

**DOWN SENDROMLU HASTALARDA MEF2C ve CREB1 GEN
POLİMORFİZM İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kürşat KARGÜN

Doktora Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Haziran-2015

**Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No:
1406F320**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Kürşat Kargün'ün “**Down Sendromlu Hastalarda MEF2C ve CREB1 Gen Polimorfizm İlişkisinin Araştırılması**” başlıklı **Biyoloji** Anabilim Dalındaki Doktora Tezi 08/05/2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı		İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Doç.Dr. Berrin Ayaz TÜYLÜ		
Üye	: Doç.Dr. Emel SÖZEN	
Üye	: Doç.Dr. Mediha CANBEK	
Üye	: Yrd.Doç.Dr. Murat KARA	
Üye	: Doç.Dr. Selçuk İLHAN	

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

DOWN SENDROMLU HASTALARDA MEF2C ve CREB1 GEN POLİMORFİZM İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kürşat KARGÜN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Berrin Ayaz TÜYLÜ
2015, 164 sayfa

Down Sendromu veya diğer adıyla trizomi 21, insanda mental retardasyonun en fazla görülen genetik nedeni ve 21. kromozomla ilgili en iyi bilinen anomalidir. İnsidansı 1/600~1/1000 canlı doğumdur. Çalışma için seçilen genlerden CREB'e ait gen CREB1 2q32.3-q34 üzerinde ve 69 kbp uzunluğundaki bir transkripsiyon faktörüdür. MEF2'ye ait MEF2C, 5q14.3 üzerinde bulunur ve bant uzunluğu 200,723 kbp dir. Çalışmamızda, Down Sendromlu çocuklarda CREB1 ve MEF2C gen polimorfizmlerinin araştırılması, sağlıklı kontrollere göre sıklıklarının karşılaştırılması ve Down Sendromuyla anlamlı oranda ilişkili olduğu saptanan allellerle, Down Sendromunda sık rastlanan kardiyak malformasyonlar arasındaki muhtemel ilişkilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 100 Down Sendromlu çocuk olgu ve 100 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Kontrol ve Down Sendromu olgularında CREB1 ve MEF2C gen polimorfizmleri belirlenerek frekansları karşılaştırıldı. Aynı zamanda Gen polimorfizmleriyle Down Sendromu ile ilişkili anatomik patolojiler (konjenital kalp anomalileri) arasında neden-sonuç ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda, Down Sendromlu olguların 58'i (% 58) kız, 42'si (% 42) ise erkek cinsiyette olup, yaş ortalaması 3.19 ± 3.79 ay idi. Olguların anne yaş ortalaması 36.86 ± 6.67 olarak tespit edildi. Olguların %18'inde VSD, %18'inde ASD, %11'inde PDA, %7'sinde AVSD tespit edilmiştir. CREB1 üzerinde rs4675690, rs2551640, rs10932201, rs2709376, rs7594560, MEF2C üzerindeki rs11951031, rs12521522, rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin hasta ve kontrole göre frekans karşılaştırılması neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

CREB1 ait olan rs4675690 gen bölgesi için, hasta ve kontrol grubu allel frekansları ile kardiyak malformasyonlar arasında ilişki analizinde, ASD'si olan hastalar ile olmayan hastalar arasında allel dağılımı açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, çalışma evrenimizin kapsadığı Elazığ ve çevresi Down Sendromlu olgularından oluşan popülasyonda, ASD ve VSD'nin en fazla rastlanılan patolojiler olduğu ve saptanan malformasyonlar arasında AVSD oranlarının en düşük olduğu ve CREB1 rs4675690 gen bölgesinde 3 farklı allel için Down Sendromu vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı frekans dağılımı farklılığı olduğu ve Down Sendromlu olgularda ASD olan vakalarda bu allel dağılım farklılığının anlamlı rolü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Down Sendromu, kromozom, CREB1, MEF2C, gen polimorfizm

ABSTRACT

PhD Thesis

THE INVESTIGATION OF MEF2C and CREB1 GENE POLYMORPHISM RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

Kürşat KARGÜN

**Anadolu University
Institute of Science and Technology
Department of Biology**

**Supervisor: Assoc. Prof. Berrin Ayaz TÜYLÜ
2015, 164 pages**

Down syndrome, also termed as trisomy 21, is the most commonly seen cause of mental retardation and is a well-known anomaly related to chromosome 21. Its incidence varies from 1: 600 to 1:1000 live births. Among the genes selected for the study, CERB1 is a transcription factor of 69 kbp belonging to CREB gene that is located on chromosome 2q32.3-q34. MEF2C with band length of 200.723 kbp belongs to MEF2 gene that is located on chromosome 5q14.3. In our study, it was aimed to investigate CREB1 and MEF2C gene polymorphisms; to compare their frequencies with healthy controls and to evaluate possible relationship between alleles found to be significantly related to Down syndrome and cardiac malformations commonly seen in Down syndrome.

The study included 100 children with Down syndrome and 100 healthy children. The frequencies of CREB1 and MEF2C gene polymorphism were determined and compared in cases with Down syndrome and control subjects. In addition, casual relationship between gene polymorphisms and anatomic abnormalities related to Down syndrome (congenital heart anomalies) were also studied.

Of children with Down syndrome, 58 (58%) were girls whereas 42 (42%) were boys with mean age of 3.19 ± 3.79 months. Mean maternal age was found as 36.86 ± 6.67 . It was found that there was VSD in 18%, ASD in 18%, PDA in 11% and AVSD in 7% of the cases. Significant differences were detected between the patient and control groups when frequencies of rs4675690, rs2551640, rs10932201, rs2709376, rs7594560 alleles on CREB1 and rs11951031, rs12521522, rs17421627 on MEF2C genes were compared ($p < 0.05$).

When the relationship of allele frequencies of the patient and control groups with cardiac malformations was analyzed for rs467590 gene region belonging to CREB1, it was found that there was significant difference in allele distribution between patients with or without ASD ($p < 0.05$).

In conclusion, in the study population including Down syndrome cases from Elazığ region, it was found that ASD and VSD were most commonly encountered anomalies while AVSD had lowest incidence; that there were significant differences in the distribution of 3 distinct alleles in CREB1 rs4675690 gene region between cases with Down syndrome and controls; and that the difference in allele distribution might have a role in Down syndrome cases with ASD.

Keywords: Down syndrome, chromosome, CREB1, MEF2C, gene polymorphism

TEŞEKKÜR

Doktora ya başladığım ilk günden ve tez çalışmam boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve beni yönlendiren danışman hocam Doç. Dr. Berrin Ayaz TÜYLÜ'ye; Her zaman bana yardımcı olan ve bilgilerini paylaşan hocalarım Yrd. Doç. Dr. Murat KARA'ya, Doç.Dr. Selcuk İLHAN'a ve Prof.Dr. Engin ŞAHNA'ya, Uzm. Dr. Sefa ŞENOL'a, Doç. Dr. Cemal ORHAN'a, Down Sendromlu hastaların kan ve verilerin toplanmasına yardımcı olan hocalarım Prof.Dr. Erdal YILMAZ ve Uzm. Dr.Şefika TOLGA'ya, doktora hayatım boyunca desteğini her zaman ortaya koyan abim Mehemet KARGÜN'e, Ömer ÇELİK'e, Davut BAKIR'a Oğuz KAVAKLIOĞLU'na, Murat KALKAN'a, F. Mahmut BİLİCİ'ye ve M. Sefa AYTAÇ'a, birlikte doktora yaptığım arkadaşım Müslime YAVUZ'a, çalışmada bana yardımcı olmaya çalışan Fatih Mehmet DENİZ ve Haktan KAYA'ya ve hiçbir zaman sevgi ve desteklerini esirgemeyen eşim ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Kürşat KARGÜN

MAYIS, 2015

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kromozom Düzensizlikleri.....	4
2.1.1. Sayısal düzensizlikler	4
2.1.1.1. Öploidi (47 XXY).....	4
2.1.1.2. Anöploidi (47 XYY).....	5
2.1.2. Yapısal düzensizlikler.....	7
2.1.2.1. Yer değiştirme (Translokasyon)	7
2.1.2.2. Eksilme (Delesyon).....	9
2.1.2.3. Artma (Dublikasyon)	9
2.1.2.4. Ters dönme (İnversiyon).....	10
2.1.2.5. Halka (Ring) kromozom	11
2.1.2.6. İzokromozom.....	11
2.2. Kromozom 21	11
2.3. Down Sendromu (Trizomi 21).....	12
2.3.1. Down Sendromu bulguları.....	13
2.3.1.1. Fiziksel bulgular	15
2.3.1.2. Göz bulguları	17
2.3.1.3. İşitme problemleri.....	17
2.3.1.4. Nörolojik bulgular.....	18
2.3.1.5. Hematolojik bozukluklar	19
2.3.1.6. İmmünolojik bozukluklar	19

2.3.1.7. Üreme sistemi	20
2.3.1.8. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve otoimmünite	20
2.3.1.9. Büyüme hızı ve boy uzunluğu	21
2.3.2. Eşlik eden anomaliler.....	21
2.3.2.1. Otoimmün hastalıklar	21
2.3.2.2 . Gastrointestinal sistem anomalileri.....	22
2.3.2.3. Konjenital kalp hastalıkları	22
2.3.3. Tanı	25
2.3.3.1. Prenatal tanı	25
2.3.3.1.1. Prenatal tanı yöntemleri	26
2.3.4. Prognoz	29
2.4. Kromozom 21 Üzerinde Bulunan Genler	29
2.4.1. CREB1 geni	30
2.4.2. MEF2C geni.....	31
2.5. Down Sendromunda Genlerin Etkileşim Mekanizmaları	33
2.5.1. Genetik ve Polimorfizm.....	36
3. MATERYAL ve YÖNTEM	38
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu.....	38
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması	38
3.3. Çalışma Yöntemi	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
TARTIŞMA ve SONUÇ	130
KAYNAKLAR	138

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
2.1. Kromozomların normal ve hatalı bölünmesi (Başaran, 2003).....	6
2.2. Karşılıklı yer değiştirme olgusunun şematik açıklanması (Başaran, 2003).....	8
2.3. Sentrik kaynaşma tipi translokasyonun oluş mekanizması ve 14/21 translokasyonu (Başaran, 2003).....	8
2.4. Transpozisyon tipi yer değiştirme (Başaran, 2003).	9
2.5. İki kırılma sonucu kopan parçanın kaybolması, delesyon (kromozom II). kopan parçanın araya girmesiyle oluşan artma (kromozom I) (Başaran, 2003).....	9
2.6. Artma ve artma tipleri. Tandem(üstte) ve ters tandem (altta) (Başaran, 2003).	10
2.7. Parasentrik ters dönme (Başaran, 2003).	10
2.8. Perisentrik ters dönme (Başaran, 2003).	10
2.9. Halka kromozomun oluşumu (Başaran, 2003).	11
2.10. İzokromozomun oluşumunun şematik olarak gösterilmesi (Başaran, 2003).....	11
3.1. Denovix DS-11+ Model'in Entegre Ekran Görüntüsü	39
4.1. Hasta ve kontrollere göre rs22514137 allelinin durumu	65
4.2. Hasta ve kontrollere göre rs7569963 allelinin durumu	66
4.3. Hasta ve kontrollere göre rs4675690 allelinin durumu	67
4.4. Hasta ve kontrollere göre rs6740584 allelinin durumu	68
4.5. Hasta ve kontrollere göre rs2551645 allelinin durumu	69
4.6. Hasta ve kontrollere göre rs2551640 allelinin durumu	70
4.7. Hasta ve kontrollere göre rs10932201 allelinin durumu	71
4.8. Hasta ve kontrollere göre rs2709377 allelinin durumu	72
4.9. Hasta ve kontrollere göre rs7594560 allelinin durumu	73
4.10. Hasta ve kontrollere göre rs2709377 allelinin durumu	74
4.11. Hasta ve kontrollere göre rs770189 allelinin durumu	75
4.12. Hasta ve kontrollere göre rs4521516 allelinin durumu	76
4.13. Hasta ve kontrollere göre rs11951031 allelinin durumu	77
4.14. Hasta ve kontrollere göre rs12521522 allelinin durumu	78
4.15. Hasta ve kontrollere göre rs17560407 allelinin durumu	79
4.16. Hasta ve kontrollere göre rs17421627 allelinin durumu	80

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

2.1. Down Sendromunda minör malformasyon sıklığı (Pueschel et al., 1982; Smith and Berg, 1995).....	16
2.2. Down Sendromu prenatal tarama testleri (Wald et al., 2005)	27
2.3. Down Sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler (Patterson, 1995)....	30
3.1. Hedef SNP Listesi.....	41
4.1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı	55
4.2. Hasta ve kontrol grubunda çeşitli değişkenlere ilişkin ortalamalar	55
4.3. Ventriküler septal defekt (VSD) varlığına göre hastaların dağılımı.....	56
4.4. Atriyel septal defekt (ASD) varlığına göre hastaların dağılımı	56
4.5. Paten ductus arteriozus (PDA) varlığına göre hastaların dağılımı	56
4.6. Atriyoventriküler septal defekt (AVSD) varlığına göre hastaların dağılımı	57
4.7. Fallot tetralojisi (TOF) varlığına göre hastaların dağılımı.....	57
4.8. Pulmoner stenöz (PS) varlığına göre hastaların dağılımı	57
4.9. Aort Stenöz (AS)varlığına göre hastaların dağılımı	58
4.10. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre hastaların dağılımı	58
4.11. rs225137 alleleline göre hastaların dağılımı.....	58
4.12. rs7569963 alleleline göre hastaların dağılımı.....	59
4.13. rs4675690 alleleline göre hastaların dağılımı.....	59
4.14. rs46740584 alleleline göre hastaların dağılımı.....	59
4.15. rs2551645 alleleline göre hastaların dağılımı.....	60
4.16. rs2551640 alleleline göre hastaların dağılımı.....	60
4.17. rs10932201 alleleline göre hastaların dağılımı.....	61
4.18. rs2709376 alleleline göre hastaların dağılımı.....	61
4.19. rs7594560 alleleline göre hastaların dağılımı.....	61
4.20. rs2709377 alleleline göre hastaların dağılımı.....	62
4.21. rs770189 alleleline göre hastaların dağılımı.....	62
4.22. rs4521516 alleleline göre hastaların dağılımı.....	63
4.23. rs11951031 alleleline göre hastaların dağılımı.....	63
4.24. rs12521522 alleleline göre hastaların dağılımı.....	63
4.25. rs17560407 alleleline göre hastaların dağılımı.....	64

4.26. rs17421627 alleleline göre hastaların dağılımı	64
4.27. rs2254137 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	65
4.28. rs7569963 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	66
4.29. rs4675690 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	67
4.30. rs6740584 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	68
4.31. rs2551645 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	69
4.32. rs2551640 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	70
4.33. rs10932201 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	71
4.34. rs2709376 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	72
4.35. rs7594560 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	73
4.36. rs2709377 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	74
4.37. rs770189 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	75
4.38. rs4521516 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	76
4.39. rs11951031 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	77
4.40. rs12521522 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	78
4.41. rs17560407 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	79
4.42. rs17421627 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması	80
4.43. Hasta grubunda yer alanlarda çeşitli parametrelere ilişkin değerlerin t-testi ile karşılaştırılması	81
4.44. Hasta grubunda VSD ile cinsiyetin karşılaştırılması	81
4.45. VSD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması	82
4.46. VSD ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması	82
4.47. VSD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması	83
4.48. VSD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması	84
4.49. VSD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması	84
4.50. VSD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması	85
4.51. VSD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması	85
4.52. VSD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması	86
4.53. VSD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması	87
4.54. VSD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması	87
4.55. VSD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması	88
4.56. VSD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması	88

4.57.	VSD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması	89
4.58.	VSD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması	90
4.59.	VSD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması	90
4.60.	VSD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması	91
4.61.	ASD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması	91
4.62.	ASD ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması	92
4.63.	ASD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması	93
4.64.	ASD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması	93
4.65.	ASD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması	94
4.66.	ASD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması	94
4.67.	ASD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması	95
4.68.	ASD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması	96
4.69.	ASD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması	96
4.70.	ASD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması	97
4.71.	ASD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması	97
4.72.	ASD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması	98
4.73.	ASD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması	99
4.74.	ASD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması	99
4.75.	ASD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması	100
4.76.	ASD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması	100
4.77.	PDA ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması	101
4.78.	PDA ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması	102
4.79.	PDA ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması	102
4.80.	PDA ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması	103
4.81.	PDA ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması	103
4.82.	PDA ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması	104
4.83.	PDA ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması	105
4.84.	PDA ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması	105
4.85.	PDA ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması	106
4.86.	PDA ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması	106
4.87.	PDA ile rs770189 allelinin karşılaştırılması	107
4.88.	PDA ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması	108

4.89. PDA ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması	108
4.90. PDA ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması	109
4.91. PDA ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması	109
4.92. PDA ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması	110
4.93. AVSD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması	111
4.94. AVSD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması	111
4.95. AVSD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması	112
4.96. AVSD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması	112
4.97. AVSD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması	113
4.98. AVSD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması	114
4.99. AVSD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması	114
4.100. AVSD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması	115
4.101. AVSD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması	115
4.102. AVSD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması	116
4.103. AVSD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması	116
4.104. AVSD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması	117
4.105. AVSD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması	118
4.106. AVSD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması	118
4.107. AVSD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması	119
4.108. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2254137 allelinin karşılaştırılması	119
4.109. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs7569963 allelinin karşılaştırılması	120
4.110. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs4675690 allelinin karşılaştırılması	121
4.112. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2551645 allelinin karşılaştırılması	122
4.113. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2551640 allelinin karşılaştırılması	122
4.115. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2709376 allelinin karşılaştırılması	124

4.116. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs7594560 allelinin	
karşılaştırılması.....	124
4.117. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2709377 allelinin	
karşılaştırılması.....	125
4.118. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs770189 allelinin	
karşılaştırılması.....	125
4.119. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs4521516 allelinin	
karşılaştırılması.....	126
4.120. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs11951031 allelinin	
karşılaştırılması.....	127
4.121. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs12521522 allelinin	
karşılaştırılması.....	127
4.122. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs17560407 allelinin	
karşılaştırılması.....	128
4.123. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs17421627 allelinin	
karşılaştırılması.....	129

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alpha-Fetoprotein
ANOVA	: Analysis of Variance (Varyans Analizi)
ASD	: Atrial Septal Defekt
AVSD	: Atrioventriküler Septal Defekt
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
βhCG	: Beta-Human Chorionic Gonadotropin
CREB	: cAMP duyarlı elemanları bağlayıcı protein
CRF	: Kortikotropin Salınım Faktörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSCR	: Sendromu kritik bölgesinin
FISH	: Floresan In-Situ Hibridizasyon
GIS	: Gastrointestinal Sistem
KKH	: Kronik Kalp Hastalığı
MEF	: Myosit Artırıcı Faktör
NT	: Ense kalınlığı
Ort.	: Ortalama
p	: Anlamlılık değeri
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PCR	: Polimerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
RNA	: Ribonükleik Asit
RS	: Referans SNP
SAGE	: Seri Gen Ekspresyonu
SNP	: Single Nükleotid Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ss	: Standart sapma
STRP	: Kısa Tandem Tekrar Polimorfizmi
uE₃	: Unconjugated Estriol
USG	: Ultrasonografi
χ^2	: Ki-kare
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

1. GİRİŞ

Down Sendromu kromozomal hastalıklar arasında en fazla görülenidir (Berg and Korossy, 2001; Antonarakis et al., 2004). Fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik patolojiler sayesinde kolay bir şekilde tanınabilmekle beraber hastalar arasında çeşitli klinik varyasyonlar söz konusudur. Tipik dismorfik yüz görünümü, el ayasında simian çizgisi, 1. ve 2. ayak parmak arasındaki mesafede artış, mental retardasyon, hipotoni gibi karakteristik bulguların yanı sıra konjenital kalp hastalıkları (KKH), duodenal atrezi/stenoz, Hirschsprung, sağırılık, konuşma bozukluğu, immün yetersizlik, katarakt, atlanto-aksiyel eklem instabilitesi gibi durumlar ise Down Sendromlu olgularında en sık görülen fenotipik özelliklerdir (Kara ve ark., 2013). Bunların yanı sıra akut myeloid lösemi (AML), gluten duyarlı enteropati gelişme riski de sağlıklı çocuklara oranla daha yüksektir (Antonarakis et al., 2004; Maina et al., 2004).

İnsan genomunun %1-1,5'ini taşıyan 21. kromozom, otozomal kromozomların en küçüğü olup Down Sendrom kliniğinin ortaya çıkmasında bu kromozom üzerindeki genlerin hangileri etkilidir? Fenotipik etkiye yol açmayan ve iyi tolere edilebilen aşırı gen ekspresyonlarının varlığı, 21. kromozom üzerinde veya diğer kromozomlarda yer alan genlerin hangilerinin Down Sendromuyla ilişkili olduğu konusunda çeşitli tartışmalar söz konusudur. 21. Kromozom üzerinde bulunan genlerin trizomisinin, gen-dozaaj etkisi sebebiyle aşırı ekspresyonlarının dokuların gelişim, matürasyon ve yaşlanmaları üzerinde farklı etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir. Sendromda görülen tüm bu patolojilerin kliniğe yansıma şiddetleri de farklılık arz etmektedir (Antonarakis et al., 2004; Reeves, 2006). Bunun yanı sıra 21. Kromozom üzerinde bulunmayan bazı genlerin polimorfizmlerinin de sendromun çeşitli özelliklerinin ortaya çıkmasında ve kliniğe yansıma şiddetinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Biselli et al., 2008).

Down Sendromu olgularının kromozom analizlerinde %95 oranında klasik trizomi 21, %4 oranında translokasyon ve %1 oranında da mozaiklik görülmektedir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Klasik trizomi 21 saptanan hastaların anne ve baba somatik hücre kromozom yapısı normal olup gametogenez sırasında oluşan “non-disjunction”dan dolayı hastada 21. kromozom trizomisi olan 47 kromozom saptanır. Translokasyon tipinde, serbest olarak bulunan iki adet 21. Kromozoma ilaveten 14.,

21., ve ender olarak da 22. Kromozoma transloka olmuş üçüncü bir 21 kromozom bulunur. Bu tip olguların büyük bölümü gametogenez esnasında “de novo” oluşurken olguların yaklaşık %10’unda ebeveynlerden biri dengeli translokasyon kromozomu taşımaktadır. Mozaik tip Down Sendromu tipinde ise post-zigotik bölünme hatası neticesinde normal ve trizomik hücre dizileri bir arada bulunur, fakat klinik Çizelge genel olarak klasik trizomiye benzerdir (Gardiner and Davisson, 2000).

Down Sendromlu olgularda ilk 2 yıllık yaşamda mortalitenin başlıca nedeni kardiyak malformasyonlardır. Down Sendromlu olguların postmortem çalışmaların aort ve pulmoner kapakta çok fazla miktarda fenestrasyon ve senil vasküler değişiklikler saptanmıştır. Bu sebepten ötürü doğuştan kalp hastalığı olmayan Down Sendromlu vakaların düzenli periyotlarla kardiyolojik açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir (Kabbani et al., 2005).

CREB'e ait gen CREB1, 2q32.3-q34 üzerinde ve 69 kbp uzunluğundaki bir transkripsiyon faktörüdür (Taylor et al., 1990). CREB1 aktivasyonu, cAMP, kalsiyum, büyüme faktörleri ve stres sinyallerinin uyarılması ile kinaz tarafından serin kalıntısının fosforilasyonu ile olur (Crisafulli et al., 2012). CREB1 birçok insan dokusunda tanımlanmış olup nörotransmitterler, nöropeptidler, nöronal büyüme faktörlerinin biyosentetik enzimlerini ve reseptörlerini kodlamaktadır (Zubenko et al., 2014). CREB1’in transkripsiyon bozukluğu olduğunda gelişme dönemindeki çocuklarda nöral değişikliklere sebep olur (Salvatore et al., 2012). CREB1 geni, duygu durum bozuklukları ile ilişkisinin olduğu belirtilmiştir (Juhasz et al., 2011).

Kas farklılaşmasında ve kardiyovasküler fonksiyonlar sırasında MEF 2 ailesi üyelerinin önemi ciddi boyuttadır. Myosit artırıcı faktör 2C (MEF2C) geni MADS gen ailesinin MEF2 alt ailesine üye olan MEF2C, beynin yüksek düzeylerinde ifade edilen nöronların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. MEF2C temel sarmal-döngü sarmal proteinleriyle bağlanmakta olup beyinde sinirsel kararlılık yahut farklılaşmadan sorumludur. Eksi (minus) iplikçikteki 5q14.3 bölgesinde lokalizedir. MEF2 ‘e ait MEF2C bant uzunluğu 200,723 kilobazdır. Kodlanan protein 51.221 kiloDalton, tahmin edilen moleküler ağırlığa ise 473 amino aside sahip bir transkripsiyon faktörüdür. (Schwab et al., 2000). MEF2C transkripsiyon faktörü, myelinizasyon ve kardiyak gelişimiyle ilgili olup bu durum konuyla ilgili yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu genin anormal çalışması önemli psikomotor gerileme, anormal motor hareketleri,

konusma yokluğu, otistik davranışlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Nowakowska et al., 2010).

Çalışma Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı. Real Time PCR (Gerçek zamanlı Polimeraz zincir reaksiyonu): Floresan işretleyiciler kullanılarak, gerçek zamanlı olarak DNA ya da RNA'nın analizinin yapıldığı ve miktarının tespit edildiğı tekniktir. Flouresan sinyali PCR ürün miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hassas ve hızlı bir PCR yöntemidir (Nussbaum et al., 2005). Yapılan çalışmanın sekans ile yapılması daha olumlu olacağı düşünölmesine rağmen Real Time PCR ile yapılmasının sebebi yeterli alt yapımızın olmayışı ve daha fazla maliyetin oluşundandır.

Çalışmamızda araştırılması planlanan genlerin kardiyovasköler ve nörolojik sistemle ilişkili patolojik süreçlere etkisine dair literatürde önemli oranda bilgi mevcuttur. Bunun yanında Down Sendromunda da kardiyovasköler ve nörolojik sistemin etkilendiğı bilinen bir gerçekliktir. Buradan hareketle Down Sendromunda görölen kardiyak ve nörolojik paş.ptolojilerden özellikle kardiyak olan gruba dair olası nedensel ilişkiyi gösterebilmek üzere bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmada araştırılan genlerin fonksiyonları farklıdır. Çalışmamızda, Down Sendromlu çocuklarda CREB1 ve MEF2C gen polimorfizmlerinin araştırılması, sağlıklı kontrollere göre sıklıklarının karşılaştırılması ve Down Sendromuyla anlamlı oranda ilişkili olduğı saptanan allellerle, Down Sendromunda sık rastlanan kardiyak malformasyonlar arasındaki muhtemel ilişkilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışma genel hatlarıyla 5 bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölüm giriş kısmı olup burada çalışmaya ilişkin kısa bir bilgi verilmiştir.

İkinci bölümde çalışmayla ilgili kavramsal çerçeve sunulmuştur.

Çalışmanın üçüncü bölümü materyal ve yöntem kısmı olup bu bölümde çalışmada kullanılan materyal ve yöntemler ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Çalışmanın dördüncü bölümü bulgular kısmı olup burada çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde ortaya çıkan sonuçlar Çizelge ve grafikler halinde verilmiştir.

Çalışmanın beşinci bölümü olan tartışma ve sonuç kısmında, elde edilen sonuçlar geçmiş çalışmalar ile kıyaslanmış ve değerdendirmelerde bulunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kromozom Düzensizlikleri

Normalde $2n = 46$ olan insan kromozomları bazen hem sayı, hem şekil hem de yapısal açıdan farklılaşarak kromozomal hastalıklara yol açar. Kromozomal hastalıklara yol açan düzensizlikler, sayısal düzensizlikler ve yapısal düzensizlikler şeklinde ikiye ayrılırlar.

2.1.1. Sayısal düzensizlikler

2.1.1.1. Öploid (47 XXY)

Kromozom sayısındaki artış veya azalışların kromozom sayısının tam katları kadar olması "öploid" olarak adlandırılmakta olup bu durumda hücrelerdeki kromozom sayısı o organizma türü için normal olan haploid sayısının tam katı kadar artmıştır. Başlıca öploid tipleri aşağıdaki gibidir:

Haploidi ($n = 23$): Eşey hücrelerindeki temel kromozom sayısını gösterir.

Diploidi ($2n = 46$): Fertilizasyon neticesinde insan hücrelerinde ulaşılan kromozom sayısı olup böyle hücrelere diploid denir.

Triploidi ($3n = 69$): Temel kromozom sayısının 3 kat artması durumudur.

Tetraploidi ($4n = 92$): Temel kromozom sayısının 4 katı kromozom bulunması durumudur.

Diğer ploidiler: Kuramsal açıdan temel kromozom sayısını sonsuza kadar artırmak mümkün olmakla birlikte bu tür ploidiler insan için henüz gösterilememiştir.

Miksoploidi veya Mozaisizm: Aynı zigottan kaynaklanan organizma ya da herhangi bir dokunun farklı hücrelerinde, farklı kromozom kuruluşuna rastlanması durumudur. Örneğin, bir hücrede $2n$ kromozom bulunurken bir diğerinde $3n$ kromozom bulunmaktadır (Başaran, 2003).

Öploid, eşey hücresinde zaten var olan poliploidi nedeniyle yahut hücre bölünmesi esnasındaki kusurdan kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır. Öploidide temel kusur, hücrede çekirdek bölünmesi olmasına karşın sitoplazma bölünmesinin

olmamasıdır. Öploidi durumları, endomitoz ve endoredublikasyon olmak üzere iki şekilde olmaktadır.

Endomitoz: Hücre bölünmesine hazırlık olarak kalıtsal materyal olan kromozomlar katı kadar çoğalır, mitoz bölünmenin ilk iki evresi gerçekleşir ancak anafaz ve telofaz gerçekleşmez, dolayısıyla da hücre ve sitoplazma bölünmesi olmaz. Böylelikle kromozom sayıları her bölünme sonucunda katı kadar artar.

Endoredublikasyon: Endomitozda olduğu gibi kalıtsal materyal yani kromozomlar katı kadar artar veya diğer bir ifadeyle kromatidler bölünür ancak hücre bölünmesi gerçekleşmediğinden sentromerlerinden birbirine tutunmuş haldeki çok sayıda kromatidden oluşmuş olan kromozomlar ortaya çıkar (Başaran, 2003).

2.1.1.2. Anöplöidi (47 XYY)

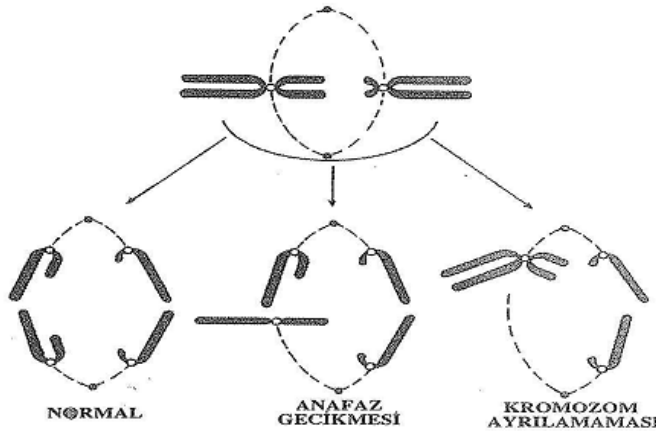
Temel kromozom sayısını katları kadar olmayan artma yahut azalmalar "anöplöidi" olarak adlandırılır. Hücre bölünmesi esnasında ortaya çıkan kusurlar sebebiyle oluşurlar ve başlıca iki yolu bulunmaktadır:

Kromozom ayrılmaması (Nondisjunction): Bölünmeye hazırlık döneminde kendini iki katına çıkaran kalıtsal materyal metafaz evresinde ekvatorial düzlemde toplanır, sentromerlerinden uzunlamasına ikiye bölünerek her yarım ayrı bir kutba gider ve bölünme tamamlanır. Bazen kromozomlar uzunlamasına bölünemez ve dolayısıyla da bir kutba kromozom gitmez ki bu durum "kromozom ayrılmaması" olarak adlandırılır (Şekil 2.1).

Kromozom ayrılamamasının en sık görüleni ve önemli olanı mayoz esnasında ortaya çıkar. Kromozomun ikiye bölünüp her birinin ayrı kutuplara gidememesi neticesinde hücrelerden birinde söz konusu kromozom hiç bulunmaz iken diğer hücrede ise bir yerine iki tane bulunur. İki kromozoma sahip olan gamet normal kromozomlu gamet ile birleştiğinde ortaya çıkacak kişiyle ilgili kromozomdan üç tane bulunacak yani bu kişi trizomik olacaktır. Trizomiler ya mayotik non-disjunction veya zigot sonrası mitotik bölünmede gerçekleşen patolojiler sonucunda oluşur (Bugge et al., 1998). Trizomiye neden olan mayotik hatanın %80'i anne, %20'si ise baba kaynaklıdır (Ballesta et al., 1999; Iliopoulos et al., 2004). Anne kaynaklı mayotik non-disjunction olanların da yaklaşık %75'i mayoz I evresinde, %25'i de mayoz II evresinde

oluşmaktadır. Baba kaynaklı olanlarda ise çoğunlukla mayoz II evresinde oluşur. Anne kaynaklı mayoz I ve mayoz II ayrışmadaki non-disjunction neden olarak ileri anne yaşı gösterilmiştir (Reddy, 1997). Down Sendromu'nun %95'i mayoz esnasında non-disjunction nedeniyle oluşan trizomi 21'dir (Bray et al., 1998). Yukarıda da ifade edildiği gibi anne yaşı bilinen tek risk etkenidir, fakat bu fenomenin biyolojik mekanizması çok iyi anlaşılamamıştır (Nicolaidis and Petersen, 1998).

Kromozomların anafazda geri kalması (Anaphase Lagging): Normal olarak uzunlamasına bölünmek suretiyle kutuplara çekilen kromozomlardan biri anafaz evresinde geri kalır. Hareket etmekte geciken bu kromozom ya özdeşinin olduğu kromozom grubuna katılır ya da bölünme esnasında ortadan kaybolur. Şayet özdeşinin bulunduğu hücrede kalacak olursa, bir hücrede aynı kromozomdan bir yerine iki tane bulunurken diğer hücrede hiç bulunmayacağı için sonuç bakımından kromozom ayırlanamamasına benzer. Ancak sitoplazmanın bölünmesi esnasında kaybolacak olursa hücrelerden biri normal kromozoma sahipken diğerinde bir kromozom eksik olacaktır (Şekil 2.1) (Başaran, 2003).



Şekil 2.1. Kromozomların normal ve hatalı bölünmesi (Başaran, 2003).

Anöploidi, kromozomlardaki artış veya eksilmeye göre aşağıdaki gruplara ayrılır:

Hiperploidi: İnsandaki normal diploid sayıdan bir veya daha fazla sayıda kromozom bulunması durumu olup en fazla karşılaşılan hiperploidiilere örnek olarak trizomi ve tetrazomiler verilebilir.

Trizomi: İnsan kromozomlarından herhangi birinin iki yerine üç adet bulunması durumudur. Örneğin; Down Sendromu.

