



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

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP ETTİĞİMİZ BARDET BIEDL
SENDROMLU HASTALARIN FENOTİPİK DAĞILIMINA
YÖNELİK KLİNİK VERİ BANKASI OLUŞTURULMASI VE
GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. DEFNE ALİKILIÇ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015



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

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP ETTİĞİMİZ BARDET BIEDL
SENDROMLU HASTALARIN FENOTİPİK DAĞILIMINA
YÖNELİK KLİNİK VERİ BANKASI OLUŞTURULMASI VE
GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ**

Dr. DEFNE ALİKILIÇ
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H.NURSEL ELÇİOĞLU

İSTANBUL 2015

ÖNSÖZ

Uzun bir zaman ve yoğun emek gerektiren tezimin ilk sayfasında, uzmanlık eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Öncelikle, bu uzmanlık tezi çalışmamda her zaman yanımda olan, desteğini, emeğini ve vaktini hiçbir zaman esirgemeyen, tez çalışması boyunca verdiği kıymetli bilgilerle asistanlığım boyunca kazandığım klinik perspektifin yanına bilimsel perspektif de katan, birlikte çalışma olanağı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.H.Nursel Elçioğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle bize rehber ve destek olan başasistanlık sürecimde birlikte çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Işıl Berat Barlan'a, Prof.Dr. Eren Özek'e, Prof.Dr. Harika Alpay'a ve Prof.Dr. Ayşe Gülnur Tokuç'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini, önerilerini, katkılarını, düşüncelerini ve desteklerini benden esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'deki değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Bilgihan Bıkmazer, Dr. Burcu Dırala, Dr.Asilay Pazar, Dr.Taner Adıgüzel, Dr.Adem Canan, Dr. İbrahim Sinan Buğur ve Dr.İhsan Turan'a,

Klinikte birlikte görev aldığım değerli çalışma arkadaşlarıma,

Emeklerini ödeyemeyeceğim değerli ilköğretim, lise ve tıp fakültesi hocalarıma,

Mesleği öğrenmemi ve tezimi tamamlamamı sağlayan değerli çocuk hastalarım ve ailelerine,

Birbirlerine karşı duydukları ve etraflarındaki kişilere gösterdikleri saygı ve sevgi ile bana örnek olan beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan biricik anne ve babama, canım abime ve Belma ablama,

Hayatıma katılmalarından mutluluk duyduğum Semiha annem, Mustafa babam ve Ömer kardeşime,

Can dostum Nazlı Çakıl'a,

Varlığı ile hayatımı anlamlı kılan ve güzelleştiren bu süreçte desteğini sabrını ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Selman Alıkcı'ya sonsuz teşekkürlerimle

Nisan 2015

Dr. Defne ALİKILIÇ

ÖZET

Bardet Biedl sendromunun ana klinik özellikleri bebeklik döneminde başlayan ve yetişkinlik boyunca sorun olan trunkal obezite; postaksiyal polidaktili; zihinsel engellilik; çocukluk çağında başlayan gece körlüğü, koni-rod distrofisi ve görme kaybı; morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal anomaliler; erkeklerde hipogenitalizm ve kızlarda kompleks genitoüriner sistem malformasyonlarıdır. BBS tanısı bu primer klinik özelliklerle konulur. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalığın sıklığı toplumlar arası farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 160.000'de 1 (İsviçre) iken, akraba evliliğinin daha sık olduğu bazı Arap toplumlarında 13.500'de 1 (Kuveyt) görülmektedir. Türkiye'deki sıklığı ise bilinmemektedir. Ülkemizde akraba evliliğinin %20 civarında olması ve doğurganlık hızının batı ülkelerine nazaran daha fazla olması nedeniyle günlük poliklinik pratiğimizde batı ülkelerine kıyasla daha çok BBS'li hasta görmekteyiz. Oysa ki Türkiye'de BBS ile ilgili genetik ve klinik araştırmalar yetersizdir.

Bu çalışmada amacımız; Bardet Biedl sendromlu hastaları detaylı olarak değerlendirip birçok sistem tutulumu olan bu hastalığın bir bütün olarak değerlendirilmesine ve klinik takibine yönelik farkındalığı arttırabilmek, birçok yetişkin BBS hastası bağımsız yaşam becerilerini sağlayabildiği için erken dönemde bu hastaları özel eğitime yönlendirebilmek, moleküler çalışmalarda kullanılacak klinik bir veri bankası oluşturabilmek ve bu sayede hasta ve yakınlarına genetik danışma ve prenatal tanı imkanı sunabilmektir.

Bu çalışmada BBS tanısı alan 22'si erkek (%71), 9'u kız (%29) toplam 31 hastanın retrospektif olarak detaylı özgeçmişleri, aile hikayeleri, klinik özellikleri, klinik verilerinin eşliğinde hastaların tutulumuna göre üriner sistem USG'leri, daha önce rutin olarak yapılmış böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları, kan şekeri ve lipid profilleri ve tam idrar tahlilleri; göz muayene sonuçları (ERG/VEP); işitme, gelişim ve IQ testleriyle birlikte EKO sonuçları incelendi. Soyağaçları çizildi ve etkilenmiş birey ve yakınlarına gerekli genetik danışma verildi.

Olguların başvuru yaşları 6 ay- 15 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 8.31 yıl olarak saptandı. Olguların 22'si erkek (%71), 9'u kız (%29) ve erkek/kız oranı 2.45/1 olarak belirlendi. Hastaların ebeveynlerinin 19'unun (%79.1) aralarında akrabalık saptanmış olup aralarında akrabalık bulunan bu 19 ailenin 14'ünün (%73.6) 1. derece kuzen evliliği yaptığı görüldü. Olguların 24'ünde (%77.4) postaksiyal polidaktili mevcuttu ve bunların %29.1'i quadrilateral (4 ekstremitede) yerleşimli idi. Hipogonadizmi olan 22 erkek olgunun tamamının (%100) genitoüriner sistem muayenesinde mikropenisi vardı. Olguların 28 (%90.3) tanesi obezdi. Olgularımızın tamamında (%100) öğrenme güçlüğü olduğu görüldü. Renal ultrason sonuçlarına ulaşabildiğimiz olgulardan 15'inde (%48.3) çeşitli renal malformasyonlar saptandı. Olgularımızın 25'inde (%80.6) retinitis pigmentosa ve onun öncü göz bulguları olan tigroid retina ve gece körlüğü vardı.

Çalışmamızda saptadığımız bulgular literatürle uyumlu olup, oluşturduğumuz klinik veri bankası ile multidisipliner yaklaşım gerektiren BBS hastalığının Türkiye'deki farkındalığı artacaktır. Diğer taraftan bugüne kadar BBS'den sorumlu olan 18 gen tariflenmiştir. Hastaların tüm dünyada ancak %80'inde nedensel bir gende mutasyon saptanmış olup geriye kalan %20'sinin genetik defekti bilinmemektedir. Bu nedenle moleküler araştırmalar hala devam etmektedir. Bizim klinik çalışmamız da daha sonra yapılacak moleküler genetik çalışmalara katkı sağlanacak ve sonuçlarıyla hasta ve yakınlarına genetik danışma ve prenatal tanı imkanı sunulabilecektir.

ABSTRACT

The main clinical features of Bardet Biedl syndrome are truncal obesity that manifests during infancy and remains problematic throughout adulthood; postaxial polydactyly; intellectual disability; cone-rod dystrophy, with childhood-onset vision loss preceded by night blindness; renal dysfunction, which is a major cause of morbidity and mortality; male hypogonadism and complex female genitourinary malformations. The diagnosis of BBS is established by these clinical findings. The prevalence of BBS varies between populations; from 1:160 000 in northern Europe to 1:13 500 in Arabic communities, where a higher level of consanguinity rates. Although the incidence in Turkey is still unknown, we meet BBS patients in our clinics more than western countries because of the high consanguinity rate in Turkey (generally %20) and high fertility rate. Whereas genetic and clinical researches associated with BBS are inadequate.

In this study the purposes are; raising awareness to clinical follow up and detailed assessment of the patients with BBS, directing special education early, creating a clinical database which can be used in molecular studies and offering genetic counseling and information of prenatal diagnosis to the family members.

In this study we examined retrospectively and prospectively totally 31 BBS patients which 22 of them are male (%71), and 9 of them are female (%29). We evaluate their files, detailed medical histories/reports, family histories, physical examination, BBS related clinical features, urinary tract ultrasonography results, renal function tests, blood glucose and lipid profile and urinalysis; eye examination results (ERG / VEP); hearing tests, echocardiography results, global developmental status and IQ tests. Pedigrees were drawn and genetic counseling was given to affected family members and their relatives.

Patients were referred to our genetic clinic mainly because of childhood obesity, polydactyly and learning difficulties. Reference age of the patients was between 6 months to 15 years and the mean age was found as 8.31. 22 of the patients were male (%71), and 9 of them were females (%29) and male / female ratio was determined as 2.45 / 1. Nineteen (%79.1) of the parents of the patients were consanguineous, and 14 (%73.6) of this 19 family were first degree cousins. 24 (%77.4) patients have had

postaxial polydactyly, %29.1 of them were quadrilateral. All of the male patients have hypogonadism and they also have micropenis. 28 (%90.3) of the patients were obese. All of the patients have had learning difficulties. We found renal malformations at 15 (%48.3) of the renal ultrasound results which were available. 25 (%80.6) of the patients have retinitis pigmentosa, tigroid retina and night blindness.

Our study findings are consistent with the literature. The clinical database that we have created will increase the awareness of the BBS disease in Turkey and special management of clinical follow up regarding their special needs.

Nowadays 18 genes associated with BBS has been identified. However approximately %20 of BBS population still not have identifiable mutations in any of the 18 known BBS-related genes; therefore molecular researchs are continuing.

Our clinical database study will contribute to molecular genetic studies. Also our study results will offer genetic counselling and prenatal diagnosis to the patients and their relatives.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce özet (Abstract)	iv
İçindekiler	vi
Simgeler ve kısaltmalar	viii
Tablolar dizini	x
Şekiller dizini	xi
Resimler dizini	xii
1. Giriş ve Amaç	
2. Genel Bilgiler	
2.1. Silyopatiler	
2.1.1. Silya Biyolojisi	
2.1.1.1. Silyanın Yapısı ve Fonksiyonu	
2.1.1.2. İntraflagellar Transport	
2.1.1.3. Nonmotil (Primer) Silyadaki İletişim	
2.1.2. Silyopatilerin Özellikleri ve Ortak Paydalar	
2.1.3. Nonmotil Silyopatilerin Alt Grupları	
2.1.4. Silyopatilerin Patogenezi	
2.1.5. Nonmotil Silyopati Proteinleri ve Fonksiyonları	
2.1.6. Nonmotil Silyopatilerin Tedavisi	
2.1.7. Nonmotil Silyopatilerin Genetiği ve Genotip-Fenotip Korelasyonu	
2.2. Bardet Biedl Sendromu	
2.2.1. Tarihçe	
2.2.2. Prevalans	
2.2.3. Klinik Tanım	
2.2.4. Tanı	
2.2.5. Patogenez	
2.2.6. Yönetim	
2.2.6.1. Tanı Aşamasında Yapılacak Değerlendirmeler	
2.2.6.2. Bulguların Tedavisi	
2.2.6.3. Sekonder Komplikasyonların Önlenmesi	
2.2.6.4. Takip Algoritması	
2.2.6.5. Kaçınılması Gereken Ajanlar ve Durumlar	
2.2.6.6. Gebelik Yönetimi	
2.2.6.7. Genetik Danışma	
2.2.7. BBS'te Moleküler Genetik Çalışmalar	
2.2.8. Genotip-Fenotip Korelasyonu	
2.2.9. Penetrans	
2.2.10. Multiallelik-Triallelik Kalıtım	
2.2.11. Genetik Danışma	
2.2.12. Prenatal Testler	
2.3. Türkiye'de Akraba Evliliğinin Otozomal Resesif Kalıtılan Hastalıklar Üzerine Etkisi	
3. Gereç ve yöntem	

4. Bulgular

4.1. Olguların Sosyodemografik Özellikleri

4.2. Primer Özellikler

4.2.1. Postaksiyal Polidaktili

4.2.2. Hipogonadizm ve Genital Anomaliler

4.2.3. Obezite

4.2.4. Öğrenme Güçlüğü-Mental Retardasyon

4.2.5. Renal Malformasyonlar

4.2.6. Göz tutulumu (Koni-Rod Distrofisi)

4.3. Sekonder Özellikler

4.3.1. Brakidaktili-Klinodaktili-Sindaktili

4.3.2. Konuşma Gecikmesi-Konuşma Bozukluğu

4.3.3. Hipertansiyon-Hiperlipidemi-Diabetes Mellitus

4.3.4. Kardiyak Malformasyonlar

4.3.5. Diğer Göz Bulguları

4.3.6. Ataksi/Koordinasyon güçlüğü/Dengesizlik

4.3.7. Poliüri/Polidipsi (Nefrojenik diabetes insipidus)

4.3.8. Dental kalabalıklaşma/Küçük dişler/Yüksek damak/Yarık dudak

4.3.9. Boy Kısılığı

4.4. Moleküler Tanısı Olan Olgular

4.5. Olgusu sunumu Aile E

4.6. Olgusu sunumu Aile A

4.7. Olgusu sunumu Aile K

5. Tartışma

6. Sonuçlar

7. Kaynaklar

8. Ekler

EK 1. Hasta Takip Formu

EK 2. Hasta Onam Formu

EK 3. Etik Kurul Onayı

KISALTMALAR

- BBS: Bardet-Bield sendromu
EVC: Ellis van Creveld sendromu
JATD: Jeune asfiktik torasik distrofisi
MKS: McKusick-Kaufman sendromu
ALMS: Alström sendromu
JBTS: Joubert sendromu
NPHP: Nefronofitizis
SLNS: Senior-Loken sendromu
LCA: Leber'in konjenital amarozi
OFD: Oro-fasiyal-dijital sendromu
PKD: Polikistik böbrek hastalığı
PCD: Primer siliyer diskinezi
BS2: Biemond sendromu 2
HSCR: Hirschprung hastalığı
ADPKD: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
NDİ: Nefrojenik diabetes insipidus
RP: Retinitis pigmentosa
ERG: Elektoretinogram
HMC: Hidrometrokolpos
PAP: Postaxial polydactyly (postaksiyal polidaktili)
CHD: Congenital heart disease (konjenital kalp hastalığı)
NTD: Nöral tüp defektleri
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MTS: Molar tooth sign (molar diş işareti)
IQ: Intelligence quotient
MR: Mental retardasyon
BMI: Body mass index
DM: Diabetes mellitus
GTT: Glukoz tolerans testi

HbA1c: Hemoglobin A1c
PC1-2: Polisistin 1 ve 2
IFT: Intraflagellar transport
KIF3A-3B: Kinezin family member 3A-3B
ORPK: Oak Ridge Polycystic Kidney
PCM: Perisentriyoler materyal
Shh : Sonic hedgehog
PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü
mTOR: Mammalian target of rapamycin
PCP: Planar cell polarity signaling (düzlemsel hücre polarite sinyalizasyonu)
TCF: T hücre transkripsiyon faktörü
APC: Antigen presenting cell (antijen sunan hücre)
IGF1-2: İnsülin growth factor 1-2 (insülin büyüme faktörü 1-2)
POMC: Proopiomelanokortin
NCCs: Nöral krest hücreleri
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
MAPK: Mitogen activated protein kinase
ERK: Extracellular signal regulated kinase
cAMP: siklik adenozin monofosfat
ARL: ADP ribosylation like factor
TPR: Tetratricopeptide repeat (tetratrikopeptid tekrarı)
PTHb1: Parathyroid Hormone-Responsive B1 Gene Protein
LZTFL1: Leucine zipper transcription factor like protein 1
BBIP1: BBSome-interacting protein 1
Hnn: hennin
IFT80: Intraflagellar transport protein 80

TABLULAR

		<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1.	Nonmotil silyopatilerin ortak klinik özellikleri	
Tablo 2.2.	Bardet Bield sendromu klinik retinopati sınıflandırma sistemi	
Tablo 2.3.	Bardet-Biedl sendromuyla ilişkili genler	
Tablo 4.1.	Olguların ailelerindeki akraba evliliklerinin ve derecelerinin dağılımı	
Tablo 4.2.	Postaksiyal polidaktilisi olan olgularda unilateral-bilateral ve quadrilateral yerleşimin dağılımı	
Tablo 4.3.	Olgularda hipogonadizm- genital anomali dağılımı	
Tablo 4.4.	Obezitenin cinsiyete göre yüzdesel dağılımı	
Tablo 4.5.	Bir kısım olgumuzun cinsiyet-yaş-BMI ve BMI persentil dağılımı	
Tablo 4.6.	Birkaç olgunun yıllara göre kilo artış profile	
Tablo 4.7.	Olgularımızda renal malformasyonların dağılımı	
Tablo 4.8.	Olgularda hipertansiyonun-KBY'ye bağlı hipertansiyonun dağılımı	
Tablo 4.9.	Göz tutulumu olan olguların cinsiyete göre dağılımı	
Tablo 4.10.	Hiperlipidemik olguların kan lipit değerleri	
Tablo 4.11.	Olgulardaki kardiyak malformasyonların dağılımı	
Tablo 4.12.	Olgulardaki diğer göz bulgularının dağılımı	
Tablo 4.13.	B.S.K isimli olgumuzun yıllara göre boy ve kilo değerleri	
Tablo 4.14.	C.T isimli olgumuzun yıllara göre boy ve kilo değerleri	
Tablo 4.15.	Moleküler grup tanısı olan hastaların dağılımı	
Tablo 4.16.	K.E (1992,E) isimli olgumuzun yıllara göre boy, kilo ve BMI değerleri	
Tablo 4.17.	K.E (2003,K) isimli olgumuzun yıllara göre boy, kilo ve BMI değerleri	
Tablo 4.18.	Tüm olgulara ait veriler	

ŞEKİLLER

		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Silyanın yapısı	
Şekil 2.2.	Primer silyadaki intraflagellar transport (IFT) ve bileşenlerini gösteren şematik diagram	
Şekil 2.3.	Hücreden silyanın ucuna doğru uzanan mikrotübül sistemi	
Şekil 4.1.	Olguların cinsiyete göre dağılımı (%)	
Şekil 4.2.	Olguların ailelerindeki akraba evliliğinin dağılımı	
Şekil 4.3.	Olguların ailelerindeki akraba evliliklerinin derece olarak dağılımı (%)	
Şekil 4.4.	Olgularda polidaktilin dağılımı	
Şekil 4.5.	Olgularda obezitenin dağılımı (%)	
Şekil 4.6.	Farklı yaştaki olgulardaki BMI değerleri.	
Şekil 4.7.	Olgularda göz tutulumunun dağılımı	
Şekil 4.8	RP ve öncü göz bulgularının (gece körlüğü ve tigroid retina) dağılımı	
Şekil 4.9.	Olgularda diabetes mellitusun (DM) dağılımı	
Şekil 4.10.	B.S.K isimli olgunun kilo persentil eğrisi	
Şekil 4.11.	B.S.K isimli olgunun boy persentil eğrisi	
Şekil 4.12.	C.T isimli olgunun kilo persentil eğrisi	
Şekil 4.13.	C.T isimli olgunun boy persentil eğrisi	
Şekil 4.14.	K.E (1992,E) isimli olgunun kilo persentil eğrisi	
Şekil 4.15.	K.E (1992,E) isimli olgunun boy persentil eğrisi	
Şekil 4.16.	K.E (1992,E) isimli olgunun BMI persentil eğrisi	
Şekil 4.17.	K.E (2003,K) isimli olgunun kilo persentil eğrisi	
Şekil 4.18.	K.E (2003,K) isimli olgunun boy persentil eğrisi	
Şekil 4.19.	K.E (2003,K) isimli olgunun BMI persentil eğrisi	

RESİMLER

		<u>Sayfa</u>
Resim 2.1.	Nonmotil silyopatilerle ilişkili çeşitli klinik özellikler	
Resim 2.2.	Klinik tanı algoritması	
Resim 2.3.	Otozomal resesif kalıtımı gösteren soyağacı örnekleri	
Resim 4.1.	K.E (BBS9) adlı olgumuzun yüz görünümü	
Resim 4.2.	Süt çocukluğu döneminde tanı alan BBS olgumuz	
Resim 4.3.	Bilateral inmemiş testis operasyonu geçirmiş bir olgumuzda belirgin mikropenis ve hipoplazik skrotum görünümü	
Resim 4.4.	BBS'li bir olgumuzda sol elde polisindaktili (çift 5. parmak) görünümü	
Resim 4.5.	Başka bir olgumuzda sol ayakta polisindaktili görünümü	
Resim 4.6.	Süt çocukluğu döneminde tarafımıza başvuran bir olgumuzda bilateral el ve ayaklarda polidaktili görünümü	
Resim 4.7.	Fundoskopik muayenede retinitis pigmentosa görünümü	
Resim 4.8.	Fundoskopik muayenede tigroid retina görünümü	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bardet Biedl Sendromu trunkal obezite, postaksiyal polidaktili, renal anomaliler, erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm, kızlarda kompleks genitoüriner sistem malformasyonları, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve koni rod distrofisi ile karakterize bir hastalıktır. Etkilenmiş bireylerin doğum ağırlıkları genellikle normaldir. Ama anlamlı kilo alımı 1 yaş itibariyle başlar ve çoğu birey için hayat boyu sorun olarak devam eder. Hastaların çoğunda anlamlı öğrenme güçlüğü olup küçük bir kısmında IQ testinde ağır derecede bozukluk vardır. BBS'li çocuklarda görme prognozu kötüdür. Renal hastalık ise morbidite ve mortalitenin majör sebebidir.

BBS tanısı klinik özelliklerle konulur. BBS ile ilgili şimdiye kadar 18 adet gen tanımlanmıştır. BBS'nin sıklığı toplumlar arası farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 160.000'de 1 (İsviçre) iken, akrabağa evliliğinin daha sık olduğu bazı Arap toplumlarında 13.500'de 1 (Kuveyt) görülmektedir. Türkiye'deki sıklığı ise henüz bilinmemektedir. Hastalığın genetik heterojenitesi (yaklaşık 18 gen) çok fazla olup ülkemizin genotipi çok iyi bilinmemektedir. Hastaların bugün için dünyada ancak %80'inde nedensel bir gende mutasyon saptanmış olup hala hastaların %20'sinin genetik nedeni tanımlanmamıştır. Dolayısıyla bu gruba prenatal tanı önerilememektedir. Bu yüzden BBS ile ilişkili henüz keşfedilmemiş genlerin olduğu düşünülmekte ve uluslararası çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Türkiye'de ise BBS ile ilgili genetik ve klinik araştırmalar günümüzde yetersizdir. Oysa ki ülkemizde akraba evliliğinin %20 civarında olması ve doğurganlık hızının batı ülkelerine nazaran daha fazla olması nedeniyle günlük poliklinik pratiğimizde batı ülkelerine kıyasla daha çok BBS'li hasta görmekteyiz. Diğer taraftan otozomal resesif kalıtılan bu hastalık için eğer ailede hastalığa neden olan mutasyonlar tanımlanmışsa riskli gebeliklerde ilgili gene yönelik prenatal test yapılabilmekte ve risk altındaki bütün bireyler taranabilmektedir. Bu yüzden genetik danışma önem taşımaktadır.

Bu çalışmada amacımız Bardet Biedl sendromlu (BBS) hastaları detaylı olarak değerlendirip moleküler çalışmalarda kullanılabilecek klinik bir veri bankası oluşturabilmek, birçok sistem tutulumu olan bu hastalığın bir bütün olarak

değerlendirilmesine ve klinik takibine yönelik genetik polikliniği olarak farkındalığı arttırabilmek, klinik takip algoritmalarını oluşturabilmek, birçok yetişkin BBS hastası bağımsız yaşam becerilerini sağlayabildiği için erken dönemde bu hastaları özel eğitime yönlendirebilmek, hasta ve yakınlarına genetik danışma ve prenatal tanı imkanı sunabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SİLYOPATİLER

Silyopatiler etyolojisinde primer silya işlev bozukluğunun yer aldığı genetik hastalık grubudur. Bu sendromların bir çoğu izole hastalıklar olarak kabul edilmesine rağmen son birkaç yıl içinde birbirinden farklı gözükken, nadir ve klinik olarak şaşırtıcı olan bu hastalıklar sınıflandırılmıştır. ‘Nonmotil silyopati’ ifadesi nonmotil primer silya fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar için kullanılmaktadır. Birçok hastalığın gen ürünleri bazal cisimcik ve sentrozomlarda lokalize olmaktadır. Burada ise fenotipin anormal silya işlevi veya silya sinyal iletimiyle bağlantılı olduğu durumlardan bahsedilmiştir. Silyopatilerin listesi büyümeye devam etmekle beraber şu an Bardet-Biedl sendromu (BBS), nefronofitizis (NPHP), Senior-Loken sendromu (SNLS), McKusick-Kaufman sendromu (MKKS), Alström sendromu (ALMS), Meckel sendromu, Joubert sendromu (JBTS), Oro-fasiyal-dijital Tip I (OFD 1), Jeune asfiktik torasik distrofisi (JATD), Ellis van Creveld sendromu (EVC) ve Leber’in konjenital amarozi (LCA)’nden oluşmaktadır. Ayrıca polikistik böbrek hastalıklarının (PKD) resesif ve dominant formları da teknik olarak silyopatiler grubuna kabul edilmiştir.

