.1/K	-3.9	Boy kısalığı, geniş ASD, gelişimsel kalça displazisi, opere diz çıkığı, pesplanovalgus, işitme kaybı	Skolyoz, lumbal kifoz, metafizler geniş, kemik yaşı geri	Steel sendromu



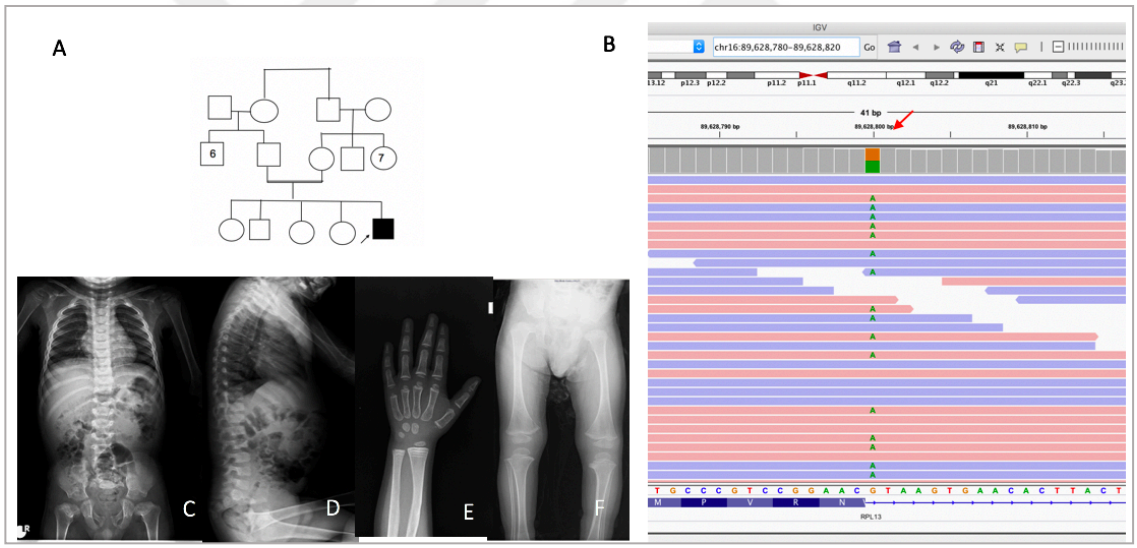
Şekil 34: Aile 20'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile LONP1 geni c.2014C>T varyantı segregasyonu: Hastada LONP1 geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.2014C>T varyantı saptandı (B). LONP1 geni homozigot c.2014C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (8 yaş): Femur başı yassı, asetabulum düzensiz, epifizer düzensizlik (D, E, F, G).



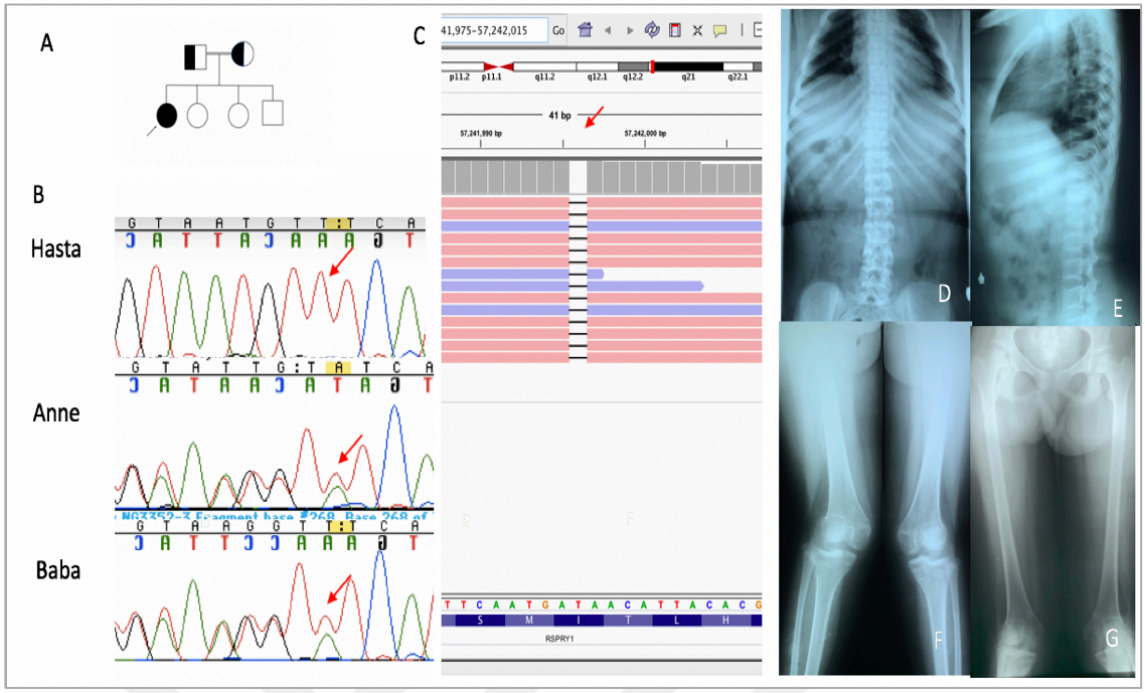
Şekil 35: Aile 21'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile LONP1 geni c.2014C>T varyantı segregasyonu: Hastada LONP1 geninde homozigot, anne ve babada heterozigot c.2014C>T varyantı saptandı (B). LONP1 geni homozigot c.2014C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi: Femur başı yassı düzensiz, epifizer düzensizlik (D, E, F, G).



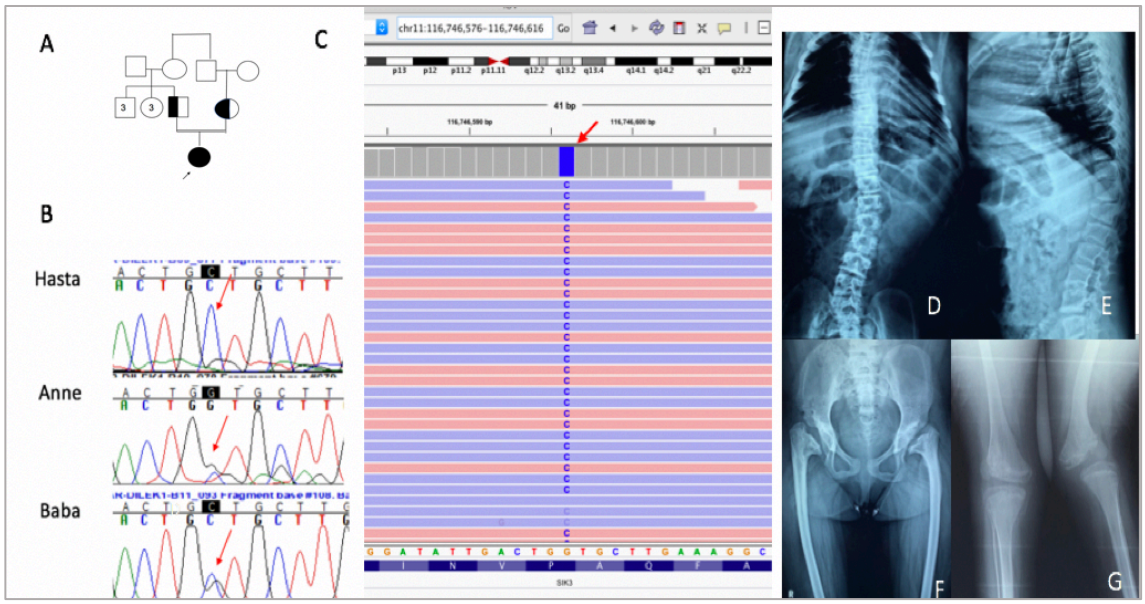
Şekil 36: Aile 22'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile RAB33B geni c.253C>T varyantı segregasyonu: Hastada homozigot, anne ve babada heterozigot c.253C>T varyantı saptandı (B). RAB33B geni homozigot c.253C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (9 yaş): Epifizer düzensizlik, brakidaktili, platispondili: (D, E, F, G, H)



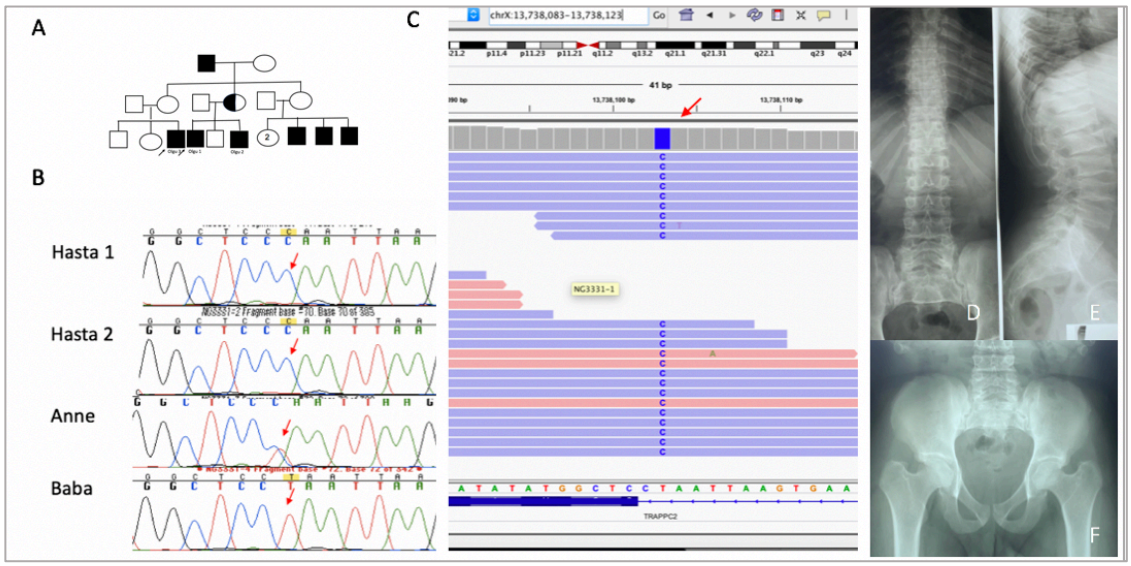
Şekil 37: Aile 23'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). RPL13 geni heterozigot c.477+1G>A varyantı IGV görüntüsü (B). Hastanın radyolojik incelemesi (4 yaş): Vertebralar yassı, düzensiz, metafiz ve epifiz düzensiz(C, D, E, F).



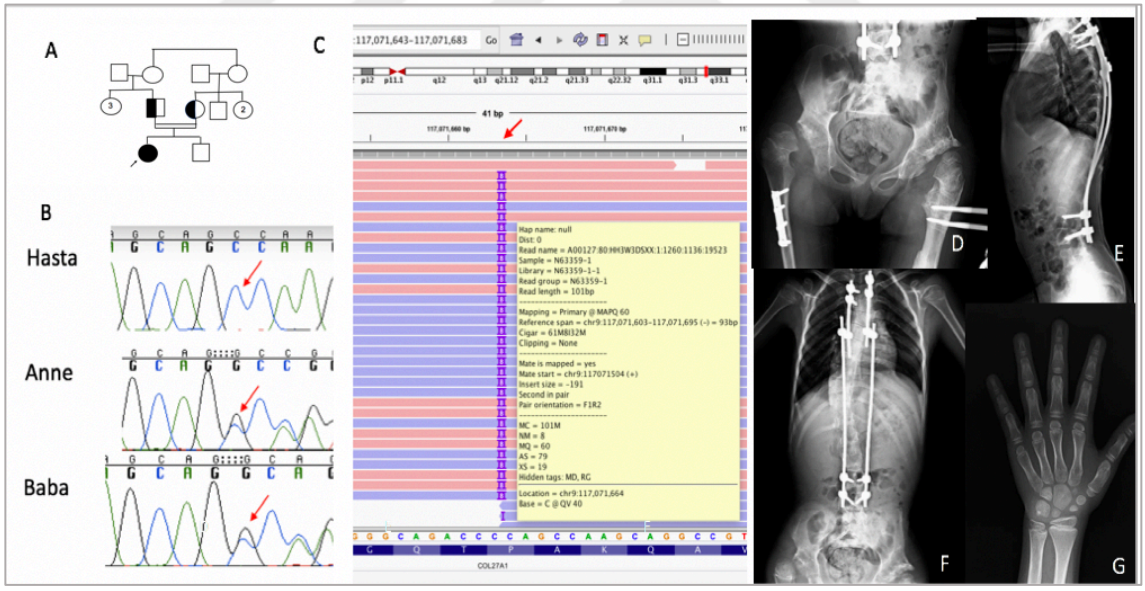
Şekil 38: Aile 24'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile RSPRY1 geni c.377delT varyantı segregasyonu: Olguda homozigot, anne ve babada heterozigot c.377delT varyantı saptandı (B). RSPRY1 geni homozigot c.377delT varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (12 yaş): Hafif skolyoz, vertebralarda yassılaşma, X bain deformitesi, epifiz ve metafiz düzensizliği (D, E, F, G).



Şekil 39: Aile 25'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile SIK3 geni c.1225C>G varyantı segregasyonu: Olguda homozigot, anne ve babada heterozigot c.1225C>G varyantı saptandı (B) SIK3 geni homozigot c.1225C>G varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (13 yaş): Epifizlerde düzensizlik, skolyoz, vertebralarda yassılaşma (D, E, F, G).



Şekil 40: Aile 26'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile TRAPPC2 geni c.-19-2A>G varyantı segregasyonu: Olgu 1 ve 2'de hemizigot, annede heterozigot c.-19-2A>G varyantı saptandı, babada bu varyant saptanmadı (B). TRAPPC2 geni hemizigot c.-19-2A>G varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi (7 yaş): Vertebralar yassı, elonge, femur başı kısa (D, E, F).



Şekil 41: Aile 27'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile COL27A1 geni mutasyonu segregasyonu: Hastada homozigot, anne ve babada heterozigot c.5341_5342insCAGCCAAG varyantı saptandı (B). COL27A1 geni hommozigot c.5341_5342insCAGCCAAG varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (8 yaş) Opere kalça dislokasyonu, skolyoz, metafiz düzensiz(D, E, F, G).

Grup 15: Akromelik displaziler: Çalışmada iki aile akromelik displaziler grubunda sınıflandırılmıştır.

Aile 28: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan el ve ayaklarda küçüklük, uzun kemiklerde kısalık ve lens subluksasyonu olan olgunun TED analizinde *ADAMTS10* geninde homozigot c.1191-1G>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında bu varyant olguda homozigot annede heterozigot olarak tespit edildi (Şekil 42). Aile 28'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 67, tablo 68 ve şekil 42'de gösterilmiştir.

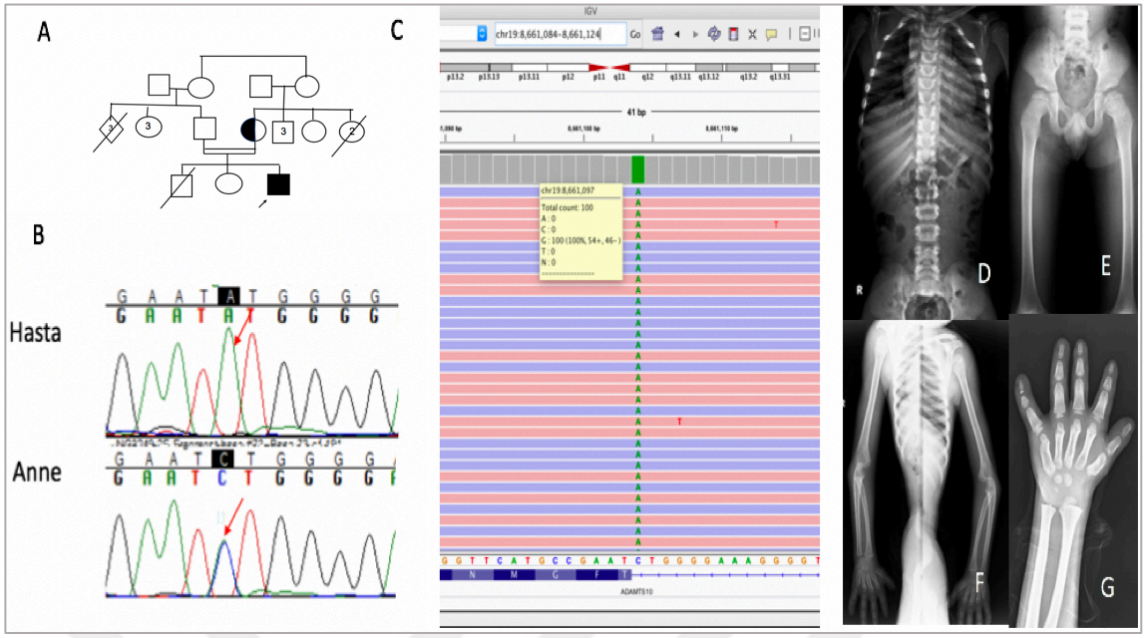
Aile 29: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, postnatal başlangıçlı boy kısalığı, katarakt, brakidaktili olan olguda TED analizinde *B3GLCT* geninde homozigot c.1274G>A varyantı saptandı (Şekil 43). Bulunan varyant Sanger ile doğrulandı. Aile 29'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 67, tablo 68 ve şekil 43'te gösterilmiştir.

Tablo 67: Aile 28 ve aile 29'un moleküler özellikleri

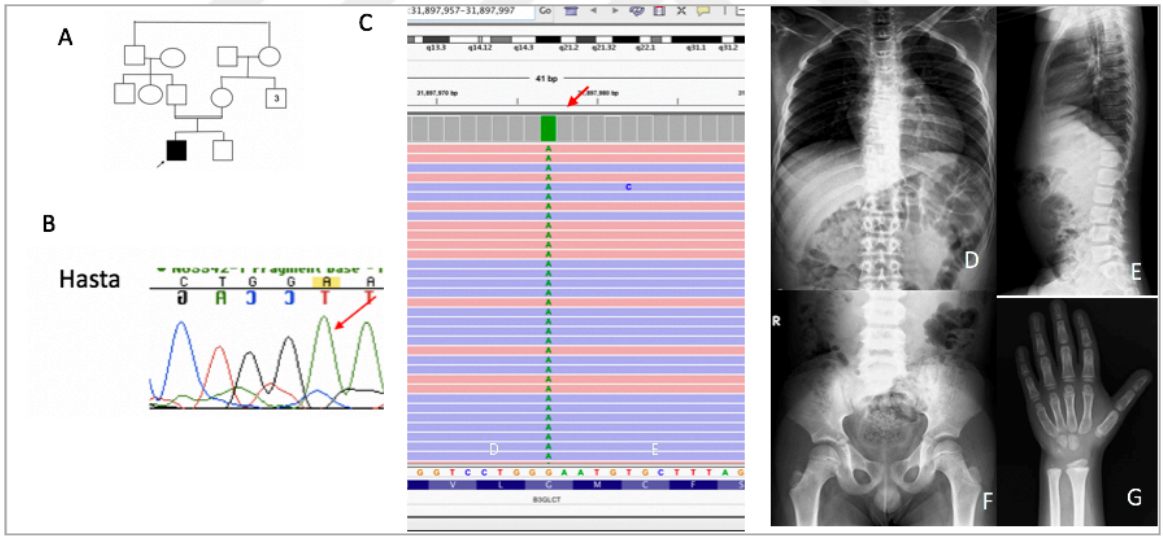
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
28	*ADAMTS10*: NM_030957	c.1191-1G>T homozigot	Kırpılma bölgesi	Yeni	Patojenik	24.1
29	*B3GLCT:*NM_194318	c.G1274A:p.G425E homozigot	Missense	Yeni	VUS	31

Tablo 68: Aile 28 ve aile 29'un klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
28	1	0.2/E	-4	Boy kısalığı, brakidaktili, el ve dirsekte kısıtlılık, omfolosel, opere glokom, lens subluksasyonu, mitral yetmezlik (hafif), el ve dirsekler kısıtlı	Uzun kemiklerde kısalık, brakidaktili, femur boynu kısa, kalın, femur başı fragmente	Weill–Marchesani sendromu
29	2	0.5/E	-4.2	Subkapsuler katarakt, boy kısalığı, dismorfik yüz (uzun filtrum, antevert nares), ekstra meme başı, brakidaktili, laringolmalazii	Brakidaktili, uzun kemiklerde kısalık	Peters plus sendromu



Şekil 42: Aile 28'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile ADAMTS10 geni c.1191-1G>T varyantı segregasyonu: Hastada homozigot, annede heterozigot varyant saptandı (B). ADAMTS10 geni homozigot c.1191-1G>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi: Brakidaktili, epifizer düzensizlik (8 yaş) (D, E, F, G).



Şekil 43: Aile 29'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Sanger ile B3GLCT geni c.1274G>A varyantı konfirmasyonu: Olguda homozigot mutasyon doğrulandı (B). B3GLCTgeni homozigot c.1274G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (8 yaş): Brakidaktili (D, E, F, G).

Grup 20: Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler: Çalışmamızda iki aile multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler grubunda sınıflandırılmıştır. **Aile 30:** Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu, postnatal başlangıçlı boy kısalığı nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde vertebralarda yassılaşma, epifizer ve metafizer düzensizlik izlendi. TED analizinde *KIF22* geninde heterozigot c.443C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında bu varyant olguda doğrulanırken, anne ve babada tespit edilmedi (Şekil 44). Aile 30'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 69 ve tablo 70 ve şekil 44'te gösterilmiştir.

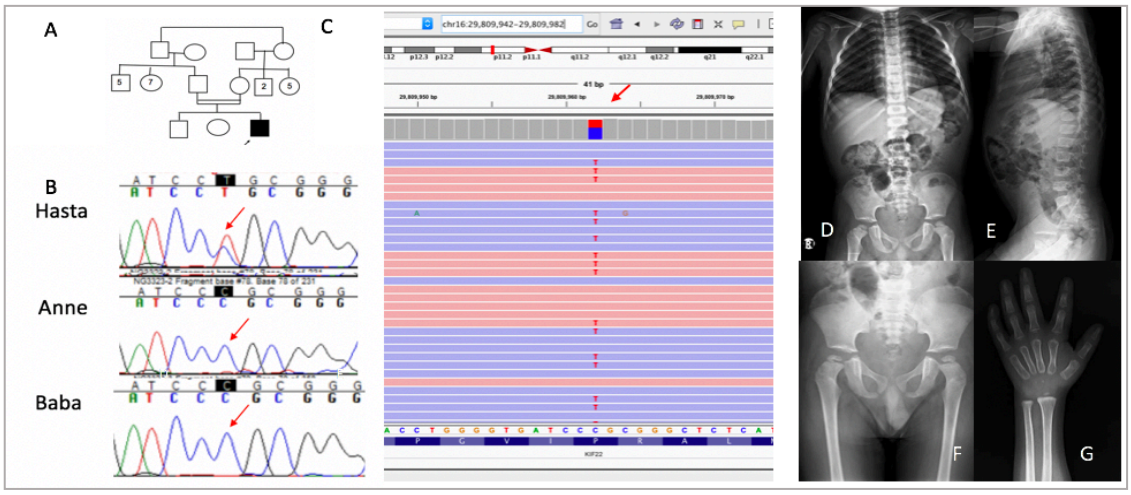
Aile 31: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, zihinsel yetersizlik, ciddi skolyoz, kamptodaktili, amelogenezis imperfekta saptanan olgunun TED analizinde *SCL10A7* geninde homozigot c.529_530del varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında hastada homozigot, anne ve sağlıklı kardeşte heterozigot varyant gösterildi (Şekil 45). Aile 31'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 69 ve tablo 70 ve şekil 45'te gösterilmiştir.

Tablo 69: Aile 30 ve aile 31'in moleküler özellikleri

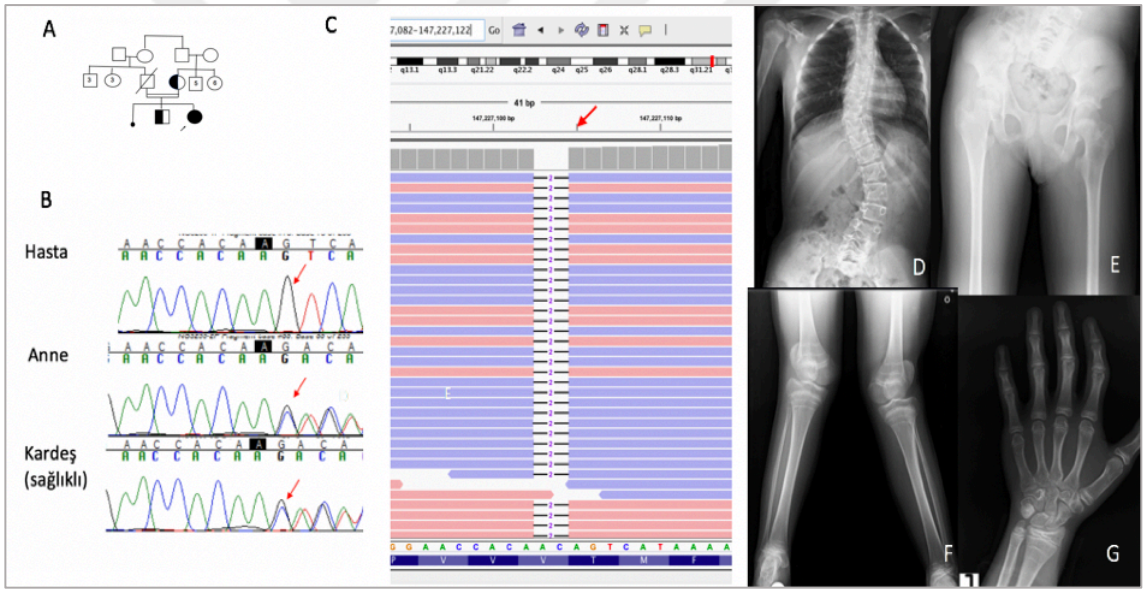
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
30	*KIF22*: NM_007317	c.C443T:p.P148L heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	28.4
31	*SLC10A7*:NM_001029998	c.529_530del:p.V177fs homozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-

Tablo 70: Aile 30 ve aile 31'in klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
30	1	0.3/E	-3.6	Yüz basık, burun küçük, hafif kaba yüz, genu valgum, pes planus, sık pnömoni	Epifizler çok küçük, verebralar düzensiz ve yassı, metafiz geniş	Leptodaktilik tip
31	2	10.5/K	-5.5	Boy kısalığı, hafif zihinsel gerilik, uzun yüz, yüksek dar damak, mikroretrognati, pektus ekskavatum amelogenezis imperfekta, kamptodaktili, sandal açıklığı	Skolyoz, tibia kısa, ileumlar geniş, femur boynu kısa, 3-4 metakarp kısa,	Çoklu eklem dislokasyonu, amelogenesis imperfekta



Şekil 44: Aile 30'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile KIF22 mutasyonu segregasyonu: Hastada heterozigot c.443C>T varyantı saptandı, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). KIF22 geni heterozigot c.443C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (4 yaş): Epifizler çok küçük, vertebralar düzensiz, yassı (D, E, F, G)



Şekil 45: Aile 31'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile SLC10A7 geni c.529_530del varyantı segregasyonu: Hastada homozigot, anne ve sağlıklı kardeşte heterozigot varyant saptandı (B). SLC10A7 geni homozigot c.529_530del varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (12 yaş): Skolyoz, kamptodaktili, artmış lordoz, tibia kısa, kamptodaktili (D, E).

Grup 21-Kondrodisplazi punktata grubu: Bir aile kondrodisplazi punktata grubunda sınıflandırılmıştır.

Aile 32: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu, boy kısalığı, uzun kemiklerde kısalık nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik, O bain deformitesi, koksa vara, metafizer genişleme izlenen olgunun TED analizinde *LBR* geninde homozigot c.1534C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında hastada homozigot, anne ve babada heterozigot varyant varlığı doğrulandı

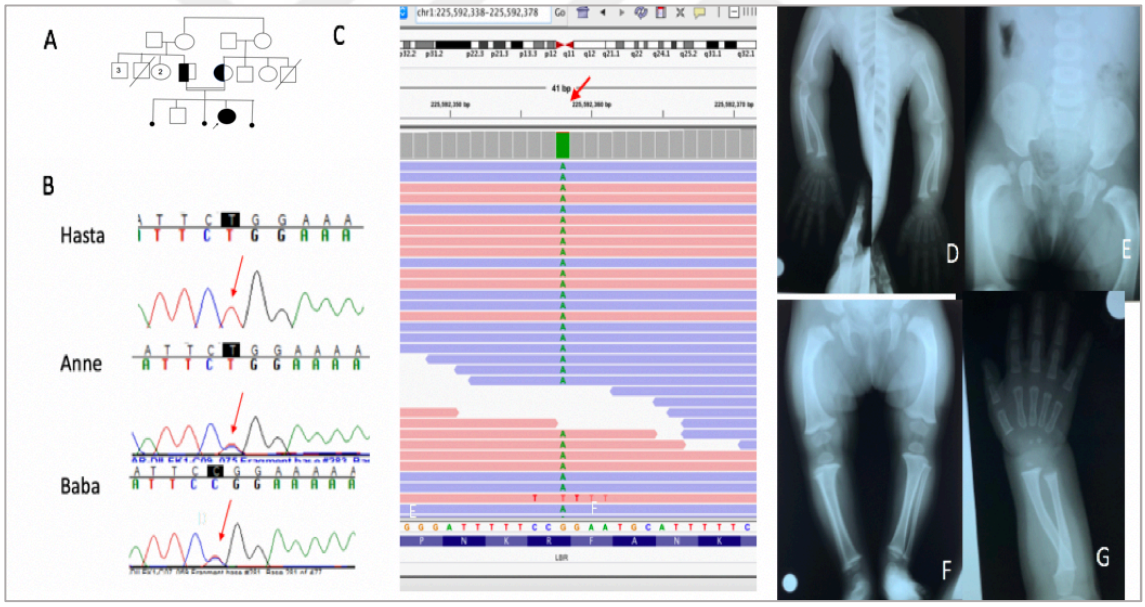
(Şekil 46). Aile 32'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 71 ve tablo 72 ve şekil 46'da gösterilmiştir.