Tetrazomi: Kromozomlarda gözlenen bu düzensizlik iki şekilde olmaktadır: ya belli bir homolog kromozom çiftinden iki yerine dört tane bulunur (örneğin; 48, XXXX) ya da iki ayrı homolog çiftin trizomisi vardır [(48,XX,(+1;+4)].

Hipoploidi: Karyotipteki diploid kromozom sayısından 1 veya daha fazla sayıda kromozomun eksilmesidir.

Nüllizomi: Herhangi kromozom çiftlerinden birinin olmaması yani karyotipten bir çift kromozomun eksik olması durumudur. İnsan için nüllizomi örneği bilinmemektedir. Belki de nüllizominin letal etkisinden dolayı embriyo erken dönemde düşükle sonlanmaktadır.

Monozomi: Diploid kromozomdan 1 kromozomun eksik olmasına denir. Örneğin; Turner Sendromu (45,X).

Mozaisizm: Aynı zigottan kaynaklanan bir organizmada kromozom sayıları birbirinden farklı birden çok doku ya da hücre bulunması durumuna denir. Nedeni mitoz bölünmedeki kromozom ayrılabilmesi ya da kromozomların anafazda geri kalmasıdır.

Uniparental dizomi: Fertilize ovumda iki homolog kromozomun bir parental ebeveynden, anneden veya babadan gelmesidir. İlk tanımlandığından günümüze kadar 6, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 22 numaralı kromozomlarla XY çiftini ilgilendiren uniparental dizomi olguları bildirilmiştir (Başaran, 2003).

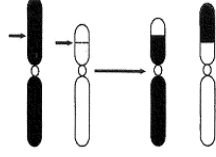
2.1.2. Yapısal düzensizlikler

Yapısal düzensizliklerin nedeni aynı veya farklı kromozomlardaki kırılmalar ve yeniden düzenlemelerdir. Yapısal düzensizlik tipleri:

2.1.2.1. Yer değiştirme (Translokasyon)

Kırılma gösteren heterolog iki kromozomdan birinin kırılan parçasının diğer kromozomun kırılan parçasının üzerine yapışması "translokasyon" olarak adlandırılmaktadır. Translokasyonlar 3 grup altında incelenebilir:

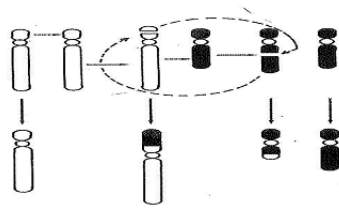
Karşılıklı translokasyon: Bir kırılma neticesinde homolog veya homolog olmayan kromozomlardan kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi durumudur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Karşılıklı yer değiştirme olgusunun şematik açıklanması (Başaran, 2003).

Sentrik Kaynaşma Tipi Translokasyon: Kromozomlardan birinde sentromere yakın kısa kolda, diğesinde ise yine sentromere yakın ancak uzun kolda birer kırılma olması ve bu kromozomların uzun ve kısa kollarının birleşmesi neticesinde oluşur. Fakat ortaya çıkan anormal kromozomlardan küçük olan genellikle bir sonraki bölünmede dejenere olur ve kaybolur (Şekil 2.3). Bu translokasyon tipi "Robertsonian tipi translokasyon" olarak da adlandırılmaktadır.

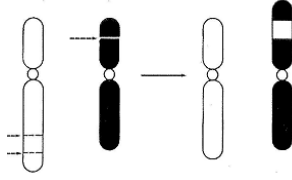
Karşılıklı ve sentrik kaynaşma tipi translokasyonların her ikisinde de translokasyonun oluşmasını sağlayan kırılmalar büyük bir parça kaybına yol açmamaktadır. Bu sebepten ötürü kişide fazla bir gen kaybı gerçekleşmeyecek ve böyle bir kromozoma sahip olan bireyin genetik yapısında ve fenotipinde bir değişiklik gözlenmeyecektir. Bu nedenle de bu tip translokasyonlar "dengeli translokasyonlar" olarak adlandırılır.



Şekil 2.3. Sentrik kaynaşma tipi translokasyonun oluş mekanizması ve 14/21 translokasyonu (Başaran, 2003).

İnversiyonel translokasyon veya transpozisyon: Homolog olmayan iki kromozomdan birinde iki noktada, diğesinde ise bir noktada kırılma gerçekleşir. İki kırılmanın gerçekleştiği kromozomdaki parça tek kırılmanın olduğu kromozoma gider ve kaynaşır. Bu tür dengeli kromozom taşıyıcıları sağlıklı olurlar ancak çocuklarına

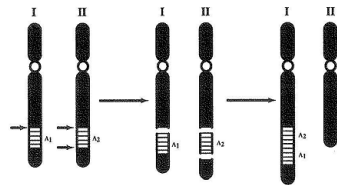
artma yahut eksilme gösteren kromozomlarını aktarabilirler ki bu durum da onların kromozomal bozukluğa sahip olmasına yol açabilir (Başaran, 2003). (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Transpozisyon tipi yer değiştirme (Başaran, 2003).

2.1.2.2. Eksilme (Delesyon)

Bir kırılma neticesinde kromozomun bir bölümünün kaybolması "eksilme veya delesyon" olarak adlandırılır. Delesyonlar terminal yahut interstisyel olabilir; ya bir darbe sonucu kırılan kromozom parçası kopar (terminal delesyon) yahut iki darbe sonucu kopan parça aradan çıktıktan sonra iki parça yeniden kaynaşır (interstisyel delesyon). Kopan kromozom kolu yapışkan durumda kalır ve yeni bir parçanın buraya eklenmesi beklenir. Bu nedenle de terminal delesyon pek mümkün değildir. Ancak bu delesyondan sonra bir translokasyon görülmez (Nussbaum et al., 2005) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. İki kırılma sonucu kopan parçanın kaybolması, delesyon (kromozom II). kopan parçanın araya girmesiyle oluşan artma (kromozom I) (Başaran, 2003).

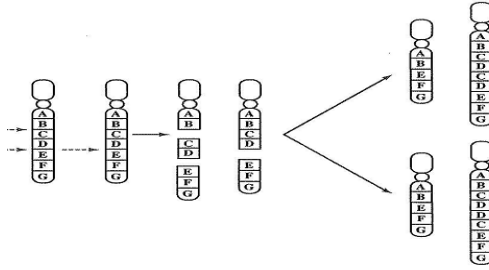
2.1.2.3. Artma (Dublikasyon)

Homolog iki kromozondan birinde çift darbe nedeniyle kopan parça, diğerinde tek darbe sebebiyle kopan aralığa girerek kaynaşırsa artma yahut dublikasyon gerçekleşir (Şekil 2.6). Fakat dublikasyon çoğunlukla mayoz bölünmede görülür ve bir kromozom segmentinin iki kopya halinde bulunmasını anlatır. Mayoz bölünme sırasında bir eşit olmayan krossing over neticesinde ortaya çıkar ve mayotik kromozomlardan birisinde dublikasyon varken diğerinde delesyon görülür. Dublikasyonlar translokasyon, inversiyon yahut izokromozomlu eşlerdeki mayotik

olaylar sonucu da ortaya çıkabilir. Dublikasyonlar delesyonlara nazaran daha fazla görülmelerine karşın daha az zararlıdır. Homolog kromozomdaki artmada gen dublikasyonu olur. Ancak dublikasyon kendini iki tipte gösterir (Başaran, 2003):

Tandem Dublikasyon: Genler ardı ardına dizilmiştir.

Ters Tandem Dublikasyon: Artan parça tersine dönerek yeni yerine eklenmiştir.



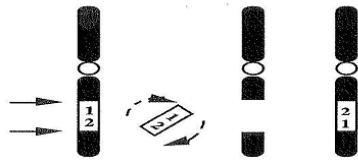
Şekil 2.6. Artma ve artma tipleri. Tandem(üstte) ve ters tandem (altta) (Başaran, 2003).

2.1.2.4. Ters dönme (İnversiyon)

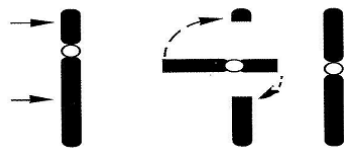
Bir kromozomda iki kırık olması ve bu kırıkların ortasındaki bölümün ters dönerek tekrar birleşmesi durumudur (Nussbaum et al., 2005). İnversiyonlar "parasentrik" ve "perisentrik" olmak üzere iki tiptir.

Parasentrik inversiyon, sentromerin dışında olan ters dönmeler olup her iki kırıkta aynı koldadır (Nussbaum et al., 2005) (Şekil 2.7).

Perisentrik inversiyon, her kolda bir kırığın olduğu yani sentromerin dahil olduğu inversiyon türüdür (Nussbaum et al., 2005) (Şekil 2.8).



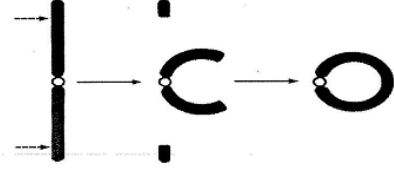
Şekil 2.7. Parasentrik ters dönme (Başaran, 2003).



Şekil 2.8. Perisentrik ters dönme (Başaran, 2003).

2.1.2.5. Halka (Ring) kromozom

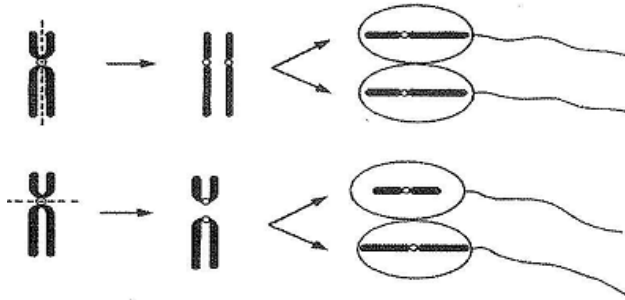
Bir kromozomun iki ucunda iki darbe neticesinde iki kırılma meydana gelmesi ve bu kırık uçların halka şeklinde birleşmesi neticesinde halka kromozomlar ortaya çıkar (Nussbaum et al., 2005) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Halka kromozomun oluşumu (Başaran, 2003).

2.1.2.6. İzokromozom

Kromozomun kollarından birinin kaybolduğu, diğerinin bir ayna hayali şeklinde dublike olduğu kromozomlar "izokromozom" olarak adlandırılmakta olup izokromozom oluşumundaki temel kesin olarak bilinmemekle birlikte 2. mayoz bölünmede sentromerden bölünememe ve daha sık olarak bir kromozomun bir kolunu ve kolun proksimal kısmında sentromere komşu olan bölgede homologunu ilgilendiren bir değişimden söz edilmiştir (Thompson and Thompson, 2005) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. İzokromozomun oluşumunun şematik olarak gösterilmesi (Başaran, 2003).

2.2. Kromozom 21

Karyotipin sonuncu grup kromozomları yani G grubu kromozomları 21 ve 22 numaralı kromozomlar olup bunlar küçük akrosentrik kromozomlardır. G grup kromozomlarda da D grup kromozomlarda olduğu gibi satellit bulunur ve iki grup kromozom ikişerli yahut üçerli gruplar halinde yan yana gelerek metafazda satellit

asosiasyonu gösterirler ki bunun nedeni kromozomların kısa kollarının çekirdekçik (nükleolus) kalıntısına tutunması olabilir. Aynı zamanda asosiasyon D ve G grup kromozomlar arasında translokasyonda da rol oynayabilmektedir. G grup kromozomların morfolojik açıdan birbirinden ayrılma olasılıkları yok gibidir. 21 numaralı kromozom grup arkadaşından yani 22 numaralı kromozomdan daha geç işaret almakta olduğu için 21 numaralı kromozom parlak floresans verdiği halde 22 numaralı kromozom çok hafif floresans vermektedir. 21 numaralı kromozomun kısa kolundaki satellitler nedeniyle floresansda değişkendir. Uzun kolun proksimalinde koyu floresans veren bir segmente karşılık distalde soluk floresans veren bir segment bulunmaktadır, böylece uzun kolun orta kesiminde parlak floresans veren geniş bir bant görülmektedir (Başaran, 2003).

2.3. Down Sendromu (Trizomi 21)

Down Sendromu veya Trizomi 21 insanda mental retardasyonun en fazla karşılaşılan genetik nedeni ve aynı zamanda en iyi bilinen kromozom hastalığıdır. 1/600~1/1000 doğumda bir görülür (Smith and Berg, 1995; Jyothy et al., 2001). Tahminlere göre 1/150 konseptus trizomi 21'lidir ve bunların da %80'i erken gebelik sırasında kaybedilmektedir (Boué et al., 1975; Hassold and Jacobs, 1984; Freeman et al., 1991).

Down Sendromu için bir risk faktörü olarak yalnızca ileri maternal yaş kesin olarak kanıtlanmış olup anne yaşındaki artışa bağlı olarak bu kromozom anomalisinin görülme sıklığında da artış olmaktadır (Hassold and Jacobs, 1984; Cura, 1999). Bu nedenle de özellikle 35 yaşın üzerindeki kadınların genetik danışma alması ve prenatal tanı testleri yaptırması önerilmektedir (Penrose, 1933). Down Sendromunun ırk, ülke ya da sosyoekonomik düzey ile ilişkisi bulunmamaktadır.

Bir popülasyondaki gerçek Down Sendromu sıklığını belirleyen en önemli unsur o popülasyonun doğurganlık yaşı dağılımıdır. Örneğin, ABD'de 1960-1978 yılları arasında 35 yaş ve üzeri doğum yapan kadınların oranı %10.9'dan %4.5'e inmiş olup aynı dönemler arasında Down Sendromu insidansının ise %0.13'den %0.09'a düştüğü görülmüştür (Adams et al., 1981).

Mongolizm terimi ilk olarak 1846'da Edouard Onesimus Segwin tarafından verilen bir konferansta kullanılmıştır. Klinik bulguları ise ilk olarak Langon Down tarafından 1866'da belirtilmiş ve daha sonraları mongol terminolojisi yerine Down Sendromu olarak adlandırılması uygun görülmüştür. İleri anne yaşının yanı sıra ileri paternal yaş, viral etkenler ve radyasyon da trizomilere yol açabilmektedir.

Eşey hücreleri oluşurken I. Mayoz evresinde çevresel etkenlerde radyasyon, kimyasal mutajenler, enfeksiyon etkenleri, anormal metabolik etkenler veya kalıtsal etkenler kromozomların normal dağılmasını engeller. Bu etkenlerin mayozda kromozomların non-disjunction ve anafaz lag olayları ile eşit ayrılmasına, dolayısıyla da maternal yaşa bağlı Down Sendromu meydana geldiği düşünülmektedir. Aynı zamanda yaşa bağlı Down Sendromunda paternal kromozom ayrılmamasının da sorumlu olabileceği gösterilmiştir (Başaran, 2003).

2.3.1. Down Sendromu bulguları

Down Sendromunun klinik tanısında genel olarak zorluk yaşanmaz. Fakat Down Sendromlu olguya klinik açıdan tanı konulsa bile tanının doğrulanması ve genetik danışmaya temel oluşturmak için Down Sendromunun sitogenetik tipi belirlenmeli ve aileye elde edilen sonuca göre genetik danışma verilmelidir. Belirli bir karyotipin hastanın fenotipi üzerine olan etkisi çok az olsa da tekrarlanma riskinin tespit edilmesi bakımından bu analiz son derece önem arz etmektedir (Nussbaum et al., 2001). Down Sendromu sitogenetik olarak aşağıdaki tiplerde değerlendirilmektedir (Nussbaum et al., 2001):

Regüler tip/Serbest trizomi: En fazla görülen Down Sendromu tipi olup %90-95 oranında görülmektedir. Normal bir insanda G grubuna ait olan 21 numaralı kromozomdan 2 tane bulunması gerekir, buna karşılık Down Sendromlu insanlarda bu kromozomdan 3 adet bulunur. Sitogenetik açıdan kadın genotipinde 47,XX+21, erkek genotipinde 47,XY+21 şeklinde gösterilir. Regüler trizomi 21, Down Sendromu olgularının %95'inde bulunur. Olguların büyük bölümünde (%90) maternal mayoz I evresindeki nondisjunction neticesinde, olguların diğer bölümü de (%10) paternal mayozda meydana gelen, genel olarak mayoz II evresinde oluşan bir hatadan kaynaklanmaktadır (Nussbaum et al., 2001). Anne ve babanın somatik hücreleri

normaldir. Bilhassa ileri anne yaşı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/bmsi/bmsi_7.html).

Robertsonyan Translokasyon Tip: Bu tipte bir tanesi kromozom 21q ile diğer akrosentrik kromozomlardan birinin uzun kolu arasında robertsonyan translokasyon neticesinde oluşmaktadır ve toplam kromozom sayısı 46'dır. En fazla 14. kromozom ile translokasyon gözlenir (Cura, 1999). Anne yaşı, bu tip Down Sendromunda etkili değildir (Apak, 2003). 30 yaşından küçük olan annelerin Down Sendromlu bebeklerinde translokasyon oranı %9'dur (Hall, 2004).

De novo yahut ailevi taşıyıcılıklar neticesinde ortaya çıkmaktadır (Başaran, 1999). Diğer tiplerden farklı olarak anne yaşı ile ilişkili değildirler. Bilhassa annenin translokasyon taşıyıcısı olduğu ailelerde göreceli olarak artmış tekrarlama riskine yol açarlar (Nussbaum et al., 2001).

21q21q Translokasyonu: Bir 21q21q kromozomu, iki 21. kromozomun uzun kollarından oluşmuştur. Bunun bir robertsonyan translokasyonu olmaktan ziyade izokromozom olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Down Sendromlu olguların çok az bir bölümünde görülmektedir. Bu şekilde ender olarak görülmekle birlikte kromozomal translokasyon taşıyan bireyin bütün gametlerinin ya 21. kromozom materyalini çift doz bulunduran 21q21q kromozomu içermesi yahut hiç 21. kromozom materyali olmayacak şekilde oluşması sebebiyle ciddi önem arz etmektedir. Eşinin kromozomal bir hastalığı yok ise oluşacak gebelik ya Down Sendromlu yahut monozomi 21'li olacaktır (Nussbaum et al., 2001).

Mozaik Tip: Mozaik tip, postzigotik mitotik hatalar sonucu oluşmaktadır. Görülme oranı %1-2 arasındadır (Başaran, 1999). Bu tipte hücrelerin bir bölümü normal 46 kromozoma sahip iken bir kısmı ise trizomiktir. Mozaik tipteki hastalar fenotipik özellikleri açısından trizomi 21'deki oranla daha hafif olmakla beraber erken gelişim aşamasında embriyodaki trizomi 21'li hücrelerin oranına bağlı olarak geniş bir fenotipik değişkenlik söz konusudur (Nussbaum et al., 2001).). Nondisjunction ve anafaz lag olayları dişi ve erkek üreme hücreleri meydana gelirken gerçekleştiği gibi mozaik Down Sendromunda zigot meydana geldikten sonra embriyonun ilk aşamasında embriyonik hücrelerde de gerçekleşir. Mozaik Down Sendromunda trizomik hücrelerin normal hücrelere oranı hem dokular hem de hastalar arasında farklılık gösterir. Diğer taraftan,

bir mozaik Down Sendromlu hastada hayatın farklı dönemlerinde de normal ve trizomik hücrelerin oranı değişebilir. Değişik olan böyle trizomik-normal hücre oranının hastanın klinik açıdan değerlendirilmesinde ve prognozu açısından çok büyük öneme sahip olmadığı gözlenmiştir (Tayşi ve Say, 1975). Mozaik tip Down Sendromu, genç annelerin çocuklarında daha sık görülmekte olup bunun nedeni, kadında yaşam boyunca bulunan tüm yumurtaların, doğumdan itibaren varolmalarından ötürü bu süre içerisinde zararlı çevresel unsurlardan etkilenme ihtimalinin fazlalığı olabilir (Köküöz, 1995).

Kısmi trizomi 21: Oldukça ender olarak 21. kromozom uzun kolunun yalnızca bir bölümünün 3 kopya halinde bulunduğu Down Sendromlu olgular tanımlanmıştır. Daha da ender olarak sitogenetik açıdan görülebilen bir kromozom bozukluğu olmayan Down Sendromlu olgular da saptanabilmekte olup bu olgular 21. kromozomun hangi bölgelerinin Down Sendromu fenotipinin hangi bileşenlerinden sorumlu olabileceği ve hangi bölgelerin 3 kopya olmasının bu fenotipik özelliğe etkisi olmayacağıının belirlenmesi bakımından önemlidir (Nussbaum et al., 2001). İnsan genom projesinden elde edilen dizi bilgilerinin 21. kromozomda yalnızca birkaç yüz gen olduğunu göstermesine karşın belli genlerin 3 dozda bulunması neticesinde Down Sendromu fenotipik özellikleri arasında ilişkiyi kurmaya yönelik çalışma ve girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır (Nussbaum et al., 2001).

2.3.1.1. Fiziksel bulgular

Down Sendromu tipik yüz görünümü ile yenidoğan evresinden itibaren her yaşta kolay bir şekilde tanınabilir. Down Sendromunda minör anomalilerin tarifi Smith, Berg ve Pueschel tarafından yapılmış olup bunların sıklığı Çizelge 2.1'de görülmektedir (Pueschel et al., 1982; Smith and Berg, 1995).

Çizelge 2.1. Down Sendromunda minör malformasyon sıklığı (Pueschel et al., 1982; Smith and Berg, 1995)

Minör anomaliler	Sıklık (%)
Oblik palpebral fissürler	%82
Ense derisi kalınlığı	%81
Küçük ağız	%76
Brakisefali	%75
Hiperflexibilite	%73
Sandal gap	%68
Burun kökü basıklığı	%68
Küçük el ve kalın parmaklar	%64
Kısa boyun	%61
Diş anomalileri	%61
Epikantus	%59
Klinodaktili	%58
Brushfield lekeleri	%56
Skrotal dil	%55
Smian çizgisi	%53
Küçük ve displastik kulak	%50
Dilin dışarıda olması	%47

Herhangi bir Down Sendromlu hastada yukarıdaki fenotipik bulguların büyük kısmı bulunabilir ki bu durumda da Down Sendromlu olduğu kolay bir şekilde anlaşılabilir. Fakat yukarıdaki bulguların tamamını taşıyan Down Sendromlu hasta sayısı oldukça düşüktür. Aynı zamanda bu fenotipik özelliklerden hiçbirisi Down Sendromu için patognomonik değildir. Öte yandan bu özelliklerden biri ya da birkaçını taşıyan çocuğun kesin surette Down Sendromlu olduğu da klinik açıdan söz konusu değildir (Jones, 1997).

2.3.1.2. Göz bulguları

Down sendromlu olgularda kapak anomalileri, refraksiyon kusurları, şaşılık, katarakt, lakrimal drenaj sorunları, iris ve retina anomalileri, nistagmus ve ambliyopi gibi göz bulguları bildirilmiştir. Down Sendromunda karşılaşılan göz bulgularının hiçbiri tanı koydurucu özellikle olmayıp benzer anomaliler normal bireylerde yahut diğer mental ve fiziksel defektleri olanlarda da görülebilmektedir (Bişkin et al., 2005). Down Sendromlu çocuklar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada göz bulguları aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Suyugül, 1990):

Genel göz bulguları:

- Mongoloid göz aksı (%88.6)
- Epikantus (%47.7)
- Blefarit ve blefarokonjonktivit (%9)
- İç şaşılık (esotropia) (%31,8)
- Kırılma kusurları (myopi %35.8 ve hipermetropi %20.5)
- Kapak anomalileri (ptozis, ektropion)

Özel göz bulguları:

- Katarakt (%15.5)
- İriste Brusfield noktaları(%38.6)
- İriste hipoplazi (%40.9)
- Keratokonus
- Fundus bulguları (venöz dolgunluk:%10.5; periferik retina distrofisi: %10.5; fovea refleksinde siliklik:%5.21; peripapiller pigment atrofisi: %5.2; optik disk solukluğu:%2. 6).

2.3.1.3. İşitme problemleri

Down Sendromluların %70'inde iletim ve sensörinöral tipte işitme kayıpları görülmektedir (Buchanan, 1990; Evenhuis et al., 1992; Yeates, 1995). İletişim becerileri zaten düşük olan Down Sendromlularda işitme kaybının eklenmesi konuşma sorununa da yol açarak iletişim kurmalarını daha da zorlu hale getirmektedir (Smith, 2001).

Down Sendromlularda kulak-burun-boğaz infeksiyonları oldukça sık görülmekte olup (Mitchell et al., 2003; Shott, 2006; Morales-Angulo et al., 2006) bunun başlıca iki nedeni bulunmaktadır: birincisi Down Sendromlu çocukların bağışıklık sistemleri zayıftır, ikincisi ise basık yüz yapıları, kafa kemiklerindeki farklılıklar ve sinüslerinin küçüklüğünden dolayı Down Sendromlu çocuklar seröz otite daha sık yakalanırlar (Kanamori et al., 2000). Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada 17-24 gestasyon haftası arasındaki Down Sendromlu fetüslerin temporal kemikleri incelenmiş, bilhassa orta ve dış kulak yapılarındaki gelişimsel bozukluklara dikkat çekilmiştir (Chrobok and Simikova, 1997). Aynı zamanda Down Sendromlu hastalarda silier mortalite bozukluklarının olduğunu ve mikrotübül düzeyindeki bu bozuklukların otit ve sinüzit sıklığını artırdığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Kovesi et al., 2000).

2.3.1.4. Nörolojik bulgular

Down Sendromlu yenidoğan ve süt çocuklarında en önemli özellik hipotonidir (Rosner et al., 1965). Kas tonusu gelişimi üzerinde negatif etkiye sahip olan en önemli unsurlardan birisi de doğumsal kalp hastalığıdır (Rosner et al., 1965). Aynı zamanda bu olgularda yenidoğan reflekslerinin kaybolması gecikebilir. Gelişme geriliği genel olarak ilk birkaç ay içinde belirgin hale gelir. Gelişim evreleri gecikmiştir. Down Sendromlu hastalardaki mental retardasyonun patogenezi tam manasıyla bilinmese de 3 tane 21. kromozom üzerindeki süperoksit dismutaz, S100 ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerini kodlayan genlerin sayıca fazla oluşundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Lejeune, 1990).

Down Sendromlu bireylerin beyinlerindeki gelişme geriliği, olgunlaşma kusuru ve kortikal sigenezi büyük olasılıkla fazla olan 21. kromozom tarafından oluşturulmaktadır. Fakat bundan sorumlu olan gen henüz tanımlanmamıştır. Down Sendromlu bireylerin IQ seviyeleri genel olarak 50'nin altındadır. Ancak düşük IQ seviyelerine karşın öğrenme performansları yüksektir. Genel olarak mutlu, neşeli ve taklitçi karaktere sahiptirler. Müzikten oldukça fazla hoşlanırlar. Son yıllarda geliştirilen uygulamalar ile yenidoğan döneminden itibaren fizyoterapi ve özel eğitim uygulanması halinde Down Sendromlu çoğu hastanın okuryazar hale geldiği, hayatını kendi başına

idame ettirmesine yardımcı olacak olan yetenekleri geliştirebildikleri görülmüştür (Cura, 1999).

Down Sendromluların %9'unda konvülsiyon görülmektedir. Down Sendromunda Alzheimer hastalığının normale oranla daha fazla olduğu ve erken yaşlarda başladığı bilinmektedir. Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada 30 yaşın üzerindeki Down Sendromlu bireylerin beyinlerinde senil plaklar tespit edilmiş ve beyin ağırlığını ortalama -2SD altında olduğu bildirilmiştir (Wisniewski et al., 1985).

2.3.1.5. Hematolojik bozukluklar

Down Sendromunda lösemi riskinin arttığı ilk olarak 1957'de bildirilmiştir (Kriviz and Good, 1957). Erken çocukluk döneminde lösemi riski daha yüksek olmakla birlikte yaştaki artışa bağlı olarak azalmaktadır. Down Sendromlu olgularda lösemi çoğunlukla hayatın ilk 4 yılında ortaya çıkmaktadır (Hasle, 2001).

Down Sendromu yenidoğanların %10'undan fazlasında kanda blastlar görülmekte olup bu durum klinik ve morfolojik açıdan konjenital lösemiden ayrılmayabilir. Kendiliğinden remisyon olguların çoğunda ilk 3 ayda meydana gelir, hayatı tehdit eden komplikasyonlar oldukça düşük oranda gözlenilir. Bu durum geçici anormal myelopoez, geçici lösemik reaksiyon ya da geçici myeloproliferatif hastalık olarak adlandırılmaktadır (Ravindranath et al., 1992). Down Sendromlularda diğer bir hematolojik bozukluk da yüksek hematokrit düzeyi, trombositoz ya da trombositopenidir. Aynı zamanda yenidoğan döneminde makrositoz sık görülmektedir (Miller et al., 1967).

2.3.1.6. İmmünolojik bozukluklar

Down Sendromlu olgularda üst solunum yolu infeksiyonlarına sık rastlanması, yine Down Sendromlularda yüksek oranda antitiroid antikollarının bulunması ve akut myeloid löseminin daha sık görülmesi immünolojik bir defektin varlığını düşündürmektedir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar bu defektin son derece kompleks olduğunu ve bireysel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (Nelson and Calif, 1961; İlter et al., 1968).

Down Sendromlu bireyler hümoral ve hücre aracılı immün sistemle ilgili çok sayıda eksikliğe sahiptirler. Down Sendromlu hastaların timuslarında çok sayıda morfolojik anormallik bulunmaktadır. Down Sendromlularda immünolojik bozukluklara yol açan mekanizmalar tam manasıyla açıklanmamakla beraber immün sistemin farklı kademelerini içeren yetersizliklerin olduğu bilinmektedir (Luigi et al., 1990).

2.3.1.7. Üreme sistemi

Down Sendromlu kadınların overleri incelendiğinde az sayıda ve küçük foliküllerin olduğu ve artrezi organının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Üreme potansiyelleri azalmış olmakla beraber mevcuttur. Down Sendromlu kadınlarını çocuklarının %50'sinin Down Sendromlu olarak doğması beklenir. Mozaik olmayan 26 Down Sendromlu kadının gebeliği izlenmiş ve yapılan kromozom analizi neticesinde 10'u Down Sendromlu, 16'sı normal tespit edilmiştir. Kromozom olarak normal doğanların ikisinde mental retarde, 4'ünde diğer konjenital malformasyonlar saptanmıştır.    nde ise spontan abortus geli mi  yahut prematüre sebebiyle kaybedilmiş (Hohager et al. 1978).

Erkek Down Sendromlu hastalar genel olarak iyi muskulanizedir fakat genel olarak infertil kabul edilirler. Çoğunlukla testis dokusu küçük olup spermatogenez ender olarak görülür. Konu  zerine yapılan çalışmalar incelendiğinde yalnızca bir erkek Down Sendromluda fertilit  görülmüştür (Sheridan et al., 1989).

2.3.1.8. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve otoimmünite

Down Sendromunda hipotiroidi ve hipertiroidi artış göstermektedir. Yenidoğan tarama programı çalışması neticesinde Down Sendromlu olguların %1.1'inde konjenital hipotiroidi tespit edilmişti. Yapılan bu tarama programı çalışmasında aynı zamanda konjenital hipotiroidi insidansı Down Sendromlularda normal populusyona oranla 28 kat daha fazla bulunmuştur (Fort et al., 1984). Erişkin Down Sendromlu bireyler üzerine gerçekleştirilen başka bir çalışmada hipotiroidi %17, hipertiroidi %2.5, guatr %18 oranında saptanmıştır (Sare et al., 1978). Down Sendromlularda ya a bağlı olarak tiroid antik rların oluşumu ve tiroid hastalık sıklığı artmaktadır. Down Sendromlu bireylerde

tiroid disfonksiyonunun artan sıklığının nedeni bilinmemektedir, fakat immün sistemdeki defektler bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Down Sendromlu bireylerde aynı zamanda çölyak hastalığı, alopesia, areata, vitiligo, şeker, adrenal disfonksiyon ve kronik aktif hepatit gibi hastalıklar da oldukça sık görülmektedir (Loudon et al., 1985).

2.3.1.9. Büyüme hızı ve boy uzunluğu

Down Sendromlu hastalarda genel olarak intrauterin gelişim geri olup bunlarda ilk 6-9 aylarda büyüme hızı iyidir fakat 3 yaşından itibaren ise belirgin bir yavaşlama gözlenir. Down Sendromlu bireylerde boy -3 SD'nin altındadır ve ulaşabildikleri maksimum boy uzunluğu 140-160 cm arasındadır. Bu olgularda büyüme hormonu eksikliği bulunmamasına karşın büyüme hormonu tedavisine yanıt söz konusudur (Günöz ve ark., 2003).

2.3.2. Eşlik eden anomaliler

2.3.2.1. Otoimmün hastalıklar

Sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında Down Sendromlu olgularda tiroid hastalıkları, çölyak ve diyabet sıklığı daha yüksektir (Tüysüz ve Beker, 2001; Roizen and Patterson, 2003). Down Sendromlulardaki tiroid disfonksiyonunun nedeninin otoimmün bir temeli olduğu düşünülmektedir. Down Sendromunda Alopesia areata sıklığı da artış göstermektedir. Genel popülasyonda 1/1000 oranında görülürken Down Sendromlularda bu oran 60/1000'dir. Aynı zamanda Alopesia areata'lı hastalarda tiroid bileşenlerine karşı otoantikor üretimi daha yüksek bulunmuştur (Vivier and Munro, 1975).

Down Sendromlu vakalarda çölyak sıklığı %6.3'tür (Carnier et al., 2001). Down Sendromlu vakalarda astım sıklığı belirgin bir şekilde azalmış olup bu durum alerjenlerle daha az karşılaşılmasına bağlı olabilir ya da daha sık hastalanmadan ötürü immün sistemde doğal bağışıklığın gelişmiş olması ve otoantikor üretiminin azalmış olmasına bağlı olabilir (Goldacre et al., 2004).

2.3.2.2 . Gastrointestinal sistem anomalileri

Down Sendromlu vakalarda gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili anomali görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre 20 kat daha yüksektir (Tolmie, 1996). GİS anomalileri olarak duodenal atrezi, hirschsprung hastalığı, omfalosel, duodenal bandlar, anüler pankreas, ileal ve ejunal atrezi, anal atrezi, malrotasyon ve diyafragma hernileri görülmektedir. Anomali olmaksızın sık görülen sorunlar kronik konstipasyon, kusma, karın şişliği ve solunum yoluna ait semptomlara neden olan gastroözofageal reflüdür (Cohen, 1999). Konuyla ilgili olarak Abbag (2006) tarafından 98 Down Sendromlu vaka üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada vakaların 22'sinde (%22.4) GİS anomalisi olduğu ve 8 olguda görülen duodenal atrezinin en sık görülen GİS anomalisi olduğu, başka bir çalışmada, 5581 Down Sendromlu olguda anüler pankreas ve duodenal atrezi sıklığını 300 kat, megakolon ve koanal atrezi sıklığının ise 100 kat arttığı bildirilmiştir (Kallen et al., 1996). Kılıç ve ark. (2003) 51 vaka üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada 20 vakada (%39.2) GİS anomalisi tespit etmiş olup bunların %80'inde inguinal ve umbilikal herni, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan 3 olguda morgagni hernisi bulunduğunu bildirmişlerdir.

