



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NOONAN SENDROMLU ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem NACAĞ

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NOONAN SENDROMLU ÇOCUKLARDA GENOTİP FENOTİP İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem NACAĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu NUR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesinde bana yol gösteren, uzun süren bu yolculukta öncülüğünü hissettiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum sayın hocam Doç. Dr. Banu NUR'a,

Bu uzun ve zorlu yolda destekleri ve öğrettikleri her şey için minnettar olduğum başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ercan MIHÇI olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bütün emekleri ve destekleri için Tıbbi Genetik Anabilim Dalındaki başta Dr. Öğr. Üyesi ASLI TOYLU olmak üzere tüm hocalara,

Asistanlık sürecinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tecrübelerini paylaşan tüm uzmanlarımıza, beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarımıza,

Tezimde bana yardımcı olduğu yetmezmiş gibi bana hem bir abla olan hem de ebeveyn kardeşliği yaptığımız sevgili Dr. Gökçen KARAMIK'a,

Çocuk Genetik Bilim dalı'nın değerli uzmanları, canım Dr. Nuray ÖZTÜRK ve Dr. Öznur Yılmaz BAYER ablalarımıza,

Minicik kitleleriyle bizi korkutup duran ama her zaman arkamda, yanımda, kalbimde dağ gibi duran annem ve babama, maddi manevi destekleriyle kardeşlerime, yaşına, hastalıklarına bakmadan önce bizi düşünen, beni büyüten, tüm eğitim hayatımda destek olan pamuk anneanneme,

Tüm uzmanlık sürecimin ve hayatımın daimi destekçisi, sevgili eşim Dr. İsmail NACAK'a,

Benim hayatımın ortasına sürpriz yapıp oturan, aklımın bir köşesini alıp kalbimin de tam ortasına yerleşen, bana daha sabırlı, daha sevecen olmayı küçücük haliyle öğreten canım oğlum İbrahim Çınar NACAK'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her hastada yeniden doktor olmayı sevdiren sevgili çocuklara,

Teşekkür ederim...

**Dr. Gizem NACAK
Antalya, 2023**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ –AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tarihçe.....	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Klinik Özellikler.....	3
2.3.1 Karakteristik Yüz Görünümü.....	3
2.3.2 Prenatal Bulgular	5
2.3.3 Büyüme Gelişme.....	6
2.3.4 Nörogelişim	7
2.3.5 Psikolojik Sağlık	7
2.3.6 Kardiyovasküler Sistem.....	8
2.3.7 Nörolojik Sistem.....	8
2.3.8 Oküler ve Oftalmolojik Bulgular	9
2.3.9 Hematolojik-Onkolojik Sistem.....	9
2.3.10 Lenfatik Sistem	11
2.3.11 Genitoüriner Sistem	11
2.3.12 Kas-İskelet Sistemi	11
2.3.13 Dermatolojik Bulgular	12
2.3.14 Endokrinolojik Sistem	12
2.4 Tanı.....	13
2.4.1 Tanı Kriterleri	13
2.4.2 Moleküler Testler.....	17
2.5.1 RAS-Mitojenle Aktive Olan Kinaz (RAS-MAPK) Sinyal Yolağı	18
2.5.2 Noonan Sendromuna Yol Açan Genler	19
2.6 AYIRICI TANI	25
2.6.1 Aarskog-Scott Sendromu (Fasiyo-Dijito-Genital Displazi)	25
2.6.2 Baraitser- Winter Sendromu	25
2.6.3 Kardiyofasiyokutanöz Sendrom	25
2.6.4 Costello Sendromu.....	26

2.6.5 LEOPARD Sendromu (Çoklu Lentiginli Noonan Sendromu)	26
2.6.6 Nörofibromatozis Tip1	27
2.6.7 Turner Sendromu	27
2.6.8 Noonan Sendromu Benzeri Gevşek Anagen Saç Bozukluğu	27
2.7 Takip ve Tedavi.....	28
2.8 Genetik Danışmanlık	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Veri Analizi	36
4. BULGULAR	37
4.1 Demografik ve Antropometrik Özellikler	37
4.2 Perinatal Özellikler.....	38
4.3 Klinik Bulgular.....	40
4.3.1 Karakteristik Yüz Özellikleri.....	40
4.3.2 Konjenital Kalp Hastalıkları	41
4.3.3 Olgularda Görülen Diğer Fenotipik Özellikler.....	42
4.4 Laboratuvar Bulguları (Faktör Düzeyleri, Pıhtılaşma Testleri, Tiroid Fonksiyon Testleri).....	45
4.5 Moleküler Genetik Özellikler.....	45
4.6 Karşılaştırmalı Analizler	48
4.6.1 PTPN11 Geninde Varyantı Olan ve Diğer Genlerde Varyantı Olan Olguların Karşılaştırması	48
4.6.2 SOS1 Geninde Varyantı Olan ve Diğer Genlerde Varyanta Sahip Olan Olguların Karşılaştırması	52
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	72
7.ÖZET.....	75
8. ABSTRACT	77
9. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASD	Atrial Septal Defekt
AVSD	Atrioventriküler Kanal Defektleri
CFC	Kardiyofasiyokutanoz Sendrom
CS	Costello Sendromu
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
EKG	Elektrokardiyografi
HSM	Hepatosplenomegali
HTKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3
JMML	Jüvenil Miyelomonositik Lösemi
LS	LEOPARD Sendromu
NS	Noonan Sendromu
PDA	Patent Duktus Arteriyozus
PS	Pulmoner Stenoz
PT	Protrombin Zamanı
PTP	Non-Reseptör Protein Tirozin Fosfataz
RAS-MAPK	RAS-Mitojenle Aktive Olan Kinaz
RTK	Reseptör Tirozin Kinazlar
SD	Standart Sapma
VSD	Ventriküler Septal Defekt

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1 Tanı Kriterleri	17
Tablo 2. 2 Noonan sendromuna en sık yol açan genler	20
Tablo 2. 3 Noonan Sendromunda sistemlere göre takip algoritmaları.....	32
Tablo 4. 1 Demografik ve antropometrik özellikler.....	37
Tablo 4. 2 Perinatal özellikler	39
Tablo 4. 3 Nöromotor gelişim verileri	39
Tablo 4. 4 Olgulara ait karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı	40
Tablo 4. 5 Olgulara ait konjenital kalp hastalıklarının dağılımı	41
Tablo 4. 6 Olgularda görülen diğer fenotipik özelliklerin dağılımı	42
Tablo 4. 7 Olgularda görülen dermatolojik özelliklerin dağılımı	44
Tablo 4. 8 Olgulara ait laboratuvar bulguları.....	45
Tablo 4. 9 Olgulardaki etkilenmiş genlerin dağılımı	46
Tablo 4. 10 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genler ve moleküler özellikleri.....	47
Tablo 4. 11 <i>PTPN11</i> geninde varyant varlığına göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı	48
Tablo 4. 12 <i>PTPN11</i> geninde varyant varlığına göre konjenital kalp hastalıklarının dağılımı	49
Tablo 4. 13 <i>PTPN11</i> geninde varyant varlığına göre sendroma ait diğer fenotipik özelliklerin olgularda dağılımı	50
Tablo 4. 14 <i>PTPN11</i> geninde varyant varlığına göre sendroma ait dermatolojik özelliklerin olgularda dağılımı	51
Tablo 4. 15 <i>SOS1</i> geninde varyant varlığına göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı	52
Tablo 4. 16 <i>SOS1</i> geninde varyant varlığına göre konjenital kalp hastalığının dağılımı	53
Tablo 4. 17 <i>SOS1</i> geninde varyant varlığına göre sendroma ait diğer fenotipik özelliklerin olgularda dağılımı	53
Tablo 4. 18 <i>SOS1</i> geninde varyant varlığına göre sendroma ait dermatolojik özelliklerin olgularda dağılımı	55
Tablo 4. 19 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı	56
Tablo 4. 20 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre konjenital kalp hastalığı ve fenotipik özelliklerin dağılımı	57
Tablo 4. 21 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre dermatolojik özelliklerin dağılımı	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Yenidoğan döneminde karakteristik yüz özellikleri	3
Şekil 2. 2 Bebeklik döneminde karakteristik yüz özellikleri	4
Şekil 2. 3 Çocukluk döneminde karakteristik yüz özellikleri	4
Şekil 2. 4 Erişkinlik döneminde karakteristik yüz özellikleri	5
Şekil 2. 5 Noonan Sendromlu Çocuklarda Boy Büyüme Eğrileri	15
Şekil 2. 6 Noonan Sendromlu Çocuklarda Vücut Ağırlığı Büyüme Eğrileri	16
Şekil 2. 7 RAS-Mitojenle Aktive Olan Kinaz (RAS-MAPK) Sinyal Yolağı	19
Şekil 2. 8 <i>PTPN11</i> organizasyonu ve shp-2 domain yapısı	21
Şekil 2. 9 <i>SOS1</i> domain yapısı	22
Şekil 4. 1 Olgulara ait karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı	41
Şekil 4. 2 Olgulara ait konjenital kalp hastalıklarının dağılım grafiği	41
Şekil 4. 3 Olgularda görülen diğer fenotipik özelliklerin dağılımı	43
Şekil 4. 4 Olgularda görülen dermatolojik özelliklerin dağılımı	44
Şekil 4. 5 Olgulardaki etkilenmiş genlerin dağılımı	46
Şekil 4. 6 <i>PTPN11</i> geninde varyant varlığına göre üçgen yüz görünümü	49

1.GİRİŞ –AMAÇ

Noonan sendromu (NS, OMIM 163950) konjenital kalp hastalıkları, boy kısalığı, büyüme gelişme geriliği, karakteristik yüz görünümüleri ile karakterize, otozomal dominant geçişli, klinik ve genetik olarak değişken bir sendromdur (1). İlk defa 1968'de J. Noonan tarafından konjenital kalp hastalığı (özellikle pulmoner stenoz), kısa boyun, düşük yerleşimli kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler, mikrognati, kıvrıkcık saç, pitozis, boy kısalığı, gecikmiş puberte, inmemiş testis, zihinsel yetersizlik, göğüs deformiteleri ve skolyoz ile tanımlanmıştır (2). Sıklığı 1000-2500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (3).

Noonan sendromlu olgularda %50-80 oranında konjenital kalp hastalıkları görülmektedir. En sık konjenital kalp hastalığı olan pulmoner stenoz (PS) %50-60 oranında bildirilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati (HTKMP) %20-30 oranında görülmektedir ve doğumda saptanabildiği gibi infant ve çocukluk döneminde de gelişebilir (4).

Nispeten sık görülen ek özellikler arasında çoklu iskelet deformiteleri (göğüs ve omurga deformiteleri), yele boyun, zihinsel yetersizlik, kriptorşidizm, infant dönemde beslenme bozuklukları ve kanama diyatezi bulunur (5).

Noonan sendromu ile ilişkilendirilmiş genler bulunmakla birlikte (*PTPN11*, *SOS1*, *LZTR1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *SOS2*, *BRAF*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *RRAS2*, *RASA2*, *A2ML1*, *SHOC2*, *CBL*, *HRAS*, *MAP2K2*, *SPRED1*, *PPP1CB*, *MAPK1*) her geçen gün aday genler bulunmaya da devam etmektedir (4). Her bir gendeki varyantların fenotipe etkileri farklı olabilmektedir. Araştırmamızda genetik tanısı konulmuş Noonan sendromlu olgulardaki genetik varyantların fenotip üzerine etkilerini tanımlamak, tanımlanan hastalık gruplarında moleküler genetik tanının yapılması ile tanı kesinleştirmek, hastalığın prognozu, kalıtım şekli, tekrarlama riski hakkında doğru bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak ailelere özgün genetik danışma verilmesine yardım edilmesi, ülkemize özgün gen ve varyant oranlarının belirlenmesi, bilinen genlerde moleküler genetik tanı algoritmalarının oluşturulmasına destek olması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Noonan sendromu, bir pediatrik kardiyolog olan Jacqueline Noonan tarafından karakteristik yüz görünümü, boy kısalığı, PS ve göğüs duvarı deformiteleri olan dokuz olgu üzerinde tanımlanmıştır (2). Sendrom bundan önce Turner sendromuna benzer özellikler görülmesi ve Turner sendromu aksine erkek cinsiyette de görülmesi nedeniyle yanlış olarak “erkek- Turner sendromu” olarak adlandırılmıştır.

Sendromun moleküler temelini bulunması için birçok çalışma yapılmış olup ilk defa 1994’te Hollanda’da yapılan bir aile çalışmasında NS’ye yönelik kromozom 12q22’de aday lokus bildirilmiştir (6, 7). 2001 yılında yapılan bir çalışmada Tartaglia ve ark. bir protein fosfataz olan SHP-2 proteinini kodlayan *PTPN11* genindeki nonsense varyantların NS’li olguların %50’sinde bulunduğunu ortaya koydular. SHP-2 proteininin büyüme hormonu, sitokinler ve birçok hormonun sinyal yolağında yer alması, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunun düzenlenmesinde yer alması, EGFR ile SHP-2 arasında semilunar kapak oluşumunda etkileşim olmasının bulunması (8) ve NS’deki başlıca bulgulardan olan PS etiyolojisini açıklayabilmesi nedeniyle ilk aday gen olarak bildirilmiştir (9).

Daha sonra RAS-mitojenle aktive olan kinaz (RAS-MAPK) yolağında olan *SOS1*, *KRAS*, *HRAS*, *RAF*, *RIT-1* gibi genlerde patojenik varyantlar da bildirilmiştir ve yeni genler bildirilmeye devam etmektedir (10).

2.2 Epidemiyoloji

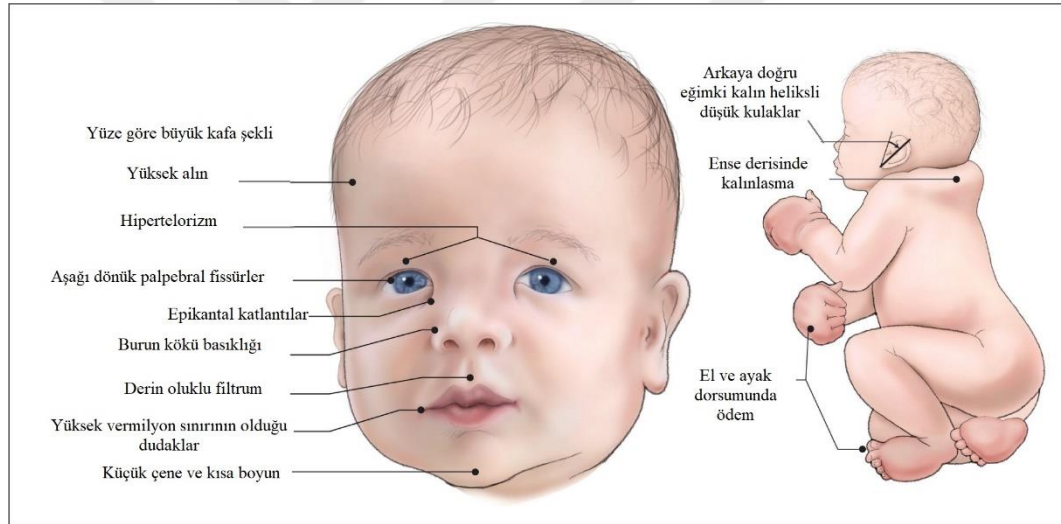
Sıklığı 1000-2500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Sendromun karakteristik özellikleri yaşa göre değişir ve hafif kliniği olan ebeveynlerin ağır kliniği olup NS tanısı alan indeks vaka olan çocuklarından sonra tanı almaları yaygındır (3). Tüm etnik gruplarda benzer sıklıklarda bildirilmiştir (11).

2.3 Klinik Özellikler

2.3.1 Karakteristik Yüz Görünümü

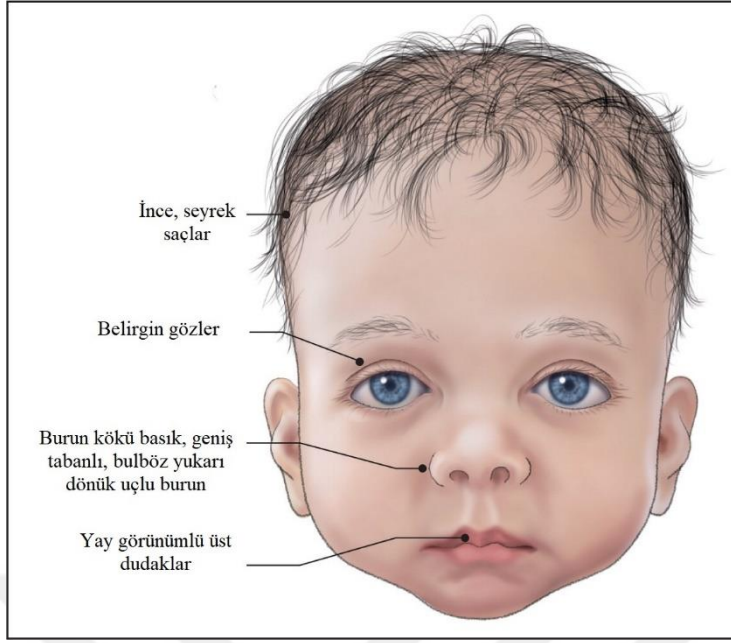
Noonan sendromunda yaşla birlikte değişmekle beraber karakteristik yüz özellikleri vardır. Bunlar arasında yüksek alın, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, epikantal kıvrımlar, pitoz, düşük ve arkaya dönük heliksli kulaklar bulunur. Kısa ve yele boyun görülür, genellikle arka saç çizgisi düşüktür (1).

Yenidoğan döneminde yüksek alın, aşağı eğimli palpebral fissür, hipertelorizm, arkaya dönük, kalın heliksli düşük kulaklar, dudaklarda vermilyon sınırı yüksek, derin oluklu bir filtrum, kısa boyun, ensede kalınlaşma ve düşük arka saç çizgisi görülür (4). Kraniofasiyal oran, kranium lehine artmıştır (12).



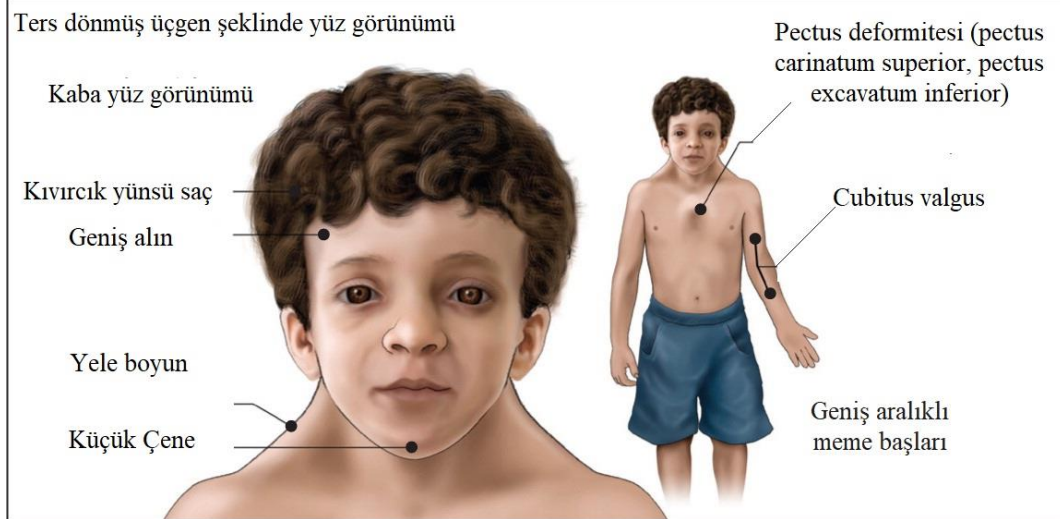
Şekil 2. 1 Yenidoğan döneminde karakteristik yüz özellikleri (13). (Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. Am Fam Physician. 2014;89(1):37-43.)

Bebeklik döneminde geniş aralıklı gözler, pitotik üst göz kapakları vardır, gözler belirgindir. Burun kökü basıktır, tabanı geniş ve bülböz bir burun ucu mevcuttur (4). Saçlar ince seyrek, dudaklar yay görünümünde olup belirgin üst dudak kenarlarıyla derin oluklu bir filtrum bulunur.



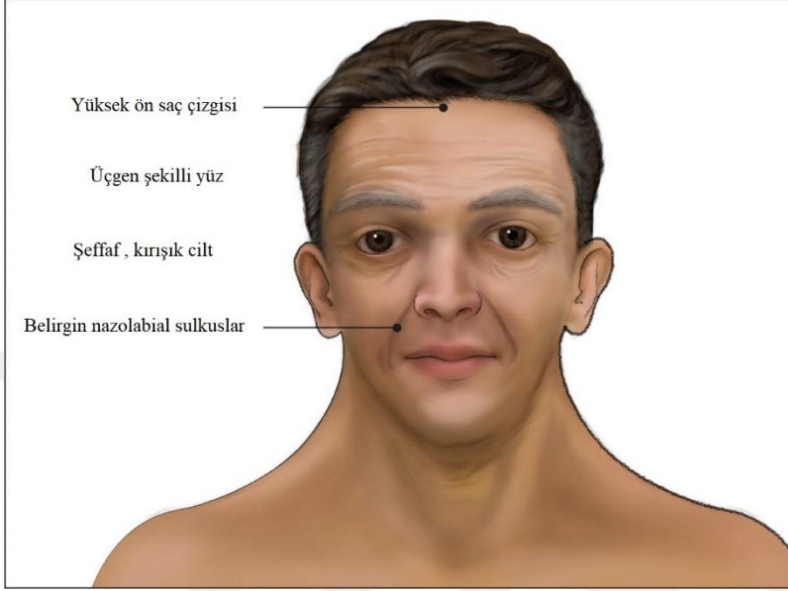
Şekil 2. 2 Bebeklik döneminde karakteristik yüz özellikleri (13). (Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. Am Fam Physician. 2014;89(1):37-43.)

Çocuklukta, saçlar yünsü ve genellikle kıvrıkcık olur. Ters üçgen yüz belirginleşir, miyopatisi olan hastalardaki gibi ifadesiz görünüm meydana gelir (12).



Şekil 2. 3 Çocukluk döneminde karakteristik yüz özellikleri (13). (Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. Am Fam Physician. 2014;89(1):37-43.)

Ergenlik ve erişkinlik döneminde yüz hatları daha keskin, gözler daha az belirgindir. Boyun uzar, yele boyun belirginleşir. Erişkinliğe gelindiğinde nazolabial kıvrımlar belirginleşir, cilt kırışık ve şeffaf görülür (4).



Şekil 2. 4 Erişkinlik döneminde karakteristik yüz özellikleri (13). (Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. Am Fam Physician. 2014;89(1):37-43.)

2.3.2 Prenatal Bulgular

Prenatal dönemde etkilenmiş fetüslarda ultrasonografi bulguları görülebilir. En sık görülen bulgu nukal kalınlık artışı olup lenfatik displazi, kistik higroma, plevral efüzyon ve asit, hidrops fetalis, kardiyak ve renal anomaliler görülebilir (12). Polihidroamniyoz bildirilmiştir. Nukal kalınlık artışı görülen ve kromozom analizi normal olan fetüslerin %3-15'inde *PTPN11* geninde patojenik varyantlar saptanmıştır (14).

2.3.3 Büyüme Gelişme

Noonan sendromunda etkilenmiş olguların doğum ağırlıkları çoğunlukla normaldir. İlk bir yıl boyunca beslenme problemleri infantların yaklaşık yarısında görülür. Bu problemler zayıf emme, emmenin bir saatin üzerinde sürmesi şeklinde olabildiği gibi (%15), tekrarlayan kusmalarla birlikte nazo/orogastrik tüp ile beslemeyi gerektirecek kadar ağır olarak da görülebilir (15). Yakın zamanlı yapılmış bir çalışmada çocukların %52'sinin erken başlangıçlı beslenme sorunları yaşadığı bunların da %59'unun tüp ile beslenmesi gerektiği gösterilmiştir (16). Bu problemler genellikle üç ila dört yaşından sonra belirgin bir şekilde düzelmektedir. Altta yatan sebepler tam aydınlatılamamış olsa da Shah ve ark.(17) yaptıkları bir çalışmada gastroözefageal reflü sıklığını %80 olarak bulmuş, aynı zamanda yapılan elektrogastrografi sonuçlarında gastroduodenal motor aktivitenin 32-35 hafta arası pretermlemlerle benzer özellikler gösterdiğini bulmuşlardır. Bu da NS'deki beslenme problemlerinin gastrointestinal motor gelişimdeki gecikmeden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Doğum boyu çoğunlukla normaldir. Yaşamın ilk yıllarında persentil kayıpları yaşanır ve boy persentilleri üç persentil civarında devam eder. Boy yaşı iki yaş geriden gelir, boy pikinin geç görülmesiyle birlikte 20'li yaşlara kadar uzama devam edebilir (15). Sendroma özgü özel büyüme eğrileri mevcuttur. Ortalama nihai boy uzunlukları erkeklerde 167,4 cm, kadınlarda 152,7 cm'dir (18).

Boy kısalığı %50 ila %70 arasında bildirilmiştir (10). Boy kısalığının etiyojisinde büyüme hormonu eksikliği veya direnci olabilir (19). Gece büyüme hormonu salgısında azalma veya büyüme hormonu pulsatilitesinin bozulmuş olması gibi nörosekretuar bozukluklar da görülebilmektedir (20). Yapılmış olan farmakolojik provokasyon testlerinde büyüme hormonu NS'li olguların yaklaşık %40'ında düşük olarak saptanmıştır (21). Bununla birlikte *PTPN11* geninde patojenik varyantları olan olgularda İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeyleri, olmayan olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) düzeyleri normal olarak belirtilmiştir (22). Yapılan çalışmalar aynı zamanda SHP-2 proteinini etkileyen

varyantların endokondral kemik büyümesini değiştirdiğini ve bunun boy uzaması etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir (23).

2007 yılında NS'ye bağlı boy kısalığı vakalarında büyüme hormonu tedavisine onay verilmiştir ve aktif bir şekilde kullanılmaktadır (24).