Tablo 71: Aile 32'nin moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
32	*LBR*:NM_002296	c.C1534T:p.R512W homozigot	Missesne	Novel	VUS	35

Tablo 72: Aile 32'nin klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
32	1	0.8/K	-3.4	Boy kısalığı, O bain deformitesi, brakidaktili, dirsekler kısıtlı	Humerus kısa ve eğri, radius eğri, metafizler düzensiz, lordoz azalmış, ovoid vertebra, koksa vara, O bain deformitesi, dar toraks	Greenberg displazi



Şekil 46: Aile 32'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile LBR geni c.1534C>T varyantı segregasyonu: Olguda homozigot, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (B). LBR geni c.1534C>T homozigot varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi: Uzun kemiklerde eğrilik ve kısalık, koksa vara, metafizer düzensizlik (D, E, F, G).

Grup 23-Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar: Çalışmada üç aile aile osteopetrozis hastalıkları grubunda sınıflandırılmıştır.

Aile 33: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, geniş ön fontanel, fibula kırığı, boy kısalığı ve radyolojik incelemelerde osteoskleroz saptanan olgunun TED analizinde *SLC29A3* geninde homozigot c.302_303insCTACTTTGAGAGCTACCT varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda homozigot; anne, baba ve sağlıklı

kardeşte heterozigot varyant gösterildi (Şekil 47). Aile 33'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 73 ve tablo 74 ve şekil 47'de gösterilmiştir.

Aile 34: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan, iktiyozis, gelişim geriliği, eklemlerde kısıtlılık yakınması ile başvuran olgunun radyolojik incelemesinde kemiklerde dansite artışı saptandı. TED analizinde *ERCC2* geninde birleşik heterozigot c.494_495insT ve c.2088G>T varyantları saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda birleşik heterozigot varyant, annede heterozigot c.494_495insT ve babada heterozigot c.2088G>T varyantı doğrulandı (Şekil 48). Aile 34'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 73 ve tablo 74 ve şekil 48'de gösterilmiştir.

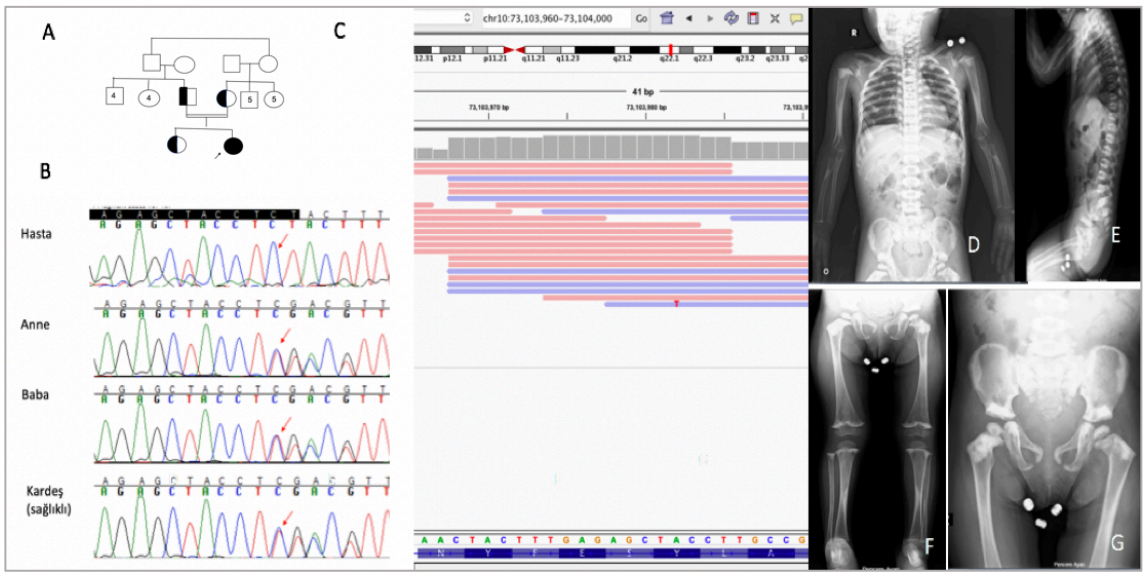
Aile 35: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu aksiyel osteosklerozis nedeni ile başvurdu. TED analizinde *CLCN7* geninde heterozigot c.2299C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında bu varyant olguda, etkilenmiş kardeşinde ve asemptomatik babasında saptanırken, annede saptanmadı (Şekil 49). Aile 35'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 73 ve tablo 74 ve şekil 49'da gösterilmiştir.

Tablo 73: Aile 33-35'in moleküler özellikleri

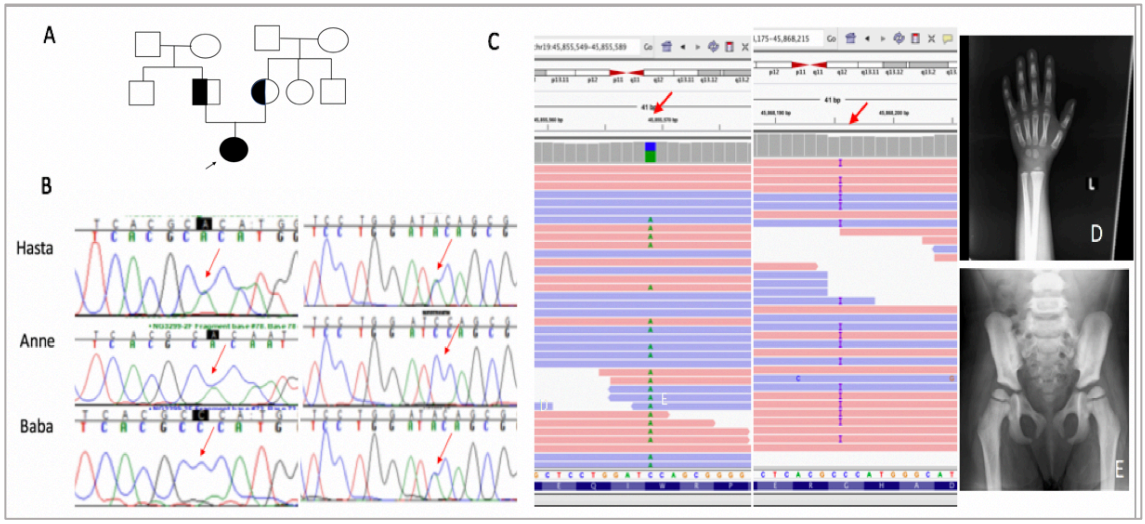
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
33	*SLC29A3*: NM_018344	c.302_303insCTACTTTGAGAGCTACCT homozigot	İnframe insersiyon	Bilinen	Patojenik	-
34	*ERCC2*: NM_000400	c.G2088T:p.W696C heterozigot	Missense	Yeni	VUS	34
		c.494_495insT:p.G165fs heterozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-
35	*CLCN7:* NM_001287	c.C2299T:p.R767W heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	34

Tablo 74: Aile 33-35'in klinik ve radyolojik özellikleri

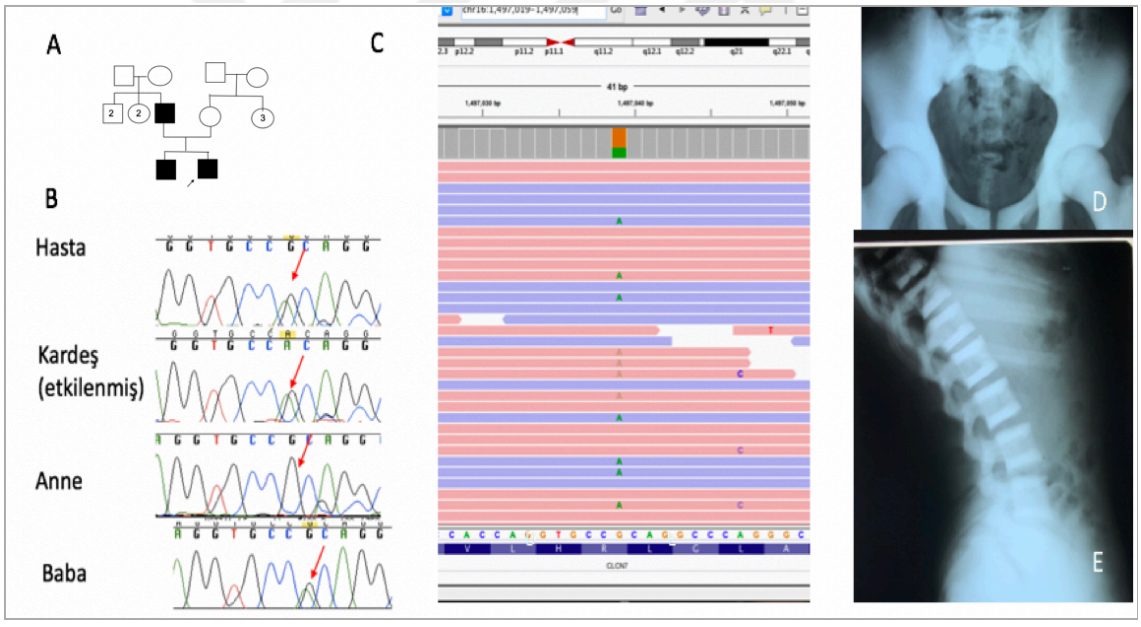
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
33	1	3/K	-2.9	Kalkık burun, antevert nares, filtrum kısa, mikroretrognati, mavi sklera, kırık öyküsü, geniş ön fontanel, nistagmus	Osteosklerozis	Dizosteosklerozis
34	1	4/K	-4.0	Trikotiodistrofi, iktiyozis, zihinsel gerilik, diz, dirsek kalça hareketleri kısıtlı, kraniyal görüntülemede hipomyelinizasyon	Vertebra, kosta, pelvis osteoskleroz	-
35	1	16.5	+1.0	Fizik muayene normal	Aksiyel osteosklerozis	Osteopetrosis, geç başlangıçlı form, tip 2



Şekil 47: Aile 33'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile SLC29A3 geni c.302_303insCTACTTTGAGAGCTACCT varyant doğrulandı (B). SLC29A3 geni homozigot c.302_303insCTACTTTGAGAGCTACCT varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (3 yaş): Metafizlerde belrigin osteosklerozis(D, E, F, G).



Şekil 48: Aile 34'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile ERCC2 geni c.494_495insT ve c.2088G>T varyantları segregasyonu: Olguda birleşik heterozigot, annede heterozigot c.494_495insT ve babada heterozigot c.2088G>T varyantları doğrulandı (B). SLC29A3 geni c.494_495insT ve c.2088G>T heterozigot varyantları IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (3.8 yaş): Erkek tipi pelvis, kemiklerde dansite artışı (D, E).



Şekil 49: Aile 35'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile CLCN7 geni c.2299C>T varyantı segregasyonu: Olguda, etkilenmiş kardeş ve babada heterozigot varyant saptandı, annede bu varyant saptanmadı (B). CLCN7 geni heterozigot c.2299C>T varyantı IGV görüntüsü (C). Olgunun radyolojik incelemesi (16.5 yaş): Vertebra ve pelviste dansite artışı (D, E).

Grup 27: İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu): Çalışmada aynı aileden iki kardeş bu grupta sınıflandırılmıştır.

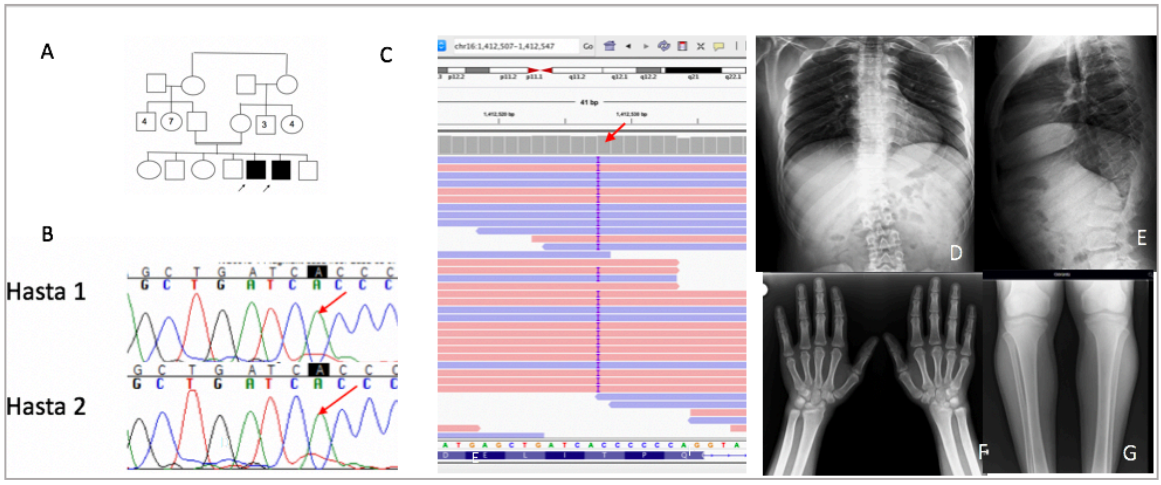
Aile 36: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş yürümede zorluk, eklemlerde kısıtlılık yakınması ile başvurdu. TED analizinde olgu 1'de *GNPTG* geninde homozigot c.602dupC varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında aynı varyant diğer etkilemiş kardeşte de homozigot olarak tespit edildi (Şekil 50). Aile 36'nın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 75 ve tablo 76 ve şekil 50'de gösterilmiştir.

Tablo 75: Aile 36'nın moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
36	*GNPTG*:NM_032520	c.602dupC:p.T201fs homozigot	Çerçeve kayması	Bilinen	Patojenik	-

Tablo 76: Aile 36'nın klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
36	1	16/E	-2.4	Parmaklar kısıtlı, dirsek kısıtlı	Kosta geniş, femur başı hipoplazik, asetabulum düzensiz, epifizler küçük, karpal alan dar, hafif lumbal skolyoz	ML tip 3
	2	13/E	-1.9	Parmaklar kısıtlı, dirsek kısıtlı	Epifizler düzensiz, femur başı düzensiz, vertebralar düzensiz	ML tip 3



Şekil 50: Aile 36'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile GNPTG geni c.602dupC varyantı segregasyonu: Olgu 1 ve olgu 2'de homozigot varyant saptandı (B). GNPTG geni homozigot c.602dupC varyantı IGV görüntüsü (C). GNPTG olgu 1'in radyolojik incelemesi (21 yaş): Skolyoz, vertebralarda yassılaşma, kosta geniş (D,E). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi: (18 yaş): Karpal kemikler küçük (F, G).

Grup 28: Osteolizis grubu: Çalışmada aynı aileden iki kardeşte bu grupta sınıflandırılmıştır.

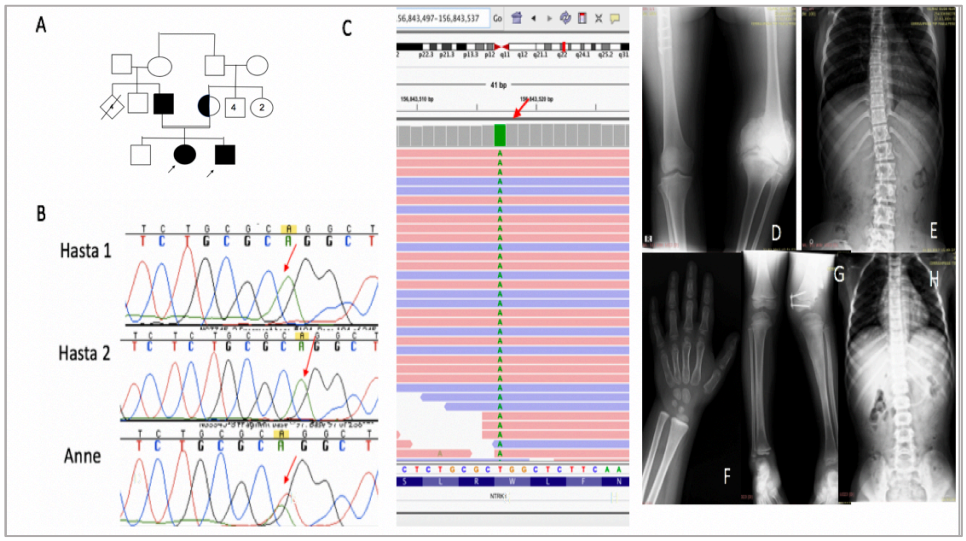
Aile 37: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş dizde progresif şişlik yakınması ile başvurdu. TED analizinde olgu 1'de *NTRK1* geninde homozigot c.943T>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında aynı varyant diğer etkilenmiş kardeşte de homozigot ve annede heterozigot olarak tespit edildi (Şekil 51). Aile 37'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 77 ve tablo 78 ve şekil 51'de gösterilmiştir.

Tablo 77: Aile 37'nin moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
37	*NTRK1*:NM_002529	c.T943A:p.W315R homozigot	Missense	Yeni	VUS	27.8

Tablo 78: Aile 37'nin klinik ve radyolojik özellikleri

Aİle	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
37	1	15/K	-2.9	Orta zihinsel gerilik, dizde şişlik, hipermobilite, hafif lumbal skolyoz	Fragmente diz eklemi, skolyoz	-
	2	6/E	0.2	Orta zihinsel gerilik, dizde şişlik, hipermobilite	Fragmente diz eklemi	-



Şekil 51: Aile 37'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile NTRK1 geni c.943T>A varyantı segregasyonu: Olgı 1 ve olgu 2'de homozigot, annede heterozigot varyant saptandı (B). NTRK1 geni homozigot c.943T>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi (16 yaş): Skolyoz, sol dizde skleroz ve kemik fragmanları (D, E), Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (6 yaş): Sol dizde fragmente lezyonlar (F, G, H).

Grup 30: İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları: Çalışmada üç aile bu grupta sınıflandırılmıştır.

Aile 38: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, hafif zihinsel gerilik, uzun boy, makrosefali nedeni ile başvuran olgunun TED analizinde *NSD1* geninde heterozigot c.2148delT varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda heterozigort varyant saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 52). Aile 38'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 79 ve tablo 80 ve şekil 52'de gösterilmiştir.

Aile 39: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu, makrozomi, zihinsel gerilik nedeni ile başvurdu. TED analizinde *HIST1H1E* geninde heterozigot c.437dupC varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda heterozigot varyant doğrulanırken anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 53). Aile 39'un moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 79 ve tablo 80 ve şekil 53'te gösterilmiştir.

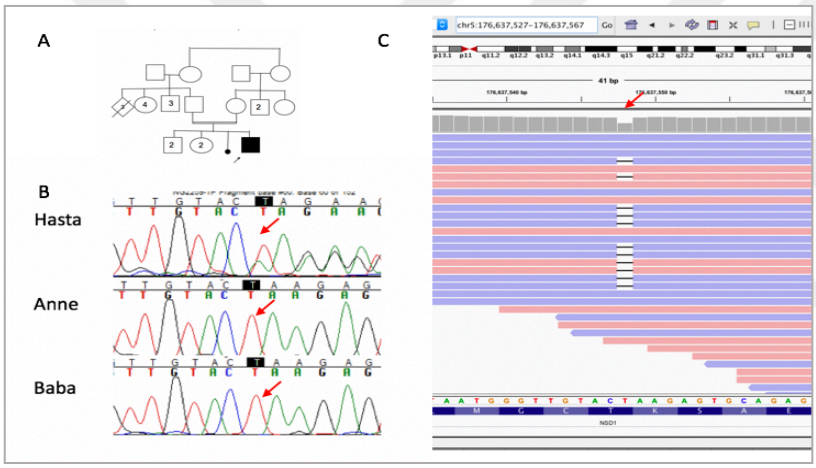
Aile 40: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu makrozomi, zihinsel gerilik, dismorfik yüz görünümü (Hipertelorizm, epikantus, burun kökü geniş, kulak düşük, kulak memesi belirgin ve öne doğru) nedeni ile başvurdu. TED analizinde *TMEM94* geninde homozigot c.3998+5G>A varyantı saptandı. Aile 40'ın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 79 ve tablo 80 ve şekil 54'te gösterilmiştir.

Tablo 79: Aile 38-40'ın moleküler özellikleri

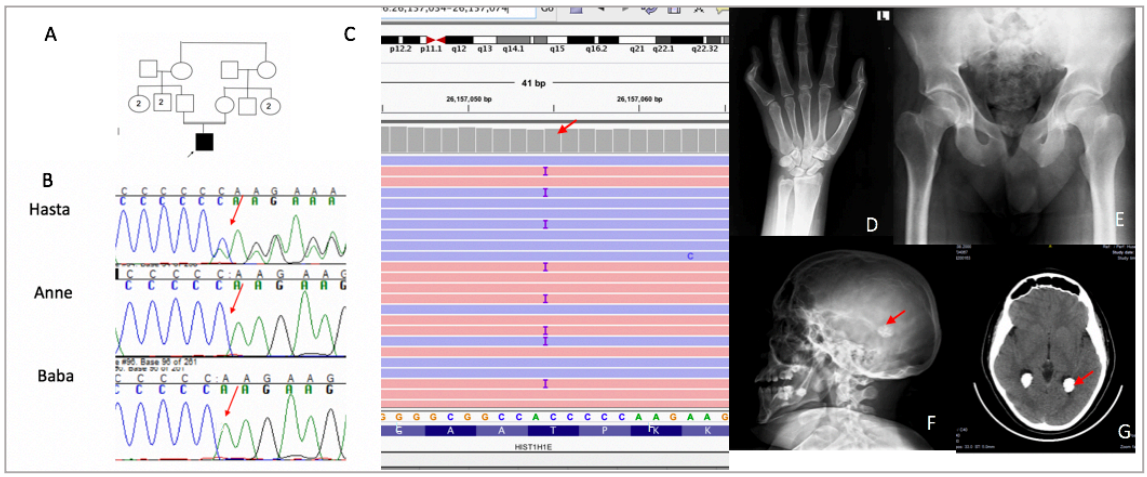
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
38	*NSD1*:NM_022455	c.2148delT:p.T716fs heterozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-
39	*HIST1H1E*:NM_005321	c.437dupC:p.T146fs heterozigot	Çerçeve kayması	Bilinen	Patojenik	-
40	*TMEM94*:NM_014738	c.3998+5G>A homozigot	İntronik	Bilinen	Patojenik	

Tablo 80: Aile 38-40'ın klinik ve radyolojik özellikleri

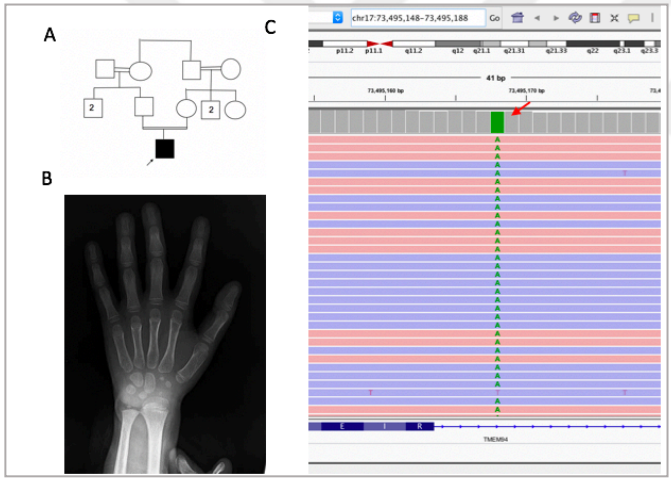
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
38	1	0.7/E	+1.6	Hafif zihinsel gerilik, aşırı büyüme, ventrikulomegali, renal anomali	İleri kemik yaşı	Sotos sendromu
39	1	2.5/E	+0.3	Kaba yüz görünümü, metopik sutur belirgin, obez, seyrek kaşlar, kamptodaktili	Kemik yaşı ileri, kamptodaktili, frontal sinusler geniş, kraniyal grafide kalsifiye lezyon (koroid pleksus kalsifikasyonu)	Rahman Sendromu
40	1	2.2/E	+2.7	Hipertelorizm, epikantus, burun kökü geniş, kulak düşük, kulak memesi belirgin ve öne doğru, pektus ekskavatus, PFO, frontotemporal atrofi	İleri kemik yaşı	-



Şekil 52: Aile 38'in moleküler değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile NSD1 geni c.2148delT varyantı segregasyonu: Olguda heterozigot saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). NSD1 geni heterozigot c.2148delT varyantı IGV görüntüsü (C).



Şekil 53: Aile 39'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile HIST1H1E geni c.437dupC varyantı segregasyonu: Hastada heterozigot varyant saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). HIST1H1E geni heterozigot c.437dupC varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (19 yaş): Kamptodatili, kraniyal grafide kalsifiye alan, kranyial BT'de koroid pleksus kalsifikasyonu ve geniş frontal sinus (D, E, F, G).



Şekil 54: Aile 40'ın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olgunun radyolojik incelemesi (4 yaş): İleri kemik yaşı (B). TMEM94 geni homozigot c.3998+5G>A varyantı IGV görüntüsü (C)

<u>Grup 31-Genetik inflamatuar/romatoid-benzeri osteoartropatiler:</u> Çalışmada aynı aileden iki olgu bu grupta sınıflandırılmıştır.

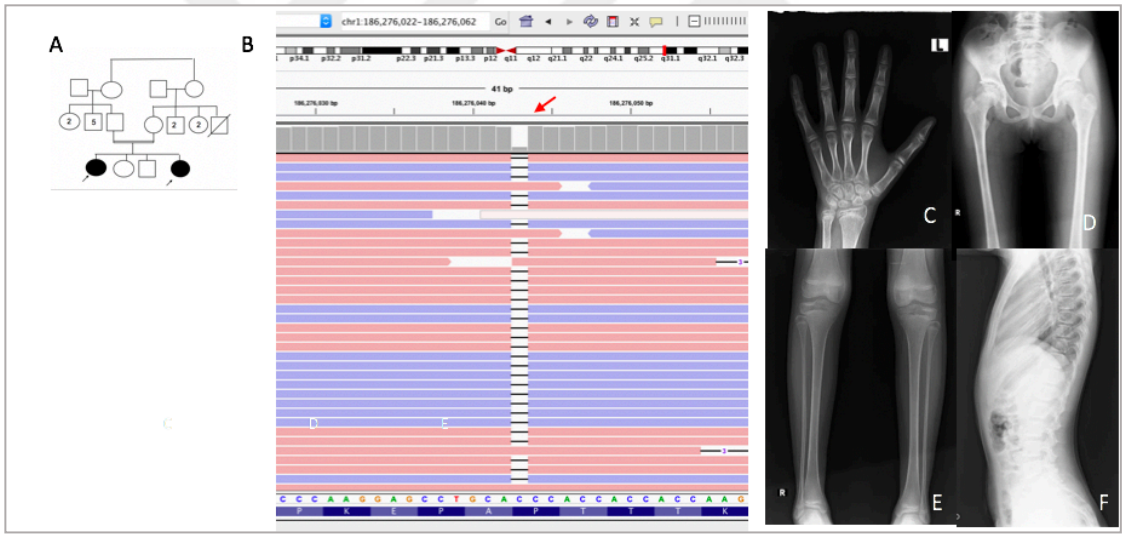
Aile 41: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş poliartrit nedeni ile tarafımıza başvurdu. Öyküde Olgu 1'in juvenile romatoid artrit tanısı ile takipli olduğu ve 20 yıl önce perikardit geçirdiği öğrenildi. Olgu 1'ye yapılan TED analizinde *PRG4* geninde homozigot c.1192delC varyantı saptandı. Aile 40'ın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 81 ve tablo 82 ve şekil 55'te gösterilmiştir.

Tablo 81: Aile 41'in moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
41	*PRG4*:NM_005807	c.1192delC:p.P398fs homozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-

Tablo 82: Aile 41'in klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
41	1	22/K	+0.3	Dizlerde ağrı, diz, dirsek, el bilek, parmaklar kısıtlı, diz ve el bilek şiş, perikardit öyküsü	Epifizler kapanmış, fibula çok ince, femur boynu kısa, femur başı asetabulum düzensiz, karpal kemikler küçük	CCAP
	2	11y/K	-1.0	Dizlerde ağrı, diz, dirsek, el bilek, parmaklar kısıtlı, diz ve el bilek şiş	Karpal kemikler küçük, düzensiz, osteoporotik, pelvis, femur başı, asetabulum düzensiz, uzun kemikler ince	CCAP



Şekil 55: Aile 41'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). PRG4 geni homozigot c.1192delC varyantı IGV görüntüsü (B). Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (11 yaş): karpal kemikler küçük, düzensiz, femur başı düzensiz, uzun kemikler ince (C, D, E, F)

Grup 35: Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar:

Çalışmada bir aile bu grupta sınıflandırılmıştır.

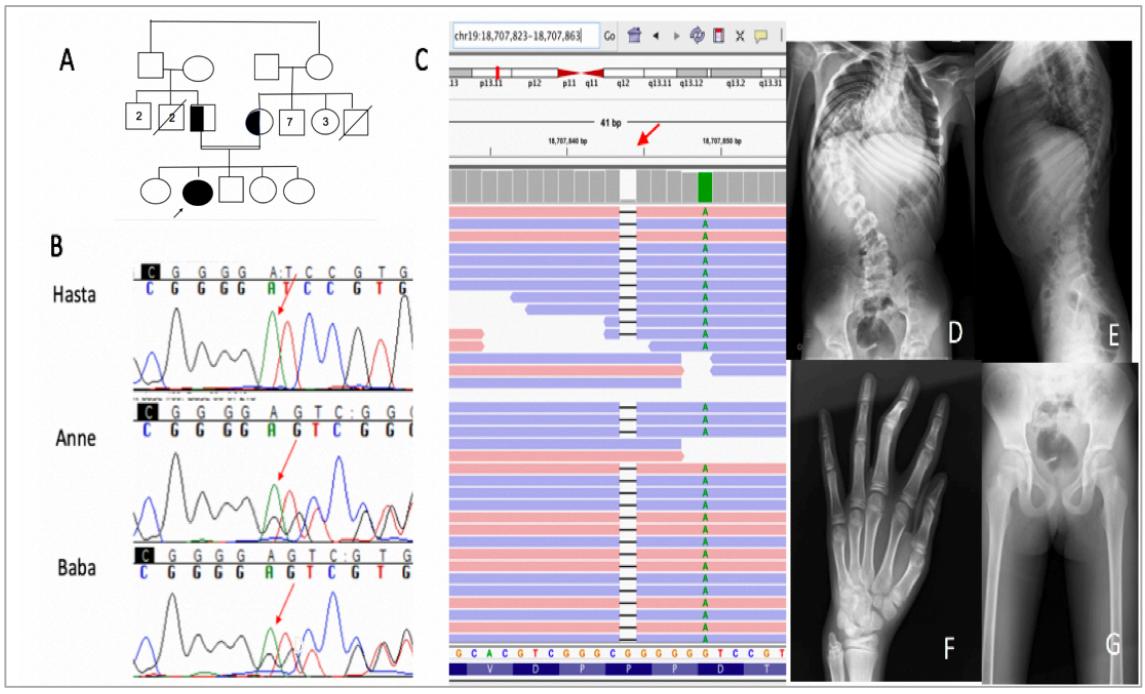
Aile 42: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu ciddi skolyoz, kamptodaktili nedeni ile başvurdu. TED analizinde CRLF1 geninde homozigot c.713delC varyantı saptandı Segregasyon çalışmalarında bu varyant olguda homozigot, anne ve babada heterozigot olarak doğrulandı (Şekil 56**).** Aile 42'nin moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 83, tablo 84 ve şekil 56'da gösterilmiştir.