2.3.2.3. Konjenital kalp hastalıkları

Down Sendromlularda en fazla görülen majör malformasyon konjenital kalp hastalığıdır. Down Sendromlularda kronik kalp hastalığı (KKH) görülme sıklığının %30-60 olduğu, KKH olan olguların %4-6'sını Down Sendromlu olguların oluşturduğu, konjenital kalp hastalığı olan Down sendromlu vakaların yaşam sürelerinin de daha kısa olduğu bilinmektedir (Cohen, 1999; Lin et al., 1999; Day et al., 2005; Rasmussen et al., 2006).

Ekokardiyografik inceleme yapılan bir çalışmada (Freeman et al., 1998) 227 Down Sendromlu vakanın %44'ünde, konuyla ilgili başka bir çalışmada (Rubens et al., 2003) da 275 olgunun %58'inde, bir diğer çalışmada (Kılıç ve ark., 2003) da 51 olgunun %58.8'inde konjenital kalp hastalığı bildirilmiştir.

Ekokardiyografi, kardiyak karakterizasyon ve otopsi sonuçlarına göre yapılan bir çalışmada 95 olgunun %61.3'ünde, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile

yapılan bir diğerk çalışmada 5581 olgunun %26'sında konjenital kalp hastalığı olduğu bildirilmiştir (Abbag, 2006; Kallen et al., 1996).

Konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada KKH olan Down Sendromlu vakaların %45'inde atriyoventriküler septal defekt (AVSD), %35'inde ventriküler septal defekt (VSD), %8'inde izole atriyal septal defekt (ASD), +7'sinde izole patent duktus arteriozus (PDA) tespit edilmiştir (Freeman et al., 1998). Konuyla ilgili olarak gerçekteştirilen bir başka çalışmada KKH tespit edilen vakaların %24'ünde ASD, %22'sinde VSD, %21'inde PDA, %8.7'sinde AVSD tespit edilmiştir (Rubens et al., 2003).

Doğuştan kalp hastalığı bulunan Down Sendromlu vakaların %8-54.3'ünde AVSD gözlenmekte olup bu kalp defekti genellikle komplet tiptir (Wells et al., 1994; Freeman et al., 1998; Bendayan et al., 2001; McElhinney et al., 2002; Venugopalan and Agarwal, 2003). Down Sendromlu olgulardan doğuştan kalp hastalığı tiplerinin dağlılımı üzerine Khoury ve Erickson (1992) önceki çalışmalardan farklı olarak Down Sendromlu vakalarda VSD, ASD ve PDA sıklığında artma tespit etmişlerdir. Konuyla ilgili çalışmalarda regüler tip trizomide doğuştan kalp hastalığı sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Hayes et al., 1997). Hayes ve ark. (1997) yapmış oldukları çalışmada karyotip çalışılan bütün olguların regüler tip olduğunu tespit etmişlerdir. Wells ve ark. (1994) yapmış oldukları çalışmada doğuştan kalp hastalığı olan grubun 47'sinin regüler, 2'sinin ise translokasyon tipte olduğunu, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını tespit etmişlerdir.

Down Sendromlularda ekokardiyografik değerlendirme ile saptana perikardiyal efüzyon genel olarak viral enfeksiyonlar ve hipotiroidiye bağlı olarak bildirilmiş olup geçici myeloproliferatif sendrom, çölyak hastalığı ile de birlikteliği gösterilmiştir (Werder et al., 1993; Hirashima et al., 2000; Concolino et al., 2005).

Down Sendromlu fetusların otopsilerinde canlı doğan Down Sendromlulardan daha yüksek oranda KKH tespit edilmiştir. Hyett ve ark. (1997), Down Sendromu tanısı almış 60 fetusun otopsisinde neticesinde %44 oranında VSD ya da AVSD, diğerlerinde büyük damar patolojileri tespit etmişler, intrauterin ile postnatal hayatta tespit edilen KKH oranlarındaki farkın, KKH olan fetusların daha sık kaybedilmesinden ya da bazı septal defektlerin doğuma kadar kapanmasından kaynaklanmış olabileceği düşünölmektedir.

Down Sendromlu kızlarda KKH oranı kızlarda erkeklere nazaran daha yüksek bulunmuştur. Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada KKH tanısı almış 210 Down Sendromlu olgudan %40.4'ünün erkek, geri kalan %59.3'ünün ise kız olduğu bildirilmiştir (Pinto et al., 1990).

Down Sendromlu çocuklarda anne yaşı ile KKH sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Freeman et al., 1998).

Down Sendromunda, 21. kromozom üzerinde; KKH'ye yol açan bölge moleküler genetik yöntemlerle araştırılmakta, KKH oluşmasından 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki 22.2-22.3 bantları arasındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır (Barlow et al., 2001). 21. Kromozomun trizomisi dışında KKH'lar ile ilişkili bazı gen polimorfizmleri, mutasyonlar ve 22q11.2'de dublikasyon gösterilmiştir. 22q11.2'de mikrodublikasyon taşıyan kişiler şiddetli ve normal arasında değişen fenotipe sahiptirler. Hatta aynı aile içerisinde son derece farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilirler. Konuyla ilgili olarak Hu ve ark. (2011), tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada VSD, triküspit atrezi, PDA ve aortik ark anomalisine sahip ağır konjenital kalp kusuru olan bir fetüs ile normal fenotipe sahip bir gebe vakasında fallot tetralojisi ile arka arkaya 3 anormal gebelik öyküsü tespit edilmiş, dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (ArrayCGH) analizi fetüs genomu içerisinde 22q11.2 mikrodublikasyonunu ortaya koyarken, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve kısa tandem tekrar polimorfizmi (STRP) testlerinde etkilenen fetusun, anneden interstisyel 22q11.2 mikrodublikasyonunu aldığı, sağlıklı ebeveynlerinden birisi tarafından taşınan bu delesyonunun tekrarlayan fetal kalp kusuruna katkı sağladığı gösterilmiştir.

Down Sendromlu olgularda tespit edilen konjenital kalp hastalıkları aşağıdaki gibi 3 ana gruba ayrılabilir:

- Atriyoventriküler septal defektler
- Konotrunkal defektler
- Pozisyon bozuklukları

Diğer trizomilerde gözlenen hipoplastik sol kalp sendromu, trunkus arteriozus ve dekstrokalde anomaliilerinin Down Sendromunda görülme sıklıkları artmamıştır (Lin, 2001).

2.3.3. Tanı

2.3.3.1. Prenatal tanı

Anne ve babalar sağlıklı çocuk sahibi olmayı hayal etmelerine karşın her gebeliğin düşünülen şekilde devam etmediği de bir gerçektir. Gebelik sürecinde çiftler bazı riskler yaşayabilmektedir (Akçay ve Terzioğlu, 2007).

Prenatal denildiğinde, fetüsteki normal dışı bulguların gebeliğin mümkün olduğu kadar erken döneminde test edilmesi ve gerekli görülmesi halinde gebeliğin sonlandırılması akla gelmektedir. Söz konusu sorunlar kalıtsal geçiş gösteren hastalıklar olabileceği gibi farklı nedenlerden ötürü ortaya çıkan anomaliler, intrauterin infeksiyonlar, teratojenik unsurlar ve benzeri patolojileri de içine almaktadır. Prenatal tanıda asıl sorun fetüsün hasta yahut etkilenmiş olması sebebiyle tehdit altında olmasıdır (Beksaç, 1996).

Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalarda gebeliklerin %96'sının sağlıklı bebek ile neticelendiği, %4'ünün ise risk taşıdığı belirtilmektedir ki bu risk faktörlerinin belirlenmesinde prenatal tanı yöntemleri kullanılır (Akçay ve Terzioğlu, 2007).

Gebelerin %8'inde genetik amaçlı prenatal tanı endikasyonu söz konusudur. Prenatal tanı embriyonik ve fetal tanının tüm aşamalarını kapsamaktadır (Akçay ve Terzioğlu, 2007). Prenatal tanı amacıyla birinci ve ikinci trimesterde günümüzde yapılan girişimsel klasik yöntemler olarak "koryon villus örnekleme (CVS)", "amniosentez" ve "fetal kan örnekleme (FBS, Kordosentez)" uygulanmaktadır. Bu yöntemlerinden her birinin uygulanabilme zamanı, uygulanma kolaylığı, sonuçlarının alınma süresi ve komplikasyonları açısından farklı özellikleri söz konusudur (Uludağ, 1999).

Prenatal tanıda asıl amaç, endikasyon varsa mümkün olduğu kadar kısa sürede tanıya varmaktır ki böylelikle fetüsün sağlığı hakkında karar verebilmek suretiyle sağlıklı gebeliğin devamlılığı sağlanarak annenin sıkıntı ve endişelerinden kurtarılmasıdır. Erken tanı aynı zamanda gebeliğin sonlandırılması halinde hem bedensel hem de psikolojik sorunların asgariye indirilmesinde ciddi katkılar sağlamaktadır (Uludağ, 1999).

2.3.3.1.1. Prenatal tanı yöntemleri

Mental retardasyon yapması ve erken yaşta ölüme yol açması sebebiyle ciddi toplumsal sağlık sorunlarından olan Down Sendromu olgularının büyük bir bölümü gebelik döneminde çeşitli tanı yöntemleri kullanılarak tanımlanabilmekte olup böylelikle ailelere gebeliği devam ettirme yahut sonlandırma seçenekleri sunulabilmektedir (Marsk et al., 2006; Cicero et al., 2006).

İlk trimester tarama testi ve ense kalınlığı ölçümü, üçlü test, ikinci düzey ultrasonografi ile Down Sendromu açısından yüksek riskli olan gebeliklerin tespit edilmesi mümkündür (Yiğiter ve Kavak, 2006).

Down Sendromlu çocukların %80'i sitogenetik inceleme için endikasyonu bulunmayan 35 yaş altındaki kadınlardan dünyaya gelmektedir. Down Sendromlu fetüslerin ise yalnızca %20'si ileri yaştaki annelerden dünyaya gelmektedir. Bu sebepten ötürü tarama testleri ile Down Sendromlu gebeliklerin %80'i prenatal olarak tespit edilememektedir (Has, 2000).

Prenatal Tarama Testleri: Trizomi 21 taramasına ilk olarak 1970'lerin başında ileri anne yaşı kullanılarak başlanmış fakat Down Sendromlu çocukların %85'inin 35 yaş altındaki annelerden dünyaya geldiği görülmüştür. Bununla birlikte kadınların çocuk doğurma olasılığı yaşıyla birlikte artmaktadır. Örneğin 20 yaşında 12 haftalık gebeliği olan bir kadında bu olasılık 1/1068 iken, 35 yaşındaki bir kadında 1/249, 40 yaşındaki bir kadında da 1/68'e çıkmaktadır (Snijders et al., 1999). Günümüzde Down Sendromu tarama stratejiler ikinci trimester serum biyokimya testlerini, birinci trimester testlerini ve birinci ile ikinci trimester belirteçlerinin entegrasyonunu içermektedir (Wald et al., 2005).

Çizelge 2.2. Down Sendromu prenatal tarama testleri (Wald et al., 2005)

Tarama testi	Tanımı
I. Trimester Kombine Tarama Testi (11.-13. gebelik haftası)	NT ölçümü, PAPP-A ve serbest β hCG anne yaşı ile birlikte değerlendirilir
II. Trimester Üçlü Tarama Testi (15.-20. gebelik haftası)	AFP, hCG ve uE ₃ anne yaşı ile birlikte değerlendirilir
I. ve II. Trimester'in Birlikte Değerlendirildiği Tarama Testleri 1. Entegre Tarama Testi a) Tam Entegre Tarama Testi b) Serum Entegre Tarama Testi	I. Trimester PAPP-A, NT ve II. Trimester AFP, hCG, uE ₃ ve inhibin A anne yaşı ile birlikte değerlendirilir I. Trimester PAPP-A ve II. Trimester AFP, hCG, uE ₃ ve inhibin A anne yaşı ile birlikte değerlendirilir
2. Aşamalı Tarama Testi	1. Aşama: I. Trimester Kombine Tarama Testi rapor edilir 2. Aşama: I. Trimester NT, PAPP-A ve II. Trimester AFP, hCG, uE ₃ ve inhibin A anne yaşı ile birlikte değerlendirilir

NT: Ense kalınlığı, PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A, β hCG: beta-human chorionic gonadotropin, uE₃: unconjugated estriol, AFP: Alpha-fetoprotein.

Ülkemizde Trizomi 21 riski belirlenmesinde kullanılan en yaygın test halihazırda üçlü testtir. Birçok ülkede de üçlü testin halen ulusal prenatal anöploidi tarama programında en önemli test olarak kullanıldığı bilinmektedir (Ukudeeva ve ark., 2003; Ville, 2005).

Konuyla ilgili yapılan araştırmalarda bebekte Down Sendromu olması halinde kan inhibin-A düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup bu yükseklik nedeniyle inhibin-A düzeylerinin Down Sendromu için tarama testi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Fakat tek başına değerlendirildiğinde Down Sendromlu olguların yalnızca %41'ini tanıyabilmektedir (Nicolaidis, 2003).

Down Sendromunda AFP ve E3 gebelik haftasına göre olması gerekenden düşük, HCG ise olması gerekenden daha yüksektir. Burada en önemli husus, testin

yapıldığı anda gebelik haftasının ultrasonografi ile teyit edilmiş olmasıdır. Çünkü ölçümü yapılan hormonların MoM değerleri gebelik haftasına göre değişiklik arz etmektedir. Bu tarama yöntemi tek başına anne yaşından daha etkili olup %50-70 doğruluk değeri ile trizomi 21'li fetüsü tespit edebilmektedir (Conde-Agudelo and Kafury-Goeta, 1998; Ukudeeva ve ark., 2003).

Prenatal USG: Genetik sonogram olarak da adlandırılan, fetüsteki bazı majör ve minör ultrasonografik dismorfik bulguların belirli bir yöntem içinde incelenmesi neticesinde %4-15 yalancı pozitiflik oranı ile Down Sendromlu fetüslerin %65-75'nin tespit edilebileceği gösterilmiştir (Shipp and Benacerraf, 2002).

Ense kalınlığı ölçümü trizomi 21'li olguların derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Down Sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde yapılan USG'de artmış nukal translusensi (NT) olarak tespit edilebileceği 1990'larda fark edilmiştir. İlk trimesterde trizomi 21'li fetüslerin yaklaşık %75'inde NT artmıştır ve olguların %60-70'inde burun kemiği yoktur (Nicolaidis, 2003).

İkinci trimesterde Down Sendromlu fetüslerin saptanmasında bilhassa son yıllarda bazı ultrasonografik belirteçler kullanılmaktadır (Benacerraf et al., 1994). İkinci trimesterdeki bu belirteçler majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kardiyak anomaliler, duodenal atrezi, omfalosel ve hidrocefali gibi fetal malformasyonlar ve nukal kalınlık artışı major ultrasonografik belirteçler olarak kabul edilmekte olup bu belirteçlerin her biri Down Sendromu tanısında düşük risk grubunda yer alan hastalarda bile çok yüksek spesifisiteye bağlı olarak yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Minör dismorfik ultrasonografik belirteçler ise tek başlarına anomali olmayan ve normal fetüslerde de belli bir oranda görülen ancak anöploidili fetüslerde daha sık görülen belirteçler olup bunlar; hafif kısa femur, hafif kısa humerus, hafif piyelektazi, ekojenik intrakardiyak odak, hiperekojen bağırsak ve koroid pleksus kistleridir (Benacerraf, 2000).

2.3.4. Prognoz

Down Sendromlu olguların yaşam süreleri normal popülasyona göre 10-20 yıl daha az olup yaşam sürelerini KKH varlığı belirlemektedir (Rasmussen et al., 2006). KKH dışındaki mortalite nedenleri; alt solunum yolu enfeksiyonları, malignensi, senilite ve inme olarak bildirilmektedir (Tolmie, 1996).

Konuyla ilgili olarak Garrison ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada 1-18 yaş aralığında olan 620 Down Sendromlu olgu hastaneye yatırılarak takip edilmiş olup bunların ortalama hastanede kalış süreleri 32 gün olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %68'inde KKH, %12'sinde malignensi, %11'inde de prematürite ile ilgili sorunların olduğu, %17'sinin ise izlemde kaybedildiği bildirilmiştir.

Ribeiro ve arkadaşları (2003), 17'si kız, 28'i erkek olan, yaşları 1-12 yaş arasında değişen 45 Down Sendromlu olgudan 40'ının tekrarlayan enfeksiyon, 5'inin sepsis tanısı aldığını ve olgulardan %62'sinde KKH'nın eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Tekrarlayan enfeksiyonlar arasında en sık rinofarenjit (%67.7), ikinci sıklıkta alt solunum yolu enfeksiyonu (%58) olduğunu ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile KKH saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.

Yeterli tıbbi destek tedavileri verilmemesi halinde 9-10 yıl olan yaşam süreleri, uygulanan tıbbi ve sosyal destek programlarının artması sonucunda 50-60 yıla kadar çıkarılmıştır (Janicki et al., 1999).

2.4. Kromozom 21 Üzerinde Bulunan Genler

Trizomi 21 varlığında üçüncü kez tekrarlanan genler, genin kendisini normalden fazla ifade etmesine ve bunun sonucunda da bazı maddelerin gerektiğinden fazla üretilmesine yol açar. Çok sayıda gen için bu şekilde kendini fazla ifade etme sorun teşkil etmez ancak 21. kromozom ve taşıdığı genler için durum farklıdır. Uzun yıllardan beridir gerçekleştirilen çalışmalar Down Sendromunun ortaya çıkması için 21 numaralı kromozomun tamamının değil yalnızca bir kısmının 3 adet bulunmasının yeterli olduğunu ortaya koymuştur ki buna Down Sendromu için "kritik bölge" adı verilir. Bu kritik bölge tek bir alan olmayıp birbirinden ayrı noktalardaki genleri ifade eder. 21 numaralı kromozomun yaklaşık 200-250 gen taşıdığı düşünülmekte olup gen

sayısına bakılığında insandaki en küçük kromozomdur. Bununla birlikte yalnızca 20-50 genin Down Sendromu gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Mumcu, 2010).

Çizelge 2.3. Down Sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler (Patterson, 1995)

Genler	Gen İsimleri	Bulgular
SOD1	Superoxide dismutase 1	Erken yaşlanma ve bağışıklık sistemi bozuklukları
COL6A1	Collagen 6 Alfa 1	Kalp anomalileri
ETS2	Erythroblastosis 2	İskelet anomalileri ve lösemi
CAF1A	Chromatin Assembly Factor 1A	DNA sentezinde hatalar
CBS	Sistation β sentaz	DNA metabolizması tamirinde bozukluk
DYRK	Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase	Zeka geriliği
CRYA1	Alpha 1-Crystallin	Katarakt
GART	Glycinamide Phosphoribosylformyltransferase	DNA sentezi ve tamirinde hatalar, beyin gelişimi; prenatal serebellum gelişimi
SIM2	Single-Minded Homolog 2	Beyin gelişimi, senkronize hücre bölünmesi
DYRK1A	Dual-Specificity Tyrosine- (Y)-Phosphorylation Regulated Kinase 1A	Beyin gelişimi ve hücre bölünmesi esnasında hücre sikulusu kinetiğinin regülasyonu
PCP4	Purkinje Cell Protein 4	Fonksiyonu tam olarak bilinmiyor ancak beyinde ve özellikle serebellumda bulunmaktadır.
DSCAM	Down Syndrome Cell Adhesion Molecule	Beyin gelişimi ve konjenital kalp hastalıkları için olası aday gen: Beyin bütün moleküler bölgelerinde bulunur ve sinir sistemi gelişimi esnasında aksonal gelişimde rolü olduğu düşünülmektedir.
GRIK1	Glutamate Receptor, Ionotropic, kainite 1	Fonksiyonu bilinmiyor. Fetal ve erken post-natal hayatta kortekste bulunur. Çoğu korteksin piramidal hücrelerinde yoğundur.
APP	Amyloid Beta (A4) Precursor Protein	Alzheimer tip nöropati: sebastisite, sinir gelişimi ve nöroproteksiyon
S100B	S100 Calcium Binding Protein, Beta	Alzheimer tip nöropati: glial çoğalımı uyarır

2.4.1. CREB1 geni

cAMP duyarlı elemanları bağlayıcı protein (CREB) bir transkripsiyon faktörü olup hayvan türlerinin beyinlerindeki gelişim olaylarında, hücrelerin hayatta kalmaları, nöronal farklılaşma ve bellek oluşumu ile ilgili çok sayıda hücresel tepkiyi düzenlemektedir (Lonze and Ginty, 2002). CREB, promotor bölgelerinde dimerizasyon ile devirsel AMP yanıt elemanına (CRE) bağlanarak fosforilasyon bağımlı bir tarzda

hedef genlerinin ekspresyonlarına katılır (Montminy and Bilezikjian, 1987). CREB aktivatör izoformları 3 adet fonksiyonel alanı içermektedir:

1. Çeşitli kinazlar için muhtelif fosforilasyon bölgesini ihtiva eden fosforilasyon kutusu (P kutusu) ya da kinaz-indüklenebilir etki alanı,
2. Bazal transkripsiyon için TFIID kompleksinin bir komponenti ile etkileşim içine giren transaktivasyon alanı (Q-alanı),
3. DNA bağlanması ve dimerizasyon için lösün fermuar (bZIP) etki alanıdır.

Bunlardan P kutusu ve Q alanının her birinden yoksun olan CREB repressör izoformları genlerin ifadesinde baskıcı etkiye sahiptirler. CREB beyinde, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), kortikotropin salınım faktörü (CRF), SRF, MEF2 ve Npas4 gibi birçok hedef genlerinin transkripsiyonunu düzenlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Finkbeiner et al., 1997; Tao et al., 1998; Lin et al., 2008). Hayvan deney çalışmalarında, duygusal patlamalara ve saldırganlığın yanı sıra (David et al., 2004; Barrot et al., 2005), ödül ve nefret devrelerine yol açtığı gözlemlenmiştir (Barrot et al., 2005).

CREB'e ait gen CREB1, 2q32.3-q34 (2. Kromozomun uzun kolunun 1. bant bölgesine yerleşmiş) üzerinde ve 69 kbp uzunluğundaki bir transkripsiyon faktörüdür (Taylor et al., 1990). CREB1 aktivasyonu, cAMP, kalsiyum, büyüme faktörleri ve stres sinyallerinin uyarılması ile kinaz tarafından serin kalıntısının fosforilasyonu ile olur (Crisafulli et al., 2012). CREB1 birçok insan dokusunda tanımlanmış olup nörotransmitterler, nöropeptidler, nöronal büyüme faktörlerinin biyosentetik enzimlerini ve reseptörlerini kodlamaktadır (Zubenko et al., 2014). CREB1'in transkripsiyon bozukluğu olduğunda gelişme dönemindeki çocuklarda nöral değişikliklere sebep olur (Salvatore et al., 2012). CREB1 geni, duygu durum bozuklukları ile ilişkisinin olduğu belirtilmiştir. CREB 1 düzenleyicisinde bulunan nadir bir fonksiyonel varyant (G(-656)A), kadınlar arasında yüksek penetranslı tek kutuplu duygu durum bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (Juhasz et al., 2011).

2.4.2. MEF2C geni

Myosit artırıcı faktör 2 (MEF 2) transkripsiyon faktörleri kas, kemik ve lenfositler de dahil olmak üzere birçok doku türünün morfogenez ve myogenezinde

önemli rol oynamaktadır. Omurgalı hayvanlarda MEF 2A, -B, -C ve -D olmak üzere 4 adet MEF 2 geni mevcut olup bunlar farklı kromozomlarda yer almaktadır (Morisaki et al., 1997). Kas farklılaşmasında ve kardiyovasküler fonksiyonlar sırasında MEF 2 ailesi üyelerinin önemi ciddi boyutta iken, her birinin merkezi sinir sisteminde oynadıkları münferit roller büyük oranda bilinmemektedir. Fare beyinde MEF 2A, C ve D'nin korteks, hipokampus ve beyincik de dahil olmak üzere birden fazla bölgede yüksek oranlarda eksprese edildiği ifade edilmektedir. Aynı zamanda MEF 2 fonksiyonunun gösteren çalışmalarda, korteks nöronlar üzerindeki inhibisyonları apoptik hücre ölümüne neden olduğu gözlemlenmiştir ki bu durum nöronların canlılıklarını koruyabilmeleri için MEF 2 bağımlı transkripsiyonel düzenlemenin gerekli olduğunu göstermektedir. Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen son çalışmalar MEF 2 izoformlarının beyindeki nöronal fonksiyonlar üzerindeki rolünün açıklanmasına yöneliktir (Lyons et al., 1995; Akhtar et al., 2012). Transkripsiyon faktörlerinin MEF2 ailesi, kalp üzerinde alfa-aktin ve ağır alfa-miyosin zinciri de dahil olmak üzere, miyokard olarak ifade edilen genlerin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Lemonnier and Buckingham, 2004).

Myosit artırıcı faktör 2C (MEF2C) geni MADS gen ailesinin MEF2 alt ailesine üye olan MEF2C, beyin yüksek düzeylerinde ifade edilen nöronların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. MEF2C temel sarmal-döngü sarmal proteinleriyle bağlanmakta olup beyinde sinirsel kararlılık yahut farklılaşmadan sorumludur. MEF2C geni 5q14.3 (5. Kromozomun uzun kolunun 1. bant bölgesine yerleşmiş) bölgesinde lokalizedir. MEF2 'e ait MEF2C bant uzunluğu 200,723 kilobazdır. Kodlanan protein 51.221 kiloDalton, tahmin edilen moleküler ağırlığa ise 473 amino aside sahip bir transkripsiyon faktörüdür. (Schwab et al., 2000).

MEF2C transkripsiyon faktörü, myelinizasyon ve kardiyak gelişimiyle ilgili olup bu durum konuyla ilgili yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu genin anormal çalışması önemli psikomotor gerileme, anormal motor hareketleri, konuşma yokluğu, otistik davranışlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Nowakowska et al., 2010).

2.5. Down Sendromunda Genlerin Etkileşim Mekanizmaları

Literatürdeki yeni bilgiler Down Sendromlu bireyler arasındaki fenotipik değişkenliğin gen ekspresyonu düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Down Sendromlu vakaların %95'inde 21. kromozomun tamamının trizomisi, %5'inde ise 21. kromozom bir bölümünün trizomisi (HSA21) gösterilmiştir. HSA21'in uzun kolunun (q) tam sekansı 2000'de yayımlanmıştır (Hattori et al., 2000). Halihazırda HSA21q'da 420 gen ve gen modelinin olduğu bilinmektedir. HSA21p'de ise 4 genin varlığından söz edilir. Farelerde, insandaki 21. kromozoma identik bölgeleri içeren kromozomlar üzerindeki genlerin fonksiyonlarını ortaya koyan çalışmaların yardımıyla HSA21 üzerindeki bu genlerden yaklaşık 145'inin fonksiyonu açıklığa kavuşturulabilmiştir (Hattori et al., 2000).

Genel itibariyle Down Sendromu fenotipinin kaynağının fazla HSA21 kopyasının varlığı ve artan gen dozajı olduğu öngörüsünde bulunulsa da bu noktada iki klasik hipotezden söz etmek gerekir. Bunlardan birincisi, HSA 21 üzerindeki spesifik çeşitli genlerin ve bu genlerin ekspresyonundaki doz artışını fenotipi oluşturduğu hipotezidir. Buna göre; belirli bazı genlerdeki artan ekspresyon fenotipik özelliklerin bir kısmını açıklayabilir. İkinci hipotez ise HSA21'in neden olduğu ekstra genetik bilginin fenotipik dengesizliğe yol açabileceği ve bu dengesizliğin de belirli genlerdeki ekspresyon artışından bağımsız olabileceğidir (Patterson, 2009).

Down Sendromlarında görülen spesifik fenotipik özelliklerin HSA21'in belirli bölgelerinde yer alan bazı genlerle ilişkilendirilmesi düşüncesi "genotip-fenotip korelasyonu" HSA21'in yalnızca bazı bölgeleri için trizomik olan Down Sendromluların varlığının gösterilmesi ile ön plana çıkmıştır. HSA21 üzerindeki genlerin tamamının bilinmediği yıllarda HSA21'in yalnızca bir bölgesi için trizomik olmasının Down Sendromu fenotipinin o bölgeyle ilgili fenotipik özelliğinin ortaya çıkmasının sağladığı düşünce ortaya atılmıştır (Aula et al., 1973). Daha sonra sitogenetik ve moleküler olarak parsiyel trizomik bireylerdeki fenotipik özellikler ve bununla ilişkili olarak gen miktarı sebebiyle HSA21 için kritik bir Down Sendromu bölgesinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde HSA21 üzerindeki Down Sendromu kritik bölgesinin (DSCR = DS Critical Region) yaklaşık 3Mb'lik bir DNA segmenti olduğu bilinmekte olup (Delabar et al., 1993; Lyle et al., 2009) bu bölge dilin

dışarıda olması, yassı yüz görünümü, kısa boy, zeka geriliği, eklem laksitesi, kas hipotonisi ve dermatoglik paterndeki değişiklikler gibi bulguların yer aldığı temel Down Sendromu özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Delabar et al., 1993). Kritik bölge hipotezine göre bu bölgedeki bir veya daha fazla genin 3 kopya olarak varlığının, belirtilen özelliklerin ortaya çıkması için yeterli olduğu bildirilmiştir. Fakat 2009 yılında Lyle ve arkadaşlarının dizi analizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi ile parsiyel trizomili ve parsiyel monozomili 30 vaka üzerine yapmış oldukları çalışmada Down Sendromu için tek bir kritik bölgeden söz edilemeyeceği, zeka geriliği dahil çok sayıda fenotipik özellik için birden çok bölgenin kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sebepten ötürü araştırmacılar; Down Sendromu kritik bölgesinin “Down Sendromu yatkınlık bölgesi” olarak adlandırılmasını daha doğru olacağını ifade etmişlerdir (Lyle et al., 2009).

İnsan ve farede DSCR'daki genler dışındaki trizomik genlerin ve HSA21 dışındaki öploide genlerin ekspresyonunun nasıl etkilendiğini araştıran çok sayıda gen ekspresyon çalışması gerçekleştirilmiş olup bu çalışmalar genellikle trizomik genlerde mRNA düzeyinde artmış ekspresyon varlığını desteklemiştir (Patterson, 2007). Literatürde öploide genomun mevcut instabiliteden nasıl etkilendiğini amaçlayan araştırmalar bilhassa 2007'den sonra artmıştır. Sommer ve ark. (2008) 1-4 yaş arası Down Sendromlu çocukların lenfositlerinde seri gen ekspresyonu analiz yöntemi (SAGE) ile yaptıkları gen ekspresyon çalışmasında Down Sendromunda öploide genlerde de disregülasyon olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bu sonuç, daha önce Down Sendromlu erişkinlerin beyin dokusundaki genomik mikrodizilim ile gösterilen HSA21 üzerindeki genlerin %27'sinde tespit edilen artmış regülasyon ile HSA21 dışı kromozomlardaki genlerin %4.4'ündeki ekspresyon değişikliklerinin gösterildiği çalışmayı destekler niteliktedir (Lockstone et al., 2007). Diğer bir transkripsiyonel ekspresyon çalışmasında trizomi 21'li fetusların amniosit ve koryon villüs hücre kültürlerinde HSA21'deki genlerin Down Sendromlu fetuslarda normalin üzerinde eksprese olduğu ve bu fetuslarda diğer kromozomlar üzerindeki genlerde hafif ekspresyon farklılıkları gözlemlendiği bildirilmiştir (Altug-Teber et al., 2007). Down Sendromlu fetusların kalp dokusunda yapılan başka bir çalışmada HSA21'deki genlerin büyük bölümünün ekspresyonu artarken 25 genin ekspresyonunun ise hiç artmadığı ve

diğer kromozomlardaki genlerde bariz disregölasyon olduğu bildirilmiştir (Conti et al., 2007).

Genlerin 3 kopya olmasının yarattığı dozaj duyarlılığı dışında HSA21 genlerinin allelik varyantları da diploid genomla kıyaslandığında farklı fenotipik yansımalarla yol açabilir. Örneğin 3 kopyanın ikisinde fonksiyon kaybettirici mutasyon olan triallelik bir genotipte normal allel kompanse edici rol oynayabilir. Fakat mutant allelin etkisi fonksiyon kazandırmak veya fonksiyon değiştirmek ise normal allel trizomik bireyi korumada yetersiz kalabilir (Roper and Reeves, 2006). Allelik varyasyonların varlığı *COL6A1*, *COL6A2*, *COL18A1* gibi multimerik proteinleri kodlayan HSA21 üzerindeki genlerden kaynaklanabilecek “heterotrizomi”ye neden olabilir. Heterotrizomi multimer kombinasyonlarına neden olabilir.

Down Sendromlu bireylerde gözlenen özelliklerin büyük kısmının ekspresivitesi ve birkaç ender karakteristik özellik dışında, görülme sıklığı değişkendir. Daha önce de ifade edildiği gibi Down Sendromu fenotipini oluşturan özelliklerin hiçbirisi bu sendroma veya diğer kromozomal anormalliklere has değildir hatta öploid kişilerde bile görülebirlirler. Bu geniş fenotipik varyasyonun varlığı genetik ve çevresel faktörlerin etkisini akla getirmektedir. Trizomik kromozom dışındaki genomun allelik içeriğinin Down Sendromu fenotipik özelliklerin ortaya çıkışı ve şiddetini etkileyebileceği düşünülebilir. Down Sendromunda görülebilen konjenital kalp hastalığına ilişkin bazı yeni çalışmalar bu düşüneyi destekler niteliktedir. Down Sendromlu bireylerin hemen hemen %50’sinde, çoğunluğu septumu ilgilendiren konjenital kalp defekti söz konusudur. Öploid popölasyonda 1/10.000 sıklıkta görülen komplet atrioventriküler septal defekti her 5 Down Sendromlu bireyden 1’inde görölmektedir (Ferencz et al., 1989). Bir başka açıdan bakılacak olursa, Down Sendromlu bireylerin %80’inde atrioventriküler septal defekt yoktur hatta yarısında kalp defektine rastlanmaz. Sonuç olarak trizomi 21 konjenital kalp defekti gelişimi için tek başına yeterli değildir. Dizomik genomdaki mutasyon ve polimorfizmlerin bu varyasyona katkı yaptığı tahmin edilmektedir (Roper and Reeves, 2006).

2.5.1. Genetik ve Polimorfizm

Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması " genetik polimorfizmi" oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna "nadir varyantlar" denir. Genlerin regülatuar(düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Bir türün ya da popülasyonun bütün üyelerinin sahip olduğu genlerin meydana getirdiği bütün gen havuzu olarak adlandırılmakta olup gen havuzunda genlerin bir veya daha fazla biçimi bulunur. Aynı genlerin farklı formları allel olarak adlandırılır. Allel çeşitliliği, popülasyonların genetik çeşitliliği olarak kabul edilmektedir (<http://www.tagem.gov.tr/hgk/biyocesitlilik.htm>).

Bir popülasyonda ya da popülasyonlar arasında bir genin allelleri yahut bir kromozomun homologları ile birleşen çeşitli fenotipik formların varlığı yani bir lokusta bir allelden fazlasının bulunması durumudur. Başka bir deyişle bir popülasyonda bir lokusta bulunan allellerin, en az %5'inin farklılık göstermesidir (Goldstein and Schlötter, 2000).