Silyopatiler nadir görülmelerine rağmen (silyopatilerin görülme sıklığı 1/1000 [otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı için (ADPKD)] ile 1/150.000 aralığında değişmektedir) silyopati çalışmaları biyolojide önemli ve dinamik alanlara yol açmıştır ve böylece daha önce tanımlanmamış hücrel fenomeni ortaya çıkarmıştır. Silyopatiler silya ve silya proteinlerinin sinyal iletimindeki fonksiyonel önemine ve gelişmelere ışık tutmaktadır. Silyopati çalışmaları temel bilimin insan hastalığının anlaşılmasında nasıl kullanıldığının ve bunun tersinin mükemmel bir örneğidir. Silyopatiler birçok hastada düşük yaşam kalitesi ve erken ölüme sonuçlanan multisistemik bir hastalık grubudur. Bu yüzden bu hastalar ve aileleri için moleküler tanı prognozu belirlemede, eğitim yönetiminde ve yaşam süresi kısalan vakalarda çok önemlidir ve yaşamın sonlandırılmasının planlanmasına da yardımcı olacaktır. Mutasyonların saptanabilmesi risk altındakilere doğru genetik danışma verebilmeyi ve doğum öncesi taramayı kolaylaştıracaktır. Halen hiçbir tedavisi olmayan bir hastalık grubudur. Bu yüzden hastalığın patogenezi anlamak potansiyel tedaviler geliştirmek için önemlidir. Nadir görülmelerine rağmen

silyopatilerin çeşitli özellikleri (örneğin nöral tüp defektleri [NTD], orofasiyal yarıklar) genel popülasyonda siktir. Obezite toplumun yaklaşık üçte birinde, renal kistler 1/500 oranında, retinal dejenerasyon yaklaşık 1/3000 oranında ve polidaktili 1/500 oranında görülmektedir. BBS'nin en belirgin özelliklerinden biri olan obezite büyük Britanyalı yetişkinlerin yaklaşık üçte birinde saptanmıştır. BBS'ye eşlik eden tip 2 DM, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, Amerikan toplumunun %25'ini etkileyen tam olarak anlaşılammış olan metabolik sendrom için iyi bir çalışma alanı sunmaktadır. Silyopatilerin dikkatli incelenmesiyle sık görülen medikal problemler için yeni özgün anlayışların ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

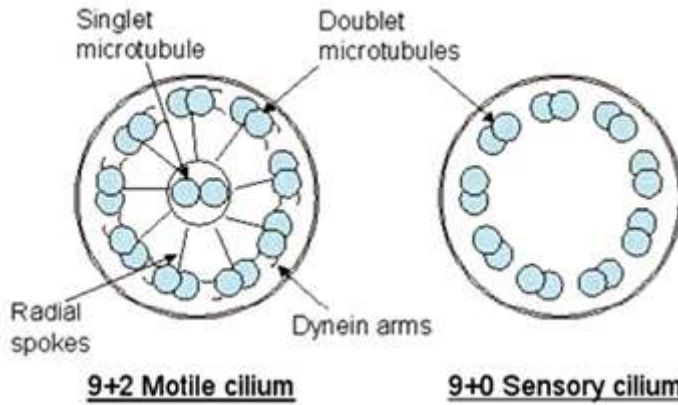
2.1.1 SİLYA BİYOLOJİSİ

2.1.1.1 Silyanın Yapısı ve Fonksiyonu

Motil silya: Hareketli silyanın hücre yüzeyinden 20 µm kadar uzayan uzun ince çıkıntıları vardır. Hücrenin apikal yüzeylerinde yoğunlaşma eğilimindedir. Koordine dalgalarla solunum yollarından mukusun temizlenmesini, spermin fallop tüplerinden geçişini ve serebrospinal sıvının beyin ventriküllerinde ve spinal korddaki hareketini sağlar. Kesitsel olarak bakıldığında silya, merkezde bir çift mikrotübülü çevreleyen 9 çift mikrotübülden oluşan "9+2" formundan oluşmaktadır (**Şekil 2.1**). Bu mikrotübüller asetilazasyonla sabitleştirilmiştir ve bu yüzden sitoplazmadaki gibi dinamik olarak unstabil değildir. Her bir mikrotübül çifti, 13 tübülün protofilamentinden oluşan bir "A" dizisi ve 10 protofilamentten oluşan bir "B" dizisi içermektedir. Hareketli silyada dışardaki ve içerdeki çiftler birbirine radyal çubuklarla bağlıdır ve bu şekilde dışardaki çiftler içerdeki çiftlere doğru bükülebilmekte olup bu da silyayı bükmek için gerekli olan dik kuvveti sağlamaktadır.

Motil silya aksonemindeki (spoke ya da dynein) yapısal defektlere bağlı olarak silya motilite fonksiyonu bozulur ve bunun sonucunda bronşektazi, infertilite ve bazen de situs inversus ile karakterize bir hastalık olan primer siliyer diskinezi oluşur. Bu hastalık immotil silya sendromu ya da Kartagener sendromu olarak da bilinmektedir. **İmmotil silya** terimi **nonmotil silya** ile karışabilmekte ve kavram kargaşasına yol açabilmektedir.

Nonmotil silya (primer silya/duysal-sensoryal silya): Primer silyada merkezdeki mikrotübül çifti yoktur ve “9+0” olarak tanımlanmaktadır. “9+0” silya immotildir ve titreşmez, embriyo vertebrasının boğumunu kaplar. Fonksiyonu bir kez körelmiş olarak kabul edilen (Webber ve Lee, 1975) primer silyanın fonksiyonu kompleks ve değişkendir. Bazı hücrelerde ekstraselüler sinyal moleküllerine cevap veren anten gibi fonksiyon görürken, bazı hücrelerde ise sıvı akışını sağlama eğilimindedir ve ayrıca bazı sinyal kaskadları için de önem taşımaktadır. Siliyer aksonem sadece 0.25 µm uzunluğundadır ama uzunlukları hücre tipine göre 20 µm’ye kadar ulaşabilmektedir. Bazal cisimcik hücre zarına dik olarak yerleştirilmiş silindir şeklinde bir yapıdır ve silyayı sitoplazmaya demirler. Ayrıca, silyanın hücre içine uzanan bir çekirdekleşme noktası olarak da hareket eder. Bazal cisimcik A, B ve C mikrotübüllerini içeren 9 mikrotübül üçlüsünün yüzük şeklinde diziliminden oluşmakta olup her üç lif bazal cisimcikten silyanın proksimal kısmına doğru çıkıntı oluşturur.



Şekil 2.1.: Silyanın yapısı. Hildebrant F. Zhou W JASN 2007;18:1855-1871

2.1.1.2 Intraflagellar transport (IFT)

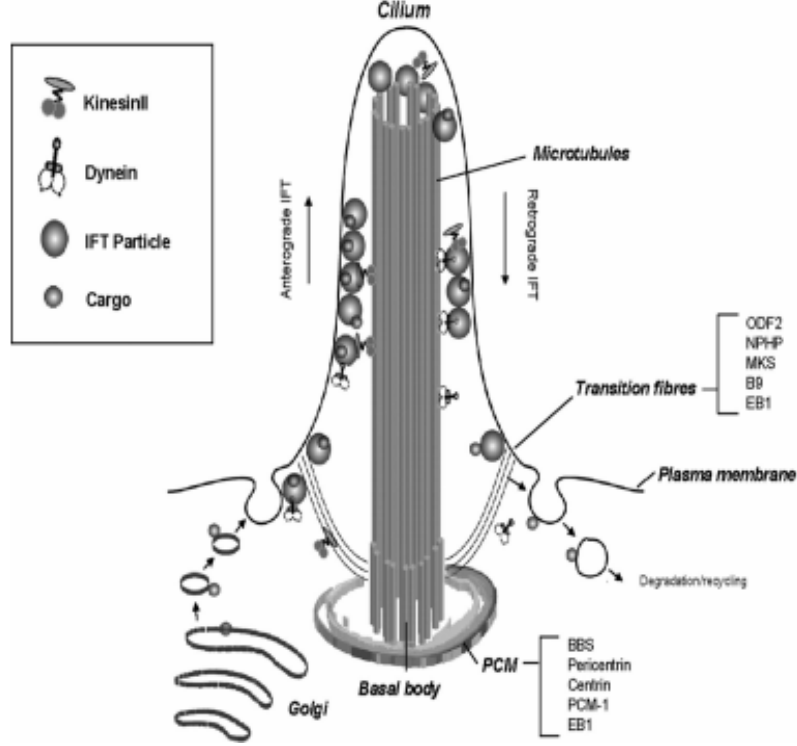
Silya matriksi, sitoplazmanın bir uzanımı olarak ribozomlardan yoksundur. Bu nedenle silya biyogenezi için gerekli olan proteinlerin sitoplazmadan silyanın içine transport edilmesi gerekir. Proteinlerin silyanın uç kısmına (anterograd) ve silyanın uç kısmından (retrograd) taşınma sistemleri vardır ve **IFT** olarak isimlendirilmiştir. Anterograd transport bir IFT parçacığı üzerine silyaya gitmek üzere kargo proteinlerinin yüklenmesidir. IFT, bir kinezin motor protein kompleksine bağlanır. Bu motor kompleks aksonem boyunca uzanan **KIF3A** ve **KIF3B** motorlarından

oluşur (Rosenbaum ve Witman,2002). Retrograd transport **dynein-dynactin** motor kompleksi tarafından kolaylaştırılır. En iyi fare model çalışmalarından biri olan **ORPK** (Oak Ridge Polycystic Kidney) faresinde IFT bozulmuştur. Bu fare modeli 14 yıl önce insanlarda resesif kalıtılan PKD modeli olarak tanımlanmıştır (Lehman ve ark., 2008). ORPK faresi **Ift88** genindeki bir introna transgenin eklenmesi sonrası hipomorfik allelin (Ift88Tg737Rpw) oluşmasıyla ortaya çıkar. Bu durum aynı kökenli proteinin ifadesini ve işlevini bozan bir etkiye sahiptir. ORPK fenotipi dağınık kürk, preaksiyal polidaktili, sonrasında obezite gelişen büyüme geriliği ile karakterizedir. ORPK, kistik böbrek hastalığı ile silyanın disfonksiyonu arasında bağlantı olduğunu gösteren ilk memeli modelidir. Yakın zamanlarda, ek özellikler olarak karaciğer ve pankreas duktal kistleri, retinal dejenerasyon, iskelet kusurları, serebellar hipoplazi ve hidrosefali de bildirilmiştir. Bu özelliklerin pek çoğu, insan silyopatilerinin çoğunda gözlenmektedir.

IFT parçacığı en az 17 adet proteinden oluşur ve 6 proteinli subkompleks A (IFT43, 122A, 122B, 139, 140, 144) ve 11 proteinli subkompleks B (IFT20, 27, 46, 52, 57, 72, 74, 80, 81, 88, 172) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki subkompleks aksesuar proteinlerden oluşan bir köprü tarafından koordine edilir. IFT parçacığının doğası tam olarak tanımlanamamıştır ve 3D yapısı henüz çözülememiştir. Silya proteomu ise yaklaşık 1000 protein içermektedir (Gherman ve ark., 2006). Birçoğu doğrudan IFT sürecine katılır ve böylece birçok protein IFT parçacığının alt üniteleriyle etkileşir. Anterograd ve retrograd transport oranları ise birbirinden farklıdır ve muhtemelen silya içindeki herhangi bir partikülün birikmesini önlemek için retrograd biraz daha hızlıdır. Silya tamamen uzadığında birçok IFT parçacığı kargo olmadan silyaya girer ve aksonemin yukarısına ve aşağısına pasaj devam eder. Kargonun tamamlanması bazal cisimcik ve onu çevreleyen protein kompleksinde gerçekleşir; bu protein kompleksine **perisentriyoler materyal (PCM)** adı verilmiştir. Bu yükün çoğu golgi aygıtının doğrudan kapalı olduğu tomurcuklanmış veziküllerden gelmektedir bu yüzden silyanın genellikle golgi aygıtının apikalini oluşturması şaşırtıcı değildir (Davis ve ark., 2006).

Primer silyanın oluşumu ve rezorpsiyonu dinamiktir ve özünde hücre döngüsüyle bağlantılıdır. Silya, bazal cisimciğin mitotik iği oluşturmak için

toplanması gibi mitozdan önce içeri çekilir ve hücre döngüsü yapmayan hareketsiz hücrelerden çıkıntı yapma eğilimindedir.



Şekil 2.2.: Primer silyadaki intraflagellar transport (IFT) ve bileşenlerini gösteren şematik diagram. Protein yükü golgi aygıtında üretilir ve veziküllerle hücre membranına taşınır. Hücre membranındaki reseptör proteinleri alınır ve geçiş bölgesindeki IFT partiküllerine dönüştürülür. Kinezin motorları sayesinde IFT/kargo mikrotübüler aksonem boyunca taşınır (anterograd transport). Uç kısımda kargo boşaltılır, başka proteinler/moleküller kinezinle birlikte yüklenir ve dynein moleküler motor proteini aracılığıyla aksonemden aşağıya doğru taşınır (retrograd transport). Böylece proteinler yeniden kullanım ya da degradasyona yönlendirilir.

2.1.1.3 Nonmotil (Primer) Silyadaki İletişim

Silya fonksiyonu için birkaç kritik gelişimsel sinyal yolları gereklidir. Mevcut paradigma primer silyanın extraselüler sinyal moleküllerini algılayan ve onların sitoplazmik efektörlerini organize eden bir anten görevi gördüğünü açıklamaktadır. Değişen derecelerdeki ve silyaya dayalı olan yollar şunlardır: **Shh**, **standart Wnt**, **standart olmayan Wnt**, **PDGF** ve **mTOR** (mammalian target of rapamycin). Kanıtlar Shh sinyal iletiminde silyanın önemini göstermektedir. Etil-N-nitrozoüre tabanlı mutagenizde embriyonik patern mutantları incelenmiştir. Huangfu ve arkadaşları (2003) tarafından Ift72 ve Ift88 tanımlanmıştır. Bu embriyolarda Shh sinyal inhibisyonu ile bununla doğrudan bağlantılı olan **Ptc1** ekspresyonunda azalma

olduğu gösterilmiştir. Anterior nöral tüpteki ventral hücre tiplerinin azalması ve bununla birlikte Shh tarafından hücrelerin dorsal genişlemesinin baskılanması da bu durumu desteklemektedir. Bu, Shh stimülasyonuna cevapsızlığı belirtmektedir. Paradoksal olarak ektojik parmak gelişimini uyaran genişletilmiş bir Shh alanı sonucu ekstremelerde polidaktili olduğu düşünülmektedir. İleri çalışmalar Shh sinyalindeki defektin, **Gli3** transkripsiyon faktörünün aktivatör izoformunun baskılayan izoformuna dönüşümündeki işlev bozukluğuna bağlı geliştiğini belirtmektedir (Liu ve ark., 2005). Fazla parmak gelişiminin nedeni IFT mutantlarda Gli3 aktif izoformunun birikimi de olabilir. Corbit ve arkadaşları (2005), Smoothened Shh ligandının membran reseptörünün Shh uyarısına cevap vermek için silyada yerleştiğini ve bunun silyadaki yerleşiminin downstream sinyal aktivitesi için gerekli olduğunu göstermiştir. Rohatgi ve arkadaşları (2007) Shh yokluğunda Smoothened tarafından inhibe edilen **Patched-1**'i silyaya yerleştirmişlerdir. Böylece bu yerleşimin Shh yokluğunda Smo silyaya yerleşime karşı olduğunu göstermişlerdir. Sonraki çalışmalarda IFT'nin Smoothened'ın silyaya yerleşimi için gerekli olduğu belirtilmiştir (May ve ark., 2005). Su(fu), Gli2 ve Gli3'ün hepsi silyada tanımlanmıştır ve IFT mutantlarında bu yerleşimler iptal edilmiştir. Bu IFT mutantlarının fenotiplerine bakıldığında çeşitli Shh komponentlerinin silyadaki yerleşiminin, yolun aktivitesi için gerekli olduğu düşünülmektedir. **RPGRIP1L**'yi (Meckel sendromu ve JTBS'nin nedensel bir geni) içeren çeşitli silya komponentlerinin Shh sinyalizasyonu için gerekli olduğu da gösterilmiştir (Vierkotten ve ark., 2007).

BBS, JATD, Meckel sendromu ve JBTS'de görülen postaksiyal polidaktili, silyopatilerin sık görülen bir özelliğidir. Polidaktili, eksternal genitalya anomalileri ve kraniofasyal defektler gibi çeşitli Shh ilişkili fenotiplerin silyopatili hastalarda varlığı silyopati mutantlarında Shh sinyalinde olası bir defekt olduğunu düşündürmektedir. Hücre kültürlerinde BBS proteinleri yıkıldığında, hücreler ekzojen Shh liganda cevapsız hale gelirler. Shh'ye cevapta hücrelerin aktif Gli3 bölünmesini durduramaması downstream hedef genlerin aktive olamamasıyla sonuçlanır (Tobin ve ark., 2008).

Wnt sinyal iletimi silyanın diğer komponentleri olmadığında kesintiye uğrayan önemli bir yoldur. Silyopati hastalarında önemli komplikasyonlara yol

açabilmektedir. Standart Wnt yolağı birçok kaynak içermektedir. Hücrenin sonunu ve gelişim sürecinde hücrenin gidişatını belirleyen Wnt ligandlarını çalıştırmaktadır. Kokleanın stereosilyer demetlerinin dizilimi, nöral tüpün kapanışı ve renal tübül hücrelerinde mitotik içciklerin yönelimi gibi hücrelerin düz epitelyum boyunca polarize olduğu organogenezin çeşitli alanlarında standart olmayan ya da düzlemsel hücre polaritesi (**PCP**), sinyal iletiminde görev almaktadır (Fischer ve ark.,2006). Simons ve arkadaşları (2005), **Inversin** (NPHP2)'in silyaya yerleştiğini, standart ve standart olmayan Wnt yolakları arasında moleküler bir anahtar olarak rol aldığını göstermişlerdir. Inversin standart Wnt sinyal iletiminde, sitoplazmik **Disheveled (Dvl)**'in bozulmasını kolaylaştırarak ve PCP aktivitesini indükleyerek bu yolağı inhibe etmektedir. Renal hücrelerdeki sıvı akışının kültürdeki böbrek hücrelerindeki Inversin düzeyini arttırdığını saptamışlardır. Bundan yola çıkarak gelişen renal tübüldeki idrar akışının, tübülün filtratif kapasitesini düzenleyen PCP lehine olacak şekilde standart Wnt sinyal iletimini sonlandırdığını düşünmüşlerdir.

Kistik ve displastik böbrekleri olan silyopatili mutantlardaki standart Wnt sinyal iletiminin kist oluşumuyla sonuçlanan tübül hücrelerinin terminal differansiyasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Bunun için düşünülen olası moleküler mekanizma bu mutantlarda Inversin'in silyaya lokalize olamamasıdır.

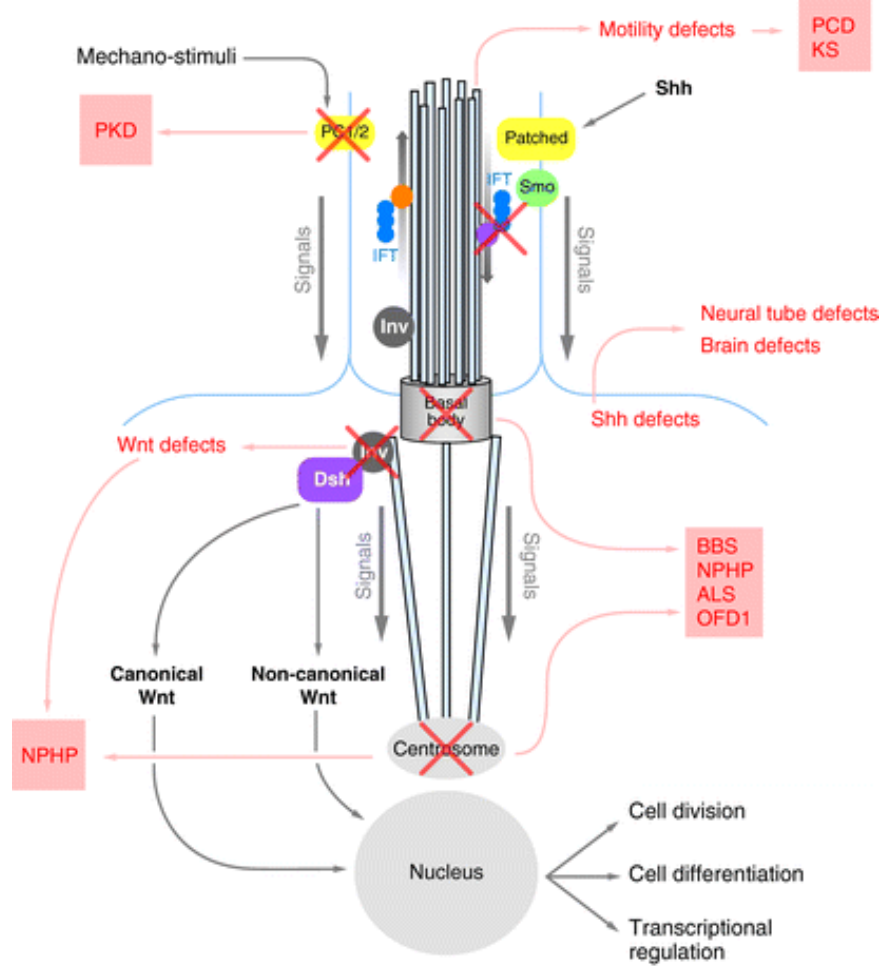
Ross ve arkadaşları (2005), **PCP** sinyal iletiminde BBS proteinlerinin yer aldığını göstermişlerdir. Park ve arkadaşları (2006) bu fikri iki ayrı çalışmada doğrulamışlardır. Çalışmalardan birinde iki PCP genindeki mutasyonun PCP sinyal iletimini iptal ettiği ve silyogenezdeki defekte bağlı olarak Shh'nin olmadığı fenotiplere neden oldukları gösterilmiştir. Diğer çalışmada ise epitel hücrelerindeki bazal cisimciklerin polarize konumlanması için PCP sinyal iletiminin sitoplazmik efektör anahtarı olan Disheveled'in gerekli olduğu belirtilmiştir (Park ve ark., 2008). Bu veriler silyopatili hastalarda böbrek dokusu gelişim bozukluğunun niye sık görüldüğünü açıklayabilmektedir. Bu iki makalede de standart Wnt sinyalizasyonu primer silyayla direkt olarak ilişkilendirilmiştir. Gerdes ve arkadaşları (2007) Bbs1, Bbs4, Bbs6 ve Kif3a'nın supresyonunun, katenin stabilizasyonu ve aşırı aktif standart Wnt sinyal iletimini gösteren TCF aracılı transkripsiyonel aktivitenin upregülasyonu ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Corbit ve arkadaşları (2008) standart yolak içerikleri olan katenin ve APC'nin silyada lokalize olduğunu

sunmuşlardır. Ayrıca onlar, Ofd1 yoksun hücrelerin mutant olmayan hücelere göre ekzojen Wnt ligandıyla 5 kat daha fazla uyarıldığını da göstermişlerdir. Bu durumu hücrelerde silyanın olmayışına bağlamışlar ve silyanın, Shh transdüksiyonundaki rolüyle karşılaştırıldığında standart Wnt sinyal iletimini inhibe etmek için hareket ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu da silya proteinlerinin olmayışının standart Wnt yolunun aşırı aktivitesine neden olarak fren sistemini bozduğunu düşündürmektedir.

Eğer silya tüm standart Wnt sinyal iletimi için gerekliyse silyopatili hastaların mide gibi organlarının hücrelerinde Wnt sinyal iletimi tarafından yapılan hiperproliferasyonu görmemiz gerekmektedir. Fakat bu durum böyle değildir ve sadece kistik böbreklerde gözlenmektedir. Bu durum ya silyanın Wnt sinyal iletimindeki etkisine bağlıdır ya da Wnt sinyal iletiminin silya bağımlı ve silya bağımsız fonksiyonları vardır. Bu farklılığın farklı bir açıklaması da silyer mutantlarda standart Wnt sinyalinin indüksiyonunun PCP sinyalindeki downregülasyona sekonder gelişmesidir.

mTOR, hücre büyümesini, çoğalmasını, motilitesini, ömrünü, protein sentezini ve transkripsiyonunu düzenleyen bir serin/treonin protein kinazdır. mTOR, insülin, IGF-1, IGF-2 ve mitojenleri içeren birden fazla upstream yolağın girişini entegre eder. Ayrıca mTOR'un, hücrenin besin ve enerji basamaklarında ve redoks durumlarında algılayıcı görevi de vardır (Edgar ve ark., 2006). Çeşitli kanser türlerinde mTOR yolağında bozukluk görülmektedir. Bugünlerde kanıtlara dayalı olan iki bilgi mTOR yolağına silyadaki sinyal iletiminin katıldığını işaret etmektedir. Birincisi, silya proteini olan polisistin 1 membrana sıkıca bağlanır ve intrastoplazmik kuyruğu tuberoskleroz proteini tuberin ile etkileşir. mTOR yolağı ADPKD olan hastalarda ve fare modellerindeki kist sınırındaki epitel hücrelerinde uygunsuz biçimde aktive olmaktadır (Shillingford ve ark., 2006). Kontrol edilemeyen epitel hücre proliferasyonunun tübüler kist oluşumunda önemli bir patojenik mekanizma olduğu düşünülmektedir. mTOR inhibitörü rapamisin polikistik böbrek boyutlarında anlamlı bir küçülme sağlaması bize PC1'in mTOR yolağının regülasyonunda ve muhtemelen proliferasyonunda önemli bir fonksiyonunun olduğunu göstermektedir. İkinci olarak, tsc1a'ya karşı morfolino enjekte edilen zebra balığı embriyolarıyla yapılan bir çalışmada bu enjeksiyonun böbrek kistlerine ve sol-

sağ asimetri defektine yol açtığı görülmüştür (Dibella ve ark., 2008). Diğer taraftan aynı çalışma Tsc1'in silyanın uzunluğunu düzenlediğini de göstermiştir.