Tablo 83: Aile 42'nin moleküler özellikleri

Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
42	*CRLF1*:NM_004750	c.713delC:p.P238fs homozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-

Tablo 84: Aile 42'nin klinik ve radyolojik özellikleri

Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
42	10.5/K	-2.4	Ciddi skolyoz, kamptodaktili, dirsekler kısıtlı	Ciddi skolyoz, kamptodaktili	Cold-induced sweating syndrome 1



Şekil 56: Aile 42'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile CRLF1 geni c.713delC varyantı segregasyonu: Olguda homozigot mutasyon, anne ve baba heterozigot varyant saptandı (B). CRLF1 geni c.713delC varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (11 yaş) Ciddi skolyoz, kamptodaktili (D, E, F).

Grup 37 ve 38: Brakidaktili (İskelet dışı bulguların olmadığı grup ve iskelet dışı bulguların olduğu grup): Çalışmamızda iki aile bu grupta sınıflandırılmıştır.

Aile 43: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu brakidaktili yakınması ile başvurdu. TED analiznde *GNAS* geninde heterozigot c.2458T>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda heterozigot varyant doğrulanırken anne ve babada bu varyant saptanmadı (Şekil 57). Aile 43'ün moleküler, klinik ve radyolojik 6özellikleri tablo 85, tablo 86 ve şekil 57'de gösterilmiştir.

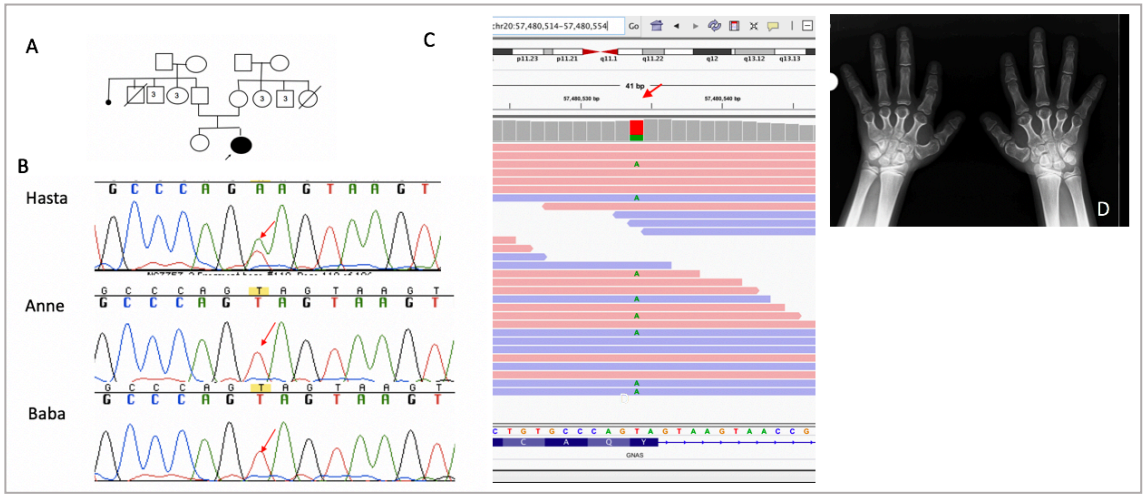
AİIe 44: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu ve babası brakidaktili nedeni ile başvurdu. TED analizinde *PTHLH* geninde heterozigot c.178delC varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında bu varyant olgu ve etkilemiş babada saptanırken annede saptanmadı (Şekil 58). Aile 44'ün moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 85, tablo 86 ve şekil 58'de gösterilmiştir.

Tablo 85: Aile 43 ve aile 44'ün moleküler özellikleri

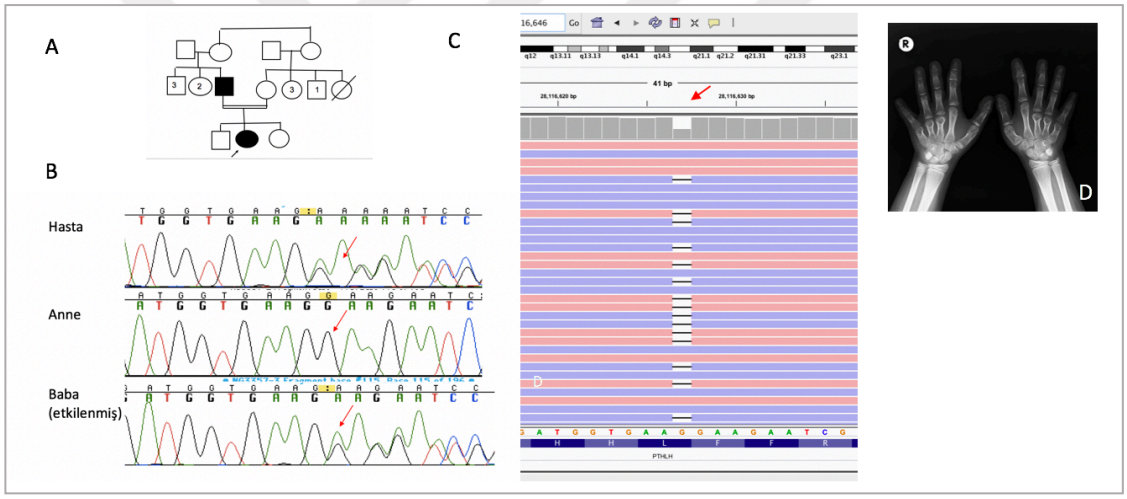
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
43	*GNAS*:NM_080425	c.T2458A:p.Y820N heterozigot	Missense	Yeni	Olası patojenik	33
44	*PTHLH*:NM_198965	c.178delC:p.L60fs heterozigot	Çerçeve kayması	Yeni	Patojenik	-

Tablo 86: Aile 43 ve aile 44'ün klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
43	1	8.5/K	-1.5	Brakidaktili	Metakarplar kısa, solda 2. Parmakta 1. falanks, bilateral 5. Parmakta 2. falanks kısa, konik epifiz	Pseudohipoparatiroidi
44	1	9/K	0	Brakidaktili	Brakidaktili, karpal sinositoz	Tip E brakidaktili
	2	35/E	NI	Brakidaktili	Brakidaktili	Tip E brakidaktili



Şekil 57: Aile 43'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile GNAS geni c.2458T>A varyantı segregasyonu: Olguda heterozigot varyant doğrulanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı (B). GNAS geni heterozigot c.2458T>A varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (11 yaş): Brakidaktili (D).



Şekil 58: Aile 44'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PTHLH geni c.178delC varyantı segregasyonu: Olguda ve etkilenmiş babada heterozigot varyant saptandı, annede bu varyant saptanmadı (B). PTHLH geni heterozigot c.178delC varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (9 yaş): Brakidaktili (D).

<u>Grup 41: Polidaktili-sindaktili-triphalangizm grubu:</u> Çalışmamızda iki aile bu grupta sınıflandırılmıştır.

Aile 45: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu, geniş fontanel elde postaksiyal ve ayakta preaksiyal sinpolidaktili nedeni ile başvurdu. TED analizinde *FBLN1* geninde heterozigot c.2080G>A varyantı saptandı. Bu varyant Sanger dizileme ile doğrulandı. Aile 45'in moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 87, tablo 88 ve şekil 59'da gösterilmiştir.

Aile 46: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu mikrosefali, mikrooftalmi, koryoretinal atrofi, boy kısalığı ve sindaktili nedeni ile başvurdu. TED

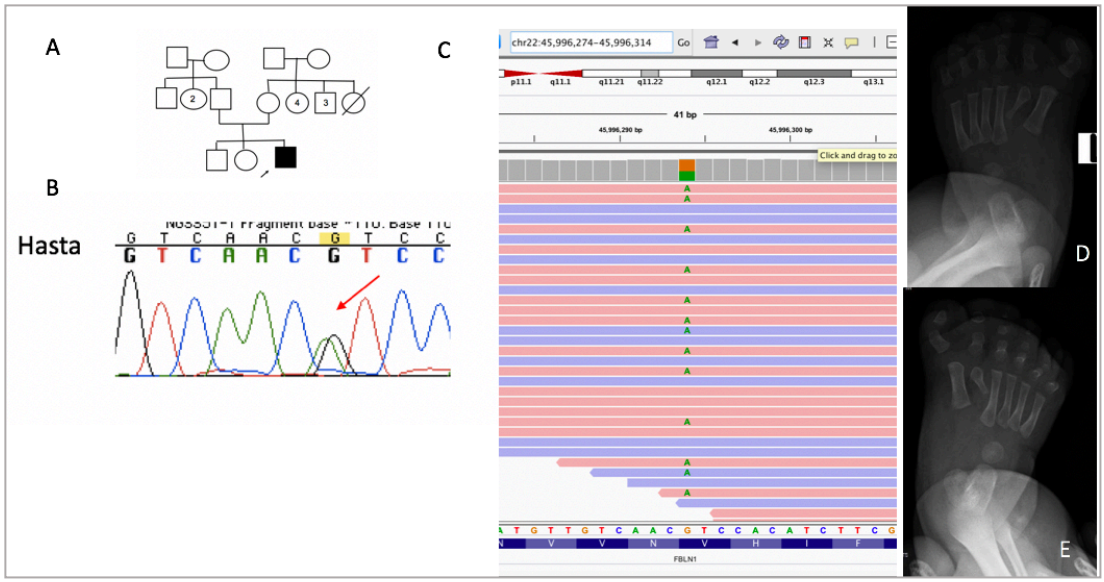
analizinde *PORCN* geninde c.787G>A heterozigot varyant saptandı. Segregasyon çalışmasında bu varyant olguda doğrulanırken anne ve babada saptanmadı (Şekil 60). Aile 46'nın moleküler, klinik ve radyolojik özellikleri tablo 87, tablo 88 ve şekil 60'ta gösterilmiştir.

Tablo 87: Aile 45 ve aile 46'nın moleküler özellikleri

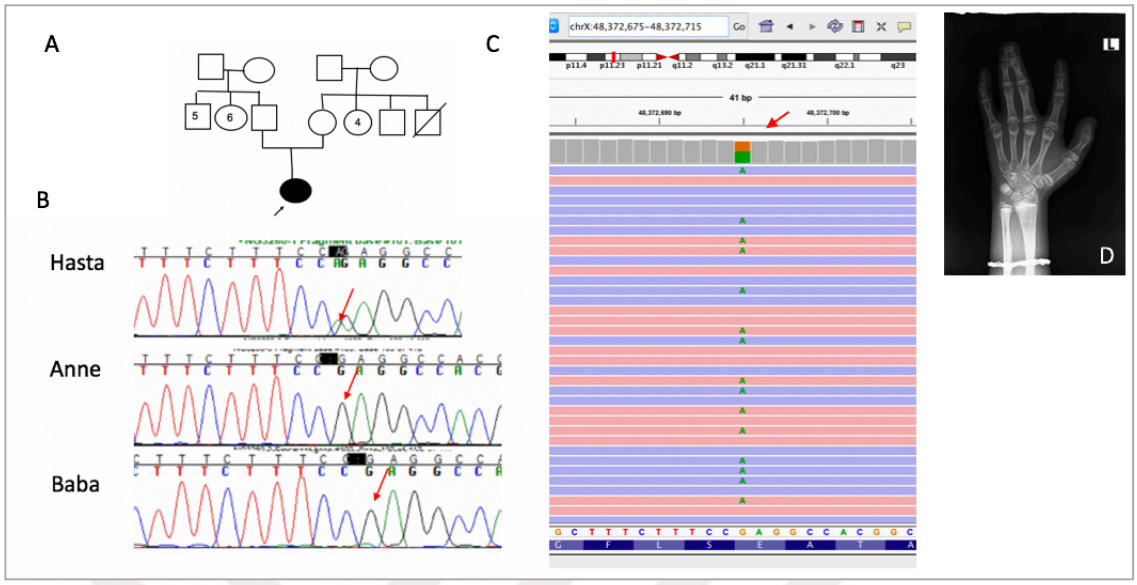
Aile	Gen: Transkript	Mutasyon	Mutasyon tipi	Yeni/ Bilinen	ACGM sınıflama	CADD
45	*FBLN1*: NM_006486	c.G2080A:p.V694I heterozigot	Missense	Yeni	VUS	23
46	*PORCN*: NM_203475	c.G787A:p.E263K heterozigot	Missense	Bilinen	Patojenik	33

Tablo 88: Aile 45 ve aile 46'nın klinik ve radyolojik özellikleri

Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Grup
45	1	0.3/E	-1.79	Geniş fontanel, sindaktili, polidaktili	Sinpolidaktili	Sinpolidaktili
46	1	2.5/K	-3.3	Mikrosefali, mikrooftalmi, kolobom, osteopeni, seyrek saç kaç, citte atrofik alanlar, ellerde 2-3 total sindaktili, sol ayakta polidaktili	Osteopeni, bilateral 3-4 sindaktili, sol ayakta polidaktili	Gorlin Goltz sendromu



Şekil 59: Aile 45'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda Sanger ile FBLN1 geni c.2080G>A varyantı konfirmasyonu: Olguda heterozigot varyant doğrulandı (B). FBLN1 geni heterozigot c.2080G>A varyantı IGV görüntüsü (C) Olgunun radyolojik incelemesi (3 ay): Bilateral ayakta preaksiyel polidaktili (D,E)



Şekil 60: Aile 46'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PORCN geni c.787G>A varyantı segregasyonu: Olguda heterozigot varyant saptanırken, anne ve babada bu varyant saptanmadı(B). PORCN geni heterozigot c.787G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (15 yaş): Sindaktili(D)

4.2. Aday gen belirlenen hastalar

Çalışmamızda yedi ailemizde protein etkileşimleri, yolak analizleri değerlendirilerek iskelet displazisine yol açabileceğini düşündüğümüz yedi aday gen belirlenmiştir.

Aile 47: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu gelişim geriliği, boyunda ve aksillada web, yarık damak, dismorfik yüz (saç ve kaş seyrek, yay şeklinde kaşlar, upslanting palpebral fissur, antevert nares, burun kökü basık, hipertelorizm), hirschprung hastalığı, PEV deformitesi nedeni ile yönlendirildi. Ailenin ilk gebeliğinden olan çocuklarının benzer bulgular olduğu ve prematurite ve sepsis nedeni ile kaybedildiği öğrenildi. TED olguda *GAD1* geninde homozigot c.1591C>T varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda homozigot varyant doğrulanırken anne ve babada heterozigot varyant saptandı (Şekil 61). Aile 47'nin klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 61'de gösterilmiştir.

Aile 48: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu bağdaş kurarken ağrı, opere kriptoorşidi yakınması ile başvurdu. Muayenede dirsek ve diz eklemlerinde kısıtlılık saptanan olgunun TED analizinde *ADAMTS1* geninde homozigot c.1526T>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda homozigot varyant doğrulanırken

anne ve babada heterozigot varyant saptandı (Şekil 62). Aile 48'in klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 62'de gösterilmiştir.

Aile 49: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş boy kısalığı, olgu 1'de kalça dislokasyonu, olgu 2 'de tortikoliz olması nedeni başvurdu. Radyolojik incelemelerde spondilometafizer tutulum ve osteoporoz saptandı. TED analizinde olgu 1'de *PHLDB1* geninde homozigot c.2683_2686del varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında her iki kardeşte homozigot, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (Şekil 63). Aile 49'un klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 63'te gösterilmiştir.

Aile 50: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu boy kısalığı, opere kalça dislokasyonu, eklem kısıtlılığı nedeni ile başvurdu. TED analizinde *CKAP2* geninde homozigot c. 1234G>A varyantı saptandı. Segregasyon çalışmalarında olguda homozigot varyant doğrulanırken anne ve babada heterozigot varyant saptandı (Şekil 64). Aile 50'nin klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 64'te gösterilmiştir.

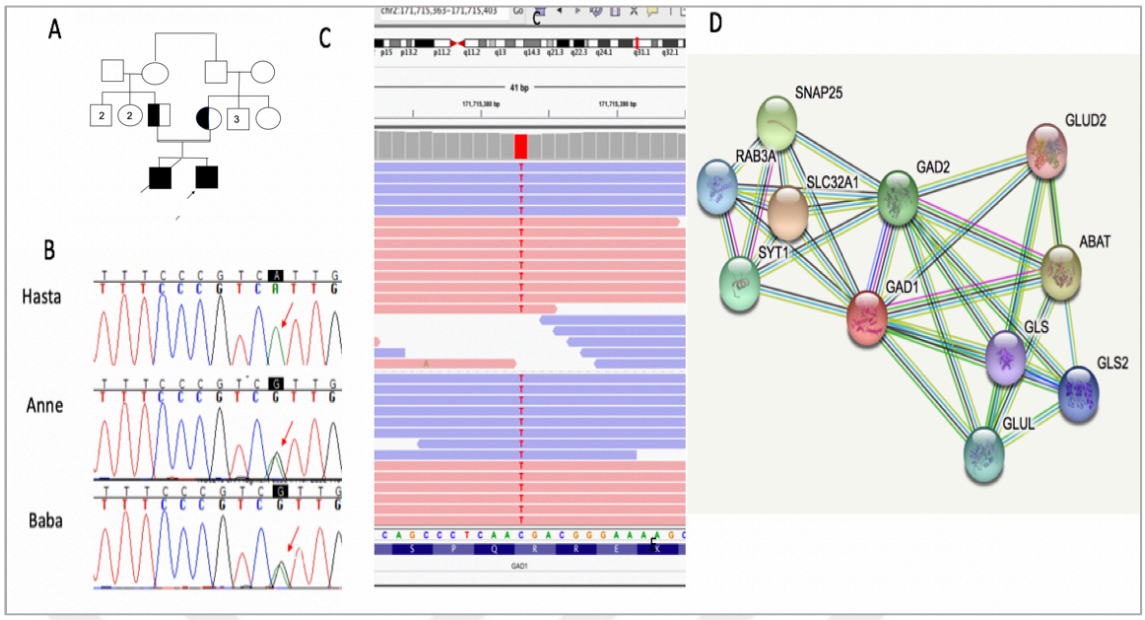
Aile 51: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu el ve ayak deformiteleri nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde metafizer ve epifizer düzensizlik, sağ ulna ve radiusta eğrilik, sol tibiada eğrilik saptandı. TED analizinde *MBOAT1* geninde heterozigot c.946G>T varyantı saptandı. Aile 51'in klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 65'te gösterilmiştir.

Aile 52: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu bilateral kalça dislokasyonu, PEV deformitesi ve ellerde ulnar deviasyon nedeni ile başvurdu. TED analizinde *FBN3* geninde heterozigot c.1661_1663del ve c.656dupG varyantları saptandı. Aile 52'in klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 66'da gösterilmiştir.

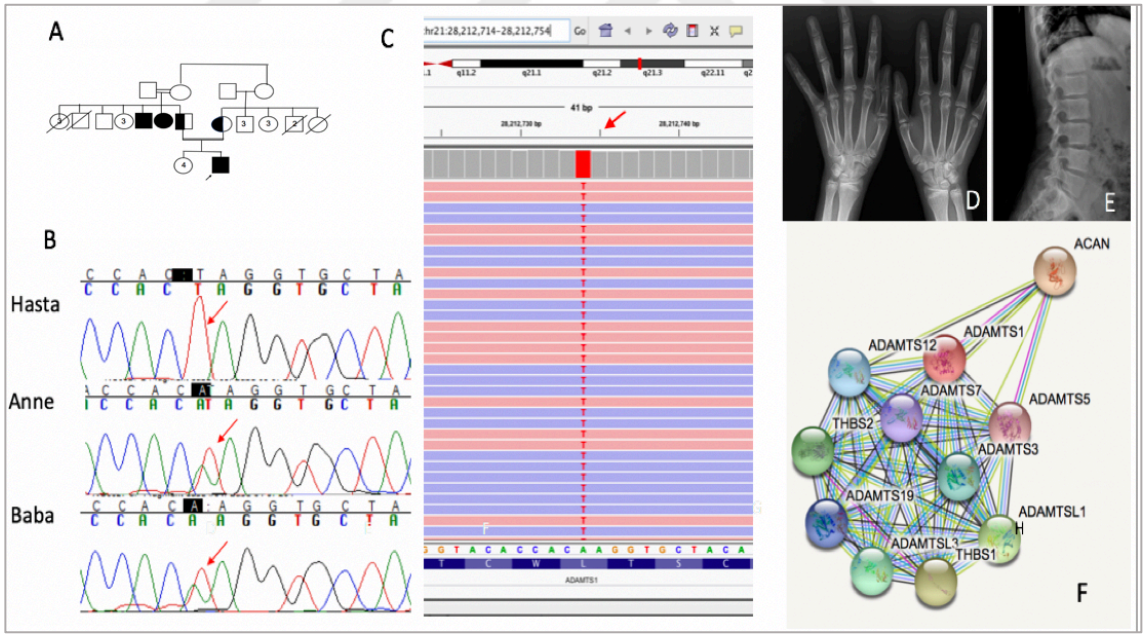
Aİle 53: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan, postnatal başlangıçlı boy kısalığı, ekstremite kısalığı yakınması olan olgunun TED analizinde *PRKG2* geninde homozigot c.1635-1G>C varyantı saptanmıştır. Aile 53'ün klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri, belirlenen aday genin protein etkileşimleri tablo 89 ve şekil 67'de gösterilmiştir

Tablo 89: Aday gen belirlenen hastaların klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri

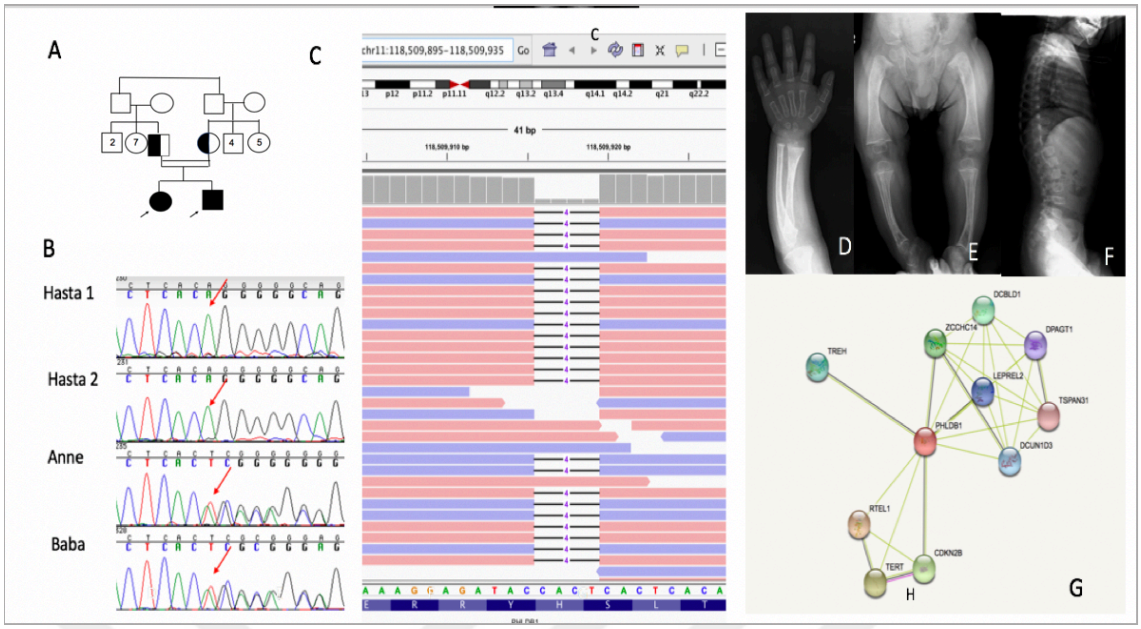
Aile	Olgu	B.Yaş(yıl)/ Cins	Boy SDS	Klinik/Radyoloji	Aday gen: Mutasyon	CADD
47	1	0.2/E	-3.8	Gelişim geriliği, dismorfizm (saç ve kaş seyrek, yay şeklinde kaşlar upslanting palpebral fissur, antevert nares, burun kökü basık, hipertelorizm, mikrognati), hirschprung hastalığı, boyunda, aksilla ve dirsekte web, yarık damak, mikroretrognati, rektus diastazı; pes ekinovarus, epilepsi, sık akciğer enfeksiyonu, ağır nöromotor retardasyon	GAD1:NM_000817:c.C1591T:p.R531* homozigot	48
48	1	14/E	-1.2	Diz, dirsek ve el 5. parmakta kısıtlılık, opere kriptoorşidi, çok hafif aort yetersizliği, karpal epifizler sıkışık, düzensiz, dorsal vertebra düzensiz, femur boynu kısa	ADAMTS1:NM_006988:c.T1526A:p.L509* homozigot	38
49	1	2.3/K	-2.57	Boy kısalığı, kırık öyküsü, opere gelişimsel kalça displazisi, grafiler osteoporotik spondilometafizer tutulum	PHLDB1:NM_015157:c.2683_2686del:p.H895fs homozigot	-
	2	0.5/E	-3.4	Tortikoliz, boy kısalığı, grafiler osteoporotik spondilometafizer tutulum		
50	1	11.5/K	-5.7	Boy kısalığı, tekrarlayan dislokasyon öyküsü, dirseklerde kısıtlılık, osteokondrom	CKAP2:NM_018204:exon5:c.G1234A:p.E412K homozigot	32
51	1	3/E	-2.3	El vea ayak anomalileri, epifiz ve metafizer düzensizlik, işitme kaybı, konuşma geriliği	MBOAT1:NM_001080480:c.G946T:p.G316* heterozigot	48
52	1	0.7/E		Bilateral kalça çıkığı, sol PEV, ellerde kontraktür	FBN3:NM_001321431:c.1661_1663del:p.554_555del heterozigot ve FBN3:NM_001321431:c.656dupG:p.G219fs heterozigot	
53	1	5/E	-4.1	Ciddi boy kısalığı, ekstremite kısalığı, brakidaktili, dirseklerde kısıtlılık, bilekler geniş, parmaklar hipermobil, brakidaktili, uzun kemikler kısa, metafizleri hafif geniş, koksa vara	PRKG2: ENST00000264399.1:c.1635-1G>C homozigot	



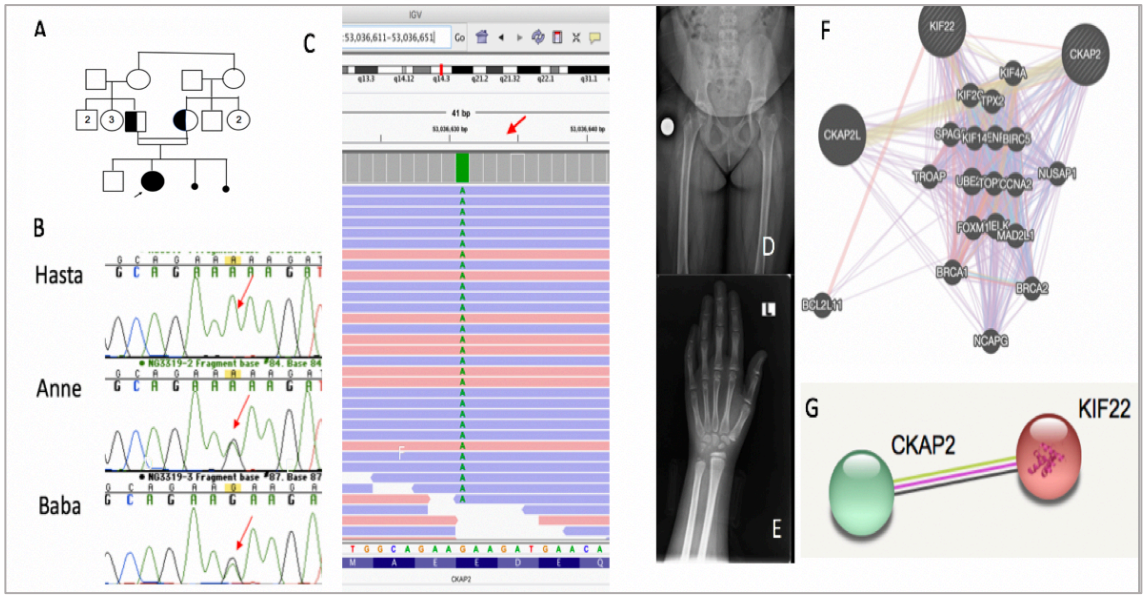
Şekil 61: Aile 47'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile GAD1 geni c.1591 C>T segregasyonu: Olguda homozigot, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (B). GAD1 geni homozigot c.1591 C>T varyantı IGV görüntüsü (C). GAD1 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (D).