İnsan vücut çatısı özelliklerindeki belirgin farklılıkların da açık bir şekilde gösterdiği üzere DNA diziliminde normal bir değişkenlik söz konusu olup DNA dizilimindeki değişkenlik, diğer bir deyişle polimorfizm, yaklaşık her 500 nükleotidde bir görülür. Şüphesiz her genomda DNA kopma ve eklenmeleri ve tek baz değişiklikleri söz konusudur. Sağlıklı toplumlarda bu değişiklikler kodlanmış proteinin işlevinde herhangi bir değişikliğe yol açmayan noktalarda ya da DNA'nın kodlayıcı olmayan bölgelerinde görülür (Murray et al., 1996).

SNP'ler binlerce kuşak önce oluşan ve doğal seleksiyon veya şansla yayılan mutasyonlardır. Daha önce mevcut olan SNP'e çok yakın ikinci bir SNP oluştugunda (aralarında onbinlerce baz çiftinden de fazla mesafe olabilmektedir) bu iki varyant allel, çoğunlukla bir sonraki kuşaktaki aynı oğula aktarılmaktadır. İki allelin tesadüfi olmayan bu birlikteliği, bağlantı dengesizliği olarak tanımlanmaktadır (Cichon vd. 2009).

DNA dizisinde tek nükleotidde (-A, G, C veya T) meydana gelen değişikliklerdir. Örneğin; AAGCCTA dizisinin AAGCTTA dizisine dönüşmesi tek nükleotid polimorfizmi olarak adlandırılır. Genellikle iki allel içerirler ve kodlama

yapmayan bölgelerde bulunurlar. Tek bir baz çiftindeki değişime SNP (single nükleotid polimorfizm) yada tek nükleotid polimorfizm denir. Bir genom yeni bir hücre oluşturmak için kopyaladığında bir baz çifti eksilebilir yada artabilir. SNP ler tek baz çiftinin yerinin alınması ile oluşur İnsanda 10 milyon SNP vardır. Yeryüzünde farklı olmamız sebebi bu SNP lerdir. Bazı SNP ler görünümümüzün farklı yanı fenotipimizden sorumludur. Bu SNP ler nasıl hastalıklara sahip olacağımızı belirler (Abi-Ayad et al., 2010).

SNP'in Kullanım Alanları: Tanı ve Risk Profillenmesinde, Aday Gen Tayini ve Haritalamada, Polimorfizm Testlerinde, Epidemiyolojik Çalışma Planlamasında, Farmakogenomik ve Fizyolojik Genomikte, Çevresel Uyarılar ve Diyet Yanıtta olmak ile birlikte Adli Tıpta yaygın olarak çalışılmakta ve kullanılmaktadır.

Bilinen SNP'in Analizi: PCR, ARMS (Allele Özgü Amplifikasyon), Oligonükleotid Ligasyon Testleri, Minisekanslama, FRET (TaqMan Genotipleme) ve Çip Teknolojisi sayesinde SNP'ler analiz edilmektedir.

SNP Etkileri: Sessiz (Gen fonksiyonlarını, kalıtılan özellikleri etkilemezler. SNP'lerin çoğu bu gruba dahildir), protein fonksiyonunu değiştirir (Aminoasit dizisini değiştirirler. Regülatör dizinin fonksiyonunu değiştirirler).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran 100 çocuk hasta ve 100 sağlıklı çocuk kontrol grubu alınıp, ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizmler araştırılmıştır.

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında, DNA izolasyon kiti (PureLink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20°C'de saklanmıştır.

3.3. Çalışma Yöntemi

Bu çalışma için kullanılan DNA örnekleri, kandan spin-kolon yöntemi ile çalışan bir DNA izolasyon kiti (Invitrogen PureLink® Genomic DNA Mini Kit - Katalog No: K182002) ile kitin protokolü uygulanarak ayrıştırılmıştır. Kitin uygulanan protokolü aşağıda yer almaktadır.

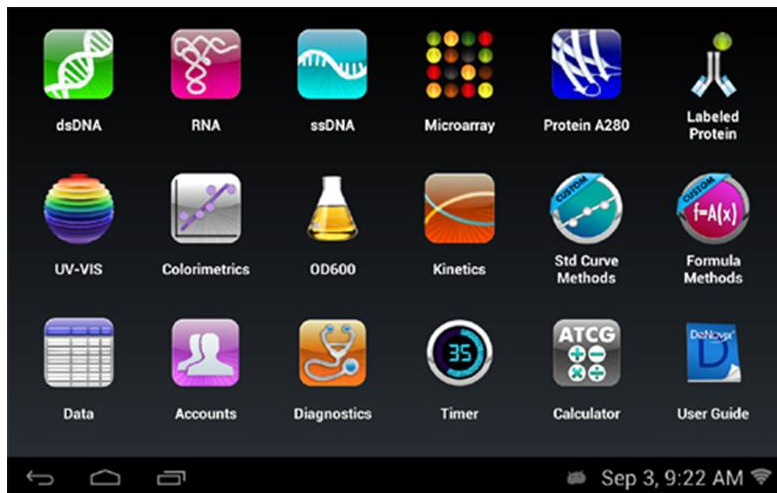
DNA Ekstraksiyonu

1. Sıcak su banyosu 55°C'ye ayarlandı.
2. ≤ 200 μ L miktarında kan, steril bir mikro santrifüj tüpüne eklendi.
3. 20 μ L Proteinase K mikro santrifüj tüpüne eklendi.
4. 20 μ L RNase A karışıma eklendi, kısa süreliğine vortekslendi ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
5. 200 μ L PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer karışıma eklendi ve homojen bir karışım elde edilene kadar vortekslendi.

6. Protein yıkımına sebep olmak için karışım 55°C 'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. 200 µL 96–100% ethanol karışıma eklendi. Homojen bir karışım elde etmek için 5 saniye kadar karışım vortekslendi.
8. 500 µL Wash Buffer 1 (ethanol eklenmiş) kolona eklendi.
9. Kolon oda sıcaklığında 10,000 x g 'de 1 dakika santrifüj edildi.
10. Collection tüp atıldı ve spin kolon temiz bir PureLink® collection tüpüne yerleştirildi.
11. 500 µL Wash Buffer 2 karışıma kolona eklendi.
12. Kolon maksimum hızda 3 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi ve collection tüp atıldı.
13. Spin kolon 1,5 mL'lik steril mikro santrifüj tüpüne yerleştirildi.
14. 50 µL PureLink® Genomic Elution Buffer kolona eklendi.
15. Spin kolon 1 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Sonrasında maksimum hızda oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj edildi. Mikro santrifüj tüpünde izole edilmiş genomik DNA elde edildi.

Kalite ve Konsantrasyon Testi

Elde edilen hasta DNA'larının saflık ve miktar tayinleri Denovix Marka DS-11+ Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre ile yapılmıştır.



Şekil 3.1. Denovix DS-11+ Model'in Entegre Ekran Görüntüsü

Elde edilen DNA'ların saflık derecesinin uygunluğu ve konsantrasyonların ölçülerek yeterliliği olduğu kayıt altına alındı.

Taqman Prob Sentezi

Hedef gen bölgelerine ait SNP 'leri tespit etmek amacıyla gerekli olan DNA örnekleri ile yapmış olduğumuz Q-PCR deneylerinde kullandığımız Problar, Primer Setleri veya FAM ve TET filtreleri (Eksitasyon: 490nm/520 nm, Emitasyon: 520nm/550 nm) ile algılanabilmesi için AccuPower Dual Star qPCR PreMix (K-6100) kiti kullanılmıştır.

Taqman problemleri, kullanmış olduğumuz Q-PCR cihazının özelliklerine uygun olarak dizayn edilmiştir. Primer setlerinin, % 20-80 oranında Guanin (G) – Sitozin (C) içermesine, özellikle G ile benzer çalışan nükleotitlerden ve probun 5' ucuna G bazı gelmemesine, seçilen dizide G'den çok C bazı olmasına, *melting temperature* (T_m) sıcaklığının 65-90 °C arasında olmasına dikkat edilmiştir. Buna göre Q-PCR deneylerimizde *DualStar qPCR PreMix* ve primer setleri kullanılmıştır. Primerin gen bölgelerini artırıp azaltması DUAL STAR Boyasının serbest halde DNA üzerine bağlanmasıyla oluşan sinyalin, DUAL STAR/FAM-TET filtresi kullanılarak floresan miktarının ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Uygun PCR koşullarında primerin hedef bölge üzerine bağlanması ve uzamasının ardından yeni zincir oluşmaya başlar. DNA zincir sentezi uzadıkça ve her bir döngüde ürün miktarı arttıkça floresan ışımada ona bağlı olarak artmaya devam eder. Kullanılan primer dizileri uygun ve uyumlu olduğu sürece ilgili gen bölgesi çoğalır, tek bir baz değişikliği bile gen bölgesinin tamamının çoğalmasını engelleyeceği ve sonraki dizinin bölgeyi çoğaltmasına izin vermeyeceği için aynı diziye sahip olmayan gen bölgelerinde farklı amplifikasyon eğrileri elde edilecektir.

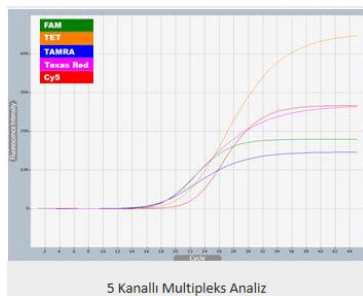
Aşağıda oluşturulan Çizelge genlerin DNA bankasında teahmin edilmiş olup Çizelge olarak hazırlanmıştır.

Çizelge 3.1. Hedef SNP Listesi

1	SNP rs2254137 GeneCREB1 LocationChr.2:	Context Sequence [FAM/TET] AAGTCTGATCAAGAAGTCTCAAGCA[A/C]AGGCTGAGTAGTAATATTTAAGACA Phenotype MIM: 123810 Polymorphism A/C, Transversion Substitution
2	SNP IDrs7569963 Gene- LocationChr.2: 208473184	Context Sequence [FAM/TET] CTGTGCTTCTAATTTGTAGGGCAAG[A/G]GAAAAAAGCTGCCTTCAAATTTTTC Phenotype MIM: 123810 MIM: 615257 Polymorphism A/G, Transition Substitution Allele Nomenclature
3	SNP IDrs4675690 Gene- LocationChr.2: 208507807	Context Sequence [FAM/TET] TAGATGCTGAAACACAAAAAAGAA[C/T]GAAACAGAACAGATCAGACAAAAAA Phenotype Polymorphism C/T, Transition Substitution Allele Nomenclature
4	SNP IDrs6740584 GeneCREB1 LocationChr.2: 208429351	Context Sequence [FAM/TET] TATAGGTTTAGGAAACATCGAATAT[C/T]ACCATTGTTTTGATTGGTTCTAGTT Phenotype MIM: 123810 Polymorphism C/T, Transition Substitution
5	SNP IDrs2551645 GeneCREB1 LocationChr.2: 208450788	Context Sequence [FAM/TET] TCCAAAAAGGCCTTTCTAAGACACA[C/T]TATTTTCAAACCTCAAAGTCAAAAA Phenotype MIM: 123810 Polymorphism C/T, Transition Substitution Allele Nomenclature
6	SNP IDrs2551640 GeneCREB1 LocationChr.2:	Context Sequence [FAM/TET] CCATCACTTGACTCTTATGGGTTCA[A/G]CATAGGAGTCAGCATGCAGCAAATT Phenotype MIM: 123810 Polymorphism A/G, Transition Substitution Allele Nomenclature

7	SNP IDrs10932201 GeneCREB1 LocationChr.2:	Context Sequence [FAM/TET] ACCTAGTGATCCCCGGGTAAACACAG[A/G]TTCTATTCTCGGAAACTAGATTAGC Phenotype MIM: 123810 Polymorphism A/G, Transition Substitution Allele Nomenclature
8	SNP IDrs2709376 Gene- LocationChr.2: 208390388	Context Sequence [FAM/TET] TACTCTATCAAGTTACATCCATGTG[C/T]GCTCCTCTTTCATCTCCCTGATATT Phenotype MIM: 123810 Polymorphism C/T, Transition Substitution Allele Nomenclature
9	SNP IDrs7594560 Gene- LocationChr.2: 208505879	Context Sequence [FAM/TET] ACTACTAATTCTGAGGCAGTGGAGA[C/T]TGAGGAGAATAAGAAAGATGGCCAG Phenotype Polymorphism C/T, Transition Substitution Allele Nomenclature
10	SNP IDrs2709377 Gene- LocationChr.2: 208393907	Context Sequence [FAM/TET] TCTGGAGAAAGGCGGGGAGGTAGGA[A/T]GGGGCATATTTCCAGGGGTCCGGGC Phenotype MIM: 123810 Polymorphism A/T, Transversion Substitution Allele Nomenclature
11	SNP IDrs770189 GeneMEF2C LocationChr.5: 88088439	Context Sequence [FAM/TET] TCTGTGATGATCAATGCATTCTGTT[C/G]TATATCTTCCCTGTTTAATTCAGTA Phenotype MIM: 600662 Polymorphism C/G, Transversion Substitution Allele Nomenclature
12	SNP IDrs4521516 GeneMEF2C Chr.5:8809995 1 on NCBI Build 37	Context Sequence [FAM/TET] TCAGAATAATGAGTTACAAAGAAGA[C/G]ACATAAATCGAAAACTGAAAGTGT Phenotype MIM: 600662 Polymorphism C/G, Transversion Substitution Allele Nomenclature

1	SNP	Context Sequence [FAM/TET]
3	IDrs11951031	CTTGAAATTAAGCGTGGGTCTATT[C/T]TGGAACAGTGAAATGTCTGGACTGG
	GeneMEF2C	Phenotype
	LocationChr.5:	MIM: 600662
		Polymorphism
		C/T, Transition Substitution
		Allele Nomenclature
1	SNP	Context Sequence [FAM/TET]
4	IDrs12521522	TTTTTTTCACTAGGTCTGAAAGAGA[A/T]TCCAGATACTTCTTGATTAACAAGT
	GeneMEF2C	Phenotype
	LocationChr.5:	MIM: 600662
		Polymorphism
		A/T, Transversion Substitution
		Allele Nomenclature
1	SNP	Context Sequence [FAM/TET]
5	IDrs17560407	AATTCACTAGGTGCAGCATTAACCC[A/G]AGAAGAATATACAGCATGTGGAATG
	GeneMEF2C	Phenotype
	LocationChr.5:	MIM: 600662
	88183651	Polymorphism
		A/G, Transition Substitution
		Allele Nomenclature
1	SNP	Context Sequence [FAM/TET]
6	IDrs17421627	CTGAAGATTGATGTGAAGATGGTA[G/T]GACAGGCTTGGCTTCTCCCGATGCA
	GeneLINC004	Phenotype
	61	Polymorphism
	LocationChr.5:	G/T, Transversion Substitution
	87847586	Allele Nomenclature



	Excitation	Emission	Fluorescence Dye
1	490 nm	520 nm	FAM, SYBR Green I
2	520 nm	550 nm	JOE, TET
3	550 nm	580 nm	TAMRA, CY3
4	580 nm	610 nm	Texas Red, ROX, Red 610
5	630 nm	680 nm	CY5, Red 670



Master Miksler Ve Q-PCR Koşulları

Kullanmış olduğumuz *DualStar qPCR PreMix* protokolu, 20 µl'lik reaksiyon hacmi hazırlamak için 5-100 ng arasında DNA eklenmesini önermektedir. Nanodrop ile kontrol edilen DNA miktarlarının uygun olduğu kontrol edilmiştir. Çalışmalarımızda BIONEER Marka AccuPower DualStar qPCR PreMix (Kat No: K-6100) kullanılmıştır. Bu miksler, PCR koşulları için gerekli tüm materyali bünyesinde bulundurmaktadır. Kullanıcı ise sadece primer/prob ve örnek DNA'sını ekleyerek kullanmaktadır. 8'li strip tüpler içerisinde hazır olarak gelen bu kitler liyofilize halde derin dondurucularda saklandığı için ömürleri 1-2 yıldır. SNP çalışmasından sonra yapılan polimorfizm testi deneylerinde, primerlerin ve örnek DNA (veya Negatif Kontrol için PCR Grade suyun) hazır reaksiyon tüplerine eklenip, PCR saf su ile son örnek hacmi 20 µl'ye tamamlanarak çalışılmıştır. Tüpler Q-PCR cihazına yüklenmeden önce, homojenliğin sağlanması için hem vortex hem de spin işlemini programlı şekilde otomatik olarak yapan BIONEER Marka ExiSpin Model Vortex-Mikser kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. DualStar PreMiks ile Hazırlanan Reaksiyon Hacmi Bileşenleri

Real-Time PCR Protokolü

- Gerekli Karışımlar -

No.	Gerekli Malzemeler
1	BIONEER Marka DUALSTAR Q-PCR PreMix (Kat No : K-6100, 8'li Strip Tüpler 96x0,2ml ve Sealing)
2	BIONEER Marka FORWARD ve REVERSE PRIMER SETLERİ
3	ÖRNEK DNA
4	BIONEER Marka PROB-1 VE 2
5	PCR Grade SU

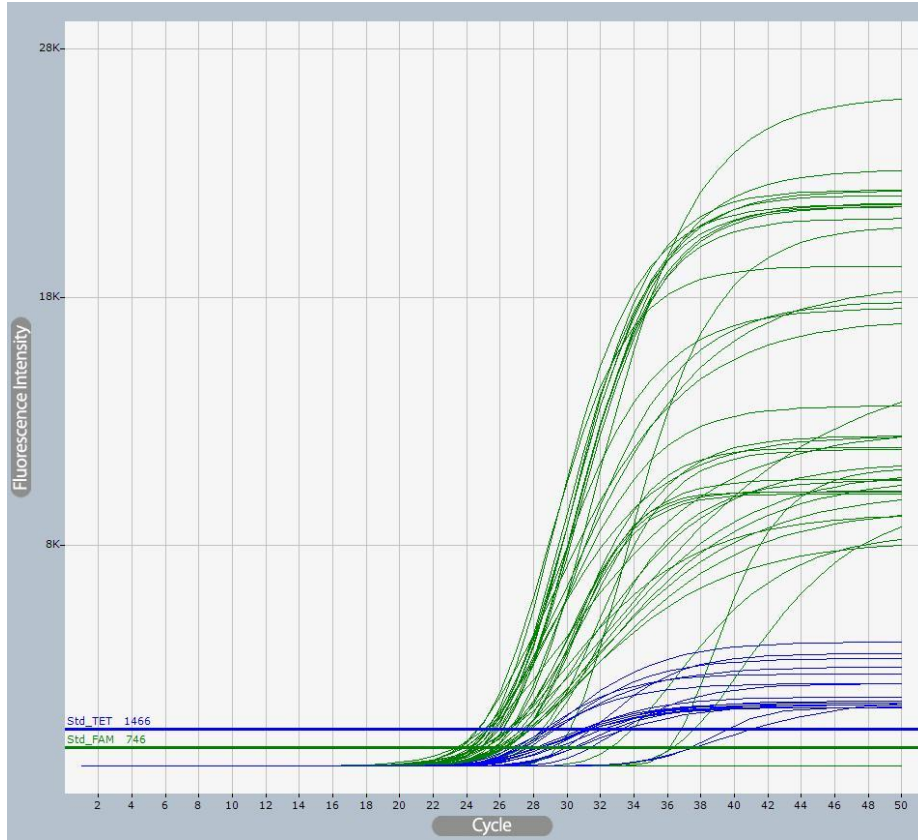
- Reaksiyon Karışım Miktarları -

Q-PCR Reaksiyon Karışımı		Reaksiyon Hacmi / 1 Rxn
ÖRNEK	Template Kontrol	5 µl
	Örnek cDNA'sı	5 µl
Forward Primer		2 µl
Reverse Primer		2 µl
Prob-1		2 µl
Prob-2		2 µl
PCR Grade SU		7 µl
Toplam		20 µl

- Sıcaklık Protokolü -

Basamak	Sıcaklık	Çalışma Zamanı
Line 1 : Pre-Denaturation	95 °C	5 Dakika
Line 2 : Denaturasyon	95 °C	20 Saniye
Line 3 : Annealing & Extension	55 °C	30 Saniye
Scan	FAM -TET: HEDEF	
Goto	Line 2, 45 Döngü	

Hazırlanan miksler, optik şeffaf filme kaplı 0,2ml'lik PCR tüpleri içerisinde (BIONEER Marka ExiSpin Model Vortex-Mixer cihazı ile homojenliği sağlandıktan sonra) BIONEER Marka ExiCycler96 Model Q-PCR cihazına yerleştirilmiştir. Deneylerin amplifikasyon koşulları, (DualStar PreMix için gerekli sıcaklık, süre ve döngü sayıları) girilmiş ve sonuçlar alınmıştır.



Şekil 3.4. Örnek Amplifikasyon Eğrileri

DualStar kitinin içerisinde PCR reaksiyonu için gerekli olan tüm reaktif ve enzimler kullanıma hazır halde bulunur. Tüplerin içerisine sadece işaretli Taqman Probları, Primerler ve örnek DNA'sı eklenerek kullanılır. Başlangıçtaki döngülerde zayıf olan floresan sinyal; oluşan amplikasyonlara bağlı olarak belirli sayıda çoğaltım sonrasında ilerleyen döngülerde hızla artmaya başlar. Bu artış miktarı Q-PCR cihazının 2D-CCD kamerasının algılayabildiği miktara ulaştığında Ct (Eşik Değeri) değeri elde edilerek sonuç alınmıştır.

Örnek Mikslerinin Hazırlanması

qPCR mikslerini hazırlamak için Arise Marka EzMate401 Model Tam Otomatik Pipetleme Robotu kullanılmıştır.

- Sistem güç kaynağına takıldı, ana güç kaynağını AÇ konumuna getirildi.
- Bilgisayar açıldı ve USB 2.0 bağlantısı yapıldı.
- Cihazın açıldı, Self Test (Kendi kendini kontrol sistemini) otomatik olarak yapıldı

ve cihaz kullanıma hazır hale getirildi.

- Ekstraksiyonu yapılan örnekler, Master mix, primerler ve PCR suyu protokolde belirtilen oranlarda kullanılarak tüpler qPCR çalışmasına hazır hale getirildi.



1) Çalışma Çizelgesi 2) Protokol Listesi 3) Çalıştırma 4) Özellikler

Hazırlanan qPCR tüpleri sealing ile kapatılıp Vortex-Spin yapıldıktan sonra qPCR cihazına yüklenmiştir.

Real Time PCR Cihazı ve Teknik Özellikleri

96x0,2ml'lik Gradient Peltier Blok, 2D-CCD Kamera, 5 Adet Eksitasyon/Emitasyon Filtresi:

- FAMTM/SYBR Green I (490nm/520nm)
- JOETM/TET (520nm/550nm)
- ROXTM/Texas Red (580nm/610nm)
- TAMRA/Cy3 (550nm/580nm)
- Cy5TM/Red670 (640nm/670nm)

Sağlık Bakanlığından Onaylıdır.

Q-PCR Cihazının Programlanması

Bioneer Marka ExiCyclerTM-96 Model QPCR Cihazı, arka kısmında bulunan ana güç düğmesi ile açılmıştır.

Ön kısımdaki LED uyarı ve KAPI (DOOR) tuşuna 3 saniye basılı tutulmuş ve cihazın self test işlemini bitmesi beklenmiştir.

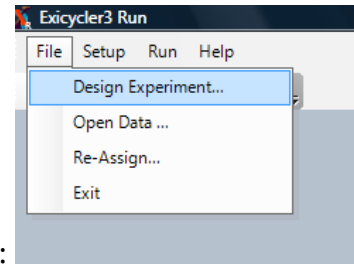
Ön bölümdeki LED ışık KIRMIZI'dan YEŞİL'e dönmüş ve cihaz hazır konuma geçmiştir:

DOOR Tuşu: 3 saniye basılı tutulduğunda robotik kapı açılır, tekrar 3 saniye basılı tutulduğunda blok kapanır. Bloka bakıldığında A1 kuyucuğu en sol en üstteki kuyucuktur. Tüpler yazılımda nereye tanımlanmış ise örnek tüpleri de aynı kuyucuklara yüklenmelidir.

Programın Hazırlanması

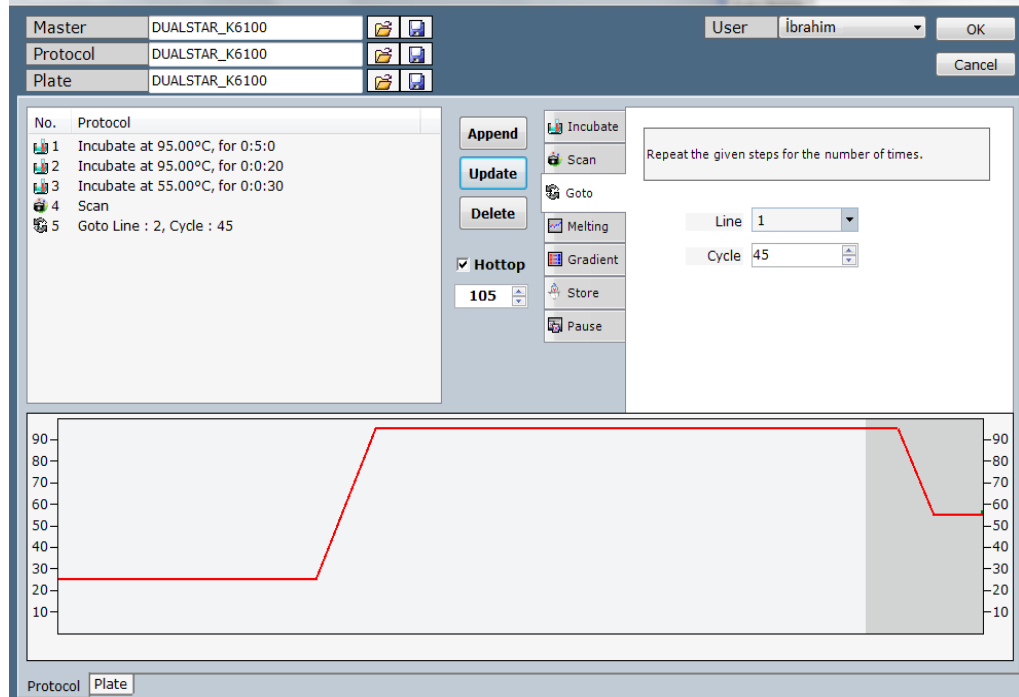
Çalıştırma yazılımı  .Run Exicycler3
Kısayol
1,86 KB

kısa yolu ile açılmıştır:

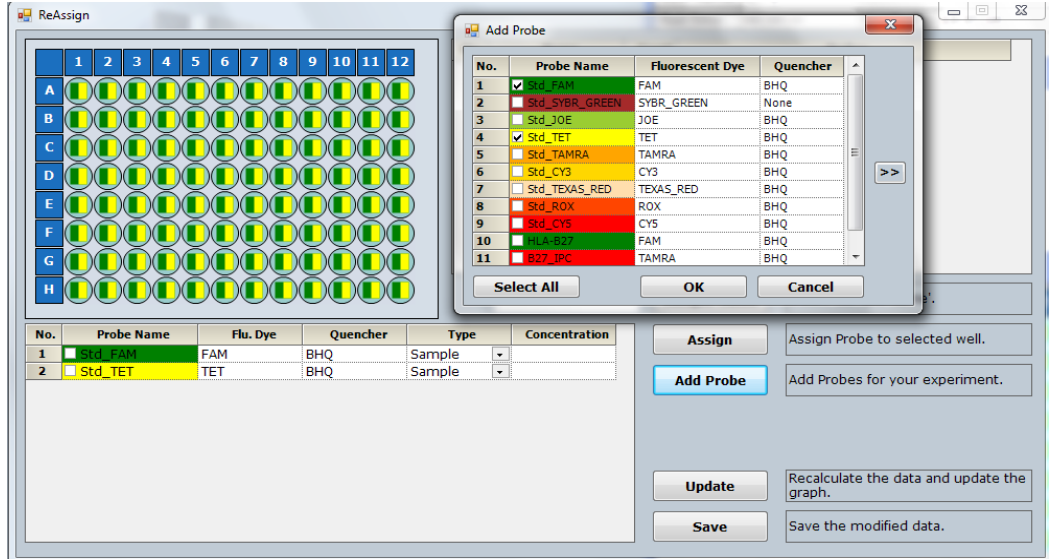


File menüsünden 'Design Experiment' seçilmiştir:

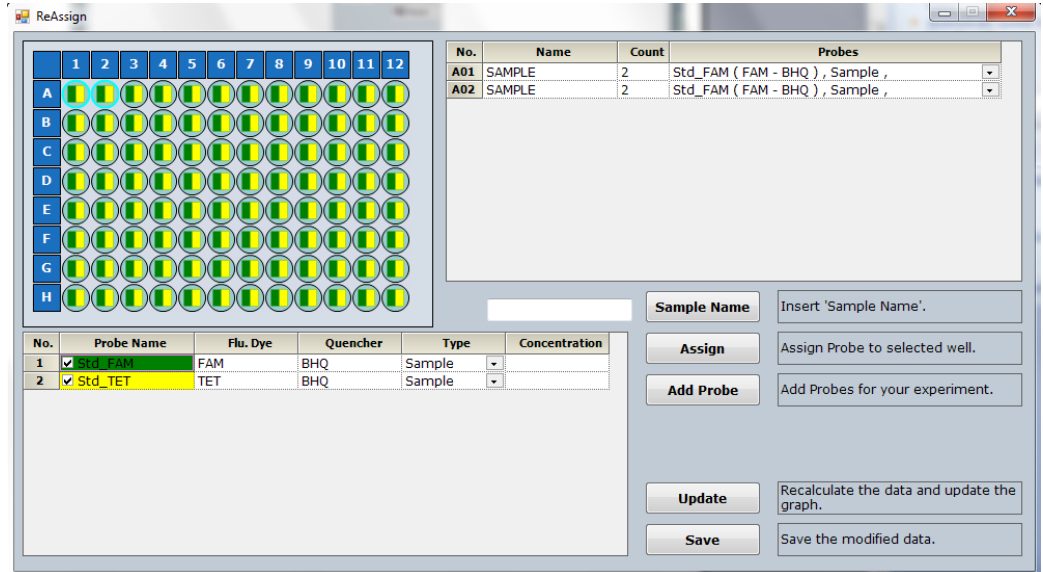
Sıcaklık, zaman ve döngü bilgileri girilmiştir:



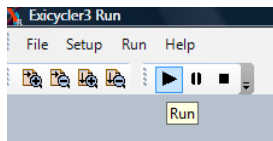
Filtre seçilmiştir ve örnek tüplerine uygulanmıştır (FAM-TET) :



Kullandığımız floresan boyaya uygun filtre seçilmiştir ve örnek gözlerine uygulanmıştır.



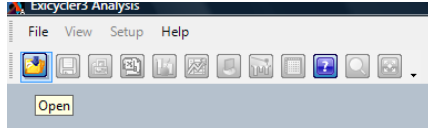
OK, tuşuna basılarak profil kayıt edilmiş, RUN tuşuna basarak çalışma başlatılmıştır:



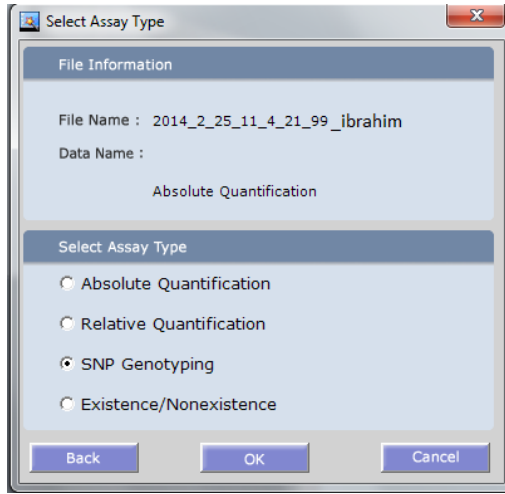
Amplifikasyon Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Analiz yazılımı kısa yolu ile açılmıştır.