AR Badano JL, et al. 2006. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 7:125–48

Şekil 2.3.: Hüreden silyanın ucuna doğru uzanan mikrotübül sistemi. Silyanın farklı eksternal sinyalleri (Wnt, Shh, mekanik ve diğer) algılayan ve hücreye ileten bir sinyal cihazı gibi çalışmasının ve gen regülasyonunu, hücre bölünmesini ve farklılaşmasını etkilemek için sonunda hücreye ulaştığının şematik olarak gösterimi. Bu bağlamda farklı siliyer karışıklıkların siliyer fonksiyonu nasıl etkilediğine bağlı olarak farklı fenotipler ortaya çıkmaktadır. Silya membranındaki spesifik reseptörlerdeki defektlerin sınırlı etkileri vardır. Örneğin polisistin 1 ve 2 (PC1 ve 2)'deki mutasyonlar polikistik böbrek hastalığına neden olur. Oysa bazal cisimcik proteinlerinin pertürbasyonu membran reseptörlerinin defektif yerleşimine ek olarak bozulmuş Wnt ve Shh gibi fonksiyonel ve yapısal defektlerle sonuçlanabilir. Silya fonksiyonundaki bu global defekt nefronofitizis ya da Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu ve oro-fasiyal-dijital sendrom tip 1 gibi pleiotropik hastalıklara neden olmaktadır.

2.1.2 SİLYOPATİLERİN ÖZELLİKLERİ VE ORTAK PAYDALAR

Motil silyopatiler (örneğin primer siliyer diskinezi gibi) non-motil silyopatilerden klinik olarak farklıdır. Her iki hastalık grubu yapısal olarak benzer organeli etkilemelerine rağmen motil silya ve primer silyanın biyolojisi farklıdır. Bundan dolayı klinik tutulumları farklılık göstermektedir. Motil silya solunum yollarından mukusun temizlenmesini sağlar. 9+0 yapısı olan primer silya ile karşılaştırıldığında motil silyanın merkezinde ilave bir çift mikrotübül daha içeren 9+2 mikrotübül yapısı vardır. Merkezdeki mikrotübül yapısının ek bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Primer siliyer diskinezili (PCD, immotil silya sendromu olarak da bilinir) hastalarda üst ve alt solunum yollarını kaplayan motil silyada defekt vardır. Bozulmuş mukosiliyer temizliğin sonucunda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazi gibi akciğer hastalıkları gelişmektedir. Situs inversus gibi iç organların yerleşimindeki sol-sağ organizasyonu ile ilişkili değişiklikler ve situs ambigu PCD'li hastaların %50'sinde gözlenmektedir. Situs inversusu olan hastalar Kartagener sendromu olarak adlandırılmaktadır. Situs inversusun erken embriyogenez dönemindeki nodal silya disfonksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Daha az sıklıkta görülen heterotaksik özellikler ise aspleni/polispleni ve konjenital kalp hastalıklarıdır. Sperm flagellası solunum yolu silyasına benzer bir yapıya sahiptir buna bağlı olarak erkek PCD hastalarının anlamlı bir kısmında infertilite görülmektedir. PCD sadece klinik olarak değil aynı zamanda genetik olarak da heterojendir. Çoğu hastada dış dynein kolları, radyal spokelar ve aksonemal dyneinlerin sitoplazmik ön montaj faktörlerini kodlayan genlerde otozomal resesif mutasyonlar saptanmıştır. Motil ve immotil silya ve mikrotübül iç yapısı arasındaki kesin ayırım düşünüldüğü kadar kolay değildir. Primer silya ilişkili bozuklukları olan hastalardaki motil silya disfonksiyonu ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Örneğin, Bardet Biedl sendromlu hastalarda solunum yolu epitelindeki motil silyanın yapısı ve fonksiyonu bozulmuştur (Shah ve ark., 2008). Aynı şekilde hem motil silyanın hem de immotil silyanın duysal fonksiyonları olduğu gösterilmiştir.

Nonmotil silyopatilere baktığımızda siliyer mekanizmaları ortak tutulum gösterdikleri için bu silyopatiler ortak klinik özellikler sergilemektedir. Aslında bu özellikler yeni silyopati sendromlarının tahmin edilmesi ve tanımlanması için çok

karakteristiktir (Beales ve ark., 2007). Bu daha sonra yeni silya proteinlerinin keşfi için kullanılabilir ve silyopatiler hakkındaki anlayışımızda ilerleme sağlayacaktır.

Silyopatilerin ortak özellikleri tablo 2.1'de sunulmuştur. Kistik böbreklerin ve karaciğer hastalığının tüm silyopatilerde ortak olduğu görülmektedir. İkinci sıklıkta situs inversus yer almaktadır. Polidaktili, korpus kallosum agenezisi ve mental retardasyon birlikte görülme eğiliminde olan triaddır. Muhtemelen bu triad silyanın nexus görevi gördüğü sinyalizasyon sistemindeki hatalar sonucunda oluşmaktadır. Retinal dejenerasyon çeşitli silyopatilerde ortaktır ve genellikle körlükle sonuçlanmaktadır. Ensefalosel anterior nöral tüpün kapanamaması sonucu oluşan bir nöral tüp defektidir, beynin kafatasından dışarı çıkmasıyla sonuçlanır ve ölümcüldür. Nefronofitizis (NPHP) diğerlerine göre daha az multisistemik tutulum gösterir ve fenotipik tutulumun da Bardet Biedl veya Meckel sendromuna göre daha hafif olduğu düşünülmektedir. NPHP, primer olarak böbreği etkiler ve sıklıkla çocuk yaş grubunda böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (Hildebrandt ve ark., 2007). Nefronofitizis (NPHP) retinal dejenerasyonla birlikte görüldüğünde Senior-Loken sendromu (SNLS) adını alır. BBS birçok organı etkilemekte olup üzerinde en çok çalışılan silyopati haline gelmiştir. Çünkü silyanın farklı sistemlerdeki rolü hakkında bilgi verir, erken ölümle sonuçlanmaz ve güçlü bir fenotip sergiler. BBS ile karşılaştırıldığında Meckel sendromu ve Joubert sendromu perinatal ölümle sonuçlanan ağır hastalıklardır. JBTS'nin karakteristik prezentasyonu serebellar vermis hipoplazisi/aplazisiyle birlikte görülen ataksidir. Arka beynin MRG ile görüntülenmesinde sıklıkla 'molar diş' görünümü (MTS) saptanır. Meckel sendromu nöral tüp defektleri ile ilişkilidir ve genellikle ensefalosele eşlik eden polidaktili ve renal kistik hastalıkla birlikte görülmektedir. Diğer silyopatilerde böbrek hastalığı, situs inversus ve polidaktili gibi ayırt edici özellikler dışında çeşitli organlar da etkilenmektedir. OFD1 ve JATD'de uzun kemiklerde ve kaburga kemiklerinde kısalığa yol açan iskelet kusurları vardır. LCA ise sadece retinayı etkiler ve bu hastalığın ana özelliği körlüktür.

Tablo 2.1.: Nonmotil silyopatilerin ortak klinik özellikleri

Özellikler	BBS	Meckel	JBTS	NPHP	SLNS	JATD	OFD1	EVC	ALMS	PKD
Renal kistler	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Hepatobiliyer hastalık	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Lateralizasyon defekti	✓	✓		✓		✓				
Polidaktili	✓	✓	✓			✓	✓	✓		
Korpus kallosum agenezisi	✓	✓	✓			✓	✓			
Kognitif bozukluk	✓	✓	✓			✓	✓	✓		
Retinal dejenerasyon	✓	✓	✓		✓	✓			✓	
Posterior fossa defekti/ensefalosel	✓	✓	✓			✓		✓		
İskelet sistemi defekti						✓	✓	✓		
Obezite	✓								✓	

2.1.3 NONMOTİL SİLYOPATİLERİN ALT GRUPLARI

Nonmotil silyopatiler gibi ortaya çıkan birçok hastalık olduğu için hastalıkları ancak klinik özelliklerine göre sınıflandırmak mümkün olmaktadır. Böbrek hastalıklarını hariç tutarsak bu sınıflama iki gruptan oluşur: iskelet tutulumu olan silyopatiler (JATD, OFD1, EVC) ve iskelet tutulumu olmayan silyopatiler (BBS, MKKS, NPHP, Meckel sendromu, JBTS, ALMS, LCA). Etkilenen dokuların ve farklı proteinlerin hücre içi üretim alanlarının ayrıntılı olarak biliniyor olması hastalıkların özelliklerinin tahmin edilebilmesini ve tanımlanabilmesini sağlamaktadır.

Bardet-Biedl sendromu: BBS örnek bir silyopati haline gelmiştir. Çünkü etyolojisinde primer siliyer bozukluğun yer aldığı bilinen ilk hastalıktır (Ansley ve ark.,2003). Başlıca klinik özellikler, bebeklik döneminde başlayan ve yetişkinlik boyunca sorun olan trunkal obezite; postaksiyal polidaktili; morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal anomaliler; erkeklerde hipogenitalizm ve kızlarda kompleks genitoüriner sistem malformasyonları; zihinsel engel; gece körlüğü, koni-rod distrofisi ve çocukluk çağında başlayan görme kaybıdır. İlerleyen kısımlarda bu sendromdan daha geniş olarak bahsedilecektir.

Alström sendromu: ALMS, BBS ile güçlü benzerlik gösteren nadir görülen resesif kalıtılan bir hastalıktır. Koni-rod distrofisi, sensörinöral işitme kaybı, erken başlangıçlı obezite, insülin direnci sonrası gelişen tip 2 DM ile karakterizedir. Dilate kardiyomyopati, hepatik ve renal bozukluk (**Resim 2.1E**), boy kısalığı ve erkeklerde hipogenitalizm gibi özellikler de görülebilmektedir (Joy ve ark., 2007). Koni-rod distrofisi ilerleyici görme bozukluğu, fotofobi ve doğum sonrasında ilk 15 aya kadar olan süreçte gelişen nistagmus ile prezente olmaktadır. Etkilenen bireylerin 20 yaşına kadar ışık algısı tamamen kaybolur. Çocukların genellikle doğum ağırlıkları normaldir ama ilk yıl içinde obez olurlar. Bu durum çocukluk çağında trunkal obeziteyle sonuçlanır. Hastaların %70'inde ilk dekatta progressif sensorinöral işitme kaybı gelişir. Birinci ya da ikinci dekadın sonunda işitme kaybı orta şiddetli aralığa (40-70 db) kadar ilerleyebilir. İnsulin rezistansı/tip 2 diabetes mellitus çocuklukta ortaya çıkar ve akantozis nigrikans gibi tipik cilt bulguları eşlik eder. Alström sendromluların %60'ından fazlasında hayatlarının bir döneminde dilate kardiyomyopati sonucunda kalp yetmezliği gelişir. Hastaların yaklaşık %50'sinde erken gelişim basamaklarında gecikme vardır. Erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm olabilir. İnterstisyel fibrözise sekonder konsantrasyon defekti sonucu renal hastalık gelişir. Renal hastalık poliüri ve polidipsiyle prezente olabilir. KBY geç gençliğin erken döneminde gelişebilmektedir. BBS'nin aksine Alström sendromu kognitif fonksiyonların korunması ve polidaktininin olmayışı ile karakterizedir.

Bu sendromun tüm vakalarında ALMS 1 genindeki 9 mutasyondan biri saptanmıştır (Collin ve ark., 2002; Hearn ve ark., 2002). ALMS1 tüm organ dokularında eksprese edilmektedir (Collin ve ark., 2002). Bu ilk olarak siliyer fonksiyonla ilişkili olduğu düşünülen bazal cisimcik ve sentrozomun (Hearn ve ark., 2005) yer aldığı proteomik bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu durum BBS ile fenotipik örtüşme için olası bir açıklama sağlamaktadır (Hearn ve ark., 2002).

McKusick-Kaufman sendromu (MKKS): Hidrometrokolpos (HMC), postaksiyal polidaktili (PAP) ve konjenital kalp hastalığı (CHD) triadı ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. HMC, süt çocuklarında maternal östrojen stimülasyonu ile servikal sekresyonların artması sonucu vajina ve uterusun dilatasyonudur. HMC, vajinanın distal 1/3'ünün gelişmemesi (vajinal agenezi), transvers vajinal membran ve imperfore himen sonucu da ortaya çıkabilir. BBS'nin

diğer belirtilerinin ortaya çıkmadığı erken çocukluk ve süt çocukluğu döneminde çoğu BBS vakası yanlışlıkla McKusick-Kaufman sendromu tanısı almıştır (David ve ark., 1999). MKS, *MKKS* (BBS6) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Aynı gendeki mutasyon BBS'ye de neden olabilmektedir.

MKKS ve Bardet-Biedl sendromu arasındaki klinik ve moleküler örtüşme göz önüne alındığında (David ve ark., 1999; Slavotinek ve Biesecker, 2000) MKKS'nin Bardet-Biedl sendromu spektrumunun bir parçası olup olmadığı ciddi olarak dikkate alınmalıdır.

Joubert sendromu: Genetik olarak heterojen otozomal resesif kalıtılan nadir görülen bir hastalıktır. Bugüne kadar Joubert sendromunda vakaların yaklaşık %50'sinde mutasyona uğramış yaklaşık 24 adet gen tanımlanmıştır. Bu genlerin 13'ü Meckel Sendromu'na da neden olmaktadır (Romani ve ark., 2014). Bunlar, *INPP5E*, *TMEM216*, *AH11*, *NPHP1*, *CEP290(NPHP6)*, *TMEM67(MKS3)*, *RPGRIP1L*, *tARL13B*, *CC2D2A*, *CXORF5*, *TTC21B*, *KIF7*, *TCTN1*, *TMEM237*, *CEP41*, *TMEM138*, *C5ORF42*, *TCTN3*, *ZNF423*, *TMEM231*, *CSPP1*, *PDE6D*'dir (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 213300).

Klinik belirtiler olarak bebeklik döneminde düzensiz solunum (epizodik hiperpne), gelişim geriliği, zihinsel engel, hipotoni, okülomotor apraksi (gözü hareket ettirme zorluğu) ve istemli kas hareketlerini koordine etmede yetersizlik (ataksi) görülür. Joubert sendromuna özgün serebellar ve beyin sapı malformasyonları vermiş hipoplazisi ya da agenezisini içermektedir. (örneğin pontomezensefalik bileşkedeki anomaliler). Karakteristik molar diş işareti kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanabilir, ince uzun bir şekilde gösterilmiştir; ince superior serebellar pedinküller ve hafif vermiş hipoplazisi molar diş bölümünü andıran görüntü vermektedir (**MTS, Resim 2.1C**). MTS büyük oranda JBTS tanısını arttırmıştır ve diğer organların tutulumu ile giden JTBS ile ilişkili bir grup hastalık da MTS sayesinde tanımlanmıştır. Dandy-Walker malformasyonları ise vakaların yaklaşık% 10'unda posterior fossada anormal beyin omurilik sıvısı koleksiyonları sonucunda belirgin olabilir. Oksipital ensefalosel, polimikrogiri, kistik böbrekler, polidaktili, hepatik fibrozis ve oküler kolobom gibi Meckel sendromu ve SLSN ile örtüşen çeşitli ek klinik özellikler de bildirilmiştir.

Senior-Loken sendromu (SLNS): Joubert sendromu ve Bardet-Biedl sendromuyla fenotipik örtüşme gösteren nadir görülen başka bir hastalıktır. Bugüne kadar tanımlanan genler arasında *CEP290 (NPHP6)*, *NPHP1*, *NPHP3*, *NPHP4*, *IQCBI (NPHP5)* ve *SDCCAG8* yer almaktadır (OMIM, 266900).

Ana klinik özellikler retinitis pigmentosa ve renal hastalıktır. Retinitis pigmentosa ya retinal hipoplazi nedeniyle konjenital retinal körlük gibi ya da sonraki çocukluk döneminde ilerleyici retinal dejenerasyon gibi prezente olabilmektedir. Kistik böbrek hastalıkları ise kistik böbrek displazisi, nefronofitizis, medüller kistik böbrek ve polikistik böbrek hastalığını içermektedir. Bebeklik veya geç çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Tipik olarak nefronofitizis KBY olarak geç çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Genellikle öncesinde polidipsi ve poliüriyle seyreden uzun bir geçmişi vardır. Joubert sendromu ve diğer ilgili bozukluklar gibi SLNS'nin diğer özellikleri serebellar vermis hipoplazisi ve ataksi, gelişme geriliği ve zihinsel engel, oksipital ensefalosel ve okülomotor apraksidir.

Leber'in konjenital amorozisi (LCA): Ağır retinal distrofi ile karakterizedir ve tipik olarak yaşamın ilk yılında belirginleşmektedir. Doğumda veya yaşamın ilk aylarında ağır görme bozukluğu ve körlükle sonuçlanabilmektedir. Görme fonksiyonu genellikle zayıftır ve genellikle nistagmus, zayıf ya da kaybolmuş pupil yanıtları, fotofobi, yüksek hipermetrop ve keratokonus eşlik etmektedir. Görme keskinliği nadiren 20/400'den daha iyidir. Hastalar tipik olarak parmakları ile gözlerine baskı uygular, gözlerini karıştırır ve ovalar (*Franceschetti 'nin okülodijital fenomeni*). Fundus görünümü son derece değişkendir. Retina başlangıçta normal görünebilirken , daha sonra sıklıkla çocukluk çağında retinitis pigmentosayı andıran pigmenter retinopati gözlenmektedir. Elektroretinogram (ERG) karakteristik olarak tespit edilemez ya da ciddi derecede normalin altındadır. LCA'nın göz bulguları Joubert sendromu veya SLNS'ninkini andırabilmektedir.

LCA tanısı klinik bulgularla konulur. LCA 'dan sorumlu genler *GUCY2D*, *RPE65*, *SPATA7*, *AIPL1*, *LCA5*, *RPGRIP1*, *CRX*, *CRB1*, *IMPDH1*, *RD3*, *CEP290*(vakaların %21'inden sorumludur),*IMPDH1*, *RDH12*, *LRAT*, *TULP1*, *KCNJ13*, *GDF6* ve *PRPH2* 'dir (OMIM, 204000).

Meckel-Gruber Sendromu: Otozomal resesif kalıtılan, renal kistik displazi (**Resim 2.1F**), karaciğerde fibrotik değişiklikler, oksipital ensefalosel ya da diğer santral sinir sistemi malformasyonlarıyla karakterize letal seyreden bir hastalıktır. Ayrıca sıklıkla polidaktili de bildirilmiştir ve bazı hastalarda yarı damak, kalp anomalileri ve genital sistemin ve gonadların eksik gelişimi de saptanmıştır (Salonen, 1984; Paavola ve ark., 1997; Salonen ve ark., 1998; Dawe ve ark., 2007). Meckel-Gruber sendromu olan hastalar genellikle solunum ve/veya böbrek yetmezliği nedeniyle ölmektedir. Şimdiye kadar 13 gen tanımlanmıştır ve bunlar *MKS1*, *TMEM216*, *TMEM67*, *CEP290*, *RPGRIP1L*, *CC2D2A*, *NPHP3*, *TCTN2*, *B9D1*, *B9D2*, *TMEM231*, *MKS12* *KIF14* (OMIM, 249000). Tüm tanımlanmış gen ürünleri siliyer fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. BBS ile ilişkili (*BBS2*, *BBS4* ve *BBS6*) 3 gendeki mutasyonlar Meckel-Gruber sendromlu birkaç vakada da tanımlanmıştır (Karmous-Benailly ve ark., 2005). Meckel-Gruber sendromu ile ilişkili *MKS1* ve *TMEM67* (eskiden *MKS3*) genlerindeki mutasyonlar ve *CEP290* genindeki mutasyon Bardet Biedl sendromuna neden olabilmektedir ve bu yüzden iki sendrom arasında fenotipik örtüşme görülmektedir (Leitch ve ark., 2008).

Nefronofitizis: Nefronofitizis (NPHP), böbrekte kistlerin kortikomedüller yerleşimi ve tübülointerstisyel fibrozis ile karakterize otozomal resesif kalıtılan renal kistik bir hastalıktır. Polikistik böbrek hastalığı ile karşılaştırıldığında nefronofitiziste böbrek boyutları normal ya da azalmıştır. Açıkçası nefronofitizis (NPHP) renal histopatoloji ile tanımlamasına rağmen vakaların %15'inde diğer sendromlarda da görülen RP (SLSN), serebellar vermiş hipoplazisi (JBTS), oküler motor apraksi (Cogan tip), kognitif bozukluk, hepatik fibrozis, koni şekilli falangeal epifizler (Mainzer-Saldino) ve situs inversus gibi ekstrarenal tutulumlar görülebilir. Nefronofitizis (NPHP), BBS, EVC, JATD, ALMS, ve Meckel sendromu vakalarında da tanımlanmıştır (Hildebrandt ve ark., 2007). Nefronofitizis (NPHP) KBY gelişene kadar infantil, juvenil, adölesan olmak üzere 3 formda prezente olur ve gençlerde son dönem kronik böbrek yetmezliğinin en sık genetik nedenini oluşturmaktadır. Şimdiye kadar 20 adet nedensel gen tanımlanmıştır ve bu genlerin protein ürünlerinin analizi siliyer fonksiyon ve hastalığın patogenezi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

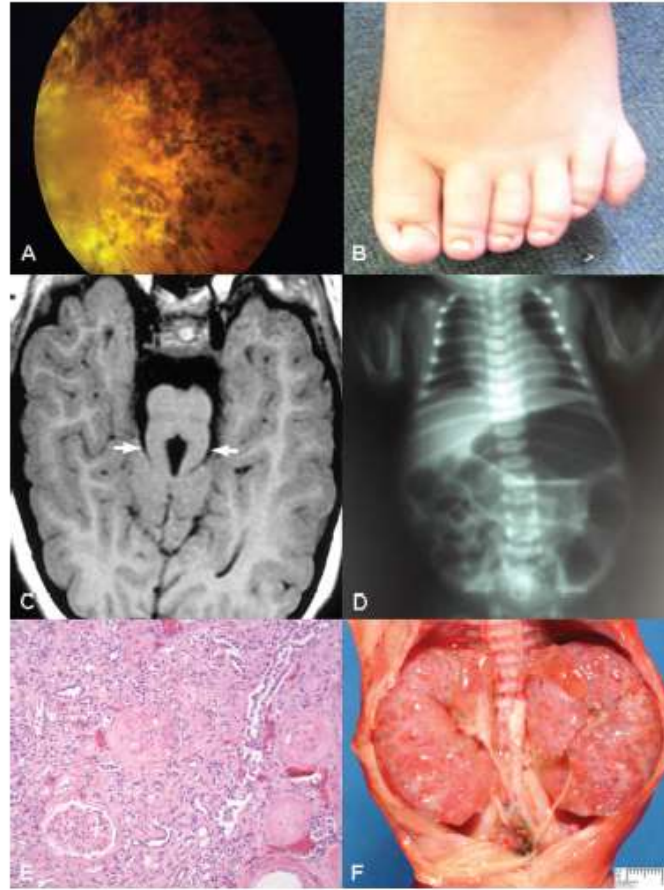
Jeune Sendromu: JATD otozomal resesif kalıtılan bir kondrodisplazidir. Etkilenmiş çocuklar genellikle perinatal dönemde dar ve ince kaburgaların ve anormal göğüs kafesi yapısının neden olduğu solunum yetmezliğine bağlı olarak ölürlere (**Resim 2.1D**). Radyografik analizde uzun kemikleri kısadır, pelvik kemikler ve falanksalarda ise değişiklikler mevcuttur. Portal fibrozis ve safra yolları proliferasyonunun görüldüğü biliyer disgenezi, renal kist oluşumu ve yetmezlik, polidaktili ve retinal dejenerasyonun eşlik ettiği multiorgan tutulumu da görülmektedir. Bu fenotipik özellikler renal, karaciğer, pankreas ya da retinal tutulumun olmadığı daha hafif seyreden bir hasta subgrubunda IFT80 genindeki mutasyonların tanımlanması için ipucu niteliğindedir (Beales ve ark., 2007). IFT80, silya yapı ve fonksiyonunda önemli olan intraflagellar transportta görevli olan kompleks B proteinlerinin bir üyesidir. Ift80 yıkımı sonucu multisilyalı protozoalarda, tetrahymenalarda silya ve nükleer duplikasyonun azaldığı gösterilmiştir (Beales ve ark., 2007). Zebra balığında ift80 'nin inaktif oluşu kistik pronefroz gelişimine ve ift 80'nin olmadığı farelerde erken embriyonik ölümlerle sonuçlanan kardiyak ödeme neden olmaktadır (yayınlanmamış gözlemler).

Ellis van Creveld Sendromu: Kondro-ektodermal displazi olarak da bilinen EVC kısa kaburgalar, polidaktili, büyüme geriliği, ektodermal (displastik tırnaklar ve dişler) ve kardiyak defektlerle karakterize bir hastalıktır (Baujat ve Le Merrer, 2007). EVC nadir (yaklaşık olarak 150 vaka tanımlanmıştır) görülmekte olup otozomal resesif kalıtılır. EVC1 ve EVC2 genlerinde nedensel mutasyonlar tanımlanmıştır. Vakaların yaklaşık %30'unda akraba evliliği vardır (Tahririan ve ark., 2014). Birkaç vakada renal agenezi, displazi, megaüreter ve nefrokalsinozis gibi renal anomaliler de saptanmıştır. Bir vakada letal nefronofitizis bildirilmiştir.

Oro-fasiyal-digital Sendrom: OFD tip 1 sendromu X'e bağlı dominant kalıtılan oral kavite, yüz ve parmaklarda malformasyonlarla ve kistik böbreklerle karakterize bir hastalıktır. Fasiyal dismorfik özellikler olarak hipertelorizm, geniş burun köprüsü, yarı damak, ağız içi fibröz bantlar, lobüle dil, dilde hamartomlar görülürken; el ve ayaklarda ise brakidaktili ve polidaktili görülmektedir. Polikistik böbrek hastalığı (PKD) sıktır. Mental retardasyonla giden korpus kallosum agenezisi, serebellar anomaliler ve hidrosefali gibi santral sinir sistemi malformasyonları da eşlik etmektedir. Bu hastalığın erkeklerde letal seyrettiği tahmin edilmektedir.