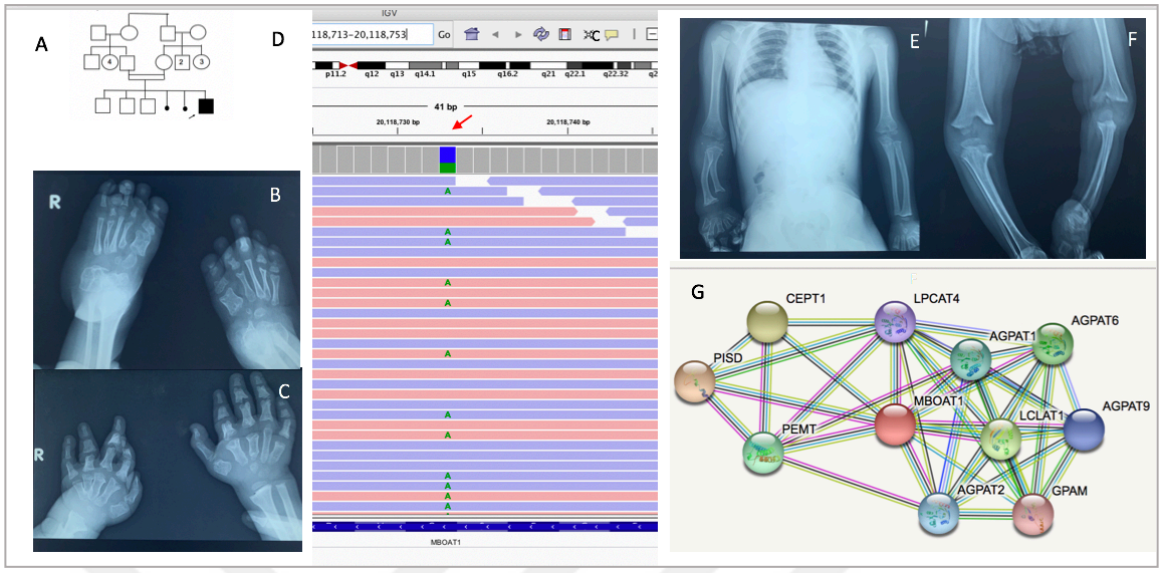
Şekil 62: Aile 48'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile ADAMTS1 geni c.1526T>A varyantı segregasyonu: Hastada homozigot, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (B). ADAMTS1 geni homozigot c.1526T>A varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (14 yaş): Karpal epifizler sıkışık, dorsal vertebra mediali hipoplazik(D, E). ADAMTS1 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (F).



Şekil 63: Aile 49'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile PHDLB1 geni c.2683_2686del varyantı segregasyonu: Olgu 1 ve olgu 2 'de homozigot, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (B). PHDLB1 geni homozigot c.2683_2686del varyantı IGV görüntüsü (C). Hasta Olgu 2'nin radyolojik incelemesi (1 yaş): Platispondili, epifiz ve metafiz tutulumu (D, E, F) PHDLB1 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (G).



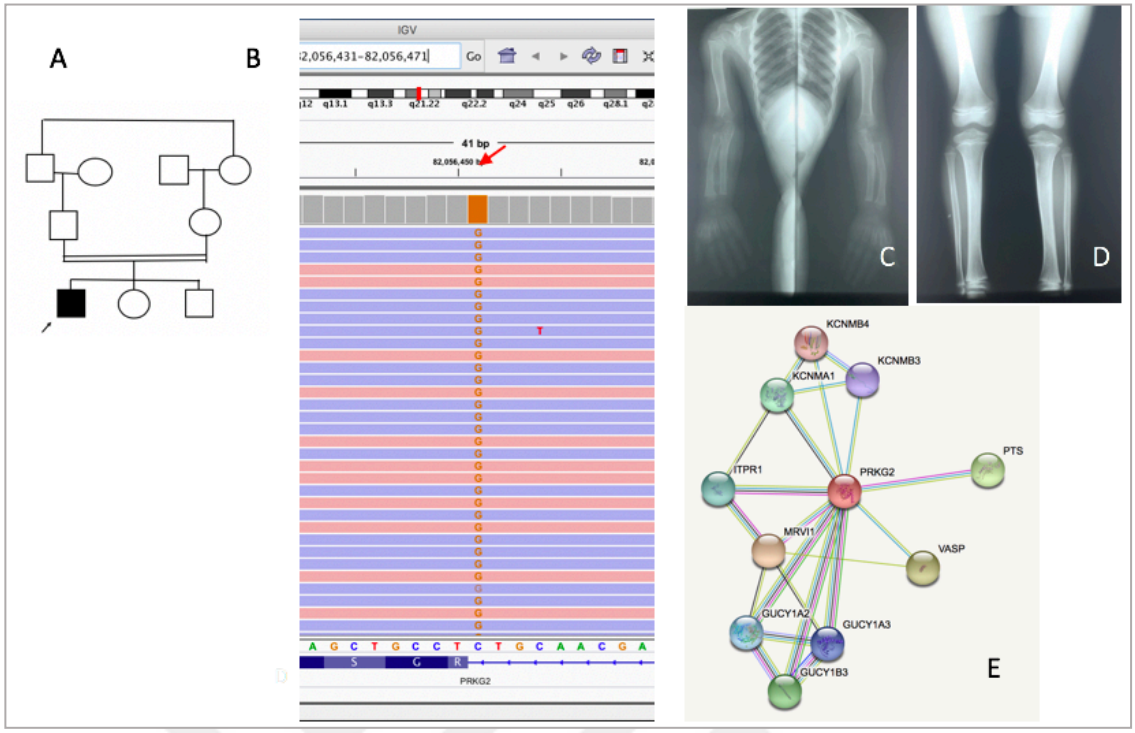
Şekil 64: Aile 50'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile CKAP2 geni c. 1234G>A varyantı segregasyonu: Olguda homozigot mutasyon, anne ve babada heterozigot varyant saptandı (B). CKAP2 geni homozigot c. 1234G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi (11 yaş) Epifizer düzensizlik. (D, E) CKAP2 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (F,G).



Şekil 65: Aile 51'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). MBOAT1 geni heterozigot c.946G>T varyantı IGV görüntüsü (D). Hastanın radyolojik incelenmesi (B,C,E, F). MBOAT1 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (G).



Şekil 66: Aile 52'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). FBN3 genindeki heterozigot c.1661_1663del ve c.656dupG varyantları IGV görüntüsü (B). FBN3 geni protein etkileşimleri (https://string-db.org/) (C)



Şekil 67: Aile 53'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağaacı (A), PRKG2 genindeki homozigot c.1635-1G>C varyantının IGV görüntüsü (B). Olgunun radyolojik incelemesi: Ekstremitelerde kısalık (C,D). PRKG2 geni protein etkileşimleri etkileşimleri (https://string-db.org/) (E)

4.3. Moleküler tanı konulamayan hastalarımızın klinik özellikleri

Çalışmamızda TED analizi ile 15 ailede altta yatan moleküler sebep veya hastalığa yol açabileceği öngörülen aday gen belirlenememiştir.

Aile 54: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu merdiven çıkarken ağrı yakınması ile başvurdu. Muayende kalça, diz ve dirsek eklemlerinde kısıtlılık, radyolojik incelemelerde vertebralarda yassılaşma, epifiz düzensizliği saptandı. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde olgunun bulgularını açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91 ve şekil 68'de gösterilmiştir.

Aile 55: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgunun muayenesinde hemihipertrofi, kamptodaktili ve radyolojik incelemesinde osteopathia striata ile uyumlu görünüm saptandı. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde asemptomatik babadan kalıtılan LRP4 genindeki heterozigot c.415A>G varyantı saptandı. Olguda saptanan olası aday varyant tablo 91 ve şekil 69'da gösterilmiştir.

Aile 56: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu dudak yamak yarığı, polisindaktili nedeni ile başvurdu. İzlemde yapılan kraniyal görüntülemede molar diş görünümü saptanan hastanın klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde olgunun bulgularını açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91 ve şekil 70'te gösterilmiştir.

Aile 57: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş yürüme bozukluğu yakınması ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde her iki kardeşte de spondiloepifizer tutulum saptadı. Olguların klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de ve şekil 71'de gösterilmiştir.

Aile 58: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu alopesi, opere inmemiş testis, kemik yaşında gerilik nedeni ile yönlendirildi, radyolojik incelemelerde epifiz ve metafiz tutulumu saptandı. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91 ve şekil 72'de gösterilmiştir.

Aile 59: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu metafizer displazi nedeni ile başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91 ve şekil 73'te gösterilmiştir.

Aile 60: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan iki kardeş kalça ağrısı yakınması ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde her iki kardeşte de vertebralarda düzensizlik, epifizer tutulum izlendi. Olguların klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde olgunun asemptomatik anneden kalıtılan *COL11A1* geninde heterozigot c.1508G>A varyantı saptandı. Annenin grafileri çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91 ve şekil 74'te gösterilmiştir.

Aile 61: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu kalça dislokasyonu, skolyoz, bilateral PEV deformitesi nedeni ile başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde olgunun bulgularını açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de ve şekil 75'te gösterilmiştir.

Aile 62: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu kalça epifizinde perthes görünümü, işitme kaybı olması nedeni ile başvurdu. Radyolojik incelemeleri vertebra ve epifizlerde düzensizlik ve epifizlerde büyüklük izlendi. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler

neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de ve şekil 76'da gösterilmiştir.

Aile 63: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan iki ikiz kardeş epifizer düzensizlik, annede ve anneannede, teyzede kalça dislokasyonu olması nedeni ile başvurdu. Olguların klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de ve şekil 77'da gösterilmiştir.

Aile 64: Aralarında akraba evliliği olan anne ve babadan doğan olgu içe basma, eklemlerde kısıtlılık nedeni ile başvurdu. Aile öyküsünde teyze ve dayısında da benzer yakınmalar mevcuttu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de gösterilmiştir.

Aile 65: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu sol dirsekte web, sol kalça dislokasyonu, sağ diz dislokasyonu nedeni ile başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı. Olgudaki nadir olası aday varyantlar tablo 91'de gösterilmiştir.

Aile 66: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu bilateral diz ve dirsek dislokasyonu nedeni ile başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı.

Aile 67: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu aşırı büyüme, eklem laksitesi, pes planus, zihinsel gerilik nedeni ile başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı.

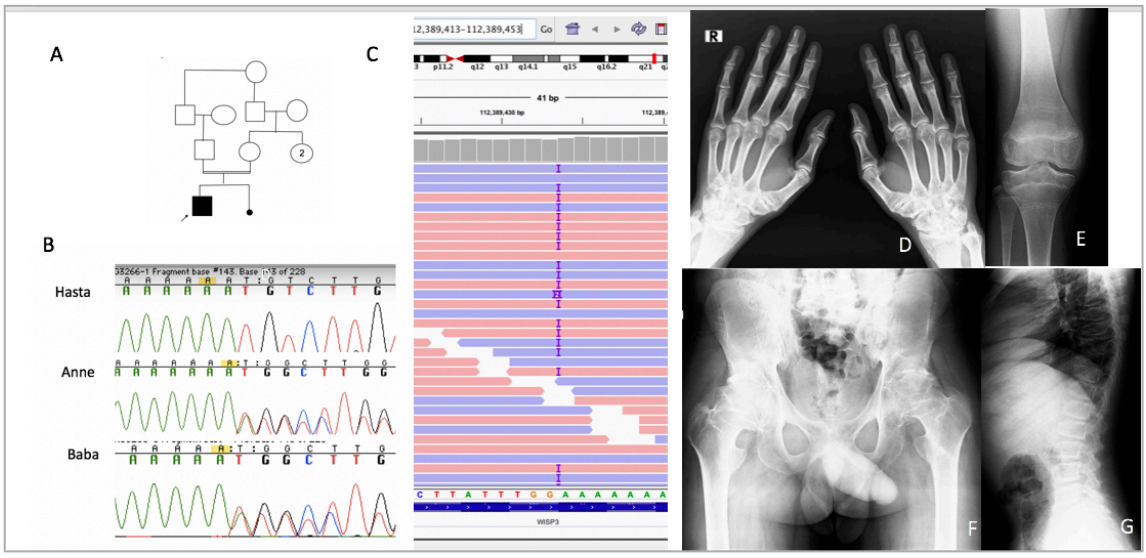
Aile 68: Aralarında akraba evliliği olmayan anne ve babadan doğan olgu konjenital skolyoz başvurdu. Olgunun klinik bulguları tablo 90'da gösterilmiştir. TED analizinde bulguları açıklayacak moleküler neden bulunamadı.

Tablo 90: Moleküler tanı konamayan hastalarımızın klinik ve moleküler özellikleri

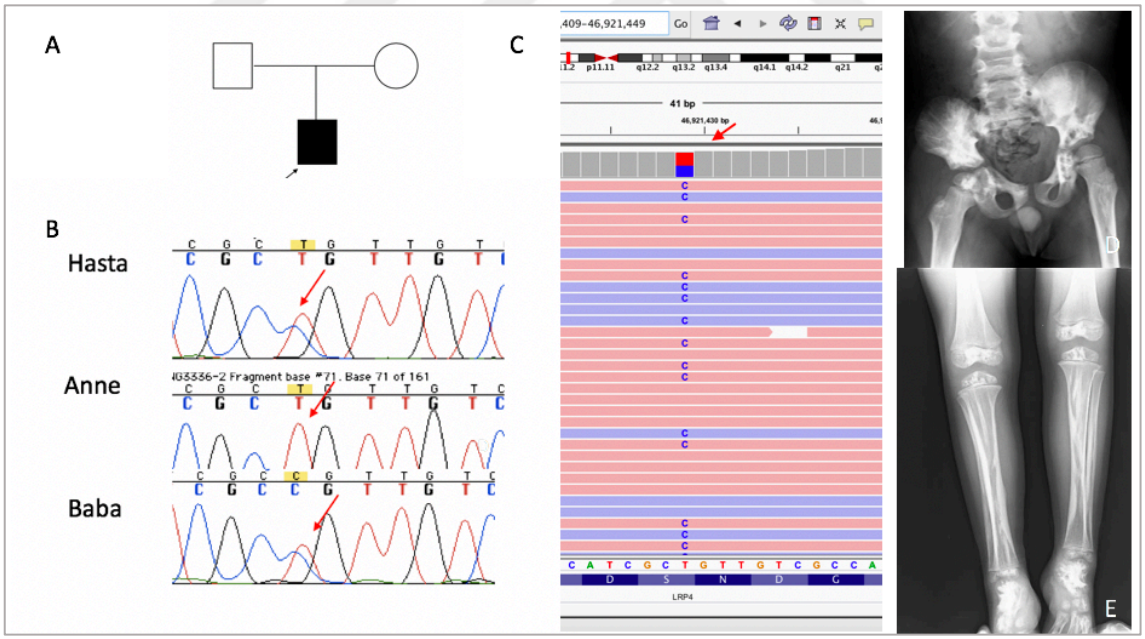
Aile	Olgu	B.yaşı/ cins	Boy SDS	Klinik bulgular	Grup
54	1	9/E	-2.4	Sağ ayak 5. Parmak bifid, dirsek ve diz şiş, dirsekler el bilek hafif kısıtlı, lumbal lordoz artmış, Dorsal vertebralar yassı, karpal kemikler düzensiz, sol femur boynunda kist	Spondiloepifizer displazi
55	1	0.8/E	-1.1	Sağ bacak hemihipertrofi, sağ el kamptodaktili, Bilateral iliak kemiklerde yelpaze tarzında lineer dansiteler, radius, tibia, femurda lineer dansiteler	Osteosklerozis grubu
56	1	0.1/K	-2.48	Boy kısalığı, dudak-damak yarığı, dil lobule, umblikal herni, el ve ayakta polisindaktili, tibia kısa ve eğri, kraniyal MR'da molar diş görünümü	OFD grubu
57	1	12/E	-2.0	Boy kısalığı, femur başı düzensiz, boynu kısa, ciddi osteopeni, vertebra düzensiz, karpal epifizler düzensiz ve küçük	Spondiloepi(meta)fizer displazi
	2	4/E	-1.5	Femur başı düzensiz, boynu kısa, cidid osteopeni, vertebra düzensiz, karpal epifizler düzensiz ve küçük	Spondiloepi(meta)fizer displazi
58	1	2.5/E	-1.7	Alopesi, eklem gevşekliği, multipl epifizer displazi, kemik yaşı çok geri, bikuspid aorta, pes planus	Multipl epifizer displazi ve psödoakondroplazi grubu
59	1			Metafizer displazi	Metafizer displazi
60	1	15/K	-1.2	Kalça ağrısı, platispondili, femur başı düzensiz	Spondiloepi(meta)fizer displazi
	2	10/E	-0.12	Platispondili, femur başı düzensizliği	Spondiloepi(meta)fizer displazi
61	1	0.7/E	-3.2	Ciddi skolyoz, tortikoliz, kalça çıkığı, diz çıkığı, pesplanovalgus	Spondiloepi(meta)fizer displazi
62	63	8.5/E	-1.68	Boy normal, epifiz ve vertebralar düzensiz, diz dirsek kısıtlı, epilepsi, HİE sekeli	Spondiloepi(meta)fizer displazi
63	1	4/E	-0.2	Sallanarak yürüme, femur başı düzensiz,	MED
	2	4/E	-0.94	Sallanarak yürüme, femur başı düzensiz,	MED
64	1	7.5/K	-2.8	Boy kısalığı, yürüme bozukluğu, ciddi lumbal lordoz, eklemlerde kısıtlılık, ördekvari yürüyüş	Spondiloepi(meta)fizer displazi
65	1	0.5/K	-1.27	Sol kalça çıkığı, sağ diz çıkığı, sol dirsekte web	Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler
66	1	0.2/K	-3.69	Ciddi boy kısalığı, diz çıkığı, dirsek çıkığı, PEV	Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler
67	1	1.6/K	+1.49	Aşırı büyüme, üçgen yüz, eklem laksitesi, pes planus, inguinal herni	İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları
68	1	17.5/K	-5.1	Çok ciddi konjenital skolyoz	Vertebra ve/veya kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozlar

Tablo 91: Tanı konamayan ailelerdeki olası aday nadir varyantlar

	Gen/Transkript	Mutasyon	Tipi	CADD
Aile 54	*UNC5C*:NM_003728	c.C2236G:p.H746D homozigot	Missense	28.7
	WISP3:NM_198239	c.670dupA:p.W223fs homozigot	Çerçeve kayması	-
	IRS4:NM_003604	c.G2224T:p.G742W homozigot	Missense	24
Aile 55	*LRP4:*NM_002334	c.A415G:p.S139G heterozigot	Missense	26.6
Aile 56	*HSDL1:*NM_031463	c.C955T:p.R319C homozigot	Missense	34
	*INSRR:*NM_014215	c.G3131A:p.R1044H homozigot	Missense	34
	KIAA1324:NM_020775	c.G1498T:p.V500F homozigot	Missense	29.4
	*CNKSR3:*NM_173515	c.C1447T:p.R483W homozigot	Missense	26.8
Aile 57	*CACHD1*:NM_020925	c.G3200A:p.R1067H homozigot	Missense	35
	*KIAA0368:*NM_001080398	c.A2332G:p.S778G homozigot	Missense	23.1
	RPL13:NM_000977	c.G548A:p.R183H heterozigot	Missense	23
Aile 58	*SCMH1:*NM_001350667	c.A44G:p.Q15R homozigot	Missense	-
	*JAK1:*NM_002227	c.G1932T:p.Q644H homozigot	Missense	28.8
	*CEP131:*NM_014984	c.A3131G:p.K1044R homozigot	Missense	26.3
	CRHR2:NM_001883	c.G103A:p.G35S homozigot	Missense	23
Aile 59	*USP2:*NM_004205	c.A1817T:p.X606L homozigot	Start loss	23.6
	MDM1:NM_017440	c.G1459T:p.D487Y homozigot	Missense	24.8
	*TMEM19:*NM_018279	c.C358T:p.R120C homozigot	Missense	27
	*HDDC3:*NM_198527	c.A205G:p.T69A homozigot	Missense	20.1
	COL2A1:NM_001844	c.G2806A:p.G936S homozigot	Missense	25.2
Aile 60	*KLHDC4*:NM_017566	c.C853T:p.R285W homozigot	Missense	26.9
	PPP1R3D:NM_006242	c.G346A:p.V116I homozigot	Missense	23.7
	COL11A1:NM_001854	c.G1508A:p.G503D heterozigot	Missense	29.1
Aile 61	*RILPL1*:NM_178314	c.C1096T:p.R366C homozigot	Missense	35
	ADGRD1:NM_198827	c.A2464G:p.K822E homozigot	Missense	28.8
Aile 62	*SUPT20HL1*:NM_001136234	c.T1687G:p.S563A homozigot	Missense	-
Aile 63	*LONRF3:*NM_024778	c.G1952A:p.R651Q homozigot	Missense	24.2
	DR13:NM_001166426	c.G50A:p.R17H homozigot	Missense	33
Aile 64	*COL9A3*:NM_001853	c.C754T:p.R252* heterozigot	Nonsense	42
	NAPRT:NM_001286829	c.G1442C:p.R481 homozigot	Missense	26.3
Aile 65	*POTEJ*:NM_001277083	c.G2815A:p.E939K homozigot	Missense	22.4



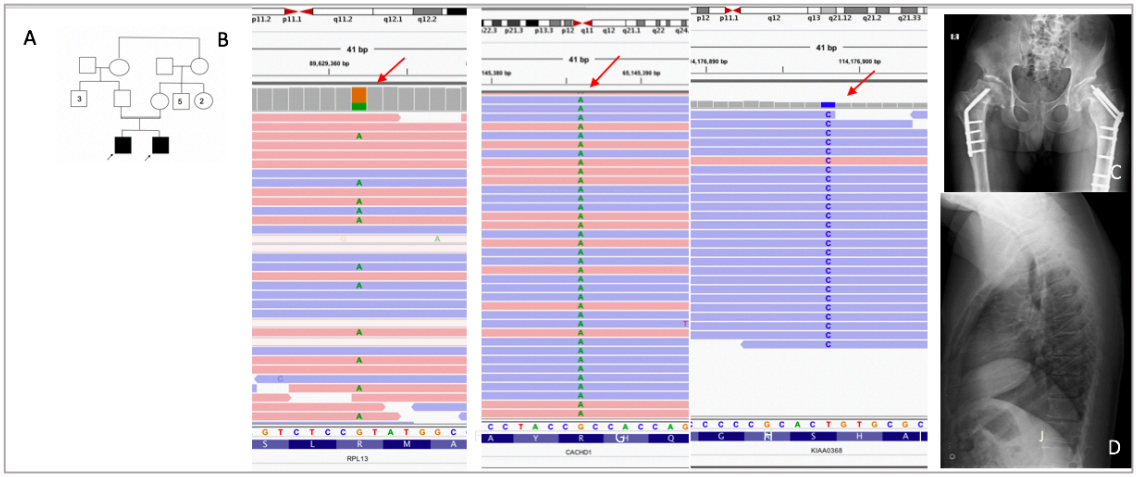
Şekil 68: Aile 54'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile WISP3 geni c.670dupA segregasyonu: Hastada homozigot mutasyon, anne ve baba heterozigot varyant saptandı (B). WISP3 geni homozigot c.670dupA varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi: vertebralar yassı, femur başı ve asetabulum düzensiz (D, E, F, G).



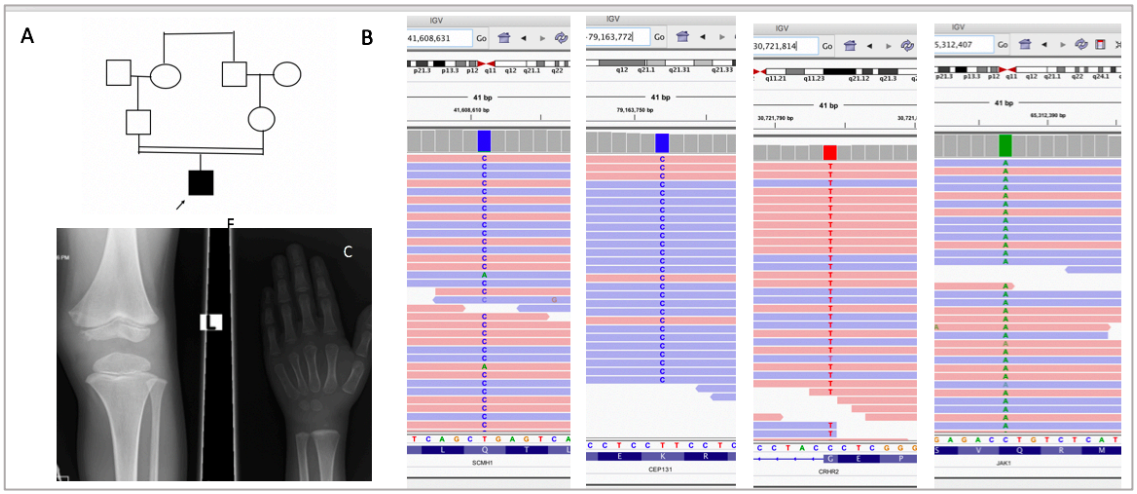
Şekil 69: Aile 55'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile LRP4 geni c.415A>G varyantı segregasyonu: Olgu ve babada heterozigot varyant saptanırken annede bu varyaant saptanmadı (B). LRP4 geni heterozigot c.415A>G varyantı IGV görüntüsü (C). Hastanın radyolojik incelemesi: Kemiklede skleroze alanlar (D, E).



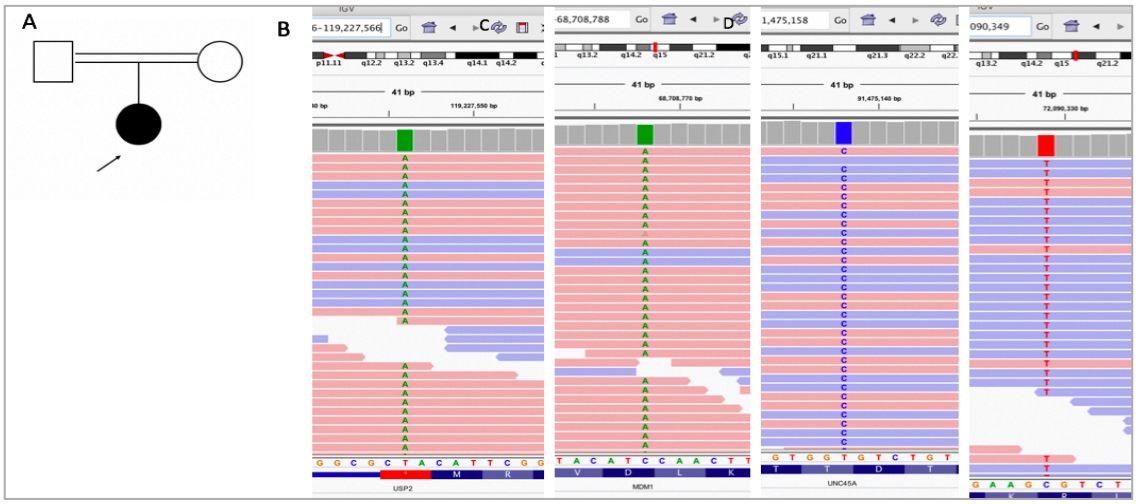
Şekil 70: Aile 56'nın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Hastada tespit edilen homozigot HSDL1, INSRR, KIAA1324, CNKSR3 varyantlarının IGV görüntüsü (H,I,J,K). Hastanın radyolojik incelemesi: Polidaktili (C).