2.3.4 Nörogelişim

Noonan sendromlu olgularda erken gelişimsel basamaklarda gecikmeler görülebilmektedir. Desteksiz oturma yaşı ortalama 10 ay, yürüme ortalama 21 ay, tek kelimelerin başlaması 15 ay, iki kelimeli cümleler ise 31 ay olarak bildirilmiştir (15). NS'li olguların çoğunluğunda normal bilişsel gelişim görülse de %10 ila %40'ında özel eğitim gereksinimi mevcuttur. Zekâ düzeyleri çalışmalarda geniş bir aralıkta bulunmuştur, ortalama IQ değerleri 85-90 olarak belirtilmiştir bu da ortalama değerlerin bir standart sapma (SD) altındadır (25). Zihinsel yetersizlik oranı %15-35 arası bildirilmiştir, çoğunlukla hafif düzeyde saptanmıştır (26).

Artikülasyon problemleri yaygın olarak bildirilmiştir (%72) (5), ancak konuşma terapisi ile güzel sonuçlar alınmaktadır. Vakaların yaklaşık yarısında sakarlık ve koordinasyon bozuklukları bildirilmiştir (27).

2.3.5 Psikolojik Sağlık

İnatçılık, sinirlilik, ekolali, duygu-durum problemleri gibi davranışsal problemler görülebilir (28). Yapılan bir çalışmada NS'li olguların yaklaşık %30'unda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olduğu gösterilmiştir (29). Aynı zamanda yaklaşık üçte birinde otizm spektrum bozuklukları bulunmaktadır. Dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluklar mevcuttur (30).

Erişkin dönemde bipolar bozukluklar, depresyon, madde kötüye kullanımı, panik atak, sosyal içe dönüklük, yoksullaşma, öz farkındalık, duygu ve duyguları tanımlama ve ifade etmede belirgin zorluklar (aleksitimi) gibi durumlar bildirilmiştir (12).

2.3.6 Kardiyovasküler Sistem

Noonan sendromu tanımlandığından beri konjenital kalp hastalıkları tanıda önemli bir yer almaktadır, bu yüzden gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda sıklığı %50-80 arasında bildirilmiştir (15, 31). En yaygın görülen konjenital kalp hastalığı PS'dir ve sıklığı %50-60 olarak bildirilmektedir. (15, 32). PS'ye kapak displazileri eşlik edebilir. PS semptomatik hale geldiğinde perkütan balon valvuloplasti yapılabilir ancak kapak displastik olduğunda işe yaramayacağından kapak değişimi gerekebilir (10).

İkinci en sık bozukluk yaklaşık %20'lik bir oranla HTKMP'dir. Hastaların yarısı ilk altı ayda kalp yetmezliği ile tanı almaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinden ölüm %25 oranında görülebilir. Bu oran non-sendromik HTKMP hastası olanlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (33). Buna karşılık ani ölüm olasılığı ailesel vakalara göre daha düşüktür (18).

Atrial septal defekt (ASD) (%4-57), ventriküler septal defekt (VSD) (%1-14), atrioventriküler kanal defektleri (AVSD) (%1-13), mitral kapak anomalileri (%2-17), aort koarktasyonu (%2-9), patent duktus arteriyozus (PDA) (%1-6), fallot tetralojisi (%1-4) gibi konjenital kardiyak defektler de bildirilmiştir (34). Bunlara ek, nadir olarak Ebstein anomalisi, koroner arter fistülü, koroner arter dilatasyonu, koroner arter fibromusküler displazisi, restriktif kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi de bildirilmiştir (12).

Noonan sendromlu olgularda anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları yapısal bozukluk olmasa bile yaklaşık %90'a varacak kadar sık bildirilmiştir. Geniş QRS kompleksi, sol aks deviasyonu, sol prekordiyal derivasyonlarda negatif patern, geniş Q dalgası görülebilmektedir (35).

2.3.7 Nörolojik Sistem

Noonan sendromlu olgularda eklem hiperlaksitesi ve hipotoni sık görülmektedir. Olguların %10-13'ünde çeşitli tiplerde (örn. jeneralize tonik klonik, temporal lob, febril nöbet) nöbetler bildirilmiştir. Sık olmasa da hidrosefali bildirilmektedir (15, 18). NS'li olgularla yapılan çalışmalarda Chiari tip I

malformasyonu %4-20 oranında görülmüştür (36). Baş, boyun ağrısı ve denge kaybı şikâyetleri olması durumunda görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Nadir nörolojik yapısal anomaliler arasında schwannoma, periferik nöropati, Dandy-Walker malformasyonu, serebral (bazal) arteriyovenöz malformasyon bulunmaktadır (12).

2.3.8 Oküler ve Oftalmolojik Bulgular

Oküler belirtiler NS'li olgularda %95'e kadar sık bildirilmiştir (37). Şaşılık (%40-63), kırma kusurları (%61-71), [astigmatizma (%13-52), miyopi (%40-53), hipermetropi (%14)], ambliyopi (%32) görülebilmektedir. Ön segment değişiklikleri (%63), katarakt, panüveit, optik sinir hipoplazisi, belirgin korneal sinir (%72), posterior embriyotokson (%32), anterior stromal distrofi (%94) bildirilmiştir. Etkilenmiş olguların %10'unda nistagmus görülebilir (37-39). Retinitis pigmentosa bildirilmiştir (40).

Extraoküler bulgulardan hipertelorizm (%43-68), pitozis (%48-56), epikantal katlantı (%39-84) görülebilmektedir. Aşağı eğimli palpebral fissürler %32-38 olarak bildirilse de yukarı eğimli palpebral fissürler de %36 olarak bildirilmiştir (37, 39).

İşitme kaybı NS'li olguların %40'ında görülmektedir, bu kayıp çoğunlukla tekrarlayan otitis mediaya ikincil olarak görülmektedir, ancak sensorinöral işitme kaybı nadir olsa da bildirilmiştir. Konuşma gecikmesine de neden olabileceği için NS'li olgularda işitme taraması yapılmalıdır (41).

2.3.9 Hematolojik-Onkolojik Sistem

Noonan sendromunda pıhtılaşma kusurları yaygındır, olguların yaklaşık yarısında anormal kanama ve morarma öyküsü vardır. Çoğunlukla kanama semptomları, burun kanaması, menoraji gibi hafif şiddette görülmektedir (42).

Laboratuvar sonuçlarında Von Willebrand faktör eksikliği, kanama zamanında uzama, trombositopeni, faktör 5, 8, 11, 12, protein C eksiklikleri ve trombosit disfonksiyonu görülebilir. En sık %10-30 oranında faktör 11 eksikliği

bildirilmiştir (42, 43). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) çeşitli pıhtılaşma faktörü eksiklikleri nedeniyle etkilenmiş olguların yaklaşık yarısında uzamış olarak bildirilmiştir. Koagülasyon testlerindeki anormallikler ve trombosit ilişkili bozukluklar sadece öyküde kanama bozukluğu olanlarda değil, öykü tarif etmeyen olgularda da gösterilmiştir (%93'e karşı %87,5) (42). Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik olması anormal pıhtılaşmayı öngörmeyebilir. Yapılan bir çalışmada NS'li olguların %56'sında faktör eksiklikleri, %29'unda anormal trombosit fonksiyonları, %9'unda trombositopeni izlenmesine rağmen yalnızca %9'unda kanama öyküsü bulunmuştur(10, 44).

Hepatomegali (%25) ve splenomegali (%50) bildirilmiştir. Splenomegali, miyeloproliferatif hastalıklarda olabildiği gibi izole olarak da görülebilir, spontan regrese olabilir, ayrıca splenomegaliye sekonder sekestrasyon nedeniyle trombositopeni görülebilmektedir (45).

Noonan sendromunda çocukluk çağı kanserlerinin gelişme riski 8.1 kat artmıştır (46). NS'li çocuklarda yaşamın ilk yılında lökositoz, monositoz, trombositopeni ve hepatosplenomegali (HSM) ile karakterize miyelodisplastik sendrom görülebilir. Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML), monosit ve makrofajlarda aşırı proliferasyonla karakterize çocukluk çağının agresif ve nadir bir neoplazmidir. JMML'de de NS'de görüldüğü gibi RAS-MAPK yolağını ilgilendiren genlerde patolojiden sorumlu olabilecek varyantlar bildirilmiştir (47). *PTPN11* genindeki somatik varyantlar JMML'li hastaların %35'inde bildirilmiştir, aynı zamanda *KRAS2*, *NRAS*, *NF1* genlerinde patojenik varyantlar da gösterilmiştir (48). NS ilişkili JMML nadir olarak görülür, ama sendrom ilişkili olmayan JMML'ye göre daha erken başlangıçlı ve daha hafif prezentasyonda görülür, spontan remisyon görülebilir ancak akut miyeloid lösemi (AML)'ye dönüşebilir (48, 49). NS'de aynı zamanda akut lenfoblastik lösemi (ALL), AML, konjenital hipoplastik anemi gibi diğer miyeloproliferatif hastalıklar görülebildiği gibi, glioma, rabdomyosarkom, kolon kanseri, kronik lenfositik lösemi, Wilms tümörü, hepatoblastom, kronik miyelomonositik lösemi gibi hastalıklar da nadir olarak bildirilmiştir (46).

2.3.10 Lenfatik Sistem

Noonan sendromunda lenfatik bozukluklar bildirilmiştir (%20). En yaygın görülen formu dorsal ekstremitelerde görülen lenfödemdir (5). Daha az sıklıkla olmak üzere şilotoraks, intestinal ve pulmoner lenfanjektaziler, skrotum ve vulvada lokalize lenfödem görülebilir. İntrauterin dönemde kistik higroma görülebilir (24).

2.3.11 Genitoüriner Sistem

Noonan sendromunda renal anomaliler yaklaşık %10 oranında bildirilmiştir (15). En sık anomali pelvikaliksiyel dilatasyondur, bununla birlikte çift toplayıcı sistem, distal üreter obstrüksiyonu, minör rotasyon anomalileri, hipoplastik böbrek, unilateral böbrek agenezisi ve hipoplazisi görülebilmektedir (45).

Etkilenen erkek olgularda kriptorşidizm görülebilmektedir (%60-80). Puberte gecikmesi hem kadın hem erkek olgularda saptanmıştır. Tipik olarak kadın fertilitésinin etkilenmesi beklenmezken, erkek infertilitesi görülebilmektedir. İnfertilite kriptorşidizm ve buna ilişkin bozulmuş spermatogeneze sekonder olabildiği gibi sertoli hücre disfonksiyonuna sekonder olarak da görülebilmektedir (50). Ortalama puberte yaşı erkeklerde 13,5-14,5, kadınlarda ortalama menarş yaşı 14,6 olarak bildirilmiştir (15, 51).

2.3.12 Kas-İskelet Sistemi

Noonan sendromunun karakteristik göğüs kafesi bulgusu, geniş bir göğüs kafesiyle birlikte, meme başları arasındaki mesafenin artmış olduğu pektus karinatum superior- pektus ekskavatum inferior'dur (%28-95) (4, 52). Skolyoz ve spinal deformiteler görece sık görülmektedir (%13-30). Sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde gelişmektedir ve vakaların yaklaşık %60'ında cerrahi düzeltme önerilmektedir (24). Diğer ortopedik bozukluklar arasında brakidaktili, sindaktili gibi el anomalileri (%37), kubitus valgus (%45), eklem kontraktürleri (%4), radioulnar sinostozis gibi anomaliler bulunmaktadır (52).

Noonan sendromunda kronik ağrı üzerine yapılan bir çalışmada etkilenen olguların %62'sinde kronik ağrı gösterilmiş olup, ağrı sıklığı ile soğuk yerlerde yaşama ve hiper mobil eklemlerinin olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (53).

2.3.13 Dermatolojik Bulgular

Cilt değişiklikleri NS'li olgularda görülebilmektedir. *SOS1* geninde patojenik varyantı olan olgularda daha fazla ektodermal değişiklikler görülmektedir. En yaygın değişikliklerden biri özellikle ekstansör yüzeylerde bulunan, eritemli keratotik foliküllerle karakterize bir lezyon olan keratozis pilaristir (%14-28). Esas olarak kaşların üçte ikisini tutan küçük keratotik foliküler papüllerle başlayan, kaşların dökülmesine sebep olabilen, zamanla saçlara ilerleyebilen bir durum olan keratozis pilaris atrofikans fasieyi (uleritema ofriyogenez) (%8,5) de görülebilmektedir (15, 54). Cerrahi girişimler sonrası keloid oluşumu görülebilir (55).

Ense saç çizgisi düşüktür. Saç ve kaş anomalileri görülebilir (%40-50). Kıvrıkcık yünsü saç önemli bir özelliğidir (%29). Kaş ve kirpik yokluğu (%13,9-5,5), temporal alopesi (%17,8) görülebilir (54).

Kserozis (%46), palmo-plantar hiperkeratoz (%5,4-10), pigmente nevüsler (%20), kısa, geniş, distrofik tırnaklar görülebilir. Café au lait lekeleri (%15-23,4), çoklu lentijinler (%5-31) ve hiperpigmentasyon (%3,9-5) diğer bildirilen ektodermal özelliklerdir (54, 56). Parmak uçları belirgindir (56, 57). Etkilenen olguların %22'sinde tekrarlayan oral mukozal ülserler görülebilir (58).

2.3.14 Endokrinolojik Sistem

Noonan sendromunda boy kısalığı, puberte gecikmesi gibi endokrinolojik problemler görülebilmektedir. Bunların yanı sıra tiroid otoantikorlarında pozitiflikler görülebilmektedir, ancak hipotiroidizm sıklığı normal popülasyona yakın oranlardadır. Sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit gibi otoimmün hastalıklar da bildirilmiştir (59).

2.4 Tanı

2.4.1 Tanı Kriterleri

Noonan sendromu için oluşturulmuş tanı kriterleri olsa da bu konuda herkesin kabul ettiği ortak bir konsensus yoktur. Dolayısıyla klinik özellikler, laboratuvar özellikleri ve aile öyküsü üzerinden tanı konulmaktadır. Boy kısalığı, kısa yele boyun, göğüs deformiteleri, gelişim geriliği, kriptorşidizm ve tipik yüz özellikleri olan olgularda tanıdan şüphelenilmeli ve genetik konsültasyonu ile birlikte tanıyı kesinleştirmek için moleküler genetik çalışmaları planlanmalıdır.

İyi bir klinik değerlendirme tanı için en önemli basamaktır. Öyküde perinatal öyküleri, bu dönemde polihidroamniyoz, nukal kalınlık artışı gibi belirtilerinin olması, bebeklik döneminde beslenme güçlüklerinin olması gibi öyküde özellikle dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur. Karakteristik yüz özelliklerinin yaşla birlikte değişmesi ve erişkin dönemde bulguların silikleşmesi nedeniyle şüphelenilen olguların çocukluk çağındaki fotoğraflarının incelenmesi erişkinlere tanı koymak için faydalı olabilir (60).

Aile öyküsünde birden fazla nesilde etkilenmiş kadın ve erkek bireylerin olması çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösteren bu sendromda tanıya yardımcı olabilse de de novo varyantların görülebilmesi nedeniyle, aile öyküsü olmaması durumunda tanı dışlanamaz.

Şüphelenilen olgularda tanı anında tam bir fizik muayene yapılır ve yapılacak olan biyokimyasal ve genetik testler planlanmaktadır. Hastanın gelişimsel durumunun kontrol edilmesi, herhangi bir gelişimsel gerilikten şüphelenilmesi durumunda gerekli desteklerin alınması için yönlendirmeler yapılması önerilir. Büyüme ve beslenmenin takibi, NS'ye yönelik olarak geliştirilmiş olan persentiller yardımıyla yapılmaktadır. Noonan sendromuna özel hazırlanmış olan büyüme eğrileri Şekil 2.5 ve Şekil 2.6'da belirtilmiştir (61).

Noonan sendromundan şüphelenilen olgularda eşlik edebilecek konjenital kalp hastalıkları da göz önünde bulundurularak kardiyovasküler sistem muayenesi yapılması, sonrasında konjenital kalp hastalıkları için ekokardiyografik

değerlendirme, konjenital kalp hastalığı bulunmasa da EKG anormallikleri görülebileceği için rutin EKG değerlendirilmesi önerilmektedir.

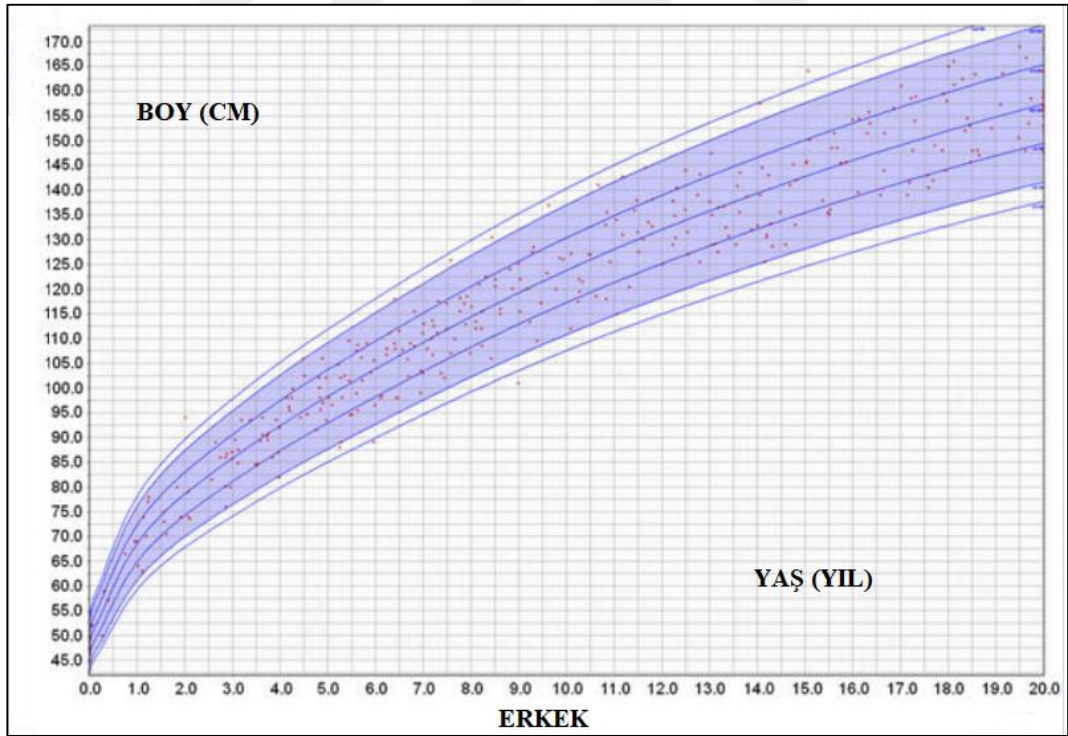
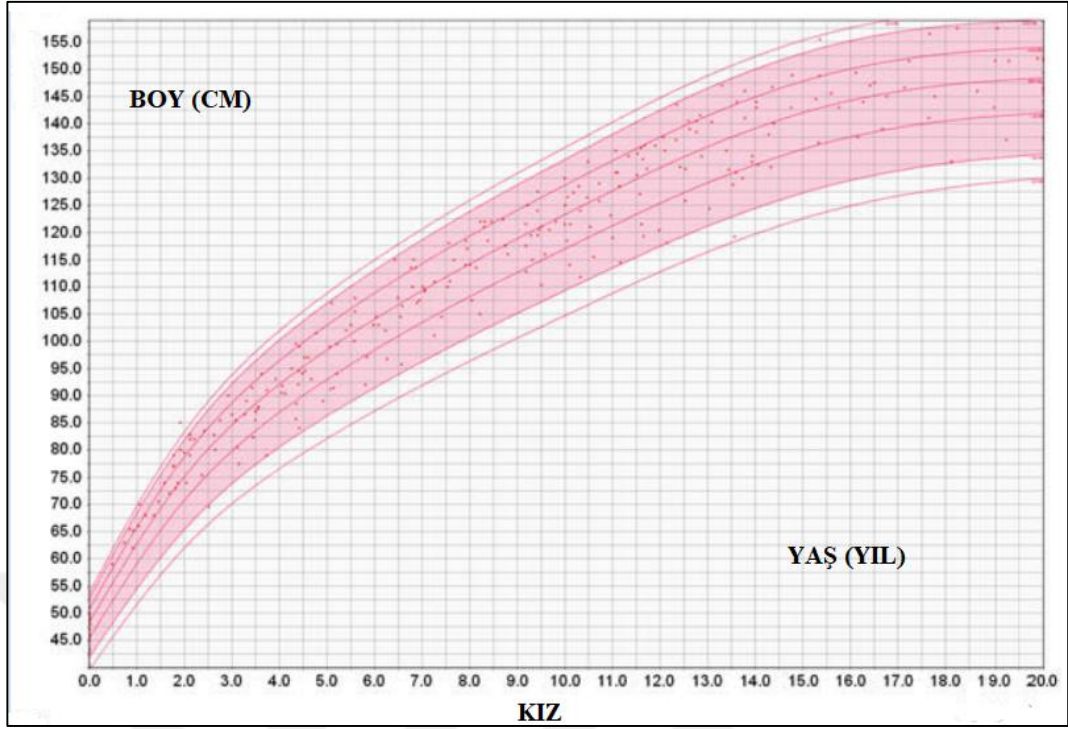
Şaşılık ve kırma kusurları gibi oftalmolojik bozukluklar eşlik edebileceğinden temel göz muayenelerinin yapılması, tekrarlayan seröz otitis media öyküsü olabildiği, buna ikincil işitme kayıpları olabileceği için temel odyolojik muayeneleri yapılması önerilir.

Kanama bozuklukları görülebileceği için tam kan hücre sayımı, APTT, PT, kanama zamanı tetkiklerinin görülmesi, faktör eksiklikleri açısından öykü ve fizik muayene ile birlikte değerlendirilmesi önerilir.

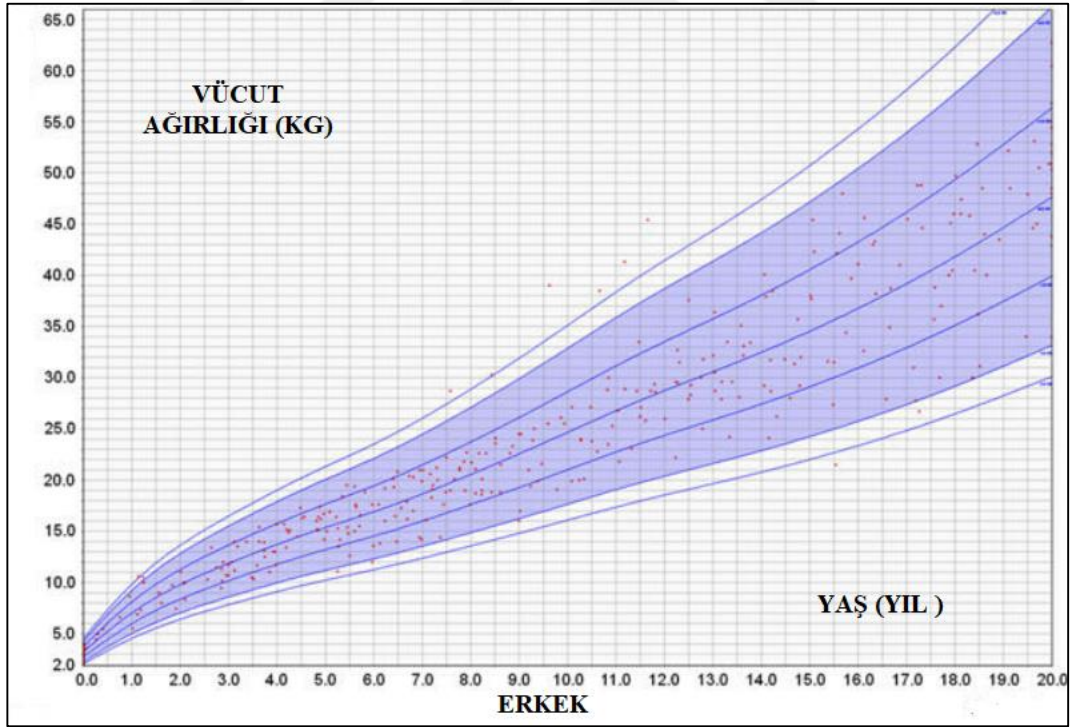
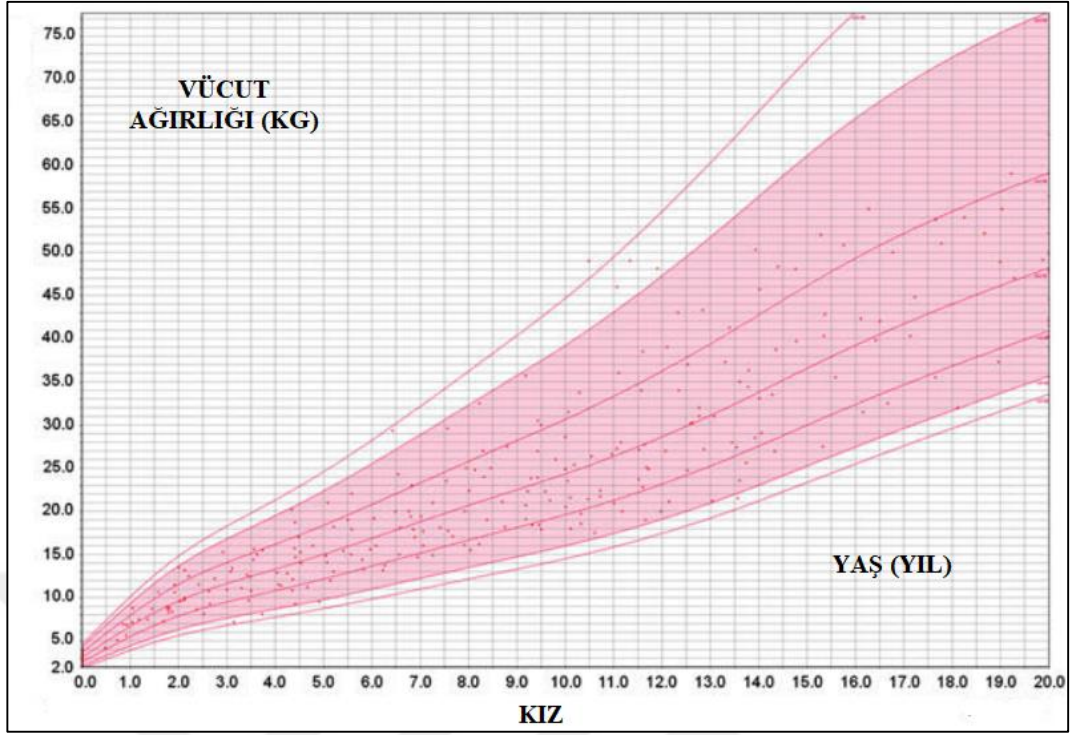
Eşlik eden üriner anormallikler, hepatosplenomegali olabileceği için batin ultrasonografi ile değerlendirilme önerilir. Fizik muayene sırasında kriptorşidizm açısından da değerlendirme önemlidir.