OFD1 geninde nedensel mutasyonlar saptanmıştır. Ferrante ve arkadaşları (2006) farelerde *Odf1* proteinini yıkmış ve bu farelerde insan fenotipindeki kadar şiddetli etkilenme olmadığına değinmiştir. Bu durumu türler arasındaki X inaktivasyonundaki farklılıklara bağlamışlardır. Mutant erkek embriyolarda silya defektlerinin sonucu olan sağ-sol aks spesifikasyonunda başarısızlık, embriyonik boğumda silyanın olmayışı, nöral tüp bozukluğu ve ekstremitte tomurcuklarında *Hox* geninin değişmiş ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durumlar *Odf1*'in silyogenezde rol aldığını göstermektedir.

Biemond sendromu tip 2 (BS2): Zihinsel engel, kolobom, obezite, polidaktili, hipogonadizm, hidrosefali, ve fasiyal dizostozis ile karakterizedir. Henüz sorumlu bir gen tespit edilememiştir.



Resim 2.1.: Nonmotil silyopatilerle ilişkili çeşitli klinik özellikler A, Erişkin BBS hastasında fundoskopik retinitis pigmentosa ve katarakt görüntüsü. B, BBS'li bir çocuğun ayağında postaksiyal polidaktili görünümü. C, pontomezensefalik bağlantıda derin orta hat yarığı ile birlikte kalınlaşmış superior serebellar pedinküllerin (oklar) T1 ağırlıklı MR görüntüsü (MTS: Molar tooth sign). D, Jeune asfiktik torasik displazili bir çocukta kısa kostayla birlikte tipik dar toraks grafisi. E, Alström sendromlu bir hastanın böbrek kesitinde glomerüler hiyalinizasyon ve fibrozis. F, Meckel sendromlu bir fetusta bilateral renal kistik hastalık (Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. Genet Med. 2009;11(6):386-402).

2.1.4 SİLYOPATİLERİN PATOGENEZİ

Sol-sağ asimetrisinin oluşumu

Situs inversus silyopatilerin özelliklerinden biridir. Kalp, karaciğer, mide ve diğer iç organların tamamen ters yerleşimiyle karakterize olan bir durumdur. Genellikle lateralizasyonun ters oluşu parsiyeldir ve lateralizasyon defektlerinin ana başlığı “heterotaksi”dir. Genel popülasyonda 1/10.000 oranında görülür ama silyopatili hastalarda sık (kesin rakamlar kullanılmamaktadır) gözlenmektedir (Ansley ve ark., 2003; Bergmann ve ark., 2008; Klysik, 2008; Lorda-Sanchez ve ark., 2000; Otto ve ark., 2003). BBS8 mutasyonu olan bir hastada situs inversusun varlığı hastalığın silya kökenli olduğunu göstermektedir. Çünkü gelişimin erken dönemlerinde embriyonik simetrisinin bozulmasında silyanın standart bir rolü vardır. Fare embriyosunda primitif çizginin ön ucunda gastrulasyon evresi boyunca nod görünür. Nod, merkezi saat yönünde titreşen ve noda karşı “nodal akım” oluşturan motil silyayla kaplıdır (Brueckner ve ark., 1991; McGrath ve Brueckner, 2003). Bu akım, nodal veziküler paketler olarak adlandırılan veziküllerin geçişini sağlamaktadır (Tanaka ve ark., 2005). Bu veziküller Shh, retinoik asit ve fibroblast büyüme faktörü gibi morfojenleri içermektedir. Embriyonun sol tarafında, nodal yolağı aktifleyerek sol taraflı karakter kazandıran kalsiyum iyonlarının sol taraflı birikimi tespit edilmiştir (McGrath ve Brueckner, 2003). Nodda iki adet silya popülasyonu vardır. Biri akışın sağlanmasından diğeri de akışın algılanmasından sorumludur (McGrath ve ark., 2003) Silyopatilerde hangi popülasyonun etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Her iki popülasyon da 9+0 silyalıdır, muhtemelen her ikisi de etkilenmiştir. İnvS (ters lateralizasyon nedeniyle böyle adlandırılmıştır) faresinde Nphp2 mutasyona uğramıştır (Otto ve ark., 2003). Bu protein nodal akım için önemli olan nodda görev almaktadır (Watanabe ve ark., 2003). Ift80’i de içeren diğer silyopati proteinleri de nodda yerleşmiştir (yayınlanmamış veri). Lateralite çalışması memelilerdeki noda benzer silyalı organ tarafından asimetrisinin oluşturulduğu zebra balıklarıyla yürütülmektedir ve bu silyalı organ Kupffer vezikülü olarak adlandırılmıştır. Kupffer vezikülü embriyonun arka ucunda gastrulasyon evresinden sonra oluşmaktadır ve paraksiyal mezoderm içinde sol-sağ kimliğini belirlemek için saat yönünde akışı sağlayan titreşen silyayı içermektedir. Oishi ve arkadaşları (2006) silyogenez ve Kupffer vezikülünde sıvı akışı için gerekli olan duboraya (dub) isimli

bir gen tanımlamışlardır. Dub geninin olmadığı embriyolarda lateralite rastgele oluşmaktadır. Onlar bu genin fonksiyonunun dub'u standart olmayan Wnt yolağına bağlayan Frizzled-2 aracılı fosforilasyona bağlı olduğunu göstermişlerdir. Çeşitli diğer silyalı mutantlarda da *southpaw (spaw)* ya da *lefty* ya da yanlış yerleşimli kalp gibi morfolojik fenotipleri içeren sol taraflı belirteçlerin ekspresyonunun hatalı tarafta olduğu lateralite defektleri de gösterilmiştir. Bu çalışmalar balık ve memelilerdeki asimetrinin aynı moleküler ve hücresel süreçlere bağlı homolog bir süreç olduğunu sunmuşlardır. Onlar açıkça silya ve silyopati proteinlerini asimetri defektleriyle ilişkilendirmişlerdir.

Duysal kusurlar

Retinitis pigmentosa (RP), ilk olarak gece körlüğü ile başlayan tam görme kaybı gelişmeden önce tünel görmesinin (periferik görmenin kaybolup daralarak merkezi bölge ile kısıtlanması ile kişinin dairesel bir tünelin içinden bakar gibi görmesi durumudur) geliştiği progressif görme kaybını içermektedir. BBS, ALMS, SLNS, JBTS ve JATD gibi çeşitli silyopatilerin primer özelliklerinden biridir. BBS'li hastalarda tam körlüğün geliştiği ortalama yaş 15'tir (Beales ve ark., 1999). Rod hücrelerinde bağlantıyı sağlayan silya, rodopsin molekülünü rod hücrelerinin dış segmentine taşır. Silyadaki transport defektleri bu hücrelerin apoptozisle ölmesine ve progressif görme kaybına neden olurlar. Abd-El-Barr ve arkadaşları (2007), Bbs4 proteininin olmadığı farelerde rodopsinin hücreden dış segmente taşınmadığını ve sonrasında bu hücrelerin öldüğünü göstermişlerdir. Buna ek olarak fotoreseptörlerden görsel nöronlara sinaptik iletişimde defektler olduğuna da dikkat çekmişlerdir. Bainbridge ve arkadaşları (2008), LCA silyopatisindeki retinal dejenerasyona yönelik efektif gen terapisine ait ilk kanıtları sunmuşlardır. Altta yatan mutasyon RPE65 genindedir. Bu gen retinada sentezlenen silya proteinini kodlamaktadır. Hastaların retinalarının altına adenoviral vektör enjekte ederek 3 hastanın yeniden görmesini sağlayabilmişlerdir. Bu durum görsel defisiti olan silyopati hastalarında gen tedavisinin tedavi olasılığını yükseltmektedir. Özellikle ALMS olmak üzere çeşitli silyopatilerde işitme kaybı da görülmektedir. Hastaların çoğunda sensörinöral işitme kaybı gelişir ve yaklaşık %10'u tamamen sağırlaşır (Marshall ve ark., 2007). Ross ve arkadaşları (2005) kontrollerle karşılaştırıldığında Bbs6 proteininin olmadığı farelerin yarısının işitsel uyarıya cevap vermede başarısız

olduklarını bulmuşlardır. BBS'li hastaların yüksek frekanstaki sesleri algılayamadıklarını ve adölesan hastaların yaşlı bireylerin işitme yaşına sahip olduklarını da saptamışlardır.

Böbrek Patolojisinin Etyolojisi

Gelişmekte olan böbrekte, hücreler filtrasyon için gerekli olan dallanmış tübül üretimi için hızla bölünür. Embriyo geliştikçe, böbrekler atılım ve osmoregülasyon organı olarak işlev görmeye başladığı gibi idrar tübüllerde akmaya başlar. Akımın başlamasının hücre çoğalmasını azalttığı ve tübül hücrelerin terminal farklılaşmasını indüklediği düşünülmektedir. Bu değişiklik, standarttan standart olmayan Wnt sinyal iletimine geçişle aynı anda meydana gelmektedir (Simons ve Walz, 2006). Tübül hücrelerden lümene çıkıntı yapan primer silya sıvı akımı üzerlerinden olacak şekilde eğilir (Yoder, 2007). Bu eğilme hareketi membrandaki kalsiyum kanallarını açar ve kalsiyumun indüklediği kalsiyum salınımıyla sitoplazmik kalsiyum depolarından kalsiyum salınması gibi hücre içine kalsiyum akışı olur. Li ve arkadaşları (2007) , bir akış bölmesine iç medüller toplayıcı kanal 3 hücrelerini yerleştirmişler ve hücreler üzerinden bir sıvı akımı geçirmişlerdir. Hücrelerin ALMS (körlük, sağırılık, obezite, diabet, renal displazi)'nin nedensel geni olan ALMS1'e karşı siRNA sentezlediklerini, kontrol hücrelerinde kalsiyum salınsa da bu hücrelerin kalsiyum piki oluşturamadıklarını bulmuşlardır. ALMS1 geninin bozuk olduğu farelerin böbrekleri kistik ve proliferasyon ve apoptoziste artış vardır. Bu durum proteinüri ile kendini gösteren fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanır. Böbrek hastalığı silyopatilerin en sık görülen özelliklerinden biridir ve morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. PKD 500'de 1 ile 1000'de 1 sıklıkta görülmektedir ve özellikle henle loopunda büyük kistik lezyonların gelişimiyle sonuçlanmaktadır. Bu durum böbreğin kan filtreleme yeteneğini bozar ve kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Şu anda tek tedavisi diyaliz ve transplantasyondur. Diyaliz pahalıdır ve eşlik eden medikal problemler vardır. Transplantasyon ise organ uyumluluğu ve rejeksiyon riskiyle sınırlıdır. Sitogenezi inhibe eden çeşitli ilaçlar ise prelinik ve klinik gelişim evresindedir.

Obezite

Silyopatik fenotipin potansiyel tartışılan bir yönü obezitedir. Sıklıkla tanıları karışan BBS ve ALMS gibi iki silyopatinin primer özelliklerinden biridir. BBS’de kilolu olma sıklığı %72 (Beales ve ark., 1999) ile %91 (Green ve ark., 1989) arasında değişmektedir. Aradaki fark obezite sınıflandırmasında farklı kriterler olduğunu göstermektedir. Beales ve arkadaşları (1999) hastaların %52’sinde 30 (obez)’un üzerinde bir BMI ve %16’sında 40 (morbid obez) BMI saptamışlardır. Erken başlangıçlı yağ birikimi gövde ve kalça çevresinde dağılma eğilimindedir. ALMS hastalarının %95’inde çocukluk çağı obezitesi vardır (Joy ve ark., 2007). Dolayısıyla obezite bilinen silyopatiler arasında siktir ancak tam olarak nedeni bilinmemektedir. BBS’de obezitenin sebeplerinden birinin hiperfaji (aşırı yemek yeme) olduğu düşünülmektedir. Bu durumun, silyalı nöronların tokluk ve açlık hissini düzenlediği ve beslenme davranışını kontrol ettiği hipotalamustaki tokluk merkezindeki bir defektten kaynaklandığı düşünülmektedir (Davenport ve ark., 2007). Anektodal raporlar BBS’li hastaların büyük bir yemekten sonra bile nadiren kendilerini doymuş hissettiklerini ve bu yüzden aşırı yemekten kaçamadıklarını iddia etmektedir. Sıkı kalori kısıtlaması morbid obeziteyi engellemek için gereklidir. Grace ve arkadaşları (2003) BMI aynı olan kontrol hastaları fiziksel olarak daha az aktif olmasına rağmen BBS’li hastalarla kontrol hastaları arasında enerji metabolizması açısından bir fark bulamamıştır. BBS’li fare model çalışmaları BBS’li farelerin normal farelere göre devamlı olarak daha fazla yediklerine ve bu farelerde erken dönemde progresif olarak obezite geliştiğine dikkat çekmektedir. Rahmouni ve arkadaşları (2008) BBS2, 4 ve 6 proteinlerinin olmadığı farelerin lokomotor aktivitelerinin daha düşük olduğunu ve bu farelerde tokluk düzenleyici hormon olan leptin düzeyinin artmış olduğunu bulmuşlardır. Normal farelere ekzojen leptin verildiğinde 4 günlük bir süreçte vücut ağırlıklarının %10 civarında azaldığı ama bunun altta yatan mutasyona bakılmaksızın BBS mutant farelerde etkili olmadığı görülmüştür. Bu durum BBS’li farelerde leptin direnci olduğunu ve hipotalamik nöronların uyarılara cevap vermediğini, bunun kontrol edilemeyen iştah ve sürekli açlık hissiyle sonuçlandığını düşündürmektedir. Ayrıca, bu leptin direncinin mutant farelerde BBS’nin diğer bir özelliği olan hipertansiyona da katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Doğal olarak oluşan Alms1 mutant faresi Fat aussie (Foz) olarak bilinmektedir (Arsov ve ark., 2006). Bu

farede hiperfaji, obezite ve insülin duyarsızlığı sonucu gelişen tip 2 DM vardır. Ek olarak erkeklerin spermleri kuyruksuzdur ve bu durum BBS mutant farelerde olduğu gibi infertiliteyle sonuçlanır. Etkilenmiş bireylerin fibroblastlarının silya formasyonunda ya da hücre iskeletinde bir defekt olmamasına rağmen Alms1'in subselüler yerleşimi, onun silya ve bazal cisimcik dağılımına sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Hearn ve ark., 2005). Berbari ve arkadaşları (2008), BBS mutant farelerde G-protein bağlı reseptörlerin primer silyaya lokalize olamadıklarını bulmuşlardır. Buna yeme davranışını düzenleyen bir protein olan melanin konsantre eden hormon reseptörü 1 de dahildir. Onlar bu durumların hiperfajinin indüklediği obeziteyle sonuçlandığını düşünmektedir. Romano ve arkadaşları (2008) preadipositlerde Alms1'in yüksek düzeylerde eksprese edildiğini bulmuşlar ama adipositleri adipojenik faktörlerle tedavi etmenin Alms1 gen ifadesini etkilemediğini göstermişlerdir. Bu, Alms1'in preadipositlerden adipositlere geçişte bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Forti ve arkadaşları (2007), BBS1-9 ve BBS11'in adipositlerde eksprese edildiğini ve adipositlerin farklılaşma sürecinde bu transkript düzeylerinin 2 ile 4 kat kadar arttığını göstermişlerdir. Davenport ve arkadaşları (2007), silyopatik obezite mekanizması için ilk potansiyel hücre biyolojik fikrini ortaya koymuşlardır. Onlar Kif3a'yı yıkmışlar böylece özellikle hipotalamusta iştahı baskılayan ve POMC (proopiomelanokortin) salgılayan bir nöron tipinde bulunan tüm silyalar yok olmuşlardır. Bu farelerin obeziteye yol açan kontrolsüz yemek yeme gibi tek spesifik fenotiplerinin olduğunu bulmuşlardır. Silyogenezde BBS yıkımının Kif3a kadar dramatik bir etkisi olmamasına rağmen, iştahı düzenleyen nöronlarda silyanın önemli bir rolü olduğu açıktır ve bu nöronlarda BBS ve ALMS proteinlerinin de potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Şu anda BBS için bunun test edilebileceği hiçbir şartlı fare modeli yoktur ama iştah hissi ve yağ depolamasında BBS proteinlerinin potansiyel rolleri var gibi görünmektedir. Hipotalamustaki proteinlerin bir rolü olduğunu gösteren veriler ise daha geniş ve inandırıcıdır ve aşırı yeme durumuyla da uyumludur.

İskelet anomalileri

Daha önceden silyopatiler iskelet anomalileri olanlar ve olmayanlar olmak üzere sınıflandırılmıştı. JATD, EVC ve OFD1'den oluşan grup önceki gruptur. JATD ve EVC geni henüz tanımlanmamış kısa kaburgalı polidaktili sendromunda olduğu gibi

benzer iskelet ve iskelet dışı özellikler göstermektedir. JATD'li hastaların akciğerleri baskılayan küçük dar bir göğüs kafesi vardır ve buna bağlı olarak süt çocukluğu döneminde asfiksiye bağlı ölüm görülebilmektedir. Ek olarak femur gibi uzun kemikler, el ve ayak kemikleri gibi kısadır. EVC'li hastaların da ekstremiteleri, kaburgaları kısadır ve dental, ektodermal ve kraniyofasiyal anomalileri vardır. Ruiz-Perez ve arkadaşları (2007), Indian hedgehog (Ihh)'un gelişen kemiklerde prekondrosit proliferasyonunu uyardığını ve bunun kemiklerin büyüme plaklarında normal düzeyde sentezlendiğini göstermişlerdir. Ancak kemiklerde *Patched1* ve *Gli1* baskılanmıştır.

Benzer bir şekilde, Beales ve arkadaşları (2007) bu hedef genlerin *ift80* (JATD mutant geni) zebra balığı morfantında baskılandığını göstermişlerdir. Kemik gelişimindeki Ihh sinyal iletiminde silyanın önemi, şartlı olarak kıkırdak sentezinde *Kif3a*'yı yok eden Koyama ve arkadaşları (2007) tarafından da vurgulanmıştır. Onlar kontrol grubunda mutant büyüme plaklarının hücre çoğalmasından yoksun olduklarını ve bu grupta kollajen X, VEGF ve matriks metalloproteinaz gibi önemli downstream genlerin sentezlenemediğini göstermişlerdir. Haycraft ve arkadaşları (2007), ekstremitte mezenkiminde *Ift88*'i yok etmişler ve bunun sonucunda polidaktili ve kısa ekstremiteler ortaya çıkmıştır. Onlar, Ihh ekstremitte büyüme derecesini etkilese de polidaktilinin Shh yolağındaki bozulmaya bağlı geliştiğini göstermişlerdir. Bu veriler ışığında IFT'nin normal iskelet gelişimi için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı silyopatilerin diğerlerinden daha fazla kemik büyümesini etkilediği gerçeği genlerin farklı ifade kalıpları olduğunu yansıtmaktadır. Bu nedenle kraniyoektodermal displazinin (Sensenbrenner sendromu olarak da bilinir) renal kistlerin eşlik ettiği EVC'ye benzer resesif bir bozukluk olduğu, ilgili sentrozomal/IFT genlerinden birindeki mutasyon sonucu geliştiği tahmin edilmektedir.

Hirschsprung hastalığı

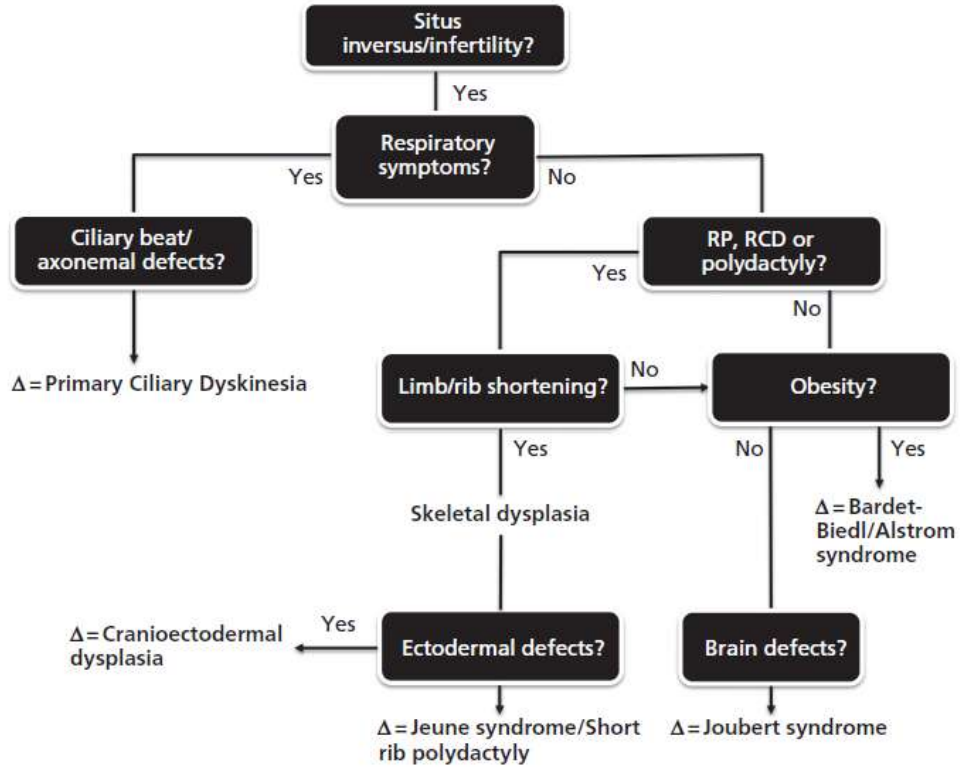
Hirschsprung hastalığı (HSCR) BBS'li hastaların %45'inde bildirilmiştir (Pontual ve ark., 2007). Ama daha gerçekçi bir tahmin sıklığın %5-10 olduğudur (P.Beales'in yayınlanmamış gözlemleri). Sıklığın 5000 çocukta 1 (%0.02) olduğu düşünülürse genel popülasyonla karşılaştırıldığında insidansı son derece yüksektir. Hirschsprung hastalığı nöronlar barsaklarda kolonize olamayınca ortaya çıkar. Peristaltik aktivite

yokluğu ve barsak tıkanmasıyla sonuçlanır. Doğumda ve süt çocukluğu döneminde kronik konstipasyona ve megakolona gidiş vardır. Tek tedavisi aganglionik segmentin cerrahi rezeksiyonu ya da kolostomidir. Barsaklara yeniden nöron yerleştirmek için yapılan kök hücre tedavileri fare modellerinde devam etmektedir ama etkinliği belirsizdir ve insanlarda uygulanabilmesi için önümüzde uzun bir yol vardır (Gershon, 2007). Tobin ve arkadaşları (2008) Bbs8'in olmadığı zebra balığının hareketsiz aganglionik barsakları olduğunu göstermişlerdir. Onlar vagal nöral krest hücrelerinin (NCCs) barsak içine göçünde bir defekt olduğunu düşünümektedir. Bu büyük olasılıkla Hirschprung ile BBS ilişkisini açıklamaktadır.

Kraniyofasiyal dismorfoloji

Kraniyofasiyal dismorfoloji değişkendir ve açıkça kendini gösterebildiği gibi ayırt edilmesi zor da olabilmektedir. OFD1 X'e bağlı dominant geçen letal bir silyopatidir bundan dolayı hayatta kalan tüm hastalar heterozigot kadınlardır. Hastalar yarık damak ve hipoplastik midfasiyal kısa yüzü içeren ağır kraniyofasiyal tutulumla prezente olurlar. Ferrante ve arkadaşları (2006) Ofd1'i yıkılmış, ağır yarık damağı, disorganize bir beyni ve bunlara ek olarak polidaktilisi, renal kistleri ve randomize lateralizasyonu olan bir fare üretmişlerdir. Çeşitli bağımsız araştırmacılar tarafından anormal kraniyofasiyal özellikleri olan BBS'li hastalar bildirilmiştir (Beales ve ark., 1999; Lorda-Sanchez ve ark., 2001). OFD1 ile karşılaştırıldığında özellikler değişken ve tanımlanması zordur ve aşık bir genel görünümü olsa da genellikle yüzü doğru tanımlamak için eğitilmiş bir dismorfolojiste ihtiyaç vardır. Beales ve arkadaşları (1999) BBS'li hastaların yüzünü "derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, aşağı doğru bakan palpebral fissürler, önden bakıldığında görünen burun delikleriyle birlikte düz burun köprüsü, uzun filtrum ve ince üst dudak" olarak tanımlamıştır. Lorda-Sanchez ve arkadaşları (2001) da BBS yüz analizinde benzer sonuçlar elde etmişler ve yüz karakteristiklerine küçük ağız, malar hipoplazi (küçük yanak kemikleri) ve retrognatiyi eklemişlerdir. Tobin ve arkadaşları (2008) kontrol grubuna göre BBS yüzünün ana özelliklerini gösteren bir model üretmek için üç boyutlu yüzey modellemesini gerçekleştirmişlerdir. BBS yüzünün hipoplastik nazal köprü, küçük mandibula ve maksilla ile birlikte orta yüz bölgesinin basık olduğunu göstermişlerdir. Bu, BBS'li fare ve zebra balığı modellerinde özetlenmiştir. Gelişen zebra balığı embriyo kafasındaki NCC migrasyonunun real-time analizi NCC

migrasyonundaki defekti göstermektedir. Veriler bunun bbs8'in yıkımı sonucu PCP yolağının inhibisyonuna bağlı geliştiğini düşündürmektedir. Göç eden hücrelerin bozulmuş bir aktin iskeleti ve PCP sinyal iletimi tarafından düzenlenme özellikleri vardır. Diğer silyopatilerde de hücre migrasyon defekti olma olasılığı vardır.