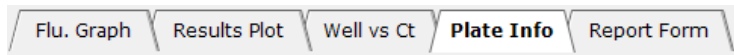
‘File’ menüsünün hemen altındaki ‘OPEN’ tuşuna basılarak tamamlanan çalışma sonucu seçilmiştir;



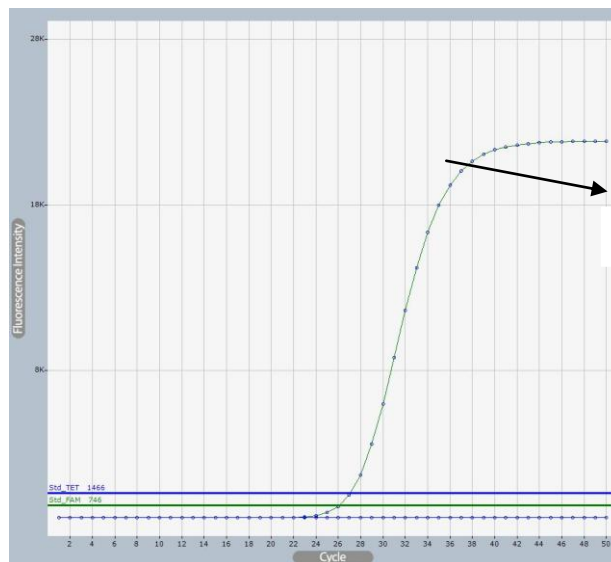
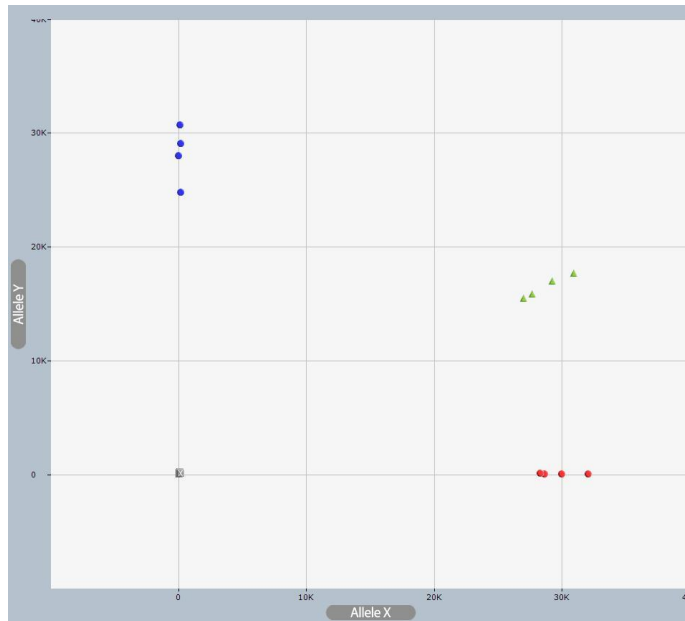
Çalışma sonuçlarının analizi için uygun modül seçilmiştir;

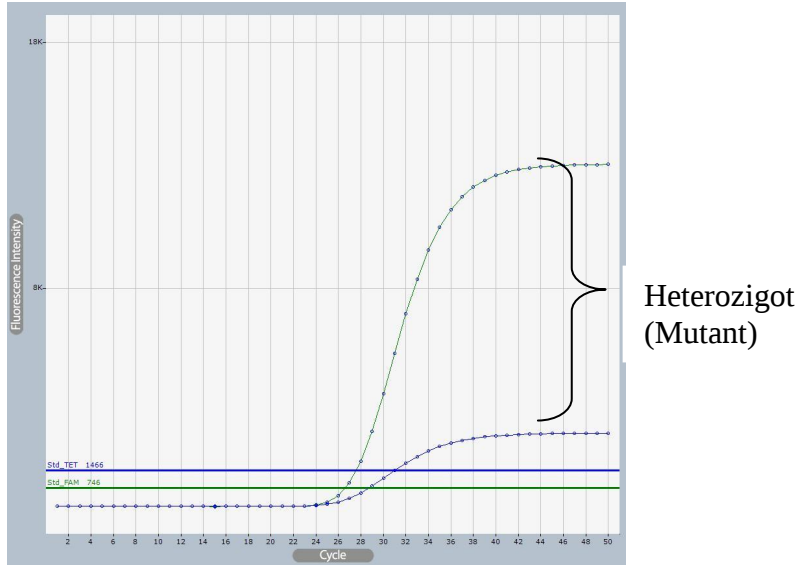


Plaka bilgi menüsünden Problar için SNP analiz protokolü oluşturulmuştur;



Her bir örnek için Allele X ve Allele Y kontrolü yapılmış, örnekler için tanımlanan SNP Protokolü ile ‘Hasta’ ve ‘Kontrol’lerin amplifikasyon değerlerine göre gruptandırması tamamlanmıştır;





Örnek [A/C] varyasyonu için elde ettiğimiz sonuçlara göre;

AA : Homozigot Wild Type (Tek Amplifikasyon, *Homozigot X'ler*)

CC : Homozigot Mutant (Tek Amplifikasyon *Homozigot Y'ler*)

AC : Heterozigot Mutant (İki amplifikasyon; Both)

A-C değişimi

rs22541 37 P1	AAGTCTGATCAAGAAGTCTCAAGCA[A]AGGCTGAGTAGTAATATT TAAGACA
rs22541 37 P2	AAGTCTGATCAAGAAGTCTCAAGCA[C]AGGCTGAGTAGTAATATT TAAGACA

Allelic X	AA
Allelic Y	CC
Both	AC

Örnek [G/T] varyasyonu için elde ettiğimiz sonuçlara göre;

GG : Homozigot Wild Type (Tek Amplifikasyon, *Homozigot X'ler*)

TT : Homozigot Mutant (Tek Amplifikasyon *Homozigot Y'ler*)

GT : Heterozigot Mutant (İki amplifikasyon; Both)

G-T değişimi

rs174216 27 P1	CTGAAGATTTGATGTGAAGATGGTA[G]GACAGGCTTGGCTTCTCC CGATGCA
rs174216 27 P2	CTGAAGATTTGATGTGAAGATGGTA[T]GACAGGCTTGGCTTCTCC CGATGCA

Allelic X	GG
Allelic Y	TT
Both	GT

Bu çalışmada, 100 sağlıklı kontrol grubu ve 100 Don Sendromlu hastalarda SNP taraması (Tek Nokta Mutasyonu) uygun primer setleri ve problemler ile hedef bölgeler çoğaltılarak incelenmiştir. Numune olarak hastalardan alınan ‘kan örnekleri’, izolasyonu yapılan örneklerle ait DNA’ların saflık ve miktarını ölçmek için ‘Mikro Hacimli Spektrofotometre’ kullanılmıştır, QPCR Amlifikasyonu için kullanıma hazır master mikslere ve analiz için Real Time PCR Cihazı kullanılarak çalışma her aşamasında uygun donanımlarla kontrol edilmiştir. Kullanılan Taqman problemleri, ilgili gen bölgesi için wild-tip sekans grubu ve Gen mutasyon grubu kullanılarak, genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerin ‘*allel’leri*’ belirlenmiştir. Gen çiftlerini benzer alleller şeklinde taşıyan bireylerde *homozigot genotip*, gen çiftlerini farklı alleller şeklinde taşıyan bireylerde ise *heterozigot genotip* bulunur. Buna göre, rneğin AA ve aa genotipi sırayla, homozigot baskın ve homozigot ekinik; Aa genotipi ise heterozigottur. Herhangi bir özelliği oluşturan bir çift allelin bir yesi söz konusu olduğu zaman, yalnızca homozigot genotipte fenotipik olarak kendini gösterilebilen allellere "*ekinik (resesif) allel*" denir. Diğer yandan heterozigot genotipte kendini gösteren allellere de "*baskın (dominant) allel*" adı verilir. Baskın ve çekinik allelleri göstermek için genellikle büyük ve kk harfler kullanılır. İki benzer alleli taşıyanlar (AA veya gg), "*homozigot*"; farklı alleli taşıyanlar, (Aa) "*heterozigot*" olarak isimlendirilir. Real Time PCR cihazında DualStar kit ile Taqman işaretli Problemler

kullanılarak yapılan farklı iki set halinde kullanılan ve hedef bölgeyi çoğaltma miktarına göre sinyal veren hasta ve kontrollerin amplifikasyon sonuçları ile allel'ler gruplanmıştır. 'Homozigot' (Her iki allelden sadece birinde amplifikasyon içerenler) veya 'Heterozigot' (Her iki allelde de amplifikasyon içerenler). Kontrol ve hasta grupları arasındaki SNP'ler analiz edilmiştir.

Bu çalışmanın etik kurulu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analiz işlemleri SPSS 22.0 paket istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Numerik verilerin analizinde gruplar arası farklılığın anlamlılık analizleri için one-way-ANOVA ve bağımsız T testleri kullanıldı. Kategorik verilerin kendi arasında analizinde ise "ki-kare testi" kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik veriler % oran olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalar sırasında bulunan p değerlerinde <0,05 değeri anlamlı olarak rapor edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda Çizelge ve grafikler halinde verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	58	58.0
Erkek	42	42.0
Toplam	100	100.0

Çalışma kapsamına alınan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastalardan 58'i (%58) kadın, 42'si (%42) ise erkektir.

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda çeşitli değişkenlere ilişkin ortalamalar

	Grup	n	Ort.±SS
Yaş	Hasta	100	3.19±3.79
	Kontrol	100	6.43±5.27
Kilo	Hasta	100	15.58±11.52
	Kontrol	100	27.07±18.04
Boy	Hasta	100	69.09±25.77
	Kontrol	100	107.36±28.77
Anne yaş	Hasta	86	36.86±6.67
	Kontrol	0 ^a	

Yapmış olduğumuz çalışmaya 100'ü hasta ve 100'ü sağlıklı (kontrol) olmak üzere toplam 200 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 3.19±3.79, kontrol grubunun yaş ortalaması 6.43±5.27; hastaların kilo ortalaması 15.58±11.52, kontrol grubunun kilo ortalaması 27.07±18.04; hastaların boy ortalaması 69.09±25.77, kontrol grubunun boy ortalaması 107.36±28.77 şeklindedir. Hastaların anne yaş ortalaması 36.86±6.67 olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.3. Ventriküler septal defekt (VSD) varlığına göre hastaların dağılımı

VSD	N	%
Var	18	18.0
Yok	82	82.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 18'inde (%18) VSD mevcut iken 82'sinde ise yoktu (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.4. Atriyel septal defekt (ASD) varlığına göre hastaların dağılımı

ASD	N	%
Var	18	18.0
Yok	82	82.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 18'inde (%18) ASD mevcut iken 82'sinde ise yoktu (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.5. Paten ductus arteriozus (PDA) varlığına göre hastaların dağılımı

PDA	N	%
Var	11	11.0
Yok	89	89.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11'inde (%11) PDA söz konusu iken 89'unda ise (%89) PDA yoktu (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.6. Atriyoventriküler septal defekt (AVSD) varlığına göre hastaların dağılımı

AVSD	N	%
Var	7	7.0
Yok	93	93.0
Toplam	100	100.0

Hastaların AVSD varlığına göre dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastalardan 7'sinde (%7) AVSD mevcut iken 93'ünde ise (%93) AVSD yoktu.

Çizelge 4.7. Fallot tetralojisi (TOF) varlığına göre hastaların dağılımı

TOF	N	%
Var	0	0.0
Yok	100	100.0
Toplam	100	100.0

TOF olup olmamasına göre hastalar incelenmiş ve yukarıdaki Çizelgede görülen bulgular elde edilmiştir. Çizelge incelendiğinde üzerinde çalışılan hastaların hiç birinde TOF olmadığı görülmektedir.

Çizelge 4.8. Pulmoner stenöz (PS) varlığına göre hastaların dağılımı

PS	N	%
Var	0	0.0
Yok	100	100.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların PS varlığına göre dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların hiçbirinde PS mevcut değildir.

Çizelge 4.9. Aort Stenöz (AS)varlığına göre hastaların dağılımı

AS	N	%
Var	0	0.0
Yok	100	100.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların AS varlığına göre dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların hiçbirinde AS bulunmamaktadır.

Çizelge 4.10. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre hastaların dağılımı

Normal Eko	N	%
Var	27	27.0
Yok	73	73.0
Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların normal ekoya sahip olup olmama durumu yukarıda görülmektedir. Buna göre hastaların 27'sinde söz konusu iken geri kalan 73 hastada ise yoktu (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.11. rs225137 alleline göre hastaların dağılımı

rs2254137	N	%
Wild (AA)	74	74.0
Heterozigot (AC)	14	14.0
Mutant (CC)	12	12.0
Toplam	100	100.0

rs2254137 alleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 74'ü (%74) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 14'ü (%14) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 12'si de (%12) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.12. rs7569963 alleleline göre hastaların dağılımı

rs7569963	N	%
Wild (AA)	59	59.0
Heterozigot (AG)	25	25.0
Mutant (GG)	16	16.0
Toplam	100	100.0

rs7569963 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 59'u (%59) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 25'i (%25) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 16'sı da (%16) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.13. rs4675690 alleleline göre hastaların dağılımı

rs4675690	N	%
Wild (CC)	41	41.0
Heterozigot (CT)	23	23.0
Mutant (TT)	36	36.0
Toplam	100	100.0

rs4675690 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 41'i (%41) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 23'ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 36'sı da (%36) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.14. rs46740584 alleleline göre hastaların dağılımı

rs46740584	N	%
Wild (CC)	77	77.0
Heterozigot (CT)	12	12.0
Mutant (TT)	11	11.0
Toplam	100	100.0

rs46740584 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 77'si (%77) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 12'si (%12) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 11'i de (%11) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.15. rs2551645 alleleline göre hastaların dağılımı

rs2551645	N	%
Wild (CC)	40	40.0
Heterozigot (CT)	40	40.0
Mutant (TT)	20	20.0
Toplam	100	100.0

rs2551645 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 40'ı (%40) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 40'ı (%40) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 20'si de (%20) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.16. rs2551640 alleleline göre hastaların dağılımı

rs2551640	N	%
Wild (AA)	47	47.0
Heterozigot (AG)	47	47.0
Mutant (GG)	6	6.0
Toplam	100	100.0

rs2551640 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 47'si (%47) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 47'si (%47) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sı da (%6) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.17. rs10932201 alleleline göre hastaların dağılımı

rs10932201	N	%
Wild (AA)	54	54.0
Heterozigot (AG)	17	17.0
Mutant (GG)	29	29.0
Toplam	100	100.0

rs10932201 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 29'u da (%29) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.18. rs2709376 alleleline göre hastaların dağılımı

rs2709376	N	%
Wild (CC)	54	54.0
Heterozigot (CT)	12	12.0
Mutant (TT)	34	34.0
Toplam	100	100.0

rs2709376 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 12'si (%12) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 34'ü da (%34) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.19. rs7594560 alleleline göre hastaların dağılımı

rs7594560	N	%
Wild (CC)	71	71.0
Heterozigot (CT)	23	23.0
Mutant (TT)	6	6.0
Toplam	100	100.0

rs7594560 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 71'i (%71) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 23'ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sı da (%6) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.20. rs2709377 alleleline göre hastaların dağılımı

rs2709377	N	%
Wild (AA)	54	54.0
Heterozigot (AT)	28	28.0
Mutant (TT)	18	18.0
Toplam	100	100.0

rs2709377 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 28'i (%28) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 18'i de (%18) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.21. rs770189 alleleline göre hastaların dağılımı

rs770189	N	%
Wild (CC)	77	77.0
Heterozigot (CG)	20	20.0
Mutant (GG)	3	3.0
Toplam	100	100.0

rs770189 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 77'si (%77) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 20'si (%20) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ü de (%3) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.22. rs4521516 alleleline göre hastaların dağılımı

rs4521516	N	%
Wild (CC)	71	71.0
Heterozigot (CG)	20	20.0
Mutant (GG)	9	9.0
Toplam	100	100.0

rs4521516 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 71'i (%71) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 20'si (%20) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 9'u da (%9) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.23. rs11951031 alleleline göre hastaların dağılımı

rs11951031	N	%
Wild (CC)	68	68.0
Heterozigot (CT)	17	17.0
Mutant (TT)	15	15.0
Toplam	100	100.0

rs11951031 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 68'i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15'i de (%15) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.24. rs12521522 alleleline göre hastaların dağılımı

rs12521522	N	%
Wild (AA)	38	38.0
Heterozigot (AT)	44	44.0
Mutant (TT)	18	18.0
Toplam	100	100.0

rs12521522 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 38'i (%38) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 44'ü (%44) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 18'i de (%18) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.25. rs17560407 alleleline göre hastaların dağılımı

rs17560407	N	%
Wild (AA)	68	68.0
Heterozigot (AG9	26	26.0
Mutant (GG)	6	6.0
Toplam	100	100.0

rs17560407 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 68'i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 26'sı (%26) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sı da (%6) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

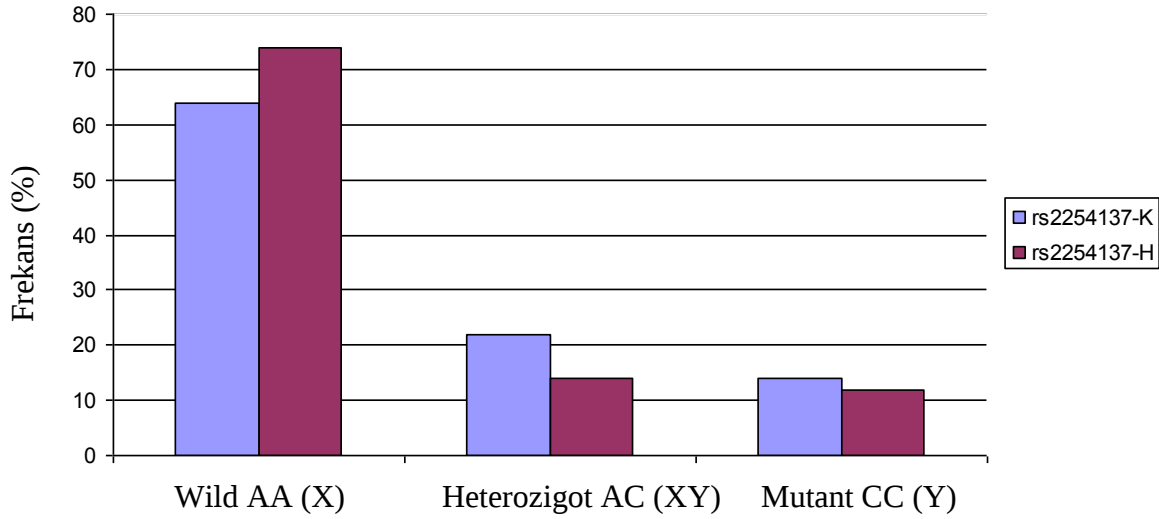
Çizelge 4.26. rs17421627 alleleline göre hastaların dağılımı

rs17421627	N	%
Wild (GG)	68	68.0
Heterozigot (GT)	17	17.0
Mutant (TT)	15	15.0
Toplam	100	100.0

rs17421627 alleleline göre hastaların dağılımı yukarıdaki Çizelgede görülmektedir. Buna göre hastaların 68'i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15'i de (%15) homozigot mutanttır (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler).

Çizelge 4.27. rs2254137 alleleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs2254137			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	74	14	12	100	2.656	0.265
	%	74.0	14.0	12.0	100.0		
Kontrol	n	64	22	14	100		
	%	64.0	22.0	14.0	100.0		
Toplam	n	138	36	26	200		
	%	69.0	18.0	13.0	100.0		

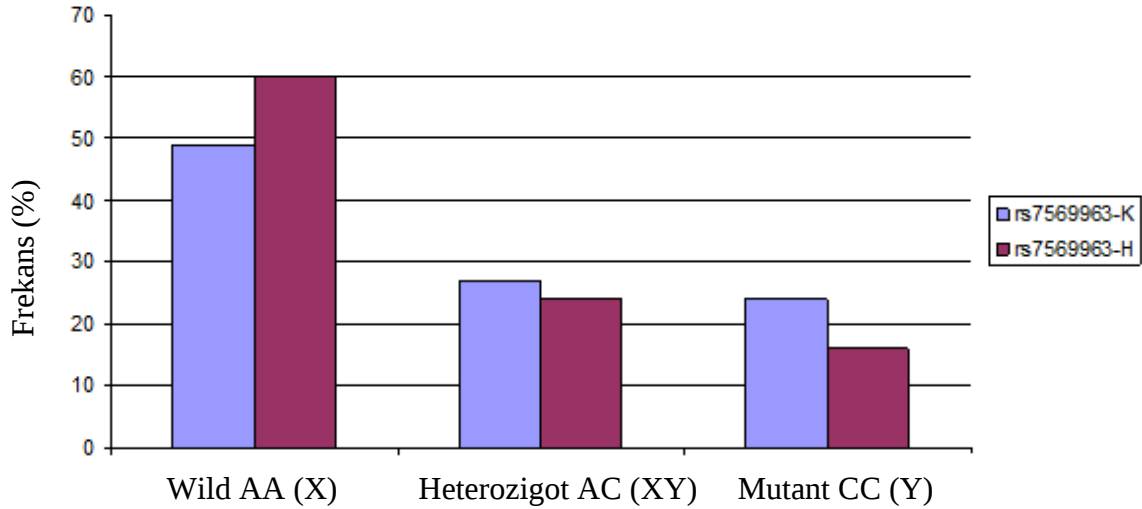


Şekil 4.1. Hasta ve kontrollere göre rs2254137 allelinin durumu

Çizelge 4.27 ve Şekil 4.1’de rs2254137 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 74’ü (%74) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 14’ü (%14) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 12’si de (%12) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 64’ü (%64) homozigot wild tipinde, 22’si (%22) Heterozigot mutant ve 14’ü de (%14) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.28. rs7569963 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs7569963			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	59	25	16	100	2.603	0.272
	%	59.0	25.0	16.0	100.0		
Kontrol	n	49	27	4	100		
	%	49.0	27.0	4.0	100.0		
Toplam	n	108	52	40	200		
	%	54.0	26.0	20.0	100.0		

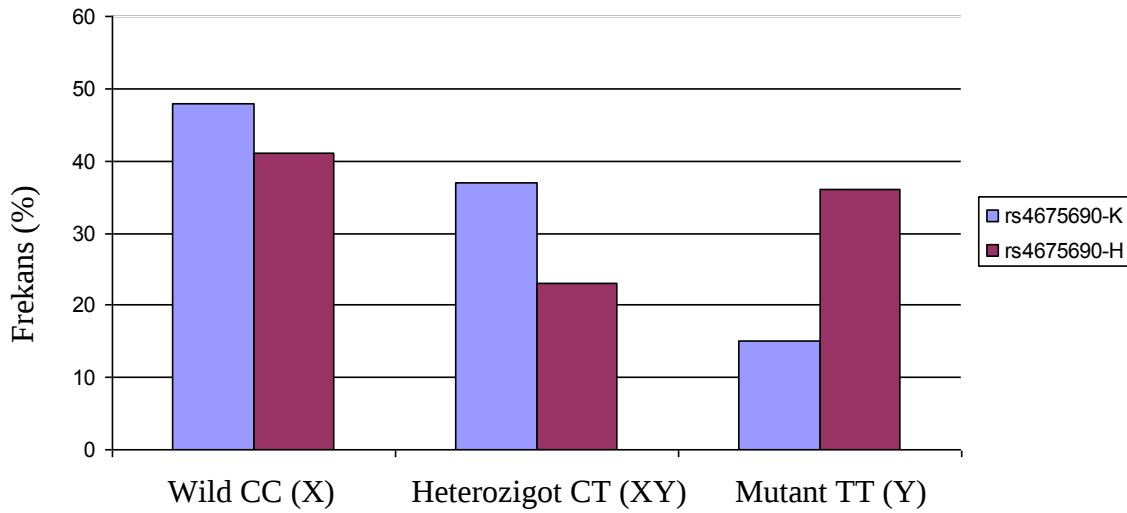


Şekil 4.2. Hasta ve kontrollere göre rs7569963 allelinin durumu

Çizelge 4.28 ve Şekil 4.2’de rs7569963 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 59’u (%59) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 25’i (%25) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 16’sı de (%16) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 49’u (%49) homozigot wild tipinde, 27’si (%27) heterozigot mutant ve 4’ü de (%4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.29. rs4675690 alleleine göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs4675690			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	41	23	36	100	12.464	0.002*
	%	41.0	23.0	36.0	100.0		
Kontrol	n	48	37	15	100		
	%	48.0	37.0	25.0	100.0		
Toplam	n	89	60	51	200		
	%	44.5	30.0	25.5	100.0		

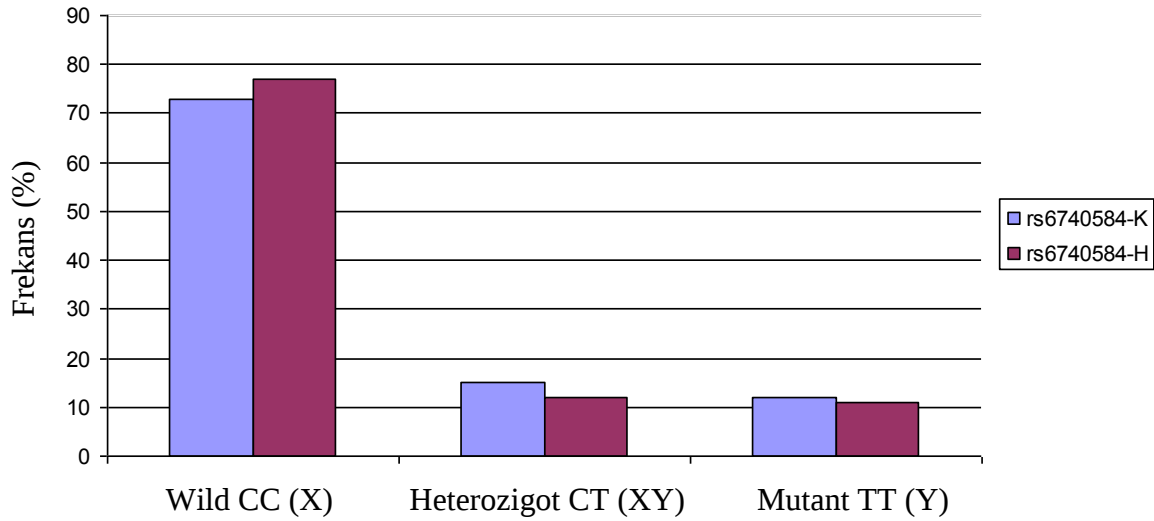


Şekil 4.3. Hasta ve kontrollere göre rs4675690 allelinin durumu

Çizelge 4.29 ve Şekil 4.3’de rs4675690 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 41’i (%41) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 23’ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 36’sı da (%36) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 48’i (%48) homozigot wild tipinde, 37’si (%37) heterozigot mutant ve 15’i de (%15) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.30. rs6740584 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs6740584			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	77	12	11	100	.483	0.785
	%	77.0	12.0	11.0	100.0		
Kontrol	n	73	15	12	100		
	%	73.0	15.0	12.0	100.0		
Toplam	n	150	27	23	200		
	%	75.0	13.5	11.5	100.0		

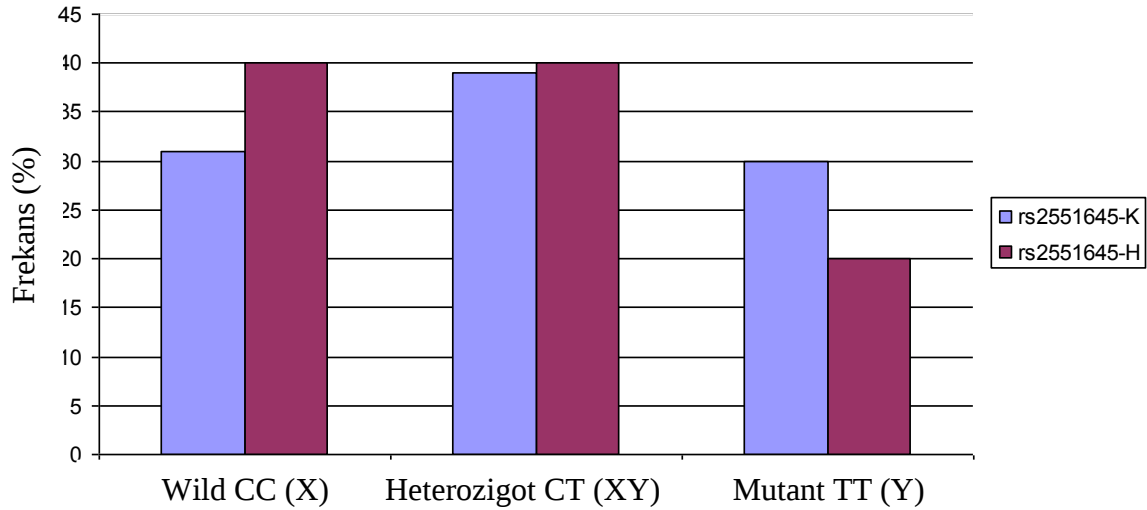


Şekil 4.4. Hasta ve kontrollere göre rs6740584 allelinin durumu

Çizelge 4.30 ve Şekil 4.4’de rs6740584 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 77’si (%77) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 12’si (%12) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 11’i de (%11) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 73’ü (%73) homozigot wild tipinde, 15’i (%15) heterozigot mutant ve 12’si de (%12) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.31. rs2551645 alleleine göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs2551645			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	40	40	20	100	3.154	0.207
	%	40.0	40.0	20.0	100.0		
Kontrol	n	31	39	30	100		
	%	31.0	39.0	30.0	100.0		
Toplam	n	71	79	50	200		
	%	35.5	19.5	25	100.0		

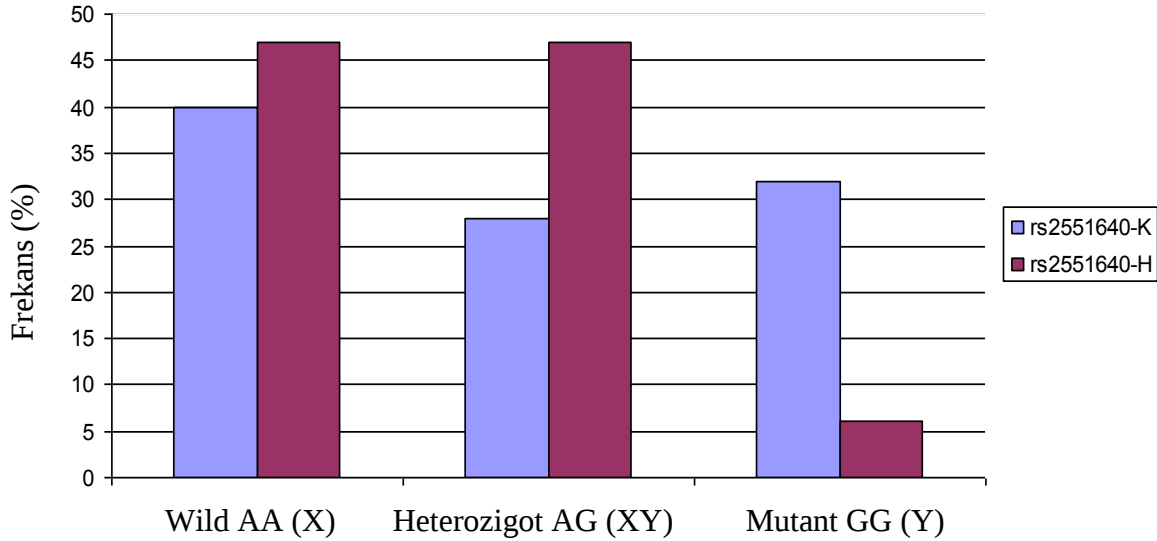


Şekil 4.5. Hasta ve kontrollere göre rs2551645 allelinin durumu

Çizelge 4.31 ve Şekil 4.5’de rs2551645 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 40’ı (%40) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 40’ı (%40) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 20’si de (%20) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 31’i (%31) homozigot wild tipinde, 39’u (%39) heterozigot mutant ve 30’u da (%30) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.32. rs2551640 alleleine göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs2551640			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	47	47	6	100	23.166	0.000*
	%	47.0	47.0	6.0	100.0		
Kontrol	n	40	28	32	100		
	%	40.0	28.0	32.0	100.0		
Toplam	n	87	75	38	200		
	%	43.5	37.5	19.0	100.0		

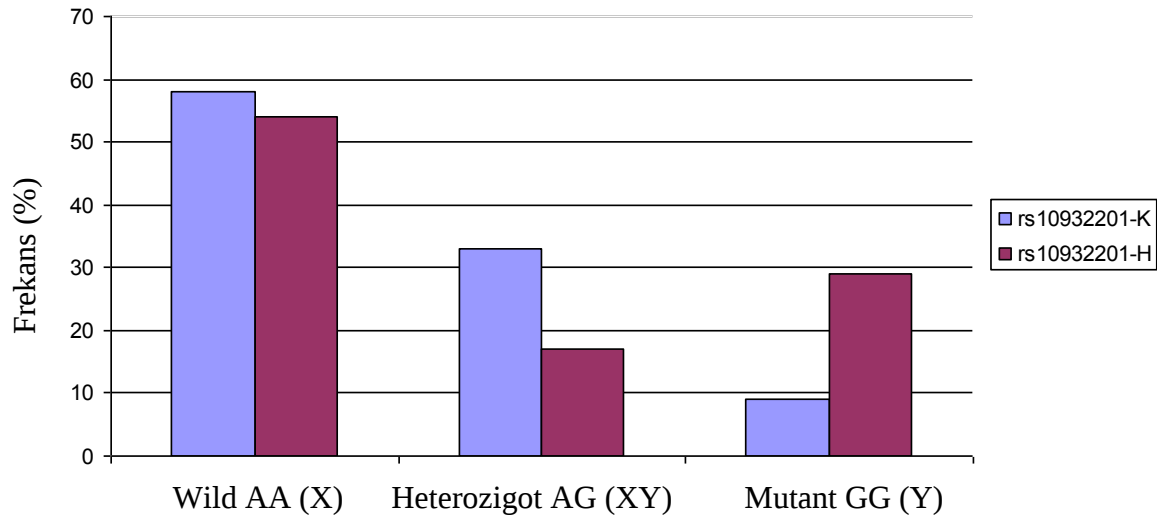


Şekil 4.6. Hasta ve kontrollere göre rs2551640 allelinin durumu

Çizelge 4.32 ve Şekil 4.6’da rs2551640 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 47’si (%47) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 47’si (%47) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6’sı da (%6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 40’ı (%40) homozigot wild tipinde, 28’i (%28) heterozigot mutant ve 32’si de (%32) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.33. rs10932201 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs10932201			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	54	17	29	100	15.789	0.000*
	%	54.0	17.0	29.0	100.0		
Kontrol	n	58	33	9	100		
	%	58.0	33.0	9.0	100.0		
Toplam	n	112	50	38	200		
	%	56.0	25.0	19.0	100.0		

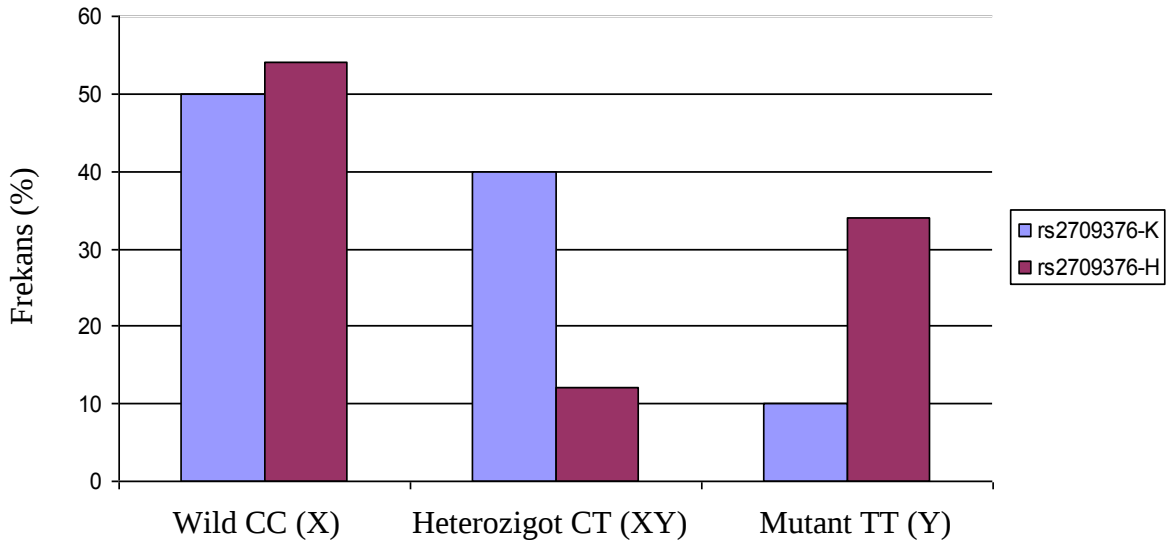


Şekil 4.7. Hasta ve kontrollere göre rs10932201 allelinin durumu

Çizelge 4.33 ve Şekil 4.7’de rs10932201 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 54’ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 17’si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 29’u da (%29) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 58’i (%58) homozigot wild tipinde, 33’ü (%33) heterozigot mutant ve 9’u da (%9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Çizelge 4.34. rs2709376 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs2709376			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	54	12	34	100	2.062	0.000*
	%	54.0	12.0	34.0	100.0		
Kontrol	n	50	40	10	100		
	%	50.0	40.0	10.0	100.0		
Toplam	n	104	52	44	200		
	%	58.5	26.5	15.0	100.0		

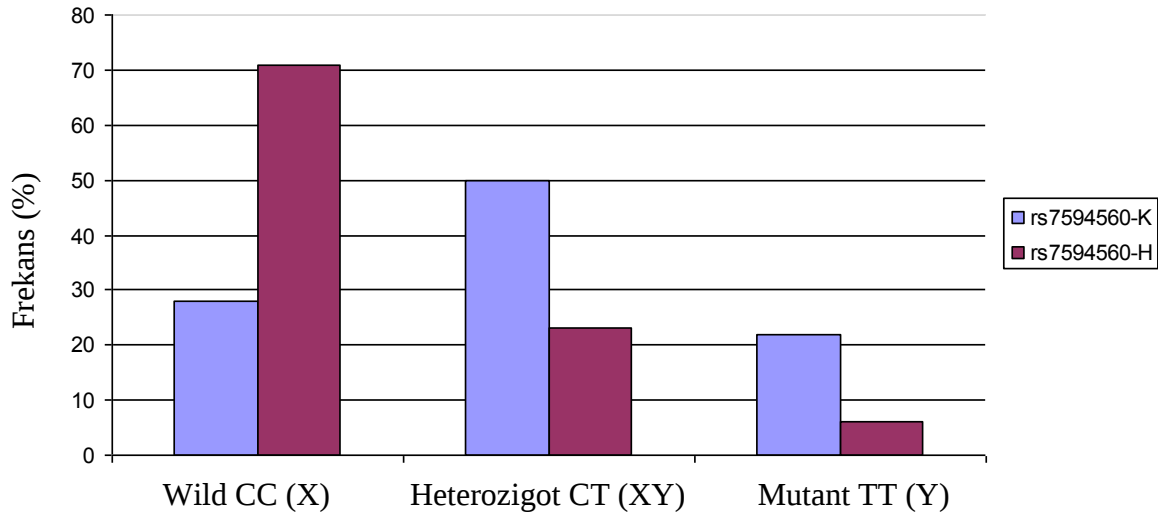


Şekil 4.8. Hasta ve kontrollere göre rs2709377 allelinin durumu

Çizelge 4.34 ve Şekil 4.8’de rs2709376 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 54’ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 12’si (%12) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 34’ü de (%34) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 50’si (%50) homozigot wild tipinde, 40’ı (%40) heterozigot mutant ve 10’u da (%10) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.35. rs7594560 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs7594560			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	71	23	6	100	37.806	0.000*
	%	71.0	23.0	6.0	100.0		
Kontrol	n	28	50	22	100		
	%	28.0	50.0	22.0	100.0		
Toplam	n	99	73	28	200		
	%	49.5.0	36.5	14.0	100.0		