Skolyoz, vertebra anormallikleri açısından özellikle muayene sırasında saptanmış bir bulgu varlığında vertebral grafilerinin çekilip patoloji saptanması durumunda ilgili bölümlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

Sendroma eşlik edebilecek ektodermal bulgular için olgular muayene edilmelidir, gereklilik halinde dermatolojik görüş alınabilir (24).



Şekil 2. 5 Noonan Sendromlu Çocuklarda Boy Büyüme Eğrileri (Malaquias et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. Am J Med Genet A. 2012;158A(11):2700-6. makalesinden Türkçeleştirilmiştir (61)).



Şekil 2. 6 Noonan Sendromlu Çocuklarda Vücut Ağırlığı Büyüme Eğrileri (Malaquias et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. Am J Med Genet A. 2012;158A(11):2700-6. makalesinden Türkçeleştirilmiştir (61)).

1994 yılında Van der Burgt ve ark. tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. (Tablo 2.1)

Tablo 2. 1 Tanı Kriterleri

Özellik	A:Majör	B:Minör
1. Yüz Özellikleri	Tipik dismorfik yüz özellikleri	Sendromdan şüphelendiren dismorfik yüz görünümü
2. Kardiyak Özellikler	PS, HTKMP, NS için tipik EKG bulguları	Diğer kardiyak defektler
3. Boy	<3 persentil	<10 persentil
4. Göğüs Duvarı	Pektus karinatum superior/pektus ekskavatum inferior	Geniş toraks
5. Aile Öyküsü	Birinci derece akrabalarda NS öyküsü	Birinci derece akrabalarda NS şüphesi
6. Diğer Özellikler	Zeka geriliği, kriptorşidizm, lenfatik damar displazisinin hepsinin bulunması	Zeka geriliği, kriptorşidizm, lenfatik damar displazisinden birinin bulunması
1. Tipik yüz görünümüyle (1A) birlikte 2A-6A özelliklerinden birinin olması 2. Şüpheli dismorfik yüz görünümüyle(1B) birlikte 2A-6A'daki özelliklerden ikisinin olması 3. Şüpheli dismorfik yüz görünümüyle(1B) birlikte 2B-6B arasındaki özelliklerden üçünün olması durumunda NS olduğu düşünülmelidir.		
Van der Burgt ve ark. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53(2):190 makalesinden Türkçeleştirilmiştir (7).		

Özetle klinik ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen olgularda moleküler testler yapılarak moleküler tanı konulabilmektedir.

2.4.2 Moleküler Testler

Noonan sendromunun moleküler tanısı, klinik şüphelenilen olgularda, sendromla ilişkili otozomal dominant geçişli varyantlarda heterozigot patojenik veya olası patojenik varyant bulunması veya otozomal resesif geçişli varyantlarda (*LZTR1*) biallelik patojenik varyant bulunmasıyla konulmaktadır.

Moleküler testler gen hedefli testler adı altında hastalık panelleri ile yapılabileceği gibi geniş kapsamlı genetik testler (tüm ekzom dizileme, klinik ekzom dizileme) şeklinde de yapılabilmektedir.

Prenatal tanı, ailede saptanmış NS ilişkili varyantın bilinmesi durumunda, amniyosentez veya koryon villus örnekleme sonucu elde edilecek DNA örneği ile yapılacak testlerle mümkündür (12).

2.5 Moleküler Genetik Ve Genotip-Fenotip İlişkisi

Noonan sendromu genetik olarak heterojendir, çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösterir ancak olguların yaklaşık üçte ikisinde de novo varyantlar bulunmaktadır ve aile hikâyesi yoktur. Sendrom ileri baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir (62).

Noonan sendromu RASopatiler olarak bilinen RAS-MAPK yolağının bileşenlerini veya düzenleyici genlerdeki germline varyantlar sonucu meydana gelen hastalık grubunda yer almaktadır. Bu yolak normal gelişim için önemli olan hücresel büyüme, hücre farklılaşması ve hücre ölümü üzerine önemli bir rol oynamaktadır (63).

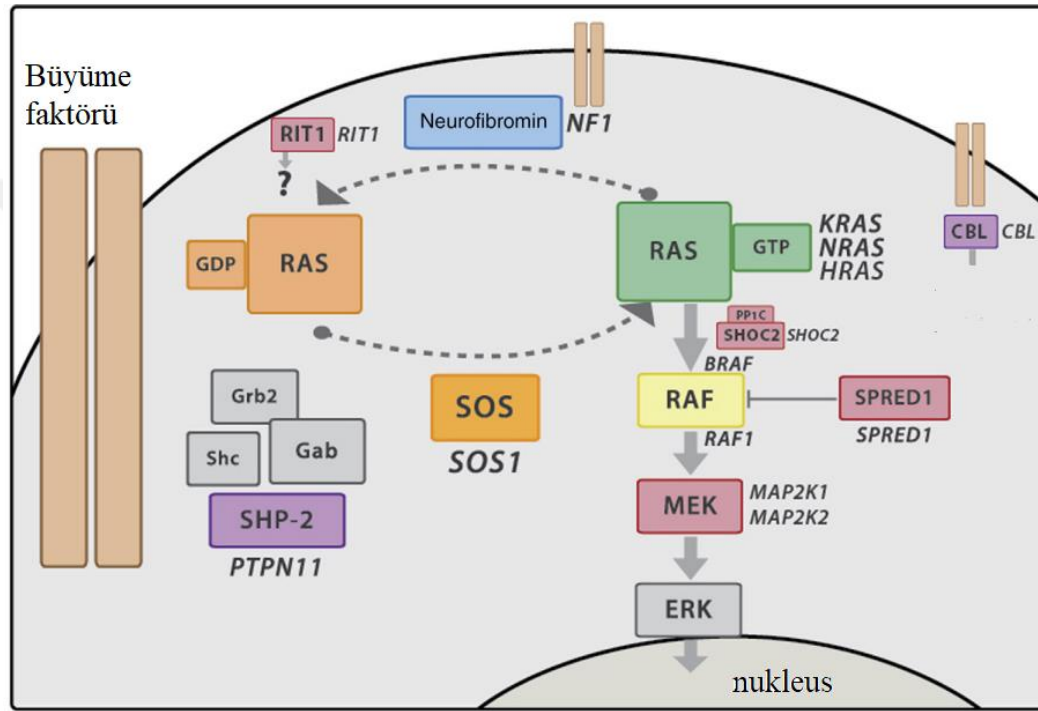
2.5.1 RAS-Mitojenle Aktive Olan Kinaz (RAS-MAPK) Sinyal Yolağı

RAS-mitojenle aktive olan kinaz sinyal yolağı, hücre dışından hücre içine sinyal iletiminde önemli bir yoldur. Bu yolak büyüme faktörlerini ve küçük moleküllerle gelen uyarıları hücre içine yöneltir. Bu yolak kanser çalışmaları açısından oldukça önemlidir, yolaktaki birçok gendeki değişiklikler onkojenik özellik taşımaktadır ve malignitelerin yaklaşık %20'sinde saptanmaktadır. Bu yolak aynı zamanda RASopatiler olarak adlandırılan NS ve ilişkili hastalıklar açısından da önemlidir.

RAS genleri *HRAS*, *NRAS* ve *KRAS*'ın da içinde bulunduğu geniş bir ailedir. Bu genlerin ürünleri hücre içi sinyal üretiminde yer alan guanin nükleotid bağımlı GTPaz'lardır. Reseptör tirozin kinazlar (RTK), G-protein-bağılı reseptörler, sitokin reseptörleri ve hücre dışı matris reseptörlerine bağlanan büyüme faktörleri aracılığıyla aktive edilirler. RAS proteinleri, GTP bağlı formda aktif iken, GDP bağlı formda inaktiftir ve gelen uyarılarla bu formlar arasında geçiş yaparlar.

Reseptör tirozin kinazlar yoluyla aktivasyon, RTK otofosforilasyonuna neden olan bir büyüme faktörünün bağlanması ve adaptör protein GRB2 ile etkileşime girmesiyle gerçekleşir. GRB2, daha sonra plazma zarına alınan SOS proteinine bağlanır. SOS proteinleri, GTP'ye bağlı aktif formda olan RAS'ın artmasına neden olan proteinlerdir. Aktive RAS, yolun ilk MAPK kinazı olan RAF'ın (ARAF, BRAF ve/veya CRAF) aktivasyonuna yol açar. RAF, MEK1 ve/veya MEK2'yi

fosforile eder ve aktive eder bu da ERK1 ve/veya ERK2'yi fosforile ederek aktive eder. ERK1 / 2 nihai efektörlerdir ve işlevlerini hem sitozolde hem de nükleusta gösterirler. ERK1/2'nin substratları nükleer bileşenleri, transkripsiyon faktörlerini, membran proteinlerini ve protein kinazları içerir ve bunlar hücre döngüsü ilerlemesi, farklılaşma ve hücre büyümesinin kontrolü gibi hayati hücresel yolları kontrol eder (63). (Bkz. Şekil 2.7)



Şekil 2. 7 RAS-Mitojenle Aktive Olan Kinaz (RAS-MAPK) Sinyal Yolağı (Carcavilla A, Suarez-Ortega L, Rodriguez Sanchez A, Gonzalez-Casado I, Ramon-Krauel M, Labarta JI, et al. [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. An Pediatr (Engl Ed). 2020;93(1):61 e1- e14 makalesinden düzenlenmiştir .) (64)

2.5.2 Noonan Sendromuna Yol Açan Genler

Noonan sendromu genotip olarak oldukça çeşitlilik göstermektedir. Sıklık sırasına göre literatürde *PTPN11* (%50), *SOS1* (%10-13), *LZTR1* (%8), *RAF1* (%5), *RIT1* (%5), *KRAS* (<%5), *SOS2* (<%4), *BRAF* (%2), *MAP2K1* (<%2), *MRAS* (<%1), *NRAS* (<%1), *RRAS2* (<%1), *RASA2*, *RRAS2*, *A2ML1*, *SHOC2*, *CBL*, *HRAS*, *MAP2K2*, *SPRED1*, *PPP1CB*, *MAPK1* gibi birçok gen gösterilmiştir (4, 65, 66). (Bkz. Tablo 2.2)

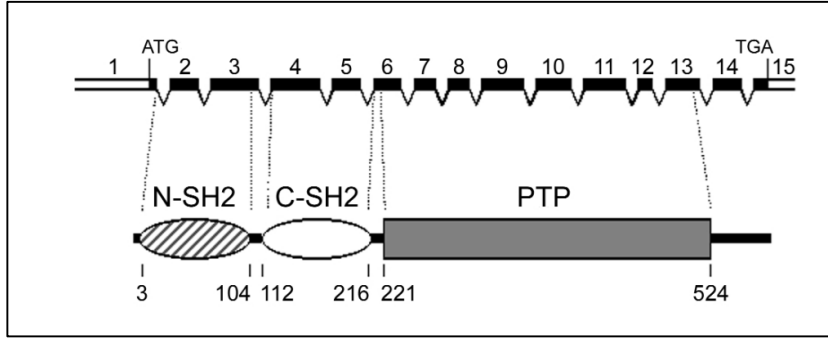
Tablo 2. 2 Noonan sendromuna en sık yol açan genler

Gen	Lokus	Protein	Kalıtım Şekli	NS’de Saptanma Oranları
<i>PTPN11</i>	12q24.13	Protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type,11	OD	%50
<i>SOS1</i>	2p22.1	RAS/RAC Guanine nucleotide Exchange faktor 1	OD	%10-13
<i>LZTR1</i>	22q11.21	Leucine Zipper-like Transcriptional regülatör 1	OD,OR	%8
<i>RAF1</i>	3p25.2	<i>RAF</i> proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	OD	%5
<i>RIT1</i>	1q22	GTP-binding protein Rit1	OD	%5
<i>KRAS</i>	12q12.1	GTPase KRas	OD	<%5
<i>SOS2</i>	14q21.3	RAS/RAC Guanine nucleotide Exchange faktor 2	OD	<%4
<i>BRAF</i>	7q34	<i>B-RAF</i> Protooncogene, serine/threonine kinase	OD	%2
<i>MAP2K1</i>	15q22.31	Dual specificity mitogen-activated protein kinase 1	OD	<%2
<i>SHOC2</i>	10q25.2	Leucine-rich repeat scaffold protein	OD	-

(Roberts AE. Noonan Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews(R)). Seattle (WA)2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. makalesinden esinlenerek hazırlanmıştır.)(4)

2.5.2.1 *PTPN11*

Noonan sendromlarının yaklaşık %50’sinden *PTPN11* genindeki varyantlar sorumludur. *PTPN11* geni kromozom 12q24.13 lokasyonunda bulunur. Bu gen 15 ekzondan oluşur ve 593 amino asitlik “non-reseptör protein tirozin fosfataz” (PTP) olan SHP-2’yi kodlar. *PTPN11* iki ardışık C-terminal ve N-terminal SH-2 alanı, bir N- ve C- terminal alanlarıyla bir PTP bölgesi ve bir C- terminal ucundan oluşur (67).



Şekil 2. 8 *PTPN11* organizasyonu ve shp-2 domain yapısı (67)

SHP-2, büyüme faktörlerine, hormonlara, sitokinlere ve hücre adezyon moleküllerine hücresel yanıtta anahtar bir moleküldür. Epidermal, fibroblast ve hepatosit büyüme faktörleri tarafından indüklenen RAS-MAPK kaskadının aktivasyonu için gereklidir.

PTPN11 genindeki varyantların çoğu ekzon 3, 8, 9 ve 13 deki hotspot missense varyantlar olup N-SH2 ve PTP domainlerinde kümelenmiştir. Bu varyantların molekülün aktif formunda kalmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular da NS patogenezinde aşırı SHP2 aktivitesi ile sonuçlanan fonksiyon kazanımı değişikliklerinin olduğunu göstermiştir (67).

Genotip-fenotip ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar *PTPN11* geninde varyanta sahip olan olgularda daha sık PS saptandığını göstermiştir. Bu EGFR ile SHP-2 arasında semilunar kapak oluşumunda etkileşim olmasıyla açıklanabilir (8). Bununla birlikte HTKMP sıklığının daha az olduğu görülmüştür (14). Kanama diyatezi, kolay morarma ve faktör eksikleri de *PTPN11* geninde varyant olan NS'li olgularda daha sık olarak görülmüştür (68). *PTPN11*'deki N308D/ N308S varyantları saptanmış olan NS'li olgularda normal bilişsel gelişim olabilse de diğer varyantlarda gelişim geriliği sıktır (69). *PTPN11* geninde varyanta sahip olan olgularda boy kısalığı sıktır, bu duruma sebep olabilecek şekilde IGF-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (19). En sık düşük kulak, saç çizgisi düşüklüğü, aşağı eğimli gibi palpebral fissür gibi karakteristik yüz özellikleri görülmektedir, pektus deformiteleri ve inmemiş testis sıklığı artmıştır (70).

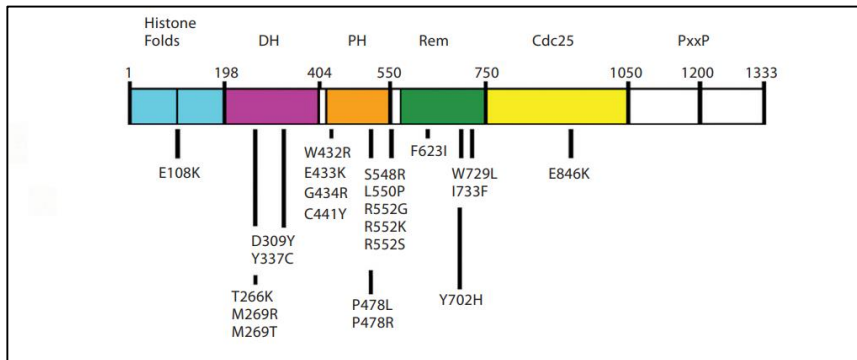
PTPN11 genindeki varyantlar malignite gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada *PTPN11* geninde varyanta sahip olan NS'li olgularda kanser gelişme riski 3,5 kat artmış olarak bildirilmiştir (71). JMML ve geçici miyeloproliferatif bozukluk sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Genel olarak

NS ilişkili JMML daha iyi huylu bir seyir izlemektedir. *PTPN11* patolojik varyantları ile AML ve ALL arasında ilişki bildirilmiştir, *PTPN11* deki germline varyantlarda glial tümörler de bildirilmiştir (4).

2.5.2.2 SOS-1

SOS1 genindeki germline fonksiyon kazancına neden olan varyantlar NS'nin yaklaşık %10'undan sorumludur. *SOS1*, 2p22.1 kromozomu üzerinde bulunur ve 24 ekzondan oluşur. *SOS1*, RAS'a özgü bir guanin değişim faktörü olan bir protein kodlar, bu protein RAS'ın GDP'ye bağlı inaktif formundan GTP'ye bağlı aktif forma dönüşümünün uyarılmasından sorumludur, bu gendeki varyantlar RAS-MAPK yolağının aktif halde kalmasına sebep olarak NS'ye neden olmaktadır (72).

SOS1 genindeki varyantlar literatürde en sık ektodermal anomalilerle (keratozis pilaris, hiperkerotik cilt, seyrek kaş ve saçlar) ilişkilendirilmiştir (%84). Kıvrıkcık saç hastaların çoğunda mevcuttur. Boy kısalığı sıklığı diğer genlerdeki varyantlara kıyasla daha azdır (%29). Genel NS popülasyonu ile kıyaslandığında makrosefali sıklığı (%61'e karşı %12). Diğer yaygın özellikler arasında pektus anomalileri, kısa/ yele boyun, cubitus valgus bulunur. Bu gende varyanta sahip olan kişiler genellikle normal bilişsel özellikler gösterirler, zihinsel yetersizlik oranı %11 olarak bildirilmiştir. Embriyonel rabdomiyosarkom, serebral glioma ve mandibular dev hücreli lezyonlar bildirilmiştir (73). Beslenme problemleri, diğer genlerde varyantı olan vakalara oranla daha az bildirilmiştir (74). *SOS1* geninde varyant saptanan NS'li olgularda *PTPN11*'de olduğu gibi PS oranı daha yüksek bulunmuştur (%70), buna karşılık ASD ve HTKMP oranı daha azdır (75).



Şekil 2. 9 *SOS1* domain yapısı (49)

2.5.2.3 *LZTR1*

LZTR1 kromozom 22q11.21 lokasyonunda bulunur ve BTB-Kelch süper ailesine ait bir tümör süpresor protein kodlar, bu protein apoptoz, ubiquitinasyon yollarında rol almaktadır. RAS-MAPK sinyal yolağına katılıp katılmadığı bilinmemektedir. *LZTR1* genindeki varyantların NS'ye neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu gendeki varyantlar NS'ye neden olan diğer genlerden farklı olarak otozomal resesif veya otozomal dominant geçiş gösterebilir. NS'de %4-8 arasında saptanmaktadır.

LZTR1'deki genotip-fenotip ilişkisini araştıran çalışmalarda en yaygın konjenital kalp hastalığı HTKMP (%48,3-71,4) olarak görülmüştür. Hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, pitozis, mikrognati ve yüksek damak gibi NS karakteristik özellikleri belirtilmiştir. Boy kısalığı (%21-71,4), zihinsel yetersizlik (%15-71,4) bildirilmiştir. Bu gendeki somatik varyantların schwannoma gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (66, 76, 77).

2.5.2.4 *RAF1*

RAF1, kromozom 3p25.2 lokasyonunda bulunur ve RAS-MAPK yolağının efektörlerinden biri olan bir serin-treonin kinaz olan CRAF'ı kodlar. Bu gendeki varyantlar CRAF proteininde fonksiyon kazancına sebep olur ve NS'de bildirilmiştir (%3-17) (63). Diğer NS'li olgularla kıyaslandığında HTKMP sıklığı oldukça yüksektir (%75-100), buna karşılık PS sıklığı daha düşük olarak bulunmuştur (78, 79). Patojenik varyantı olan olgularda boy kısalığı prevalansı %83,3 olarak bildirilmiştir (80). Zihinsel yetersizlik oranı diğer genlerdeki varyantlara kıyasla daha fazla bildirilmiştir.

2.5.2.5 *RIT1*

RIT1, kromozom 1q22 lokasyonunda bulunur ve RAS ilişkili bir GTPaz proteini olan RIT1'i kodlar. NS'de bu gendeki yanlış anlamalı, fonksiyon kazanımı varyantları tespit edilmiştir (81). HTKMP sıklığı *RAF1*'de olduğu gibi NS

popölasyonuna kıyasla artmıştır (%72) (82). Yüksek doğum ağırlığı, göreceli makrosefali, kıvrıkcık saç, hiperpigmentasyon gibi ektodermal özellikler sıktır. Zihinsel yetersizlik, boy kısalığı ve pektus deformitesi daha az sıklıkta saptanmıştır (83). Prenatal dönemde nukal kalınlık artışı, hidrops fetalis ve erişkin dönemde lenfatik bozukluk görülme olasılığı fazladır (84).

2.5.2.6 KRAS

KRAS kromozom 12q12.1 lokasyonunda bulunur ve GTPaz K_Ras proteinini kodlar. Öğrenme güçlüğü sıktır, boy kısalığı, yele boyun, pektus deformitesi ve cilt problemleri sıktır. Beslenme sorunları görülebilir. Kraniosinostoz bildirilmiştir. Zihinsel yetersizlik diğer genlerdeki varyantlara kıyasla sıktır (85, 86).

2.5.2.7 SHOC2

SHOC2 geni, kromozom 10q25.2 lokasyonunda bulunur ve *SHOC2* proteinini kodlar. Zihinsel yetersizlik, büyüme hormonu eksikliği, ciltte hiperpigmentasyon, ince yavaş uzayan gevşek saç, hidrocefali ve benign subaraknoid aralık genişlemesi, mitral kapak displazisi ile ilişkilendirilmiştir (87, 88).

2.5.2.8 BRAF

BRAF kromozom 7q34 lokasyonunda bulunur ve RAS-MAPK yolağında serin-treonin protein kinaz olan *BRAF* proteinini kodlar. Büyüme geriliğı, beslenme problemleri, dismorfik yüz özellikleri, zihinsel yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir (89).

2.5.2.8 A2ML1

A2ML1 kromozom 12p13.31 lokasyonunda bulunur ve alfa-2-makroglobin benzeri-1 proteinini kodlar. *A2ML1* genindeki varyantlar Vissers ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NS'de bildirilmiştir (90).

2.6 AYIRICI TANI

2.6.1 Aarskog-Scott Sendromu (Fasiyo-Dijito-Genital Displazi)

Aarskog- Scott sendromu (OMIM #305400), X'e bağılı kalıtımı olan *FDG1* gen varyantlarının görüldüğü, eklem hiperlaksitesi, kısa burun, boy kısalığı, hipertelorizm, brakidaktili ile karakterize bir sendromdur (91). Hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, boy kısalığı gibi ortak özellikleri nedeniyle NS ayırıcı tanısına girer, ancak X'e bağılı geçiş görülmesi, bu sendromda konjenital kalp hastalıklarının bulunmamasıyla NS'den ayırt edilir (10).

2.6.2 Baraitser- Winter Sendromu

Baraitser- Winter Sendromu (OMIM #243310, 614583), çoklu organ sistemlerini etkileyen bir bozukluktur, zihinsel yetersizlik, trigonosefali, bilateral pitozis, hipertelorizm ile karakterizedir. Pakigri, lizensefali, koloboma görülebilir. Boy kısalığı, kontraktürler, konjenital kalp hastalıkları ve genitoüriner anomaliler bulunur (92). Boy kısalığı, hipertelorizm, kısa boyun, gelişme geriliği nedeniyle, NS ayırıcı tanısına girer. Ancak bu sendromda iris kolobomu, pakigri, lizensefali, aort stenozu gibi bulgular görülmesiyle NS'den ayırt edilir.

2.6.3 Kardiyofasyokutanöz Sendrom

Kardiyofasyokutanöz sendrom, (CFC, OMIM, #115150) çoklu konjenital anomaliler, zihinsel yetersizlik, ciddi beslenme sorunları, gelişimsel gecikme, büyümede azalma, belirgin dismorfik yüz özellikleri, cilt ve gastrointestinal sistem anormallikleri, konjenital kalp hastalıklarıyla karakterize nadir bir hastalıktır. *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* gibi RAS-MAPK sinyal yolağındaki genlerdeki varyantlarla karakterizedir.

Hipertelorizm, epikantal katlantılar, pitozis, burun kökü basıklığı gibi karakteristik yüz özelliklerinin ve boy kısalığının olması, PS, HTKMP, ASD gibi konjenital kalp hastalıklarının görülmesiyle NS ayırıcı tanısında yer almaktadır.

Ancak kaba yüz özelliklerinin belirgin olması, beslenme problemlerinin daha ağır olması, ektodermal bulgularının daha belirgin olması (hiperkeratozis, keratozis pilaris, iktiyozis, kirpiklerin yokluğu, gevşek kıvrıkcık saçlar gibi), zihinsel yetersizliğin daha ağır olması, kanama diyatezinin nadir olması, otizm benzeri davranışların sık olması gibi özelliklerle NS'den ayrılır (4, 10).