Resim 2.2: Klinik tanı algoritması (Beales PL., Kenny TD. Towards the diagnosis of a ciliopathy. Ed:Beales PL., Kenny TD. Ciliopathies A reference for clinicians. Chapter 1, Oxford University Press, UK, 2013)

2.1.5 NONMOTİL SİLYOPATI PROTEİNLERİ VE FONKSİYONLARI

Birçok silyopati proteini özellikle primer silyaya (bazal cisimciği içeren) ve/veya sentriyole yerleşirler ve bu yüzden bu proteinlerin silya işlemlerinde görev aldıkları varsayılmaktadır. Bununla birlikte, primer silya karmaşıktır ve birçok hücrenel süreçte yer almaktadır. Bunlar, bazal cisimcikte IFT parçacıkları üzerine yük doldurup boşaltma, aksonem boyunca anterograd ve retrograd transport, silyogenez, reseptörleri ve sinyal moleküllerini silyaya yerleştirme, silyaya bağlı sinyal yollarında görev alma, silyanın hücre yüzeyine yerleşimi ve hücre döngüsünün kontrolüdür. Proteinlerin silyadaki lokalizasyonu silya fonksiyonu için iyi bir ipucu olmasına rağmen fonksiyonlarının ne olduğu tam olarak tanımlanamamıştır. Bunu saptamak zor olduğundan moleküler düzeyde de birçok silyopati proteininin işlevi kesin olarak bilinmemektedir.

MKS1: B9 adında fonksiyonu bilinmeyen bir parça içermektedir. *C.elegans*'ta memelilerle homolog olan üç adet B9 içeren protein bulunur: MKS-1, TZA-1 ve TZA-2 (Williams ve ark., 2008). Bunlar silyada trimerik bir kompleks oluştururlar ve sadece *nphp1* ya da *nphp4* genlerinde mutasyon olanların silya formasyonunu etkilerler. B9 parçası yeni silyopati protein adaylarını tanımlada etkili olabilir.

MKS3: Meckelin olarak da bilinir, bu protein yedi adet transmembran alanı, sinyal peptidi, dört adet N-bağlı glikozilasyon yeri ve iki adet sisteinden zengin tekrar içermektedir (Smith ve ark., 2006). Bu protein yapısal olarak PCP sinyalizasyonunda görevli olan Frizzled reseptörüyle benzerdir. Henüz kanıtlanmamış olsa da, MKS3 standart olmayan Wnt sinyalinin transdüksiyonunda gerekli direkt bir rol oynayabilmektedir.

BBS4 ve BBS8: Bu proteinlerin ikisi de tetratrikopeptit tekrarları içermektedir ve bu proteinler için alternatif isim sırasıyla TTC10 ve TTC8'dir (Mykytyn ve ark., 2001; Ansley ve ark., 2003). Tetratrikopeptit tekrarları protein-protein etkileşimlerinde yer alan 34 aminoasit modelidir. Buna ek olarak BBS8 bakteriyel flagella motilitesinde ve pilus oluşumunda yer alan proteinlerde bulunan pilF parçasını içermektedir. Bu daha önce Ansley ve arkadaşları (2003) tarafından onun silya, flagella ya da psödopod fonksiyonundaki rolünü tahmin etmek için kullanılmıştır.

BBS6, BBS10 ve BBS12: Bu proteinler protein katlanmasında yer alan tip 2 şaperonin protein ailesini oluşturmaktadır. Vertebralılara spesifik diğer BBS genleri ise hızla değişir ve anlamlı fonksiyon görmez hale gelirler (Stoetzel ve ark., 2006; Stoetzel ve ark., 2007). Bu şaperonin proteinlerinin fonksiyonu henüz bilinmemektedir, ama bu proteinler BBS proteinlerinin etkileşen kompleksi olan BBSome'da yer almasalar da (Nachury ve ark., 2007) diğer BBS ya da IFT proteinlerinin katlanmasına yardım edebilmektedirler. Fonksiyonel çalışmalar MKS1 ve MKS3/TMEM67(meckelin) genlerinin protein ürünlerinin birbiriyle etkileştiklerini ortaya çıkarmıştır ve bunlar apikal membrana sentriyol migrasyonunda ve primer silyanın oluşumunda gereklidir (Dawe ve ark., 2007) MKS geni için altıncı lokus tanımlanmıştır ve MKS6/CC2D2A geni bildirilmiştir. CC2D2A'nın biyolojik fonksiyonu bilinmese de kalsiyum bağlayıcı parçanın tanımlanması ve hastalardan elde edilen fibroblastların silyasız oluşu CC2D2A'nın da silya fonksiyonunda kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Tallila ve ark., 2008; Noor ve ark., 2008). AHI1 geninin ürünü Jouberin'dir. Beyin ve böbreklerde eksprese olur ve nephrocystin-1 ile etkileştiği de gösterilmiştir. Fare böbrek hücresinde AHI1'in adherens bağlantı noktalarında, primer silyada ve NPHP'de rolü olan bazal cisimcikte yer aldığı gösterilmiştir (Eley ve ark., 2008). Kristalografik çalışmalardan büyük ölçüde, BBS proteinlerinin çözünmez olmasından dolayı yapısal bir veri elde edilememiştir. BBS4, BBS7, BBS8, IFT80 ve NEK8'in fonksiyonları daha iyi tanımlanmıştır. BBS protein fonksiyonlarını ana hatlarıyla aydınlatan dört adet çalışma yayınlanmıştır. Fonksiyonlar hakkındaki ilk kanıtlar *C.elegans*'taki BBS-7 ve BBS-8 çalışmasından gelmiştir. Blacque ve arkadaşları (2004) ilk olarak bu proteinlerin silyalı nöronlarda silyanın tabanında yerleştiklerini ve GFP etiketli proteinlerin IFT'ye katıldıklarını göstermişlerdir. Anterograd hareketin ortalama oranı yaklaşık $0.7\mu\text{m s}^{-1}$ iken retrograd hareketinki kabaca $1.1\mu\text{m s}^{-1}$ dir. Oranlar OSM-3 kinezin gibi IFT motor proteinleriyle karşılaştırılabilir. Yazarlar bu iki gende mutasyonu olan hayvanlarda algıları silyalı nöronlara dayanan iki kimyasal çekiciye doğru hareketin defektif olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra DiI alımı yetersiz olan bu mutantlardaki silya yapısının anormal olduğunu göstermişlerdir. GFP etiketli IFT proteinleri bbs-7 ve bbs-8 mutantlarda silya boyunca yerleşememişler ve düzgün hareket edememişlerdir. Yazarlar bu

proteinlerin, IFT parçasının motor protein kompleksine dahil edilmesini kolaylaştırdığını ve özellikli kargolar için seçici olduğunu düşünmektedir. Ou ve arkadaşları (2005) BBS-7 ve BBS-8'in, IFT subkompleksleri A ve B'nin hareketlerinin düzenlediğini göstermek için aynı *C.elegans* mutantlarını kullanmıştır. Bu proteinler olmadığında, subkompleksler farklı oranlarda ayrı hareket etmektedir. Çünkü her subkompleksi başka bir tip kinezin motoru hareket ettirmektedir. Yazarlar BBS-7 ve BBS-8'in iki IFT subkompleksi arasında köprü görevi gördüğü bir model önermişlerdir. Bu proteinlerin yokluğunda bu 2 subkompleks bağımsız ve dengesiz hareket etmişlerdir. Mesela bbs mutantlarda IFT tamamen ortadan kaldırılmamıştır ama onlar da dengesiz ve yavaş hale gelmişlerdir. Bu BBS fenotiplerinin IFT'nin tamamen yıkımına göre daha hafif oluşunu ve letal olmayışını açıklamaktadır. Kim ve arkadaşları (2004) BBS4'ün interaktörleri olan p150 ve PCM1'i tanımlamak için melez maya hücrelerini geliştirmişlerdir. Bbs4'ün susturulmasıyla PCM1'in perisentriyoler uydulara göçü iptal olmaktadır. Sentrozomdaki mikrotübüllerin ayrılışı ise BBS4'ün adaptör protein olarak davrandığını göstermektedir. Nachury ve arkadaşları (2007) da BBS proteinlerinin hücresel düzeyde nasıl hareket ettiği hakkında görüş sunmuşlardır. "BBSome" adı verilen BBS protein kompleksini elde edebilmek için tandem affinity purification yöntemini kullanmışlardır. Bu 438kDa'luk kompleks stokiyometrik oranlarda BBS1, 2, 4, 5, 7, 8 ve 9'dan oluşur. BBS9 organizatör gibi davranır ve tüm diğer alt gruplarla etkileşir. BBS1 ve 5 tükendiği zaman gelişen en belirgin silyogenez defektlerini bulmuşlardır. BBSome'un bazal cisimciğe sentriyoler uydular aracılığı ile taşındığını ve BBSome'un silya membranıyla bağlantılı olduğunu varsaymışlardır. BBSome'un Rabin8 ile etkileştiğini göstermişlerdir. Rabin 8, Rab8 için bir guanozil değişim faktörüdür. Rab8 de post-golgi veziküllerinden vezikül trafiğini düzenleyen küçük bir GTPaz'dır. Rab8 silya membranına girer ve silyogenezi destekler. BBS patogenezi silyaya veziküler transporttaki defektlerin neden olabileceğini de ileri sürmüşlerdir. Yakın zamanda Meckel sendromu ve JBS'li hastalarda mutasyona uğramış olan CEP290 geninin BBS4 gibi PCM1 ile etkileştiği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2008). Ayrıca CEP290 BBSome verileriyle uyum sağlayarak Rab8'in primer silyaya yerleşimi için gereklidir. Yazarlar PCM1'in ortak moleküler yollarda CEP290'nı BBS proteinlerine bağlayabildiğini düşünmüşlerdir. Gelecek proteomik

analizler, içinde birçok silyopati proteininin etkileştiği “silyopatom”u hiçbir sekans homolojisi olmamasına rağmen çakışan fenotipleri açıklayarak ortaya çıkarabilir. Yapılan çalışmaların ışığında BBS proteinlerinin nasıl çalıştığı hakkında iki genel modelin olduğu görülmektedir. Birisinde en azından BBS4, 7 ve 8’in silyadaki mikrotübül tabanlı transport için gerekli olduğu düşünülmektedir. Diğer teori ise BBS proteinlerinin sitoplazmadan silyaya vezikül transportunda aracı olarak görev aldığıdır. BBS proteinlerinin fonksiyonu için kimse net bir model tarif edememiştir ama proteinler sitoplazmik transportu da içeren sayısız rollerde işlev görmektedir.

2.1.6 NONMOTİL SİLYOPATİLERİN TEDAVİSİ

Silyopatiler gibi nadir hastalıkların tedavisi için yetim ilaçların (orphan drug: Kısıtlı bir hedef nüfusu olan veya nadir bir hastalığı tedavi eden, dolayısıyla ticari ve mali potansiyeli sınırlı olan ilaçlardır) geliştirilmesi ekonomik olarak olanaksızdır. Mevcut silyopatiler kompleks multisistem tutulumuyla prezente olduğu için tedavi için en iyi umut hastalığın sağlığa yük olan özelliklerini iyileştirmektir. BBS’ye bakıldığında buna renal hastalık, körlük ve obezite dahildir. Meckel sendromu ve JBTS ikisi de letal olduğu için odak prenatal tanı sağlanması olmalıdır. Böbrek yetmezliği silyopatilerde yaşam kalitesini en çok etkileyen ve en yaygın olan özelliktir. Silyopatilerin böbrek patolojisi PKD’nin bilinen genetik formlarına benzer olduğu için bu hastalıkların tedavisinde kullanılan aday molekülleri silyopatili hastalarda denemek mümkün olabilir.

BBS ve NPHP gibi hastalıklarda görülen böbrek kist oluşumu ve böbrek displazisinin selüler ve moleküler etyolojisini daha iyi anlayabilirsek prelinik çalışmaların başlaması mümkün olabilir. ADPKD insidansı yaklaşık 1000’de 1 olan sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Bu hastalık otozomal resesif polistik böbrek hastalığından (ARPKD) daha sonra ortalama 15 yaş civarında başlar (Zerres ve ark.,2003). Kistler giderek büyür ve böbrek ağırlığının 20 kg’a kadar ulaştığı bildirilmiştir (Germino ve Somlo, 1993). Kistin gelişimini yavaşlatmak için kullanılan tedaviler semptomun olmadığı dönemi uzatır, kistler böbreğin filtrasyon kapasitesini bozduğu zaman semptomlar ortaya çıkmaya başlamaktadır. ADPKD’li hastaların yaklaşık %50’sinde KBY gelişir. Şu anda PKD’nin herhangi bir tedavisi yoktur, farelerde prelinik gelişmelerde umut vaat eden bazı moleküllerle birlikte kist gelişimini yavaşlatan bazı ilaçlar vardır. Ama hiçbir bileşim henüz insan tedavisi

için pazara girmemiştir. Mevcut tedavi böbrek yetmezliğini dengelemek için düşük proteinli diyeti içermektedir. Kist oluşum mekanizmasındaki güncel gelişmeler ilaç buluş stratejilerine şekil verecektir. Birçok önemli fare modelleri PKD modeli olarak kullanılmaktadır. Bunlar, orpk faresi (Oak Ridge PKD) polaris mutantıdır , IFT88'i kodlar; Nphp2'nin mutasyona uğramış olduğu inv faresi; ve Kif3a olmadığı için böbrek kisti gelişen fare modelidir. Tedavi için hedeflenen güncel yollar Ras yolunu içermektedir. Ras yolu PKD'de yeniden düzenlenmiş bir mitojenik sinyal yoludur. MAP kinaz ERK'nin hücreye translokasyonu için Raf üzerinden ras sinyalleri gönderilir. Diğer yol kist progresyonunun olduğu GPCR yoludur. Bu yolda cAMP hücre proliferasyonu için Raf kinazı aktifler. Bu nedenle cAMP inhibitörleri tedavi için başka bir seçenektir.

2.1.7 NONMOTİL SİLYOPATİLERİN GENETİĞİ VE GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU

İlk silyopati geni MKKS ya da BBS6 2000 yılında birbirinden bağımsız iki grup tarafından aynı anda tespit edilmiştir (Slavotinek ve ark., 2000; Katsanis ve ark., 2000). O zamandan beri silyopati sendromlarına neden olan 30'un üzerinde gen tanımlanmıştır. Bu proteinlerin bazılarının fonksiyonu henüz aydınlatılamamıştır, bazıları ise zor bulunmuştur. X'e bağlı dominant kalıtılan OFD1 haricinde çoğu silyopati otozomal resesif geçişlidir. Bunun yanında bazı silyopatilerin kalıtım paterni daha komplekstir ve bazen birden fazla lokus içermektedir. 2001 yılında BBS'nin bir lokusta homozigot mutasyon başka bir lokusta 3.allelede heterozigot mutasyondan oluşan triallelilik kalıtılım sonucu geliştiği düşünülmüştür (Katsanis ve ark., 2001). Bu durum için kanıt, bir hastada BBS2'deki homozigot mutasyonun hastalığa sebep olmamasıdır. Ama BBS6 allelinde üçüncü bir mutasyon geliştiğinde BBS özellikleri ortaya çıkmıştır (Katsanis ve ark., 2001). O zamandan beri BBS4 ve BBS1'in triallelilik kalıtım sergileyebildikleri bildirilmiştir (Beales ve ark., 2003). Hoefele ve arkadaşları nefronofitizisli hastaları taramışlar ve ikinci NPHP lokusunda üç allelin mutasyona uğramış olduğunu bulmuşlardır. Bu durum diğer silyopatilerde de oligogenik ya da triallelilik kalıtımın var olduğunun kanıtıdır. Bu arada çeşitli çalışmalarda BBS'li hastalardan oluşan büyük kohort gruplarında mutasyonlar taranmış ve triallelizm lehine herhangi bir kanıt bulunamamıştır (Hichri ve ark., 2005; Nakane ve ark., 2005; Smaoui ve ark., 2006; Laurier ve ark., 2006). Leitch ve

arkadaşları (2008) BBS genlerinde mutasyon olan BBS'li hastalarda MKS1, MKS3 ve CEP290 (NPHP6) mutasyonlarını bulmuşlardır. Bu hastalarda nöbetlerin görülmesi bu ekstramutasyonel yükün fenotipi modifiye ederek daha da ağırlaştırdığını düşündürmektedir. Ayrıca silyopati genlerindeki mutasyonların daha önce bu genle ilgili olmasa da hastalığa sebep oldukları gösterilmiştir. Örneğin CEP290 genindeki mutasyonlar NPHP, SLNS ya da JBTS'ye neden olabilir (Baala ve ark., 2007; Helou ve ark., 2007); RPGRIP1L genindeki mutasyonlar Meckel sendromu ya da JBTS'ye (Delous ve ark., 2007) ve AHI1 genindeki mutasyonlar NPHP ya da JTBS'ye neden olabilir. Bu bulgular silyopatilerin altta yatan mutasyonun tipine, sayısına ve yerine göre değişen fenotipik bir spektrumda bulduklarını düşündürmektedir. Genotip-fenotip korelasyonunu anlamak hastalığı anlamak için önemlidir. Ayrıca tüm silyopatilere silya genlerindeki mutasyonların neden olduğu düşüncesi sorgulanmalıdır. Attanasio ve arkadaşları (2007) NPHP'li hastalarda bir transkripsiyon faktör geni olan GLIS2 genindeki mutasyonları tanımlamışlardır ve farelerdeki fenotipleri özetlemişlerdir. Silya proteinleri golgi aygıtına ve silyanın dışındaki mikrotübüllere de yerleşmektedir (Follit ve ark., 2006; H. May-Simera, yayınlanmamış veri). Silyopati çalışmalarının hastalığın mekanizmasını tam anlamak için silya ve bazal cisimciğin ötesine geçmesi gerektiği düşünülmektedir.

2.2 BARDET BİEDL SENDROMU

2.2.1 TARİHÇE

Tarihsel olarak, bazı terimler Bardet-Biedl sendromunu tarif etmek için kullanılmıştır. Bunlar Laurence-Moon-Biedl sendromu, Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu (LMBBS) ve Laurence-Moon sendromu (LMS)'dur.

JZ Laurence ve RC Ay 1866 yılında Londra'da obezite, retinitis pigmentosa ve entelektüel bozukluğu olan bir aile tariflemiştir. George Bardet obezite, polidaktili ve retinitis pigmentosa triadı olan iki Fransız kız bildirdiğinde ise henüz 1920'lere kadar başka vaka yayınlanmamıştı. 1922 yılında, Avusturyalı endokrinolog, Arthur Biedl, retinitis pigmentosa, polidaktili, obezite, hipogenitalizm ve entelektüel bozukluğu olan iki kardeşin kısa bir olgu sunumunu yayınlamıştır. 1925 yılında ise Solis-Cohen ve Weiss, "Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu" (LMBBS) tanımını bulmuştur.

Ammann (1970), Schachat ve Maumenee (1982) Laurence-Moon ve Bardet-Biedl sendromu arasındaki temel farkları vurgulamışlardır. Tıbbi ve bilimsel topluluklar şimdi bu bölünmüş adlandırmayı benimsemiştir. Çünkü Laurence ve Moon tarafından tanımlanan ailede daha sonra ilerleyici spastik paraparezi gelişmiştir ve bu ailede polidaktiliden bahsedilmemektedir. Laurence-Moon sendromunun retinal distrofi, obezite, hipogenitalizm ve polidaktilinin eşlik etmediği spastik parapareziyle karakterize olduğu düşünülmektedir. Yazarların görüş ve deneyimlerine göre LMS tanısı alan ailelerde BBS ile ilişkili genlerde mutasyon saptanmamış olmasına rağmen bu ayrımı korumak için yeterince kanıt olmadığı düşünülmektedir (Moore ve ark., 2005).

2.2.2 PREVALANS

BBS'nin sıklığı toplumlar arası farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 160.000'de 1 (İsviçre) ve Kuzey Amerika'da 100.000'de 1 iken, akrabağa evliliğinin daha sık olduğu bazı Arap toplumlarında 13.500'de 1 (Kuveyt) görülmektedir. Newfoundland'in izole bir adasının popülasyonunda kurucu etkisinden kaynaklanan 1/17500 prevalansı saptanmıştır (Green ve ark., 1989). Türkiye'deki sıklığı ise henüz bilinmemektedir.

*2.2.3 KLİNİK TANIM

Ana klinik özellikler, bebeklik döneminde başlayan ve yetişkinlik boyunca sorun olan trunkal obezite; postaksiyal polidaktili; morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal anomaliler; erkeklerde hipogenitalizm ve kızlarda kompleks genitoüriner sistem malformasyonları; zihinsel engel; gece körlüğü, koni-rod distrofisi ve çocukluk çağında başlayan görme kaybıdır.

Bardet-Biedl sendromlu (BBS) aileler arasında geniş bir yelpazede klinik değişkenlik görülmektedir (Baker ve Beales, 2009). Doğum ağırlıkları genellikle normaldir. Ama anlamlı kilo alımı 1 yaş itibarıyla başlar ve çoğu birey için hayat boyu sorun olarak devam eder. Gece körlüğü genellikle 7-8 yaşlarında belirginleşir, gece körlüğünün ortalama görülme yaşı 15.5'tur. BBS'li çocuklarda görme prognozu kötüdür. Hastaların çoğunda anlamlı öğrenme güçlüğü olup küçük bir kısmında IQ testinde ağır derecede bozukluk vardır. Renal hastalık ise morbidite ve mortalitenin majör sebebidir.

Obezite: BBS olan bireylerin doğum ağırlığı genellikle normaldir. Anlamlı kilo alımı ilk yıl içinde başlar ve çoğu hastada yaşam boyu sorun olarak devam eder. Adipoz doku dağılımı çocuklukta yaygındır ama yetişkinlikte gövde ve proksimal ekstremitelerde belirgin hale gelir.

Etkilenmiş bireylerin %72-%92'sinde obezite bildirilmiştir (Forsythe ve Beales, 2013). Ortalama vücut kitle indeksi (BMI) erkeklerde 36.6 kg/m² iken kızlarda 31.5 kg/m² olarak saptanmıştır (Moore ve ark., 2005).

BBS'deki obezitenin multifaktöryel kökenli olduğu düşünülmektedir. BBS'de obezite gelişiminin altında yatan mekanizma, beslenme artışı ve azalmış enerji tüketimi kombinasyonudur. BBS'li hastalarda, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında bu hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Grace ve ark., 2003) ve bu hastalarda periferik leptin direncine ait kanıtlar da vardır (Sheffield, 2010).

Diabetes mellitus: Diabetes mellitus ergenlik çağında ya da yetişkinlikte ortaya çıkmaya eğilimlidir. Akut hiperglisemide insülin kullanılsa da genellikle insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus/tip 2 diabetes mellitus görülmektedir (Beales ve

ark., 1999). Diabetes mellitus obezite derecesiyle ilgili olabilir ve yapılan bir çalışmada BBS'li hastalarda sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (Imhoff ve ark., 2011). Daha genç hastalarda ise NIDDM gelişmeden bozulmuş glukoz toleransı tanımlanmıştır (Green ve ark., 1989).

Hipertansiyon ve hiperlipidemi: BBS'de sık görülmekte olup hastaların %30-%60'ından fazlasında gelişmektedir (Imhoff ve ark., 2011).

Polidaktili: Postaksiyal polidaktili (el ve ayağın dış yanı yerleşimli) sık görülmektedir. Tipik olarak fazla parmak elin ulnar tarafında, ayağın ise fibular tarafında yerleşmektedir. Görülme oranları %68'den %81'e kadar değişmektedir. Polidaktili her dört extremitede (vakaların %21'inde) görülebildiği gibi sadece ellerde ya da sadece ayaklarda da görülebilmektedir.

Kısmi sindaktili (genellikle 2. ve 3. ayak parmakları arasında), beşinci parmakta klinodaktili (içer doğru kavisli küçük parmak) ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında belirgin bir "sandal açıklığı " gibi el ve ayak parmaklarında brakidaktili de yaygın olarak görülmektedir (Beales ve ark., 1999). Parmak uzunluk ve genişlik ölçümlerinin normal çizelgelerle karşılaştırılması brakidaktiliyi değerlendirmede yardımcı olabilir. 27 BBS'li bireyden oluşan bir çalışmada, hastaların 17'sinde polidaktili, 4'ünde skolyoz, 2'sinde tibia valga, 2'sinde tibia vara ve birinde Legg-Calvé-Perthes hastalığı saptanmıştır (Ramirez ve ark., 2004). Her iki elde ve ayakta görülen brakidaktili, parsiyel sindaktili (genellikle 2.ve 3.parmaklar arasında görülür) kadar sıktır (Beales ve ark., 1999).

Renal bozukluklar: Hem yapısal ve hem de fonksiyonel böbrek hastalığı BBS ile ilişkilendirilmiştir (Beales ve ark., 1999; Parfrey ve ark., 2002). Beales ve arkadaşları 57 hastanın 26'sında (%46) kaliksiyel clubbing veya kaliks kistleri, parankimal kist, fetal lobülasyon ve yaygın kortikal skar, tek taraflı agenezi ve renal displaziyi içeren yapısal renal anomalilerin olduğunu göstermiştir. Yapısal anomalilerin klinik yansıması idrar konsantrasyon kapasitesinde azalma, renal tübüler asidoz ve hipertansiyondur. Yapısal malformasyonların komplikasyonları renal taş ve üriner sistem enfeksiyonu ile prezente olan vezikoüreteral reflüdür.

Renal malformasyonlar ve kronik böbrek yetmezliğine giden renal fonksiyonlarda bozulma morbiditenin ana sebebi olabilir ve etkilenmiş bireylerin

%53-82'sinde görülmektedir (Imhoff ve ark., 2011; Forsythe ve Beales, 2013). Renal parankim malformasyonu ve kistik tübüler hastalıkla karakterize genellikle geç çocukluk döneminde anemi, poliüri ve polidipsiyle prezente olan renal displazi görülen renal manifestasyonlardandır. Daha az sıklıkla fokal segmental glomeruloskleroz ve glomerüler bazal membranın histopatolojik ayrışmasının görüldüğü glomerüler hastalılar da bildirilmiştir (François ve ark., 1987; Barakat ve ark., 1990). O'Dea ve arkadaşlarının (1996) yaptığı bir çalışmada ise hastaların tamamında (%100) yapısal renal anomali saptanmış ve bu hastaların %25'inde 48 yaşına gelindiğinde GFR değerlerinin bozulduğu görülmüştür. 46 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise KBY (evre3) sıklığının ortalama 58 yaşına gelindiğinde %47 değerine ulaştığı gösterilmiştir (Webb ve ark, 2008).