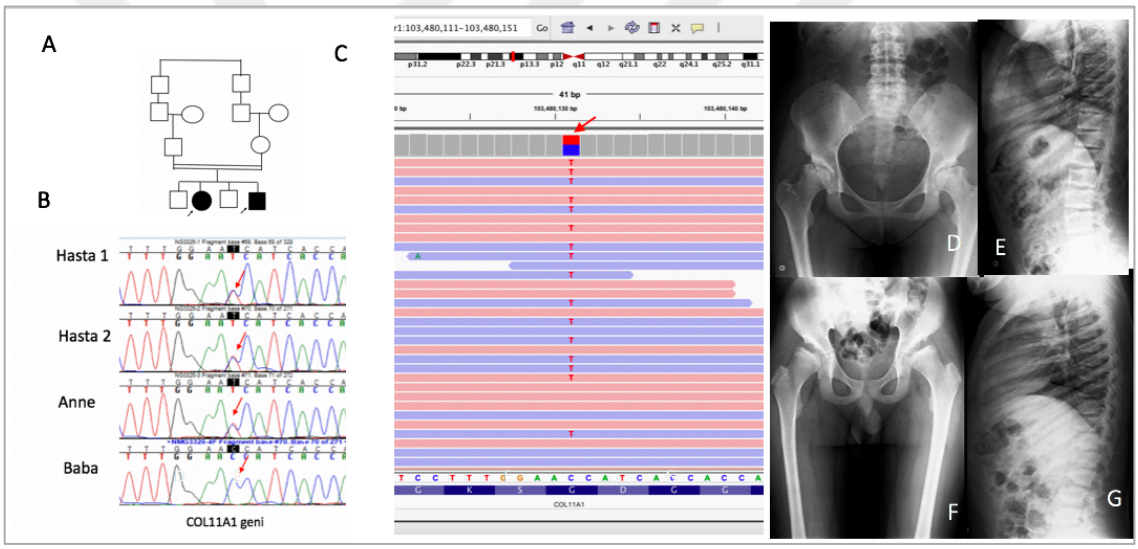
Şekil 71: Aile 57'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olgu 1'de tespit edilen heterozigot RPL3 ve homozigot CACHD1, KIAA0368, RPL13 varyantlarının IGV görüntüsü (B) Olgu1 radyolojik incelemesi: Spondiloepifizer tutulum



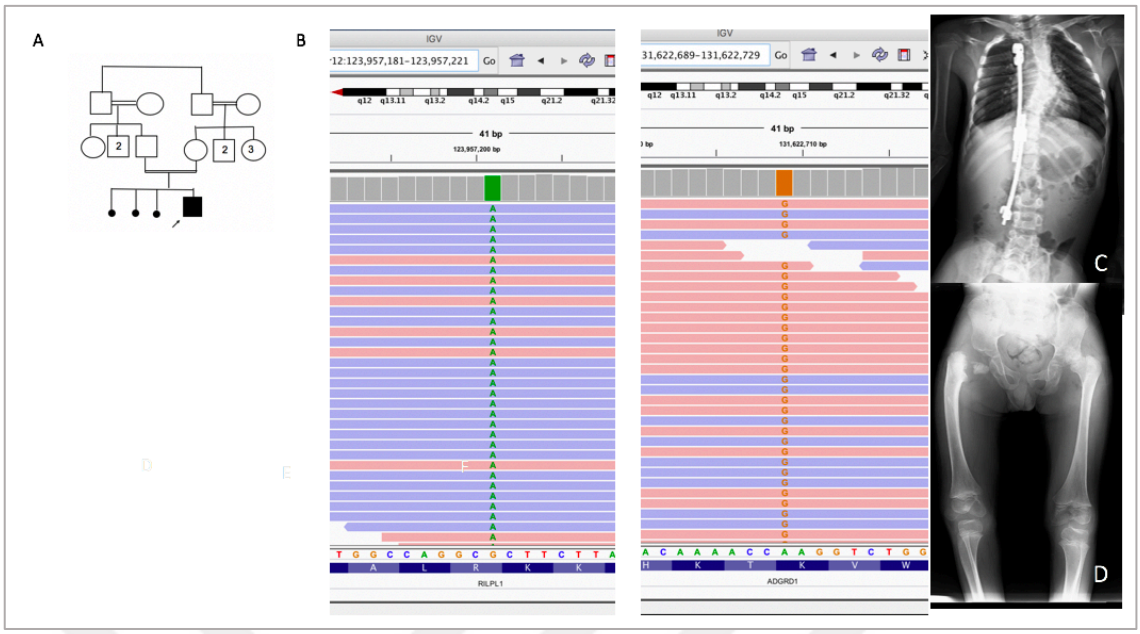
Şekil 72: Aile 58'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Hastada tespit edilen homozigot SCMH1, CEP131, JAK1, CRHR2 varyantlarının IGV görüntüsü (B) Olgunun radyolojik incelenmesi : KY geri, epifiz ve metafiz tutulumu(C)



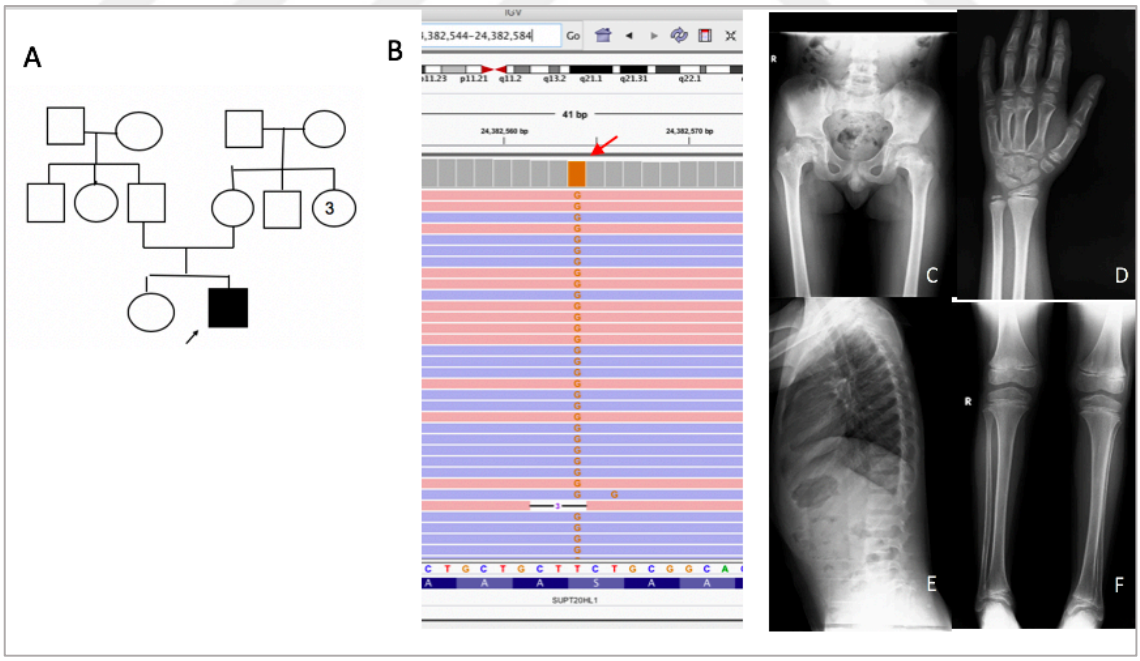
Şekil 73: Aile 59'un moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda tespit edilen homozigot USP2, MDM1, TMEM19, HDDC3, COL2A1 varyantlarının IGV görüntüsü (B)



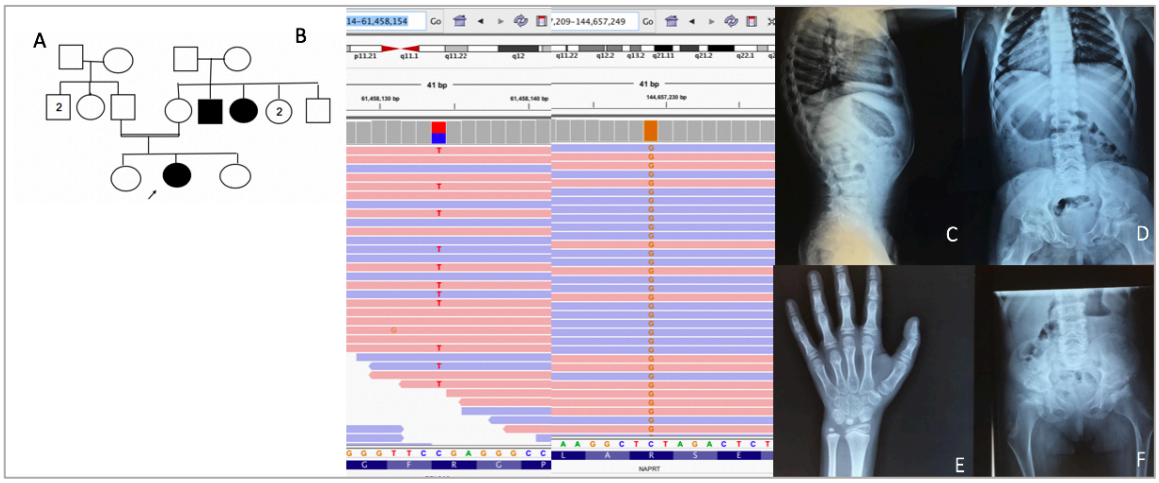
Şekil 74: Aile 60'ın moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Ailede Sanger ile COL11A1 geni c.1508G>A varyantı: Olgu 1, olgu 2 ve asemptomatik annede heterozigot varyant saptandı, babada bu varyant saptanmadı (B). COL11A1 geni heterozigot c.1508G>A varyantı IGV görüntüsü (C). Olgu 1'in radyolojik incelemesi: Femur epifizi düzensiz, platispondili (D, E) Olgu2'nin radyolojik incelemesi: Femur epifizi düzensiz, platispondili (F,G)



Şekil 75: Aile 61'in moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda saptanan RILPL1 ve ADGRD1 genindeki homozigot varyantların IGV görüntüsü (B). Olgunun radyolojik incelemesi: Epifiz düzensiz, skolyoz (C,D)



Şekil 76: Aile 62'nin moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda saptanan SUPT20HL1 homozigot saptanan varyantının IGV görüntüsü (B). Olgunun radyolojik incelemesi: Epifiz düzensiz, vertebra yassı, megaepifiz (C,D,E,F)



Şekil 77: Aile 63'ün moleküler ve radyolojik değerlendirmesi: Aile ağacı (A). Olguda saptanan COL9A3 heterozigot ve NAPRT homozigot varyantlarının IGV görüntüsü (B). Olgunun radyolojik incelemesi: Epifiz düzensiz, vertebra yassı (C,D,E,F)

5. TARTIŞMA

Nadir hastalıklar, çoğunlukla altta yatan genetik bir nedenle oluşan, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan, tanı koymanın oldukça uzun ve zor olduğu hastalıklardır. Tek tek ele alındıklarında nadir hastalıklar olsa da dünyada yaklaşık 400 milyon insanın nadir bir hastalığa sahip olduğu bilinmektedir[159]. Son 10 yılda TED'nin klinik tanı ve araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılması nadir hastalıkların moleküler tanısında büyük başarı sağlamıştır. Ancak buna rağmen tüm ekzom dizileme yapılan hastaların %25-35'inde kesin tanı konabilmektedir[160]. 3040 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TED'nin tanı koyma başarısı %28 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada farklı hastalık gruplarına göre tanı koyma oranı incelenmiş; görme problemi olan hastalarda tanı koyma başarısı %55, kas hastalıklarında %40, iskelet sistemi problemlerinde %39, çoklu konjenital anomalilerde %36, sinir sistemi problemlerinde %31 olarak saptanmıştır[161]. İskelet displazilerinde yeni nesil dizilemenin tanı başarısını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hedeflenmiş panel gen testlerinin iskelet displazilerinde tanı koyma oranı %22-54 olarak bildirilmiştir[162-164]. Panel gen testi ve TED ile tanı konulan 288 aileden 411 iskelet displazisi olgusunun incelendiği çalışmada 123 gende toplam 224 mutasyon saptanmıştır[156]

Bu çalışmada 46 ailede tüm ekzom dizileme ile moleküler tanı kesinleştirilmiştir. Grubumuzda tüm ekzom dizilemenin tanı koyma başarısı %67'dir. Bilinen genlerde mutasyon saptanamayan yedi ailede ise yolak genleri, protein etkileşimleri ve literatür bilgileri incelenerek hastalığa yol açtığı düşünülen yedi aday gen belirlenmiştir. Çalışmamızda TED'nin tanı koyma başarısı literatürden daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni kliniğimizin iskelet displazileri için referans merkezi olması, çalışmaya alınan hastaların büyük titizlik ile seçilmesi, hastalarda klinik ve radyolojik bulguların çok detaylı tanımlanması ve verilerin bu doğrultuda incelenmesidir.

5.1. Bilinen genlerde mutasyon bulunan hasta grubu

5.1.1. Kollajen tip 2 grubu

Aile 1 ve 2'deki beş hastada *COL2A1* geninde heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Aile 1' de fenotipik olarak normal anne ve babanın her iki çocuğu da etkilenmiştir. Aile 1'de prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, gelişimsel kalça displazisi, yarık damak (olgu 2) olan olgularda SED konjenita tanısı düşünülmüştür. Moleküler incelemelerde olgu 1'de *COL2A1* geni Sanger dizi analizinde heterozigot, yeni c.2041G>A varyantı saptanmış ve olgu 2'de yapılan TED analizinde de bu varyant dışında kliniği açıklayacak

bir sebep bulunamamıştır. Segregasyon çalışmalarında anne ve babada bu varyant saptanmazken, etkilenmiş iki kardeşte de aynı varyantın saptanması gonadal mozaisizm varlığını düşündürmektedir. 1982 yılında yapılan çalışmada SED, Strudwick tipin sporadik vakalar ile birlikte boyları normal olan ebeveynlerden doğan iki kardeşte görülmesi ilk planda resesif kalıtımlı yeni bir iskelet displazisi olduğunu düşündürmüş ancak daha sonra *COL2A1* gen mutasyonların SED, Strudwick tipe neden olduğu gösterilmiş ve sağlıklı ebeveynlerin birden fazla etkilenmiş çocuğunun olması gonadal mozaisim ile açıklanmıştır[165-167]. Yamamoto ve ark yaptığı çalışmada tip 2 kollajenopati tanılı iki kardeşin sağlıklı annelerinde bukkal hücrelerde düşük oranlı mosaisizm saptanarak somatogonadal mozaisizm varlığı kesinleştirilmiştir[168].

Aile 2'de etkilenmiş babanın her iki çocuğunda prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı olması otozomal dominant kalıtılan SED konjenita ile uyumludur. Moleküler analizlerde de etkilenmiş baba ve her iki çocukta *COL2A1* geninde bilinen c.2974A>G varyantının saptanması ile tanı kesinleştirilmiştir. Prenatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, artmış lumbal lordoz, kifoskolyoz, platispondili, epifizer ve metafizer düzensizlik saptanan hastalarımızdaki klinik ve radyolojik bulgular SED konjenita ile uyumlu bulunmuştur. *COL2A1* geninde mutasyon saptanan 93 hastanın incelendiği çalışmada 64 olgunun (%69) SED konjenita tanısı aldığı, hastaların %22'sinde yarık damak, %56'sında odontoid hipoplazi, %45'inde miyopi, %37'sinde işitme kaybı olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada iki olguda yenidoğan döneminde Pierre Robin sekansına bağlı olarak trakeostomi ihtiyacı olduğu, atlantoaksiyel instabilite açısıdan değerlendirilen 18 olgunun beşinde atlantoaksiyel instabilite varlığı saptanmıştır[169]. Ciddi boy kısalığı (<-7SDS) ve ciddi koksa vara varlığı atlantoaksiyel instabilite ve myelopati açısından temel risk fakörleridir[170, 171]. Bizim çalışmamızda da aile 1'deki iki olguda atlantoaksiyel instabilite saptanmış ve olgu 1 atlantoaksiyel instabilite nedeni ile 9 yaşında kaybedilmiştir. Aile 2'deki 1. olguda ise yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeni ile trakeostomi açılması ve sık akciğer enfeksiyonu öyküsü mevcuttur.

5.1.2. Sülfasyon grubu hastalıklar

Proteoglikanlar, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler matrikste bulunan, dokulara spesifik mekanik, biyokimyasal ve fiziksel özellikler kazandıran moleküllerdir. Proteoglikanların çekirdek proteinine bağlanan glikozaminoglikanlardaki sülfat grupları, preoteoglikanların diğer ekstrasellüler matriks molekülleri ve büyüme faktörleri ile etkileşimini sağlar. Proteoglikanların ekstrasellüler matriksin temel bileşeni olduğu kıkırdak dokuda sülfasyon mekanizmasının doğru sürdürülmesi çok önemlidir. Bu

mekanizmada oluşan bozukluklar kemik ve kıkırdak dokunun etkilendiği iskelet displazi sendromlarına yol açmaktadır[96]. Bu çalışmada altı aileden sekiz hasta sülfasyon grubu iskelet displazisi tanısı almıştır.

PAPSS2 tipi SEMD: Üç aileden (Aile 3, aile 4 ve aile 5) beş olguda *PAPSS2* geninde biallelik mutasyon saptanarak SEMD Pakistan tipi tanısı konulmuştur. Olgular boy kısalığı yakınması ile tarafımıza başvurmuş ve olguların ortalama boy SDS'si -2.81 olarak hesaplanmıştır. Gövde kısalığı ile beraber boy kısalığı, dizlerin dışa dönük olması, grafilerde vertebralarda yassılaşma ve uzama, hafif epifizer düzensizlikler hastalarımızda ortak saptadığımız ve bu sendromu düşündüren klinik ve radyolojik bulgulardır. Ayrıca iki hastada ekstrakarpal kemik saptanmıştır. *PAPSS2* geni, sülfat vericisi PAPS sentezlenmesinde görevlidir ve *PAPSS2* genindeki mutasyonlar örtüşen klinik bulguların olduğu Brokiyolmia ve daha ağır bulguların olduğu SEMD Pakistan tipi sendromlarına neden olmaktadır. Şu ana dek *PAPSS2* geninde mutasyon saptanan brokiyolmia fenotipinde 30 aileden 38 hasta ve SEMD Pakistan tipi fenotipinde 2 aileden 21 hasta bildirilmiştir[98, 172-176]. *PAPSS2* gen mutasyonlarında sülfat vericisi PAPS'ın sentezlenememesi nedeni ile steroid hormonların ve androjenlerin de sülfasyonu etkilenir. Laboratuvar incelemelerinde dihidroepiandrosteron (DHEA) sülfatlamasında defekt sonucu tanı için oldukça önemli bir belirteç olan serum DHEA-S düzeyi düşük saptanır ve hastalarda hiperandrojenemi bulguları gözlenebilir. Bu çalışmada iki olguda serum DHEA-S düzeyi çalışılmış ve ikisinde de düşük saptanmıştır.

CHST3 tipi kondrodisplazi: İki olgu (aile 6 ve aile 7) konjenital eklem dislokasyonları ile birlikte seyreden *CHST3* tipi kondrodisplazi tanısı almıştır. Aile 6'daki olguda her iki dirsekte dislokasyon, postnatal başlangıçlı boy kısalığı; aile 7'deki olguda ise ciddi boy kısalığı, toraks kısalığı, eklemlerde kısıtlılık, X bain deformitesi kalça dislokasyonu saptanmıştır. Radyolojik incelemelerde vertebra yüzeylerinde düzensizlik, elongasyon, vertebra cisimlerinde öne doğru genişleme ve epifizer düzensizlik izlenmiştir. *CHST3* geni kondrotin 6-O-sülfotransferaz enzimini kodlar ve kıkırdak ekstrasellüler matriksindeki kondrotin sülfat gibi proteoglikanların sülfatlanmasında görevlidir. Literatürde bugüne dek 35 aileden 60 olgu bildirilmiştir. Yenidoğan döneminde klinik ve radyolojik olarak eklem dislokasyonu ön plandadır, bu dönemde eklem dislokasyonları ile karakterize Larsen sendromu ve Desbuquois sendromundan orta yüz basıklığının bulunmaması ile ayrılır. Çocukluk döneminde ise spontan veya cerrahi yöntemlerle dislokasyonlar düzelir ve gövde kısalığı, kifoskolyoz, kalça tutulumunun olduğu spondiloepifizer tutulum ön plana çıkar [177]. Sendroma kalp kapak hastalıkları, işitme

problemleri eşlik edebilmektedir[178, 179]. 23 aileden 24 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tüm olgularda konjenital diz dislokasyonu, 15 olguda dirsek ve 14 olguda kalça dislokasyonu olduğu, geç çocukluk döneminde ise dokuz olguda lumbal veya servikal kifoz, beş olguda ise skolyoz geliştiği bildirilmiştir [177]. Aynı aileden, yaşları 5-25 yaş arasında olan 14 hastanın sunulduğu bir çalışmada erişkin boyu erkeklerde 84±2.27cm olarak bulunmuş ve yaşla boy kısalığının belirginleştiği belirtilmiştir [179].

Diastrofik displazi: Aile 8'de ciddi skolyoz, sol kalça dislokasyonu, ciddi boy kısalığı, pektus ekskavatum, metakarplarda kısalık olan olguda *SLC26A2* geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. *SLC26A2* geni tarafından kodlanan protein, sülfat transportunda görevlidir. Gendeki mutasyonlar kalan reziduel enzim aktivitesi miktarına bağlı olarak farklı şiddette seyreden kondrodisplazi sendromlarına yol açar. Diatrofik displazi *SLC26A2* genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan boy kısalığı, ekstremite kısalığı, spinal anomaliler ve eklem kontraktürleri, parmaklarda ulnar deviasyon, brakidaktili, baş parmakta abduksiyon ile karakterizedir[180]. Olgudaki klinik ve radyolojik bulgular diastrofik displazi ile uyumlu bulunmuştur ancak hastamızda tanımlanan hipodonti daha önce bu sendromla ilişkilendirilmemiştir.

5.1.3. Agrekan grubu

Aile 9' da boy kısalığı, opere koksa vara deformitesi nedeni ile başvuran ve radyolojik incelemelerde vertebrada yassılaşma, femur başında düzensizlik saptanan olguda *ACAN* geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Segregasyon çalışması ile bu mutasyonun boy kısalığı, koksa vara deformitesi olan babasından kalıtıldığı gösterilmiştir. *ACAN* geni kıkırdakta en sık bulunan kollajen dışı molekül olan agrekanı kodlamaktadır. Agrekan büyük, negative yüklü bir kondrotin sülfat proteoglikandır. Negatif yükü sayesinde iyonlar ve su molekülleri ile etkileşerek eklem kıkırdağının yüksek mekanik yüke dayanmasını sağlar[181]. SED Kimberley tipi, boy kısalığı (erkeklerde 141-162cm, kadınlarda 138-149cm), yük taşıyan eklemlerde ilerleyici erken başlangıçlı osteoratrit, koksa vara/valga, platispondili ve hafif epifizer tutulum ile karakterizedir [103]. Aile 9'daki olgulardaki bulgular SED Kimberley tip bulgular ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.4. Filamin grubu ve ilişkili hastalıkları

Aİle 10'da boy kısalığı, dorsal lordoz, eklemlerde kısıtlılık, radyolojik incelemelerde dorsal blok vertebra, karpal kemiklerde füzyon saptanan olguda klinik olarak spondilokarpotarsal sendrom tanısı konulmuş ancak TED analizinde hastalık ile ilişkili *FLNB* geninde mutasyon saptanmamıştır. 2019 yılında yayınlanan çalışmada hastalıktan

sorumlu ikinci bir gen tanımlanmış ve *MYH3* genindeki biallelik mutasyonların spondilokarpotarsal sinositoz sendromuna neden olduğunu bildirilmiştir[106]. Hastamızın verileri *MYH3* mutasyonu açısıdan incelendiğinde *MYH3* geninde homozigot intronik c.3102+9A>G mutasyonu saptanmıştır. Hastamızdaki varyant Exac, 1000G ve Türk toplumuna özgü 750 hastadan oluşan in house veritabanında kayıtlı olmadığı, in silico patojenite tahmin programlarında ise kriptik kırpılma bölgesine yol açabileceği bildirildiği ve klinik tanı konan sendromla uyumlu olduğu için anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5.1.5. TRPV4 grubu

Çalışmada dört aileden (Aile 11,12,13, 14) yedi olgu *TRPV4* ilişkili iskelet displazisi tanısı almıştır. Aile 11'de baba ve iki çocuğunda; aile 12'de anne ve oğlunda boy kısalığı, eklem kısıtlılığı, platispondili, metafizer tutulum ve hafif epifizer tutulum olması nedeni ile Kozlowski tipi SEMD tanısı konulmuştur. Aile 13'deki olguda dar toraks, artmış lordoz brakidaktili, platispondili, düzensiz asetabulum saptanması nedeni ile Maroteaux tip SEMD ve aile 14'deki olguda boy kısalığı ve skolyoz olması nedeni ile brakiyolmia tanısı konulmuştur. *TRPV4* geni yaygın olarak eksprese edilen kalsiyum kanal proteini kodlar. *TRPV4* gen mutasyonlarının neden olduğu hastalıklar, nöromusküler hastalıklar ve iskelet displazileri olarak iki grubtur. *TRPV4* ilişkili iskelet displazileri farklı şiddette görülen boy kısalığı, progresif spinal deformite ile karakterizedir. 21 aileden 26 hastanın değerlendirildiği çalışmada 15 aile metotropik displazi, 9 olgu Kozlowki tipi, 2 olgu da brokiyolmia tanısı almıştır ve aynı mutayonun farklı şiddette örtüşen klinik bulguların olduğu sendromlara yol açtığı bildirilmiştir[182].

5.1.6. Belirgin iskelet tutulumunun oldupu siliopatiler

Aile 15'daki olguda klinik olarak dar toraks yapısı, brakidaktili olması nedeni ile Jeune sendromu tanısı konulmuştur. Olgunun tüm ekzom dizileme analizinde iskelet displazisi, siliopati genleri ve siliopati yolak genleri detaylı olarak incelenmiş ve *DYNC2H1* geninde heterozigot, patojen olarak tahmin edilen yeni bir mutasyon saptanmıştır. *DYNC2H1* genindeki biallelik mutasyonlar Jeune sendromuna neden olmaktadır. Jeune sendromu tanılı olguların incelendiği çalışmada olguların %15'inde sadece bir allelde mutasyon saptandığı ve bunun nedeninin digenik kalıtım olabileceği bildirilmiştir[183]. Başka bir çalışmada ise *NEK1* geni ve *DYNC2H1* genindeki heterozigot mutasyonların Jeune sendromu kliniğine neden olduğu bildirilmiş ve digenik kalıtımdan bahsedilmiştir[184]. Olgumuzda da *DYN2C1* geninde heterozigot mutasyon saptanması henüz saptanamamış

ikinci bir mutasyon varlığını veya digenik kalıtımı ihtimalini akla getirmektedir. Bu nedenle hastanın verisi siliopati genleri açısıdan incelendiğinde Joubert sendromuna neden olan *TCTN2* geninde de heterozigot c.523T>G varyantı saptanmıştır. Segregasyon çalışmalarında babanın *DYNC2H1* geninde heterozigot c.10247A>G varyantı ve annenin ise *TCTN2* geninde heterozigot c.523T>G varyantını taşıdığını gösterilmiştir. Digenik kalıtımı kesin kanıtlamak için ileri fonksiyonel çalışmalar yapılması gerekmektedir. Altta yatan moleküler sebebi bulunamayan olgularda digenik kalıtım ihtimali düşünülmelidir.
Aile 16'daki olgumuzda brakidaktili, ekstremite kısalığı ve sık akciğer enfeksyonu geçirme yakınması Jeune sendromu ile uyumlu bulundu ve TED analizinde saptanan birleşik heterozigot *IFT81* mutasyonu ile tanı kesinleştirildi. Düzgün silia işlevi iskelet gelişiminde önemli rol oynayan hedhehog sinyal yolakları için gereklidir[185]. *IFT81* geni, intraflagellar transportta görevlidir. *IFT81* gen mutasyonların Jeune sendromuna neden olduğu ilk kez 2016 yılında iki olguda tanımlanmıştır. Bu olgularda dar toraks, hipotoni, uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik, ciddi mikromeli, polisindaktili tanımlanmıştır[186]. Başka bir çalışmada *IFT81* genindeki intragenik duplikasyonun daha hafif klinik bulgular ile seyreden Jeune sendromuna neden olduğu gösterilmiştir[187]. Bugüne dek literatürde bu üç hasta dışında hasta bildirilmemiştir. Aile 16'daki olguda literatürdeki olgulara ek olarak hafif zihinsel gerilik mevcuttur.

5.1.7. Metafizer displazi grubu

Aile 17'deki boy kısalığı, hafif zihinsel yetersizlik, opere inmemiş testis, erken diş erupsiyonu ve parmak anomalileri olan olguda *DNAJC21* geninde homozigot c.544C>T mutasyonu saptanmıştır. *DNAJC21* geni kalıtımsal kemik iliği yetersizliği sendromuna neden olmaktadır ve sendroma büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, iskelet anomalileri, diş, saç ve cilt bozuklukları eşlik edebilmektedir. İskelet bulgusu olarak metafizer genişleme, tibia ve fibulada hafif eğrilik, asetabular displazi, femur başında düzensizlik, osteopeni görülmektedir. Bugüne dek toplam 11 hasta bildirilmiştir[188]. Olgumuzda kemik iliği yetersizliği saptanmamıştır. Saptanan boy kısalığı, hafif zihinsel yetersizlik, opere inmemiş testis, erken diş erupsiyonu bu sendomla uyumlu bulunmuştur ancak hastamızda olan parmak anomalileri bu sendrom ile ilişkili henüz tanımlanmamıştır.

5.1.8. Spondilometafizer displaziler

Çalışmamızda iki olguda *FN1* geninde de novo mutasyon saptanarak Corner Fraktür tip spondilometafizer displazi tanısı konulmuştur. Aile 18'deki olgu yürümede isteksizlik

nedeni ile 14 aylık iken başvurmuş, radyolojik incelemelerinde ciddi metafizer düzensizlik, ovoid vertebra saptanmıştır. Aile 19'daki olguda ise boy kısalığı nedeni ile çekilen el bilek grafisinde metafizer düzensizlik saptanarak iskelet displazisi düşünülmüştür. Corner Fraktür tip SMD metafizlerde fraktür görünümü veren düzensizlik ile karakterizedir. Boy kısalığı postnatal başlangıçlıdır, ek olarak koksa vara deformitesi, skolyoz, ovoid vertebra cisimcikleri görüşür. Literatürde şu ana dek 16 olgu bildirilmiştir, bir olguda hafif travma ile bilateral femur kırığı ve düşük kemik mineral dansitesi saptanmış; *FN1* mutasyonlarının ekstrasellüler matrix yapımını etkileyerek kollajen ekspresyonu veya posttranslasyonel modifikasyonunu etkilediği ileri sürülmüştür[117 189, 190]. Bir olguda da atlantoaksiyel instabilite nedeni ile operasyon öyküsü bildirilmiştir[190]. *FN1* mutasyonları, ayrıca fibronektin birikiminin olduğu glomerulopati ile de ilişkili olduğu için olgular böbrek problemleri açısından tetkik edilmiş ancak olgularda renal patoloji saptanmamıştır[191].

5.1.9. Spondiloepi(meta)fizer displaziler

CODAS sendromu: Aile 20 ve 21'de *LONP1* geninde homozigot c.2014C>T mutasyonu saptanarak CODAS sendromu tanısı konulmuştur. CODAS sendromu serebral, oküler, dental, aurikular ve iskelet anomalileri ile karakterize 1991 yılında tanımlanan bir sendromdur[192]. Hastalıkla ilişkili gen ise 2015 yılında keşfedilmiştir ve şu ana dek toplam 12 hasta bildirilmiştir[193-195]. Hastalığa serebellar hipoplazi ve zihinsel yetersizlik eşlik edebilmektedir. Bildirilen hastalarda birbiriyle örtüşen ancak farklı şiddette klinik bulgular saptanması nedeni ile CODAS sendromu bir spektrum olarak değerlendirilmiştir[195]. Olgularımızda sendrom ile uyumlu olarak konjenital katarakt, X bain deformitesi, ciddi koksa vara ve epifizer düzensizlik mevcuttur. 10 olgunun değerlendirildiği çalışmada 7 olguda gelişim geriliği saptanmış, ancak hastalarımızla aynı mutasyonu taşıyan olguda, olgularımız ile benzer şekilde zihinsel gerilik saptanmamıştır[195].