2.6.4 Costello Sendromu

Costello sendromu (CS, OMIM #218040), karakteristik dismorfik kraniyofasiyal özellikler (kaba yüz görünümü, geniş nazal köprü vb.), gelişme geriliği, kardiyak, kas-iskelet sistemi ve ektodermal anormallikler (palmar ve plantar kıvrımlarda derinleşme, deride gevşeklik, yüzde ve perianal bölgede papillomalar vb.) ve nörobilişsel gecikme dahil olmak üzere çoklu anomalilerin eşlik ettiği nadir bir gelişimsel bozukluktur. RAS-MAPK sinyal yolağındaki *HRAS* genindeki varyantlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım paterni gösterir (93).

Aşağı eğimli palpebral fissürler, pitozis, boy kısalığı, göreceli makrosefali HTKMP, ASD, nörobilişsel gecikme gibi ortak özellikleri nedeniyle NS ayırıcı tanısına girer. Kaba yüz özelliklerinin daha belirgin olması ektodermal belirtilerin daha ağır olması ve zihinsel yetersizliğin daha yüksek oranda olmasıyla NS'den ayrılır.

2.6.5 LEOPARD Sendromu (Çoklu Lentijinli Noonan Sendromu)

LEOPARD sendromu (LS, OMIM #151100,613797,611554), karakteristik yüz özellikleri, çoklu lentijinöz lezyonlar, EKG anormallikleri, oküler hipertelorizm, PS, genital anomaliler, büyüme geriliği ve işitme kaybının görüldüğü bir sendromdur. *PTPN11*, *RAF1* ve *BRAF* gibi aynı zamanda NS etiyojisinde de görülebilen RAS-MAPK sinyal yolağındaki genlerdeki varyantlardan kaynaklanır ve otozomal dominant katılım paterni gösterir (63).

Karakteristik yüz özelliklerinde olan benzerlikler, boy kısalığı, konjenital kalp hastalıkları ve aynı genlerdeki varyantlarla ortaya çıkması nedeniyle NS ayırıcı

tanısında yer alır. İşitme kaybının fazla olması, çoklu lentijinlerin olması gibi özelliklerle NS'den ayrılır.

2.6.6 Nörofibromatozis Tip1

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1, OMIM #162200), café au lait lekeleri, gözde Lisch nodülleri, derinin fibromatöz tümörleri (nörofibrom, plexiform nörofibrom), optik gliom ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalığa nörofibromin genindeki varyantlar yol açmaktadır.

Boy kısalığı, öğrenme güçlükleri, café au lait lekeleri görülebilmesi gibi özellikleri nedeniyle NS ayırıcı tanısında yer alır. Aynı zamanda NS karakteristik yüz özellikleri görülebilen, çoklu café au lait lekeleri, PS, zihinsel yetersizlik, boy kısalığı ile birlikte giden Watson Sendromu adı verilen bir NF1 da varyantı mevcuttur (4, 63). Lisch nodülleri, nörofibromların varlığı, aksiller ve inguinal çillenme gibi özellikleriyle NS'den ayrılmaktadır.

2.6.7 Turner Sendromu

Turner sendromu, (45,XO) X kromozomunun kaybıyla karakterize, boy kısalığı, puberte gecikmesi, konjenital kalp hastalıkları ile karakterize tipik olarak kadın cinsiyette görülen bir hastalıktır.

Boy kısalığı, yele boyun, meme başlarının ayrık olması, cubitus valgus, pitozis gibi özellikleriyle NS ayırıcı tanısına girer. Aort koarktasyonu, biküspit aorta gibi karakteristik konjenital kalp hastalıklarının olması, NS'de kadın cinsiyette normal fertilitenin görülmesinin aksine hipogonadizmin sık görülmesi, yalnızca kadın cinsiyette görülmesi nedeniyle NS'den ayrılır.

2.6.8 Noonan Sendromu Benzeri Gevşek Anagen Saç Bozukluğu

Noonan Sendromu Benzeri Gevşek Anagen Saç Bozukluğu (OMIM #607721) *SHOC2* ve *PPP1CB* genlerindeki varyantlarla karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. Bu sendromda hipertelorizm, pitozis,

aşağı eğimli palpebral fissürler, düşük arkaya eğimli kulak kepçesi gibi NS'de görülen yüz özellikleri, büyüme hormonu eksikliğiyle birlikte olan boy kısalıkları, görece makrosefali, mitral kapak displazisi ve septal kusurlar görülmektedir. En karakteristik özelliği, kolayca kopabilen, ince, seyrek, yavaş büyüyen saçlarla karakterize saç anomalileridir.

Tipik yüz özellikleri nedeniyle NS ile benzerlik gösterse de, sıklıkla büyüme hormonu eksiklerinin olması, yaşla birlikte görülen hiperaktif davranışlar ve karakteristik saç özelliklerinin görülmesiyle NS'den ayrılmaktadır (88).

2.7 Takip ve Tedavi

Noonan sendromunda tanı sonrası takipler ile ilgili kılavuzlar geliştirilmiştir. Bu kılavuzlar gelişebilecek olan komplikasyonlar açısından hastaları taramayı ve tarama sonrası spesifik bölümlere yönlendirmenin sağlanması sayesinde erken tanı ve tedavilerin yapılmasına olanak tanımaktadır.

Büyüme gelişme sendroma özgü büyüme eğrileri kullanılarak takip edilir. NS'li olguların ilk üç yıl boyunca yılda üç kez sonrasında ise 6-12 ayda bir büyüme hızı takip edilmesi çeşitli kılavuzlarda önerilmiştir (10, 24, 64). Büyüme hızında azalma saptanması durumunda, kronik hastalıklar ve beslenme durumu kontrol edilmeli, takibinde tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerler, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilmelidir. Boy uzunluğunun -2 SD altında kalması durumunda endokrinoloji konsültasyonu gereklidir. Büyüme hormonu eksikliği açısından provakasyon testleri planlanması, hormon eksikliği saptanması durumunda panhipopituiterizm açısından gerekli spesifik hormon testleriyle birlikte beyin manyetik rezonans görüntülemesi planlanması önerilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği saptanması durumunda tedavi açısından multidisipliner değerlendirme gereklidir (12). Özellikle HTKMP varlığı rölatif kontraendikasyon oluşturmaktadır, dolayısıyla büyüme hormonu tedavisinin dikkatli kullanılması, bir kardiyolog tarafından yakın takip edilmesi önerilir. Büyüme hormonu tedavisi skolyozu arttırabilir, bu açıdan takip edilmesi önerilmektedir. 2018 yılında yapılmış olan bir çalışmada NS'li farelerde kullanılan statin tedavisinin fare büyümesinde ve kondrosit farklılaşmasında iyileştirme

gösterdiği bildirilmiştir ancak kullanıma girmeden önce yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır (23).

Nörogelişimsel açıdan tanı anında ve yıllık değerlendirme, gelişimsel gerilik saptanan olguların fizik tedavi, konuşma terapisi, özel eğitim açısından ilgili bölümlere yönlendirilmesi önemlidir (10). Özellikle okul çağı ve ergenlik döneminde otizm, depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu açısından da dikkatli olunması, bu açıdan değerlendirme yapılması önerilmektedir (10).

Konjenital kalp hastalıkları açısından tam bir kardiyak değerlendirme yapılması altta yatan morbidite ve mortalite ile ilişkili hastalıkların saptanması açısından önemlidir. Bunun için kardiyoloji konsültasyonu, EKG ve ekokardiyografi değerlendirilmesi yapılmalıdır. İlk değerlendirme anında bulgusu olmayan olguların özellikle HTKMP gelişme riski açısından beş yılda bir tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (24). Hafif derece PS'lerde stenoz ilerleme eğiliminde değildir, orta ve şiddetli PS saptanması durumunda displazi eşlik etmiyorsa perkütan balon valvuloplasti denenmektedir, ancak displazi varlığında veya perkütan işlemle yeterli yanıt alınamadığında cerrahi valvotomi yapılabilmektedir (34). HTKMP saptanması durumunda medikal tedavi yapılmaktadır, cerrahi miyomektomi ve kalp transplantasyonu da bildirilmiştir (15). 2019 yılında Andelfinger ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada HTKMP saptanmış olan iki olguda MEK1/2 inhibitörü olan ve melanoma tedavisinde kullanılmakta olan Trametinib tedavisi uygulanmış ve miyokardiyal hipertrofinin geri dönüşüyle ilişkilendirilmiştir. Kanseri tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü olan Dasatinib üzerine yapılan bir çalışmada ilacın kalp işlevlerinde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Marin ve arkadaşlarının bir mTOR inhibitörü olan Rapamisin üzerine LEOPARD sendromlu farelerde yaptığı çalışmada ilacın HTKMP'de düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir, ancak tüm bu ilaçlar üzerinde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (94-96).

Kılavuzlar tanı anında ve her yıl tekrarlanmak üzere tam nörolojik muayene yapılmasını önermektedir, özellikle Chiari malformasyonu ve hidrosefaliden şüphelendirecek baş ağrısı, halsizlik, uyuşma, denge kaybı gibi semptom varlığında beyin ve omurga görüntülemesi yapılması gerekmektedir (4). Epilepsi varlığında normal popülasyondan farklı bir tedavi ve takip yaklaşımı önerilmemektedir (64).

Kırma kusurları, strabismus, pitozis gibi bozukluklar sık olduğu için göz hastalıkları muayenesi önerilmektedir. Tanı anında yapılan muayene normal de olsa iki yılda bir göz muayenesi önerilir (24). Refraksiyon kusurları ve ambliyopi gibi durumlar cerrahi dışı tedavilerle düzeltilebilse de şaşılık ve pitozis durumunda cerrahi gerekebilmektedir (12). Bazal işitme testinin ilk 6-12 ay içinde yapılması ve takipte işitme kaybı ve otitis media açısından takiplerin devam etmesi önerilmektedir (4).

Noonan sendromlu olguların tam kan sayımı, APTT, PT gibi bazal koagülasyon testleri ile kanama bozuklukları açısından 6-12 ayda bir taranması önerilmektedir. Kanama öyküsü olması durumunda hematoloji konsültasyonu akılda tutulmalıdır. Faktör 8, 9, 11, 12, Von Willebrand faktör ve kanama zamanı gibi tetkikler yapılması açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (24). JMML gibi miyeloproliferatif hastalıklarda artmış risk olmasından dolayı özellikle *PTPN11*, *KRAS* gibi genlerde varyantlara sahip olan olgularda yaşamın ilk beş yılında üç-altı ay arasında HSM açısından fizik muayene edilmesi ve tam kan sayımı yapılması önerilmiştir (97).

Beslenme bozuklukları, gastro-özefageal reflü semptomları, tekrarlayan kusmalar durumunda, gastroenteroloji değerlendirmesi, gereklilik halinde nazogastrik sonda ile beslenme, gastrostomi ile beslenme açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (10).

Tanı anında renal anomaliler açısından ultrasonografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Anomali saptanması durumunda nefroloji konsültasyonu planlanabilir, ayrıca üriner sistem enfeksiyonları açısından belirtiler aile ile paylaşılmalı, profilaktik antibiyotik kullanımı açısından değerlendirilmelidir (10). Muayene sırasında kriptorşidizm açısından değerlendirme gerekmektedir, saptanması durumunda cerrahi konsültasyonu istenmesi, mümkünse yaşamın ilk bir yılı içinde orşiopeksi operasyonu yapılması önerilmektedir. Puberte gecikmesi açısından değerlendirmenin yapılması, gecikme olması durumunda hipofiz-gonad aksının değerlendirilmesi önerilir. Aile kurma isteği olan yetişkin erkeklerin infertilite açısından bilgilendirilmesi ve tedavi açısından gerekli yönlendirilmelerin yapılması düşünülmelidir (12).

Skolyoz açısından değerlendirme yapılması ve muayenede patoloji saptanması durumunda vertebra grafisi gibi görüntüleme yöntemleri gereklidir (4).

Tiroid fonksiyon testlerinin tanı anında değerlendirilmesi, antitiroid antikorların düzeyinin bakılması ve üç-beş yılda bir tetkiklerin tekrarlanması önerilmektedir (10, 64).

Noonan sendromlu olguların tüm cilt muayenesinin yapılması, izlem gerektiren lezyonlar saptanabilmesi için önemlidir, saptandığı takdirde dermatoloji konsültasyonu planlanabilir. Ciltte kuruluk olması nedeniyle nemlendirme gerekebilmektedir (64).

Diş muayenesinde maloklüzyon gibi bulgulara dikkat edilmesi ve tanı anında ve takipte olguların yıllık olarak diş hekimliğine yönlendirilmesi önerilmektedir (64).

Takip algoritmaları Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. 3 Noonan Sendromunda sistemlere göre takip algoritmaları

	Tanı anında	Takip sırasında	Semptom Varlığında
Genel değerlendirme	Tam fizik ve nörolojik muayene, tanıyı doğrulama amaçlı genetik konsültasyonu ve moleküler genetik testlerin planlanması	Yıllık fizik ve nörolojik muayene tekrarlanması Genotip negatifse tekrar değerlendirme amaçlı genetik konsültasyonu	Kriptorşidizm varlığında <1 yaşta orşiopeksi yapılması Lenfödem varlığında özel kliniğe yönlendirilmesini sağla İntrakraniyal basınç artımı durumunda MR görüntülemesi ve nöbet olması durumunda EEG değerlendirilmesi
Büyüme gelişme değerlendirmesi	Noonan sendromuna özgü büyüme eğrilerinin kullanımı	İlk 3 yıl yılda 3 kez, sonrasında yıllık değerlendirme	Beslenme problemleri, kusma olması durumunda gastroenteroloji konsültasyonu, hipotiroidizm semptomları varlığında tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, boy uzunluğunun <-2SD olması durumunda endokrinoloji konsültasyonu
Gelişimsel değerlendirme	Multidisipliner gelişim değerlendirmesi	5-18 yaş arası yıllık gelişim değerlendirmesi	Yapılan nöropsikiyatrik tetkiklerde anormallik olması durumunda özel eğitim açısından değerlendirme
Kardiyovasküler sistem değerlendirmesi	Kardiyovasküler sistem muayenesi, EKG, ekokardiyografi	İlk muayene normal ise 5 yılda 1 tekrar değerlendirme	
Oftalmolojik değerlendirme	Bazal görme değerlendirmesi	İlk muayene normal ise 2 yılda 1, endikasyonu varsa daha erken değerlendirme	
Odyolojik değerlendirme	Bazal işitme değerlendirmesi	Tekrarlayan otitis media ve konuşma gecikmesi olma durumunda işitme testini tekrarla	Tekrarlayan otitis media varlığında ve işitmede azalma durumunda KBB konsültasyonu açısından değerlendirme

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013;381(9863):333-42 makalesinden Türkçeleştirilmiştir (24).

Tablo 2.3 Noonan Sendromunda sistemlere göre takip algoritmaları (devamı)

	Tanı anında	Takip sırasında	Semptom Varlığında
Hematolojik	Bazal tam kan sayımı, APTT, PT değerlendirmesi	6-12 ayda bir tam kan sayımı, APTT, PT değerlendirmesi Operasyon öncesi tam kan sayımı, APTT, PT değerlendirmesi Hematoloji konsültasyonu ile birlikte Faktör 9,11,12 konsantrasyonu,Von Willebrand faktör düzeyi ve trombosit agregasyon testlerinin değerlendirilmesi Miyeloproliferatif hastalığa yatkınlık olan varyant varlığında yaşamın ilk beş yılında 3-6 ayda bir tam kan sayımı değerlendirmesi	APTT, PT değerlerinde uzama olması ve anormal kanama öyküsü olması durumunda hematoloji konsültasyonu Splenomegali varlığında tam kan sayımı ile ayırıcı tanı yapılması Hepatosplenomegali durumunda tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile ayırıcı tanı yapılması
Renal	Böbrek ultrasonografisi		
Kas iskelet sistemi	Klinik değerlendirme sırasında endikasyon saptanması durumunda spinal görüntüleme yapılması	Adölesan döneme kadar yıllık klinik spinal muayene Görüntüleme bulgusu olması durumunda ortopedi konsültasyonu	
Dental değerlendirme	1-2 yaşlarında ilk dental değerlendirme	Yıllık değerlendirme	

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013;381(9863):333-42 makalesinden Türkçeleştirilmiştir.(24)

2.8 Genetik Danışmanlık

Noonan sendromu tanısı konulduğunda aileye genetik danışmanlık vermek çok önemlidir. Gelişmesi muhtemel komplikasyonlar açısından aile bilgilendirilmeli, takip çizelgesi oluşturulmalı, hastalıkla ilişkili taranmamış olan sistemler açısından tetkikler planlanmalıdır.

Ailede Noonan sendromu tanısı almış olan olgu varlığında aile taraması önerilmektedir. Sendrom otozomal dominant bir tek gen hastalığı olduğundan etkilenen olgunun bu geni çocuklarına aktarma olasılığı %50'dir. Ancak muhtemeldir ki erkek fertilitesi etkilendiği için indeks vakanın ebeveynleri tarandığında annenin etkilenmiş olma olasılığı daha fazladır (K:3, E:1) (12). Ayrıca hastaların çoğu de novo patojenik varyanta sahiptir.

Ailede saptanmış NS ile ilişkili bir gende varyant varlığında doğum öncesi testler ve preimplantasyon genetik tanı yapılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2014-Ağustos 2022 tarihleri arasında başvurmuş, hastanemizde yapılmış olan klinik muayene ve testler sonucunda Noonan sendromu tanısı alan 24 olgu ve Noonan sendromu benzeri gevşek anagen saç bozukluğu tanısı alan bir olgunun dosya bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Tarih ve Karar no: KAEK-561) alınmıştır.

Tüm olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ebeveynler arası akrabalık durumu), perinatal ve nöromotor gelişim özellikleri (oligo-polihidroamniyoz öyküsü, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, baş tutma, oturma, yürüme ve konuşma başlangıç süreleri) kaydedilmiştir. Olguların tanı anındaki fizik muayene bulguları (antropometrik ölçümler, sistem muayeneleri) kaydedilmiş olup karakteristik dismorfik özellikleri bir çocuk genetik uzmanı tarafından değerlendirilerek not edilmiştir. Antropometrik ölçümler Neyzi ve ark. tarafından hazırlanan ulusal referans verileri ve Malaquias ve ark tarafından Noonan sendromuna özel oluşturulan büyüme eğrileri kullanılarak incelenmiştir (61, 98). Olguların boy uzunluk persentillerinin <3p olması boy kısalığı, baş çevresi persentillerinin <3p olması mikrosefali, >97p olması ise makrosefali olarak tanımlandı. Olguların zihinsel yetersizlik değerlendirmesi için Ankara Gelişim Tarama Envanteri ve WISC-R testleri kullanıldı. Olguların ekokardiyografik değerlendirme sonrası saptanmış olan konjenital kalp hastalıkları (PS, HTKMP, ASD, VSD), konvülziyon öyküsü, kolay morarma öyküleri, üriner ve batin ultrasonografi verileri (hepatosplenomegali, üriner anomaliler), eşlik eden iskelet sistemi anomalileri (pektus deformitesi, skolyoz, parmak anomalileri), dermatolojik muayene verileri kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan 13 olgunun dermatolojik muayenelerinin bir dermatolog tarafından yapıldığı saptanmıştır. Olguların saç özellikleri, kıl shaft bozuklukları açısından dermoskopik olarak değerlendirilmiş ve saç çekme testi yapılmıştır. Saç çekme testi saçlı deride farklı alanlarda kökten uca saçı sıvazlayarak yapılmış olup, beşten fazla saç gelmesi pozitif olarak kabul

edilmiştir. Olguların yapılmış olan laboratuvar testlerinin verileri (TSH, Serbest T4, APTT, PT, INR, Faktör 5, 8, 9, Doku transglutaminaz IGA ve IGG) kaydedilmiştir. TSH normal değerleri 0,75-6,57mg/L, Serbest T4 normal değerleri 0,89-1,37 ng/dl olarak kabul edilmiştir. APTT 31,8-43,8 sn, PT 11,2-14,0 sn, INR 0,9-1,2, Faktör 5,8,9 düzeyi yüzdeleri %70-120 arası normal olarak kabul edilmiştir. Doku transglutaminaz IGA ve IGG düzeyleri hastanemizde çalışma yöntemleri değişkenlik gösterdiği için pozitif/negatif olarak kaydedilmiştir.

Olguların hastanemizde yapılan Noonan sendromu genetik paneli sonuçları kaydedilmiştir. Bu çalışma hastanemiz Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde bulunan Ion S5 (Thermo Life Sciences) dizi analizi sistemi ile yapılmıştır. Bu panel kapsamında *PTPN11*, *SOS1*, *BRAF*, *RAF1*, *RIT1*, *SHOC2*, *SPRED1*, *A2ML1*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K2*, *MAP2K1*, *NRAS* hedef genlerinin kodlayıcı ekzonları ve ekzon-intron geçiş bölgeleri Yeni Nesil Dizileme çalışmasıyla incelenmiştir. Elde edilen DNA dizi bilgileri Ion Reporter programı ile incelenerek varyant adlandırması yapılmıştır. Saptanan varyantlar veri tabanları kullanılarak analiz edilmiştir. Olguların varyant bilgileri patojenik, olası patojenik, klinik anlamı bilinmeyen, olası benign ve benign olarak sınıflandırılmıştır. Olgular incelenen genlerde patojenik, olası patojenik ve klinik ile ilişkili olabileceği ön görülen klinik önemi bilinmeyen varyantları olması durumunda çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda olguların fenotipik özellikleriyle, genotipik bulgular arasındaki ilişki bulunmaya çalışılmıştır.

3.1 Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact Test kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Antropometrik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun sekizi (%32) kadın, 17'si (%68) erkekti. Olguların yaş ortalaması $102,76 \pm 60,37$ ay, boy uzunlukları 117 ± 24 cm ve vücut ağırlıkları $23,83 \pm 12,12$ kg olarak hesaplandı. Neyzi ve ark.'ın hazırladığı ulusal verilere göre boy persentil değerleri incelendiğinde boy uzunluğu üç persentilin altında olan 16 (%64), 3-10 persentil arasında olan iki (%8), 10-25 ve 25-50 persentil arasında olan üçer (%12) olgu, 50-75 persentil arası bir olgu bulunduğu görüldü. Ağırlık persentil değerlerine göre incelendiğinde ise vücut ağırlığı üç persentilin altında olan sekiz (%32), 3-10 persentil arasında olan yedi (%28), 10-25 ve 50-75 persentil arasında olan üçer (%12), 25-50 persentil arasında olan dört (%16) olgu vardı. Olguların boy-vücut ağırlıklarının Malaquias ve ark. tarafından Noonan sendromu için hazırlanan büyüme eğrilerine göre persentil dağılımları tabloda gösterilmiştir. Dört olgunun baş çevresi persentili 3p altında (%16), bir olgunun ise 97p üzerindeydi (%4). Olguların dördünde (%16) akraba evliliği öyküsü bulunmaktaydı. (Tablo 4.1) (61, 98)

Tablo 4. 1 Demografik ve antropometrik özellikler

Değişkenler (n=25)	n/Ort±SS	%/Medyan(IQR)
Cinsiyet		
Kadın	8	32,0
Erkek	17	68,0
Yaş (Ay)	$102,76 \pm 60,37$	72(49-154)
Boy (Cm)	117 ± 24	117(96-139)
Boy Persentil (Neyzi)		
<3p	16	64,0
3-10p	2	8,0
10-25p	3	12,0
25-50p	3	12,0
50-75p	1	4,0
Boy Persentil (Malaquias)		
3-10p	1	4,0
10-25p	4	16,0
25-50p	4	16,0
50-75p	7	28,0
75-90p	5	20,0
90-97p	4	16,0

Tablo 4.1 Demografik ve antropometrik özellikler (devamı)

Değişkenler (n=25)	n/Ort±SS	%/Medyan(IQR)
Vücut Ağırlığı (Kg)	23,83±12,12	18,2(14,5-28,4)
Vücut Ağırlığı Persentil (Neyzi)		
<3p	8	32,0
3-10p	7	28,0
10-25p	3	12,0
25-50p	4	16,0
50-75p	3	12,0
Vücut Ağırlığı Persentil (Malaquias)		
3-10p	2	8,0
10-25p	3	12,0
25-50p	5	20,0
50-75p	9	36,0
75-90p	5	20,0
90-97p	1	4,0
Baş Çevresi Persentil		
<3p	4	16,0
3-97p	20	80,0
>97p	1	4,0
Akraba Evliliği Öyküsü		
Yok	21	84,0
Var	4	16,0

4.2 Perinatal Özellikler

Perinatal özellikler incelendiğinde olguların doğum ağırlıklarının ortalama 3274±680 gram olduğu ve %68'inin sezaryen doğum (C/S) ile %32'sinin normal doğumla dünyaya geldiği görüldü. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olan sekiz olgu vardı (%32). Antenatal ultrasonografi takiplerinde saptanmış olan polihidroamniyoz ve nukal kalınlık artışı oranı %16 olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2 Perinatal özellikler

Değişkenler (n=25)	n/Ort±SS	%/Medyan(IQR)
Doğum Ağırlığı (G)	3274±680	3300(2980-3600)
Doğum Şekli		
Normal Doğum	8	32,0
C/S	17	68,0
Yenidoğan Yoğun Bakımda Kalış Öyküsü		
Var	8	32,0
Yok	17	68,0
Polihidroamniyoz		
Yok	21	84,0
Var	4	16,0
Nukal Kalınlık artışı		
Yok	21	84,0
Var	4	16,0

Olguların ortalama baş tutma zamanları 4±1 ay olarak belirlendi. Baş tutma zamanları iki ile altı ay arasında değişmekteydi. Olguların dokuzunda (%36) baş tutma dört aydan sonra başlamış olup, baş tutma zamanı gecikmişti. Olguların ortalama oturma zamanları 8±2 ay olarak görüldü ve oturma zamanları altı ile 13 ay arasında değişmekteydi. Olguların dördünde (%16) oturma dokuz aydan sonra başlamış olup, oturma zamanı gecikmişti. Bir olguda yürüme becerisi hiç gelişmemişti. Diğer 24 olgunun ortalama yürüme zamanları 17±5 ay olarak belirlenmiştir ve yürüme zamanları 11 ile 30 ay arasında değişmekteydi. Olguların altısında (%24) yürüme 18 aydan sonra başlamış olup, yürüme zamanı gecikmişti. Bir olguda konuşma yetisi hiç gelişmemişti. Diğer 24 olgunun ortalama ilk kelimelerini söyleme zamanları 18±9 ay olarak belirlendi ve konuşma zamanları 10 ile 48 ay arasında değişmekteydi. Olguların onunda (%40) ilk kelimeler 15 aydan sonra başlamış olup, gecikmişti (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3 Nöromotor gelişim verileri

Değişkenler	n/Ort±SS	%/Medyan(IQR)
Baş Tutma (ay) (n=25)	4±1	3(3-5)
Oturma (ay) (n=25)	8±2	8(7-9)
Yürüme (ay) (n=24)	17±5	16(14-19)
Konuşma (ay) (n=24)	18±9	14(13-20)

4.3 Klinik Bulgular

4.3.1 Karakteristik Yüz Özellikleri

Olgulara ait karakteristik yüz özellikleri Tablo 4.4 de sunulmuştur. Yapılan analizlere göre karakteristik yüz özellikleri sıklık sırasıyla düşük kulak %96, pitozis %88, aşağı eğimli palpebral fissür varlığı ve kısa boyun %72, hipertelorizm %68, üçgen yüz %64, geniş filtrum ve burun kökü basıklığı %52, mikrognati ve yüksek damak %48, epikantal katlantı %44, üst dudak vermilyon sınırının yüksek olması %40, ense kalınlığı %8 oranında görülmekteydi (Şekil 4.1).