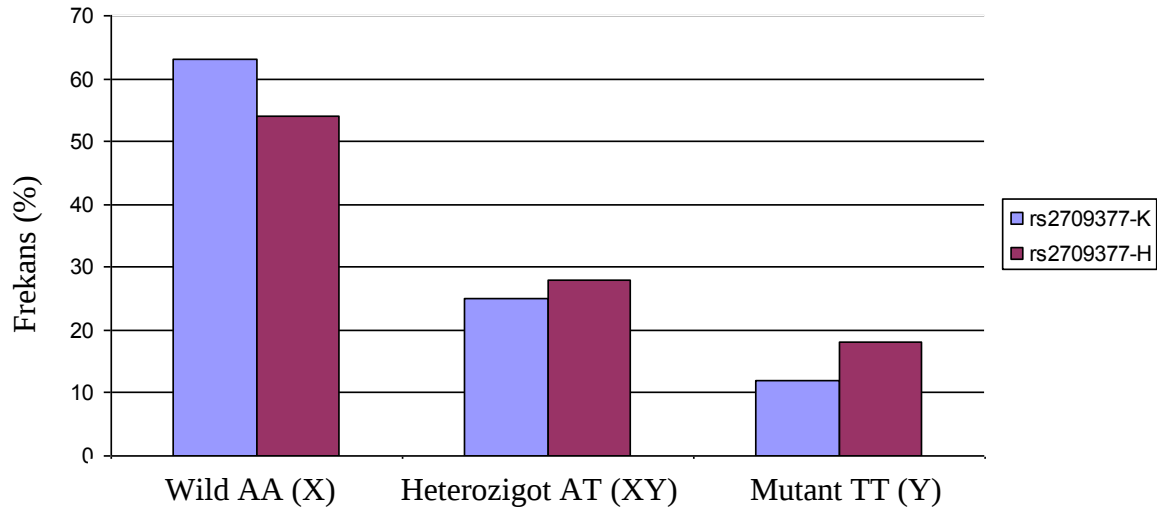


Şekil 4.9. Hasta ve kontrollere göre rs7594560 allelinin durumu

Çizelge 4.35 ve Şekil 4.9’da rs7594560 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 71’i (%71) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 23’ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6’sı da (%6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 28’i (%28) homozigot wild tipinde, 50’si (%50) heterozigot mutant ve 22’si de (%22) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.36. rs2709377 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs2709377			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	54	28	18	100	2.062	0.357
	%	54.0	28.0	14.0	100.0		
Kontrol	n	63	25	12	100		
	%	63.0	25.0	12.0	100.0		
Toplam	n	117	53	30	200		
	%	58.5	26.5	15.0	100.0		

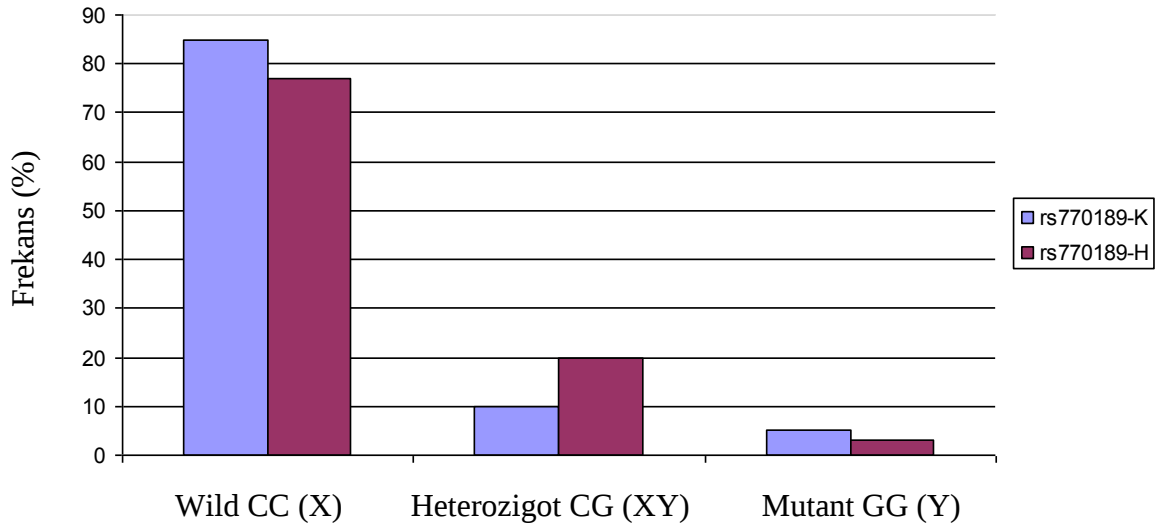


Şekil 4.10. Hasta ve kontrollere göre rs2709377 allelinin durumu

Çizelge 4.36 ve Şekil 4.10'da rs2709377 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 28'i (%28) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 18'i de (%18) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 63'ü (%63) homozigot wild tipinde, 25'i (%25) heterozigot mutant ve 12'si de (%12) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.37. rs770189 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs770189			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	77	20	3	100	4.228	0.121
	%	77.0	20.0	3.0	100.0		
Kontrol	n	85	10	5	100		
	%	85.0	10.0	5.0	100.0		
Toplam	n	162	30	8	200		
	%	66.0	15.0	4.0	100.0		

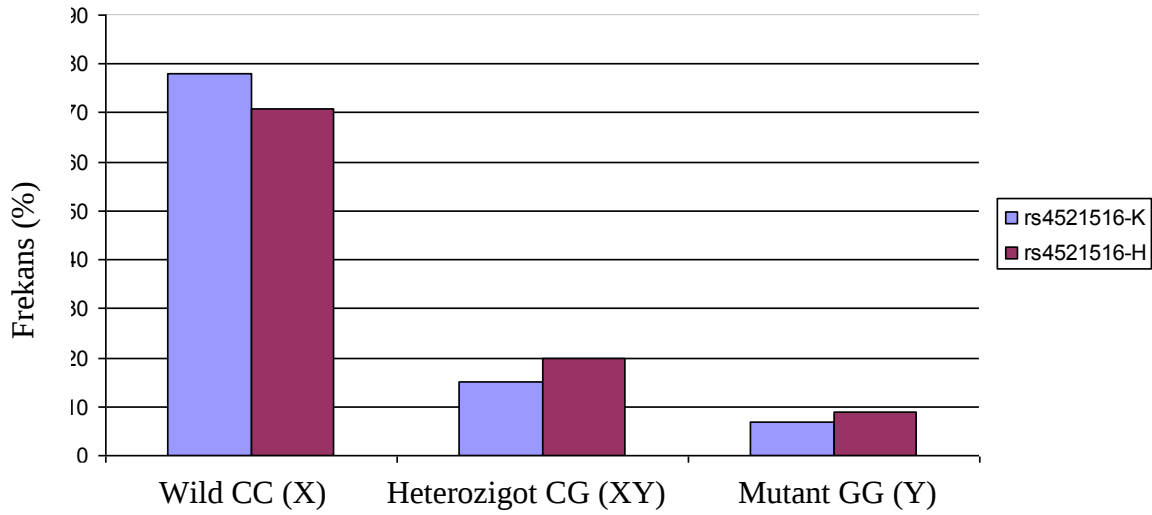


Şekil 4.11. Hasta ve kontrollere göre rs770189 allelinin durumu

Çizelge 4.37 ve Şekil 4.11’de rs770189 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 77’si (%77) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 20’si (%20) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3’ü de (%3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 85’i (%85) homozigot wild tipinde, 10’u (%10) heterozigot mutant ve 5’i de (%5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.38. rs4521516 alleleine göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs4521516			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	71	20	9	100	1.293	0.524
	%	71.0	20.0	9.0	100.0		
Kontrol	n	78	15	7	100		
	%	78.0	15.0	7.0	100.0		
Toplam	n	149	35	16	200		
	%	74.5	17.5	8.0	100.0		

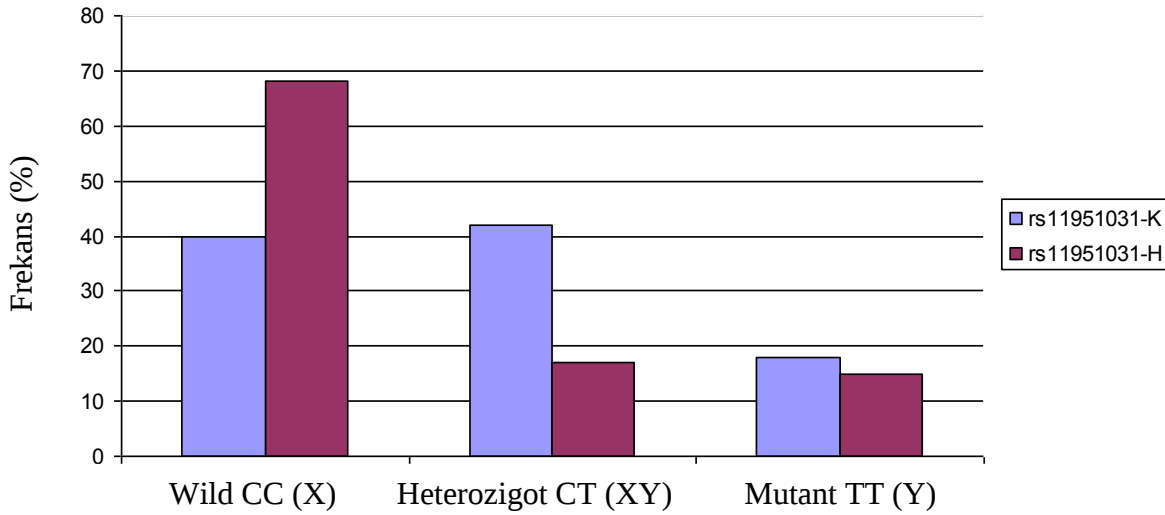


Şekil 4.12. Hasta ve kontrollere göre rs4521516 allelinin durumu

Çizelge 4.38 ve Şekil 4.12’de rs4521516 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 71’i (%71) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 20’si (%20) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 9’u da (%9) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 78’i (%78) homozigot wild tipinde, 15’i (%15) heterozigot mutant ve 7’si de (%7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.39. rs11951031 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs11951031			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	68	17	15	100	18.125	0.000*
	%	68.0	17.0	15.0	100.0		
Kontrol	n	40	42	18	100		
	%	40.0	42.0	18.0	100.0		
Toplam	n	108	59	33	200		
	%	54.0	29.5	16.5	100.0		

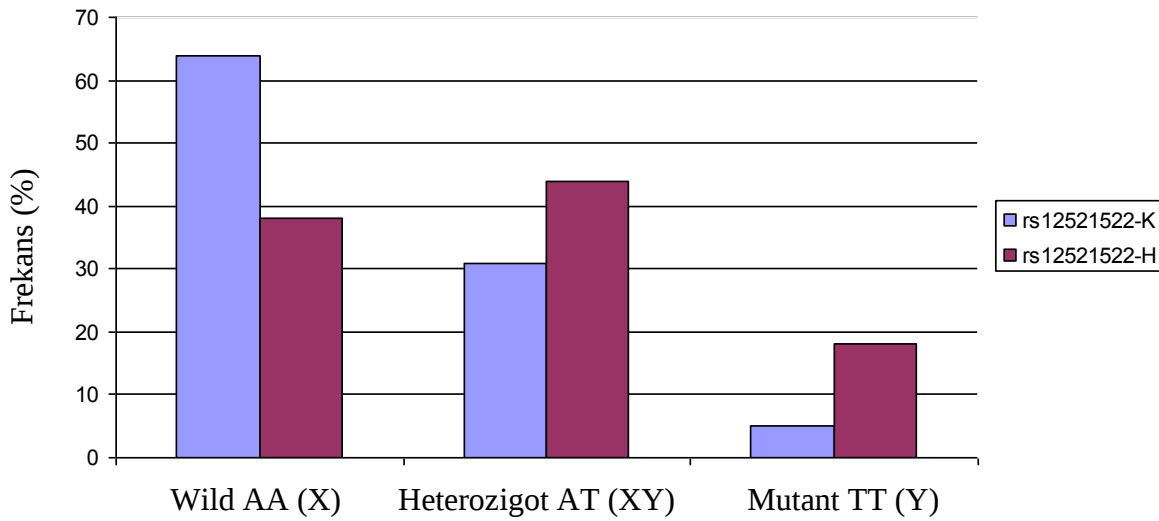


Şekil 4.13. Hasta ve kontrollere göre rs11951031 allelinin durumu

Çizelge 4.39 ve Şekil 4.13’de rs11951031 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 68’i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 17’si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15’i de (%15) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 40’ı (%40) homozigot wild tipinde, 42’si (%42) heterozigot mutant ve 18’i de (%18) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.40. rs12521522 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs12521522			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	38	44	18	100	16.229	0.000*
	%	38.0	44.0	18.0	100.0		
Kontrol	n	64	31	5	100		
	%	64.0	31.0	5.0	100.0		
Toplam	n	102	75	23	200		
	%	51.0	37.5	11.5	100.0		

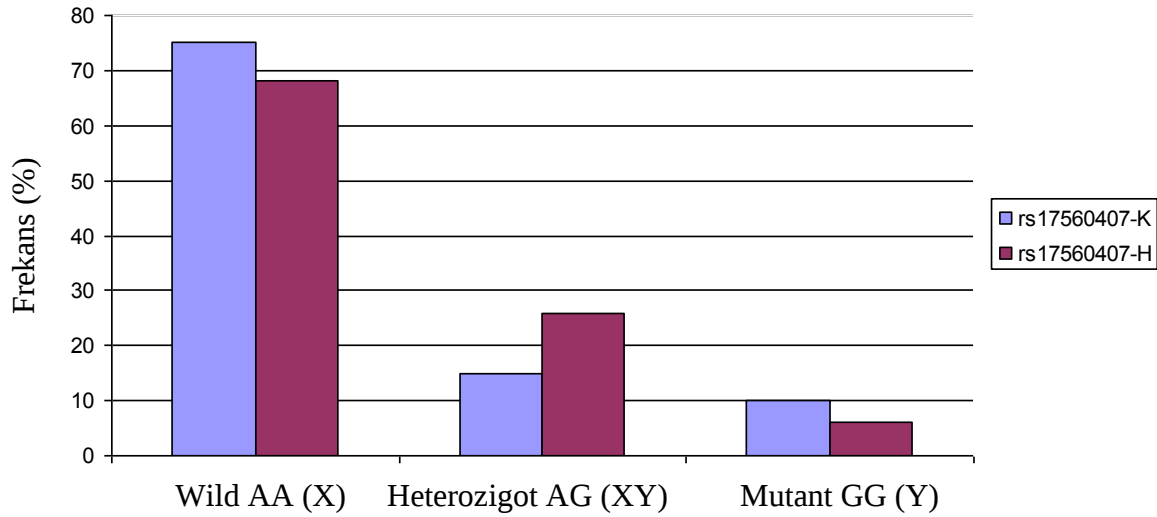


Şekil 4.14. Hasta ve kontrollere göre rs12521522 allelinin durumu

Çizelge 4.40 ve Şekil 4.14’de rs12521522 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 38’i (%38) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 44’ü (%44) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 18’i de (%18) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 64’ü (%64) homozigot wild tipinde, 31’i (%31) heterozigot mutant ve 5’i de (%5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.41. rs17560407 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs17560407			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	68	26	6	100	4.294	0.117
	%	68.0	26.0	6.0	100.0		
Kontrol	n	75	15	10	100		
	%	75.0	15.0	10.0	100.0		
Toplam	n	143	41	16	200		
	%	71.5	20.5	8.0	100.0		

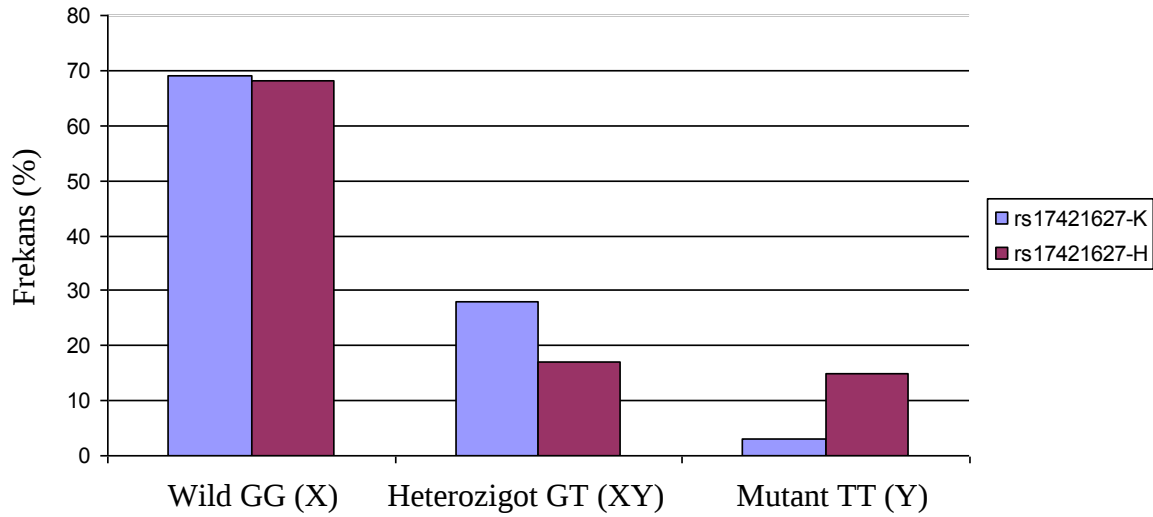


Şekil 4.15. Hasta ve kontrollere göre rs17560407 allelinin durumu

Çizelge 4.41 ve Şekil 4.15’de rs17560407 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 68’i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 26’sı (%26) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6’sı da (%6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 75’i (%75) homozigot wild tipinde, 15’i (%15) heterozigot mutant ve 10’u da (%10) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.42. rs17421627 alleline göre hasta ve kontrollerin karşılaştırılması

		rs17421627			Toplam	χ^2	P
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Hasta	n	68	17	15	100	10.696	0.005*
	%	68.0	17.0	15.0	100.0		
Kontrol	n	69	28	3	100		
	%	69.0	28.0	3.0	100.0		
Toplam	n	137	45	18	200		
	%	68.5	22.5	9.0	100.0		



Şekil 4.16. Hasta ve kontrollere göre rs17421627 allelinin durumu

Çizelge 4.42 ve Şekil 4.16’da rs17421627 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar görülmektedir. Buna göre hastalardan 68’i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 17’si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15’i de (%15) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken kontrol grubunda ise 69’u (%69) homozigot wild tipinde, 28’i (%28) heterozigot mutant ve 3’ü de (%3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.43. Hasta grubunda yer alanlarda çeşitli parametrelere ilişkin değerlerin t-testi ile karşılaştırılması

	Cinsiyet	n	Ort. ($\pm$)ss	P
AST	Kadın	58	41.55 $\pm$ 26.30	.464
	Erkek	42	45.95 $\pm$ 33.51	
ALT	Kadın	58	27.60 $\pm$ 21.71	.375
	Erkek	42	32.71 $\pm$ 35.51	
WBC	Kadın	49	8.22 $\pm$ 3.85	.472
	Erkek	30	8.80 $\pm$ 2.54	
HGB	Kadın	49	12.75 $\pm$ 2.07	.763
	Erkek	30	12.59 $\pm$ 2.64	
HCT	Kadın	49	38.81 $\pm$ 6.30	.587
	Erkek	30	37.97 $\pm$ 7.15	
PLT	Kadın	49	387.14 $\pm$ 136.44	.373
	Erkek	30	419.10 $\pm$ 178.76	

Hasta grubunda yer alanların cinsiyetlerine göre çeşitli biyokimyasal parametrelerin farklılık arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde yukarıdaki Çizelgede görülen sonuçlar elde edilmiştir. Çizelge incelendiğinde cinsiyete göre ilgili parametreler açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Çizelge 4.44. Hasta grubunda VSD ile cinsiyetin karşılaştırılması

			Cinsiyet		Toplam	χ^2	p
			Kadın	Erkek			
VSD	Var	n	9	9	18	.577	0.448
		%	50.0	50.0	100.0		
	Yok	n	49	33	82		
		%	59.8	40.2	100.0		
	Toplam	n	58	42	100		
		%	58.0	42.0	100.0		

Hasta grubunda yer alan kadınların ve erkeklerin 9’unda VSD mevcut iken kadınlardan 49’unda, erkeklerden de 33’ünde VSD bulunmamakta olup gruplar arasında ilgili kriter açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.44).

Çizelge 4.45. VSD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması

			rs2254137			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	4	2	18	1.234	0.540
		%	66.7	22.2	11.1	100.0		
	Yok	n	62	10	10	82		
		%	75.6	12.2	12.2	100.0		
Toplam		n	74	14	12	100		
		%	74.0	14.0	12.0	100.0		

VSD’si olan hastaların 12’sinde (%66.7) rs2254137 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler) iken, 4’ünde (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2’sinde de (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken VSD’si olmayanların 62’sinde (%75.6) homozigot wild tipinde, 10’unda (%12.2) heterozigot mutant ve 10’unda da (%12.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.45).

Çizelge 4.46. VSD ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması

			rs7569963			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	10	5	3	18	.118	0.943
		%	55.6	27.8	16.7	100.0		
	Yok	n	49	20	13	82		
		%	59.8	24.4	15.9	100.0		
Toplam		n	59	25	16	100		
		%	59.0	25.0	16.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 10'unda (%55.6) rs7569963 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 5'inde (%27.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde de (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 49'unda (%59.8) homozigot wild tipinde, 20'sinde (%24.4) heterozigot mutant ve 20'sinde de (%24.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.46).

Çizelge 4.47. VSD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması

		rs4675690			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	6	6	6	1.377	0.502
		%	33.3	33.3	33.3		
	Yok	n	35	17	30		
		%	42.7	20.7	36.6		
Toplam		n	41	23	36	100	
		%	41.0	23.0	36.0		

VSD'si olan hastaların 6'sında (%33.3) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 6'sında (%33.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sında (%33.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 35'inde (%42.7) homozigot wild tipinde, 17'sinde (%20.7) heterozigot mutant ve 30'unda da (%36.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.47).

Çizelge 4.48. VSD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması

			rs6740584			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	13	3	2	18	.464	0.793
		%	72.2	16.7	11.1	100.0		
	Yok	n	64	9	9	82		
		%	78.0	11.0	11.0	100.0		
Toplam	n		77	12	11	100		
	%		77.0	12.0	11.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 13'ünde (%72.2) rs6740584 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 3'ünde (%16.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 64'ünde (%78) homozigot wild tipinde, 9'unda (%11) heterozigot mutant ve 9'unda da (%11) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.48).

Çizelge 4.49. VSD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması

			rs2551645			Toplam	χ^2	p	
			Wild	Heterozigot	Mutant				
VSD	Var	n	6	9	3	18	.915	0.633	
		%	33.3	50.0	16.7	100.0			
	Yok	n	34	31	17	82			
		%	41.5	37.8	20.7	100.0			
Toplam	n		40	40	20	100			
	%		40.0	40.0	20.0	100.0			

VSD'si olan hastaların 6'sında (%33.3) rs2551645 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 9'unda (%50) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 34'ünde (%41.5) homozigot wild tipinde, 31'inde

(%37.8) heterozigot mutant ve 17'sinde de (%20.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.49).

Çizelge 4.50. VSD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması

			rs2551640			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	7	9	2	18	1.305	0.521
		%	38.9	50.0	11.1	100.0		
	Yok	n	40	38	4	82		
		%	48.8	46.3	4.9	100.0		
Toplam		n	47	47	6	100		
		%	47.0	47.0	6.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 7'sinde (%38.9) rs2551640 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 9'unda (%50) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 40'ında (%48.8) homozigot wild tipinde, 38'inde (%46.3) heterozigot mutant ve 4'ünde de (%4.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.50).

Çizelge 4.51. VSD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması

			rs10932201			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	10	2	6	18	.600	0.741
		%	55.6	11.1	33.3	100.0		
	Yok	n	44	15	23	82		
		%	53.7	18.3	28.0	100.0		
Toplam		n	54	17	29	100		
		%	54.0	17.0	29.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 10'unda (%55.6) rs10932201 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sında (%33.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 44'ünde (%53.7) homozigot wild tipinde, 15'inde (%18.3) heterozigot mutant ve 23'ünde de (%28) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.51).

Çizelge 4.52. VSD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması

			rs2709376			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	10	2	6	18	.027	0.987
		%	55.6	11.1	33.3	100.0		
	Yok	n	44	10	28	82		
		%	53.7	12.2	34.1	100.0		
Toplam		n	54	12	34	100		
		%	54.0	12.0	34.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 10'unda (%55.6) rs2709376 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sında (%33.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 44'ünde (%53.7) homozigot wild tipinde, 10'unda (%12.2) heterozigot mutant ve 28'inde de (%34.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.52).

Çizelge 4.53. VSD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması

			rs7594560			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	4	2	18	1.021	0.601
		%	66.7	22.2	11.1	100.0		
	Yok	n	59	19	4	82		
		%	72.0	23.2	4.9	100.0		
Toplam	n		71	23	6	100		
	%		71.0	23.0	6.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs7594560 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 4'ünde (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 59'unda (%72) homozigot wild tipinde, 19'unda (%23.2) heterozigot mutant ve 4'ünde de (%4.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.53).

Çizelge 4.54. VSD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması

			rs2709377			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	10	5	3	18	.032	0.984
		%	55.6	27.8	16.7	100.0		
	Yok	n	44	23	15	82		
		%	53.7	28.0	18.3	100.0		
Toplam	n		54	28	18	100		
	%		54.0	28.0	18.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 10'unda (%55.6) rs2709377 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 5'inde (%27.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 4'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 44'ünde (%53.7) homozigot wild tipinde, 23'ünde

(%28) heterozigot mutant ve 15'inde de (%18.3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.54).

Çizelge 4.55. VSD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması

			rs770189			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	13	4	1	18	.597	0.742
		%	72.2	22.2	5.6	100.0		
	Yok	n	64	16	2	82		
		%	78.0	19.5	2.4	100.0		
Toplam		n	77	20	3	100		
		%	77.0	16.0	3.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 13'ünde (%72.2) rs770189 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 4'ünde (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%5.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 64'ünde (%78) homozigot wild tipinde, 16'sında (%19.5) heterozigot mutant ve 2'sinde de (%2.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.55).

Çizelge 4.56. VSD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması

			rs4521516			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	4	2	18	.221	0.895
		%	66.7	22.2	11.1	100.0		
	Yok	n	59	16	7	82		
		%	72.0	19.5	8.5	100.0		
Toplam		n	71	20	10	100		
		%	71.0	20.0	9.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs4521516 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 4'ünde (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 59'unda (%72) homozigot wild tipinde, 16'sında (%19.5) heterozigot mutant ve 7'sinde de (%8.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.56).

Çizelge 4.57. VSD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması

		rs11951031			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	3	3	.048	0.976
		%	66.7	16.7	16.7		
	Yok	n	56	14	12		
		%	68.3	17.1	14.6		
Toplam		n	68	17	15	100	
		%	68.0	17.0	15.0		

VSD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs11951031 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 3'ünde (%16.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 14'ünde (%17.1) heterozigot mutant ve 12'sinde de (%14.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.57).

Çizelge 4.58. VSD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması

			rs12521522			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	6	9	3	18	.327	0.849
		%	33.3	50.0	16.7	100.0		
	Yok	n	32	35	15	82		
		%	39.0	42.7	18.3	100.0		
Toplam		n	38	44	18	100		
		%	38.0	44.0	18.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 6'sında (%33.3) rs12521522 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 9'unda (%50) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 32'sinde (%39) homozigot wild tipinde, 35'inde (%42.7) heterozigot mutant ve 15'inde de (%18.3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.58).

Çizelge 4.59. VSD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması

			rs17560407			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	4	2	18	1.082	0.582
		%	66.7	22.2	11.1	100.0		
	Yok	n	56	22	4	82		
		%	68.3	26.8	4.9	100.0		
Toplam		n	68	26	6	100		
		%	68.0	26.0	6.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs17560407 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 4'ünde (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 22'sinde

(%26.8) heterozigot mutant ve 4'ünde de (%4.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.59).

Çizelge 4.60. VSD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması

			rs17421627			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
VSD	Var	n	12	3	3	18	.048	0.976
		%	66.7	16.7	16.7	100.0		
	Yok	n	56	14	12	82		
		%	68.3	17.1	14.6	100.0		
Toplam		n	68	17	15	100		
		%	68.0	17.0	15.0	100.0		

VSD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs17421627 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%16.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken VSD'si olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 14'ünde (%17.1) heterozigot mutant ve 12'sinde de (%14.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.60).

Çizelge 4.61. ASD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması

			rs2254137			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	16	0	2	18	3.745	0.154
		%	88.9	0.0	11.1	100.0		
	Yok	n	58	14	10	82		
		%	70.7	17.1	12.2	100.0		
Toplam		n	74	14	12	100		
		%	74.0	14.0	12.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 16'sında (%88.9) rs2254137 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'si olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 14'ünde (%17.1) heterozigot mutant ve 10'unda da (%12.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.61).

Çizelge 4.62. ASD ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması

			rs7569963			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	14	2	2	18	3.334	0.189
		%	77.8	11.1	11.1	100.0		
	Yok	n	45	23	14	82		
		%	54.9	28.0	17.1	100.0		
Toplam	n		59	25	16	100		
	%		59.0	25.0	16.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 14'ünde (%77.8) rs7569963 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 45'inde (%54.9) homozigot wild tipinde, 23'ünde (%28) heterozigot mutant ve 14'ünde de (%17.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.62).

Çizelge 4.63. ASD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması

			rs4675690			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	12	2	4	18	6.034	0.049*
		%	66.7	11.1	22.2	100.0		
	Yok	n	29	21	32	82		
		%	35.4	25.6	39.0	100.0		
Toplam		n	31	23	36	100		
		%	31.0	23.0	36.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 4'ünde (%22.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 29'unda (%35.4) homozigot wild tipinde, 21'inde (%25.6) heterozigot mutant ve 32'sinde de (%39) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$) (Çizelge 4.63).

Çizelge 4.64. ASD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması

			rs6740584			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	16	0	2	18	3.037	0.219
		%	88.9	0.0	11.1	100.0		
	Yok	n	61	12	9	82		
		%	74.4	14.6	11.0	100.0		
Toplam		n	77	12	11	100		
		%	77.0	12.0	11.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 16'sında (%88.9) rs6740584 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 61'inde (%74.4) homozigot wild tipinde, 12'sinde (%14.6) heterozigot mutant ve 9'unda da (%11)

homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.64).

Çizelge 4.65. ASD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması

			rs2551645			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	11	5	2	18	4.133	0.127
		%	61.1	27.8	11.1	100.0		
	Yok	n	29	35	18	82		
		%	35.4	42.7	22.0	100.0		
Toplam	n		40	40	20	100		
	%		40.0	40.0	20.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 11'inde (%61.1) rs2551645 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%27.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 29'unda (%35.4) homozigot wild tipinde, 35'inde (%42.7) heterozigot mutant ve 18'inde de (%22) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.65).

Çizelge 4.66. ASD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması

			rs2551640			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	12	5	1	18	3.539	0.170
		%	66.7	27.8	5.6	100.0		
	Yok	n	35	42	5	82		
		%	42.7	51.2	6.1	100.0		
Toplam	n		47	47	6	100		
	%		47.0	47.0	6.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs2551640 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%27.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%5.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 35'inde (%42.7) homozigot wild tipinde, 42'sinde (%51.2) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.66).

Çizelge 4.67. ASD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması

			rs10932201			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	13	2	3	18	2.949	0.229
		%	72.2	11.1	16.7	100.0		
	Yok	n	41	15	26	82		
		%	50.0	18.3	31.7	100.0		
Toplam	n		54	17	29	100		
	%		54.0	17.0	29.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 13'ünde (%72.2) rs10932201 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%16.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 41'inde (%50) homozigot wild tipinde, 15'inde (%18.3) heterozigot mutant ve 26'sında da (%31.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.67).

Çizelge 4.68. ASD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması

			rs2709376			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	13	1	4	18	3.005	0.223
		%	72.2	5.6	22.2	100.0		
	Yok	n	41	11	30	82		
		%	50.0	13.4	36.6	100.0		
Toplam		n	54	12	34	100		
		%	54.0	12.0	34.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 13'ünde (%72.2) rs2709376 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%5.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 4'ünde (%22.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 41'inde (%50) homozigot wild tipinde, 11'inde (%13.4) heterozigot mutant ve 30'unda da (%36.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.68).

Çizelge 4.69. ASD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması

			rs7594560			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	15	2	1	18	1.827	0.401
		%	83.3	11.1	5.6	100.0		
	Yok	n	56	21	5	82		
		%	68.3	25.6	6.1	100.0		
Toplam		n	71	23	6	100		
		%	71.0	23.0	6.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 15'inde (%83.3) rs7594560 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%5.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 21'inde

(%25.6) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.69).

Çizelge 4.70. ASD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması

			rs2709377			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	13	3	2	18	2.936	0.230
		%	72.2	16.7	11.1	100.0		
	Yok	n	41	25	16	82		
		%	50.0	30.5	19.5	100.0		
Toplam		n	54	28	18	100		
		%	54.0	28.0	18.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 13'ünde (%72.2) rs2709377 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%16.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 41'inde (%50) homozigot wild tipinde, 25'inde (%30.5) heterozigot mutant ve 16'sında da (%19.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.70).

Çizelge 4.71. ASD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması

			rs770189			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	16	1	1	18	3.171	0.205
		%	88.9	5.6	5.6	100.0		
	Yok	n	61	19	2	82		
		%	74.4	23.2	2.4	100.0		
Toplam		n	77	20	3	100		
		%	77.0	20.0	3.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 16'sında (%88.9) rs770189 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%5.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%5.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 61'inde (%74.4) homozigot wild tipinde, 19'unda (%23.2) heterozigot mutant ve 2'sinde de (%2.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.71).