Smith-McCort displazisi: Aile 22'de boy kısalığı, toraks kısalığı, X bain deformitesi, artmış lordoz, vertebralarda yassılaşma, çift hörgüç görünümü, epifizer düzensizlik olan olguda *RAB33B* geninde homozigot c.253C>T mutasyonu saptanıştır. *RAB33B* genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan Smith-McCort displazisi toraks kısalığı ile birlikte boy kısalığı, fıçı göğüs, tipik grafi bulguları (platispondili, vertebralarda çift hörgüç görünümü, metafizer düzensizlikler, lateral olarak yerleşmiş kapitis femoris epifizleri, küçük pelvis, iliak kemiklerde dantel görünümü) ile karakterize bir iskelet displazisidir. Dyggve-Melchior-Clausen sendromu ile alleliktir ve bu sendromdan mental

retardasyonun olmamasıyla ayrılır. *RAB33B* küçük GTP-bağlayıcı aileye mensup RAB33B proteinini kodlamaktadır. Şu ana kadar literatürde *RAB33B* mutasyonu bildirilen 5 aileden toplam 8 olgu bulunmaktadır. Olgumuzda mental retardasyonun eşlik etmemesi, klinik ve radyolojik bulguların uyumlu olması nedeni ile Smith-McCort displazisi tanısı konulmuştur.

RPL13 tipi: *RPL13* gen mutasyonlarının iskelet displazisne neden olduğu 2019 yılında ciddi boy kısalığı, platispondili, ciddi genu valgum, epifizer ve metafizer displazi olan 4 olguda tanımlanmıştır[196]. *RPL13*'nin büyüme plağında kondrosit ve osteoblastlarda mRNA translasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Literatürde bildirilen hastalara benzer olarak olgumuzda boy kısalığı, O bain deformitesi, epifiz ve metafiz tutulumu saptanmıştır. Ayrıca hastamızda daha önce tanımlanmayan düşük kemik dansitesi saptanmıştır.

RSPRY1 tipi: *RSPRY1* ilişkili SEMD 2015 yılında 5 hastada tanımlanmıştır ve diğer 5 hasta ülkemizden olmak üzere toplam 10 hasta bildirilmiştir[129, 197]. Diğer SEMD farklı olarak zihinsel yetersizliğin eşlik etmesi tanıda önemli bir ipucudur. Dismorfik bulgular (hipertelorizm, brakisefali, epikantus, frontal bossing, basık butrun kökü, malar hipoplazi, proptozis) mikrosefali, kraniosinositoz sendromun diğer bulgularıdır. Radyolojik olrak kifoskolyoz, platispondili, metafizer ve epifizer düzensizlik, brakidaktili, konik epifiz görülür. Aile 24'deki hastamızda *RSPRY1* geninde c.377delT homozigot mutasyonu saptanmıştır Olguda literatür ile uyumlu olarak zihinsel yetersizlik, brakidaktili, platispondili, epifizer ve metafizer displazi bulunmaktadır ancak literatürdeki 8 olguda bildirilen kraniosinositoz hastamızda saptanmamıştır.

SIK3 tipi: Aile 25'de kalça dislokasyonu, dirsek kısıtlılığı, çekiç topuk, X bain deformitesi olan olguda *SIK3* geninde homozigot c.1225C>G mutasyonu saptanmıştır. *SIK3* genindeki biallelik mutasyonların Jansen tip displaziye benzer bir iskelet displazisine neden olduğu bildirilmiş ve *SIK3* geninde homozigot mutasyonu olan aynı aileden iki kardeşte metafizer genişleme, uzun kemik uçlarında yenik görünüm, metakarplarda fragmantasyon, gelişim geriliği, immune yetersizlik tanımlanmıştır[198]. Hayvan çalışmalarında *SIK3* mutant farelerin %90'nının yaşamadığı, yaşayanlarda ise kıkırdak gelişimindeki problemler sonucu ciddi cücelik görüldüğü bildirilmiştir[199]. Literatürde iki hasta dışında bildirilen olgu bulunmamaktadır. *SIK3* geni kıkırdak metabolizmasında görev aldığı ve hastamızda ciddi epifiz ve metafiz tutulumu olması nedeni ile SIK3 genindeki mutasyonun kliniği açıkladığı düşünülmüştür.

TRAPPC2 tipi: Aile 26'da etkilenmiş iki kardeş ve teyzelerinin erkek çocuklarında gövde kısalığı ile birlikte boy kısalığı ve vertebranın etkilenmesi X'e bağlı kalıtılan klinik olarak SED tarda düşündürmüştür. TED analizinde kardeşlerde *TRAPPC2* geninde hemizigot mutasyon saptanarak tanı kesinleştirilmiştir. *TRAPPC2* geni intrasellüler vezikül trafiğinde görevlidir. *TRAPPC2* genindeki bozukluklar yük taşıyan eklemleri ve omurgayı etkileyen progresif osteoartropati ile karakterize SED tardadan sorumludur.

Steel sendromu: Aile 27'de boy kısalığı, tekrarlayan eklem dislokasyonları, kalça ve diz dislokasyonu olan olguda *COL27A1* geninde homozigot c.5341_5342insCAGCCAAG mutasyonu saptanmıştır. Steel sendromu *COL27A1* genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan dismorfik yüz bulguları, boy kısalığı, karpal kemiklerde füzyon, tekrarlayan eklem dislokasyonları ile karakterize bir sendromdur[200]. Şu ana dek toplam 26 hasta bildirilmiştir. Hastamızda saptanan tedaviye dirençli eklem dislokasyonları, boy kısalığı ve kifoskolyoz sendrom ile ilişkili bildirilmiştir ancak hastamızda bulunan seyrek saç yapısı, geç kapanan ön fontanel sendrom ile ilişkili henüz tanımlanmamıştır. Ayrıca hastamızda bulunan işitme kaybı sadece bir olguda bildirilmiştir[200].

5.1.10. Akromelik displaziler

Weill-Marchasani sendromu: Aile 28'de boy kısalığı, brakidaktili, opere glokom ve lens subluksasyonu olan olguda klinik olarak Weill-Marchesani sendromu düşünülmüş ve TED analizinde *ADAMTS10* geninde homozigot c.1191-1G>T varyantının saptanması ile tanı kesinleştirilmiştir. Weill-Marchesani sendromu lens anomalileri, orantılı boy kısalığı, brakidaktili ve eklem kısıtlılığı ile karakterize bir bağ doku bozukluğudur. Göz bulguları ve brakidaktili sendromu düşündüren önemli bulgulardır.

Peters plus sendromu: Aile 29'da subkapsuler katarakt, brakidaktili, dismorfik yüz görünümü olan olgunun TED analizinde *B3GLCT* geninde homozigot c.1274G>A mutasyonu saptanmıştır. *B3GLCT* genindeki biallelik mutasyonlar göz ön çember anomalileri, ekstremite kısalığı, gelişimsel gerilik ile karakterizedir. Tipik göz bulgusu Peters anomalisidir. Sendroma kalp, santral sinir sistemi, genitoüriner anomaliler eşlik edebilir. Olgumuzda konjenital katarakt mevcuttur ancak sendroma özgü göz bulgusu olan Peters anomalisi bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde tanımlanan zihinsel gerilik, sinir sistemi anomalisi de olguda saptanmamıştır.

5.1.11. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler

KIF22: Aile 30'da kaba yüz görünümü, postnatal başlangıçlı ciddi boy kısalığı, pes planus olan olguda TED analizinde de novo *KIF22* c.443C>T mutasyonu saptandı. *KIF22*

ilişkili SEMD boy kısalığı, eklem laksitesi, dislokasyon, ilerleyici epifizer tutulum ile karakterizedir. *KIF22* mutasyonu olan bir çalışmada boy kısalığının yaş ile belirginleştiği, diz dislokayonu ve genu valgumun 3.5 yaştan sonra görüldüğü bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ciddi epifizer tutulum, metakarp ve falankslarda slender görünüm, orta yüz hipoplazisi bu sendrom ile uyumludur[201].

SLC10A7: Aile 31'deki boy kısalığı, ciddi skolyoz, diş anomalisi, kamptodaktili nedeni ile başvuran olguda *SLC10A7* geninde homozigot c.520_530del mutasyonu saptandı. Bu gendeki biallelik mutasyonların neden olduğu amelogenesis ve iskelet displazisi fenotipi 2018 yılında 6 ailede tanımlanmıştır. Diş bulguları, eklem dislokasyonları, boy kısalığı, skolyzoz, ileri kemik yaşı hastalığın tipik bulgularıdır[141]. Hastamızda bu bulgulara ek olarak hafif zihinsel yetersizlik ve osteoporozda eşlik etmektedir.

5.1.12. Kondrodisplazi punktata grubu

LBR geni: Boy kısalığı ve ekstremite kısalığı, uzun kemiklerde eğrilik yakınması olan aile 32'deki olguda *LBR* geninde homozigot c.1534C>T mutasyonu saptanmıştır. Bu gendeki biallelik mutasyonlar prenatallethal olan bir iskelet displazisi olan Greenberg displazisine neden olmaktadır. Ayrıca *LBR* genindeki biallelik varyantlar anadisplazi benzeri SEMD gibi daha hafif fenotipler tanımlanmıştır[202]. Hastamız *LBR* gen mutasyonlarının neden olduğu hafif tip iskelet displazisi olarak değerlendirilmiştir.

5.1.13. Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar

Disosteoskleroz: Aile 33'de geniş ön fontanel ve kırık öyküsü olan, grafilerinde osteoskleroz saptanan olguda *SLC29A3* geninde homozigot mutasyon saptandı. Bu genin disosteoskleroza yol açması 2012 yılında hastamızla benzer boy kısalığı (-2SD ve -2.8SD), kemiklerde kırık, kortikal kalınlaşma, diafizer genişleme, sklerozis, platispondili, kostalarda genişleme bulguları olan 2 hastada bildirilmiştir[203]. Bu güne dek literatürde 3'ü Türk toplam 4 olgu bildirilmiştir. Kemik grafilerinde osteoskleroz ve boy kısalığı olan hastamızın bulguları Disosteoskleroz ile uyumlu bulunmuştur.

Osteoskleroz ile birlikte Trikitiodistrofi: Aile 34'de saçlarda koparak dökülme, gelişim geriliği, ciltte iktiyozis saptanan olgunun TED analizinde *ERCC2* geninde birleşik heterozigot c.494_495insT ve c.2088G>T mutasyonu saptanmıştır. *ERCC2* genindeki biallelik mutasyonlar tirikotiodistrofiye yol açmaktadır. Trikitiodistrofi (TTD), nadir görülen multisistemik tutulumla seyreden, boy kısalığı, mental retardasyon, fotosensitivite, iktiyozis, tırnal distrofisi, katarak ve immunyetmezlik ile karakterize nükleotid ekzisyon tamirindeki bozukluktan kaynaklanan bir hastalıktır. Bu klasik

özelliklere ek olarak kemik grafilerinde progresif santral osteoskleroz görülebilmektedir. Hastamızla literatür ile uyumlu olarak cilt ve saç bulguları, büyüme gelişme geriliği ve kraniyal görüntülemede hipomyelinizasyon ve radyolojik incelemelerde osteosklerozis saptanmıştır.

Osteopetrozis: Osteopetrozis tanısı ile çalışmaya alınan aile 35'de *CLCN7* geninde klinik ile uyumlu, bilinen heterozigot mutasyon saptanmıştır. Segregasyon analizinde mutasyonun asemptomatik babadan aktarıldığı gösterilmiştir. *CLCN7* geni otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılan osteopetrozis ile ilişkilidir. Otozomal dominat kalıtılan *CLCN7* ilişkili 94 olgunun değerlendirildiği çalışmada 32 olgunun mutasyon taşımasına rağmen asemptomatik olduğu belirlenmiş ve hastalığın penetransı %66 olarak hesaplanmıştır[184]. Klinik olarak tanı konulan hastalığın özelliklerinin bilinmesi, tüm ekzom dizileme verilerinin analizinde büyük önem taşımaktadır. Hastalığın penetransı ve ekspresivite değişkenliği analiz sırasında ve genetik danışmada mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

5.1.14. İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları

Mukolipidozis tip 3: Aile 36'da eklem kısıtlılığı nedeni ile başvuran ve radyolojik incelemelerde vertebralarda düzensizlik, epifizer düzensizlik saptanan iki kardeşte *GNPTG* geninde mutasyon saptanarak mukolipidozis tip 3 (ML3) tanısı konulmuştur. Mukolipidoz tip 3 çocukluk döneminde eklemlerde kısıtlılık, hafif kaba yüz görünümü ile belirti veren bir lizozomsl depo hastalığıdır. ML3 olgularının takip bulgularını inceleyen bir çalışmada başlıca bulgular 18-5 yaş arasıdan farkedilen ayda başlayan parmaklarda kısıtlılık ve 6 yaş sonrasıdan diz ağrısı ve yürüme problemleridir[204]. Sendroma görme problemleri, kalp kapak hastalıkları eşlik edebilir. Olgularımızın klinik ve radyolojik özellikleri sendrom ile uyumludur.

5.1.15. Osteolizis grubu

Aİle 37' de dizlerde şişlik, diz ekleminde fragmantasyon olan her iki kardeşte *NTRK1* geninde homozigot c.943T>A mutasyonu saptanmıştır. *NTRK1* geni çocukluk döneminde ağrı duyusu kaybı ve terlememe bulguları ile karşımıza çıkan HSAN tip 4 (Herediter sensoriotonomik nöropati tip 4) sendromuna neden olmaktadır. 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada bilinen ağrı duyusu kaybı ve terlemesi olmayan, erişkin dönemde dizlerde şişlik ve eklem destruksiyonu yakınması (Charchot eklemi) olan bir hastada *NTRK1* geninde biallelik mutasyon bildirilmiştir[205]. Literatürde bildirilen hasta ile benzer olarak sendromun tipik bulgularını göstermeksizin eklemlerde şişlik ve kemik

fragmantasyonunun görülmesi NTRK1 ilişkili fenotipin genişlemesine katkıda bulunmaktadır.

5.1.16. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları

Sotos sendromu: Aile 38'deki olguda aşırı büyüme, üçgen yüz görünümü, zihinsel gerilk saptanmış, klinik bulgular Sotos sendromu ile uyumlu bulunmuş ve analizde *NSD1* geninde de novo c.2148del mutasyonu saptanmıştır.

Rahman sendromu: Aile 39'da kaba yüz görünümü, zihinsel gerilik, aşırı büyüme nedeni ile tetkik edilen olgunun analizinde *HIST1H1E* geninde de novo heterozigot c.437dup mutasyonu saptandı. Rahman sendromu ilk kez 2017 yılında epigenetik düzenlenmelerde rol oynayan *HIST1H1E* genindeki mutasyonlar sonucu aşırı büyüme ve zihinsel yetersizliğin olduğu beş olguda bildirilmiştir[206]. Hastalarda olgumuza benzer dismorfik yüz bulguları (dolgun yanaklar, yüksek saç çizgisi, telekantus) ve kamptodaktili tanımlanmıştır. Olgumuzda bunlara ek olarak daha önce tanımlanmamış kraniyal grafide lokalize dansite artışı mevcuttur ve tomografi ile bu lezyonun koroid pleksus kalsifikasyonuna ait olduğu gösterilmiştir.

TMEM94 tipi: Aile 40'da aşırı büyüme, dismorfik yüz bulguları (hipertelorizm, geniş burun kökü, düşük kulak, belirgin kulak memesi) olan olguda *TMEM94* geninde homozigot c.3998+5 mutasyonu saptanmıştır. Bu gen ilk kez 2018 yılında gelişim geriliği, dismorfik bulgular, kalp anomalisi ve aşırı büyümesi olan olgularda tanımlanmıştır[207]. Olgumuzda da benzer yüz bulguları, aşırı büyüme, gelişim geriliği ve kalp anomalisi mevcut olup klinik olarak bu sendrom ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.17. Genetik inflammatuar /romatoid benzeri artropatiler

Aile 41'de el eklemlerinde ve büyük eklemlerinde şişlik olan iki kardeşte *PRG4* geninde homozigot c.1192delC mutasyonu saptanmıştır. *PRG4* gen mutasyonları konjenital veya erken başlangıçlı kamptodaktili, çocukluk çağında başlayan enflamatuar olmayan artropati ile karakterize Kamptodaktili-artropati-koksa vara-perikardit sendromu (CACP) sendromuna neden olurlar. Olgulardaki bilek ve diğer eklemlerde kısıtlılık ve şişlik olması, olgu 1'in öyküsünde perikardit olması moleküler testlerde saptanan *PRG4* mutasyonu ile ilişkili CCAP sendromunu desteklemektedir[208].

5.1.18. Vertebra ve kosta tutulumunun olduğu dizostozlar

Aile 42'de ciddi skolyoz, kamptodaktili ile yakınması olan olguda *CRLF1* geninde homozigot c.713del mutasyonu saptanmıştır. *CRLF1* genindeki biallelik mutasyonlar, yenidoğan döneminde beslenme problemleri, kasılmalar ile karakterize, paradoksal

olarak soğukta terlemenin olduğu Cold induced sweating sendromuna neden olmaktadır. Yenidoğan döneminden itibaran ellerde kontraktürler ve 10 yaştan sonra başlayan kifoskolyoz tipiktirr[209]. Ciddi skolyoz ve kamptodaktili yakınması ile başvuran olgumuzun klinik bulguları sendrom ile uyumludur ancak sendromun tipik bulguları (yenidoğan dönemince beslenme problemleri, soğukta terleme) hastamızda bulunmamaktadır

5.1.19. Brakidaktili grubu

Aile 42'deki brakidaktili yakınması ile başvuran olguda *GNAS* geninde heterozigot de novo c.2458T>A varyantı, aile 43'de ise etkilenmiş babadan kalıtılmış *PTHLH* c.178del C varyantı saptanmıştır. İzole brakidaktili yakınması olan olgunun bulguları saptanan gen ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.20. Polidaktili, sindaktili grubu

Aile 45'deki olguda hastanın kliniği ile uyumlu olarak *FLBN1* geninde heterozigot varyant saptanmıştır. Aile 46'da ise mikrosefali, mikrooftalmi, ciltte atrofisi olan olguda klinik ile uyumlu *PORCN* geninde heterozigot do novo mutasyon saptanmıştır. Hastalarımızın klinik bulguları saptanan genler ile uyumlu bulunmuştur.

TED, iskelet displazileri gibi klinik ve genetik olarak heterojen nadir sendromlarda çok büyük katkı sağlamaktadır. Çalışma grubumuzda saptanan sendromlar çok nadir görülen, tüm dünyada toplam etkilenmiş hasta sayısının çok az olduğu çok nadir sendromlardır. Bu sendromlara TED sayesinde tanı konabilmesi, aileye genetik danışma verilmesi, hastalığın klinik bulgularının tanınması ve bu yolakta yer alan yeni sendromların keşfedilmesi için çok önemlidir.

5.2. Moleküler tanısı bilinmeyen grupta aday genlerin incelenmesi

Çalışmamızda klinik ile uyumlu bilinen genlerde mutasyon saptanamayan olguların verileri aday olabilecek yeni genler açısından detaylı olarak incelendi. 7 ailemizde kliniğe neden olabilecek aday genler belirlendi.

Aile 47: Olguda G*AD1* geninde homozigot dur kodona yol açan c.1591 C>T (p.R531*) mutasyonu saptandı. *GAD1* geni, glutamik asidin temel inhibitör nörotranmiter olan gama aminobutirik aside dönüştürülmesinde görevli GAD67 proteinini kodlamaktadır[210]. Model organizma çalışmalarında *Gad1*$^{-/-}$ fareler doğumda kaybedilmiş ve yarık damak, omfolosel izlendiği bildirilmiştir[211, 212]. Zebrafish çalışmalarında da *gad1* geninin inaktive

edilmesinin kraniyofasyal anomalilere ve nöbete neden olduğu gösterilmiştir[213]. İnsanda *GAD1* geninin şizofreniye yatkınlık yarattığı ve otozamal resesif spastik palsi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[214-216]. Literatür bilgileri doğrultusunda model organizmalarda hastamıza benzer fenotipik özelliklerin (yarık damak, kraniofasyal anomaliler, epilepsi) gözlenmesi, saptanan mutasyonun dur kodonuna neden olması *GAD1* genini hastadaki fenotipi açıklamak için güçlü bir aday gen konumuna getirmiştir. Genematcher aracılığı ile *GAD1* genindeki biallelik mutasyonların benzer fenotipik özelliklere yol açtığını bildiren araştırmacılarla bağlantıya geçilmiş ve *GAD1* geninin neden olduğu yeni bir sendrom tanımlanmıştır[217]

Aile 48: Aile 48'de eklemlerde kısıtlılık, karpal kemiklerde sıkışıklık, vertebrada düzensizlik saptanan **o**lguda *ADAMTS1* geninde homozigot dur kodonuna neden olan c.1526T>A (p.L509*) mutasyonu saptandı. ADAMTS1 proteini, ekstrasellüler matrikste yer alan bir proteazdır, matriks bileşenleri ile trombospondin tip 1 motifleri aracılığı ile etkileşir ve agrekan proteinin kırpılmasında görevlidir. Çalışmalarda sıçanlarda tek doz parathormon enjeksiyonu sonrası osteoblastlarda Adamts1 ekspresyonunun arttığı, ve Adamts1'in kemik oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir[218, 219]. Model organizma çalışmalarında Adamts1 mutant farelerin daha küçük boyutta olmasının iskelet sistemi tutulumu sonucu olabileceği belirtilmiştir[220, 221]. ADAMTS protein ailesinin çok sayıda iskelet displazisi sendromu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. *ADAMTS2* mutasyonları Ehler Danloıs sendromu dermatosparaksis tipe, *ADAMTS10* ve *ADAMTS14* mutasyonları Weill-Marchesani sendromuna, *ADAMTSL2* mutasyonları Geleofizik displazisye neden olmaktadır[222]. ADAMTS genlerinin kalça osteoartriti ile ilişkisini inceleyen ülkemizden yapılan bir çalışmada, ADAMTS1 ekspresyonunun kalça artritli hastaların kıkırdak dokusunda anlamlı olarak azaldığını göstermişterdir[223]. *ADAMTS1* geninin iskelet metabolizmasında görev alması, saptanan mutasyonun dur kodona neden olması nedeni ile *ADAMTS1* geni aday gen olarak belirlenmiştir.

Aile 49: Boy kısalığı, radyolojik incelemelerde ciddi osteoporoz ve spondilometafizer tutulum ola**n** her iki olguda *PHLDB1* geninde homozigot çerçeve kaymasına neden olan c.2683_2686del (p.H895fs) mutasyonu saptanmıştır. Literatürde *PHLDB1* geni tarafından kodlanan PHLDB1 proteinin fonksiyonu ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur ve yapılan çalışmaların büyük bir kısmı *PHLDB1* gen polimorfizmlerinin beyin tümörleri ile ilişkisi ile ilgilidir[224, 225]. String veritabanında PHLDB1 proteinin LEPREL2 proteini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *LEPREL2* (diğer adı ile P3H3) geni kollajen sentezi ve katlanmasında görevlidir. Hayvan modellemeleri araştırıldığında ise *PHLDB1* mutant

farelerde vücut kütlesinde azalma, kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (https://www.mousephenotype.org/data/genes/MGI:2143230). Olgularımızda kırık öyküsü ve ciddi osteoporoz bulunması *PHLDB1* geninin iskelet displazisine neden olabilecek yeni bir gen olabileceğini düşündürmektedir.

Aile 50: Olguda *CKAP2* geninde homozigot c.1234G>A (p.E412K) mutasyonu saptandı. *CKAP2* geni *KIF22* geni ile benzer şekil hücre bölünmesinde ve mikrotubul stabilizasyonunda görevlidir. String ve Genemania veritabanlarına *KIF22* ile etkileşimi gösterilmiştir. *CKAP2L* genindeki biallelik varyantlar ise 2014 yılında tanımlanan iskelet tutulumunda görüldüğü Filippi sendromuna neden olmaktadır[226]. Tekrarlayan dislokasyon, eklemlerde kısıtlılık yakınması olan hastanın klinik bulguları KIF22 ilişkili leptodaktilik tip SEMD tanısı ile uyumlu bulunmuştur. *CKAP2* ile *KIF22*'nin etkileşim içinde olması ve benzer fonksiyonlarının olması nedeni ile *CKAP2* geni eklem dislokasyonları ile seyreden iskelet displazilerine yol açabilecek yeni bir aday gen olarak belirlenmiştir.

Aile 51: El ve ayak deformiteleri, epifiz ve metafiz düzensizliği olan olguda *MBOAT1* geninde heterozigot c.946 G>T (p.G316*) dur kodonuna neden olan mutasyon saptandı. *MBOAT1* geni membran bağımlı O açiltransferaz ailesi üyesidir ve kodladığı enzim oleoil CoA gibi organik bileşiklerin membranlardaki hedef proteinlere transferinde rol alır. 2007 yılında brakidaktili, sindaktili, boy kısalığı olan bir hastada kırılma noktası *MBOAT1* geninden geçen de novo 46,XY,t(4;6)(q12;p23) translokasyonu bildirilmiştir[227]. 2015 yılında ise Savarirayan tipi mezomelik displazi tanısı alan olguda 6q22 bölgesinde *MBOAT1* genini içeren 2Mb büyüklüğünde bir delesyon tanımlamışlardır[228]. Literatürdeki olgulara benzer şekilde olgumuzda da mezomelik kısalık, ciddi brakidaktili olması *MBOAT1* geninin aday gen olarak belirlenmesine neden olmuştur.

Aile 52: Olguda *FBN3* geninde heterozigot c.1661_1663del ve c.656dupG mutasyonları saptanmıştır. *FBN3* geni ekstrasellüler matrikste yer alan fibrilin ailesine üye proteini kodlamaktadır. *FBN3* geni ile ilişkili herhangi bir hastalık tanımlanmamıştır ancak *FBN2* genindeki heterozigot mutasyonlar Beals sendromuna neden olmaktadır. Beals sendromu eklemlerde kontraktürler, araknodaktili ve kamptodaktili ile karakterizedir. Olguda klinik bulgular ilk değerlendirmede Beals senndromu ile uyumlu bulunmuş ancak *FBN2* geninde mutasyon saptanmamıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada *FBN3* genindeki biallelik mutasyonların eklem kontraktürleri ile seyreden yeni bir sendroma neden olabileceği belirtilmiş ancak fonksiyonel çalışmalar olmadığı, yeni olgu bildirilmediği

için bu birliktelik kesinleştirilmemiştir[229]. Olgumuzda benzer fenotipik bulguların olması *FBN3* genindeki biallelik mutasyonların eklem kontraktürleri ile seyreden yeni bir sendroma yol açtığını desteklemektedir.

Aile 53: Ciddi boy kısalığı ve uzun kemiklerde kısalık yakınması ile olan olgumuzda *PRKG2* geninde homozigot c.1635-1G>C varyantı saptanmıştır. Hayvan modellerrinde *PRKG2* geninin *SOX9* ile birlikte kıkırdak farklılaşmasında rol aldığı ve mutant hayvanlarda cücelik görüldüğü bildirilmiştir. Olgu ile benzer bir fenotipin hayvanda tanımlanmış olması nedeni ile *PRKG2* geni aday gen olarak belirlenmiştir.

5.3. TED ile moleküler tanı konulamayan olgular

TED her ne kadar nadir genetik hastalıkların moleküler temellerinin keşfedilmesinde çok önemli rol oynasa da, TED ile tüm hastaların neredeyse %70'inde moleküler neden aydınlatılamamaktadır. Her yıl yaklaşık 250 hastalık ilişkili yeni gen ve 10.000 hastalık ilişkili varyant saptanmaktadır[230]. Bu nedenle TED ekzom verilerinin 1-3 yılda bir tekrar incelenmesi, daha önce tanı konulamayan olguların %10'unda moleküler tanı konulmasını sağlamaktadır[158]. TED analizine hastayı takip eden klinik genetik uzmanı dahil edildiğinde ise bu başarı oranının %15.5 arttığı, klinik veriler ile ekzom verilerini değerlendirmenin gen hastalık ilişkisini kurma başarısını arttırdığı ve daha ileri genetik testler yapılmasını engellediği bildirilmiştir[231]. Ayrıca TED analizinde klinik takibi yapan ekibin yer almasının diğer bir önemi de klinik bulguların detaylı analizi sayesinde hastanın kliniği ile uyumsuz olan yanlış bir moleküler tanı konulması ihtimalinin de azalmasıdır.

Çalışmamızda 15 ailede hastalığın sebebini açıklayacak genetik bir sebep veya aday gen belirlenememiştir. Akraba evliliği sıklığı tüm grupta %63 olarak hesaplanmış iken tanı konulamayan grupta bu oran %45 olarak bulunmuştur. Bu grupta tanı konulamamasının nedeni heterozigot varyantların analizinde klinik açıdan önemli varyantların tespit edilememesi veya Mendel dışı kalıtımın etkisi olabilir. Moleküler olarak kesin tanısı konulamayan olgularımızda aile 54'deki olguda bilinen bir iskelet displazisi sendromu ile ilişkilendirilmiş WISP3 geninde homozigot çerçeve kayması mutasyonu, aile 64'de COL9A3 geninde heterozigot nonsense mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonlar Sanger dizileme yöntemi ile doğrulanmıştır. Bu olgularda aile ağacı, hastaların klinik ve radyolojik özellikleri dikkatle değerlendirilmiş ve bu varyantların hastadaki klinik bulguları açıklamadığına karar verilmiştir. Klinik ile uyumlu olabilecek varyantlardan

segregasyon analizleri sonucu aile 55'de LRP4 genindeki varyantın asemptomatik babadan, aile 60'daki COL11A1 geninde varyantın ise asemptomatik anneden kalıtıldığı gösterilmiş ve anlamlı kabul edilmemiştir. Bunların yanı sıra aile 59'da saptanan COL2A1 genindeki homozigot varyantın, literatürde COL2A1 genindeki biallelik mutasyonların iskelet displazisi kliniğine neden olabileceği bildirildiği için hastanın klinik bulguları ve segregasyon analizleri ile tekrar değerlendirilmesi gerektiği, aile 57'de saptanan heterozigot RPL13 varyantının öngörülen kalıtım kalıbına uymasa da anlamlı olabileceği için tekrar değerlendirmesi planlanmıştır[196, 232].