Tablo 4. 4 Olgulara ait karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı

Değişkenler (n=25)	Var n(%)	Yok n(%)
Düşük Kulak	24(96)	1(4)
Pitozis	22(88)	3(12)
Aşağı Eğimli Palpebral Fissür	18(72)	7(28)
Kısa Boyun	18(72)	7(28)
Hipertelorizm	17(68)	8(32)
Üçgen Yüz	16(64)	9(36)
Geniş Filtrum	13(52)	12(48)
Burun Kökü Basıklığı	13(52)	12(48)
Mikrognati	12(48)	13(52)
Yüksek Damak	12(48)	13(52)
Epikantal Katlantı	11(44)	14(56)
Dudak Vermilyon Sınırının Yüksek Olması	10(40)	15(60)
Ense Kalınlığı	2(8)	23(92)



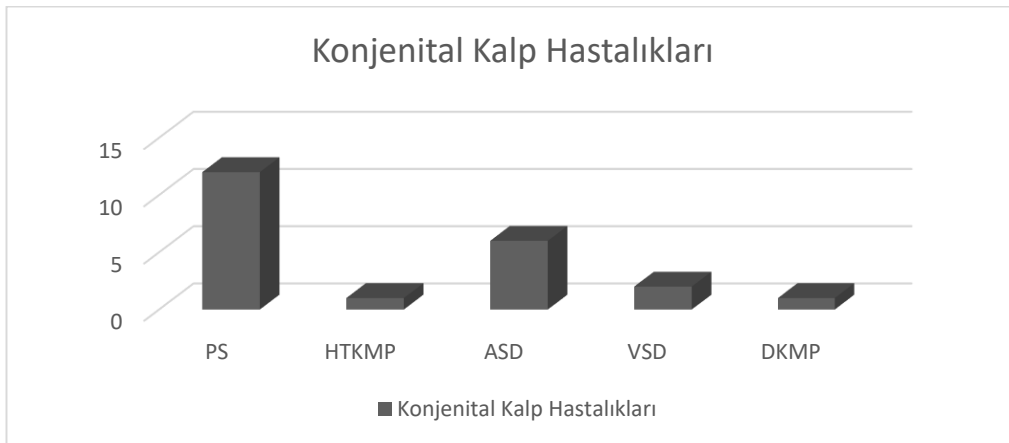
Şekil 4. 1 Olgulara ait karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı

4.3.2 Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıklarına sahip olan olgu sayısı 17'ydi (%68), ve görülen hastalıklar sırası ile PS (%48), ASD (%24), VSD (%8), HTKMP (%4) ve Dilate Kardiyomiyopati (DKMP) (%4) şeklindeydi (Tablo 4.5, Şekil 4.2).

Tablo 4. 5 Olgulara ait konjenital kalp hastalıklarının dağılımı

Değişkenler (n=25)	Var n(%)	Yok n(%)
Konjenital Kalp Hastalığı	17(68)	8(32)
Pulmoner Stenoz	12(48)	13(52)
Atrial Septal Defekt	6(24)	19(76)
Ventriküler Septal Defekt	2(8)	23(92)
Hipertrofik Kardiyomiyopati	1(4)	24(96)
Dilate Kardiyomiyopati	1(4)	24(96)



Şekil 4. 2 Olgulara ait konjenital kalp hastalıklarının dağılım grafiği

(PS:Pulmoner stenoz,HTKMP:Hipertrofik kardiyomiyopati, ASD: Atriyal Septal Defekt, VSD: Ventriküler Septal Defekt DKMP:Dilate kardiyomiyopati)

4.3.3 Olgularda Görülen Diğer Fenotipik Özellikler

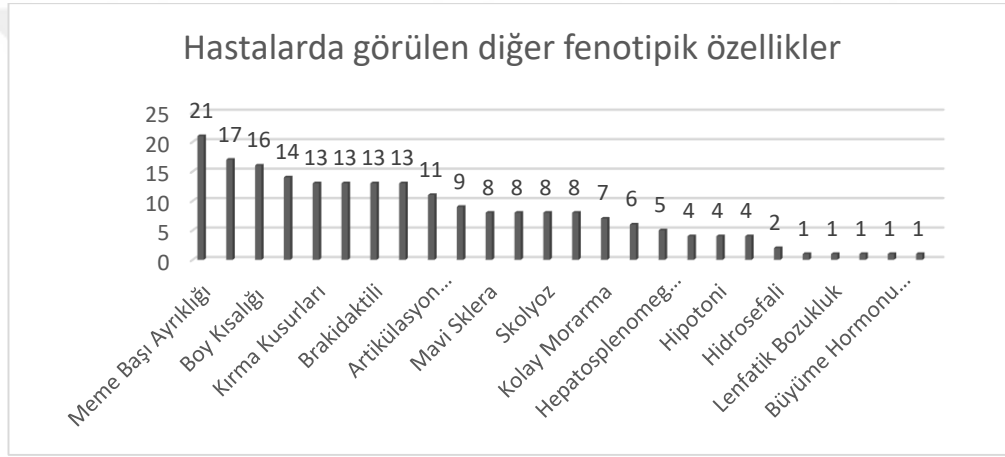
Olgularda görülen fenotipik özelliklerin dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Meme başı ayrıklığı %84, pektus deformitesi %68, boy kısalığı %64, zihinsel yetersizlik %56, klinodaktili, brakidaktili ve kırma kusurları %52, konuşma geriliği %48, artikülasyon problemi %44, kubit valgus %36, mavi sklera, strabismus, ve skolyoz %32, kolay morarma %28, beslenme problemi %24, hepatosplenomegali %20, hipotoni, mikrosefali ve pelvikaliksiyel dilatasyon %16, hidrocefali ve nöbet %8, lenfatik bozukluk, makrosefali ve büyüme hormonu tedavisi %4 oranında görülmekteydi. Erkek olguların %47'sinde kriptorşidizm mevcuttu. Faktör düzeyleri incelenen 18 olgudan %11,1'inde Faktör 8 eksikliği, %27,8'inde Faktör 9 eksikliği mevcuttu. Hepatosplenomegali görülen beş olgunun dördünde splenomegali, birinde hepatomegali vardı. Bir olguda ALL gözlenmiş olup tedavi sonrası iyileşme saptandı (Şekil 4.3).

Tablo 4. 6 Olgularda görülen diğer fenotipik özelliklerin dağılımı

Değişkenler (n=25)	Var n(%)	Yok n(%)
Nörologisim		
Zihinsel Yetersizlik	14(56)	11(44)
Konuşma Geriliği	12(48)	13(52)
Artikülasyon Problemi	11(44)	14(56)
Beslenme Problemleri	6(24)	19(76)
Mikrosefali	4(16)	21(84)
Makrosefali	1(4)	24(96)
Hidrocefali	2(8)	23(92)
Hipotoni	4(16)	21(84)
Nöbet	2(8)	23(92)
Endokrinolojik Sistem		
Boy Kısalığı	16(64)	9(36)
Büyüme Hormonu Tedavisi	1(4)	24(96)
Oküler Sistem		
Kırma Kusurları	13(52)	12(48)
Mavi Sklera	8(32)	17(68)
Strabismus	8(32)	17(68)
Kas-İskelet Sistemi		
Meme Başı Ayrıklığı	21(84)	4(16)
Pektus Deformitesi	17(68)	8(32)
Kubit Valgus	9(36)	16(64)
Klinodaktili	13(52)	12(48)
Brakidaktili	13(52)	12(48)
Skolyoz	8(32)	17(68)

Tablo 4. 7 Olgularda görülen diğer fenotipik özelliklerin dağılımı (devamı)

Değişkenler (n=25)	Var n(%)	Yok n(%)
Hemato-Onkolojik Sistem		
Kolay Morarma	7(28)	18(72)
Hepatosplenomegali	5(20)	20(80)
Akut Lenfoblastik Lösemi	1(4)	24(96)
F8 eksikliği (n=18)	2(11,1)	16(88,9)
F9 eksikliği (n=18)	5(27,8)	13(72,2)
Lenfatik Sistem		
Lenfatik Bozukluk	1(4)	24(96)
Genitoüriner Sistem		
Pelvikaliksiyel Dilatasyon	4(16)	21(84)
Kriptorşidizm (n=17)	8(47)	9(53)

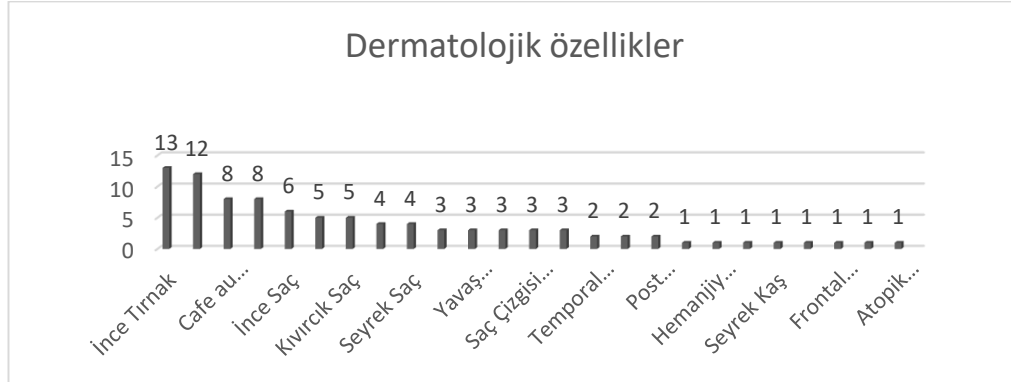


Şekil 4. 3 Olgularda görülen diğer fenotipik özelliklerin dağılımı

4.3.4 Dermatolojik Özellikler

Çalışmadaki 25 olgudan 13'ünün dermatolojik muayene verilerine ulaşıldı. Yapılan analizlere göre ince tırnak olguların tamamında görülürken, sayısı ondan az olan benign melanositik nevüsler %92,3, café au lait lekeleri ve kserozis %61,4, ince saç %46,2, kalın kaş ve kıvrıkcık saç %38,5, tırnak yeme ve seyrek saç %30,8, koilonychia, yavaş büyüyen saç, terleme problemleri, saç çizgisi düşüklüğü ve fotosensitivite %23,1, temporal saç dökülmesi, lentijinler ve post inflamatuvar hiperpigmentasyon %15,4, keratozis pilaris, hemanjiyom, 50'den fazla benign melanositik nevüs, seyrek kaş, yünsü saç, frontal kellik, seyrek kirpik ve atopik dermatit %7,7 oranında görülmekteydi. Hızlı uzayan tırnak, gevşek tırnak, hırşutizm bulguları ise hiçbir olguda görülmedi. Olgulara uygulanmış olan dermoskopik saç değerlendirmelerinde ve saç çekme testinde belirgin özellik

saptanmadı. Olgulara ait dermatolojik özellikler Tablo 4.7 ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 4 Olgularda görülen dermatolojik özelliklerin dağılımı

Tablo 4. 8 Olgularda görülen dermatolojik özelliklerin dağılımı

Değişkenler (n=13)	Var n(%)	Yok n(%)
İnce Tırnak	13(100)	0(0)
Benign Melanositik Nevüs<10	12(92,3)	1(7,7)
Café au Lait Lekesi	8(61,5)	5(38,5)
Kserozis	8(61,5)	5(38,5)
İnce Saç	6(46,2)	7(53,8)
Kalın Kaş	5(38,5)	8(61,5)
Kıvrık Saç	5(38,5)	8(61,5)
Tırnak Yeme	4(30,8)	9(69,2)
Seyrek Saç	4(30,8)	9(69,2)
Koilonychia	3(23,1)	10(76,9)
Yavaş Büyüyen Saç	3(23,1)	10(76,9)
Terleme Problemi	3(23,1)	10(76,9)
Saç Çizgisi Düşüklüğü	3(23,1)	10(76,9)
Fotosensitivite	3(23,1)	10(76,9)
Temporal Saç Dökülmesi	2(15,4)	11(84,6)
Lentijinler	2(15,4)	11(84,6)
Post İnflamatuvar Hiperpigmentasyon	2(15,4)	11(84,6)
Keratozis Pilaris	1(7,7)	12(92,3)
Hemanjiyom	1(7,7)	12(92,3)
Benign Melanositik Nevüs >50	1(7,7)	12(92,3)
Seyrek Kaş	1(7,7)	12(92,3)
Yünlü Saç	1(7,7)	12(92,3)
Frontal Kellik	1(7,7)	12(92,3)
Seyrek Kirpik	1(7,7)	12(92,3)
Atopik Dermatit	1(7,7)	12(92,3)
Hızlı Uzayan Tırnak	0(0)	13(100)
Gevşek Tırnak	0(0)	13(100)
Hırşutizm	0(0)	13(100)
Dermoskopik Saç Değerlendirmesi	0(0)	13(100)
Saç Çekme Testi	0(0)	13(100)

4.4 Laboratuvar Bulguları (Faktör Düzeyleri, Pıhtılaşma Testleri, Tiroid Fonksiyon Testleri)

Olguların yapılan tetkiklerinde ortalama faktör 5 düzeyi 102 ± 37 , faktör 8 düzeyi 107 ± 36 , faktör 9 düzeyi 79 ± 17 olarak saptandı. Ortalama APTT düzeyi $28,14\pm3,47$, PT düzeyi $12,64\pm0,84$, INR düzeyi $1,17\pm0,24$, trombosit sayısı $279,88\pm97,62$, TSH düzeyi $2,92\pm1,18$, sT4 düzeyi $1,25\pm0,25$, olarak hesaplandı (Tablo 4.8). Olgularda pıhtılaşma bozukluğu ile uyumlu bulgu saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri ötiroid olarak değerlendirilmiş olup, doku transglutaminaz IGA ve IGG testlerinde pozitiflik saptanmadı.

Tablo 4. 9 Olgulara ait laboratuvar bulguları

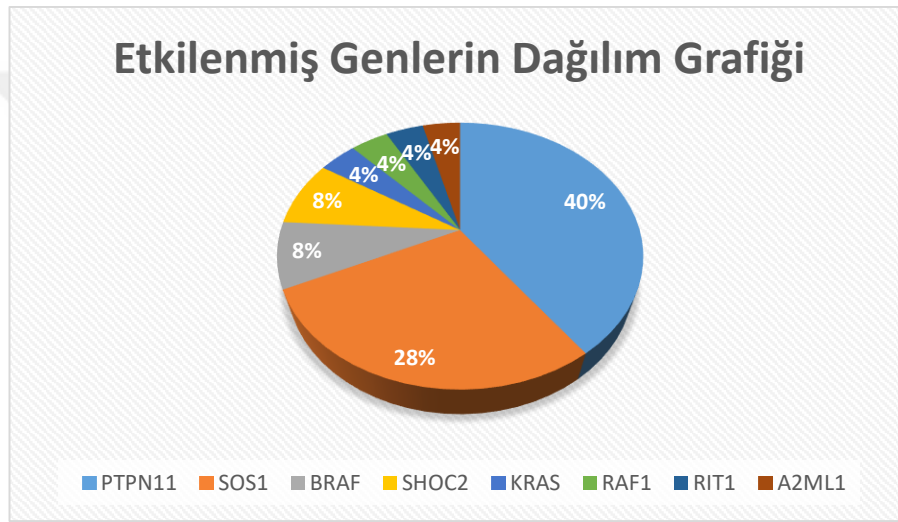
Değişkenler	n	Ort $\pm$ SS	Medyan(IQR)
Faktör 5 (%)	18	102 ± 37	94(72-132)
Faktör 8 (%)	18	107 ± 36	103(82-118)
Faktör 9 (%)	18	79 ± 17	79(68-90)
APTT (sn)	25	$28,14\pm3,47$	28(25,7-30,07)
PT (sn)	25	$12,64\pm0,84$	12,49(12,04-13,1)
INR	25	$1,17\pm0,24$	1,1(1,1-1,19)
Trombosit sayısı (bin/mm ³)	25	$279,88\pm97,62$	254 (216-348)
TSH (mIU/L)	25	$2,92\pm1,18$	2,9(2,1-4,14)
sT4 (ng/dl)	25	$1,25\pm0,25$	1,26(1,06-1,4)

4.5 Moleküler Genetik Özellikler

Olgularda saptanmış olan etkilenmiş genlerin dağılımı Tablo 4.9 ile sunulmuştur. *PTPN11* geninde varyantı olan olgu oranı %40 (n=10), *SOS1* geninde varyantı olan olgu oranı ise %28'di (n=7). *BRAF* ve *SHOC2*'deki varyantlar ikişer, *KRAS*, *RAF1*, *RIF1* ve *A2ML1* genlerindeki varyantlar ise birer olguda görüldü (Şekil 4.5).

Tablo 4. 10 Olgulardaki etkilenmiş genlerin dağılımı

Değişkenler (n=25)	n	%
Gen		
<i>PTPN11</i>	10	40,0
<i>SOS1</i>	7	28,0
<i>BRAF</i>	2	8,0
<i>SHOC2</i>	2	8,0
<i>KRAS</i>	1	4,0
<i>RAF1</i>	1	4,0
<i>RIT1</i>	1	4,0
<i>A2ML1</i>	1	4,0



Şekil 4. 5 Olgulardaki etkilenmiş genlerin dağılımı

Olgulara ait etkilenmiş genlerin dağılımı ve moleküler özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 11 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genler ve moleküler özellikleri

Gen	Ekzon İntron	Nükleotid değişimi	Aminoasit değişimi	Moleküler sonuç	Varyasyon tipi	Hasta Sayısı
<i>PTPN11</i>	Ekzon 8	c.922A>G	p.Asn308Asp	Missense	Patojenik	4
<i>PTPN11</i>	Ekzon 3	c.214G>T	p.Ala72Ser	Missense	Patojenik	1
<i>PTPN11</i>	Ekzon 13	c.1504T>A	p.Ser502Thr	Missense	Patojenik	1
<i>PTPN11</i>	Ekzon 3	c.181G>A	p.Asp61Asn	Missense	Patojenik	1
<i>PTPN11</i>	Ekzon 8	c.854T>C	p.Phe285Ser	Missense	Patojenik	1
<i>PTPN11</i>	Ekzon 3	c.184T>G	p.Tyr62Asp	Missense	Patojenik	1
<i>PTPN11</i>	Ekzon 3	c.317A>C	p.Asp106Ala	Missense	Patojenik	1
<i>SOS1</i>	Ekzon 6	c.806T>G	p.Met269Arg	Missense	Patojenik	3
<i>SOS1</i>	Ekzon 7	c.806T>C	p.Met269Thr	Missense	Patojenik	1
<i>SOS1</i>	Ekzon 20	c.2999G>A	p.Ser1000Asn	Missense	Klinik anlamı bilinmeyen	1
<i>SOS1</i>	Ekzon 18	c.2704G>C	p.Glu902Gln	Missense	Klinik anlamı bilinmeyen	1
<i>SOS1</i>	Ekzon 11	c.1798A>G	p.Ile600Val	Missense	Klinik anlamı bilinmeyen	1
<i>BRAF</i>	Ekzon 12	c.1513C>T	p.Leu505Phe	Missense	Patojenik	1
<i>BRAF</i>	Ekzon 6	c.722C>T	p.Thr241Met	Missense	Patojenik	1
<i>SHOC2</i>	Ekzon 2	c.4A>G	p.Ser2Gly	Missense	Patojenik	1
<i>SHOC2</i>	Ekzon 2	c.685C>A	p.Gln229Lys	Missense	Klinik anlamı bilinmeyen	1
<i>KRAS</i>	Ekzon 3	c.214A>C	p.Met72Leu	Missense	Patojenik	1
<i>RAF1</i>	Ekzon 7	c.770C>T	p.Ser257Leu	Missense	Patojenik	1
<i>RIT1</i>	Ekzon 4	c.170C>G	p.Ala57Gly	Missense	Patojenik	1
<i>A2ML1</i>	İntron 31	c.4061G>A	p.Ser1354Asn	Splice donor	Klinik anlamı bilinmeyen	1

4.6 Karşılaştırmalı Analizler

4.6.1 PTPN11 Geninde Varyantı Olan ve Diğer Genlerde Varyantı Olan Olguların Karşılaştırması

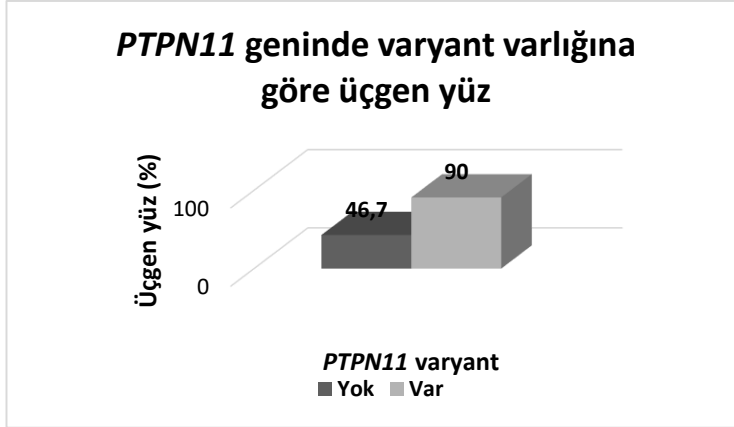
Olgulardaki *PTPN11* genindeki varyant varlığı ile bulguların ve karakteristik özelliklerin karşılaştırmalı analizleri yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.9 ile sunulmuştur.

PTPN11 geninde varyant varlığı ile sendroma ait karakteristik yüz özellikleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde düşük kulak (%100), aşağı eğimli palpebral fissür, pitozis ve üçgen yüz (%90), yüksek damak (%70), geniş filtrum (%60), mikrognati (%50), epikantal katlantı (%50), oranlarında olup *PTPN11* geninde varyantı olanlarda daha sık olarak saptandı. Üçgen yüz görüntüsü *PTPN11* geninde varyantı olanların %90'ında (n=9), diğer genlerde varyantları olanların ise %40'ında (n=7) görüldü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**p=0,040**) (Şekil 4.6). Diğer yüz özellikleri ile *PTPN11* geninde varyant varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 12 *PTPN11* geninde varyant varlığına göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	<i>PTPN11</i> (n=10)	Diğer (n=15)	
Düşük Kulak	10(100)	14(93,3)	0,999
Aşağı Eğimli Palpebral Fissür	9(90)	9(60)	0,179
Pitozis	9(90)	13(86,7)	0,999
Üçgen Yüz	9(90)	7(46,7)	0,040*
Yüksek Damak	7(70)	5(33,3)	0,165
Hipertelorizm	6(60)	11(73,3)	0,667
Geniş Filtrum	6(60)	7(46,7)	0,806
Kısa Boyun	6(60)	12(80)	0,378
Mikrognati	5(50)	7(46,7)	0,999
Epikantal Katlantı	5(50)	6(40)	0,934
Burun Kökü Basıklığı	4(40)	9(60)	0,567
Dudak Vermilyon Sınırının Yüksek olması	3(30)	7(46,7)	0,677
Ense Kalınlığı	0(0)	2(13,3)	0,500

Pearson Ki kare, Fisher's exact test. $P<0,05$



Şekil 4. 6 PTPN11 geninde varyant varlığına göre üçgen yüz görünümü

PTPN11 geninde varyantı olan on olgunun %80'inde konjenital kalp hastalığı var iken diğer genlerde varyanta sahip olan 15 olgunun %60'ında bulunmaktaydı, ancak bu oranlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,402$). *PTPN11* geninde varyantı olup konjenital kalp hastalığı olan sekiz olgunun altısında PS, dördünde ASD olduğu tespit edildi. Konjenital kalp hastalıkları tek tek analiz edildiğinde de *PTPN11* genindeki varyantlar ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 13 PTPN11 geninde varyant varlığına göre konjenital kalp hastalıklarının dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	PTPN11 (n=10)	Diğer (n=15)	
Konjenital Kalp Hastalığı	8(80)	9(60)	0,402
Pulmoner Stenoz	6(60)	6(40)	0,567
Atriyal Septal Defekt	4(40)	2(13,3)	0,175
Ventriküler Septal Defekt	0(0)	2(13,3)	0,500
Hipertrofik Kardiyomiyopati	0(0)	1(6,7)	0,999
Dilate Kardiyomiyopati	0(0)	1(6,7)	0,999

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

Sendroma ait diğer karakteristik fenotipik özellikler ile *PTPN11* geninde varyant varlığı arasındaki ilişkiler Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Olguların %90'ında boy kısalığı, %90'ında meme başı ayrıklığı, %80'inde pektus deformitesi, %60'ında zihinsel yetersizlik, kırma kusurları ve kubit valgus saptandı. *PTPN11* geninde varyant varlığı ile boy kısalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,04$). *PTPN11* geninde varyantı olan dört olguda mikrosefali saptanmış olup, mikrosefali ile *PTPN11* geninde varyant varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.017$).