Çizelge 4.72. ASD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması

			rs4521516			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	15	1	2	18	2.869	0.238
		%	83.3	5.6	11.1	100.0		
	Yok	n	56	19	7	82		
		%	68.3	23.2	8.5	100.0		
Toplam	n	71	20	9	100			
	%	71.0	20.0	9.0	100.0			

ASD'si olan hastaların 15'inde (%83.3) rs4521516 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%5.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 56'sında (%68.3) homozigot wild tipinde, 19'unda (%23.2) heterozigot mutant ve 7'sinde de (%8.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.72).

Çizelge 4.73. ASD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması

			rs11951031			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	14	2	2	18	.978	0.613
		%	77.8	11.1	11.1	100.0		
	Yok	n	54	15	13	82		
		%	65.9	18.3	15.9	100.0		
Toplam	n		68	17	15	100		
	%		68.0	17.0	15.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 14'ünde (%77.8) rs11951031 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'inde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 54'ünde (%65.9) homozigot wild tipinde, 15'inde (%18.3) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%15.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.73).

Çizelge 4.74. ASD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması

			rs12521522			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	11	5	2	18	4.977	0.083
		%	61.1	27.8	11.1	100.0		
	Yok	n	27	39	16	82		
		%	32.9	47.6	19.5	100.0		
Toplam	n		38	44	18	100		
	%		38.0	44.0	18.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 11'inde (%61.1) rs12521522 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%27.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 27'sinde (%32.9) homozigot wild tipinde, 39'unda

(%47.6) heterozigot mutant ve 16'sında da (%19.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.74).

Çizelge 4.75. ASD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması

			rs17560407			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	14	3	1	18	1.051	.591
		%	77.8	16.7	5.6	100.0		
	Yok	n	54	23	5	82		
		%	65.9	28.0	6.1	100.0		
Toplam		n	68	26	6	100		
		%	68.0	26.0	6.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 14'ünde (%77.8) rs17560407 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%16.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%5.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 54'ünde (%65.9) homozigot wild tipinde, 23'ünde (%28) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.75).

Çizelge 4.76. ASD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması

			rs17421627			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
ASD	Var	n	14	2	2	18	.978	0.613
		%	77.8	11.1	11.1	100.0		
	Yok	n	54	15	13	82		
		%	65.9	18.3	15.9	100.0		
Toplam		n	68	17	15	100		
		%	68.0	17.0	15.0	100.0		

ASD'si olan hastaların 14'ünde (%77.8) rs17421627 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 54'ünde (%65.9) homozigot wild tipinde, 15'inde (%18.3) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%15.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.76).

Çizelge 4.77. PDA ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması

		rs2254137			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	2	1	11	
		%	72.7	18.2	9.1	100.0	
	Yok	n	66	12	11	89	
		%	74.2	13.5	12.4	100.0	.244 0.885
Toplam		n	74	14	12	100	
		%	74.0	14.0	12.0	100.0	

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs2254137 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%18.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%9.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 66'sında (%74.2) homozigot wild tipinde, 12'sinde (%13.5) heterozigot mutant ve 11'inde de (%12.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.77).

Çizelge 4.78. PDA ile rs7569963 allelinin karşılaştırılması

			rs7569963			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	7	2	2	11	.312	0.856
		%	63.6	18.2	18.2	100.0		
	Yok	n	52	23	14	89		
		%	58.4	25.8	15.7	100.0		
Toplam		n	59	25	16	100		
		%	59.0	25.0	16.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 7'sinde (%63.6) rs7569963 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%18.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%18.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 52'sinde (%58.4) homozigot wild tipinde, 23'ünde (%25.8) heterozigot mutant ve 14'ünde de (%15.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.78).

Çizelge 4.79. PDA ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması

			rs4675690			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	3	5	3	11	3.539	0.170
		%	27.3	45.5	27.3	100.0		
	Yok	n	38	18	33	89		
		%	42.7	20.2	37.1	100.0		
Toplam		n	41	23	36	100		
		%	41.0	23.0	36.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 3'ünde (%27.3) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%45.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%27.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 38'inde (%42.7) homozigot wild tipinde, 18'inde

(%20.2) heterozigot mutant ve 33'ünde de (%37.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.79).

Çizelge 4.80. PDA ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması

			rs6740584			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	2	1	11	.464	0.793
		%	72.7	18.2	9.1	100.0		
	Yok	n	69	10	10	89		
		%	77.5	11.2	11.2	100.0		
Toplam		n	77	12	11	100		
		%	77.0	12.0	11.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs6740584 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%18.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%9.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 69'unda (%77.5) homozigot wild tipinde, 10'unda (%11.2) heterozigot mutant ve 10'unda da (%11.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.80).

Çizelge 4.81. PDA ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması

			rs2551645			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	3	5	3	11	.919	0.632
		%	27.3	45.5	27.3	100.0		
	Yok	n	37	35	17	89		
		%	41.6	39.3	19.1	100.0		
Toplam		n	40	40	20	100		
		%	40.0	40.0	20.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 3'ünde (%27.3) rs2551645 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%45.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%27.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 37'sinde (%41.6) homozigot wild tipinde, 35'inde (%39.3) heterozigot mutant ve 17'sinde de (%19.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.81).

Çizelge 4.82. PDA ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması

		rs2551640			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	5	6	0	.898	0.638
		%	45.5	54.5	0.0		
	Yok	n	42	41	6		
		%	47.2	46.1	6.7		
Toplam		n	47	47	6	100	
		%	47.0	47.0	6.0		

PDA'sı olan hastaların 5'inde (%45.5) rs2551640 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 6'sında (%54.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken PDA'sı olmayanların 42'sinde (%47.2) homozigot wild tipinde, 41'inde (%46.1) heterozigot mutant ve 6'sında da (%6.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.82).

Çizelge 4.83. PDA ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması

			rs10932201			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	7	1	3	11	.680	0.712
		%	63.6	9.1	27.3	100.0		
	Yok	n	47	16	26	89		
		%	52.8	18.0	29.2	100.0		
Toplam	n		54	17	29	100		
	%		54.0	17.0	29.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 7'sinde (%63.6) rs10932201 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%9.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%27.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 47'sinde (%52.8) homozigot wild tipinde, 16'sında (%18) heterozigot mutant ve 26'sında da (%29.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.83).

Çizelge 4.84. PDA ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması

			rs2709376			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	7	1	3	11	.464	0.793
		%	63.6	9.1	27.3	100.0		
	Yok	n	47	11	31	89		
		%	52.8	12.4	34.8	100.0		
Toplam	n		54	12	34	100		
	%		54.0	12.0	34.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 7'sinde (%63.6) rs2709376 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%9.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%27.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot

Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 47'sinde (%52.8) homozigot wild tipinde, 11'inde (%12.4) heterozigot mutant ve 31'inde de (%34.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.84).

Çizelge 4.85. PDA ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması

			rs7594560			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	3	0	11	.845	0.655
		%	72.7	27.3	0.0	100.0		
	Yok	n	63	20	6	89		
		%	70.8	22.5	6.7	100.0		
Toplam		n	71	23	6	100		
		%	71.0	23.0	6.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs7594560 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%27.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken PDA'sı olmayanların 63'ünde (%70.8) homozigot wild tipinde, 20'sinde (%22.5) heterozigot mutant ve 6'sında da (%6.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.85).

Çizelge 4.86. PDA ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması

			rs2709377			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	7	2	2	11	.638	0.727
		%	63.6	18.2	18.2	100.0		
	Yok	n	47	26	16	89		
		%	52.8	29.2	18.0	100.0		
Toplam		n	54	28	18	100		
		%	54.0	28.0	18.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 7'sinde (%63.6) rs2709377 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%18.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%18.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 47'sinde (%52.8) homozigot wild tipinde, 26'sında (%29.2) heterozigot mutant ve 16'sında da (%18) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.86).

Çizelge 4.87. PDA ile rs770189 allelinin karşılaştırılması

		rs770189			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	3	0	11	
		%	72.7	27.3	0.0	100.0	
	Yok	n	69	17	3	89	
		%	77.5	19.1	3.4	100.0	.727 0.695
Toplam		n	77	20	3	100	
		%	77.0	20.0	3.0	100.0	

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs770189 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%27.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken PDA'sı olmayanların 69'unda (%77.5) homozigot wild tipinde, 17'sinde (%19.1) heterozigot mutant ve 3'ünde de (%3.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.87).

Çizelge 4.88. PDA ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması

			rs4521516			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	3	0	11	1.444	0.486
		%	72.7	27.3	0.0	100.0		
	Yok	n	63	17	9	89		
		%	70.8	19.1	10.1	100.0		
Toplam	n		71	20	9	100		
	%		71.0	20.0	9.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs4521516 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%27.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken PDA'sı olmayanların 63'ünde (%70.8) homozigot wild tipinde, 17'sinde (%19.1) heterozigot mutant ve 9'unda da (%10.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.88).

Çizelge 4.89. PDA ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması

			rs11951031			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	1	2	11	.579	0.749
		%	72.7	9.1	18.2	100.0		
	Yok	n	60	16	13	89		
		%	67.4	18.0	14.6	100.0		
Toplam	n		68	17	15	100		
	%		68.0	17.0	15.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs11951031 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%9.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%18.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 60'ında (%67.4) homozigot wild tipinde, 16'sında (%18) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%14.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında

farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.89).

Çizelge 4.90. PDA ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması

			rs12521522			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	3	6	2	11	.687	0.709
		%	27.3	54.5	18.2	100.0		
	Yok	n	35	38	16	89		
		%	39.3	42.7	18.0	100.0		
Toplam		n	38	44	18	100		
		%	38.0	44.0	18.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 3'ünde (%27.3) rs12521522 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 6'sında (%54.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%18.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 35'inde (%39.3) homozigot wild tipinde, 38'inde (%42.7) heterozigot mutant ve 16'sında da (%18) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.90).

Çizelge 4.91. PDA ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması

			rs17560407			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	3	0	11	.790	0.674
		%	72.7	27.3	0.0	100.0		
	Yok	n	60	23	6	89		
		%	67.4	25.8	6.7	100.0		
Toplam		n	68	26	6	100		
		%	68.0	26.0	6.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs17560407 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%27.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken PDA'sı olmayanların 60'ında (%67.4) homozigot wild tipinde, 23'ünde (%25.8) heterozigot mutant ve 6'sında de (%6.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.91).

Çizelge 4.92. PDA ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması

			rs17421627			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
PDA	Var	n	8	1	2	11	.579	0.749
		%	72.7	9.1	18.2	100.0		
	Yok	n	60	16	13	89		
		%	67.4	18.0	14.6	100.0		
Toplam	n		68	17	15	100		
	%		68.0	17.0	15.0	100.0		

PDA'sı olan hastaların 8'inde (%72.7) rs17421627 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%9.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%18.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken PDA'sı olmayanların 60'ında (%67.4) homozigot wild tipinde, 16'sında (%18) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%14.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.92).

Çizelge 4.93. AVSD ile rs2254137 allelinin karşılaştırılması

			rs2254137			Toplam	χ^2	p	
			Wild	Heterozigot	Mutant				
AVSD	Var	n	5	1	1	7	.040	0.980	
		%	71.4	14.3	14.3	100.0			
	Yok	n	69	13	11	93			
		%	74.2	14.0	11.8	100.0			
Toplam	n		74	14	12	100			
	%		74.0	14.0	12.0	100.0			

AVSD'si olan hastaların 5'inde (%71.4) rs2254137 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%14.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 69'unda (%74.2) homozigot wild tipinde, 13'ünde (%14) heterozigot mutant ve 11'inde de (%11.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.93).

Çizelge 4.94. AVSD ile rs4675690 allelinin karşılaştırılması

			rs4675690			Toplam	χ^2	p	
			Wild	Heterozigot	Mutant				
AVSD	Var	n	3	1	3	7	.353	0.838	
		%	42.9	14.3	42.9	100.0			
	Yok	n	38	22	33	93			
		%	40.9	23.7	35.5	100.0			
Toplam	n		41	23	36	100			
	%		41.0	23.0	36.0	100.0			

AVSD'si olan hastaların 3'ünde (%42.9) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%14.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3'ünde (%42.9) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 38'inde (%40.9) homozigot wild tipinde, 22'sinde

(%23.7) heterozigot mutant ve 33'ünde de (%35.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.94).

Çizelge 4.95. AVSD ile rs6740584 allelinin karşılaştırılması

			rs6740584			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
AVSD	Var	n	5	1	1	7	.137	0.934
		%	71.4	14.3	14.3	100.0		
	Yok	n	72	11	10	93		
		%	77.4	11.8	10.8	100.0		
Toplam	n		77	12	11	100		
	%		77.0	12.0	11.0	100.0		

AVSD'si olan hastaların 5'inde (%71.4) rs6740584 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 1'inde (%14.3) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 72'sinde (%77.4) homozigot wild tipinde, 11'inde (%11.8) heterozigot mutant ve 10'unda da (%10.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.95).

Çizelge 4.96. AVSD ile rs2551645 allelinin karşılaştırılması

			rs2551645			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
AVSD	Var	n	3	2	2	7	.538	0.764
		%	42.9	28.6	28.6	100.0		
	Yok	n	37	38	18	93		
		%	39.8	40.9	19.4	100.0		
Toplam	n		40	40	20	100		
	%		40.0	40.0	20.0	100.0		

AVSD'si olan hastaların 3'ünde (%42.9) rs2551645 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%28.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 37'sinde (%39.8) homozigot wild tipinde, 38'inde (%40.9) heterozigot mutant ve 18'inde de (%19.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.96).

Çizelge 4.97. AVSD ile rs2551640 allelinin karşılaştırılması

		rs2551640			Toplam χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	3	0	7
		%	57.1	42.9	0.0	100.0
	Yok	n	43	44	6	93
		%	46.2	47.3	6.5	100.0
Toplam		n	47	47	6	100
		%	47.0	47.0	6.0	100.0

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.) rs2551640 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken AVSD'si olmayanların 43'ünde (%46.2) homozigot wild tipinde, 44'ünde (%47.3) heterozigot mutant ve 6'sında da (%6.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.97).

Çizelge 4.98. AVSD ile rs10932201 allelinin karşılaştırılması

			rs10932201			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	0	3	7	1.792 0.408
		%	57.1	0.0	42.9	100.0	
	Yok	n	50	17	26	93	
		%	53.8	18.3	28.0	100.0	
Toplam	n		54	17	29	100	
	%		54.0	17.0	29.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs10932201 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 50'sinde (%53.8) homozigot wild tipinde, 17'sinde (%18.3) heterozigot mutant ve 26'sında da (%28) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.98).

Çizelge 4.99. AVSD ile rs2709376 allelinin karşılaştırılması

			rs2709376			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	0	3	7	1.091 0.580
		%	57.1	0.0	42.9	100.0	
	Yok	n	50	12	31	93	
		%	53.8	12.9	33.3	100.0	
Toplam	n		54	12	34	100	
	%		54.0	12.0	34.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs2709376 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 50'sinde (%53.8) homozigot wild tipinde, 12'sinde (%12.9) heterozigot mutant ve 31'inde de (%33.3)

homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.99).

Çizelge 4.100. AVSD ile rs7594560 allelinin karşılaştırılması

			rs7594560			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	3	0	7	1.926 0.378
		%	57.1	42.9	0.0	100.0	
	Yok	n	67	20	6	93	
		%	72.0	21.5	6.5	100.0	
Toplam	n		71	23	6	100	
	%		71.0	23.0	6.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs7594560 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken AVSD'si olmayanların 67'sinde (%72) homozigot wild tipinde, 20'sinde (%47.3) heterozigot mutant ve 6'sında da (%6.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.100).

Çizelge 4.101. AVSD ile rs2709377 allelinin karşılaştırılması

			rs2709377			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	2	1	7	.072 0.964
		%	57.1	28.6	14.3	100.0	
	Yok	n	50	26	17	93	
		%	53.8	28.0	18.3	100.0	
Toplam	n		54	28	18	100	
	%		54.0	28.0	18.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs2709377 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki

amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 50'sinde (%53.8) homozigot wild tipinde, 26'sında (%28) heterozigot mutant ve 17'sinde de (%18.3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.101).

Çizelge 4.102. AVSD ile rs770189 allelinin karşılaştırılması

			rs770189			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	5	2	0	7	.533
		%	71.4	28.6	0.0	100.0	
	Yok	n	72	18	3	93	
		%	77.4	19.4	3.2	100.0	
Toplam	n		77	20	3	100	0.766
	%		77.0	20.0	3.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 5'inde (%57.1) rs770189 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken AVSD'si olmayanların 72'sinde (%77.4) homozigot wild tipinde, 18'inde (%19.4) heterozigot mutant ve 3'ünde de (%3.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.102)

Çizelge 4.103. AVSD ile rs4521516 allelinin karşılaştırılması

			rs4521516			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	2	1	7	.714
		%	57.1	28.6	14.3	100.0	
	Yok	n	67	18	8	93	
		%	72.0	19.4	8.6	100.0	
Toplam	n		71	20	4	100	0.700
	%		71.0	20.0	4.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs4521516 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 67'sinde (%72) homozigot wild tipinde, 18'inde (%19.4) heterozigot mutant ve 8'inde de (%8.6) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.103).

Çizelge 4.104. AVSD ile rs11951031 allelinin karşılaştırılması

			rs11951031			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	2	1	7	.726
		%	57.1	28.6	14.3	100.0	
	Yok	n	64	15	14	93	
		%	68.8	16.1	15.1	100.0	
Toplam	n		68	17	15	100	0.696
	%		68.0	17.0	15.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs11951031 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 64'ünde (%68.8) homozigot wild tipinde, 15'inde (%16.1) heterozigot mutant ve 14'ünde de (%15.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.104).

Çizelge 4.105. AVSD ile rs12521522 allelinin karşılaştırılması

			rs12521522			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	3	3	1	7	.107
		%	42.9	42.9	14.3	100.0	
	Yok	n	35	41	17	93	
		%	37.6	44.1	18.3	100.0	
Toplam	n		38	44	18	100	0.948
	%		38.0	44.0	18.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 3'ünde (%42.9) rs12521522 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 35'inde (%37.6) homozigot wild tipinde, 41'inde (%44.1) heterozigot mutant ve 17'sinde de (%18.3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.105).

Çizelge 4.106. AVSD ile rs17560407 allelinin karşılaştırılması

			rs17560407			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	3	0	7	1.405
		%	57.1	42.9	0.0	100.0	
	Yok	n	64	23	6	93	
		%	68.8	24.7	6.5	100.0	
Toplam	n		68	26	6	100	0.495
	%		68.0	26.0	6.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs17560407 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 3'ünde (%42.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken AVSD'si olmayanların 64'ünde (%68.8) homozigot wild tipinde, 23'ünde (%24.7) heterozigot mutant ve 6'sında da (%6.5) homozigot mutanttır. Gruplar

arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.106).

Çizelge 4.107. AVSD ile rs17421627 allelinin karşılaştırılması

			rs17421627			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
AVSD	Var	n	4	2	1	7	.726
		%	57.1	28.6	14.3	100.0	
	Yok	n	64	15	14	93	
		%	68.8	16.1	15.1	100.0	
Toplam	n		68	17	15	100	0.696
	%		68.0	17.0	15.0	100.0	

AVSD'si olan hastaların 4'ünde (%57.1) rs17421627 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%28.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%14.3) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken AVSD'si olmayanların 64'ünde (%68.8) homozigot wild tipinde, 15'inde (%16.1) heterozigot mutant ve 14'ünde de (%15.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.107).

Çizelge 4.108. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2254137 allelinin karşılaştırılması

			rs2254137			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
Normal	Var	n	20	5	2	27	1.190
		%	74.1	18.5	7.4	100.0	
Eko	Yok	n	54	9	10	93	
		%	74.0	12.3	13.7	100.0	
Toplam	n		74	14	12	100	
	%		74.0	14.0	12.0	100.0	

Normal ekosu olan hastaların 20'sinde (%74.1) rs2254137 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%18.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%7.4) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 54'ünde (%74) homozigot wild tipinde, 9'unda (%12.3) heterozigot mutant ve 10'unda da (%13.7) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.108).

Çizelge 4.109. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs7569963 allelinin karşılaştırılması

			rs7569963			Toplam	χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	15	8	4	27	.424	0.809
		%	55.6	29.6	14.8	100.0		
Eko	Yok	n	44	17	12	73		
		%	60.3	23.3	16.4	100.0		
Toplam		n	59	25	16	100		
		%	59.0	25.0	16.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 15'inde (%55.6) rs7569963 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 8'inde (%29.6) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 4'ünde (%14.8) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 44'ünde (%60.3) homozigot wild tipinde, 17'sinde (%23.3) heterozigot mutant ve 12'sinde de (%16.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.109).

Çizelge 4.110. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs4675690 allelinin karşılaştırılması

			rs4675690			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
Normal	Var	n	11	5	11	27	.554
		%	40.7	18.5	40.7	100.0	
Eko	Yok	n	30	18	25	73	
		%	41.1	24.7	34.2	100.0	
Toplam		n	41	23	36	100	
		%	41.0	23.0	36.0	100.0	

Normal ekosu olan hastaların 11'inde (%40.7) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%18.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 11'inde (%40.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 30'unda (%41.1) homozigot wild tipinde, 18'inde (%24.7) heterozigot mutant ve 25'inde de (%34.2) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.110).

Çizelge 4.111. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs6740584 allelinin karşılaştırılması

			rs6740584			Toplam χ^2	P
			Wild	Heterozigot	Mutant		
Normal	Var	n	21	4	2	27	.681
		%	77.8	14.8	7.4	100.0	
Eko	Yok	n	56	8	9	73	
		%	76.7	11.0	12.3	100.0	
Toplam		n	77	12	11	100	
		%	77.0	12.0	11.0	100.0	

Normal ekosu olan hastaların 21'inde (%77.8) rs6740584 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 4'ünde (%14.8) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 2'sinde (%7.4) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 56'sında (%76.7) homozigot wild tipinde,

8'inde (%11) heterozigot mutant ve 9'unda da (%12.3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.111).

Çizelge 4.112. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2551645 allelinin karşılaştırılması

			rs2551645			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	11	11	5	27	.051	0.975
		%	40.7	40.7	18.5	100.0		
Eko	Yok	n	29	29	15	73		
		%	39.7	39.7	20.5	100.0		
Toplam		n	40	40	20	100		
		%	40.0	40.0	20.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 11'inde (%40.7) rs2551645 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 11'inde (%40.7) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 5'inde (%18.5) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 29'unda (%39.7) homozigot wild tipinde, 29'unda (%39.7) heterozigot mutant ve 15'inde de (%20.5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.112).

Çizelge 4.113. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2551640 allelinin karşılaştırılması

			rs2551640			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	12	14	1	27	.562	0.755
		%	44.4	51.9	3.7	100.0		
Eko	Yok	n	35	33	5	73		
		%	47.9	45.2	6.8	100.0		
Toplam		n	47	47	6	100		
		%	47.0	47.0	6.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 12'sinde (%44.4) rs2551640 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 14'ünde (%51.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%3.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 35'inde (%47.9) homozigot wild tipinde, 33'ünde (%45.2) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.113).

Çizelge 4.114. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs10932201 allelinin karşılaştırılması

			rs10932201			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	12	7	8	27	2.364	0.307
		%	44.4	25.9	29.6	100.0		
Eko	Yok	n	42	10	21	73		
		%	57.5	13.7	28.8	100.0		
Toplam		n	56	17	29	100		
		%	56.0	17.0	29.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 12'sinde (%44.4) rs10932201 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 7'sinde (%25.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 8'inde (%29.6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 42'sinde (%57.5) homozigot wild tipinde, 10'unda (%13.7) heterozigot mutant ve 21'inde de (%28.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.114).

Çizelge 4.115. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2709376 allelinin karşılaştırılması

			rs2709376			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	12	5	10	27	2.035	0.361
		%	44.4	18.5	37.0	100.0		
Eko	Yok	n	42	7	24	73		
		%	57.5	9.6	32.9	100.0		
Toplam		n	54	12	34	100		
		%	54.0	12.0	34.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 12'sinde (%44.4) rs2709376 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 5'inde (%18.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 10'unda (%37) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 42'sinde (%57.5) homozigot wild tipinde, 7'sinde (%9.6) heterozigot mutant ve 24'ünde de (%32.9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.115).

Çizelge 4.116. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs7594560 allelinin karşılaştırılması

			rs7594560			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	19	7	1	27	.465	0.793
		%	70.4	25.9	3.7	100.0		
Eko	Yok	n	52	16	5	73		
		%	71.2	21.9	6.8	100.0		
Toplam		n	71	23	6	100		
		%	71.0	23.0	6.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 19'unda (%70.4) rs7594560 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 7'sinde (%25.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%3.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 52'sinde (%71.2) homozigot wild tipinde,

16'sında (%21.9) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.116).

Çizelge 4.117. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs2709377 allelinin karşılaştırılması

			rs2709377			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	12	10	5	27	1.710	0.425
		%	44.4	37.0	18.5	100.0		
Eko	Yok	n	42	18	13	73		
		%	57.5	24.7	17.8	100.0		
Toplam		n	54	28	18	100		
		%	54.0	28.0	18.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 12'sinde (%44.4) rs2709377 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 10'unda (%37) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 5'inde (%18.5) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 42'sinde (%57.5) homozigot wild tipinde, 18'inde (%24.7) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%17.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.117).

Çizelge 4.118. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs770189 allelinin karşılaştırılması

			rs770189			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	21	6	0	27	1.204	0.548
		%	77.8	22.2	0.0	100.0		
Eko	Yok	n	56	14	3	73		
		%	76.7	19.2	4.1	100.0		
Toplam		n	77	20	3	100		
		%	77.0	20.0	3.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 21’inde (%77.8) rs770189 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler), 6’sında (%22.2) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) iken normal ekosu olmayanların 56’sında (%76.7) homozigot wild tipinde, 14’ünde (%19.2) heterozigot mutant ve 3’ünde de (%4.1) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.118).

Çizelge 4.119. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs4521516 allelinin karşılaştırılması

			rs4521516			Toplam χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant		
Normal	Var	n	19	7	1	27	1.804 0.406
		%	70.4	25.9	3.7	100.0	
Eko	Yok	n	52	13	8	73	
		%	71.2	17.8	11.0	100.0	
Toplam		n	71	20	9	100	
		%	71.0	20.0	9.0	100.0	

Normal ekosu olan hastaların 19’unda (%70.4) rs4521516 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler), 7’sinde (%25.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1’inde (%3.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken normal ekosu olmayanların 52’sinde (%71.2) homozigot wild tipinde, 13’ünde (%17.8) heterozigot mutant ve 8’inde de (%11) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.119).

Çizelge 4.120. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs11951031 allelinin karşılaştırılması

			rs11951031			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	19	5	3	27	.454	0.797
		%	70.4	18.5	11.1	100.0		
Eko	Yok	n	49	12	12	73		
		%	67.1	16.4	16.4	100.0		
Toplam		n	68	17	15	100		
		%	68.0	17.0	15.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 19’unda (%70.4) rs11951031 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler), 5’inde (%18.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3’ünde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken normal ekosu olmayanların 49’unda (%67.1) homozigot wild tipinde, 12’sinde (%16.4) heterozigot mutant ve 12’sinde de (%16.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.120).

Çizelge 4.121. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs12521522 allelinin karşılaştırılması

			rs12521522			Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal	Var	n	10	12	5	27	.016	0.992
		%	37.0	44.4	18.5	100.0		
Eko	Yok	n	28	32	13	73		
		%	38.4	43.8	17.8	100.0		
Toplam		n	38	44	18	100		
		%	38.0	44.0	18.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 10’unda (%37) rs12521522 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler), 12’sinde (%44.4) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 5’inde (%18.5) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken normal ekosu olmayanların 28’inde (%38.4) homozigot wild

tipinde, 32'sinde (%43.8) heterozigot mutant ve 13'ünde de (%17.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.121).

Çizelge 4.122. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs17560407 allelinin karşılaştırılması

			rs17560407		Muta nt	Toplam	χ^2	p
			Wild	Heterozigot				
Normal	Var	n	19	7	1	27	.356	0.837
		%	70.4	25.9	3.7	100.0		
Eko	Yok	n	49	19	5	73		
		%	67.1	26.0	6.8	100.0		
Toplam		n	68	26	6	100		
		%	68.0	26.0	6.0	100.0		

Normal ekosu olan hastaların 19'unda (%70.4) rs17560407 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 7'sinde (%25.9) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 1'inde (%3.7) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken normal ekosu olmayanların 49'unda (%67.1) homozigot wild tipinde, 19'unda (%26) heterozigot mutant ve 5'inde de (%6.8) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.122).

Çizelge 4.123. Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs17421627 allelinin karşılaştırılması

		rs17421627			Toplam	χ^2	p
		Wild	Heterozigot	Mutant			
Normal Eko	Var	n	19	5	3	27	.454
		%	70.4	18.5	11.1	100.0	
	Yok	n	49	12	12	73	
		%	67.1	16.4	16.4	100.0	
Toplam		n	68	17	15	100	0.797
		%	68.0	17.0	15.0	100.0	

Normal ekosu olan hastaların 19’unda (%70.4) rs17421627 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X’ler), 5’inde (%18.5) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 3’ünde (%11.1) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y’ler) iken normal ekosu olmayanların 49’unda (%67.1) homozigot wild tipinde, 12’sinde (%16.4) heterozigot mutant ve 12’sinde de (%16.4) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.123).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Down Sendromu, kromozomal hastalıklar arasında en sık görülenidir (Berg and Korossy, 2001; Antonarakis et al., 2004). Tipik yüz görünümü, mental retardasyon, hipotoni gibi bütün Down Sendromu çocuklarda bulunan bulguların yanı sıra KKH, duodenal atrezi/stenoz, Hirschsprung, sağırılık, konuşma bozukluğu, immün yetersizlik, katarakt, AML, glüten sensitif enterpoati, atlanto-aksiyel eklem instabilitesi gibi çocukların yalnızca bir kısmında bulunan özellikler de söz konusudur. Down Sendromunda görülebilen bu patolojilerin kliniğe yansıma şiddetleri de farklılık arz etmektedir (Antonarakis et al., 2004; Maina et al., 2004; Patterson, 2007).

21. kromozom üzerinde bulunan genlerin trizomisinin gen-doza etkisi sebebiyle aşırı ekspresyonlarının dokuların gelişim, matürasyon ve yaşlanmaları üzerinde farklı etkilere yol açtığı ileri sürülmektedir (Antonarakis et al., 2004; Gardiner and Davisson, 2000; Reeves, 2006). Bunun yanı sıra 21. kromozom üzerinde bulunmayan bazı gen polimorfizmlerinde sendromun çeşitli özelliklerinin ortaya çıkmasına ve kliniğinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Biselli et al., 2008).

Down Sendromu, yukarıda da ifade edildiği gibi 21. kromozomun tamamında ya da bir kısmında bulunmasının neden olduğu kromozomal bir hastalık olup canlı doğumların 1/700'ünde rastlanmaktadır. Doğum sonrasında görülen mental bozukluklar ve gelişim bozuklukları, atipik yüz yapısı gibi karakteristik anomalilerle tanımlanan sendrom, sitogenetik karyotip analiziyle kesin olarak doğrulanmakta ve sendroma yol açan kromozomal anomali saptanmaktadır. Down Sendromu ön tanısı almış veya tanısı konmuş vakalarla ilgili olarak çok sayıda çalışmalar yapılmış olup bu çalışmalar neticesinde çeşitli kromozomal düzensizlikler ortaya konmuştur.

Down Sendromu, dismorfik yüz özellikleri ve farklı özel fenotipi ile kolay tanınabilir olmasına karşın tanının olguların tamamında konulamadığı, bu sebepten ötürü de kesin tanı için kromozom analizinin gerekli olduğu bildirilmiştir (Lüleci ve ark., 1986; Devlin and Morrison, 2004; Catovic and Kendic, 2005).

Down Sendromlu olguların bazı klinik tanısında görülen farklılıklarda olduğu gibi bu hastalıkların genetik kökenlerinde de farklılıklar söz konusudur. Alp ve ark (2007) tarafından yapılan çalışmada Down Sendromlu vakaların 432'sinde (%94.7)

regüler tip, %3.1’inde translokasyon tipi, %0.9’unda mozaik tipi ve %1.3’ünde inv ile asosiye regüler tip Down Sendromu karyotipi tespit edilmiştir.

Huang ve ark. (1967) yapmış oldukları çalışmada çeşitli ülkelerde 11 araştırmacı tarafından 1080 vakayı, gösterdikleri sitogenetik aberasyona göre sınıflandırmışlardır. Çalışma neticesinde vakaların %95’inin klasik tip, %2’sinin mozaik tip ve %3’ünün de translokasyon tip Down Sendromu olduğu görülmüştür (Akt. Tayşi ve Say, 1975).

Benzer şekilde Yüce ve ark (2006) tarafından yapılan çalışmada olguların %97’si klasik tip, %1.1’i, mozaik, %1.7’si translokasyon tipi Down Sendromu olarak tespit edilmiştir. Translokasyon tipi 1 olguda t(21;21), 2 olguda 7(14;21) şeklindedir. Çalışmada ortalama anne yaşı 34.04 olarak bildirilmiştir.

Chandra ve ark. (2010) 1020 Down Sendromlu olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada olguların %83.82’sinde regüler tip trizomi, %5’inde translokasyon tipi trizomi 21, %10.78’inde mozaik tip trizomi 21 ve %0.39’unda da trizomi 21’e başka kromozomal anomallerin eşlik ettiği bulgulara rastlamışlardır.

Down Sendromu tanısı konulan bireylerin cinsiyetleri değişiklik göstermekle birlikte bu tanının erkek çocuklarda daha sık görüldüğü rapor edilmektedir (Kovaleva et al., 2001).

Alp ve ark. (2007) 456 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyet oranını 1.64:1 (283 erkek:173 kız), anne yaş ortalamasını 34.25 ± 7.76 ve translokasyon tipi Down Sendromu olguların anne yaş ortalamasını da 28.29 ± 5.0 olarak tespit etmiştir.

Kılıç ve ark. (2003), yapmış oldukları çalışmada olguların %64.7’sinin erkek, %35.2’sinin kız ve hastaların yaş ortalamasının 1.9 ± 3 olduğunu bildirmişlerdir.

Türkyılmaz ve ark. (1997), yapmış oldukları çalışmada Down Sendromu tanısı konan olguların %39’unun kız, %61’inin ise erkek olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte konuyla ilgili olarak ülkemizde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda Down Sendromu’nun erkeklerde kızlara nazaran daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Sunguroğlu ve ark., 1989, Demirel ve ark., 1998). Bu durumun ortaya çıkmasında erkek çocukların toplumumuzda daha fazla ilgi çekmesinden ve ailelerin kız çocuklarını çevreden saklama isteklerinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte yapılan bazı yabancı çalışmalarda da erkek olguların fazlalığı (Kovaleva et al., 2001, Devlin and Morrison, 2004, Catovic and Kendic, 2005) dikkate alındığında bu durumun toplumumuza özgü olmayabileceği ve genel bir bulguya uygun olabileceği söylenebilir.

Yapmış olduğumuz çalışma kapsamına dahil edilen olguların %58'ini kızlar, %42'sini ise erkekler oluşturmaktadır. Yine çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 3.19 ± 3.79 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 6.43 ± 5.27 ; hastaların kilo ortalaması 15.58 ± 11.52 , kontrol grubunun kilo ortalaması 27.07 ± 18.04 ; hastaların boy ortalaması 69.09 ± 25.77 , kontrol grubunun boy ortalaması 107.36 ± 28.77 şeklindedir. Hastaların anne yaş ortalaması 36.86 ± 6.67 olarak belirlenmiştir.