Ekzom dizileme ile kromozomal yeniden düzenlenmeler, mozaisim, tekrar dizi artışları, promoter, enhancer, derin intronik bölge varyantları tespit edilememektedir. Tüm genom dizileme ile bu bölgelerin analizi mümkündür ancak tüm genom dizilemenin de tüm ekzom dizilemeye göre yaklaşık %10'luk bir başarı artışı sağladığı tahmin edilmektedir[230]. Klinik olarak tanınan sendromlarda transkriptom analizi ile gen düzenlenmesi veya kırpılması etkileyen varyantların tespiti mümkündür ve tanı koyma başarısı kliniği kesinleştirilmiş sendromlarda %10-35 arttırabilmektedir[230]. Benzer şekilde metilasyona özgü genetik testler ile imprinting hastalıklarının kesin tanısı konulabilmektedir.

Hastalık ile ilişkili varyant kodlanmayan bölgede ise, kodlanan bölgede ancak somatik mozaisizm mevcut ise, yapısal bir varyant ise veya hastalık digenik kalıtım gösteriyor ise TED analizinde hastalığın nedeni tespit edilemez. Bunların yanı sıra klinik bulguların kesin bir klinik sendroma işaret etmediği hastalarda altta yatan sebep hastalık ile ilişkisi bilinmeyen bir gen mutasyonundan kaynaklanabilir. Tüm ekzom dizileme testi negative sonuçlanan hastalarda fenotip çok detaylı tanımlanmalı, literatür taranarak fenotipe neden olabilecek sendromlar araştırılmalı, tüm ekzom dizileme verisi bu bilgiler doğrultusunda incelenmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada klinik ve/veya genetik heterojenitesi olan iskelet displazisi sendromlarında tüm ekzom dizileme (TED) yöntemi ile sorumlu genlerin araştırılması, bilinen genlerde mutasyon saptanan hastalarda fenotipik bulguların genişletilmesi, fenotipi açıklayacak mutasyon bulunamayan hastalarda ise yeni aday genlerin belirlenmesi amaçlandı.
2. Çalışmamıza 68 aileden 87 hasta dahil edildi. Bu hastaların 52'i erkek ve 35'i kız idi. Akraba evliliği 68 ailenin 43'ünde (%63) bulunmaktaydı.
3. Tüm ekzom dizileme yöntemi ile 46 ailede (%67) klinik tanı kesinleştirildi
4. Toplam 37 farklı gende 32'si yeni, 16'sı daha önce tanımlanmış toplam 48 varyant (23 missense, 3 nonsense, 6 kırpılma bölgesi, 2 intronik, 14 küçük delesyon/insesiyon) hastalıkla ilişkilendirildi.
5. Çalışmamızda TED sayesinde çok nadir iskelet displazi sendromlarının tanısı konulmuş ve sendromlar ile ilişkili yeni fenotipik bulgular tanımlanmıştır.
6. Bilinen genlerde mutasyon saptanamayan 7 ailede yedi aday gen belirlenmiştir. Aday olarak belirlenen genlerden biri tez çalışmaları sırasında diğer araştırmacılar ile işbirliği sağlanarak hastalıktan sorumlu gen olarak yayınlanmıştır.
7. 15 ailede ise hastalığın moleküler nedenini açıklayacak bir sebep bulunamamıştır.
8. Dünyada iskelet displazilerinde yeni nesil dizilemenin tanı başarısını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız, nadir iskelet displazilerinin tanısında TED'nin başarısını gösterdiği için büyük önem taşımaktadır.
9. Çalışmamızda TED'nin tanı koyma başarısı literatürden daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni kliniğimizin iskelet displazileri için referans merkezi olması, çalışmaya alınan hastaların büyük titizlik ile seçilmesi, hastalarda klinik ve radyolojik bulguların çok detaylı tanımlanması ve verilerin bu doğrultuda incelenmesidir.
10. TED analizinde klinik takibi yapan ekibin yer almasının tanı koyma başarısını arttırmakta ve klinik bulgular ile uyumsuz tanı konulmasının önüne geçmektedir

11. TED dizileme ile moleküler neden saptanamayan olgularda sebep ilişkili genin henüz keşfedilmemesi, kromozomal yeniden düzenlenmeler, mozaisim, tekrar dizi artışları, promoter, enhancer, derin intronik bölge varyantları veya oligogenik kalıtım olabilir.
12. TED ile tanı konulamayan olgularda fenotip çok detaylı tanımlanmalı, literatür taranarak fenotipe neden olabilecek sendromlar araştırılmalı, tüm ekzom dizileme verisi belirli aralıklarla bu bilgiler ışığında değerlendirilmeli, gerekli olan durumlarda ise MLPA, a-CGH, tüm genom dizileme, metilasyon testleri gibi farklı genetik testler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Orioli I, Castilla E, Barbosa-Neto J. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of medical genetics*. 1986;23(4):328-332.
2. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *European journal of radiology*. 2001;40(3):161-167.
3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Savarirayan R. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019;179(12):2393-2419.
4. Hartmann C, Yang Y. Molecular and cellular regulation of intramembranous and endochondral bone formation during embryogenesis. *Principles of Bone Biology*. Elsevier; 2020:5-44.
5. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
6. Robey PG, Riminucci M. Skeletal stem cells: Tissue-specific stem/progenitor cells of cartilage, bone, stroma, and marrow adipocytes. *Principles of Bone Biology*. Elsevier; 2020:45-71.
7. Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annual review of cell and developmental biology*. 2000;16(1):191-220.
8. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73(3):447-474.
9. Hubaud A, Pourquié O. Signalling dynamics in vertebrate segmentation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(11):709-721.
10. Sasaki N, Kiso M, Kitagawa M, Saga Y. The repression of Notch signaling occurs via the destabilization of mastermind-like 1 by Mesp2 and is essential for somitogenesis. *Development*. 2011;138(1):55-64.
11. Herbrand H, Pabst O, Hill R, Arnold H-H. Transcription factors Nkx3. 1 and Nkx3. 2 (Bapx1) play an overlapping role in sclerotomal development of the mouse. *Mechanisms of development*. 2002;117(1-2):217-224.
12. Wellik DM. Hox patterning of the vertebrate axial skeleton. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2007;236(9):2454-2463.
13. Chen JM. Studies on the morphogenesis of the mouse sternum: I. Normal embryonic development. *Journal of anatomy*. 1952;86(Pt 4):373.
14. Petit F, Sears KE, Ahituv N. Limb development: a paradigm of gene regulation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(4):245.
15. Minguillon C, Del Buono J, Logan MP. Tbx5 and Tbx4 are not sufficient to determine limb-specific morphologies but have common roles in initiating limb outgrowth. *Developmental cell*. 2005;8(1):75-84.
16. Logan M, Simon H-G, Tabin C. Differential regulation of T-box and homeobox transcription factors suggests roles in controlling chick limb-type identity. *Development*. 1998;125(15):2825-2835.
17. Barrow JR, Thomas KR, Boussadia-Zahui O, Moore R, Kemler R, Capecchi MR, McMahon AP. Ectodermal Wnt3/β-catenin signaling is required for the establishment

and maintenance of the apical ectodermal ridge. *Genes & development*. 2003;17(3):394-409.
18. Pizette S, Abate-Shen C, Niswander L. BMP controls proximodistal outgrowth, via induction of the apical ectodermal ridge, and dorsoventral patterning in the vertebrate limb. *Development*. 2001;128(22):4463-4474.
19. Zeller R, López-Ríos J, Zuniga A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nature Reviews Genetics*. 2009;10(12):845-858.
20. SPIELMANN M, STRICKER S. 14 Limb Development. *Epstein's Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. 2016:147.
21. te Welscher P, Fernandez-Teran M, Ros MA, Zeller R. Mutual genetic antagonism involving GLI3 and dHAND prepatterns the vertebrate limb bud mesenchyme prior to SHH signaling. *Genes & development*. 2002;16(4):421-426.
22. Chen H, Lun Y, Ovchinnikov D, Kokubo H, Oberg KC, Pepicelli CV, Can L, Lee B, Johnson RL. Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nature genetics*. 1998;19(1):51-55.
23. Loomis CA, Harris E, Michaud J, Wurst W, Hanks M, Joyner AL. The mouse Engrailed-1 gene and ventral limb patterning. *Nature*. 1996;382(6589):360-363.
24. Ahn K, Mishina Y, Hanks MC, Behringer RR, Crenshaw EB. BMPR-IA signaling is required for the formation of the apical ectodermal ridge and dorsal-ventral patterning of the limb. *Development*. 2001;128(22):4449-4461.
25. Mundlos S, Horn D. *Limb Malformations: An Atlas of Genetic Disorders of Limb Development*. Springer; 2014.
26. Hall BK, Miyake T. All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays*. 2000;22(2):138-147.
27. Hill TP, Später D, Taketo MM, Birchmeier W, Hartmann C. Canonical Wnt/β-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Developmental cell*. 2005;8(5):727-738.
28. Lian JB, Stein GS. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(32):2677-2685.
29. Bi W, Deng JM, Zhang Z, Behringer RR, De Crombrugghe B. Sox9 is required for cartilage formation. *Nature genetics*. 1999;22(1):85-89.
30. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/β-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Developmental cell*. 2005;8(5):739-750.
31. Cooper KL, Oh S, Sung Y, Dasari RR, Kirschner MW, Tabin CJ. Multiple phases of chondrocyte enlargement underlie differences in skeletal proportions. *Nature*. 2013;495(7441):375-378.
32. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development*. 2015;142(5):817-831.
33. Wuelling M, Vortkamp A. Transcriptional networks controlling chondrocyte proliferation and differentiation during endochondral ossification. *Pediatric nephrology*. 2010;25(4):625-631.
34. Stout SD, Crowder C. Bone remodeling, histomorphology, and histomorphometry. *Bone histology: An anthropological perspective*. 2012:1-22.

35. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson R, Gao Y-H, Inada M. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *cell*. 1997;89(5):755-764.
36. Florencio-Silva R, Sasso GRdS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed research international*. 2015;2015
37. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of bone and mineral research*. 2011;26(2):229-238.
38. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K. The control of chondrogenesis. *Journal of cellular biochemistry*. 2006;97(1):33-44.
39. Kohn A, Rutkowski TP, Liu Z, Mirando AJ, Zuscik MJ, O'Keefe RJ, Hilton MJ. Notch signaling controls chondrocyte hypertrophy via indirect regulation of Sox9. *Bone research*. 2015;3:15021.
40. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports health*. 2009;1(6):461-468.
41. Lories RJ, Luyten FP. Overview of joint and cartilage biology. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2018:209-225.
42. Geister KA, Camper SA. Advances in skeletal dysplasia genetics. *Annual review of genomics and human genetics*. 2015;16:199-227.
43. Wu M, Chen G, Li Y-P. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone research*. 2016;4:16009.
44. Li T-F, O'Keefe RJ, Chen D. TGF-β signaling in chondrocytes. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2005;10:681.
45. Serra R, Karaplis A, Sohn P. Parathyroid hormone–related peptide (PTHrP)-dependent and-independent effects of transforming growth factor β (TGF-β) on endochondral bone formation. *The Journal of cell biology*. 1999;145(4):783-794.
46. Kinoshita A, Saito T, Tomita H-a, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, Yamada K, Kondo S, Ikegawa S, Nishimura G. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nature genetics*. 2000;26(1):19-20.
47. MURAKAMI S, AKIYAMA H, DE CROMBRUGGHE B. 11| Development of Bone and Cartilage. *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. 2004;(49):133.
48. Serra R, Chang C. TGF-β signaling in human skeletal and patterning disorders. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2003;69(4):333-351.
49. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature genetics*. 2006;38(5):525-527.
50. Kessler E, Takahara K, Biniaminov L, Brusel M, Greenspan DS. Bone morphogenetic protein-1: the type I procollagen C-proteinase. *Science*. 1996;271(5247):360-362.
51. Valencia M, Caparrós-Martin JA, Sirerol-Piquer MS, García-Verdugo JM, Martínez-Glez V, Lapunzina P, Temtamy S, Aglan M, Lund AM, Nikkels PG. Report of a

newly indentified patient with mutations in BMP1 and underlying pathogenetic aspects. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164(5):1143-1150.
52. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-523.
53. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, Fischer B, Yigit G, Janda CY, Becker J. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(4):565-574.
54. Woods C, Stricker S, Seemann P, Stern R, Cox J, Sherridan E, Roberts E, Springell K, Scott S, Karbani G. Mutations in WNT7A cause a range of limb malformations, including Fuhrmann syndrome and Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(2):402-408.
55. Niemann S, Zhao C, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, Weber JL, Müller U. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(3):558-563.
56. Roifman M, Marcelis C, Paton T, Marshall C, Silver R, Lohr J, Yntema H, Venselaar H, Kayserili H, van Bon B. De novo WNT5A-associated autosomal dominant Robinow syndrome suggests specificity of genotype and phenotype. *Clinical genetics*. 2015;87(1):34-41.
57. Topol L, Chen W, Song H, Day TF, Yang Y. Sox9 inhibits Wnt signaling by promoting β-catenin phosphorylation in the nucleus. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(5):3323-3333.
58. Karp SJ, Schipani E, St-Jacques B, Hunzelman J, Kronenberg H, McMahon AP. Indian hedgehog coordinates endochondral bone growth and morphogenesis via parathyroid hormone related-protein-dependent and-independent pathways. *Development*. 2000;127(3):543-548.
59. Mortier G, Kramer P, Giedion A, Beemer F. Acrocapitofemoral dysplasia: an autosomal recessive skeletal dysplasia with cone shaped epiphyses in the hands and hips. *Journal of medical genetics*. 2003;40(3):201-207.
60. Jobert A-S, Zhang P, Couvineau A, Bonaventure J, Roume J, Le Merrer M, Silve C. Absence of functional receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Blomstrand chondrodysplasia. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(1):34-40.
61. Schipani E, Jensen G, Pincus J, Nissenson R, Gardella T, Juppner H. Constitutive activation of the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate signaling pathway by parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptors mutated at the two loci for Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *Molecular endocrinology*. 1997;11(7):851-858.
62. Moirangthem A, Narayanan D, Jacob P, Nishimura G, Mortier G, Girisha K. Report of second case and clinical and molecular characterization of Eiken syndrome. *Clinical genetics*. 2018;94(5):457-460.
63. Su N, Jin M, Chen L. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: learning from mouse models. *Bone research*. 2014;2:14003.
64. Wilkie AO, Patey SJ, Kan Sh, van den Ouweland AM, Hamel BC. FGFs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations. *American journal of medical genetics*. 2002;112(3):266-278.

65. Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, Krakowiak PA, Jorde LB, Whitby FG, Longo N, Viskochil DH, Carey JC, Bamshad MJ. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(5):935-941.
66. Olney RC. C-type natriuretic peptide in growth: a new paradigm. *Growth hormone & IGF research*. 2006;16:6-14.
67. Peake N, Hobbs A, Pingguan-Murphy B, Salter D, Berenbaum F, Chowdhury T. Role of C-type natriuretic peptide signalling in maintaining cartilage and bone function. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(11):1800-1807.
68. Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P, Rhee DK, van Ravenswaaij-Arts C, Pauli RM, Mundlos S, Chitayat D, Shih L-Y, Al-Gazali LI. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(1):27-34.
69. Zanotti S, Canalis E. Notch signaling and the skeleton. *Endocrine reviews*. 2016;37(3):223-253.
70. Mead TJ, Yutzey KE. Notch pathway regulation of chondrocyte differentiation and proliferation during appendicular and axial skeleton development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(34):14420-14425.
71. Shifley ET, Cole SE. The vertebrate segmentation clock and its role in skeletal birth defects. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2007;81(2):121-133.
72. Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, Krumlauf R, Hattersley AT, Ellard S, Turnpenny PD. Mutations in the human delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nature genetics*. 2000;24(4):438-441.
73. Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM, Saga Y, Caubet J-F, Sasaki N, Ellard S, Young E, Ramirez N, Carlo SE. Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jarcho-Levin syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(6):1334-1341.
74. Sparrow D, Chapman G, Wouters M, Whittock N, Ellard S, Fatkin D, Turnpenny P, Kusumi K, Sillence D, Dunwoodie S. Mutation of the LUNATIC FRINGE gene in humans causes spondylocostal dysostosis with a severe vertebral phenotype. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;78(1):28-37.
75. Sparrow DB, Guillén-Navarro E, Fatkin D, Dunwoodie SL. Mutation of Hairy-and-Enhancer-of-Split-7 in humans causes spondylocostal dysostosis. *Human molecular genetics*. 2008;17(23):3761-3766.
76. Mead TJ, Yutzey KE. Notch signaling and the developing skeleton. *Notch Signaling in Embryology and Cancer*. Springer; 2012:114-130.
77. Arnold MA, Kim Y, Czubryt MP, Phan D, McAnally J, Qi X, Shelton JM, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development. *Developmental cell*. 2007;12(3):377-389.
78. Yang L, Lawson KA, Teteak CJ, Zou J, Hacquebord J, Patterson D, Ghatan AC, Mei Q, Zielinska-Kwiatkowska A, Bain SD. ESET histone methyltransferase is essential

to hypertrophic differentiation of growth plate chondrocytes and formation of epiphyseal plates. *Developmental biology*. 2013;380(1):99-110.
79. Grigelioniene G, Suzuki HI, Taylan F, Mirzamohammadi F, Borochowitz ZU, Ayturk UM, Tzur S, Horemuzova E, Lindstrand A, Weis MA. Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia. *Nature medicine*. 2019;25(4):583-590.
80. Wit JM, Camacho-Hübner C. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Cartilage and Bone Development and Its Disorders*. Karger Publishers; 2011:30-41.
81. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical–molecular correlations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1117(1):302-309.
82. Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *American journal of medical genetics*. 2001;106(4):282-293.
83. Kiper PÖŞ, Alanay Y. İskelet displazilerinde genel değerlendirme.
84. Rimoin DL, Lachman R, Unger S. Chondrodysplasias. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. Elsevier; 2013:1-45.
85. Dickson LA, Pihlajaniemi T, Deak S, Pope FM, Nicholls A, Prockop DJ, Myers JC. Nuclease S1 mapping of a homozygous mutation in the carboxyl-propeptide-coding region of the pro alpha 2 (I) collagen gene in a patient with osteogenesis imperfecta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984;81(14):4524-4528.
86. Pihlajaniemi T, Dickson L, Pope F, Korhonen V, Nicholls A, Prockop D, Myers J. Osteogenesis imperfecta: cloning of a pro-alpha 2 (I) collagen gene with a frameshift mutation. *Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(21):12941-12944.
87. Francomano CA, Liberfarb R, Hirose T, Maumenee I, Streeten E, Meyers D, Pyeritz R. The Stickler syndrome: evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen. *Genomics*. 1987;1(4):293-296.
88. Lee B, Vissing H, Ramirez F, Rogers D, Rimoin D. Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia. *Science*. 1989;244(4907):978-980.
89. Francomano CA, De Luna RIO, Hefferon TW, Bellus GA, Turner CE, Taylor E, Meyers DA, Blanton SH, Murray JC, Mclntosh l. Localization of the achondroplasia gene to the distal 2. 5 Mb of human chromosome 4p. *Human molecular genetics*. 1994;3(5):787-792.
90. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet J-M, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994;371(6494):252-254.
91. Brommage R, Ohlsson C. High Fidelity of Mouse Models Mimicking Human Genetic Skeletal Disorders. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:934.
92. LaCroix AJ, Stabley D, Sahraoui R, Adam MP, Mehaffey M, Kernan K, Myers CT, Fagerstrom C, Anadiotis G, Akkari YM. GGC repeat expansion and exon 1 methylation of XYLT1 is a common pathogenic variant in Baratela-Scott syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):35-44.
93. Spranger JW, Brill PW, Hall C, Superti-Furga A, Unger S. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. Oxford University Press, USA; 2018.
94. Gregersen P, Savarirayan R. Type II Collagen disorders overview. *GeneReviews®[Internet]*. 1993;

95. Shanske AL, Bogdanow A, Shprintzen RJ, Marion RW. The Marshall syndrome: report of a new family and review of the literature. *American journal of medical genetics*. 1997;70(1):52-57.
96. Paganini C, Gramegna Tota C, Superti-Furga A, Rossi A. Skeletal Dysplasias Caused by Sulfation Defects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2710.
97. Paganini C, Costantini R, Superti-Furga A, Rossi A. Bone and connective tissue disorders caused by defects in glycosaminoglycan biosynthesis: A panoramic view. *The FEBS journal*. 2019;286(15):3008-3032.
98. Tüysüz B, Yılmaz S, Gül E, Kolb L, Bilguvar K, Evliyaoğlu O, Günel M. Spondyloepimetaphyseal dysplasia Pakistani type: expansion of the phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(6):1300-1308.
99. Hermanns P, Unger S, Rossi A, Perez-Aytes A, Cortina H, Bonafé L, Boccone L, Setzu V, Dutoit M, Sangiorgi L. Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(6):1368-1374.
100. Vissers LE, Lausch E, Unger S, Campos-Xavier AB, Gilissen C, Rossi A, Del Rosario M, Venselaar H, Knoll U, Nampoothiri S. Chondrodysplasia and abnormal joint development associated with mutations in IMPAD1, encoding the Golgi-resident nucleotide phosphatase, gPAPP. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(5):608-615.
101. Dündar M, Müller T, Zhang Q, Pan J, Steinmann B, Vodopiutz J, Gruber R, Sonoda T, Krabichler B, Utermann G. Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 function results in adducted thumb-clubfoot syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2009;85(6):873-882.
102. Martinez JR, Dhawan A, Farach-Carson MC. Modular proteoglycan perlecan/HSPG2: mutations, phenotypes, and functions. *Genes*. 2018;9(11):556.
103. Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):86.
104. Robertson S. Otopalatodigital spectrum disorders. *GeneReviews®[Internet]*. University of Washington, Seattle; 2013.
105. Xu Q, Wu N, Cui L, Wu Z, Qiu G. Filamin B: the next hotspot in skeletal research? *Journal of Genetics and Genomics*. 2017;44(7):335-342.
106. Cameron-Christie SR, Wells CF, Simon M, Wessels M, Tang CZ, Wei W, Takei R, Aarts-Tesselaar C, Sandaradura S, Sillence DO. Recessive Spondylocarpotarsal synostosis syndrome due to compound heterozygosity for variants in MYH3. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(6):1115-1125.
107. Le Goff C, Rogers C, Le Goff W, Pinto G, Bonnet D, Chrabieh M, Alibeu O, Nistchke P, Munnich A, Picard C. Heterozygous mutations in MAP3K7, encoding TGF-β-activated kinase 1, cause cardiospondylocarpofacial syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;99(2):407-413.
108. Nishimura G, Lausch E, Savarirayan R, Shiba M, Spranger J, Zabel B, Ikegawa S, Superti-Furga A, Unger S. TRPV4-associated skeletal dysplasias. Wiley Online Library; 2012:190-204.

109. Handa A, Voss U, Hammarsjö A, Grigelioniene G, Nishimura G. Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach. *Japanese Journal of Radiology*. 2020;38(3):193-206.
110. Mäkitie O, Susic M, Ward L, Barclay C, Glorieux FH, Cole WG. Schmid type of metaphyseal chondrodysplasia and COL10A1 mutations—findings in 10 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;137(3):241-248.
111. Ridanpää M, van Eenennaam H, Pelin K, Chadwick R, Johnson C, Yuan B, Pruijn G, Salmela R, Rockas S, Mäkitie O. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell*. 2001;104(2):195-203.
112. Glazov EA, Zankl A, Donskoi M, Kenna TJ, Thomas GP, Clark GR, Duncan EL, Brown MA. Whole-exome re-sequencing in a family quartet identifies POP1 mutations as the cause of a novel skeletal dysplasia. *PLoS genetics*. 2011;7(3)
113. Schipani E, Kruse K, Juppner H. A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science*. 1995;268(5207):98-100.
114. Duchatelet S, Ostergaard E, Cortes D, Lemainque A, Julier C. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Human molecular genetics*. 2005;14(1):1-5.
115. Briggs TA, Rice GI, Adib N, Ades L, Barete S, Baskar K, Baudouin V, Cebeci AN, Clapuyt P, Coman D. Spondyloenchondrodysplasia due to mutations in ACP5: a comprehensive survey. *Journal of clinical immunology*. 2016;36(3):220-234.
116. Wehrle A, Witkos TM, Unger S, Schneider J, Follit JA, Hermann J, Welting T, Fano V, Hietala M, Vatanavicharn N. Hypomorphic mutations of TRIP11 cause odontochondrodysplasia. *JCI insight*. 2019;4(3)
117. Lee CS, Fu H, Baratang N, Rousseau J, Kumra H, Sutton VR, Niceta M, Ciolfi A, Yamamoto G, Bertola D. Mutations in fibronectin cause a subtype of spondylometaphyseal dysplasia with “corner fractures”. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(5):815-823.
118. Hoover-Fong J, Sobreira N, Jurgens J, Modaff P, Blout C, Moser A, Kim O-H, Cho T-J, Cho SY, Kim SJ. Mutations in PCYT1A, encoding a key regulator of phosphatidylcholine metabolism, cause spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;94(1):105-112.
119. Ben-Salem S, Robbins SM, Sobreira NL, Lyon A, Al-Shamsi AM, Islam BK, Akawi NA, John A, Thachillath P, Al Hamed S. Defect in phosphoinositide signalling through a homozygous variant in PLCB3 causes a new form of spondylometaphyseal dysplasia with corneal dystrophy. *Journal of medical genetics*. 2018;55(2):122-130.
120. Bargal R, Cormier-Daire V, Ben-Neriah Z, Le Merrer M, Sosna J, Melki J, Zangen DH, Smithson SF, Borochowitz Z, Belostotsky R. Mutations in DDR2 gene cause SMED with short limbs and abnormal calcifications. *The American Journal of Human Genetics*. 2009;84(1):80-84.
121. Burrage LC, Reynolds JJ, Baratang NV, Phillips JB, Wegner J, McFarquhar A, Higgs MR, Christiansen AE, Lanza DG, Seavitt JR. Bi-allelic Variants in TONSL Cause SPONASTRIME Dysplasia and a Spectrum of Skeletal Dysplasia Phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;104(3):422-438.

122. Van Karnebeek CD, Bonafé L, Wen X-Y, Tarailo-Graovac M, Balzano S, Royer-Bertrand B, Ashikov A, Garavelli L, Mammi I, Turolla L. NANS-mediated synthesis of sialic acid is required for brain and skeletal development. *Nature genetics*. 2016;48(7):777.
123. Brickwood S, Bonthron D, Al-Gazali L, Piper K, Hearn T, Wilson D, Hanley N. Wolcott-Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3. *Journal of medical genetics*. 2003;40(9):685-689.
124. Volpi S, Yamazaki Y, Brauer PM, van Rooijen E, Hayashida A, Slavotinek A, Sun Kuehn H, Di Rocco M, Rivolta C, Bortolomai I. EXTL3 mutations cause skeletal dysplasia, immune deficiency, and developmental delayPID links heparan sulfate to thymopoiesis. *The Journal of experimental medicine*. 2017;214(3):623-637.
125. Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, Zeevaert R, Schollen E, Race V, Bammens R, Morelle W, Rosnoblet C, Legrand D. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;91(1):15-26.
126. Royer-Bertrand B, Castillo-Taucher S, Moreno-Salinas R, Cho T-J, Chae J-H, Choi M, Kim O-H, Dikoglu E, Campos-Xavier B, Girardi E. Mutations in the heat-shock protein A9 (HSPA9) gene cause the EVEN-PLUS syndrome of congenital malformations and skeletal dysplasia. *Scientific reports*. 2015;5:17154.
127. Claypool S, Innes M, Shutt T. PISD is a mitochondrial disease gene causing skeletal dysplasia, cataracts and white matter changes.
128. Miyake N, Wolf NI, Cayami FK, Crawford J, Bley A, Bulas D, Conant A, Bent SJ, Gripp KW, Hahn A. X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1. *Neurogenetics*. 2017;18(4):185-194.
129. Faden M, AlZahrani F, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Hartley T, Kannu P, Raiman JA, Howard A, Qin W, Tetreault M. Identification of a recognizable progressive skeletal dysplasia caused by RSPRY1 mutations. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(4):608-615.
130. Gonzaga-Jauregui C, Gamble CN, Yuan B, Penney S, Jhangiani S, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski JR, Hecht JT. Mutations in COL27A1 cause Steel syndrome and suggest a founder mutation effect in the Puerto Rican population. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(3):342-346.
131. Moosa S, Fano V, Obregon MG, Altmüller J, Thiele H, Nürnberg P, Nishimura G, Wollnik B. A novel homozygous PAM16 mutation in a patient with a milder phenotype and longer survival. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016;170(9):2436-2439.
132. Cormier-Daire V, Delezoide A, Philip N, Marcorelles P, Casas K, Hillion Y, Faivre L, Rimoin D, Munnich A, Maroteaux P. Clinical, radiological, and chondro-osseous findings in opsismodysplasia: survey of a series of 12 unreported cases. *Journal of medical genetics*. 2003;40(3):195-200.
133. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, Amemiya A. Trichorhinophalangeal Syndrome--GeneReviews®.
134. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, Amemiya A. Geleophysic Dysplasia--GeneReviews®.
135. Irving M, Holder-Espinasse M. Three M Syndrome. *GeneReviews®[Internet]*. University of Washington, Seattle; 2019.