Tablo 4. 14 *PTPN11* geninde varyant varlığına göre sendroma ait diğer fenotipik özelliklerin olgularda dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	PTPN11(n=10)	Diğer(n=15)	
Nörogelişim			
Zihinsel Yetersizlik	6(60)	8(53,3)	0,999
Konuşma Geriliği	4(40)	8(53,3)	0,806
Artikülasyon Problemi	4(40)	7(46,7)	0,999
Beslenme Problemleri	1(10)	5(33,3)	0,345
Mikrosefali	4(40)	0(0)	0,017
Makrosefali	0(0)	1(6,7)	0,999
Hidrocefali	0(0)	2(13,3)	0,500
Hipotoni	1(10)	3(20)	0,626
Nöbet	0(0)	2(13,3)	0,500
Endokrinolojik sistem			
Boy Kısıklığı	9(90)	7(46,7)	0,040
Büyüme Hormonu Tedavisi	1(10)	0(0)	0,400
Oküler Sistem			
Kırma Kusuru	6(60)	7(46,7)	0,806
Mavi Sklera	3(30)	5(33,3)	0,999
Strabismus	3(30)	5(33,3)	0,999
Kas-İskelet Sistemi			
Meme Başı Ayrıklığı	9(90)	12(80)	0,626
Pektus Deformitesi	8(80)	9(60)	0,402
Kubitus Valgus	6(60)	3(20)	0,106
Klinodaktili	5(50)	8(53,3)	0,999
Brakidaktili	5(50)	8(53,3)	0,999
Skolyoz	2(20)	6(40)	0,402
Hemato-Onkolojik Sistem			
Kolay Morarma	4(40)	3(20)	0,378
Hepatosplenomegali	3(30)	2(13,3)	0,358
Akut Lenfoblastik Lösemi	1(10)	0(0)	0,400
F8 eksikliği (n=18)	2(25)	0(0)	0,183
F9 eksikliği (n=18)	1(12,5)	4(40)	0,314
Lenfatik Sistem			
Lenfatik Bozukluk	0(0)	1(6,7)	0,999
Genitoüriner Sistem			
Pelvikaliksiyel Dilatasyon	1(10)	3(20)	0,626
Kriptorşidizm (n=17)	5(71,4)	3(30)	0,153

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

İnce saç bulgusu diğer genlerde varyantlara sahip olan sekiz olgunun altısında (%75) görülürken *PTPN11* geninde varyantı olan beş olgunun hiçbirinde gözlenmedi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,021**). Kserozis bulgusu da diğer genlerde varyantlara sahip olan sekiz olgunun yedisinde (%87,5)

görülürken *PTPN11* geninde varyantı olan beş olgunun birinde (%20) gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,013**). Diğer dermatolojik özellikler ile *PTPN11* geninde varyant varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 15 *PTPN11* geninde varyant varlığına göre sendroma ait dermatolojik özelliklerin olgularda dağılımı

Değişkenler (n=13)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	<i>PTPN11</i> (n=5)	Diğer(n=8)	
İnce Tırnak	5(100)	8(100)	-
Benign Melanositik Nevüs <10	5(100)	7(87,5)	0,999
Kıvrıkcık Saç	2(40)	3(37,5)	0,999
Kalın Kaş	2(40)	3(37,5)	0,999
Café Au Lait Lekesi	2(40)	6(75)	0,293
Tırnak Yeme	2(40)	2(25)	0,999
Kserozis	1(20)	7(87,5)	0,013
Terleme Problemi	1(20)	2(25)	0,999
Post İnflamatuvar Hiperpigmentasyon	1(20)	1(12,5)	0,999
Lentijinler	1(20)	1(12,5)	0,999
İnce Saç	0(0)	6(75)	0,021
Seyrek Saç	0(0)	4(50)	0,105
Saç Çizgisi Düşüklüğü	0(0)	3(37,5)	0,231
Koilonychia	0(0)	3(37,5)	0,231
Yavaş Büyüyen Saç	0(0)	3(37,5)	0,231
Fotosensitivite	0(0)	3(37,5)	0,231
Temporal Saç Dökülmesi	0(0)	2(25)	0,487
Seyrek Kaş	0(0)	1(12,5)	0,999
Keratozis Pilaris	0(0)	1(12,5)	0,999
Hemanjiyom	0(0)	1(12,5)	0,999
Benign Melanositik Nevüs >50	0(0)	1(12,5)	0,999
Yünsü Saç	0(0)	1(12,5)	0,999
Frontal Kellik	0(0)	1(12,5)	0,999
Seyrek Kirpik	0(0)	1(12,5)	0,999
Atopik Dermatit	0(0)	1(12,5)	0,999
Hızlı Uzayan Tırnak	0(0)	0(0)	-
Gevşek Tırnak	0(0)	0(0)	-
Hırşütizm	0(0)	0(0)	-
Saç Çekme Testi	0(0)	0(0)	-
Dermoskopik Saç Değerlendirilmesi	0(0)	0(0)	-

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

4.6.2 *SOS1* Geninde Varyantı Olan ve Diğer Genlerde Varyanta Sahip Olan Olguların Karşılaştırması

Olgularda *SOS1* geninde varyant varlığı ile olgulardaki bulguların ve karakteristik özelliklerin karşılaştırmalı analizleri yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.15 ile sunulmuştur.

Karakteristik yüz özellikleri incelendiğinde *SOS1* geninde varyanta sahip olan olgularda görülen karakteristik yüz özelliklerinden sırasıyla düşük kulak ve pitozis görülme oranı %85,7, aşağı eğimli palpebral fissür, hipertelorizm ve kısa boyun görülme oranı %71,4'tü. Karakteristik yüz özellikleri ile *SOS1* geninde varyant varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmadı ($p>0,05$). Üçgen yüz diğer genlerdeki varyanta sahip olan olgularda *SOS1* geninde varyantı olan olgulara göre daha fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$) (Tablo 4.15).

Tablo 4. 16 *SOS1* geninde varyant varlığına göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	<i>SOS1</i> (n=7)	Diğer (n=18)	
Düşük Kulak	6(85,7)	18(100)	0,280
Pitozis	6(85,7)	16(88,9)	0,999
Aşağı Eğimli Palpebral Fissür	5(71,4)	13(72,2)	0,999
Hipertelorizm	5(71,4)	12(66,7)	0,999
Kısa Boyun	5(71,4)	13(72,2)	0,999
Yüksek Üst Dudak	3(42,9)	7(38,9)	0,999
Geniş Filtrum	3(42,9)	10(55,6)	0,673
Mikrognati	3(42,9)	9 (50)	0,999
Yüksek Damak	3(42,9)	9(50)	0,999
Burun Kökü Basıklığı	2(28,6)	11(61,1)	0,202
Üçgen Yüz	2(28,6)	14(77,8)	0,058
Epikantal Katlantı	2(28,6)	9(50)	0,407
Ense Kalınlığı	1(14,3)	1(5,6)	0,490

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

SOS1 geninde varyantı olan yedi olgunun üçünde (%42,9) konjenital kalp hastalığı vardı ve bu defekt PS'ydi. Diğer genlerde varyanta sahip olan 18 olgunun ise 14'ünde (%77,8) konjenital kalp hastalığı vardı, bunların dokuzu PS, biri HKMP, biri DKMP, altısı ASD ve ikisi VSD'ydi. Konjenital kalp hastalığı varlığı ile *SOS1* genindeki varyantlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4. 17 SOS1 geninde varyant varlığına göre konjenital kalp hastalığının dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	SOS1 (n=7)	Diğer (n=18)	
Konjenital Kalp Hastalığı	3(42,9)	14(77,8)	0,156
Pulmoner Stenoz	3(42,9)	9(50)	0,999
Atriyal Septal Defekt	0(0)	6(33,3)	0,137
Ventriküler Septal Defekt	0(0)	2(11,1)	0,999
Hipertrofik Kardiyomiyopati	0(0)	1(5,6)	0,999
Dilate Kardiyomiyopati	0(0)	1(5,6)	0,999

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

SOS1 geninde varyantı olan olgularda diğer genlerde varyant olan olgulara kıyasla daha az boy kısalığı görüldü, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,058$). Sendroma ait diğer fenotipik özelliklerle SOS1 geninde varyant varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Pektus deformitesi, meme başı ayrıklığı, skolyoz, klinodaktili, mavi sklera ve konuşma geriliğinin SOS1 geninde varyantı olan olguların en az yarısında olduğu görüldü (Tablo 4.17).

Tablo 4. 18 SOS1 geninde varyant varlığına göre sendroma ait diğer fenotipik özelliklerin olgularda dağılımı

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	SOS1 (n=7)	Diğer (n=18)	
Nörogelişim			
Zihinsel Yetersizlik	3(42,9)	11(61,1)	0,656
Konuşma Geriliği	4(57,1)	8(44,4)	0,673
Artikülasyon Problemleri	3(42,9)	8(44,4)	0,999
Beslenme Problemleri	2(28,6)	4(22,2)	0,999
Mikrosefali	0(0)	4(22,2)	0,294
Makrosefali	0(0)	1(5,6)	0,999
Hidrocefali	0(0)	2(11,1)	0,999
Hipotoni	1(14,3)	3(16,7)	0,999
Nöbet	0(0)	2(11,1)	0,999
Endokrinolojik sistem			
Boy Kısalığı	2(28,6)	14(77,8)	0,058
Büyüme Hormonu Tedavisi	0(0)	1(5,6)	0,999
Oküler Sistem			
Kırma Kusurları	3(42,9)	10(55,6)	0,673
Mavi Sklera	3(42,9)	5(27,8)	0,640
Strabismus	2(28,6)	6(33,3)	0,999

Pearson Ki kare, Fisher's exact test

Tablo 4. 19 SOS1 geninde varyant varlığına göre sendroma ait diğer fenotipik özelliklerin olgularda dağılımı (devamı)

Değişkenler (n=25)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	SOS1 (n=7)	Diğer (n=18)	
Kas-İskelet Sistemi			
Meme Başı Ayrıklığı	4(57,1)	17(94,4)	0,053
Pektus Deformitesi	5(71,4)	12(66,7)	0,999
Kubitus Valgus	2(28,6)	7(38,9)	0,999
Klinodaktili	3(42,9)	10(55,6)	0,673
Brakidaktili	3(42,9)	10(55,6)	0,673
Skolyoz	4(57,1)	4(22,2)	0,156
Hemato-Onkolojik Sistem			
Kolay Morarma	2(28,6)	5(27,8)	0,999
Hepatosplenomegali	2(28,6)	3(16,7)	0,597
Akut Lenfoblastik Lösemi	0(0)	1(5,6)	0,999
F8 eksikliği (n=18)	0(0)	2(14,3)	0,999
F9 eksikliği (n=18)	2(50)	3(21,4)	0,533
Lenfatik Sistem			
Lenfatik Bozukluk	1(14,3)	0(0)	0,280
Genitoüriner Sistem			
Pelvikaliksiyel Dilatasyon	1(14,3)	3(16,7)	0,999
Kriptorşidizm (n=17)	2(50)(n=4)	6(46,2)(n=13)	0,999

Pearson Ki kare, Fisher's exact test

Dermatolojik özellikler ile SOS1 genindeki varyant varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$). SOS1 geninde varyantı olan iki olguda ince tırnak, ince saç ve ondan az bening melanositik nevüs görüldü (Tablo 4.18).

Tablo 4. 20 SOS1 geninde varyant varlığına göre sendroma ait dermatolojik özelliklerin olgularda dağılımı

Değişkenler (n=13)	Etkilenmiş olan gen, (%)		p
	SOS1 (n=2)	Diğer(n=11)	
İnce Tırnak	2(100)	11(100)	-
İnce Saç	2(100)	4(36,4)	0,192
Benign Melanositik Nevüs <10	2(100)	9(90,9)	0,999
Café Au Lait Lekesi	1(50)	7(63,6)	0,999
Kserozis	1(50)	7(63,6)	0,999
Kıvrıkcık Saç	1(50)	4(36,4)	0,999
Koilonychia	1(50)	2(18,2)	0,423
Yavaş Büyüyen Saç	1(50)	2(18,2)	0,423
Terleme Problemi	1(50)	2(18,2)	0,423
Fotosensitivite	1(50)	2(18,2)	0,423
Keratozis Pilaris	1(50)	0(0)	0,154
Kalın Kaş	0(0)	5(45,5)	0,487
Tırnak Yeme	0(0)	4(36,4)	0,999
Seyrek Saç	0(0)	4(36,4)	0,999
Saç Çizgisi Düşüklüğü	0(0)	3(27,3)	0,999
Temporal Saç Dökülmesi	0(0)	2(18,2)	0,999
Lentiginler	0(0)	2(18,2)	0,999
Post İnflamatuvar Hiperpigmentasyon	0(0)	2(18,2)	0,999
Benign Melanositik Nevüs >50	0(0)	1(9,1)	0,999
Hemanjiyom	0(0)	1(9,1)	0,999
Seyrek Kaş	0(0)	1(9,1)	0,999
Yünsü Saç	0(0)	1(9,1)	0,999
Frontal Kellik	0(0)	1(9,1)	0,999
Seyrek Kirpik	0(0)	1(9,1)	0,999
Atopik Dermatit	0(0)	1(9,1)	0,999
Hızlı Uzayan Tırnak	0(0)	0(0)	-
Gevşek Tırnak	0(0)	0(0)	-
Hırşütizm	0(0)	0(0)	-
Saç Çekme Testi	0(0)	0(0)	-
Dermoskopik Saç Değerlendirmesi	0(0)	0(0)	-

Pearson Ki kare, Fisher's exact test

Olgularda saptanmış olan varyantların dağılımı ve diğer genlerdeki varyantlara göre özelliklerin dağılımı Tablo 4.19-4.21 arasında özetlenmiştir.

Tablo 4. 21 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre karakteristik yüz özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Gen,(n)										Toplam (n=25)
	<i>PTPN11</i> (n=10)	<i>SOS1</i> (n=7)	<i>BRAF</i> (n=2)	<i>SHOC2</i> (n=2)	<i>KRAS</i> (n=1)	<i>RAF1</i> (n=1)	<i>RIT1</i> (n=1)	<i>A2ML1</i> (n=1)			
Düşük Kulak	10/10	6/7	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	24/25	
Pitozis	9/10	6/7	2/2	1/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	22/25	
Aşağı Eğilimli Palpebral Fissür	9/10	5/7	1/2	1/2	-	-	1/1	1/1	1/1	18/25	
Kısa Boyun	6/10	5/7	2/2	2/2	-	1/1	1/1	1/1	1/1	18/25	
Hipertelorizm	6/10	5/7	2/2	1/2	1/1	-	1/1	1/1	1/1	17/25	
Üçgen Yüz	9/10	2/7	1/2	1/2	1/1	-	1/1	1/1	1/1	16/25	
Geniş Filtrum	6/10	3/7	2/2	1/2	-	-	1/1	-	-	13/25	
Burun Kökü Basıklığı	4/10	2/7	2/2	1/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	13/25	
Mikrognati	5/10	3/7	1/2	1/2	-	1/1	1/1	-	-	12/25	
Yüksek Damak	7/10	3/7	-	2/2	-	-	-	-	-	12/25	
Epikantal Katlantı	5/10	2/7	1/2	-	1/1	1/1	1/1	-	-	11/25	
Dudak Vermilyon											
Sınırının Yüksek olması	3/10	3/7	2/2	2/2	-	-	-	-	-	10/25	
Ense Kalınlığı	-	1/7	-	-	-	1/1	-	-	-	2/25	

Tablo 4. 22 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre konjenital kalp hastalığı ve fenotipik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	Gen,(n)								
	<i>PTPN11</i> (n=10)	<i>SOS1</i> (n=7)	<i>BRAF</i> (n=2)	<i>SHOC2</i> (n=2)	<i>KRAS</i> (n=1)	<i>RAF1</i> (n=1)	<i>RIT1</i> (n=1)	<i>A2ML1</i> (n=1)	Toplam (n=25)
Konjenital Kalp Hastalığı	8/10	3/7	1/2	1/2	1/1	1/1	1/1	1/1	17/25
Pulmoner Stenoz	6/10	3/7	-	-	1/1	-	1/1	1/1	12/25
Atriyal Septal Defekt	4/10	-	-	-	-	-	1/1	1/1	6/25
Ventriküler Septal Defekt	-	-	1/2	1/2	-	-	-	-	2/25
Hipertrofik Kardiyomiyopati	-	-	-	-	-	1/1	-	-	1/25
Dilate Kardiyomiyopati	-	-	-	1/2	-	-	-	-	1/25
Fenotipik Özellik									
Nörogelişim									
Zihinsel Yetersizlik	6/10	3/7	2/2	1/2	-	1/1	1/1	-	14/25
Konuşma Geriliği	4/10	4/7	2/2	1/2	-	-	1/1	-	12/25
Artikülasyon Problemi	4/10	3/7	2/2	1/2	-	-	1/1	-	11/25
Beslenme Problemleri	1/10	2/7	1/2	1/2	-	-	1/1	-	6/25
Mikrosefali	4/10	-	-	-	-	-	-	-	4/25
Makrosefali	-	-	1/2	-	-	-	-	-	1/25
Hidrocefali	-	-	-	1/2	1/1	-	-	-	2/25
Hipotoni	1/10	1/7	-	1/2	-	-	1/1	-	4/25
Nöbet	-	1/7	-	1/2	-	-	-	-	2/25

Tablo 4.20 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre konjenital kalp hastalığı ve fenotipik özelliklerin dağılımı (devamı)

Değişkenler	Gen,(n)								
	<i>PTPN11</i> (n=10)	<i>SOS1</i> (n=7)	<i>BRAF</i> (n=2)	<i>SHOC2</i> (n=2)	<i>KRAS</i> (n=1)	<i>RAF1</i> (n=1)	<i>RIT1</i> (n=1)	<i>A2ML1</i> (n=1)	Toplam (n=25)
Endokrinolojik Sistem									
Boy Kısallığı	9/10	2/7	1/2	2/2	-	1/1	1/1	-	16/25
Büyüme Hormonu Tedavisi	1/10	-	-	-	-	-	-	-	1/25
Okuler Sistem									
Kırma Kusurları	6/10	3/7	2/2	1/2	-	-	-	1/1	13/25
Mavi Sklera	3/10	3/7	1/2	1/2	-	-	-	-	8/25
Strabismus	3/10	2/7	2/2	1/2	-	-	-	-	8/25
Kas-İskelet Sistemi									
Meme Başı Ayrıklığı	9/10	4/7	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	21/25
Pektus Deformitesi	8/10	5/7	1/2	1/2	-	1/1	1/1	-	17/25
Kubitus Valgus	6/10	2/7	-	1/2	-	-	-	-	9/25
Klinodaktili	5/10	3/7	2/2	1/2	-	-	1/1	1/1	13/25
Brakidaktili	5/10	3/7	1/2	2/2	1/1	-	1/1	-	13/25
Skolyoz	2/10	4/7	1/2	1/2	-	-	-	-	8/25
Hemato-onkolojik sistem									
Kolay Morarma	4/10	2/7	-	1/2	-	-	-	-	7/25
Hepatosplenomegali	3/10	2/7	-	-	-	-	-	-	5/25
ALL	1/10	-	-	-	-	-	-	-	1/25
Lenfatik Sistem									
Lenfatik Bozukluk	-	1/7	-	-	-	-	-	-	1/25
Genitoüriner Sistem									
PKD	1/10	1/7	-	-	1/1	-	1/1	-	4/25
Kriptoörşidizm (n=17)	5/7	2/4	-	1/2	-	-	-	-	8/17

Tablo 4. 23 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre dermatolojik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	Gen,(n)									Toplam (n=13)
	<i>PTPN11</i> (n=5)	<i>SOS1</i> (n=2)	<i>BRAF</i> (n=2)	<i>SHOC2</i> (n=2)	<i>KRAS</i> (n=1)	<i>RAF1</i> (n=0)	<i>RIT1</i> (n=1)	<i>A2ML1</i> (n=0)		
İnce Tırnak	5/5	2/2	2/2	2/2	1/1	-	1/1	-	13/13	
Benign Melanositik										
Nevüs <10	5/5	2/2	1/2	2/2	1/1	-	1/1	-	12/13	
Café Au Lait Lekesi	2/5	1/2	2/2	2/2	-	-	1/1	-	8/13	
Kserozis	1/5	1/2	2/2	2/2	1/1	-	1/1	-	8/13	
İnce Saç	-	2/2	1/2	2/2	-	-	1/1	-	6/13	
Kalın Kaş	2/5	-	1/2	2/2	-	-	-	-	5/13	
Kıvrık Saç	2/5	1/2	-	1/2	-	-	1/1	-	5/13	
Tırnak Yeme	2/5	-	1/2	1/2	-	-	-	-	4/13	
Seyrek Saç	-	-	1/2	2/2	-	-	1/1	-	4/13	
Koilonychia	-	1/2	-	-	1/1	-	1/1	-	3/13	
Yavaş Büyüyen Saç	-	1/2	-	1/2	-	-	1/1	-	3/13	
Terleme Problemi	1/5	1/2	-	-	1/1	-	-	-	3/13	
Saç Çizgisi										
Düşüklüğü	-	-	1/2	1/2	1/1	-	-	-	3/13	
Temporal Saç										
Dökülmesi	-	-	-	1/2	-	-	1/1	-	2/13	
Lentijinler	1/5	-	-	1/2	-	-	-	-	2/13	
Keratozis Pilaris	-	1/2	-	-	-	-	-	-	1/13	
Hemanjiyom	-	-	-	-	1/1	-	-	-	1/13	

Tablo 4.21 Olgularda Noonan Sendromuna sebep olan genlere göre dermatolojik özelliklerin dağılımı (devamı)

Değişkenler	Gen,(n)								Toplam (n=13)
	PTPN11 (n=5)	SOS1 (n=2)	BRAF (n=2)	SHOC2 (n=1)	KRAS (n=1)	RAF1 (n=0)	RIT1 (n=1)	A2ML1 (n=0)	
Post İnflamatuvar									
Hiperpigmentasyon	1/2	-	-	1/2	-	-	-	-	2/13
Benign Melanositik									
Nevüs >50	-	-	1/2	-	-	-	-	-	1/13
Seyrek Kaş	-	-	-	-	-	-	1/1	-	1/13
Seyrek Kirpik	-	-	-	1/2	-	-	-	-	1/13
Atopik Dermatit	-	-	-	1/2	-	-	-	-	1/13
Yünsü Saç	-	-	-	1/2	-	-	-	-	1/13
Frontal Kellik	-	-	-	1/2	-	-	-	-	1/13
Hırşutizm	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hızlı Uzayan Tırnak	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gevşek Tırnak	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermoskopik Saç									
Değerlendirmesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saç Çekme Testi	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5. TARTIŞMA

Noonan sendromu Jacqueline Noonan tarafından 50 yıl kadar önce tanımlanmış olan RAS-MAPK yolağında yer alan genlerdeki varyantlarla karakterize RASopatiler adı verilen bir dizi genetik hastalığın prototip hastalığı olarak bilinmektedir. Bu sendrom başta karakteristik dismorfik yüz özellikleri, konjenital kalp hastalıkları, büyüme-gelişme gerilikleri olmak üzere, iskelet anomalileri, kriptorşidizm, miyeloproliferatif ve endokrin bozukluklara karakterize otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur (99).

Sendromun karakteristik yüz özellikleri arasında hipertelorizm, pitozis, aşağı eğimli palpebral fissür, epikantal katlantı, üçgen yüz, mikrognati, derin oluklu filtrum, kısa ve yele boyun gibi özellikler bulunmaktadır. Literatürde dismorfik yüz özellikleri %52-100 arasında bildirilmiştir (100, 101). Çalışmamızda en sık dismorfik yüz özelliği olan düşük kulak görünümü %96 oranında bulunmuş olup, yapılan diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla (%66-90) benzerlik göstermektedir (10, 24, 74). Pitozis oranı çalışmamızda %88 olarak bulunurken literatürde %42-100 arasında bildirilmiştir (15, 102). Çalışmamızda saptanan aşağı eğimli palpebral fissür oranı (%72) diğer çalışmalardaki oranlarla benzerdir (%68-90) (24, 32). Hipertelorizm oranı da %68 ile daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir (%41,9-93,3) (102-104).

Noonan sendromunda antenatal ultrasonografilerde polihidroamniyoz, nukal kalınlık artışı, kistik higroma, plevral efüzyon, hidrops fetalis gibi özellikler bildirilmiştir (12). Stuurman ve ark. yaptığı bir çalışmada 424 nukal kalınlık artışı ile başvuran olgu incelenmiş ve bunların %10,4'ünde NS yolağında varyantlar saptamıştır (14). Baldassare ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada nukal kalınlık artışı oranı %41, polihidroamniyoz oranı %38 olarak bulunmuştur (105). Mangels ve ark. tarafından 2020 yılında prenatal ultrasonografide polihidroamniyoz tespit edilmiş olan 622 olgu ile yapılan bir çalışmada 131 olgu genetik hastalıklarına danışılmış ve bunların %11,5'inde RASopati grubu hastalıklar teşhis edilmiştir. Bu çalışmada özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde polihidroamniyoz tespit edilmesi ve şiddetli polihidroamniyoz bulunması ile RASopatiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (106).

Polihidroamniyoz oranı ülkemizde Şimşek-Kiper ve ark. yaptığı çalışmada %20 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda da %16 olarak saptanmıştır (102).

Çalışmamızda ortalama doğum kilosu 3274 ± 680 gr olarak bulunmuş olup literatürle uyumludur (15, 74). Sendromda erken çocukluk çağında beslenme problemleriyle birlikte persentil kayıpları meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda beslenme problemlerinin görülme oranı yaklaşık %75 olarak belirtilse de çalışmamızda %24 oranında bulunmuştur. Ancak olguların yaklaşık %60'ında vücut ağırlığı persentillerinin <10 persentil olması, aile tarafından hikâyede belirtilmese de gerçekte daha fazla beslenme problemi görülmüş olabileceğini düşündürmektedir. Ciddi beslenme problemleri, nazogastrik tüp veya gastrostomi uygulanması gerekebileceği bildirilmektedir, çalışmamızda *SHOC2* geninde patojenik varyantı olan bir olgumuz gastrostomi ile beslenmektedir (16, 17).