Çoğu hastanın majör yapısal renal anomalileri olmayıp renal fonksiyonları normale yakın olsa da bu hastalarda idrar konsantrasyon defektleri görülebilmektedir (Marion ve ark., 2011). Mesane detrusor instabilitesi gibi alt üriner sistem malformasyonları da karşımıza çıkabilir ama üst üriner sistem malformasyonlarına göre daha az sıklıktadır (Beales ve ark., 1999).

Hipogonadizm/genital anomaliler: Hipogonadotropik kökenli hipogonadizm BBS'li erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Hipogonadizm kadınlarda ergenliğe kadar belirgin olmayabilir, sekonder cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkması ve menarşın başlamasında gecikme olduğunda belirgin hale gelmektedir. Çoğu erkeğin doğumda mikropenisi vardır ve testis volümleri düşüktür. Atrofik seminifer tübülleri olan vakalar da bildirilmiştir. Erkek hastaların %9'unda kriptorşidizm olduğu görülmüştür (Beales ve ark., 1999).

Multi-etnik bir kohorttan alınan 105 etkilenmiş bireyin %59'unda genital anomali saptanmıştır (Deveault ve ark., 2011). Etkilenmiş kadın hastalarda hipoplastik fallop tüpleri, uterus ve overler; parsiyel ve komplet vajinal atrezi; septat vajina; dubleks uterus; hematokolpos; kalıcı ürogenital sinüs; vezikovajinal fistül; vajinal orifisin olmaması ve üretral orifis yokluğu gibi genitoüriner sistem malformasyonları görülebilmektedir (Mehrotra ve ark., 1997; Uguralp ve ark., 2003). Bu anomalilerin bazıları McKusick-Kaufman sendromunda da tarif edilmiştir. BBS'li kadın hastaların hepsinde *MKKS* geninde mutasyon tespit edilmemiş olsa da sendromun bu

komponentinin BBS'nin diğerk tiplerinde de sık olduğu düşünölmektedir.

Birkaç kadın hasta başarıyla doğum yapmışken ; sadece iki erkek hasta çocuk sahibi olabilmıştır (Beales ve ark., 1999).

Kognitif bozukluk: Zihinsel engellilik BBS'nin önemli bir özelliğı olarak tarif edilmiş olmasına rağmen, bilişsel işlev değerkendirilirken genellikle görme bozukluğunun etkileri dikkate alınmamıştır. BBS'li çoğı çocuk kaba motor, ince motor ve psikososyal becerileri içeren majör gelişim basamaklarına ulaşmada gecikmektedir (Beales ve ark., 1999). Çeşitli çalışmalarda bireylerin çoğunda önemli öğrenme güçlükleri saptanmış olup sadece bir kısmında IQ testinde ağır derecede bozukluk olduğı sonucuna varılmıştır (Beales ve ark., 1999; Barnett ve ark., 2002; Moore ve ark., 2005). Birçok hastada obsesif-kompulsif özellikler, dikkat eksikliği ve geç algılama olduğı da görölmüştür (Bennouna-Greene ve ark., 2011).

Konuşma bozukluğu: BBS hastalarında anlaşılır konuşmanın kazanılması ve doğru cümle kurma sıklıkla 4 yaşına kadar gecikmektedir ama çocuklar erken tedaviye yanıt eğilimindedir. Fonasyon zorluğu, kısık ya da yüksek sesle konuşma BBS'de nadiren görölmektedir (Beales ve ark., 1999). Sözcüklerin başına sessiz harf koyma ve sonundaki sessiz harfi çıkarmanın BBS için tipik olduğı düşünölmektedir (Beales ve ark., 1999). Videofloroskopi ve damakla ilgili artikülasyon çalışmaları problemin olası temelinde faringeal ve/veya laringeal kaslarda uyumsuzluğun olduğunu göstermektedir.

Nörolojik bozukluklar. Her dört ekstremitayı etkileyen hafif hipertoni göröldüğü gibi ataksi ve koordinasyon bozukluğuyla da karşılaşılmaktadır ($\leq 86\%$) (Beales ve ark., 1999; Moore ve ark., 2005). Moore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2005) hastaların %75'inde bazen fasiyal asimetriyle ilişkili olarak yüz hareketlerinde yetersizlik ve gülümsede zorlanma saptanmıştır. Herhangi bir kas güçsüzlüğü olmadığı gibi, onlar defektlerin koordinasyon bozukluğu sonucu olduğı sonucuna varmışlardır.

Etkilenmiş bireylerin çoğı değışik derecelerde sakarlık tarifler ve çoğunun geniş tabanlı ayakları vardır. Tandem yürüyüşü (düz bir çizgide parmak topuk yürüyüşü) genellikle imkansızdır. Ellerin tekrarlayan supinasyon ve pronasyon hareketleri yavaştır (disdiadokinezi) (Beales ve ark., 1999). Serebellar tutulumla ilgili tek tük

bildirimler olsa da serebellar fonksiyonlarda bozulmayla ilgili herhangi bir bildirim yoktur.

BBS'de lateral ve 3.ventrikülde ventrikülomegali, kortikal incelme, korpus striatumun boyutunda azalma (Rooryck ve ark., 2007) ve hipokampal volümde azalma ve hipokampal disgenezi gibi yapısal serebral anomaliler de görülebilmektedir (Baker ve ark., 2011; Bennouna-Greene ve ark., 2011).

Ayrıca 11 BBS'li hastanın katıldığı bir çalışmada çekilen hipofiz MRG sonucunda hastaların %63'ünde tümoral değişiklikler, hipoplastik hipofiz/sella ve Rathke kleft kisti gibi hipofiz bezi anomalileri saptanmış olup ve bu hastaların %45'inde bu duruma hormonal dengesizliğin de eşlik ettiği görülmüştür. Bu yüzden hipofizer anomalilerin ve hipofiz bezi disfonksiyonunun BBS'nin sık görülen bulguları olduğu ve bunların tanı kriterlerine eklenmesi gerektiği düşünülmektedir (Guran ve ark., 2011).

Psikiyatrik problemler: BBS'li hastaların yaklaşık %33'ünde yaşamları boyunca anksiyete, duygu-durum bozuklukları, depresyon, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif davranış bozukluğu ve psikosomatik belirtileri içeren bir psikiyatrik hastalık gelişebilmektedir (Beales ve ark., 1999; Moore ve ark., 2005). Bazı çocuk hastalarda otistik bozukluklar da tespit edilmiştir (Barnett ve ark., 2002; Moore ve ark., 2005; Bennouna-Greene ve ark., 2011).

Koni-rod distrofisi: Erken makula tutulumu ile atipik pigmente retina distrofisi BBS için karakterize fundus anomalisidir ve koni-rod distrofisi olarak adlandırılır (Héon ve ark.,2005; Azari ve ark.,2006). BBS olan bireylerin %90'dan daha fazlasında görülmekte olup (Forsythe ve Beales, 2013), retinitis pigmentosa genellikle çocukluk çağında başlamaktadır. Görme keskinliği (konların sağladığı santral retinal fonksiyon), karanlık adaptasyonu ve periferik görme alanları (rodların sağladığı periferik retinal fonksiyon) etkilenir. Bebeklik döneminde optik diskler ve retinal damarlar normaldir; disk solukluğu ile ilişkili makülopati geç çocukluk döneminde gelişir. Retinal disfonksiyonun erken belirtileri gece körlüğü sinsice geliştiği için yedi-sekiz yaşına kadar belirgin olmayabilir (Beales ve ark., 1999). Belirgin fenotipik varyasyonlar görülebilmektedir. Makülopati periferik retinal dejenerasyonla ilişkili olabilir de olmayabilir de (Héon ve ark., 2005; Azari ve ark.,

2006). Makula değişikliklerine vasküler zayıflama eşlik edebilir ve bu şiddetli olabilir. Görme alanları genellikle 10 yaşına gelindiğinde anormaldir. Ergenlik dönemi boyunca görme alanı kaybı yılda en fazla üç derece olan yıllık kayıplarla orta dereceden ağır dereceye kadar ilerler. Tipik olarak 17 yaşına kadar görme merkezi alanının sadece küçük bir kısmı kalır.

Yaşamın 2.dekadından 3.dekadına kadar tüm hastalarda makula etkilenmekte olup, buna 20/200 ya da daha kötü derecede görme keskinliği eşlik eder. Körlük BBS'li bireylerin %75'inde görülmektedir. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada hasta bireylerin % 63.6'sında 20 yaşına kadar körlük geliştiği belirtilmiştir (Klein ve Ammann, 1969).

Tam saha koni ve rod elektoretinogramlar (ERG'ler) retinal tutulumu tespit etmek için tercih edilen çalışmalardır. ERG bulguları genellikle ciddi biçimde azalmıştır ya da bazılarında rod-koni bazılarında koni-rod olarak tanımlanan sönmüş yanıt paternini içermektedir. 14.ay gibi erken dönemde ERG'ler anormal olabilir ama anlamlı koni-rod distrofisi beş yaşın altındaki çocukların çoğunda belirgin değildir ve o yaşta ERG testi ile kooperasyon genellikle kötüdür. Kuvvetle endike olmadıkça ERG en azından dört yaşına kadar ertelenebilmektedir. Diğer oftalmolojik bulgular nistagmus, şaşılık, astigmatizma, yüksek miyopi, katarakt ve glokom olabilir.

Denniston ve arkadaşları (2014) tarafından yapılmış olan bir çalışmaya 51'i moleküler genetik tanılı olan toplam 62 erişkin BBS'li hasta katılmıştır. En sık BBS1, BBS2 ve BBS10 genlerinde mutasyon saptanmış olup 11 hastada ise BBS tanısının erişkin yaşta konulduğu görülmüştür. Daha ilerlemiş retinopati evrelerinin artan yaş, kötüleşen görme keskinliği ve nistagmus varlığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Stunkel ve arkadaşları (2015) tarafından yapılmış bir çalışmaya toplam 105 hasta katılmış olup 5 hasta BBS (3'ü BBS1, 1'i BBS3, 1'i BBS10) tanılıdır. Bu çalışmaya nistagmus, gece körlüğü, periferik görme kısıtlılığı, anormal ERG sonuçları ve/veya karakteristik oftalmoskopik ya da fiziksel özellikleri olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm BBS olgularında vitritis saptanmış olup bu durumun progressif retinopati belki de fotoreseptör hücre kaybı ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Tablo 2.2: Bardet Bield sendromu klinik retinopati sınıflandırma sistemi (Denniston ve ark., 2014)

Derece	Alt tipleri	Klinik özellikler
0 Normal	-	-
1 Preklinik retinopati	-	Retinopatiye ait fundoskopik kanıt yoktur ama azalmış görme fonksiyonlarına ait kanıtlar vardır (görme keskinliği, görme alanları, elektrodiagnostik testler)
2 Klinik retinopati	2c	Foveal atrofi (santral)
	2p	Pigmenter retinopati (periferal)
	2g	Santral ve periferal tutulum (evre 3'e ait özellik yoktur)
3 Son dönem retinopatisi	-	İlerlemiş santral ve periferal tutulum (yaygın skar, vasküler incelme, koroidal atrofi ve anlamlı disk solukluğu)

İşitme kaybı: BBS'li yetişkinlerin yaklaşık yarısında sadece odyometriyle tespit edilebilen subklinik sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır (Ross ve ark., 2005). Efüzyonlu akut ve kronik otitis media erken çocukluk döneminde sık görülmekte olup genellikle iletim tipi işitme kaybıyla sonuçlanmaktadır (Beales ve ark., 1999).

BBS nonmotil bir silyopati olmasına rağmen astım, rinit ve otitis media gibi solunum sistemini etkileyen hastalıklar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Shoemark ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir çalışmada BBS'li hastaların solunum epitel hücrelerinde hasar, bu hücrelerde silya sayısında anlamlı miktarda azalma (silyalı hücrelerin %60'ında) ve goblet hücrelerinde hiperplazi (%50'sinde) saptanmış olup bu bulgular astımlı hastalarla anlamlı derecede benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada BBS'li hastaların %33'ünde otitis mediaya sekonder iletim tipi işitme kaybı geliştiği de gösterilmiştir.

Anosmi: Fare modellerinde parsiyel ya da komplet anosmi tanımlanmıştır (Kulaga ve ark., 2004; Nishimura ve ark., 2004; Fath ve ark., 2005; Iannacone ve ark., 2005) Basit koku tanımlama testinin diagnostik değerinin olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Orodental Bozukluklar: Dental kalabalıklaşma, hipodonti, küçük diş kökleri ve yüksek damak gibi orodental bozukluklar da görülmektedir (Beales ve ark., 1999).

Hepatik tutulum: BBS hastalarında perilobüler fibrozis, küçük safra yollarıyla birlikte periportal fibrozis, kistik dilatasyonla birlikte safra yolları proliferasyonu,

biliyer siroz, portal hipertansiyon, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının konjenital dilatasyonu gibi karaciğer hastalıkları da tanımlanmıştır (Baker ve ark., 2009).

Hirschsprung Hastalığı: Hirschsprung hastalığı (HSCR) BBS'li hastaların %45'inde bildirilmiştir (Pontual ve ark., 2007). Ama daha gerçekçi bir tahmin sıklığın %5-10 olduğudur (P.Beales'in yayınlanmamış gözlemleri).

Kardiyovasküler Anomaliler: 22 BBS'li hastada yapılan ekokardiyografi çalışmasında hastaların %50'sinde kardiyak anomali saptanmıştır (Elbedour ve ark., 1994). Beales ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada ise hastaların yaklaşık %7'sinde konjenital kalp hastalığı tanımlanmış olup aort stenozu, patent duktus arteriozus ve nedeni bilinmeyen kardiyomiyopati eşit oranda dağılmıştır. Valvüler stenoz ve atriyal/ventriküler defekt en sık görülen kardiyak anomali olarak bildirilmiştir (Beales ve ark., 1999; Slavotinek ve Biesecker, 2000).

Kraniyofasiyal dismorfizm: Brakisefali, makrosefali, dar alın, erkeklerde frontal kellik, büyük kulaklar, kısa ve dar palpebral fissürler, uzun düz filtrum ,burun kökü basıklığı, kısa burun azalmış burun ucu şişkinliği ile birlikte, burnun ve üst dudağın göreceli olarak yukarı doğru yerleşimi, midfasiyal retrüsyon (bir organ ya da oluşumun, normal yerine oranla arkada yer alışı) ve hafif retrognati (Beales ve ark., 1999; Lorda-Sanchez ve ark., 2001; Moore ve ark., 2005; Tobin ve ark., 2008) görülmektedir. Dismorfik özellikler değişken olup hemen göze çarpabilir (Forsythe ve Beales, 2013).

2.2.4 TANI

Klinik Tanı

Bardet Biedl sendromu tanısı klinik bulgularla konulur. Beales ve arkadaşları (1999/2001) 4 primer özelliğin varlığının ya da 3 primer artı 2 sekonder özelliğin varlığının tanı koydurucu olduğunu düşünmektedir.

Modifiye Tanı Kriterleri

Primer Özellikler

- Koni-rod distrofisi
- Polidaktili
- Obezite
- Öğrenme güçlüğü
- Erkeklerde hipogonadizm
- Renal anomaliler

Sekonder Özellikler

- Konuşma bozukluğu/gecikmesi
- Strabismus/katarakt/astigmatizma
- Brakidaktili/sindaktili
- Gelişim geriliği
- Poliüri/polidipsi (nefrojenik diabetes insipidus)
- Ataksi/koordinasyon güçlüğü/dengesizlik
- Orta derecede spastisite (özellikle alt ekstremitelerde)
- Diabetes mellitus
- Dental kalabalıklaşma/hipodonti/küçük diş kökleri/yüksek damak
- Sol ventrikül hipertrofisi/konjenital kalp hastalıkları
- Hepatik fibrozis

Bir bireyde BBS tanısını koymak klinik özelliklerin yavaş ortaya çıkması ve değişkenlik göstermesi nedeniyle gecikebilmektedir (Beales, 1999). Klinik tanıda zorluklar ortaya çıkabilmektedir, örneğin öğrenme güçlüğü ve gelişim geriliği olan ama polidaktilisi olmayan obez bir çocukta görme bozukluğu ortaya çıkana kadar ayırıcı tanı spektrumu geniştir.

2.2.5 PATOGENEZ

Silya defekti patogenezi

Silyada ya da intraflagellar transporttaki (IFT) defektler Bardet Biedl sendromu (BBS), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve nefronofitizis gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olabilmektedir.

Silya nerdeyse tüm omurgalıların hücrelerinden çıkıntı yapmakta olup bazal cisimcikten hücre içine uzanmaktadır. Silya primer silya ve motil silya olmak üzere sınıflandırılmıştır. Primer silyada 9+0 aksonemal mikrotübül yapısı vardır ve genellikle immotildir, dynein kolları yoktur ve algısal organel olarak işlev gördüğü varsayılmaktadır (Pazour ve Witman, 2003). Motil silyanın 9+2 aksonemal mikrotübül yapısı vardır ve genellikle akım oluşumu ya da silya hareketinde yer almaktadır. Silyanın düzeni ve işlevi intraflagellar transporta bağlıdır. Bu transportla partiküller silyanın aksonemindeki mikrotübüler yapı boyunca bazal cisimcikten uç kısma taşınır.

BBS'nin moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılması için önemli bir gelişme BBS8'in bulunmasıdır (Ansley ve ark., 2003). İlgi uyandıran kanıtlar daha sonra karşılaştırmalı genomik çalışmalardan sağlanmıştır. Bu çalışmalarda bilinen tüm BBS ortolog genler sadece silyalı organizmaların genleri arasında tanımlanmıştır (Avidor-Reiss ve ark., 2004; Li ve ark., 2004).

Bilinen tüm *C.elegans* bbs ortologları özellikle silyalı nöronların alt grubunda eksprese edilmektedir (Ansley ve ark., 2003; Fan ve ark., 2004; Li ve ark., 2004). Bbs-7 ve bbs-8 mutantlarda yapısal ve fonksiyonel silya defektleri vardır (Blacque ve ark., 2004). Ayrıca, çeşitli BBS proteinleri sentrozoma (hücrenin mikrotübül düzenleyen merkezi) ve bazal cisimciğe (sentrozomun bir ürünüdür, silyanın tabanında yer alır ve silya oluşumunda gereklidir) yerleşmişlerdir (Ansley ve ark., 2003; Kim ve ark., 2004; Li ve ark., 2004; Kim ve ark., 2005). BBS4 protein çalışmasında bu proteinin silya ya da sitozol içine mikrotübül bağımlı hücre içi transportunu kolaylaştıran adaptör protein olarak hareket ettiği düşünülmektedir (Kim ve ark., 2004).

Obezitenin patogenezi

Son bulgular BBS'li kemirgen modellerinde obezite gelişiminin artmış besin alımı ve azalmış lokomotor aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Rahmouni ve ark., 2008). Leptin aktivitesindeki defektler BBS'de obezite gelişiminden sorumlu olabilir. Leptin normal fizyolojik durumlarda iştahı baskılamakta ve spesifik nöronlardaki leptin reseptörlerini aktive ederek enerji tüketimini arttırmaktadır.

BBS'li kemirgenlerde yüksek leptin düzeyleri gösterilmiştir ve bunlarda eksojen leptin uygulamaları vücut ağırlığını ve gıda tüketimini azaltmada başarısız olmuştur. Bundan dolayı BBS'de obezite gelişiminin altında leptin rezistansının yattığı düşünülmektedir (Rahmouni ve ark., 2008).

İlginç bir şekilde özellikle proopiomelanokortin (POMC) nöronlarında silya kaybı vücut ağırlığında ve yağ dokusunda artışla sonuçlanabilmektedir. Hipotalamik nöronlardaki silya yeme davranışının düzenlenmesinde leptin gibi tokluk algısı üzerinden anahtar rol oynayabilmektedir. Leptinin yüksek kan şekeri varlığında besin alımını azaltmak için POMC nöronlarını uyardığı gösterilmiştir. Yüksek leptin düzeyleri ve POMC gen ekspresyonu Bbs proteininin olmadığı farelerde azalmıştır. Bu nedenle BBS proteinlerinin hipotalamustaki leptin sinyalini düzenlemede bir rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer güncel çalışmalar BBS proteinlerinin adipogenezde de yer aldığını göstermektedir ve BBS'de obezite fenotipinin oluşumunda sadece hipotalamik disfonksiyonun yeterli olup olmadığına karar verilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Forti ve ark., 2007).

Koni-rod distrofinin patogenezi

Fototransdüksiyon proteinlerinin fotoreseptörlerin iç segmentlerinden dış segmentlerine transportundaki defektler hücre ölümüne yol açmakta olup BBS'li hastalarda görülen retinitis pigmentosa patogenezinin altında bu defektin yattığı düşünülmektedir (Nishimura ve ark., 2004; Mockel ve ark., 2011). Buna ek olarak, Bbs4 proteini olmayan farelerde fotoreseptörlerden optik sistemdeki sekonder nöronlara sinaptik iletimde defekt olduğu da bildirilmiştir. Dolayısıyla BBS4'ün fotoreseptörlerde multipl fonksiyonu olduğu düşünülmektedir.

Anosminin patogenezi

Bbs1 (OMIM, 209900), Bbs2 (OMIM, 606151), Bbs4 (OMIM, 600374) ve Bbs6 (OMIM, 604098) proteinlerinin olmadığı fare modeli çalışmaları BBS’de silya tutulumu için daha fazla kanıt sağlamışlardır. Farelerde sperm flagellasında defektler, defektif IFT’ye sekonder retinal dejenerasyon, silyalı olfaktör epitelin azalması sonrası gelişen parsiyel ya da komplet anosmi görülmektedir. BBS’li hastalarda parsiyel ya da komplet anosmi sonradan tanımlanmıştır (Kulaga ve ark., 2004; Iannaccone ve ark., 2005).

Not: **Homolog gen:** Aynı atasal kökenden gelen ve farklı organizma türlerinde bulunabilen genler; **Ortolog gen:** Homolog genlerdir. Bir organizmadaki genler başka bir organizmanın genlerine çok benzer olup fakat özellik yönünden farklı ise bunlar ortolog genler olarak tanımlanır; **paralog gen:** Aynı organizmada (genomda) bulunan aynı kökenden gelmiş ancak farklı işlevleri olan genleri tanımlar.

Polidaktilinin patogenezi

Anormal sonik hedgehog sinyalinin BBS’de görülen polidaktiliden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.2.6 HASTALIĞIN YÖNETİMİ

2.2.6.1 Tanı Aşamasında Yapılacak Değerlendirmeler

Hastalığın yaygınlığını ve Bardet-Biedl sendromu (BBS) tanısı olan bir bireyin gereksinimlerini belirlemek için, aşağıdaki değerlendirmeler önerilmektedir.

- Görme keskinliği, görme alanı kaybı ya da refraksiyon kusurlarını belirlemek için oftalmolojik değerlendirme yapılmalı ve funduskopik fotoğraflar daha sonra karşılaştırma için dosyalanmalıdır.
- Her iki cinsiyette de genital sistem muayenesi yapılmalıdır. Tüm etkilenen kızlarda overler, fallop tüpleri, uterus, vajinanın görüntülenmesi önemlidir. Pelvik ultrason tercih edilmektedir.
- Vücut kitle indeksinin hesaplanması (BMI) (kg cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi) tıbben anlamlı obezitenin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

- Obezite varsa diyetisyen tarafından değerlendirilmelidir (BMI >30).
- Böbrek fonksiyon testleri ve olası yapısal böbrek anomalilerin değerlendirilmesi için böbrek ultrasonu yapılmalı eğer önemli anomaliler tespit edilirse bir nefrologla sevk edilmelidir.
- Temel kan basıncı ölçülmelidir.
- Nefrojenik diabetes insipidus BBS'nin sıklıkla gözden kaçan bir özelliği olduğu için, hasta bireyi ya da yakınlarını bireyin günlük sıvı alımı ve idrar çıkışıyla ilgili sorgulamak basit olsa da tanıya yardımcı olmaktadır. Bazı durumlarda, ilk idrar tahlili böbrek konsantrasyon yeteneğini test edebilmede yararlı olabilmektedir.
- Oskültasyon, EKG ve ekokardiyografiden oluşan kardiyak muayene yapılmalıdır.
- Müdahale ve planlama amacıyla gelişimsel değerlendirme ve/veya eğitimle ilgili değerlendirmeler yapılmalıdır.
- Gerektiğinde diabetes mellitus için glukoz tolerans testi (GTT), lipid düzeyleri ve tiroid ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren endokrinolojik testler yapılmalıdır. Özellikle sekonder seks karakterleri ve fertilitenin değerlendirilmesi için hipofiz fonksiyon testlerine bakılabilmektedir. Tüm erkek ve kız hastalar infertil olmayabilir.
- İşitme değerlendirilmelidir. Otoakustik emisyon (OAE) ve odiyometri erişkinlerde subklinik olan sensorinöral işitme kaybını ortaya çıkarabilmektedir. Rekürren otitis mediaya bağlı oluşan iletim tipi işitme kaybı çocuklarda sık olarak görülmektedir.
- Diş hijyeni değerlendirilmeli, dental kalabalıklaşma ve hipodonti tespiti için diş muayenesi yapılmalıdır.
- Ataksik yürüyüşü, koordinasyon güçlüğü, disdiadokineziyi, tandem yürüyüşünde yetersizliği, iki nokta ayırımında zayıflığı, ve ince motor becerilerde azalmayı değerlendirmek için nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.6.2 Bulguların Tedavisi

İlerleyici görme kaybının hiçbir tedavisi yoktur ama göz hastalıkları uzmanı tarafından erken değerlendirme yardımcı aygıtlarla erken tanışmaya ve göz hareket eğitimine olanak tanımaktadır. Eğitim planlamasında gelecekte kör olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Obeziteyi yönetmek için diyet, egzersiz ve davranış terapisi desteklenmelidir. Kilo alımını kontrol altına almak için eğitim ve diyet önlemleri erken yaşta başlatılmalıdır. Üzerinde çalışma yapılmış ilaç (iştah azaltıcı veya lipaz inhibitörleri) tedavisi yayınlanmamıştır; ama herhangi bir ilacın kontrendike olmadığı (yani renal ya da hepatik disfonksiyonu olmayan) hastalara ilaç tedavisi önerilebilmektedir.

Hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus gibi obezite komplikasyonları genel popülasyondaki gibi tedavi edilmelidir.

Belirtildiği gibi kognitif bozukluk erken dönemde bu açıdan değerlendirilmeli ve hasta özel eğitime yönlendirilmelidir. Hastaların eğitim ile ilgili bireysel ihtiyaçlarını değerlendirmek önerilmektedir çünkü birçok yetişkin bağımsız yaşam becerilerini elde etme yeteneğine sahiptir.

Konuşmada gecikmenin ya da konuşma bozukluğunun ilk işaretleri görüldüğünde konuşma terapisi önerilmelidir.

Transplantasyon sonrası kullanılan immunsuppresanlar kilo sorununu arttırsalar da renal transplantasyon başarılıdır.

Hidrokolpos, vajinal atrezi ya da hipospadiasın cerrahi olarak düzeltilmesi mümkündür.

Çocuklar ergenliğe yaklaştıkça hormon replasman tedavisi gerekliliğine karar vermek için gonadotropin ve seks hormonu düzeylerine bakılmalıdır.

Etkilenmiş tüm kadın hastaların hepsini büyük olasılıkla infertil saymaktansa hastalara kontraseptif tavsiyelerde bulunulması da önemlidir.

Polidaktili için en erken ve en yaygın müdahale aksesuar parmağın çıkarılmasıdır. Erken müdahaleyi indükleyen faktörler uygun ayakkabı bulma zorluğu ve ayak fonksiyonlarını koruyabilmektir. Çoğu çocuğun aksesuar parmakları ilk iki yıl içinde çıkarılmaktadır.

Kardiyak patolojilerin tedavisi, genel popülasyondaki gibidir.

Dental kalabalıklaşma için diş çekimi uygundur.

Akut ve kronik otitis media hemen tedavi edilmelidir. Sıklıkla kronik otitis mediası olan vakalara kulak tüpü takılmaktadır.

2.2.6.3 Sekonder Komplasyonların Önlenmesi

Yapısal kardiyak anomalisi olan hastalarda cerrahi ve dental prosedürler öncesi antibiyotik profilaksisi verilmelidir.

2.2.6.4 Takip Algoritması

- Düzenli yıllık oftalmolojik değerlendirme ve 5 yaşın üzerindeki hastalarda yıllık ERG yaptırılması
- Yıllık kan basıncı ölçümü
- Renal fonksiyonların yıllık izlemi
- Yapısal renal malformasyonu olan hastalar bir nefrolog tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse renal USG ile kontrol edilmelidir.
- Progresif obstrüktif üriner sistem anomalisi olan hastaların BUN ve kreatinin değerleri yakından izlenmelidir. Bilateral renal malformasyonu olup anlamlı düzeyde böbrek boyutlarında artış olmayan hastaların takibi ise USG ile yapılmalıdır.
- Kronik böbrek yetmezliği gelişen bireyler 6 ay ya da yılda bir bir nefrolog tarafından değerlendirilmelidir
- Yıllık endokrinolojik kontrol
- Diabetes mellitus için düzenli oral glukoz tolerans testi
- Tiroid ve karaciğer fonksiyonlarının ve lipit profilinin yıllık kontrolü

2.2.6.5 Kaçınılması Gereken Ajan ve Durumlar

Renal fonksiyonu bozukluğu olan hastalar için kontrendike olan tüm ilaç ya da maddelerden uzak durulmalıdır.

2.2.6.6 Gebelik Yönetimi

Erişkin kadın BBS hastalarının gebelik durumlarında; böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma ya da reproduktif sistemin yapısal anomalilerine bağlı gebelikle ilişkili komplikasyonlar gelişme ihtimaline karşı yakından izlenmeleri gerekmektedir.

2.2.6.7 Genetik Danışma

Otozomal resesif kalıtımın özelliklerine uygun genetik danışma verilmelidir. Hasta çocuğu olan ailede sonraki her bir gebelik için tekrarlama riski %25'dir. Böyle bir çocuğun annesi ve babası zorunlu taşıyıcıdır sağlıklı saptanan kardeşlerde de teorik olarak %50 oranında (2/3) taşıyıcılık söz konusudur. Eğer bir hastanın moleküler konfirmasyonu varsa bunun mutasyon bilgisi sonraki gebeliklerde kullanılabilir. Gebeliğin 11-13. haftasında koryon villüs aspirasyonu ile alınan biyopsi materyalinde uygulanacak moleküler analizle bu mutasyonun olup olmadığına bakılabilmektedir. Homozigot tutulum varsa, aileye durum anlatılarak medikal tahliye olasılığında bahsedilir. Mutasyon bilinmeyen olgularda prenatal USG ile morfolojik patolojiler; polidaktili, renal tutulum gibi araştırılır. Aileye bu yönde bilgi verilebilir.

Genetik danışmada amaç genetik riskin belirlenmesi, taşıyıcı durumunun netleştirilmesi ve gebelikten önce prenatal testin uygulanabilirliği için en uygun zamanın belirlenmesidir. Etkilenmiş genç bireylere, taşıyıcılara ya da taşıyıcılık riski olanlara çocuk sahibi olmanın potansiyel risklerini içeren genetik danışma vermek ve prenatal tanı olasılığında bahsetmek uygundur.

2.2.7 BBS'TE MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALAR

Tablo 2.3.: Bardet-Biedl sendromuyla ilişkili genler

Lokus Adı	Gen Sembolü	İlgili BBS genindeki mutasyon %	Kromozomal Lokus	Proteinin Adı	Spesifik Lokus
BBS1	<i>BBS1</i>	~% 23.2 (1)	<u>11q13.2</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 1</u>	<u>BBS2L2</u>
BBS2	<i>BBS2</i>	~% 8.1 (1)	<u>16q12.2</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 2</u>	<u>BBS2</u>
BBS3	<i>ARL6</i>	~% 0.4 (1)	<u>3q11.2</u>	<u>ADP-ribozilasyon faktörü benzeri protein 6</u>	<u>ARL6</u>
BBS4	<i>BBS4</i>	% 2.3	<u>15q24.1</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 4</u>	<u>BBS4</u>
BBS5	<i>BBS5</i>	~% 0.4 (1)	<u>2q31.1</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 5</u>	<u>BBS5</u>
BBS6	<i>MKKS</i>	~% 5.8 (1)	<u>20p12.2</u>	MKKS/ BBS sendromlarının varsayılan şaperonini	<u>MKKS</u>
BBS7	<i>BBS7</i>	~% 1.5 (1)	<u>4q27</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 7</u>	<u>BBS2L1</u>
BBS8	<i>TTC8</i>	~% 1.2 (1)	<u>14q31.3</u>	<u>Tetratrikopeptid tekrarı protein 8</u>	<u>TTC8</u>
BBS9	<i>BBS9</i>	~% 6.0 (2)	<u>7p14.3</u>	<u>Protein PTHB1</u>	<u>BBS9</u>
BBS10	<i>BBS10</i>	~% 20 (3)	<u>12q21.2</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 10</u>	<u>BBS10</u>
BBS11	<i>TRIM32</i>	<% 0.4	<u>9q33.1</u>	<u>E3 ubiquitin-protein ligaz TRIM32</u>	<u>TRIM32</u>
BBS12	<i>BBS12</i>	~% 5 (4)	<u>4q27</u>	<u>Bardet-Biedl sendromu proteini 12</u>	<u>BBS12</u>
BBS13	<i>MKS1</i>	~% 4.5 (5)	<u>17q22</u>	<u>Meckel sendromu tip 1 proteini</u>	<u>MKS1</u>
BBS14	<i>CEP290</i>	~% 0.6 (4)	<u>12q21.32</u>	<u>Sentrozomal protein 290 kDa</u>	<u>CEP290</u>
BBS15	<i>WDPCP</i>	Bilinmiyor	<u>2p15</u>	WD tekrarı içeren ve planar hücre polaritesi efektör proteini bozuk homolog	<u>WDPCP</u>
BBS16	<i>SDCCAG8</i>	Bilinmiyor	<u>1q43</u>	<u>Serolojik olarak tanımlanmış kolon kanseri antijeni 8</u>	<u>SDCCAG8</u>
BBS17	<i>LZTFL1</i>	Bilinmiyor	<u>3p21.31</u>	<u>Lösin zipper transkripsiyon faktör-benzeri protein 1</u>	<u>LZTFL1</u>
BBS18	<i>BBIP1</i>	Bilinmiyor	<u>10q25.2</u>	<u>BBSome-ilişkili protein 1</u>	

1.Katsanis (2004), 2.Nishimura ve ark.(2005), 3. Stoetzel ve ark. (2006) 4. Stoetzel ve ark. (2007), 5.Leitch ve ark. (2008)

BBS tanısı klinik özelliklerle konulur. BBS ile ilgili 18 adet gen tanımlanmıştır.

14 gendeki mutasyonların BBS ile ilişkili olduğu bilinmektedir: BBS1, BBS2, ARL6 (BBS3), BBS4, BBS5, MKKS (BBS6), BBS7, TTC8 (BBS8), BBS9, BBS10, TRIM32 (BBS11), BBS12, MKS1 (BBS13) ve CEP290 (BBS14) (**Bknz tablo 2.3**).

Ek 4 gendeki mutasyonlar WDPCP (BBS15), SDCCAG8 (BBS16), LZTFL1 (BBS17) ve BBIP1 (BBS18)'dir. Kanıtlara dayanarak bu genlerin de BBS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

BBS'li hastaların yaklaşık olarak %20'sinde BBS ilişkili bilinen 18 gende tanımlanmış olan mutasyonlar yoktur. Bu yüzden BBS ile ilişkili daha çok genin henüz tanımlanmadığı düşünülmektedir.

BBS1: 17 ekzondan oluşur ve 593 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. BBS1 tarafından kodlanan protein sekansı başka bir proteinle anlamlı bir homoloji göstermemektedir. Bbs-1 proteininin olmadığı farelerde koku alma duyusunda azalma olduğu saptanmıştır (OMIM, 209900).

BBS2: 17 ekzondan oluşur. 721 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. BBS2 tarafından kodlanan protein sekansı başka bir proteinle anlamlı bir homoloji göstermemektedir. Bbs-2 proteininin olmadığı farelerde retinal dejenerasyon, renal kistler, erkeklerde infertilite ve koku alma duyusunda azalma olduğu görülmüştür (OMIM, 606151).

ARL6 (BBS3): 9 ekzondan oluşur ve 186 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. Çeşitli membranla ilişkili hücre içi olaylarda görev alan GTP bağlayıcı proteinlerden oluşan Ras üst familyasına ait olan ADP-ribozilasyon faktör (ARL) proteinini kodlamaktadır (OMIM, 608845). Şimdiye kadar bu gende dört adet missense (kayıp) mutasyon tanımlanmıştır.

BBS4: 16 ekzondan oluşur. BBS4'ün kodladığı protein, protein-protein etkileşiminde görev alan en az on adet TPR (tetratrikopeptit tekrarı) alanı içerir. Bbs4 proteininin olmadığı farelerde obezite, retinal dejenerasyon, sperm kamçı hareketinde defektler ve koku alma duyusunda bozulma saptanmıştır (OMIM, 600374).

BBS5: 12 ekzondan oluşur. BBS'li hastaların yaklaşık %0.4 gibi küçük bir kısmında BBS5 geninde mutasyon görülmektedir. BBS5 geninin kodladığı protein fare beyin ventriküllerindeki ependimal hücrelerin bazal cisimcik ve silya aksonemlerinde yerleşmiştir ve *Chlamydomonas*'ta BBS5 geninin susturulması flagellasız fenotiple sonuçlanmaktadır (OMIM, 603650).

MKKS (BBS6): Altı ekzondan oluşur ve 570 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır, 2000 yılında tanımlanmıştır. MKKS proteini, perisentriyoler materyalde (PCM) yerleşmiştir. Mkks/Bbs6'nın olmadığı farelerde obezite, retinal dejenerasyon, sperm kamçı hareketinde defektler, koku alma duyusunda bozulma saptanmıştır (OMIM, 604098).

BBS7: 19 ekzondan oluşur ve 672 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. BBS7 geninde mutasyonu olan *C. Elegans*'ta yapısal ve fonksiyonel silya defektleri olduğu görülmüştür (Blacque ve ark., 2004).

TTC8 (BBS8): 15 ekzondan oluşur ve 531 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. BBS4 proteiniyle benzerlik gösterir. Protein-protein etkileşiminde görevli olduğu düşünülen sekiz adet TPR alanı içermektedir. Üretilmiş silyalı hücrelerde bu proteinin sentrozom ve bazal cisimcikte yerleştiği görülmüştür (Ansley ve ark., 2003). Bu gende mutasyonu olan *C. Elegans*'ta silyada yapısal ve fonksiyonel defektler saptanmıştır (Blacque ve ark., 2004).

BBS9 (B1): Yakın bir zamanda paratiroid hormon duyarlı gen B1, BBS9 olarak tanımlanmıştır (Nishimura ve ark., 2005). 25 ekzondan oluşur. 879 ve 916 aralığında değişen miktarda aminoasit içeren protein izoformlarını kodlar. Şimdiye kadar bu gene ait yedi adet mutasyon saptanmış ve Bbs4 proteini olmayan farelerde PTHB1'in de baskılandığı görülmüştür (Nishimura ve ark., 2005).

BBS10: 2 ekzondan oluşur ve 723 aminoasitlik bir proteini kodlar. BBS'li bireylerin yaklaşık %20'sinde bu gende mutasyon saptanmıştır. 2006 yılında tanımlanmıştır. Bbs10 ekspresyonunun baskılandığı zebra balık embriyolarında vücut aksının kısaldığı, notokordun genişlediği ve büküldüğü, somitlerin uzadığı görülmüştür (Stoetzel ve ark., 2006).

TRIM32 (BBS11): Bir ubiquitin ligazdır ve yakın zamanda tanımlanmıştır (OMIM, 602290). İki ekzondan oluşur ve 652 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. TRIM32 ekspresyonunun gerçekleşmediği zebra balık embriyolarında anormal Kupffer vezikülü ve melanozom transportunda gecikme saptanmıştır.

BBS12: Vertebralılara özgü şaperon benzeri bir proteini kodlamaktadır. 2 ekzondan oluşur ve sadece ikinci ekzon 710 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. 2007 yılında tanımlanmıştır (OMIM, 610683). Etkilenmiş BBS ailelerinin yaklaşık olarak %5'inde bu gende mutasyon saptanmıştır. *Bbs12*, *bbs10* ve *bbs6* genlerinin eş zamanlı supresyonu sonucu benzer ama daha ağır fenotipler ortaya çıkmıştır. Bu durum bu protein ailesi içinde olası fonksiyonel fazlalık olduğunu düşündürmektedir.

MKS1 (BBS13): 17 ekzondan oluşur. 559 aminoasitten oluşan bir polipeptidi kodlamaktadır (Leitch ve ark., 2008). BBS'lilerin yaklaşık %4.5'inde bu gende mutasyon saptanmıştır. Mks proteinleri ya bazal cisimcikte ya primer silyada ya da her ikisinde yerleşim göstermektedir (Dawe ve ark., 2007; Delous ve ark., 2007; Williams ve ark., 2008). Mks1, B9 parçasını içeren altı Mks proteininden biridir ve fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. MKS1 geninde mutasyon olan hastalarda ensefalosel, kistik böbrekler, hepatik fibroz ve polidaktili ile karakterize bir fenotip görülmektedir.

CEP290 (NPHP6) (BBS14): 54 ekzondan oluşur. 2481 aminoasitten oluşan bir polipeptidi kodlamaktadır. CEP290 genindeki mutasyon BBS'yi içeren çok sayıda silyopatiyle ilişkili bulunmuştur (Sayer ve ark., 2006; Baala ve ark., 2007; Helou ve ark., 2007; Leitch ve ark., 2008). Aralarında akraba evliliği olan Suudi bir çiftin BBS'li çocuğunda CEP290 geninde homozigot anlamsız(nonsense) mutasyonla birlikte TMEM67(MKS3) geninde kompleks kompond heterozigot bir mutasyon da saptanmıştır (Leitch ve ark., 2008). Etkilenmiş birey retinitis pigmentosa, nistagmus, renal hastalık, gelişim geriliği, obezite ve öğrenme güçlüğü ile karakterize bir fenotip sergilemiştir. CEP290 böbrek epitel hücre silyalarının sentrozom ve bazal cisimciğinde ve fotoreseptör hücrelerin bağlayıcı silyasında yerleşim göstermektedir. CEP290'nın başka bir silya proteini olan PCM-1 ile etkileştiği ve bu iki proteinin silyogenez için gerekli olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2008).

WDPCP (BBS15): 12 ekzondan oluşur. 2011 yılında tanımlanmıştır. Bu gende bir ekleme defekti tanımlanmış olup bunun henüz nasıl anormal gen ürünü kopyalanmasına neden olduğu bilinmemektedir.

SDCCAG8 (BBS16): 18 ekzondan oluşur. 2011 yılında tanımlanmıştır. SDCCAG8 interfaz ve mitoz boyunca sentrozomu organize eden bir proteini kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyon sonucunda gen ürünü olan proteinin neredeyse tamamına yakını sentezlenememektedir. BBS'li bireylerin olduğu geniş bir ailede homozigot kompleks intron 7 insersiyonu saptanmıştır. Etkilenmiş bireylerde retinal dejenerasyon ve geç dönemde böbrek yetmezliği görülmektedir (OMIM, 615993).

LZTFL1 (BBS17): On ekzondan oluşur. Lösin zipper transkripsiyon faktör benzeri protein1(LZTFL1)'i kodlamaktadır. Schaefer ve arkadaşları (2014), BBS'li dizigotik ikizlerde c.260T>C kayıp (missense) mutasyon ve c.778G>T anlamsız (nonsense) değişimi içeren birleşik (compound) heterozigot mutasyonu ortaya çıkarmışlardır. İkizlerde retinitis pigmentosa, öğrenme güçlüğü, renal disfonksiyon ve bilateral polidaktiliden oluşan bir fenotip saptanmıştır.

BBIP1 (BBS18): BBIP1(BBSome-interacting protein 1)'i kodlamaktadır. Dört ekzondan oluşur. BBIP1 proteini bilinen yedi adet BBS gen ürünleriyle birlikte BBSome'u oluşturur. BBSome hücreden silyaya ya da silyadan hücreye transportu sağlayan sinyal reseptörlerini içermektedir. BBS'li bireylerin fibroblastlarında BBIP1 proteininin üretilmediği gösterilmiş olup buna homozigot stop mutasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (OMIM, 615995).

2.2.8 GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU

Bazı genotip-fenotip korelasyonları bildirilmiştir. Bunlar, BBS4'teki ilave parmakların dağılım patterni ve BBS2, BBS3'teki karakteristik oküler fenotiplerdir (Riise ve ark., 2002, Héon ve ark., 2005). BBS1'de mutasyon saptanmış bireylerde diğer genotiplere sahip bireylere göre daha az derecede oftalmolojik etkilenme görülmektedir (Daniels ve ark., 2012). BBS10 mutasyonlu bireylerde ise BBS1 mutasyonlu bireylere göre daha anlamlı yüksek insülin direnci ve viseral yağlanma görülmektedir (Feuillan ve ark., 2011). Ancak genel olarak fenotip ve genotip arasındaki korelasyonlar büyük çalışmalarla doğrulanmamıştır.

2.2.9 PENETRANS

Penetransın aslında olduğuna inanılsa da aynı gende iki mutasyonu olup fenotipik olarak etkilenmemiş bireyler de bildirilmiştir.

2.2.10 MULTİALLELİK-TRİALLELİK KALITIM

Katsanis ve arkadaşları (2001) BBS'nin daha kompleks bir kalıtım biçimi olabileceğini ve bazı BBS vakalarında fenotipin ortaya çıkması için en az üç tane mutasyonun varlığının gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (triallelik kalıtım). Bir lokustaki mutasyonların homozigot ya da birleşik heterozigot olduğu bireylerin birkaçının aile ağacını çıkarmışlar ve hastalığın fenotipinin ortaya çıkması için ikinci bir BBS lokusunda üçüncü bir heterozigot mutasyonun olması gerektiğini tanımlamışlardır (triallelik kalıtım modeli).

BBS1'in tanımlanmasını takiben, Mykytyn ve ark. (2002, 2003) kendi kohortlarında Katsanis ve ark. (2001) teorisini destekleyen multiallelik kalıtım örneklerini saptayamamışlardır. Beales ve ark. (2003) BBS1 lokusunu içeren iki adet BBS geninde ikiden fazla mutasyon bulmuşlardır. Badano ve ark.(2003) BBS7 geninde multiallelismi olan bir aile bildirmişlerdir. Fauser ve ark. (2003) BBS'li 21 hastada kompleks kalıtım olduğunu göstermişlerdir. 27 ailede BBS ile ilişkili altı adet geni test ederken, Hichri ve ark. (2005) tarafından birden fazla BBS geninde patojenik varyantı olan bireyler tanımlanamamıştır. Ancak kompleks kalıtımla tutarlı olan heterozigot mutasyonlar gözlenmiştir. Yakın zamanlarda MKS1 ve CEP290 genindeki mutasyonların BBS'ye neden olduğu gösterilmiştir ve bilinen diğer BBS lokuslarındaki mutasyonlar üzerine olası epistatik (baskılayıcı) bir etkisi mevcuttur (Leitch ve ark., 2008). Diğer taraftan Abu-Safieh ve ark. (2012), 29 BBS'li ailede BBS1'den BBS14'e kadar genleri dizilemişler ve triallelik kalıtım için bir kanıt bulamamışlardır. Bu fenotip için olası multiallelik kalıtımın kapsamı henüz bilinmemektedir. Pratik olarak nasıl olursa olsun böyle ailelerin tanımlanması zordur ve önceki tahmini görüşler bu kalıtım şeklinin BBS'li ailelerin %10'undan azı için geçerli olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle testler gelişene ve ileride multiallelik etkilenmiş bireyler bildirilene kadar genetik danışma verirken otozomal resesif risk figürlerini kullanmak daha mantıklıdır. Ama bazı etkilenmiş bireylerde BBS'nin mendelyan kalıtımıyla uyumlu olmayabileceği de unutulmamalıdır.

2.2.11 GENETİK DANIŞMA

Genetik danışma etkilenmiş bireyleri ve ailelerini hastalığın doğası, kalıtımı, genetik bozuklukların etkileri konusunda medikal ve kişisel kararlar alabilmeleri için bilgilendirme sürecidir. Aşağıda genetik risk değerlendirmesinden ve aile öyküsünün kullanımından ve aile üyelerinin genetik durumunu netleştirmek için yapılan genetik testlerden bahsedilmektedir.

Kalıtım durumu ve probandta tanıyı doğrulama

Bardet-Biedl sendromu (BBS) genellikle otozomal resesif kalıttır. BBS tanısı klinik bulgulara ve aile öyküsüne dayanmaktadır. Klinik kullanıma uygun moleküler genetik testler tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. Multi-gen paneller BBS'ye moleküler tanı koymada en etkili yaklaşımı sunmaktadır. Farklı laboratuvarların değişen multi-gen panelleri vardır. Genotip-fenotip korelasyonu belirsiz olduğundan, tek gen testi için önerilen bir strateji yoktur. Bu durumda en yaygın mutasyonları içeren genlerin sekansına öngörülü yaklaşmak gerekmektedir (Kuzey Avrupa kökenli kişiler BBS1 ve BBS10'u içerir).

Taşıyıcıları belirleme, probandın ebeveyni, kardeşleri, akrabaları ve çocuğu

Etkilenmiş çocuğun anne babası zorunlu taşıyıcıdır (mutant allel taşıyıcıları). Heterozigotlar (taşıyıcılar) ise asemptomatiktir. Gebelik durumunda, etkilenmiş bireyin her kardeşinin %25 oranında etkilenme, %50 oranında asemptomatik taşıyıcı olma ve %25 oranında da taşıyıcı olmama olasılığı vardır. Risk altındaki kardeşin etkilenmemiş (sağlıklı) olduğu biliniyorsa, onun taşıyıcı olma olasılığı 2/3' tür. Hastanın diğer akrabalarından ebeveynin kardeşleri (teyze, dayı, hala, amca) ise %50 oranında taşıyıcıdır. BBS'li bireyin çocuğu ise patolojik varyantı için taşıyıcı olmak zorundadır (%100). Moleküler genetik testlerle risk altındaki aile üyelerinde eğer ailedeki patolojik mutasyonlar biliniyorsa taşıyıcılık testi yapmak mümkündür.

DNA bankası oluşturulması

DNA bankası oluşturulması lenfositlerden elde edilen DNA'nın ileride kullanılabilme ihtimaline karşı depolanmasıdır. Bugün için BBS hastalığı ile ilişkili 18 gen ancak hastaların % 80'ine cevap vermektedir. Henüz tanımlanmayı bekleyen %20 bir

hasta popülasyonu etyolojik çözümlene için mevcuttur. Bu nedenle etkilenmiş bireylerin DNA'larının bankada saklanmasına önem verilmelidir. Çünkü testlerin metodolojisi ve genleri, allelik varyantları ve hastalıkları anlayışımız gelecekte değişecektir.

2.2.12 PRENATAL TESTLER

Riskli gebeliklerde ultrason incelemesi

BBS'ye eşlik eden postaksiyal polidaktili ve renal kist gibi anomalilere ikinci düzey ultrason incelemesiyle prenatal tanı konulduğu bildirilmiştir (Dar ve ark., 2001) Cassart ve arkadaşları (2004) 11 gebeyi ultrasonla incelemişler ve BBS'nin daha önce görüldüğü ailelerde kortikomedüller differansiyasyonun olmadığı genişlemiş hiperekoik böbreklerin prenatal görünümü BBS'nin tekrar edebileceğini düşündürmüştür.