136. Bober MB, Jackson AP. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II: a clinical review. *Current osteoporosis reports*. 2017;15(2):61-69.
137. Courtens W, Wuyts W, Poot M, Szuhai K, Wauters J, Reyniers E, Eleveld M, Diaz G, Nöthen MM, Parvari R. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome in a girl: A new variant not caused by a TBCE mutation—clinical report and review. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(6):611-617.
138. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny–Caffey syndrome type 2. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(4):992-998.
139. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Délot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergadá I. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGe syndrome. *Nature genetics*. 2012;44(7):788-792.
140. Patel N, Shamseldin HE, Sakati N, Khan AO, Softa A, Al-Fadhli FM, Hashem M, Abdulwahab FM, Alshidi T, Alomar R. GZF1 mutations expand the genetic heterogeneity of Larsen syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(5):831-836.
141. Dubail J, Huber C, Chantepie S, Sonntag S, Tüysüz B, Mihci E, Gordon CT, Steichen-Gersdorf E, Amiel J, Nur B. SLC10A7 mutations cause a skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta mediated by GAG biosynthesis defects. *Nature communications*. 2018;9(1):1-15.
142. Yeowell HN, Steinmann B. PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. *GeneReviews®[Internet]*. University of Washington, Seattle; 2018.
143. Derry JM, Gormally E, Means GD, Zhao W, Meindl A, Kelley RI, Boyd Y, Herman GE. Mutations in a Δ 8-Δ 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Nature genetics*. 1999;22(3):286-290.
144. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, Amemiya A. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked--GeneReviews®.
145. Thompson E, Abdalla E, Superti-Furga A, McAlister W, Kratz L, Unger S, Royer-Bertrand B, Campos-Xavier B, Mittaz-Crettol L, Amin AK. Lamin B receptor-related disorder is associated with a spectrum of skeletal dysplasia phenotypes. *Bone*. 2019;120:354-363.
146. Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(5):707-723.
147. Narumi S, Numakura C, Shiihara T, Seiwa C, Nozaki Y, Yamagata T, Momoi MY, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T. Various types of LRP5 mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Identification of a 7.2-kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152(1):133-140.
148. Rauch F, Fahiminiya S, Majewski J, Carrot-Zhang J, Boudko S, Glorieux F, Mort JS, Bächinger H-P, Moffatt P. Cole-Carpenter syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in P4HB. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;96(3):425-431.
149. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, Amemiya A. Hypophosphatasia--GeneReviews®.
150. Campeau PM, Lenk GM, Lu JT, Bae Y, Burrage L, Turnpenny P, Corona-Rivera JR, Morandi L, Mora M, Reutter H. Yunis-Varon syndrome is caused by mutations in FIG4,

encoding a phosphoinositide phosphatase. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(5):781-791.
151. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature genetics*. 2010;42(1):30.
152. Oud MM, Tuijnenburg P, Hempel M, van Vlies N, Ren Z, Ferdinandusse S, Jansen MH, Santer R, Johannsen J, Bacchelli C. Mutations in EXTL3 cause neuro-immuno-skeletal dysplasia syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(2):281-296.
153. Guo L, Elcioglu NH, Mizumoto S, Wang Z, Noyan B, Albayrak HM, Yamada S, Matsumoto N, Miyake N, Nishimura G. Identification of biallelic EXTL3 mutations in a novel type of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *Journal of human genetics*. 2017;62(8):797-801.
154. Yavarna T, Al-Dewik N, Al-Mureikhi M, Ali R, Al-Mesaifri F, Mahmoud L, Shahbeck N, Lakhani S, AlMulla M, Nawaz Z. High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. *Human genetics*. 2015;134(9):967-980.
155. Iglesias A, Anyane-Yeboa K, Wynn J, Wilson A, Cho MT, Guzman E, Sisson R, Egan C, Chung WK. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genetics in Medicine*. 2014;16(12):922-931.
156. Maddirevula S, Alsahli S, Alhabeeb L, Patel N, Alzahrani F, Shamseldin HE, Anazi S, Ewida N, Alsaif HS, Mohamed JY. Expanding the phenome and variome of skeletal dysplasia. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1609-1616.
157. Al-Nabhani M, Al-Rashdi S, Al-Murshedi F, Al-Kindi A, Al-Thihli K, Al-Saegh A, Al-Futaisi A, Al-Mamari W, Zadjali F, Al-Maawali A. Reanalysis of exome sequencing data of intellectual disability samples: Yields and benefits. *Clinical genetics*. 2018;94(6):495-501.
158. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):209-214.
159. Kerr K, McAneney H, Smyth LJ, Bailie C, McKee S, McKnight AJ. A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:1-18.
160. Strande NT, Berg JS. Defining the clinical value of a genomic diagnosis in the era of next-generation sequencing. *Annual review of genomics and human genetics*. 2016;17:303-332.
161. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, Vertino-Bell A, Smaoui N, Neidich J, Monaghan KG. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genetics in Medicine*. 2016;18(7):696-704.
162. sa SMGfke. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome biology*. 2015;16:1-14.
163. Polla DL, Cardoso MT, Silva MC, Cardoso IC, Medina CT, Araujo R, Fernandes CC, Reis AM, de Andrade RV, Pereira RW. Use of targeted exome sequencing for molecular diagnosis of skeletal disorders. *PloS one*. 2015;10(9)

164. Zhang H, Yang R, Wang Y, Ye J, Han L, Qiu W, Gu X. A pilot study of gene testing of genetic bone dysplasia using targeted next-generation sequencing. *Journal of human genetics*. 2015;60(12):769-776.
165. Anderson C, Sillence D, Lachman R, Toomey K, Bull M, Dorst J, Rimoin D, Opitz JM. Spondylometepiphyseal dysplasia, Strudwick type. *American journal of medical genetics*. 1982;13(3):243-256.
166. Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, Bogaert R, Lachman RS, Cohn DH, Rimoin DL, Eyre DR. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nature genetics*. 1995;11(1):87-89.
167. de Ravel T, De Smet L, Fryns J-P. Apparently new autosomal dominant Spondyloepimetaphyseal dysplasia: gonadal mosaicism onset. *Clinical dysmorphology*. 2002;11(4):261-266.
168. Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Miyata K, Nakano Y, Nakayama H, Ohata Y, Yanagi K, Kaname T. Parental somatogonadal COL2A1 mosaicism contributes to intrafamilial recurrence in a family with type 2 collagenopathy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(3):454-460.
169. Terhal PA, Nievelstein RJA, Verver EJ, Topsakal V, van Dommelen P, Hoornaert K, Le Merrer M, Zankl A, Simon ME, Smithson SF. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(3):461-475.
170. Miyoshi K, Nakamura K, Haga N, Mikami Y. Surgical treatment for atlantoaxial subluxation with myelopathy in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Spine*. 2004;29(21):E488-E491.
171. Nakamura K, Miyoshi K, Haga N, Kurokawa T. Risk factors of myelopathy at the atlantoaxial level in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 1998;117(8):468-470.
172. Ahmad M, Ul Haque MF, Ahmad W, Abbas H, Haque S, Krakow D, Rimoin DL, Lachman RS, Cohn DH. Distinct, autosomal recessive form of spondyloepimetaphyseal dysplasia segregating in an inbred Pakistani kindred. *American journal of medical genetics*. 1998;78(5):468-473.
173. Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho T-J, Kim O-H, Hasegawa T. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *Journal of medical genetics*. 2012;49(8):533-538.
174. Iida A, Simsek-Kiper PÖ, Mizumoto S, Hoshino T, Elcioglu N, Horemuzova E, Geiberger S, Yesil G, Kayserili H, Utine GE. Clinical and Radiographic Features of the Autosomal Recessive form of Brachyolmia Caused by PAPSS 2 Mutations. *Human mutation*. 2013;34(10):1381-1386.
175. Handa A, Tham E, Wang Z, Horemuzova E, Grigelioniene G. Autosomal recessive brachyolmia: early radiological findings. *Skeletal radiology*. 2016;45(11):1557-1560.
176. Bownass L, Abbs S, Armstrong R, Baujat G, Behzadi G, Berentsen RD, Burren C, Calder A, Cormier-Daire V, Newbury-Ecob R. PAPSS2-related brachyolmia: Clinical and radiological phenotype in 18 new cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019;179(9):1884-1894.
177. Unger S, Lausch E, Rossi A, Mégarbané A, Sillence D, Alcausin M, Aytes A, Mendoza-Londono R, Nampoothiri S, Afroze B. Phenotypic features of carbohydrate

sulfotransferase 3 (CHST3) deficiency in 24 patients: congenital dislocations and vertebral changes as principal diagnostic features. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152(10):2543-2549.
178. Tuysuz B, Mizumoto S, Sugahara K, Çelebi A, Mundlos S, Turkmen S. Omani-type spondyloepiphyseal dysplasia with cardiac involvement caused by a missense mutation in CHST3. *Clinical genetics*. 2009;75(4):375-383.
179. Waryah AM, Shahzad M, Shaikh H, Sheikh SA, Channa NA, Hufnagel RB, Makhdoom A, Riazuddin S, Ahmed ZM. A novel CHST3 allele associated with spondyloepiphyseal dysplasia and hearing loss in Pakistani kindred. *Clinical genetics*. 2016;90(1):90-95.
180. Bonafé L, Mittaz-Crettol L, Ballhausen D, Superti-Furga A. Diastrophic dysplasia. *GeneReviews®[Internet]*. University of Washington, Seattle; 2013.
181. Kiani C, Liwen C, Wu YJ, Albert JY, Burton BY. Structure and function of aggrecan. *Cell research*. 2002;12(1):19-32.
182. Andreucci E, Aftimos S, Alcausin M, Haan E, Hunter W, Kannu P, Kerr B, McGillivray G, Gardner RM, Patricelli MG. TRPV4 related skeletal dysplasias: a phenotypic spectrum highlighted byclinical, radiographic, and molecular studies in 21 new families. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):37.
183. Baujat G, Huber C, El Hokayem J, Caumes R, Thanh CDN, David A, Delezoide A-L, Dieux-Coeslier A, Estournet B, Francannet C. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. *Journal of medical genetics*. 2013;50(2):91-98.
184. Thiel C, Kessler K, Giessl A, Dimmler A, Shalev SA, von der Haar S, Zenker M, Zahnleiter D, Stöss H, Beinder E. NEK1 mutations cause short-rib polydactyly syndrome type majewski. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(1):106-114.
185. Kim J, Hsia EY, Brigui A, Plessis A, Beachy PA, Zheng X. The role of ciliary trafficking in Hedgehog receptor signaling. *Sci Signal*. 2015;8(379):ra55-ra55.
186. Duran I, Taylor SP, Zhang W, Martin J, Forlenza KN, Spiro RP, Nickerson DA, Bamshad M, Cohn DH, Krakow D. Destabilization of the IFT-B cilia core complex due to mutations in IFT81 causes a Spectrum of Short-Rib Polydactyly Syndrome. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
187. Pettersson M, Vaz R, Hammarsjö A, Eisfeldt J, Carvalho CM, Hofmeister W, Tham E, Horemuzova E, Voss U, Nishimura G. Alu-Alu mediated intragenic duplications in IFT81 and MATN3 are associated with skeletal dysplasias. *Human mutation*. 2018;39(10):1456-1467.
188. D'Amours G, Lopes F, Gauthier J, Saillour V, Nassif C, Wynn R, Alos N, Leblanc T, Capri Y, Nizard S. Refining the phenotype associated with biallelic DNAJC21 mutations. *Clinical genetics*. 2018;94(2):252-258.
189. Cadoff EB, Sheffer R, Wientroub S, Ovadia D, Meiner V, Schwarzbauer JE. Mechanistic insights into the cellular effects of a novel FN1 variant associated with a spondylometaphyseal dysplasia. *Clinical genetics*. 2018;94(5):429-437.
190. Costantini A, Valta H, Baratang NV, Yap P, Bertola DR, Yamamoto GL, Kim CA, Chen J, Wierenga KJ, Fanning EA. Novel fibronectin mutations and expansion of the phenotype in spondylometaphyseal dysplasia with “corner fractures”. *Bone*. 2019;121:163-171.
191. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F, Hildebrandt F, Zipfel PF, Bresin E, Otto E, Skerka C, Renieri A, Todeschini M. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with

fibronectin deposits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(7):2538-2543.
192. Shebib SM, Reed MH, Shuckett EP, Cross HG, Perry JB, Chudley AE. Newly recognized syndrome of cerebral, ocular, dental, auricular, skeletal anomalies: CODAS syndrome—a case report. *American journal of medical genetics*. 1991;40(1):88-93.
193. Yoo SD, Han YR, Kim DH, Lee SA. Five-year follow-up outcomes of comprehensive rehabilitation in Korean siblings with cerebral, ocular, dental, auricular, skeletal anomalies (CODAS) syndrome: A case report. *Medicine*. 2019;98(23)
194. Strauss KA, Jinks RN, Puffenberger EG, Venkatesh S, Singh K, Cheng I, Mikita N, Thilagavathi J, Lee J, Sarafianos S. CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA+ Lon protease. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;96(1):121-135.
195. Dikoglu E, Alfaiz A, Gorna M, Bertola D, Chae JH, Cho TJ, Derbent M, Alanay Y, Guran T, Kim OH. Mutations in LONP1, a mitochondrial matrix protease, cause CODAS syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167(7):1501-1509.
196. Le Caignec C, Ory B, Lamoureux F, O'Donohue M-F, Orgebin E, Lindenbaum P, Téletchéa S, Saby M, Hurst A, Nelson K. RPL13 Variants Cause Spondyloepimetaphyseal Dysplasia with Severe Short Stature. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;105(5):1040-1047.
197. Simsek-Kiper PO, Taskiran EZ, Kosukcu C, Urel-Demir G, Akgun-Dogan O, Yilmaz G, Utine GE, Nishimura G, Boduroglu K, Alikasifoglu M. Further delineation of spondyloepimetaphyseal dysplasia Faden-Alkuraya type: A RSPRY1-associated spondylo-epi-metaphyseal dysplasia with cono-brachydactyly and craniosynostosis. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018;176(9):2009-2016.
198. Csukasi F, Duran I, Barad M, Barta T, Gudernova I, Trantirek L, Martin JH, Kuo CY, Woods J, Lee H. The PTH/PTHrP-SIK3 pathway affects skeletogenesis through altered mTOR signaling. *Science translational medicine*. 2018;10(459):eaat9356.
199. Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. *Development*. 2012;139(6):1153-1163.
200. Gariballa N, Ben-Mahmoud A, Komara M, Al-Shamsi AM, John A, Ali BR, Al-Gazali L. A novel aberrant splice site mutation in COL27A1 is responsible for Steel syndrome and extension of the phenotype to include hearing loss. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(5):1257-1263.
201. Tüysüz B, Yılmaz S, Erener-Ercan T, Bilguvar K, Günel M. Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity, leptodactylic type: longitudinal observation of radiographic findings in a child heterozygous for a KIF22 mutation. *Pediatric radiology*. 2015;45(5):771-776.
202. Gregersen PA, McKay V, Walsh M, Brown E, McGillivray G, Savarirayan R. A new case of Greenberg dysplasia and literature review suggest that Greenberg dysplasia, dappled diaphyseal dysplasia, and Astley–Kendall dysplasia are allelic disorders. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020:e1173.
203. Campeau PM, Lu JT, Sule G, Jiang M-M, Bae Y, Madan S, Högler W, Shaw NJ, Mumm S, Gibbs RA. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene SLC29A3 in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Human molecular genetics*. 2012;21(22):4904-4909.

204. Tüysüz B, Kasapçopur Ö, Alkaya DU, Şahin S, Sözeri B, Yeşil G. Mucolipidosis type III gamma: Three novel mutation and genotype-phenotype study in eleven patients. *Gene*. 2018;642:398-407.
205. Gucev Z, Tasic V, Bogevska I, Laban N, Saveski A, Polenakovic M, Plaseska-Karanfilska D, Komlosi K, Winter J, Schweiger S. Heterotopic ossifications and Charcot joints: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) and a novel NTRK1 gene mutation. *European Journal of Medical Genetics*. 2020;63(1):103613.
206. Tatton-Brown K, Loveday C, Yost S, Clarke M, Ramsay E, Zachariou A, Elliott A, Wylie H, Ardissone A, Rittinger O. Mutations in epigenetic regulation genes are a major cause of overgrowth with intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(5):725-736.
207. Stephen J, Maddirevula S, Nampoothiri S, Burke JD, Herzog M, Shukla A, Steindl K, Eskin A, Patil SJ, Joset P. Bi-allelic tmem94 truncating variants are associated with neurodevelopmental delay, congenital heart defects, and distinct facial dysmorphism. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;103(6):948-967.
208. Yilmaz S, Uludağ Alkaya D, Kasapçopur Ö, Barut K, Akdemir ES, Celen C, Youngblood MW, Yasuno K, Bilguvar K, Günel M. Genotype–phenotype investigation of 35 patients from 11 unrelated families with camptodactyly–arthropathy–coxa vara–pericarditis (CACP) syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(2):230-248.
209. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, Amemiya A. Cold-Induced Sweating Syndrome Including Crisponi Syndrome--GeneReviews®.
210. Dirkx R, Thomas A, Li L, Lernmark Å, Sherwin RS, De Camilli P, Solimena M. Targeting of the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase to intracellular organelles is mediated by its interaction with the NH2-terminal region of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(5):2241-2246.
211. Asada H, Kawamura Y, Maruyama K, Kume H, Ding R-G, Kanbara N, Kuzume H, Sanbo M, Yagi T, Obata K. Cleft palate and decreased brain γ-aminobutyric acid in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(12):6496-6499.
212. Saito K, Kakizaki T, Hayashi R, Nishimaru H, Furukawa T, Nakazato Y, Takamori S, Ebihara S, Uematsu M, Mishina M. The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. *Molecular brain*. 2010;3(1):40.
213. O'Connor MJ, Beebe LL, Deodato D, Ball RE, Page AT, VanLeuven AJ, Harris KT, Park S, Hariharan V, Lauderdale JD. Bypassing glutamic acid decarboxylase 1 (Gad1) induced craniofacial defects with a photoactivatable translation blocker morpholino. *ACS chemical neuroscience*. 2018;10(1):266-278.
214. Zhao X, Qin S, Shi Y, Zhang A, Zhang J, Bian L, Wan C, Feng G, Gu N, Zhang G. Systematic study of association of four GABAergic genes: glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, GABAB receptor 1 gene and GABAA receptor subunit β2 gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. *Schizophrenia research*. 2007;93(1-3):374-384.
215. Straub R, Lipska B, Egan M, Goldberg T, Callicott J, Mayhew M, Vakkalanka R, Kolachana B, Kleinman J, Weinberger D. Allelic variation in GAD1 (GAD 67) is

associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Molecular psychiatry*. 2007;12(9):854-869.
216. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, Achuthan R, Mitchell S, Maher ER, Woods CG, Bonthon DT, Markham AF. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC neurology*. 2004;4(1):20.
217. Chatron N, Becker F, Morsy H, Schmidts M, Hardies K, Tuysuz B, Roselli S, Najafi M, Alkaya DU, Ashrafzadeh F. Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*. 2020;143(5):1447-1461.
218. Miles R, Sluka J, Halladay D, Santerre R, Hale L, Bloem L, Thirunavukkarasu K, Galvin R, Hock J, Onyia J. ADAMTS-1: a cellular disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs is a target for parathyroid hormone in bone. *Endocrinology*. 2000;141(12):4533-4542.
219. Li X, Liu H, Qin L, Tamasi J, Bergenstock M, Shapses S, Feyen JH, Notterman DA, Partridge NC. Determination of dual effects of parathyroid hormone on skeletal gene expression in vivo by microarray and network analysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(45):33086-33097.
220. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, Imai T, Wang Y, Ogata M, Nishimatsu H. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(10):1345-1352.
221. Hu L, Jonsson KB, Andersén H, Edenro A, Bohlooly-y M, Melhus H, Lind T. Over-expression of Adamts1 in mice alters bone mineral density. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012;30(3):304-311.
222. Le Goff C, Cormier-Daire V. The ADAMTS (L) family and human genetic disorders. *Human molecular genetics*. 2011;20(R2):R163-R167.
223. Ayanoglu T, Atalar H, Esen E, Ataoğlu MB, Turanlı S, Demircan K. The role of ADAMTS genes in the end stage of hip osteoarthritis. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2019;53(2):140-144.
224. Wu WY-Y, Johansson G, Wibom C, Brännström T, Malmström A, Henriksson R, Golovleva I, Bondy ML, Andersson U, Dahlin AM. The Genetic Architecture of Gliomagenesis–Genetic Risk Variants Linked to Specific Molecular Subtypes. *Cancers*. 2019;11(12):2001.
225. Viana-Pereira M, Moreno DA, Linhares P, Amorim J, Nabiço R, Costa S, Vaz R, Reis RM. Replication of GWAS identifies RTEL1, CDKN2A/B, and PHLDB1 SNPs as risk factors in Portuguese gliomas patients. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(2):877-886.
226. Hussain MS, Battaglia A, Szczepanski S, Kaygusuz E, Toliat MR, Sakakibara S-i, Altmüller J, Thiele H, Nürnberg G, Moosa S. Mutations in CKAP2L, the human homolog of the mouse Radmis gene, cause Filippi syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):622-632.
227. Dauwerse JG, de Vries BB, Wouters CH, Bakker E, Rappold G, Mortier GR, Breuning MH, Peters DJ. A t (4; 6)(q12; p23) translocation disrupts a membrane-associated O-acetyl transferase gene (MBOAT1) in a patient with a novel

brachydactyly–syndactyly syndrome. *European journal of human genetics*. 2007;15(7):743-751.
228. Flöttmann R, Wagner J, Kobus K, Curry CJ, Savarirayan R, Nishimura G, Yasui N, Spranger J, Van Esch H, Lyons MJ. Microdeletions on 6p22. 3 are associated with mesomelic dysplasia Savarirayan type. *Journal of medical genetics*. 2015;52(7):476-483.
229. Bayram Y, Karaca E, Akdemir ZC, Yilmaz EO, Tayfun GA, Aydin H, Torun D, Bozdogan ST, Gezdirici A, Isikay S. Molecular etiology of arthrogryposis in multiple families of mostly Turkish origin. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(2):762-778.
230. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, Belmont J, Dunwoodie SL, Jojic N, Lassmann T. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell*. 2019;177(1):32-37.
231. Basel-Salmon L, Orenstein N, Markus-Bustani K, Ruhrman-Shahar N, Kilim Y, Magal N, Hubshman MW, Bazak L. Improved diagnostics by exome sequencing following raw data reevaluation by clinical geneticists involved in the medical care of the individuals tested. *Genetics in Medicine*. 2019;21(6):1443-1451.
232. Girisha KM, Bhavani GS, Shah H, Moirangthem A, Shukla A, Kim OH, Nishimura G, Mortier GR. Biallelic variants p. Arg1133Cys and p. Arg1379Cys in COL2A1: Further delineation of phenotypic spectrum of recessive Type 2 collagenopathies. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020;182(2):338-347.

FORMLAR

Form-1: Hasta bilgi ve takip formu

Ad-Soyad

Doğum Tarihi/Cinsiyet:

Başvuru yaşı:

Başlangıç yaşı:

Akrabalık ve Aile Öyküsü:.

Doğum haftası/boyu/kilosu/başçevresi:

Oturma boyu, kulaç boyu, baş çevresi, ekstremite ve el boyu:

İntrauterin takip bilgisi:

Zihinsel gelişim:

Fizik muayene:

Hipermobilite:

Fontonel kapanması:

Saç ve diş bulguları:

Cilt bulguları:

Fıtık varlığı ve lokalizasyonu:

Kırık ve dislokasyon sayısı ve lokalizasyonu:

Ektremitelerde kontraktür bulguları:

Göz bulguları:

İşitme değerlendirmesi:

Grafilerin değerlendirilmesi:

Diğer eşlik eden özellikler:

Form-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Nadir İskelet Displazilerinde Yeni Genlerin Tanımlanması ve İlişkili Proteinlerin Fonksiyonlarının Araştırılması

Çalışmanın amacı ve açıklaması: Bu çalışma, araştırma amaçlı tasarlanmış olup, çalışmanın amacı nadir iskelet displazisi tanılı olgularda klinik bulguların irdelenmesi ve yeni nesil dizileme teknolojileri ile etyolojide rol alabilecek genetik mekanizmaların ve protein fonksiyonlarının aydınlatılmasıdır.

Lütfen aşağıdaki maddeleri dikkatlice okuyunuz.

1. Yapılması planlanan analizler için sizden 2 ml periferik kan örneği alınacaktır. Hasta kan alma sırasında bir miktar ağrı hissedilebilir, kanın alındığı bölgede hafif bir kızarıklık olabilir.
2. Örneğin yeterli olmadığı veya uygun koşullarda alınmadığı takdirde yeniden kan örneği alınabilir.
3. Alınan kan örneğinizden DNA materyaliniz izole edilecek ve -20 C° de saklanacaktır.
4. Bu DNA örneğinde hastalığınıza neden olduğu düşünülen genlerde mutasyon ve polimorfizm taraması yapılacaktır.
5. Araştırmalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Genetik Polikliniği ve Laboratuarı'nda, tüm ekzom dizileme analizi ise Yale Üniversitesi, Genetik Anabilim Dalı Laboratuarı'nda yapılacaktır. Araştırma kapsamında yapılan çalışmaların süresi kesin değildir ve tanıya yönelik bir cevap elde edilemeyebilir. Sizden alınan örnekler başka bir hastalığın araştırılması dışında başka bir araştırma için kullanılmayacaktır.
6. Araştırma sonrasında genetik test sonuçlarının sizin ve ailenizi psikolojik veya diğer bir yönden etkileneceğini düşünmeniz durumunda isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz.
7. DNA Analiz laboratuvarına gelen tüm biyolojik örneklere bir kayıt numarası verilerek söz konusu laboratuvarın yalnızca yetkilileri tarafından erişilebilen bir veri tabanında saklanacaktır. Bu bilgiler, hastayı ve/veya ailesini laboratuvara gönderen hekim ve klinik dışında üçüncü şahıslara kesinlikle aktarılmaz. Ancak mahkeme kararı ile yetkili kişilere aktarılabilir.
8. Yapılacak işlemler ve analizler için gönüllülerden kesinlikle hiçbir ücret talep edilmeyecek, kendilerine de herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
9. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri

bulunabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

10. Çalışma esnasında hastaların takip ve tedavilerinde değişiklik yapılmayacak, kendilerine deneysel hiçbir tedavi uygulanmayacaktır. Yapılacak bilimsel çalışmalar genellikle çok sayıda örnekle yürütülecek ve bu çalışmalardan toplu sonuçlar çıkartılacaktır. Bu nedenle, çalışmaların kısa vadedeki sonuçlarından direkt olarak sizin veya ailenizin diğer bireylerinin yararlanması söz konusu olmayabilir. Bununla beraber, vereceğiniz kan örneği sayesinde, bu hastalığın tam olarak anlaşılmasını, yeni tedavi ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacak çalışmaların yapılabilmesi mümkün olacaktır.
11. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir
12. Gönüllüler, araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında bilgi temin edinebilmek için sorumlu araştırıcı Dr. Dilek Uludağ ALKAYA'dan bilgi alabilir ve bu doktora 05531478847 no'lu telefon numarasından günün 24 saati iletişime geçebilecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmaya katılmayı reddedebileceğimi veya araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün
Adı / Soyadı / İmzası / Tarih / Yer:

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının
Adı / Soyadı / İmzası / Tarih / Yer:

Velayet veya veraset altında bulunanlar için veli veya vasisinin
Adı / Soyadı / İmzası / Tarih / Yer:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin
Adı / Soyadı / İmzası / Tarih / Yer:

“Nadir İskelet Displazilerinde Yeni Genlerin Tanımlanması ve İlişkili Proteinlerin Fonksiyonlarının Araştırılması” çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
(Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 09/08/2018-41511

BEK4CY4J3

T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Dr.Dilek Uludağ ALKAYA'nın etik kurul kararı A-26

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :18.07 2018 tarih, 29430533-903.05.01-29349 sayılı yazı

Anabilim Dalımızda görevli öğretim üyesi **Prof.Dr.Beyhan TÜYSÜZ'ün** danışmanlığında **Uzm.Dr.Dilek Uludağ ALKAYA'nın** yürütücülüğünde **Prof.Dr.Zehra Oya UYGUNER ve Dr.Kaya BİLGÜVAR'ın** yardımcılıklarında **"Nadir İskelet Displazilerinde Yeni Genlerin Tanımlanması ve İlişkili Proteinlerin Fonksiyonlarının Araştırılması "** başlıklı çalışma hakkında ilgi yazınız ve ekleri **07 Ağustos 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU
Bölüm Başkanı V.

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin: http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEK4CY4J3

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : etfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

K-Q TSE-ISO-EN 9001

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NADİR İSKELET DİSPLAZİLERİNDE YENİ GENLERİN TANIMLANMASI VE İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%2	%1	%0	%1
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
2	Submitted to Beykent Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
3	www.totbid.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
5	B J C van den Bosch, M Gerards, W Sluiter, A P A Stegmann et al. "Defective NDUFA9 as a novel cause of neonatally fatal complex I disease", Journal of Medical Genetics, 2012 Yayın	<%1
6	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Dilek	**Soyadı**	Uludağ Alkaya
Doğ.Yeri	Konya	**Doğ.Tar.**	11.04.1984
Email	duludagalkaya@istanbul.edu.tr	**Uyruğu**	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık	2014
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp	2008
Lise	T.C. Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Hekim	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	2016-Halen
2.	Hekim	Kırklareli İli Kamu Hastaneleri Birliği Lüleburgaz Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2014-2016
3.	Hekim	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	2009-2014

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi		YDS: 80

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

1- Chatron, N., Becker, F., Morsy, H., Schmidts, M., Hardies, K., Tuysuz, B., Roselli, S., Najafi, M., Alkaya, D. U., Ashrafzadeh, F., Nabil, A., Omar, T., Maroofian, R., Karimiani, E. G., Hussien, H., Kok, F., Ramos, L., Gunes, N., Bilguvar, K., Labalme, A., … Tajsharghi, H. (2020). Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy. *Brain : a journal of neurology*, *143*(5), 1447–1461. https://doi.org/10.1093/brain/awaa085

2- Tüysüz, B., Alkaya, D. U., Toksoy, G., Güneş, N., Yıldırım, T., Bayhan, İ. A., & Uyguner, Z. O. (2019). Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA patients with severe and attenuated phenotype. *Gene*, *704*, 59–67. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.026
3- Yilmaz, S., Uludağ Alkaya, D., Kasapçopur, Ö., Barut, K., Akdemir, E. S., Celen, C., Youngblood, M. W., Yasuno, K., Bilguvar, K., Günel, M., & Tüysüz, B. (2018). Genotype-phenotype investigation of 35 patients from 11 unrelated families with camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis (CACP) syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*, *6*(2), 230–248. https://doi.org/10.1002/mgg3.364
4- Tüysüz, B., Kasapçopur, Ö., Alkaya, D. U., Şahin, S., Sözeri, B., & Yeşil, G. (2018). Mucolipidosis type III gamma: Three novel mutation and genotype-phenotype study in eleven patients. *Gene*, *642*, 398–407. https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.052

Özel İlgi Alanları (Hobileri):