Noonan sendromunun kardinal bulgularından biri boy kısalığıdır. Çalışmamızda olguların %64'ünde boy persentili <3p olarak bulunmuştur. Boy kısalığı literatürde % 38,4-100 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (107). Genotip-fenotip ilişkisi üzerine yapılan bir çok çalışmada *PTPN11* ve *SHOC2* varyantlarında daha sık boy kısalığı görüldüğü (22, 61, 108), *SOS1* varyantında ise boy kısalığı sıklığının daha az görüldüğü saptanmıştır (10, 61, 74). Çalışmamızda *PTPN11* geninde varyant saptanan n=10 olgunun dokuzunda boy kısalığı saptanmış olup (%90), diğer genlerdeki varyantlarla kıyaslandığında (%46,7) *PTPN11* genindeki varyantlarda boy kısalığının daha sık olduğu, bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Yine literatürle uyumlu olarak *SOS1* geninde varyant saptanan yedi olgudan ikisinde boy kısalığı görülmüştür (%28,6). Diğer genlerdeki varyantlarla kıyaslandığında (%77,8) boy kısalığı sıklığı, *SOS1* geninde varyantı olan olgularda daha azdır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p=0,058$). Boy kısalığının etiyolojisinde büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu direnci ve nörosekretuar disfonksiyon suçlanmıştır. Seo ve ark. yaptıkları bir çalışmada yapılan büyüme hormonu provakasyon testlerinde %40 oranında yetersiz büyüme hormonu yanıtı bulmuşlardır. Aynı zamanda gece büyüme hormonu sekresyonlarının ortalamalarında düşüklük, buna karşılık yüksek pik büyüme hormonu konsantrasyonları görülmüştür, bu da nörosekretuar disfonksiyonla ilişkili olarak kabul edilmiştir. Özellikle *PTPN11* geninde varyant

saptanmış olan olgularda IGF-1 seviyelerinde düşüklük saptanmıştır (19). Büyüme hormonu tedavisi Noonan sendromlu çocuklarda kullanılmaktadır, tedavi sonrası IGF-1 seviyelerinde artış ve erkeklerde yaklaşık 10cm, kızlarda ise yaklaşık 9 cm kadar uzama sağlandığı bildirilmektedir (19, 21, 109). Bizim çalışmamızda da *PTPN11* geninde c.854T>C patojenik varyantı saptanmış olan bir olgunun yapılan tetkiklerinde IGF-1 seviyesi -1.7 SDS olarak saptanmış, L-DOPA ile yapılan büyüme hormonu provokasyon testinde yetersiz yanıt olması üzerine büyüme hormonu tedavisi verilmiştir, ancak 2 yıllık tedavi sonrası boy uzaması <5 cm/yıl olması üzerine tedavi kesilmiştir.

Noonan sendromlu çocuklarda erken gelişimsel basamaklarda gecikmeler bildirilmiştir. Sharland ve ark. tarafından yapılan çalışmada desteksiz oturma yaşı ortalama 10 ay, yürüme yaşı ortalama 21 ay, tek kelimelerin başlama yaşı 15 ay, iki kelimeli cümlelerin başlama yaşı ise 31 ay olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da ortalama desteksiz oturma zamanları 8 ± 2 ay, yürüme zamanları 17 ± 5 ay olarak, ilk kelimelerini söyleme zamanları 18 ± 9 ay olarak saptanmıştır. Baş tutma olguların %36'sında gecikmiştir. Bir hastanın oturma ve yürüme yetileri 5 yaşında olmasına rağmen henüz gelişmemiştir, diğer hastalarda oturma zamanında gecikme oranı %16, yürüme zamanında gecikme oranı %24 olarak saptanmıştır.

Zihinsel yetersizlik oranı ortalama olarak NS'li olguların üçte birinde olacak şekilde bildirilmektedir (12). Pierpont ve ark. yaptıkları bir çalışmada olguların %57'sinin gelişimin bir döneminde öğrenme, bilişsel veya davranışsal alanlarda yetersizlik tanısı aldığını bildirmişlerdir. Ortalama IQ seviyeleri çeşitli çalışmalarda yaklaşık 85 olarak hesaplanmış olup bu değerlerin normal popülasyon ortalamasının yaklaşık -1 SD altında olduğu hesaplanmıştır, bu genellikle hafif yetersizlik düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (27, 69). Bizim çalışmamızda da zihinsel yetersizlik oranı %56 olup literatürle uyumludur. Genotip-fenotip korelasyonlarına bakıldığında *SOS1* genindeki varyantların daha yüksek bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (24, 69). Ancak Alkaya ve ark. tarafından RASopatiler üzerine ülkemizde yapılan bir çalışmada, tüm çalışma grubunda zihinsel yetersizlik ve gelişimsel gecikme oranı %68,4 olarak görülmüş, *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda bu oran %44,4, *SOS1* geninde varyantı

olan olgularda ise %40 olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (66). Yine Şimşek-Kiper ve ark. tarafından benzer bir grupta yapılan çalışmada tüm çalışma grubunda bu oran %60 oranındayken *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda %57, *SOS1* geninde varyantı olan olgularda %80 olarak saptanmıştır (102). Chinton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada zihinsel yetersizlik oranı benzer şekilde *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda %59, *SOS1* geninde varyantı olan olgularda %40 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da *PTPN11* geninde varyantı olan olgularımızda zihinsel yetersizlik oranı %60, *SOS1* geninde varyantı olan olgularımızda ise %42,9 olarak bulunmuştur.

Nörolojik sistemle ilgili diğer bulgulardan epilepsi %10-13 oranında bildirilmiştir (15, 18, 32). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iki olgumuzda nöbet öyküsü mevcuttu (%8). Bir olgu ikili antiepileptik tedaviyle nöbetsiz izlenmekte olup, bir olgu monoterapi ile takip edilmektedir. Literatürde nörogörüntüleme çalışmalarında hidrosefali, Chiari malformasyonu gibi lezyonlar bildirilmiştir (12). Çalışmamızdaki bir olguda yapılan santral görüntülemeye benign subaraknoid genişleme, bir olgumuzda ise triventriküler hidrosefali ve araknoid kist saptanmıştır. Çalışmamızda dört olguda mikrosefali (%16), bir olguda ise makrosefali (%4) saptanmıştır. Literatürde NS'da makrosefali ve göreceli makrosefali bildirilmiştir (73,101), ancak mikrosefali ile ilgili bulgu sınırlıdır. Çalışmamızda mikrosefali görülen olguların hepsinde *PTPN11* geninde varyantlar saptanmış olup, diğer genlerdeki varyantlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,017**).

Konjenital kalp hastalıkları Noonan sendromunda önemli bir yere sahiptir, sendroma özgün başlıca hastalıklar pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati olmakla birlikte yeni yapılan çalışmalarda septal defektler de sık bildirilmiştir (110). Konjenital kalp hastalıklarının sıklığı çalışmalara göre değişmekle birlikte %65,4-87,2 arasında bildirilmektedir (80, 111). Çalışmamızda 17 olguda konjenital kalp hastalığı saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur (%68). PS sıklığı %31-83,3 arasında (66, 110), HTKMP sıklığı %11-33 arasında (107, 112), ASD sıklığı %10-57,3 arasında (32, 74), VSD sıklığı ise %6-15 arasında bildirilmiştir (12, 110). Bizim çalışmamızda da PS sıklığı %48, ASD sıklığı %24, VSD sıklığı %8, HTKMP sıklığı ise %4 olarak bulunmuştur. *SHOC2* geninde patojenik varyant

saptanan bir olguda DKMP saptanmıştır. Genotip-fenotip ilişkisi incelendiğinde *PTPN11* geniyle PS sıklığı arasında anlamlı ilişki gösterilmiş olup %43,6-76 arasında geniş bir aralık bildirilmiştir (34, 75, 113). Yine çalışmamızda *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda PS oranı diğer genlerde varyantı olan olgulara göre daha sık bulunmuştur (%60'a karşı %40), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,567$). Olguların 12'sinde PS saptanmış olup dört olgu perkütan balon valvuloplasti uygulaması sonrası takip edilmektedir. Bu olgulardan ikisine cerrahi kapak onarımı, bir olguya ise eşlik eden ASD kapama operasyonu sırasında kapak onarımı yapılmıştır. *SOS1* geni PS ile ilişkilendirilmektedir (34), bu çalışmada da *SOS1* geninde varyantı olan yedi olgudan üçünde (%42,9) PS saptanmıştır, diğer konjenital kalp hastalıkları saptanmamıştır. Noonan sendromunda HTKMP ile en çok ilişkilendirilen gen *RAF1* olarak birçok çalışmada belirtilmiştir (24, 34, 65, 100), bizim çalışmamızda da *RAF1* geninde varyanta sahip olan bir olgumuzda HTKMP bulunmaktadır.

Noonan sendromunda oküler bulgular siktir, literatürde ekstraoküler bulgularla birlikte miyopi, hipermetropi, ambliyopi gibi kırma kusurları ve ön arka segment patolojilerinden birinin veya birkaçının görülme sıklığı %95'e kadar bildirilmiştir (24). Strabismus sıklığı % 14-63 arasında bildirilmiştir (15, 37, 38). Bizim çalışmamızda da strabismus oranı %32 olarak saptanmış olup literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Kırma kusurları çeşitli çalışmalarda yaklaşık %60 olarak bildirilmiştir (15, 18, 37, 38). Bizim çalışmamızda da %52 oranında olarak bulunmuş olup yine literatürle uyumludur. İşitme kayıpları tekrarlayan otitis media enfeksiyonlarına bağlı olarak %15-40 arasında bildirilse de (5) bizim çalışmamızda işitme kaybı saptanmamıştır.

Noonan sendromunda kanama diyatezi ve koagülasyon bozuklukları bildirilmektedir, etiyolojisinde trombosit fonksiyon bozuklukları, trombositopeni, koagülasyon faktörlerinde eksiklikler, Von Willebrand hastalığı suçlanmaktadır (12). Artoni ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada orta düzeyde kanama bozuklukları %38,5, ağır kanama bozuklukları %17,9 olarak bildirilmiş, kanama skoru >2 olan olguların %93,3'ünde koagülasyon faktörlerinde ve trombosit fonksiyon testlerinde bozukluk bildirilmiştir. Kanama skoru <2 olan olguların %87,5'inde de bu testlerde benzer bozukluklar bildirilmiş ve kanama ilişkili

testlerdeki bozukluklarının anormal kanamayı öngöremeyeceği yorumu yapılmıştır (42). Derbent ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise trombositopeni saptanmasada NS'li grupta kontrol grubuna oranla daha düşük trombosit sayıları olduğu görülmüştür (114). Kanama diyatezi ve koagülasyon bozuklukları literatürde sık bildirilmiş olsa da (24) Li ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada koagülasyon bozukluğu oranı %2,9 olarak bildirilmiş (74), Papadopoulos ve ark. tarafından 86 NS'li olguyla Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise kanama diyatezi saptanmadığı bildirilmiştir (104). Yine Alkaya ve ark. tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada kanama diyatezi saptanmadığı bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda kolay morarma öyküsü %28 oranında saptanmıştır ancak olguların hiç birinde anormal kanama öyküsüne ve trombositopeniye rastlanmamıştır. Koagülasyon testleri değerlendirilen olgularda APTT ve PT uzaması, faktör 5 eksikliği saptanmamıştır. İki olguda (%11) faktör 8 değerleri %50-70 arasında değerlendirilmiş ve anormal kanama ve kolay morarma öyküsüne rastlanmamıştır. Yine üç olguda (%27,9) faktör 9 düzeyleri %50-70 arasında saptanmış, anormal kanama öyküsü saptanmamıştır, sadece bir olguda kolay morarma öyküsü mevcuttur.

Başta JMML olmak üzere ALL, AML gibi hematopoetik sistem maligniteleri ve diğer sistemlerle ilişkili çeşitli maligniteler NS'de bildirilmiştir. Kratz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NS'li olgularda kansere yakalanma riskinin normal popülasyona kıyasla 8,1 kat arttığı saptanmıştır (46). Yine Kratz ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada NS'li olgularda 20 yaşa kadar kansere yakalanma insidansı %3,9 olarak saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda *PTPN11*'de c.181G>A varyantına sahip olan bir olgu 2007-2010 yılları arasında ALL tedavisi almış olup, takipleri devam etmektedir.

Noonan sendromunda lenfatik sistemle ilgili periferik lenfödem, intestinal, pulmoner ve testiküler lenfanjiektazi, hidrops fetalis gibi bozukluklar yaklaşık %20 oranında bildirilmektedir (64). En sık ekstremitelerinde görülen lenfödem bildirilmektedir. Çalışmamızda *SOS1* geninde c.806T>C patojenik varyantı olan bir olguda aile tarafından sol kol üzerinde fark edilen bir şişlik tetkik edilmiş ve yapılan ultrasonografide lenfanjiyom saptanmıştır.

Renal pelvis dilatasyonu, çift toplayıcı sistem, minör rotasyon anomalileri gibi renal anomaliler %10-11 oranında bildirilmiştir (10, 45). Çalışmamızda dört olguda pelvikaliksiyel dilatasyon saptanmıştır (%16). Kriptorşidizm %42-80 oranında bildirilmektedir (4, 80). Chinton ve ark. tarafından yapılan bir genotip-fenotip ilişkisi çalışmasında, çalışmadaki erkek olgularda kriptorşidizm oranı %58, *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda %64, *SOS1* geninde varyantı olanlarda ise %50 olarak bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde kriptorşidizm oranını %47 olarak saptadık. *PTPN11* geninde varyant saptanan olgularda bu oran diğer genlerde varyantı olan olgulara kıyasla daha yüksekti ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (%71,4'e karşı %30, $p=0,15$).

Noonan sendromunda ektodermal bulgular görülebilmektedir ve bulgular özellikle *SOS1* genindeki varyantlarla ilişkilendirilirken, *PTPN11* genindeki varyantlarda ektodermal bulgular daha az sıklıkla bildirilmektedir (116) (72). Literatürde dermatolojik bulgular üzerine yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Quaio ve ark. tarafından RASopati tanısına sahip 41 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada dermatolojik bulgular sırasıyla kserozis (%46), fotosensitivite (%29), aşırı saç dökülmesi (%24), tekrarlayan oral ülserler (%22), kıvrıkcık saçlar (%20), nevüsler (%17), palmar ve plantar kıvrımlarda artış (%12), foliküler hiperkeratoz (%12), palmoplantar hiperkeratoz (%10), café au lait lekeleri (%10) ve seyrek kaşlar (%7) oranlarında bulunmuştur (56). Çalışmamızda kayıtlar geriye dönük olarak incelendiğinde 13 olgunun dermatolojik muayenesinin yapıldığı tespit edilmiştir. Olguların hepsinde ince tırnak görülmüş olup, sayısı ondan az olan benign melanositik nevüsler, café au lait lekeleri ve kserozis hastaların yarısından fazlasında görülmüştür. Dermatolojik özelliklerin *PTPN11* genindeki varyantlarla ilişkisine bakıldığında, kserozis ve ince saç özelliklerinin sıklığının daha az olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,013$, $p=0,021$). *SOS1* genindeki varyantlarla ektodermal özellikler açısından anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durum dermatolojik muayenesi yapılan *SOS1* geninde varyanta sahip olan olgu sayısının az olmasıyla ($n=2$) açıklanabilir.

Noonan sendromu etiyolojisinden birçok gen sorumlu tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda sendromla ilk ilişkilendirilen ve en sık varyant saptanmış olan gen *PTPN11* olup %27,1-62,8 gibi geniş bir oranda bildirilmiştir (67, 101, 103, 117).

SOS1 genindeki varyantlar % 4,7-27,8 oranında bildirilmektedir (66, 104, 107). Diğer genlerdeki varyantlar *KRAS* %1,7-10, *RIT1* %3,8-6,8, *RAF1* %1,2-12,8, *BRAF* %1,2-4,2, *SHOC2* %1,2-11,7 *A2ML1* <%1 olarak bildirilmiştir (66, 74, 80, 90, 102, 103, 107, 117). Çalışmamızda da saptanmış olan varyantlar *PTPN11* %40, *SOS1* %28, *BRAF* %8, *SHOC2* %8, *KRAS* %4, *RAF1* %4, *RIT1* %4, *A2ML1* %4 oranlarında bulunmuştur.

Genotip-fenotip ilişkisine bakıldığında *PTPN11* genindeki varyantlar tipik yüz görünümü, PS (%45,8-74), kolay morarma (%41), kriptorşidizm (42,1-76,4), boy kısalığı (%80), düşük IGF-1 seviyeleri ve yetersiz hormon cevabı, hafif zihinsel yetersizlik (%28-44) ve hematopoetik sistem maligniteleriyle (özellikle JMML) ilişkilendirilmiştir (80, 100, 102, 103, 108). Çalışmamızda *PTPN11* genindeki varyantlarla üçgen yüz yapısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (**p=0,04**). PS sıklığı %60 oranında saptanmış olup, diğer genlerde varyantı olan olgulardaki orandan (%40) daha fazladır, ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır (p=0,567). Kolay morarma öyküsü %40 oranında saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,378). Faktör 8 eksikliği %25, Faktör 9 eksikliği %12,5 oranlarında görülmüştür ancak yine istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,183, p=0,314). Boy kısalığı *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda %90 olarak saptanmış olup, diğer genlerde varyantı olan olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır (**p=0,04**). Mikrosefali varlığı ile *PTPN11* genindeki varyantlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmüştür (**p=0,017**). Yine kriptorşidizm sıklığı %71,4 olarak saptanmış olup, diğer genlerdeki varyanta sahip olan olgularla karşılaştırıldığında (%30) daha fazladır, ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır (p=0,153). En sık varyant olan c.922A>G yaklaşık olguların üçte birinde bildirilmiştir, ekzon 3, 8 ve 13'teki varyantlara daha sık saptandığı bildirilmektedir (68, 108). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık c.922A>G varyantı saptanmıştır (%40). *PTPN11*'deki varyantların hepsi ekzon 3, 8 ve 13'te görülmüştür.

SOS1 genindeki varyantlar çeşitli çalışmalarda ektodermal bulgular (%50-84), PS (%57,1-83,3), makrosefali (%40-61) ve rabdomyosarkom ile ilişkilendirilmiştir. Boy kısalığı (%23-29), HTKMP (<%10), beslenme problemleri

ve zihinsel yetersizlikler (%11-40) ise diğer genlerdeki varyantlarla kıyaslandığında daha az sıklıkta bildirilmiştir (1, 24, 73, 100-102, 117). Çalışmamızda *SOS1* geninde varyantı olan olgularda PS sıklığı %42,9 olarak saptanmış, diğer konjenital kalp hastalıklarına rastlanmamıştır. Boy kısalığı %28,6 oranında saptanmış olup, diğer genlerde varyantı olan olgularla karşılaştırıldığında belirgin daha azdır (%77,8), ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ($p=0,058$). Dermatolojik muayenesi yapılmış olan iki olgu mevcuttu, bu iki olguda da ince tırnak, ince saç ve sayısı ondan az olan benign melanositik nevüs saptanmıştır. Hasta sayısının az olması nedeniyle dermatolojik özellikler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

RAF1 genindeki varyantlar sıklıkla literatürde HTKMP (%75-100), boy kısalığı (%83,3-100) ve multiple nevüs, lentijinler ve café au lait lekeleriyle ilişkilendirilmiştir (1, 24, 80, 100, 117). Bizim çalışmamızda *RAF1* geninde c.770C>T patojenik varyantı olan bir olgumuz mevcuttu. Bu olgumuzda HTKMP ve boy kısalığı mevcuttu.

RIT1 genindeki varyantlar prenatal bulgular (nukal kalınlık artışı %32, hidrops %21), lenfatik bozukluklar (%22), konjenital kalp hastalıkları (%97), HTKMP (%52-57,1) ile ilişkilendirilmiştir. Boy kısalığı (%31-38) ve zihinsel yetersizlik (%27) oranının diğer genlerdeki varyantlarla karşılaştırıldığında daha az olduğu bildirilmiştir (66, 74, 84). Çalışmamızda *RIT1* geninde c.170C>G patojenik varyantı olan bir olgumuz mevcuttu. Olgumuzda PS ve ASD nedeniyle düzeltme cerrahisi yapılma öyküsü ve boy kısalığı mevcuttu. Yapılan psikometrik değerlendirmede tüm gelişimsel basamaklarda gerilik mevcuttu ve özel eğitim almaktaydı.

KRAS genindeki varyantlar konjenital kalp hastalıkları (%85-100), PS (%40-60), boy kısalığı (%80-100), makrosefali ve toraks deformiteleri ile ilişkilendirilmiştir (24, 74, 80, 85). Çalışmamızda *KRAS* geninde c.214A>C patojenik varyantı bildirilen bir olguda PS, pelvikaliksiyel dilatasyon ve hidrocefali saptanmıştır.

SHOC2 genindeki varyantlar Noonan sendromu benzeri gevşek anagen saç bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. NS'de görülen tipik yüz görünümü özellikleriyle birlikte belirgin gelişimsel gerilik, ince yavaş uzayan saçlar, ciltte

hiperpigmentasyon, egzama, santral sinir sistemi bulguları, mitral kapak displazisi, büyüme hormonu eksikliği bildirilmiştir (87, 88, 99). Çalışmamızda *SHOC2* geninde c.4A>G patojenik varyantı olan bir olgumuz mevcuttu. Olgumuzun aynı zamanda yaygın değişken immün yetmezlik ile ilişkilendirilmiş LRBA geninde c.2378A>T ve c.717G>T klinik önemi belirsiz birleşik heterozigot varyantları mevcuttu. Olgumuz yenidoğan döneminde atipik yüz özellikleri anal atrezi, VSD nedeniyle tetkik edilmeye başlanmış, takibinde ağır gelişme geriliği gelişmiştir. Ciddi beslenme problemleri yaşayan olgu gastrostomi ile takip edilmektedir. Olgunun baş çevresi persentili 90p, boy ve vücut ağırlığı persentilleri <3p olarak saptanmıştır. Yürüme ve konuşma yeteneği henüz gelişmemiştir, özel eğitim desteği verilmektedir. Yapılmış olan santral sinir sistemi görüntülemesinde literatürle uyumlu olarak benign subaraknoid genişleme saptanmıştır. Olgunun infantil dönemde yapılmış olan ekokardiyografik değerlendirmesinde VSD ve DKMP saptanmış olup takibinde VSD spontan kapanmış ve sistolik fonksiyonlar düzelmiştir. Olgunun yapılmış olan dermatolojik değerlendirmesinde kserozis, egzama, postinflamatuvar hiperpigmentasyon saptanmıştır. Olgunun öyküsünde saçlarda yavaş uzama, kesim ihtiyacı hissetmeme tariflenmiştir. Saçları ince ve tüm saçlı deride seyrek olarak görülmüş olup, yapılmış olan saç çekme testinde her alanda iki adet saç ele gelmiştir. Saç çekme testi bu yüzden negatif kabul edilmiştir. Saç çekme testinde ele gelen saç shaftlarının mikroskopik incelemesinde saç shaftlarında pili torti şeklinde kıvrılma ve düzensizlikler izlenmiş, ele gelen saçların çoğunluğunun telojen kıl kökü yapısında olduğu görülmüş, anagen saç kökü izlenmemiştir. Loose anagen effluvium saç tanısının kesinleştirilebilmesi için trikogram testi yapılması gerekmektedir, ancak aile tarafından bu test kabul edilmemiştir.

BRAF genindeki varyantlar literatürde büyümede gerilik, beslenme problemleri, hipotoni, zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri ile ilişkilendirilmektedir (24, 118). Çalışmamızda bir olgumuzda c.1513C>T patojenik varyantı, bir olgumuzda da c.722C>T patojenik varyantı mevcuttu. Olguların ikisinde de zihinsel yetersizlik, kırma kusuru ve strabismus mevcuttu.

A2ML1 genindeki varyantlar Vissers ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NS fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda düşük kulak, pitozis,

hipertelorizm, üçgen yüz gibi tipik yüz görünümü özelliklerine sahip olan ve ekokardiyografisinde PS ve ASD saptanan bir olgumuzda *A2ML1* geninde c.4061+1G>A varyantı saptanmış olup ön görülen fonksiyonel etkileri nedeniyle klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmıştır (90).

Tek merkezli olarak planan çalışmamızda olgu sayısı görece azdır. Hasta sayısının artırılarak *PTPN11* dışı varyantların genotip-fenotip ilişkisinin daha net değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ancak NS'da nadir görülen genlerdeki varyantlardan olguları da içermesi, tüm olguların çocuk genetik bölümünde fenotipik ve klinik özelliklerinin detaylı değerlendirilmesi ve moleküler testlerle tanının doğrulanmış olması, literatürde kısıtlı çalışma olan dermatolojik verilerin de ayrıntılı incelenmesi çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2014- Ağustos 2022 tarihleri arasında başvurmuş, hastanemizde yapılmış olan klinik muayene ve testler sonucunda Noonan sendromu tanısı alan 24 olgunun ve Noonan sendromu benzeri gevşek anagen saç bozukluğu tanısı alan bir olgunun dosya bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir.
2. Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun sekizi (%32) kadın, 17'si (%68) erkekti. Olguların yaş ortalaması $102,76 \pm 60,37$ ay, boy uzunlukları 117 ± 24 cm ve vücut ağırlıkları $23,83 \pm 12,12$ kg olarak hesaplandı. Boy uzunluğu üç persentilin altında olan 16 (%64), vücut ağırlığı üç persentil altında olan sekiz (%32) olgu mevcuttu. Olguların dördünde (%16) akraba evliliği öyküsü mevcuttu.
3. Perinatal özellikler incelendiğinde olguların doğum ağırlıklarının ortalaması 3274 ± 680 gram olarak hesaplandı. Antenatal ultrasonografi takiplerinde saptanmış olan polihidroamniyoz ve nukal kalınlık artışı oranı %16 olarak bulundu.
4. Olguların ortalama baş tutma zamanları 4 ± 1 ay, oturma zamanları 8 ± 2 ay, yürüme zamanları 17 ± 5 ay, ilk kelimelerini söyleme zamanları 18 ± 9 ay olarak belirlendi. Olguların %36'sında baş tutma, %16'sında oturma, %24'ünde yürüme, %40'ında konuşma yetilerinde gecikme saptandı.
5. Olgularda görülen karakteristik yüz özellikleri sıklık sırasıyla düşük kulak %96, pitozis %88, aşağı eğimli palpebral fissür varlığı ve kısa boyun %72, hipertelorizm %68, üçgen yüz %64, geniş filtrum ve burun kökü basıklığı %52, mikrognati ve yüksek damak %48, epikantal katlantı %44, üst dudak vermilyon sınırının yüksek olması %40, ense kalınlığı %8 olarak saptandı.
6. Konjenital kalp hastalıkları %68 oranında görüldü. PS %48, ASD %24, VSD %8, HKMP %4, DKMP %4 oranlarında saptandı.
7. Meme başı ayrıklığı %84, pektus deformitesi %68, boy kısalığı %64, zihinsel yetersizlik %56, klinodaktili, brakidaktili ve kırma kusurları %52, konuşma geriliği %48, artikülasyon problemi %44, kubit valgus %36,

mavi sklera, strabismus, ve skolyoz %32, kolay morarma %28, beslenme problemi %24, hepatosplenomegali %20, hipotoni ve pelvikaliksiyel dilatasyon %16, hidrosefali, nöbet %8, lenfatik bozukluk ve büyüme hormonu tedavisi %4 oranlarında saptandı.