Down Sendromu tanısı veya ön tanısı alan bireylerin klinik bulguları hastalar arasında değişkenlik arz etmektedir. Literatürde en sık görülen klinik bulgular konjenital kalp hastalığı, hipotoni, mongoloid yüz, epikantal kıvrım, simian çizgisi, basık burun kökü, kısa ve geniş boyun ve mikrosefali olarak bildirilmiştir (Türkyılmaz ve ark., 1997; Yüksel ve ark., 2006; Azman et al., 2007).

Down Sendromlu çocuğa sahip olma ihtimali hamilelik yaşındaki artışa bağlı olarak artmaktadır. Regüler tip Down Sendromunun etiyolojisinde ileri anne yaşının etkili olduğu, 35 yaş üzerindekilerde sıklığının arttığı ifade edilmektedir (Tıraş ve ark., 1992; Young, 2005).

Trizomiler, gametogenez esnasında oluşan mayotik non-disjunction sonucunda ortaya çıkar. Literatürde Down Sendromunun başlıca nedeninin non-disjunction olduğu ve buna bağlı olarak da hastaların büyük kısmında klasik trizomi 21 görüldüğü bildirilmiştir (Yüce ve ark., 2006; Biselli ve ark., 2008). Yüksel ve ark. (2006), yapmış oldukları çalışmada Down Sendromlu olguların bir tanesinde ailede kalıtsal hastalık öyküsü bildirilmiş ve olguların %84.1'inde ileri anne yaşı tespit etmişlerdir. Ocaklı (2010), yapmış olduğu çalışmada Down Sendromlu olguların ortalama anne yaşını 28.9 ± 4.8 olarak tespit etmiştir.

Maternal yaş ve değişmiş kromozom 21 rekombinasyon paternleri arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek için Lamb ve ark. (2005), 21. kromozomu maternal Mayoz I orijinli olan 400 hastayı maternal yaşa göre gruplamışlar. Bu çalışma ile kromozom 21 non-disjunctionu olan yaşı bir annede ilerleşmiş yaşa bağlı olan mayotik mekanizmanın daha fazla hataya yatkın olması sonucunda ookistlerin yanlış sekregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık genç annelerde eksik ya da değişmiş rekombinasyon yeri neticesinde meydana gelen kromozom 21 non-disjunctionu saptanmıştır.

Mayoz II hatalarını incelemek için yapılmış olan başka bir çalışmada ise 21q perisentromerik bölgesi değişiminin anne yaşıyla ilgili risk faktörü oluşturduğu tespit edilmiştir. Buna zıt olarak maternal Mayoz I'deki hataların analizi non-disjunction için aynı riski oluşturmaktadır ancak burada oositin yaşında bağımsız bir durum söz konusu bulunmuştur (Oliver et al., 2008).

Hulte'n ve ark. (2008), maternal yaş etkisinin ovulasyona kadar fetal ve postnatal gelişim sürecinde bu hücrelerin farklı bir seçilimine neden olduğunu ve yüksek düzeyde ovaryum mozaisizminin bazı kadınların henüz genç yaşta olmalarına karşın neden Down Sendromlu çocuklara sahip olduğunu ve sonraki gebeliklerdeki artmış insidanslarını açıklayabileceğini ileri sürmektedirler.

Son yıllarda yapılan retrospektif bir analizde Down Sendromlu bebek sahibi olan 151 ailenin 8'inde gonadal mozaisizm taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Taşıyıcılık tespit edilen ailelerin tamamında da anne yaşının 35'in altında olduğu ve genç çiftlerde parental mozaisizm prevalansının da yaklaşık %6.5 olduğu saptanmıştır (Kovaleva and Tahmasebi-Hesari, 2007). Bir başka çalışmada Hulte'n ve arkadaşlarının bulgularına paralel olarak 35 yaş öncesi doğum yapmış Down Sendromlu çocuk sahibi annelerin periferik lenfositlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında 13 ve 21. kromozomun her ikisinde segregasyon bozukluklarının sıklığında ciddi bir artış gözlenmiştir (Migliore et al., 2006).

Down Sendromunda karakteristik fenotipik özelliklerin yanı sıra konjenital kalp hastalıkları da sık görülmektedir (Kara ve ark., 2013). Down Sendromlu hastalarda en sık görülen temel malformasyon konjenital kalp hastalığı olup kronik kalp hastalığı (KKH) görülme sıklığı %30-60 olduğu bildirilmektedir (Cohen, 1999; Lin et al., 1999; Day et al., 2005; Rasmussen et al., 2006). Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, KKH olan Down Sendromlu olgularda %45 oranında atrioventriküler septal defekt (AVDS), %35 oranında ventriküler septal defekt (VSD), %8 oranında izole atriyal septal defekt (ASD), %7 oranında izole patent duktus arteriozus (PDA) olduğu bildirilmiştir (Freeman et al., 1998). Başka bir çalışmada KKH saptanan olguların %24'ünde ASD, %22'sinde VSD, %21'inde PDA ve %8.7'sinde de AVSD tespit edilmiştir (Rubens et al., 2003). Bir başka çalışmada KKH tanısı alan olguların %33.3'ünde VSD, %22.8'inde AVSD, %21.1'inde ASD, %14'ünde PDA, %5.3'ünde de fallot tetralojisi (TOF) olduğu bildirilmiştir (Abbag, 2006). Yapmış olduğumuz

çalışmada hastaların %18'inde VSD, %18'inde ASD, %11'inde PDA, %7'sinde AVSD tespit edilmiş olup çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde TOF, AS ve PS saptanmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen diğer sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- rs4675690 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 41'i (%41) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 23'ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 36'sı da (%36) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 48'i (%48) homozigot wild tipinde, 37'si (%37) heterozigot mutant ve 15'i de (%15) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).
- rs2551640 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 47'si (%47) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 47'si (%47) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sı da (%6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 40'ı (%40) homozigot wild tipinde, 28'i (%28) heterozigot mutant ve 32'si de (%32) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).
- rs10932201 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 29'u da (%29) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 58'i (%58) homozigot wild tipinde, 33'ü (%33) heterozigot mutant ve 9'u da (%9) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

- rs2709376 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 54'ü (%54) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 12'si (%12) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 34'ü de (%34) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 50'si (%50) homozigot wild tipinde, 40'ı (%40) heterozigot mutant ve 10'u da (%10) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).
- rs7594560 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 71'i (%71) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 23'ü (%23) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 6'sı da (%6) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 28'i (%28) homozigot wild tipinde, 50'si (%50) heterozigot mutant ve 22'si de (%22) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).
- rs11951031 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 68'i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15'i de (%15) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 40'ı (%40) homozigot wild tipinde, 42'si (%42) heterozigot mutant ve 18'i de (%18) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).
- rs12521522 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 38'i (%38) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 44'ü (%44) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 18'i de (%18) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 64'ü (%64) homozigot wild tipinde, 31'i (%31) heterozigot mutant ve 5'i de (%5) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit

etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

- rs17421627 allelinin hasta ve kontrole göre durumlarının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlara göre hastalardan 68'i (%68) homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler) iken, 17'si (%17) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 15'i de (%15) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken kontrol grubunda ise 69'u (%69) homozigot wild tipinde, 28'i (%28) heterozigot mutant ve 3'ü de (%3) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Wright ve ark. (1967), 1382 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada 30 yaşın altındaki annelerin, 30 yaş üzerindeki annelerden 4 kat daha fazla translokasyon tip Down Sendromlu çocuğa sahip olduklarını tespit etmişlerdir (Akt. Tayşi ve Say, 1975).

- ASD'si olan hastaların 12'sinde (%66.7) rs4675690 alleli homozigot wild tipinde (Tek Amplifikasyon, Homozigot X'ler), 2'sinde (%11.1) heterozigot mutant (İki amplifikasyon) ve 4'ünde (%22.2) homozigot mutant (Tek Amplifikasyon, Homozigot Y'ler) iken ASD'i olmayanların 29'unda (%35.4) homozigot wild tipinde, 21'inde (%25.6) heterozigot mutant ve 32'sinde de (%39) homozigot mutanttır. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki kare testi neticesinde anlamlılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısaca özetlenecek olursa;

Çalışmamızda, Down Sendromlu olguların 58'i (% 58) kız, 42'si (% 42) ise erkek cinsiyette olup, yaş ortalaması 3.19 ± 3.79 ay idi. Olguların anne yaş ortalaması 36.86 ± 6.67 olarak tespit edildi.

Mevcut bilgilerimize göre, CREB1 ve MEF2C gen bölgelerini kapsayan rs lerin hiçbirisinin polimorfizm yönünden Down Sendromuyla ilişkisine dair literatürde veri bulunmamaktadır. Bu çalışma bilgilerimiz doğrultusunda literatürde ilk kez yapılmıştır.

CREB1 üzerinde rs4675690, rs2551640, rs10932201, rs2709376, rs7594560, MEF2C üzerindeki rs11951031, rs12521522, rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin hasta ve kontrole göre frekans karşılaştırılması neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Buna karşın, bu gen

bölgelerinden rs4675690 gen bölgesi haricinde, allel frekansları ile Down Sendromunda görülen anatomik anomaliler veya biyokimyasal parametreler arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.

CREB1 ait olan rs4675690 gen bölgesi için, hasta ve kontrol grubu allel frekansları ile kardiyak malformasyonlar arasında ilişki analizinde, ASD'si olan hastalar (rs4675690 allelinin % 66.7'si homozigot wild tipinde, %11.1'i heterozigot mutant ve % 22.2'si homozigot mutant) ile olmayan hastalar (% 35.4'ü homozigot wild tipinde, % 25.6'sı heterozigot mutant ve % 39'u da homozigot mutant) arasında allel dağılımı açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Çalışma evrenimizin kapsadığı Elazığ ve çevresi Down Sendromlu olgularından oluşan popülasyonda, ASD ve VSD'nin en fazla rastlanılan patolojiler olduğu ve saptanan malformasyonlar arasında AVSD oranlarının en düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta, ki-kare test sonucuna göre CREB1'e ait rs4576090 allel frekanslarının, ASD varlığı ile karşılaştırılmasında rs4576090 allelinde Down Sendromlu olgularda tespit edilen frekans dağılımı ile aynı olgularda kardiyak ASD patolojisinin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Bu bulgulardan hareketle, Down Sendromlu vakalarda CREB1'e ait rs4576090 alelinde bulunabilecek polimorfizmlerin, bu vakalarda gelişebilecek ASD gibi önemli kardiyak patolojik süreçlere nedensel olarak katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte Down Sendromlu olgularda, CREB1 gen ailesinin kardiyak patolojiler açısından daha büyük popülasyonlarda çalışılmasıyla, diğer CREB1 gen bölgeleriyle kardiyak patolojiler arasında anlamlı ilişkilere ulaşılabileceği de bulunabilir.

Çalışmamız sonuçlarının, ileriki dönemlerde çalışmamıza konu olan ve özellikle Down Sendromunda anlamlı polimorfizm içeren gen bölgeleri kullanılarak, konjenital kalp hastalıklarının erken tanısı ve tedavisi açısından yeni gelişmelere ışık tutabileceği söylenebilir.

Bu bulgular literatüre katkı sağlayacak ve aynı zamanda bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutarak yol gösterici nitelikte olacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak trizomi 21 oluşumunun nedenlerini birbirinden ayırabilecek ve konjenital kalp hastalıklarının gen polimorfizmleri ile arasındaki bağlantıları gösterebilecek daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abbag Fl. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down Syndrome. Saudi Med J. 2006; 27: 219-22.
- Abi-Ayad N1, Kodjikian L, Couturier J. Genomic techniques used in uveal melanoma: a literature review. J Fr Ophtalmol. 2011 Apr;34(4):259-64. doi:10.1016/j.jfo.2010.11.012.
- Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oakley GP. Down' s syndrome. Recent trends in the United States. JAMA. 1981; 246: 758–60.
- Akçay, P., ve Terzioğlu, F. Amniyosentez ve Koryon Villus Örneklemesi Uygulanan Gebe Kadınların Yaşadıkları Sorunlar ve Anksiyete Düzeyleri, *Hemşirelik Yüksekokulu Derg.* 2007;23-34.
- Akhtar MW1, Kim MS, Adachi M, Morris MJ, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN, Kavalali ET, Monteggia LM. In vivo analysis of MEF2 transcription factors in synapse regulation and neuronal survival. PLoS One. 2012;7(4):e34863.
- Alp, M.N., Oral, D., Budak, T. Down Sendromu Ön Tanılı 584 Olguda Sitogenetik Çalışma. Dicle Tıp Dergisi, 2007; 34: 283-289
- Altug-Teber O, Bonin M, Walter M, et al. Specific transcriptional changes in human fetuses with autosomal trisomies. Cytogenet Genome Res. 2007; 119(3-4): 171-84.
- Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET. Chromosome 21 and Down Syndrome: from genomics to pathophysiology. Nature reviews 2004; 5: 725-38.
- Apak MY. Genetik Bozukluklar: Neyzi O, Ertugrul T (eds), Pediatri. 3th edition. Nobel 2003, ss: 152-155.
- Aula P, Leisti J, von Koskull H. Partial trisomy 21. Clin Genet. 1973. 4(3): 241-51.
- Azman B.Z., Ankathil R., Siti Mariam I., Suhaida M.A., Norhashimah M., Tarmizi A.B., Nor Atifah M.A., Kannan T.P., Zilfalil B.A., 2007. Cytogenetic and Clinical Profile Of Down Syndrome İn Northeast Malaysia. Singapore Med J., 2007;48: 550-554.
- Ballesta F, Queralt R, Gomez D, et al. Parental origin and meiotic stage of non-disjunction in 139 cases of trisomy 21. Ann Gene. 1999; 42: 11-5.

- Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Gen Med*. 2001; 3: 91-101.
- Barrot M, Wallace DL, Bolanos CA, Graham DL, Perrotti LI, Neve RL, et al. Regulation of anxiety and initiation of sexual behavior by CREB in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:8357– 8362
- Başaran N. Tıbbi Genetik, 7.baskı. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, 1999:180-195, 250-256.
- Başaran N. Tıbbi Genetik, Bursa,Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, 8. Baskı. 2003
- Beksaç S. Fetal Tıp, Prenatal Tanı Medical Networks Nobel, 1996.
- Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low risk women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 451-5
- Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994;193: 135-40.
- Bendayan I, Casaldàliga J, Fuster M, Sánchez C, Sanchez G, Girona C, Gonçalves A. Evolution of a group of 265 Down syndrome children, most of which had congenital heart disease. *SD-DS Revista Medica Internacional sobre el Sindrome de Down* 2001; 5: 34-40.
- Berg JM, Korossy M. Down Syndrome before Down: A retrospect. *American Journal Of Medical Genetics* 2001; 102: 205-211.
- Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Haddad R, et al. The MTR A2756G polymorphism is associated with an increase of plasma homocysteine concentration in Brazilian individuals with Down Syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41: 34-40.
- Bişkin F, Duranoğlu Y, Altın M. Ocular Findings in Patients with Down Syndrome. *Türkiye Klinikleri J Ophtalmol* 2005; 14: 17–24.
- Boué, J., Boué, A., Lazar, P., Gueguen, S. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1506 karotyped spontaneous abortions. *Teratology*, 1975;12(1):11-26. [doi:10.1002/tera.1420120103].
- Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18: 9-20.

- Buchanan LH. Early onset of presbycusis in Down syndrome. *Scand Audiol* 1990;19:103-10.
- Bugge M, Collins A, Petersen MB, et al. Non-disjunction of chromosome 18. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 661-9.
- Carnier J, Farre C, Varea V, et al. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 263–7.
- Catovic A., Kendic S. Cytogenetic Findings At Down Syndrome And Their Correlation With Clinical Findings. *Bosn J Basic Med Sci.*, 2005;5: 61-67.
- Chandra N., Cyril C., Lakshminarayana P., Nallasivam P., Ramesh A., Gopinath P.M., Marimuthu K.M. Cytogenetic Evaluation of Down Syndrome: A Review of 1020 Referral Cases. *Int J Hum Genet*, 2010;10: 87-93
- Chrobok V, Simikova E. Temporalbone findings in trisomy 18 and 21 syndromes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 15–8.
- Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-14.
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., Lehner, T., Levinson, D. F., Moran, A., Sklar P. and Sullivan P. F. 2009. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, Vol. 166(5) pp. 540-556.
- Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down Syndrome: 1999 Revision. Sept. 1999; Volume 4, Number 3.
- Concolino D, Pascuzzi A, Pietragalla E, Lia R, et al. High prevalence of isolated pericardial effusion in Down Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 132: 331-2
- Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surg* 1998; 53: 369-76.
- Conti A, Fabbrini F, D'Agostino P, et al. Altered expression of mitochondrial and extracellular matrix genes in the heart of human fetuses with chromosome 21 trisomy. *BMC Genomics*. 2007; 8: 268.

- Crisafulli C, Shim DS, Andrisano C, Pae CU, Chiesa A, Han C, Patkar AA, Lee SJ, Serretti A, De Ronchi D. Case-control association study of 14 variants of CREB1, CREBBP and CREM on diagnosis and treatment outcome in major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2012 Jun 30;198(1):39-46
- Cura, A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Basım 1999.
- David JT, Cervantes MC, Trosky KA, Salinas JA, Delville Y. A neural network underlying individual differences in emotion and aggression in male golden hamsters. *Neuroscience* 2004;126:567–578.
- Day SM, Strauss DJ, Reynolds RJ, et al. Mortality and causes of death in persons with Down Syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 171-6.
- Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet.* 1993; 1(2): 114-24.
- Demirel S., Acar A., Çora T., Durakbaşı H.G., Zamani A., Acar H. Trizomi 21 Olgularında Karyotip Dağılımı, Cinsiyet Oranı Ve Ebeveynlerin Akraba Evliliği Sıklığı. *S.Ü.Tıp Fak Derg.*, 1998;14: 165-168.
- Devlin L., Morrison P.J. Accuracy Of The Clinical Diagnosis Of Down Syndrome. *Ulster Med* 2004;J., 73: 4-12.
- Evenhuis HM, van Zanten GS, BrocaarMP, Roerdinkholder WH. Hearing loss in middle age pearsons with Downsyndrome. *Am J Mental Retard* 1992; 97: 47–56.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, et al. Populationbased study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998, 80:213-7.
- Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr.* 1989; 114(1):79-86.
- Finkbeiner, S., Tavazoie, S.F., Maloratsky, A., Jacobs, K.M., Harris, K.M. & Greenberg, M.E. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997;19:1031–1047.
- Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, LanesR, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 104:545,1 984

- Freeman, S, Grantham, M., Hassold, T., Pettay, D., Takaesu, N. Cytogenetic and molecular studies of human spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet. Suppl.* A, 1991; 49:9-16.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley K, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down Syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80: 213-7.
- Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down Syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147: 748-52.
- Goldacre, M.J., Wotton, C.J., Seagroatt, V., Yeates. D. Cancers and immune related diseases associated with Down' syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1012-7.
- Goldstein, D.B. and Schlötter, C. *Microsatellites*. Second Edition, 1-22, Oxford, 2000.
- Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinology* 1. Basım 2003.
- Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Saunders 2004, pp:384-387.
- Has R. Fetal sendromların sonografik tanısı: Yüksel A (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi: Prensipler ve Klinik uygulamalar*. 5.baskı. İstanbul, Ulusal Tıp Kitabevi;2000;493-571.
- Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's Syndrome. *Lancet Oncol.* 2001;2(7): 429-36.
- Hassold, T.J., Jacobs, P.A., Trisomy in man. *Ann. Rev. Genet.*, 1984;18(1):69-97. [doi:10.1146/annurev.ge.18.120184.000441].
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor DT, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, 2000. 405(6784): p. 311-9.
- Hayes C, Johnson Z, Thrornton L, Fogarty J, Lyons R, et al. Ten year survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol* 1997; 4:822-29
- Hirashima C, Eguchi Y, Kohmura Y, et al. Isolated pericardial effusion and transient abnormal myelopoiesis in a fetus with Down's Syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000; 26: 303-6.
- Hohager B, Peters H, Byskov AG, Faber M. Follicular development in ovaries of children with Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:637-43.

- Hu P, Ji X, Yang C, Zhang J, et al. 22q11.2 microduplication in a family with recurrent fetal congenital heart disease. *Eur J Med Genet*. 2011 Apr 5.
- Hultén, M.A., Patel, SD., Tankimanova, M., Westgren, M., Papadogiannakis, N., Jonsson, A.M., Iwarsson, E. On the origin of trisomy 21 Down syndrome, *Mol. Cytogenet*. 2008;18:21.
- Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Abnormalities of the Heart and Genet*. 1997; 69: 207-16.
- Iliopoulos D, Poultides G, Peristeri V, Kouri G, Andreou A, Voyiatzis N. Double trisomy (48,XXY,+21) in monozygotic twins: case report and review of the literature. *Ann Genet* 2004; 47: 95-8.
- İlter, Ö., Hatemi, N.,Tümay, S.B. Down's syndrome and Dysgammaglobulinemia type IV; *Med. Bull İstanbul*, 1,282,1968.
- Janicki MP, Dalton AJ, Henderson CM, et al. Mortality and morbidity among older adults with intellectual disability: health services considerations. *Disabil Rehabil*. 1999;21: 284-94.
- Jones KL. Smith's Recognizable patterns of Human Malformations. Pennsylvania: Saunders, 1997: 8–10.
- Juhász GI, Dunham JS, McKie S, Thomas E, Downey D, Chase D, Lloyd-Williams K, Toth ZG, Platt H, Mekli K, Payton A, Elliott R, Williams SR, Anderson IM, Deakin JF. The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biol Psychiatry*. 2011 Apr 15;69(8):762-71.
- Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, Babu Rao V, et al. (2001). Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J. Hum. Genet*. 46: 347-350.
- Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down Syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 65: 160-6.
- Kabbani MS, Giridhar S, Elbarbary M, Elgamal MA, Najm H, Godman M. Postoperative cardiac intensive care outcome for Down syndrome children. *Saudi Med J* 2005; 26: 943-76.
- Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:1285–92.

- Kara, M., Kargün, K., Köse, H., Aygün, A.D., Şen, A. Double Trizomiye (48,XXX,+21) Sahip Down Sendromlu Bir Çocuk: Olgu Sunumu, Fırat Tıp Derg/Fırat Med J 2013; 18(2): 126-129.
- Khoury MJ, Erickson DJ. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta 1968 through 1989. Am J Epidemiol, 1992;136: 1457-64.
- Kılıç M, Taskın E, Aygün DA, Özdiller S. The retrospective evaluation of fifty-one cases of Down's Syndrome. T. Klin Pediatri 2003; 12: 222-229.
- Kovaleva N.V., Butomo I.V., Korblein A., Sex Ratio in Down Syndrome. Studies in Patients With Confirmed Trisomy 21. Tsitol Genet., 2001;35: 43-49.
- Kovaleva, N.V., and Tahmasebi-Hesari, M. Detection of gonadal mosaicism in parents of children with Down syndrome, Tsitol. Genet. 2007; 41: 36–42.
- Kovesi T, Sinclair B et al. Primary ciliary dyskinesia associated with a novel microtubule defect in a child with down syndrome. Chest 2000; 117: 1207–9.
- Köküöz, A.N. Down Sendromu, Bilim ve Teknik Dergisi, 1995; 337: 42-47.
- Lejeune J. Pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21. Am Med Genet 1990;7:20-30.
- Lamb, N.E., Yu, K., Shaffer, J., Feingold, E., Sherman, S.L. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21, Am. J. Hum. Genet. 2005;76: 91–99.
- Lemonnier M, Buckingham ME. Characterization of a cardiac-specific enhancer, which directs {alpha}-cardiac actin gene transcription in the Mouse adult heart. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 55651–55658.
- Lin AE. Congenital heart defects in chromosome abnormality syndromes. In: Allen HD, Moss AJ, Adams FH(eds). Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001; pp: 638-639
- Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, et al. Cardiovascular Malformations: changes in prevalence and birth status, 1972-1990. Am J Med Genet. 1999; 84: 102-10.
- Lin Y, Bloodgood BL, Hauser JL, Lapan AD, Koon AC, et al. Activitydependent regulation of inhibitory synapse development by Npas4. *Nature* 2008;455:1198–1204

- Lockstone HE, Haris LW, Swatton JE, et al. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics*. 2007; 90(6): 647-60.
- Lonze, B.E., and Ginty, D.D. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron* 2002;35:605–623
- Loudon NM, Day RE, Duke EM. Thyroid Dysfunction in Down's syndrome: Arch Dis child 1985; 60: 1149-51.
- Luigi M. Larocca, Libero Lauriola, Franco O. Ranelletti, Mauro Piantelli, Nicola Maggiano, Riccardo Ricci, and Arnaldo Capelli. Morphological and Immunohistochemical Study of Down Syndrome Thymus. *American Journal of Medical Genetics Supplement*. 1990;7:225-230.
- Lüleci G., Acar A., Bağcı G.,1986. Mongolizm Ön Tanısı İle Laboratuvarımıza Başvuran 32 Hastanın Sitogenetik Değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 1986;III: 251-255
- Lyle R, Bena F, Gagos S, et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(4): 454-66.
- Lyons GE, Micales BK, Schwarz J, Martin JF, Olson EN. Expression of *mef2* genes in the mouse central nervous system suggests a role in neuronal maturation. *J Neurosci* 1995;15:5727–5738.
- Maina PK, Milind ST, Mamta N. Down Syndrome: Clinical profile from India. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 31–35.
- Marsk A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almstrom H. If nuchal translucency screening is combined with first -trimester serum screening the need for fetal karyotyping decreases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 534-8.
- McElhinney DB, Straka M,Goldmuntz E, Zackai E. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 2002;113:238-41.
- Migliore, L., Boni, G., Bernardini, R., Trippi, F., Colognato, R., Fontana, I., Coppede`, F., Sbrana, I. Susceptibility to chromosome malsegregation in lymphocytes of women who had a Down syndrome child in young age, *Neurobiol. Aging* 2007;27:710–716.

- Miller JC, Scherrill JG, Hathaway WE. Thrombocythemia in the myeloproliferative disorders of Down's syndrome. *Pediatrics* 40:847,1967.
- Mitchell RB, Cal E, Kelly J. Ear, nose and throat disorders in children with Down Syndrome. *Laryngoscope* 2003; 113: 259–263.
- Montminy, M.R., and Bilezikjian, L.M. Binding of a nuclear protein to the cyclic-AMP response element of the somatostatin gene. *Nature* 1987;328: 175–178
- Morales-Angulo C, Gallo-Teran J, Azuara N, Rama Quintela J. Otorhinolaringological manifestations inpatients with Down Syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 262–5.
- Morisaki T, Semsuvitayawong K, Byun SH, Matsuda Y, Hidaki K et al. Mouse MF2B gene-unique member of MEF2 gee family. *J Biochem* 1997;122:939–946
- Mumcu A., 2010. Down Sendromu. www.mumcu.com/html/article.php?sid=244.
- Murray, R., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. and Granner, D.K. Harper'in Biyokimyası. 24. Baskı, 420-801, Barış Kitabevi, 1996.
- Nelson, T.L., Calif, E. Serum Protein, Lipoprotein Fractions in Mongolism; Amer. Jour. Dis. Child. 102,115,1961.
- Nicolaides KH. 11-14.Hafta Ultrasonu: Fetal Anomalilerin Tanısı. İstanbul, Kanaat Basımevi, 2003:7-57.
- Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 1998; 13: 313-9.
- Nowakowska BA, Obersztyn E, Szymańska K, Bekiesińska-Figatowska M, Xia Z, Ricks CB, Bocian E, Stockton DW, Szczaluba K, Nawara M, Patel A, Scott DA, Cheung SW, Bohan TP, Stankiewicz P. "Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(5):1042–51.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 157-162.
- Nussbaum, RL., Mcinnes, R.R., Willard, HF. Thompson Thompson Tıbbi Genetik, syf 135-179. Güneş Kitapevi, 6. Baskı, 2005.
- Ocaklı, S. Down Sendromu Ön Tanısı Alan Bazı Hastalarda Sitogenetik İncelemeler. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniv. Fen Bil.Enst. Tokat, 2010.

- Oliver, T.R., Feingold, E., Yu, K., Cheung, V., Tinker, S., Yadav-Shah, M., Masse, N., Sherman, SL: New insights into human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes, PLoS Genet. 2008;4: e1000033.
- Patterson D. The integrated map of human chromosome 21. in: Etiology and pathogenesis of Down Syndrome. Wiley-Liss 1995; 43–55.
- Patterson D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down Syndrome. MRDD Research Reviews 2007; 13: 199-206
- Patterson D. Molecular genetic analysis of Down Syndrome. Hum Genet, 2009. 126(1): 195-214.
- Penrose, L.S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J. Genet. 1933;27: 219.
- Pinto FF, Nunes L, Ferraz F, et al. Down's Syndrome: different distribution of congenital heart diseases between the sexes. Int J Cardiol. 1990; 27: 175-8
- Pueschel SM, Sassaman EA, Scola PS, Thuline HC, et al: Biomedical aspects in Down syndrome, in Pueschel SM, Rynders JE (eds): Down Syndrome. advances in biomedicine and the behavioral sciences. Cambridge, MA, Ware,1982,p 169.
- Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, et al. Survival in infants with Down Syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. J Pediatr. 2006;148: 806-812
- Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP, et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's Syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. Blood 1992;80: 2210-14.
- Reddy KS. Double trisomy in spontaneous abortions. Hum Genet 1997; 101: 339-45.
- Reeves RH. Down Syndrome mouse models are looking up. Trends in Molecular Medicine 2006 ;12(6): 237-40
- Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, et al. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's Syndrome. J Pediatr (Rio J). 2003;79: 141-8.
- Roizen NJ, Patterson D. Down syndrome. Lancet 2003; 361: 1281–9.
- Roper RJ, Reeves RH. Understanding the basis for Down Syndrome phenotypes. PLoS Genet. 2006; 2(3): 50.
- Rosner F, Ong BH, Paine RS, Mahanand D: Blood-serotonin activity in trisomic and translocation Down syndrome. Lancet 1:1191,1965.

- Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, et al. Heart malformations in children with Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 894-9.
- Salvatore Fusco, Cristian Ripoli, Maria Vittoria Podda, Sofia Chiatamone Ranieri, Lucia Leone, Gabriele Toietta, Michael W. McBurney, Günther Schütz, Antonella Riccio, Claudio Grassi, Tommaso Galeotti, and Giovambattista Pani. A role for neuronal cAMP responsive-element binding (CREB)-1 in brain responses to calorie restriction. *PNAS* 2012;109(2):621-626.
- Sare Z, Ruvalcaba RHA, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet.* 1978; 14:154.
- Schwab MH, Bartholomae A, Heimrich B, et al. Neuronal basic he-lix-loop-helix proteins (NEX and BETA2/Neuro D) regulate terminal granule cell differentiation in the hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:3714-3724.
- Sheridan R, Llerena J, Matkins S, Debenham P. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet* 1989; 26: 294–8.
- Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22: 296-307
- Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 131–40.
- Smith DS. Health Care Management of Adults with Down Syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1031–8.
- Smith, G, Berg, J, 1995. Down's Anomaly, 2nd Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh and New York.
- Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
- Sommer CA, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM, Henrique-Silva F. Identification of dysregulated genes in lymphocytes from children with Down Syndrome. *Genome.* 2008; 51(1): 19-29.
- Sunguroğlu A., Balkan G.E., Bökesoy I. Down Sendromlu 106 Bireyin Sitogenetik ve Ailevi Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Optimal Tıp Dergisi*, 1989;2:59-62.
- Suyugül Z. Down Sendromu olgularında göz bulguları. *Uzmanlık Tezi.* 1990 İstanbul.

- Tao, X., Finkbeiner, S., Arnold, D.B., Shaywitz, A.J. & Greenberg, M.E. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron* 1998;20:709–726.
- Taylor, A.K., Klisak, I., Mohandas, T., Sparkes, R.S., Li, C., Gaynor, R., Lusk, A.J. Assignment of the human gene for CREB1 to chromosome 2q32.3-q34. *Genomics* 1990;7:416–421.
- Tayşi, K., ve Say, B. Tıbbi Genetik, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A12. Ankara, 1975.
- Tıraş M.B., Bilgin O., Yücebilgin S., Karadadaş N. Down Sendromu ve Anne Yaşı Arasındaki İlişki: Kliniğimizdeki Sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi*, 1992;31: 501-503.
- Tolmie JL. Down Syndrome and other autosomal trisomies. in: Connor JM, Pyertz RE, Rimoin DL (eds). *Principles and Practice of Medical Genetics*, Third Edition. Churchill Livingston, London. 1996, pp:925-945.
- Türkyılmaz C., Koç E., Atalay Y. Down Sendromlu 23 olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinik Pediatri Dergisi*, 1997;6: 93-96
- Tüysüz B, Beker B. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome. *Acta Pediatr* 2001; 90: 1389–93.
- Ukudeeva, A, İlhan H, Kavak ZN, Pekin T, Gökaslan H. Down Sendromu taramasında ilk trimester tarama testi ile üçlü testin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2003; 13: 194-8.
- Uludağ, S. Prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerde komplikasyonlar ve zamanlama. *Perinatoloji Dergisi*, Cilt:7, Sayı: 4/Aralık 1999 s:281:289.
- Wald N, Rodeck C, Hackshaw A, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Seminars in perinatology*, 2005;29(4):225-235.
- Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *Saudi Med J*. 1994; 87:724-7.
- Werder EA, Torresani T, Navratil F, et al. Pericardial effusion as a sign of acquired hypothyroidism in children with Down Syndrome. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 397-8.
- Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer disease in down syndrome. *Ann Neurol* 17:278,1985.

- Venugopalan P, Agarwal AK. Spectrum of congenital heart defects associated with Down syndrome in high consanguineous Omani population. *Indian Pediatr.* 2003;40:398-403.
- Ville Y. How to improve the screening and diagnosis of fetal aneuploidy? *Bull Acad Natl Med* 2005;189:1773-84.
- Vivier DA, Munro DD. Alopecia Areata, Autoimmunity and Down Syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 191-2.
- Yeates S. The incidence and importance of hearing loss in people with severe learning disability: the evolution of a service. *Mental Handicap* 1995; 23: 79–84.
- Yiğiter, A.B., ve Kavak, Z.N. Anne Karnında Down Sendromu Tanısına Güncel Yaklaşımlar ve Bir Olgu Sunumu *Türk Aile Hek Derg* 2006;10(4):178-182.
- Young I.D. *Medical Genetics*, Oxford: Oxford University Press, 2005, 52-56.
- Yüce H., Özbey Ü., Erol D., Etem E., Deveci Ş.D., Ceylan G., Kara M. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında 2000-2005 Yılları Arasında Saptanan Down Sendromlu Olguların Periferik Kan Sitogenetik Analiz Sonuçları ve Klinik Değerlendirmeleri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)*, 2006;20: 289- 291.
- Yüksel Ş., Savacı S., Yeşilada E., Gülbay G., Otlı G., Kaygusuzoğlu E. 2004-2006 Dönemi Pediatrik Hastaların Periferik Kan Sitogenetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006;13: 253-256.
- Zubenko GS1, Hughes HB, Hitchens TK, Cohen BM. Alterations of brain anatomy in mouse model of MDD created by replacement of homologous mouse DNA sequence with an illness-associated 6-base human CREB1 promoter sequence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014 Jan;165(1):1-8