8. Çalışmaya dahil edilen 25 hastadan 13'ünün dermatolojik muayene verilerine ulaşıldı. Olguların tamamında ince tırnak olduğu saptandı (%100). Sayısı ondan az olan benign melonisitik nevüsler %92,3, café au lait lekeleri ve kserozis %61,4, ince saç %46,2, kalın kaş ve kıvrıkcık saç %38,5, tırnak yeme ve seyrek saç %30,8, koilonychia, yavaş büyüyen saç, terleme problemleri, saç çizgisi düşüklüğü ve fotosensitivite %23,1, temporal saç dökülmesi, lentijinler ve post inflamatuvar hiperpigmentasyon %15,4, keratozis pilaris, hemanjiyom, 50'den fazla benign melanositik nevüs, seyrek kaş, yünsü saç, frontal kellik, seyrek kirpik ve atopik dermatit %7,7 oranlarında saptandı.
9. Olguların yapılan tetkiklerinde ortalama faktör 9 düzeyi 79 ± 17 , faktör 8 düzeyi 107 ± 36 , faktör 5 düzeyi 102 ± 37 , APTT düzeyi $28,14 \pm 3,47$, PT düzeyi $12,64 \pm 0,84$, INR düzeyi $1,17 \pm 0,24$, trombosit sayısı $279,88 \pm 97,62$ olarak saptandı. Faktör düzeyleri incelenen 18 olgudan %11,1'inde Faktör 8 eksikliği, %27,8'inde Faktör 9 eksikliği mevcuttu. Tiroid fonksiyon testleri, doku transglutaminaz IGA ve IGG düzeylerinde patolojik bulgu saptanmadı.
10. Olgularda *PTPN11* geninde varyant oranı %40, *SOS1* geninde varyant oranı %28, *BRAF* ve *SHOC2* genlerindeki varyantların oranı %8, *KRAS*, *RAF1*, *RIF1* ve *A2ML1* genlerindeki varyantların oranı ise %4 olarak saptandı.
11. Genotip-fenotip ilişkisi incelendiğinde *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda diğer genlerdeki varyanta sahip olan olgulara kıyasla daha sık üçgen yüz görünümü olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (%90'a karşı %46,7, $p=0,04$).
12. *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda, diğer genlerde varyantı olan olgulara kıyasla konjenital kalp hastalıkları daha sık olarak saptandı (%80'e karşı %60), ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p=0,402$)

13. *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda boy kısalığı oranı , diğer genlerde varyantı olan olgulara kıyasla daha fazlaydı (%90'a karşı %46,7), bu oran istatistiksel açıdan da anlamı olarak saptanmıştır (**p=0,04**). *PTPN11* geninde varyantlar saptanmış olan olguların %40'ında mikrosefali saptanmış olup, diğer genlerdeki varyantlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,017**). Yine *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda kriptorşidizm oranı, diğer genlerde varyantı olanlara kıyasla daha sık olarak saptandı (%71,4'e karşı %30), ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı (p=0,153).
14. İnce saç ve kserozis *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda diğer genlerdeki varyantlara göre daha az olarak saptandı. (%20'ye karşı %87,5, **p=0,013**; %0'a karşı %75, **p=0,021**)
15. *SOS1* geninde varyantı olan olgularla, diğer genlerde varyantı olan olgular arasında karakteristik yüz özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
16. *SOS1* geninde varyantı olan olgularda konjenital kalp hastalıklarından sadece PS saptanmış olup, diğer genlerdeki varyanlarla kıyaslandığında bu oran daha azdı, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (%42,9'a karşı %77,8, p=0,156).
17. *SOS1* geninde varyantı olan olgularla diğer genlerdeki varyantı olan olgulardaki fenotipik özellikler ve dermatolojik bulgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

7.ÖZET

Noonan sendromu (NS, OMIM 163950) konjenital kalp hastalıkları, boy kısalığı, büyüme gelişme geriliği, karakteristik yüz görünümü ile karakterize, otozomal dominant geçişli, klinik ve genetik olarak değişken bir sendromdur. Sıklığı 1000-1500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Konjenital kalp hastalıkları, özellikle pulmoner stenoza, hipertrofik kardiyomiopati olmak üzere sıklıkla karakteristiktir. Karakteristik yüz özellikleri bildirilmiştir, bunlar yüksek alın, pitozis, düşük kulak, derin oluklu filtrum, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, üçgen yüz, ense kalınlığı, yele boyun olarak tanımlanmıştır. Prenatal dönemde polihidroamniyoz, nüks kalınlık artışı, hidrops fetalis görülebilmektedir. Beslenme problemleri, boy kısalığı, gelişimsel basamaklarda gecikme, zihinsel yetersizlik, epilepsi, kırma kusurları, strabismus, işitme kaybı bildirilmektedir. Koagülasyon bozuklukları, özellikle JMML olmak üzere hematopoetik sistem ve diğer sistem maligniteleri bildirilmektedir. Lenfödem, lenfanjiyom gibi lenfatik sistem bozuklukları, üriner sistem bozuklukları, kriptorşidizm ve infertilite gibi genital sistem bozuklukları, kserozis, saç dökülmesi, kıvrıkcık saç, café au lait lekeleri, hiperkeratozis gibi dermatolojik bozukluklar bildirilmektedir.

Noonan sendromu etiyolojisinde literatürde *PTPN11* (%50), *SOS1* (%10-13), *LZTR1* (%8), *RAF1* (%5), *RIT1* (%5), *KRAS* (<%5), *SOS2* (<%4), *BRAF* (%2), *MAP2K1* (<%2), *MRAS* (<%1), *NRAS* (<%1), *RRAS2* (<%1), *RASA2*, *RRAS2*, *A2ML1*, *SHOC2*, *CBL*, *HRAS*, *MAP2K2*, *SPRED1*, *PPP1CB*, *MAPK1* gibi bir çok gen gösterilmiştir. Genotip-fenotip ilişkisine bakıldığında *PTPN11* genindeki varyantlar tipik yüz görünümü, PS, kolay morarma, kriptorşidizm, boy kısalığı, düşük IGF-1 seviyeleri ve yetersiz hormon cevabı, hafif zihinsel yetersizlik ve hematopoetik sistem maligniteleriyle (özellikle JMML) ilişkilendirilmiştir. *SOS1* genindeki varyantlar çeşitli çalışmalarda ektodermal bulgular, PS, makrosefali ve rabdomyosarkom ile ilişkilendirilmiştir. *RAF1* genindeki varyantlar sıklıkla literatürde HTKMP, boy kısalığı ve multiple nevus, lentiginler ve café au lait lekeleriyle ilişkilendirilmiştir. *RIT1* genindeki varyantlar prenatal bulgular, lenfatik bozukluklar, konjenital kalp hastalıkları, HTKMP ile ilişkilendirilmiştir. *KRAS* genindeki varyantlar konjenital kalp hastalıkları, PS, boy kısalığı, makrosefali ve

toraks deformiteleri ile ilişkilendirilmiştir. *SHOC2* genindeki varyantlar Noonan sendromu benzeri gevşek anagen saç bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. NS'de görülen tipik yüz görünümü özellikleriyle birlikte belirgin gelişimsel gerilik, ince yavaş uzayan saçlar, ciltte hiperpigmentasyon, egzama, santral sinir sistemi bulguları, mitral kapak displazisi, büyüme hormonu eksikliği bildirilmiştir. *BRAF* genindeki varyantlar ise literatürde büyümede gerilik, beslenme problemleri, hipotoni, zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz özellikleri ile ilişkilendirilmektedir.

Çalışmamızda merkezimize başvurmuş ve klinik muayene ve moleküler testler ile Noonan sendromu tanısı almış 24 olgu ve Noonan sendromu benzeri gevşek anagen saç bozukluğu tanısı almış 1 olgunun genotip-fenotip ilişkisi incelendi. Olgulardan %32'si kadın, %68'i erkek cinsiyette olarak bulundu. Olguların yaş ortalaması $102,76 \pm 60,37$ ay, boy uzunlukları 117 ± 24 cm ve vücut ağırlıkları $23,83 \pm 12,12$ kg olarak hesaplandı. Polihidroamniyoz ve nukal kalınlık artışı oranı %16 olarak görüldü. Olguların %36'sında baş tutma, %16'sında oturma, %24'ünde yürüme, %40'ında konuşma yetilerinde gecikme saptandı. Konjenital kalp hastalıkları %68 oranında görüldü. PS %48, ASD %24, VSD %8, HKMP %4 ve DKMP %4 oranlarında saptandı.

Genotip-fenotip ilişkisi incelendiğinde *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda üçgen yüz görünümü arasında anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0,04**). *PTPN11* geninde varyantı olan olgularda diğer genlerde varyantı olan olgulara kıyasla daha fazla boy kısalığı saptandı. (**p=0,04**), bu da istatistiksel açıdan anlamlıydı. Mikrosefali varlığı ile *PTPN11* genindeki varyantlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görüldü (**p=0,017**). İnce saç ve kserozis gibi dermatolojik bulguların *PTPN11* geninde daha az görüldüğü görüldü (**p<0,05**), bu da *PTPN11* genindeki varyantlarda daha az dermatolojik bulgu olduğu literatür bilgisiyle benzerdir. *SOS1* geninde varyantı olan olgularda sadece PS saptanmıştır. Çalışmamızda nadir varyantlar saptanan olguların az sayıda olması nedeniyle diğer genlerdeki varyantlarla fenotipik açıdan karşılaştırma yapılamamıştır, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ABSTRACT

Noonan syndrome (NS, OMIM 163950) is a clinically and genetically variable autosomal dominant syndrome characterized by congenital heart defects, short stature, development delay, and characteristic facial features. It affects 1/1000-1500 newborns. Congenital heart defects, especially pulmonary stenosis and hypertrophic cardiomyopathy, are common. Characteristic facial features have been reported such as a broad forehead, ptosis, low-set ears, deeply grooved philtrum, hypertelorism, depressive nasal bridge, triangular face shape, and a webbed neck. Polyhydramnios, increased nuchal translucency, and hydrops fetalis may occur in the prenatal period. Feeding difficulties, short stature, delayed early development milestones, intellectual disability, epilepsy, refractive errors, strabismus, and hearing loss have been reported. Coagulation defects, malignancies of the hematopoietic system, particularly JMML, and other system malignancies have been reported. Varied lymphatic abnormalities such as lymphodema and lymphangioma, urinary system disorders, genital system disorders such as cryptorchidism and infertility, dermatological disorders such as xerosis, hair loss, curly and wavy hair, café au lait macules, hyperkeratosis have been reported.

Many genes have been described in the etiology of Noonan syndrome such as *PTPN11* (%50), *SOS1* (%10-13), *LZTR1* (%8), *RAF1* (%5), *RIT1* (%5), *KRAS* (<%5), *SOS2* (<%4), *BRAF* (%2), *MAP2K1* (<%2), *MRAS* (<%1), *NRAS* (<%1), *RRAS2* (<%1), *RASA2*, *RRAS2*, *A2ML1*, *SHOC2*, *CBL*, *HRAS*, *MAP2K2*, *SPRED1*, *PPP1CB*, and *MAPK1*. Based on the phenotype-genotype correlation, *PTPN11* variants have been associated with typical facial appearance, PS, easy bruising, cryptorchidism, short stature, decreased IGF-1 levels and low responses to provocation tests, mild intellectual disabilities, and malignancies of the hematopoietic system (esp. JMML). *SOS1* variants have been associated with ectodermal features, PS, macrocephaly, and rhabdomyosarcoma in various studies. *RAF1* variants have commonly been associated with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), short stature, and multiple nevi, lentigines, and café au lait macules. *RIT1* variants have been associated with prenatal findings, lymphatic defects, congenital heart defects, and HCM. *KRAS* variants have been associated with congenital heart

defects, PS, short stature, macrocephaly, and thorax deformities. *SHOC2* variants have been described with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. Serious development delay, thin and slow-growing hair, hyperpigmentation on the skin, eczema, central nervous system findings, mitral valve dysplasia, and growth hormone deficiency have been described along with typical facial characteristics of NS. *BRAF* variants have been associated with developmental delay, feeding difficulties, hypotonia, intellectual disabilities, and dysmorphic facial features.

Our study evaluated the genotype-phenotype correlation in 24 patients diagnosed with Noonan syndrome and a patient diagnosed with Noonan-like syndrome with loose anagen hair via clinical examination and molecular tests. 32% of the patients were women and 68% percent were men. The patients's mean age, height, and weight were calculated to be 102.76 ± 60.37 months, 117 ± 24 cm, and 23.83 ± 12.12 kg, respectively. Polyhydramnios and an increase in nuchal translucency were calculated as 16%. Delays were found in head control in 36%, sitting in 16%, walking in 24%, and speaking in 40% of the cases. Congenital heart defects were seen in 68% of cases. Patients were diagnosed with PS in 48%, ASD in 24%, VSD in 8%, and HCM in 4% of cases

A statistically significant genotype-phenotype correlation with a triangular face shape was found in patients with variants in the *PTPN11* gene (**$p=0.04$**). Another statistically significant finding was that short stature occurred more frequently in cases with variants in the *PTPN11* gene than in cases with variants in other genes (**$p=0.04$**). Microcephaly and *PTPN11* variants were statistically correlated (**$p=0.017$**). Dermatological findings such as thin hair and xerosis were seen to occur less often in *PTPN11* variants (**$p<0.05$**) which is similar to the literature. Only PS was detected in *SOS1* variants. As our study group contained slightly few patients especially with rare variants, further studies are necessary to understand genotype- phenotype correlations in NS.

9. KAYNAKLAR

1. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
2. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968;116(4):373-80.
3. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):493-506.
4. Roberts AE. Noonan Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17].
5. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
6. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994;8(4):357-60.
7. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1994;53(2):187-91.
8. Chen B, Bronson RT, Klamann LD, Hampton TG, Wang JF, Green PJ, et al. Mice mutant for *Egfr* and *Shp2* have defective cardiac semilunar valvulogenesis. *Nat Genet.* 2000;24(3):296-9.
9. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(4):465-8.
10. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746-59.
11. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2323-34.
12. Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome. In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB, editors. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes.* 41. 2021 ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2021. p. 651-69.
13. Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. *Am Fam Physician.* 2014;89(1):37-43.
14. Stuurman KE, Joosten M, van der Burgt I, Elting M, Yntema HG, Meijers-Heijboer H, et al. Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *J Med Genet.* 2019;56(10):654-61.
15. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178-83.
16. Draaisma JMT, Drossaers J, van den Engel-Hoek L, Leenders E, Geelen J. Young children with Noonan syndrome: evaluation of feeding problems. *Eur J Pediatr.* 2020;179(11):1683-8.
17. Shah N, Rodriguez M, Louis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1999;81(1):28-31.

18. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-32.
19. Seo GH, Yoo HW. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(4):176-81.
20. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(1):53-9.
21. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2786-94.
22. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300-6.
23. Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, Gennero I, Capilla F, Neel BG, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Hum Mol Genet*. 2018;27(13):2276-89.
24. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-42.
25. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr*. 1999;135(6):707-13.
26. Turner AM. Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E14-20.
27. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(1):35-8.
28. Wood A, Massarano A, Super M, Harrington R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1995;72(2):153-5.
29. Pierpont EI, Tworog-Dube E, Roberts AE. Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(4):385-92.
30. Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, et al. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):544-9.
31. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999;135(6):703-6.
32. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1987;24(1):9-13.
33. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2012;164(3):442-8.

34. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):73-80.
35. Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1363-7.
36. Pierpont EI. Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *Journal of Pediatric Neuropsychology.* 2016;2(1):14-33.
37. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye (Lond).* 1992;6 (Pt 3):328-34.
38. Marin Lda R, da Silva FT, de Sa LC, Brasil AS, Pereira A, Furquim IM, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(1):1-5.
39. van Trier DC, Vos AM, Draaijer RW, van der Burgt I, Draaisma JM, Cruysberg JR. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2137-46.
40. Schollen E, Matthijs G, Fryns JF. PTPN11 mutation in a young man with Noonan syndrome and retinitis pigmentosa. *Genet Couns.* 2003;14(2):259.
41. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(3 Pt 1):319-23.
42. Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, Lecchi A, Bucciarelli P, Cerutti M, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1299-304.
43. Sharland M, Patton MA, Talbot S, Chitolie A, Bevan DH. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet.* 1992;339(8784):19-21.
44. Perez Botero J, Ho TP, Rodriguez V, Khan SP, Pruthi RK, Patnaik MM. Coagulation abnormalities and haemostatic surgical outcomes in 142 patients with Noonan syndrome. *Haemophilia.* 2017;23(3):e237-e40.
45. George CD, Patton MA, el Sawi M, Sharland M, Adam EJ. Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients. *Pediatr Radiol.* 1993;23(4):316-8.
46. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392-7.
47. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(10):689-97.
48. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood.* 2005;106(6):2183-5.
49. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010;1(1):2-26.
50. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1079-84.

51. Moniez S, Pienkowski C, Lepage B, Hamdi S, Daudin M, Oliver I, et al. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):409-18.
52. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal Deformities in Noonan Syndrome : A Clinical Review of Sixty Cases. *JBJS*. 2001;83(10):1495-502.
53. Vegunta S, Cotugno R, Williamson A, Grebe TA. Chronic pain in Noonan Syndrome: A previously unreported but common symptom. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2998-3005.
54. Bessis D, Miquel J, Bourrat E, Chiaverini C, Morice-Picard F, Abadie C, et al. Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol*. 2019;180(6):1438-48.
55. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2005;20(2):177-85.
56. Quaio CR, de Almeida TF, Brasil AS, Pereira AC, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Tegumentary manifestations of Noonan and Noonan-related syndromes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1079-83.
57. Pierini DO, Pierini AM. Keratosis pilaris atrophicans faciei (Ulerythema ophryogenes): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. *British Journal of Dermatology*. 1979;100(4):409-16.
58. Pokrowiecki R, Chomik P, Borowiec M, Dowgierd K, Starzynska A. Craniofacial and cutaneous findings in Noonan, Costello and LEOPARD syndromes. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(5):437-41.
59. Dahlgren J, Noordam C. Growth, Endocrine Features, and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(7).
60. Burkitt-Wright E, Kerr B. Noonan Syndrome. In: Firth HV, editor. *UpToDate* 2022.
61. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2700-6.
62. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):492-7.
63. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355-69.
64. Carcavilla A, Suarez-Ortega L, Rodriguez Sanchez A, Gonzalez-Casado I, Ramon-Krauel M, Labarta JJ, et al. [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(1):61 e1- e14.
65. Tafazoli A, Eshraghi P, Koleti ZK, Abbaszadegan M. Noonan syndrome - a new survey. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):215-22.
66. Uludag Alkaya D, Lissewski C, Yesil G, Zenker M, Tuysuz B. Expanding the clinical phenotype of RASopathies in 38 Turkish patients, including the rare LZTR1, RAF1, RIT1 variants, and large deletion in NF1. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3623-33.
67. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002;70(6):1555-63.

68. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3359-64.
69. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009;8(3):275-82.
70. Jongmans M, Otten B, Noordam K, van der Burgt I. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:56-9.
71. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(8):870-4.
72. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):70-4.
73. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2011;32(7):760-72.
74. Li X, Yao R, Tan X, Li N, Ding Y, Li J, et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients. *Clin Genet.* 2019;96(4):290-9.
75. Jhang WK, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. Cardiac Manifestations and Associations with Gene Mutations in Patients Diagnosed with RASopathies. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(8):1539-47.
76. Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno SI, Okamoto N, Mizuno S, et al. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet.* 2019;138(1):21-35.
77. Yamamoto GL, Agueni M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(6):413-21.
78. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39(8):1007-12.
79. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(8):1013-7.
80. Shoji Y, Ida S, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Etani Y, et al. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J.* 2019;66(11):983-94.
81. Tidyman WE, Rauen KA. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum Mol Genet.* 2016;25(R2):R123-R32.
82. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1):173-80.
83. Bertola DR, Yamamoto GL, Almeida TF, Buscarilli M, Jorge AAL, Malaquias AC, et al. Further evidence of the importance of RIT1 in Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2014;164(11):2952-7.

84. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, Lopez-Gonzalez V, et al. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. *Genet Med*. 2016;18(12):1226-34.
85. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet*. 2007;44(2):131-5.
86. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2006;38(3):331-6.
87. Gripp KW, Zand DJ, Demmer L, Anderson CE, Dobyns WB, Zackai EH, et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2420-30.
88. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet*. 2009;41(9):1022-6.
89. Zheng S, Huang H, Ma L, Zhu T. RASopathies due to de novo pathogenic variants: clinical features, genetic findings and outcomes in nine neonates born with congenital heart defects. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):184.
90. Vissers LE, Bonetti M, Paardekooper Overman J, Nillesen WM, Frints SG, de Ligt J, et al. Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(3):317-24.
91. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE, et al. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell*. 1994;79(4):669-78.
92. Yates TM, Turner CL, Firth HV, Berg J, Pilz DT. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Clin Genet*. 2017;92(1):3-9.
93. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A*. 2019;179(9):1725-44.
94. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson M-J, Théoret Y, Waldmüller S, Wiegand G, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome Treated by MEK-Inhibition. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(17):2237-9.
95. Marin TM, Keith K, Davies B, Conner DA, Guha P, Kalaitzidis D, et al. Rapamycin reverses hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model of LEOPARD syndrome-associated PTPN11 mutation. *J Clin Invest*. 2011;121(3):1026-43.
96. Yi JS, Huang Y, Kwaczala AT, Kuo IY, Ehrlich BE, Campbell SG, et al. Low-dose dasatinib rescues cardiac function in Noonan syndrome. *JCI Insight*. 2016;1(20):e90220.
97. Villani A, Greer M-LC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, et al. Recommendations for cancer surveillance in individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):e83-e90.

98. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-93.
99. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev*. 2018;39(5):676-700.
100. Lee BH, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. *J Pediatr*. 2011;159(6):1029-35.
101. Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina LP, Obregon MG. Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):330-7.
102. Simsek-Kiper PO, Alanay Y, Gulhan B, Lissewski C, Turkiymaz D, Alehan D, et al. Clinical and molecular analysis of RASopathies in a group of Turkish patients. *Clin Genet*. 2013;83(2):181-6.
103. Cizmarova M, Hlinkova K, Bertok S, Kotnik P, Duba HC, Bertalan R, et al. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype-Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet*. 2016;80(1):50-62.
104. Papadopoulos G, Papadopoulou A, Kosma K, Papadimitriou A, Papaevangelou V, Kanaka-Gantenbein C, et al. Molecular and clinical profile of patients referred as Noonan or Noonan-like syndrome in Greece: a cohort of 86 patients. *Eur J Pediatr*. 2022;181(10):3691-700.
105. Baldassarre G, Mussa A, Dotta A, Banaudi E, Forzano S, Marinosci A, et al. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn*. 2011;31(10):949-54.
106. Mangels R, Blumenfeld YJ, Homeyer M, Mrazek-Pugh B, Hintz SR, Hudgins L. RASopathies: A significant cause of polyhydramnios? *Prenat Diagn*. 2021;41(3):362-7.
107. Lores J, Prada CE, Ramirez-Montano D, Nastasi-Catanese JA, Pachajoa H. Clinical and molecular analysis of 26 individuals with Noonan syndrome in a reference institution in Colombia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):1042-51.
108. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2004;144(3):368-74.
109. Rodriguez F, Gaete X, Cassorla F. Etiology and Treatment of Growth Delay in Noonan Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:691240.
110. Lee CL, Tan LTH, Lin HY, Hwu WL, Lee NC, Chien YH, et al. Cardiac manifestations and gene mutations of patients with RASopathies in Taiwan. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2):357-64.
111. Tekendo-Ngongang C, Agenbag G, Bope CD, Esterhuizen AI, Wonkam A. Noonan Syndrome in South Africa: Clinical and Molecular Profiles. *Front Genet*. 2019;10:333.
112. Lallar M, Bijarnia-Mahay S, Verma IC, Mandal K, Puri RD. Mutation and Phenotypic Spectrum of Patients With RASopathies. *Indian Pediatr*. 2021;58(1):30-3.
113. Leoni C, Blandino R, Delogu AB, De Rosa G, Onesimo R, Verusio V, et al. Genotype-cardiac phenotype correlations in a large single-center cohort of patients

affected by RASopathies: Clinical implications and literature review. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):431-45.

114. Derbent M, Oncel Y, Tokel K, Varan B, Haberal A, Yazici AC, et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(11):2768-74.

115. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(2):83-9.

116. Palit A, Inamadar AC. RASopathies: Dermatologists' viewpoints. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(4):452-63.

117. Ko JM, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet*. 2008;53(11-12):999-1006.

118. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009;30(4):695-702.