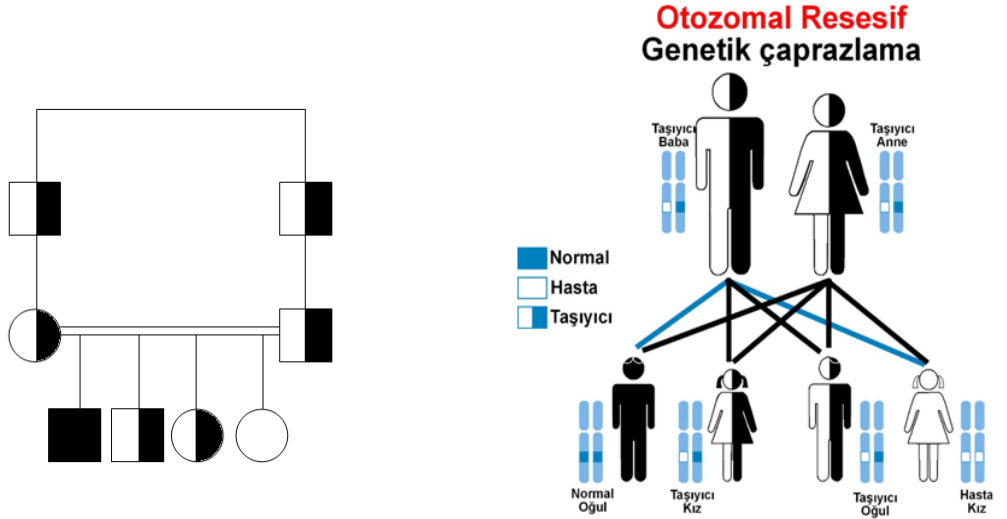
Riskli olmayan gebeliklerde de kortikomedüller differansiyasyonun olmadığı büyük hiperekoik böbrekler ve polidaktili varlığında BBS ya da Meckel sendromu akla gelmelidir (Dippell ve Varlam, 1998; Cassart ve ark., 2004).

Moleküler genetik testler: Etkilenmiş bir aile üyesinde patojenik mutasyon tanımlanmışsa, risk altındaki gebelere klinik laboratuvarlarda bu hastalık ya da gen için prenatal test imkanı tanınmalıdır. 2010 yılından beri BBS ilişkili genlere yönelik prenatal test yapılabilmektedir.

2.3. TÜRKİYE'DE AKRABA EVLİLİĞİNİN OTOZOMAL RESESİF KALITILAN HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Akraba evlilikleri, kalıtsal hastalık sıklığını destekleyen öğelerdendir. Akraba evlilikleri aralarında kan bağı olan kişiler arası evliliklerdir. Bunlardan en sık görülen ve tıbbi bakımdan en sakıncalı olanları birinci yeğen evliliği amca, hala, teyze ve dayı çocukları arasında yapılan evliliklerdir. Kardeş torunları arasındaki evlilikler ise ikinci yeğen evlilikleridir. Türkiye, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkeler arasındadır. Türkiye genelinde ortalama akraba evliliği %20-25 civarındayken bazı bölgelerde bu oran %50'ye yakındır. Yapılan evliliklerin %70'i birinci yeğen evliliğidir (Tunçbilek ve Özgüç, 2007). Bu nedenle, ülkemiz popülasyonunda kalıtsal hastalık sıklığı genel popülasyon için belirlenen değerlerden yüksektir.

Otozomal resesif geçiş gösteren hastalıklarda akraba evliliği, hastalığa ilişkin mutasyonu taşıyan iki alelin bir araya gelme olasılığını artırmaktadır. Bu durumda, çocukta hastalık görülme ihtimali yükselmektedir. İlgili mutasyonu heterozigot durumda bulunduran (taşıyıcı) ebeveynlerin her çocuğu için hastalık riski %25'tir (1/4). Risk faktörlerine dair farkındalığın yetersiz oluşu; düşük yapma, ölü doğum ve doğan çocuğun hasta olması durumlarının niceliğini artırmaktadır.



Resim 2.3.: Otozomal resesif kalıtımı gösteren soyağacı örnekleri (<http://www.bilim.org/genetik-hastaliklar-ve-akraba-evlilikleri/>) (Siyah: hasta, beyaz: sağlıklı, siyah-beyaz: taşıyıcı)

Ülkemizde yaygın olan birinci derece kuzen evlilikleri göz önünde bulundurulduğunda çocukta kalıtsal hastalık görülme riski normal popülasyona oranla anlamlı derecede yükselir. Ailenin önceki yakın jenerasyonlarında akraba evliliği bulunmadığı varsayılırsa birinci dereceden kuzenlerin genetik bilgisi yaklaşık %12,5 (1/8) oranında ortaktır. Bu durumda böyle çiftin çocukları yaklaşık %6,25 oranında homozigot gen çiftine sahip olacaktır. Bu oran, patojenik mutasyon taşıyan genlerin karşılıklı alellerde lokalize olma olasılığını; yani hastalık riskini, iki ila üç kata kadar artırmaktadır.

Otozomal resesif geçiş gösteren; akdeniz anemisi, ailevi akdeniz ateşi (FMF), kistik fibrozis, fenilketonüri ve orak hücre anemisi gibi hastalıkların ülkemizde sık görülmesi akraba evliliklerinin yaygın oluşu ile ilişkilidir. Ek olarak, diğer otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığının (prevalans) da ülkemizde daha yüksek olduğu öngörülmektedir.

Genetik danışma sürecinde amaç; kalıtsal hastalıklarla ilişkili olası genetik riskin belirlenmesi, taşıyıcı durumunun netleştirilmesi ve gebelikten önce prenatal testin uygulanabilirliği için en uygun zamanın belirlenmesidir. Etkilenmiş genç bireylere, taşıyıcılara ya da taşıyıcılık riski olanlara çocuk sahibi olmanın potansiyel risklerini içeren genetik danışma vermek ve prenatal tanı olasılığından bahsetmek uygundur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Genetik bölümüne 2000-2014 yılları arasında başvuran ve başvuru tarihinde 0-18 yaş aralığında olup Beales ve arkadaşlarının 1999 yılında yayımladığı tanı kriterlerine göre Bardet Biedl sendromu olarak tanımlanan 31 adet hasta dahil edildi ve olguların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol no:02, Tarih-sayı: 23.02.2015-3) (Ek 1). Çalışmaya katılan tüm aile sağlıklı üyelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Olguların;

1. Detaylı özgeçmiş ve tıbbi öyküleri
2. Aile öyküleri alındı ve bu öykülere göre soyağaçları çizildi
3. Detaylı fizik muayeneleri; ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri ve persentil değerleri ve tüm fenotipik özellikleri belgelendi
4. Üriner sistem USG sonuçları
5. Böbrek fonksiyon test sonuçları, kan şekeri ve lipid değerleri, tam idrar tahlil sonuçları
6. Göz muayenesi sonuçları (ERG/VEP)
7. İşitme, gelişim ve IQ test sonuçları
8. EKO sonuçları incelendi

Hasta grubu küçük olduğu, kontrol grubunun bulunmadığı ve gözleme dayalı bir tez olduğundan klinik problemler % olarak verilip direkt literatürle karşılaştırılmıştır. Ekstra bir istatistiksel yöntem kullanılmamıştır.

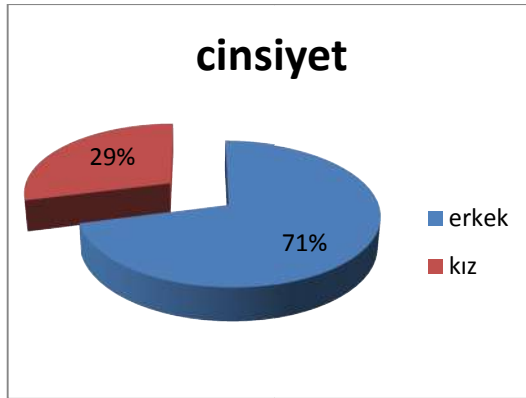
4. BULGULAR

Çalışmaya 2000-2014 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk genetik polikliniğinde Bardet Biedl sendromu tanısıyla takip edilen 31 olgu alındı.

4.1 OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Olguların başvuru yaşları 6 ay-15 yıl arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.31 yıl olarak saptandı. Olguların 22'si erkek (%71), 9'u kız (%29), erkek/kız oranı 2.45/1 olarak belirlendi.

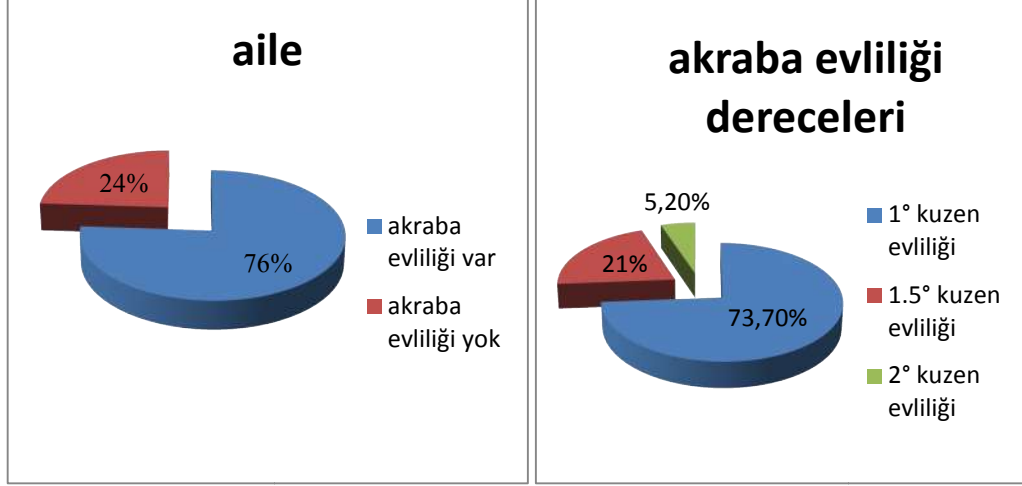
Olguların hepsi Beales ve arkadaşlarının (1999/2001) tanımladığı modifiye tanı kriterlerine uygun olup 29 (%93.5) olguda 4 ve üzerinde primer özellik varken, sadece 2 (%6.5) olguda 3 primer özelliğe ek olarak 2 ve daha fazla sekonder özellik mevcuttur. Ayrıca 4 ve üzerinde primer özelliği olan olgularda da birden fazla sekonder özellik saptanmıştır.



Şekil 4.1: Olguların cinsiyete göre dağılımı (%)

Tablo 4.1: Olguların ailelerindeki akraba evliliklerinin ve derecelerinin dağılımı

	Sayı			%		
Akraba evliliği yok	6			24		
Akraba evliliği var	19	1°	14	76	1°	73.7
		1.5°	4		1.5°	21
		2°	1		2°	5.2
Toplam	25			100		



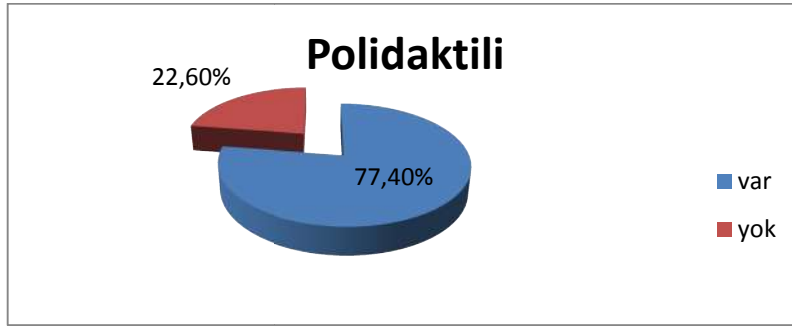
Şekil 4.2.: Olguların ailelerindeki akraba evliliğinin dağılımı

Şekil 4.3.: Olguların ailelerindeki akraba evliliklerinin derece olarak dağılımı (%)

Mevcut 31 olgunun 11'i kardeş olduğu için çalışmamıza 25 aile katılmıştır (Kardeş olgulardan oluşan 5 aile vardır). Olguların ebeveynlerinin çoğu İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu kökenli olup son yıllarda gruba 1 adet mülteci (Suriyeli) olgumuz ve ailesi de katılmıştır. 25 ailenin ebeveynlerinin 19'unun (%76) aralarında akrabalık varken kalan 6 (%24) ailenin ebeveynleri arasında akrabalık saptanmamıştır. Aralarında akrabalık bulunan 19 ailenin 14'inin (%73.7) 1. derece kuzen evliliği, 4'ünün (%21) 1,5. derece kuzen evliliği ve 1'inin (%5.2) 2. derece kuzen evliliği yaptıkları saptanmıştır. Aralarında akraba evliliği olmayan 6 aileye baktığımızda ise 3 ailenin aynı köyden olduğu görülmüştür.

4.2 PRİMER ÖZELLİKLER

4.2.1. Postaksiyal polidaktili



Şekil 4.4.: Olgularda polidaktilin dağılımı

Tablo 4.2.: Postaksiyal polidaktilisi olan olgularda unilateral-bilateral ve quadrilateral yerleşimin dağılımı

Cinsiyet	Kız		Erkek	
	sayı	%	sayı	%
Unilateral el	-	-	1	6.7
Unilateral ayak	2	22.3	-	-
Bilateral el	-	-	1	6.7
Bilateral ayak	2	22.3	5	33.4
Unilateral el + bilateral ayak (3 ekstremite)	1	11	2	13.4
Unilateral ayak + bilateral el (3 ekstremite)	1	11	1	6.7
Unilateral el + unilateral ayak (2 ekstremite, çapraz)	-	-	1	6.7
Quadrilateral (4 ekstremite)	3	33.4	4	26.7
Toplam	9	100	15	100

Olguların 24'ünde (%77.4) postaksiyal polidaktili mevcuttu ve bunların %29.1'i quadrilateral yerleşimliydi. Bu 24 olgunun 9'u (%37.5) kız, 15'i (%62.5) erkekti. Polidaktilisi olan olguların 11'i (45.8) tarafımıza başvurmadan önce opere edilmişti. Polidaktilisi olmayan 3 olguda ise brakidaktili ve klinodaktili gibi parmak anomalileri olduğu görüldü.

Çalışmaya katılan tüm kız olgularda postaksiyal polidaktili saptandı. Kızlarda saptanan toplam 9 polidaktilin 3'ü quadrilateral (%33.3) yerleşimliydi. Sadece ayak yerleşimli 4 olgunun 2'si unilateral (%50) iken 2'si bilateral (%50) idi. Üç ekstremite yerleşimli olguların 1'inde unilateral elde ve bilateral ayaklarda, diğerinde ise bilateral ellerde ve unilateral ayakta polidaktili mevcuttu.

Erkeklerde saptanan polidaktili toplam 15 (%62.5) olgudur. Bu olguların 4'ü quadrilateral (%26.7) yerleşimlidir. 5 (%33.4) olguda sadece her iki ayakta polidaktili varken, 2 olguda (%13.4) bilateral ayak tutulumuna unilateral el yerleşimli polidaktili eşlik etmektedir. Bir (%6.7) olgunun ise tek elinde polidaktili olduğu görülmüştür. Bilateral el tutulumu olan olgu sayısı ise 1 (%6.7)'dir. Sadece 1 (%6.7) hastada unilateral el (sol) ve ayak (sağ) tutulumu olup polidaktili çapraz yerleşimlidir.

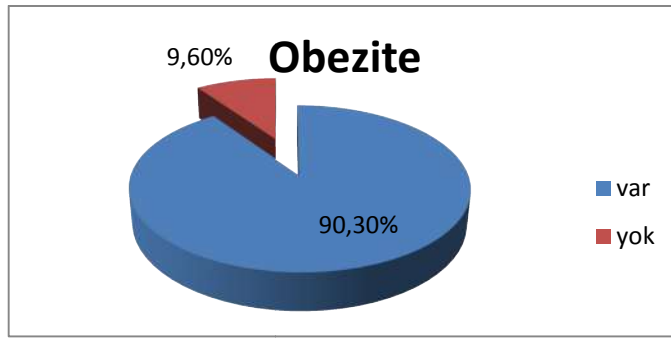
4.2.2 Hipogonadizm/genital anomali

Tablo 4.3.: Olgularda hipogonadizm- genital anomali dağılımı

		Erkek		Kız
Hipogonadizm/mikropenis		22		-
Kriptorşidizm		7		-
Opere (+)	Opere (-)	5	2	
Hipospadias		2		-
Rektovajinal fistül		-		2
Hidrometrokolpos+vajinal atrezi		-		1
Anal atrezi (opere)		1		2
Hirschprung (opere)		1		-

22 erkek olgumuzun tamamında (%100) mikropenis görüntüsü vardı. Bu olguların 7'sinde (%31.8) kriporşidizm mevcuttu, 4'ü (%57.2) tek taraflı 3'ü (%42.8) ise çift taraflıydı., bunlardan 5'i (%71.4) opere edilmişti. 2 erkek (%9) olgumuzda ilave hipospadias vardı. Sadece 1 (%4.5) erkek olgumuzda bifid skrotum göze çarpmıştır. 9 kız olgunun 1'sinde (%11.2) hidrometrokolpos ve vajinal atrezi saptanırken 2'sinde (%22.3) anal atreziye eşlik eden rektovajinal fistül olduğu görülmüştür ve anal atrezisi olan bu iki olgu da opere edilmiştir. Hidrometrokolposu olan olgumuzun ise prenatal usgsinde yaklaşık 9-10 cm boyutunda pelvik yerleşimli kist var olup, postnatal 1.gün opere edilmiştir. Anal atrezisi olan olgulardan 1 tanesi (%33.3) erkektir. Hirschprung nedeniyle 1 olgumuz (%3.2) postnatal 1.gün opere edilmiştir.

4.2.3 Obezite



Şekil 4.5: Olgularda obezitenin dağılımı (%)

Tablo 4.4.: Obezitenin cinsiyete göre yüzdesel dağılımı

	Obezite (+)		Obezite (-)		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	21	67.7	1	3.2	22	70.9
Kız	7	22.6	2	6.4	9	29
Toplam	28	90.3	3	9.6	31	100

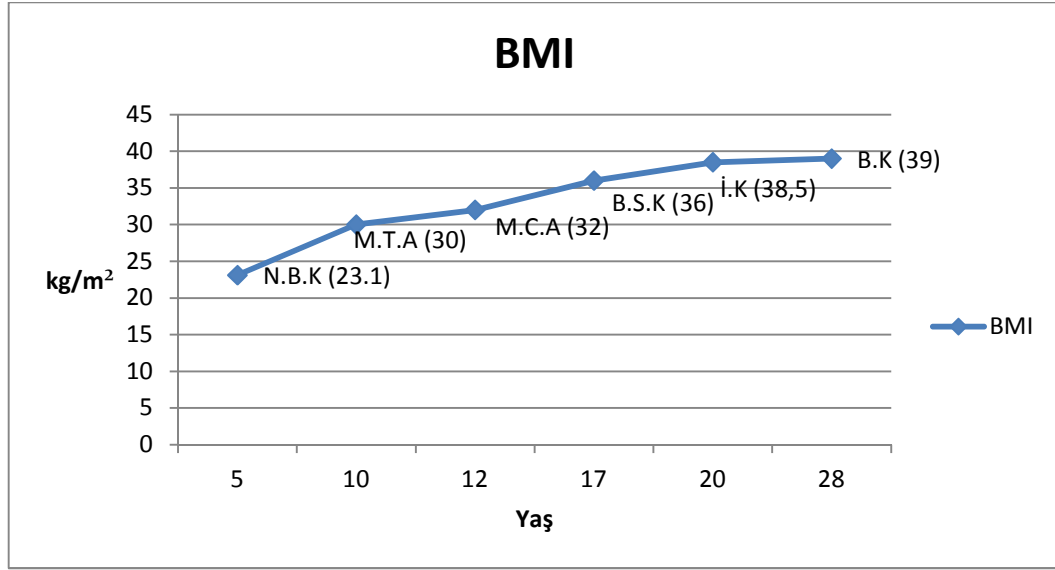
Olguların 28 (%90.3) tanesi obez olup kalan 3 (%9.7) olguda obezite saptanmamıştır. Obez olmayan 2 kız olgunun ise boya göre ağırlıkları fazla bulunmuştur (%113- %119, fazla tartılı).

Tablo 4.5.: Bir kısım olgumuzun cinsiyet-yaş-BMI ve BMI persentil dağılımı

Hasta	Cinsiyet	Yaş	D.T(gr)	BMI(kg/m ²)	Persentil
B.S.K	Erkek	17	3750	36	>95p
A.Y	Erkek	10	4000	30.5	>95p
Z.Y	Erkek	11	3050	34	>95p
B.K	Erkek	28	-	39	-
İ.K	Erkek	20	-	38.5	-
Ü.Ç	Erkek	21	3250	37.7	-
Z.K	Kız	13	3600	27	>95p
N.B.K	Erkek	5	2690	23.1	>95p
C.T	Erkek	15	3000	28	>95p
K.E	Erkek	13	3000	34.5	>95p
K.E	Kız	3	3200	30	>95p
U.U	Erkek	6	2750	38	>95p
M.T.A	Erkek	10	-	30.5	>95p
A.M.E	Erkek	11	3300	35	>95p
M.C.A	Erkek	12	3500	32	>95p

Olgularımızı doğum tartısı açısından değerlendirdiğimizde verilerine ulaşabildiğimiz 12 obez olgunun biri hariç hepsinin doğum tartılarının normal sınırlarda olduğu görülmektedir.

Vücut kitle indeksi hesaplanabilen 13'ü erkek 2'si kız olan toplam 15 olgunun BMI değerleri 23.1-39 kg/m² aralığında değişmektedir. Mevcut olguların BMI değerlerini yaşlarına göre değerlendirdiğimizde 12 olgunun BMI değeri %95. persentilin üzerindedir. Diğer 3 olgumuz ise erişkinlere ait DSÖ sınıflamasına göre obez sınıfında yer almaktadır.



Şekil 4.6.: Farklı yaştaki olgulardaki BMI değerleri. Artan yaşla birlikte BMI değerlerinin anlamlı düzeyde arttığı dikkati çekmekte.

Tablo 4.6.: Birkaç olgunun yıllara göre kilo artış profili

Yıl		2001	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
C.T(e) BBS1	kg	-	25	27	29.5	36	-	-	48	-	-	-	65
	p	-	90-97	97	90-97	97	-	-	90-97	-	-	-	50-75 BMI: 27.7 kg/m ²
K.E(e) BBS9	kg	61.8	98.5	-	114.5	128.8	129.8	137.8	137	-	130	131	-
	p	>97 BMI: 34.5 kg/m ²	>97	-	>97	>97	>97	>97	>97	>97	-	>97	>97 BMI: 40.9 kg/m ²
K.E(k)	kg	-	17.7	25	29.6	41.9	52.2	60	73.4	84	94	103.5	112.8
	p	-	>97	>97	>97 BMI: 26.9 kg/m ²	-	>97 BMI: 30 kg/m ²	>97	>97	>97	>97	>97	>97

Yukarıdaki olgularımızda çocukluk çağından itibaren kilo alımının belirginleştiği ve morbid obeziteye doğru bir gidiş olduğu görülmektedir. BBS9 geninde mutasyon tanımlanmış olan olgumuzda vücut kitle indeksinin de anlamlı düzeyde arttığı dikkati çekmektedir. Bu olgumuzda obeziteye bağlı hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 DM gelişmiş olup olgunun ekokardiyografisinde hipertansiyona sekonder sol ventrikül hipertrofisi de saptanmıştır. BBS9 tanılı olgumuzun kız kardeşi K.E’de de obeziteye bağlı olduğu düşünülen insülin direnci sonrası tip 2 DM gelişmiştir.

4.2.4 Öğrenme güçlüğü-Mental retardasyon

Olgularımızın tamamında (%100) öğrenme güçlüğü görülmekte olup 11 (%35.5) olgunun IQ testine ulaşılabilmektedir. Mevcut 11 olgunun IQ test sonuçları 48 ile 86 aralığında değişmektedir. IQ testi 48 olan olgumuzun aynı zamanda BBS2 geninde mutasyon taşıdığı görülmüştür. IQ testine ulaşılabilen olgularımıza bakıldığında aralarında ağır zeka geriliği olan olgu yoktur. Mevcut sonuçlar orta derecede zeka geriliği, hafif derecede zeka geriliği ve sınırda zeka geriliği ile uyumludur.

Özel eğitim desteği alan bazı olgularımız ortaokul ve liseyi bitirebilmiştir.

4.2.5 Renal Malformasyonlar

Tablo 4.7.: Olgularımızda renal malformasyonların dağılımı

	Erkek		Kız	
Renal rotasyon anomalisi	-		1	
Pelvikaliektazi	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral
	-	2	1	3
Kontür lobülasyonu/ Fetal özellik	2		1	
Çoğul kist	2		-	
Renal parankimal hastalık	2		-	
Renal ondülasyon	2		-	
Renal kist (tek taraflı)	-		1	
At nalı böbrek	1		-	
Tek böbrekte hipoplazi	1		1	
Böbrek transplantasyonu	1		-	

Renal ultrason sonuçlarına ulaşabildiğimiz olgulardan 15’inde (%48.3) çeşitli renal malformasyonlar saptanmış olup bazı olgularımızda ise aynı anda birden fazla renal malformasyon olduğu görülmüştür. Toplam 6 (%40) olgumuzda pelvikaliektazi saptanmıştır. Bilateral pelvikaliektazisi olan 2 erkek olgumuzdan 1’sinin

pelvikaliektazisi grade 1'dir ve bu olgumuzun aynı zamanda sol böbreği hipoplazik olup hasta KBY tanılıdır. Diğer olgumuzda ise bilateral pelvikaliektaziye ek olarak bilateral renal ondülasyon vardır. Pelvikaliektazisi olan kız olgularımızın 1'inde unilateral 3'ünde bilateral pelvikaliektazi vardır. Unilateral pelvikaliektazisi olan olgumuzun aynı böbreğinde kontür lobülasyonu da saptanmıştır. Bilateral pelvikaliektazisi olan olgulardan birinde pelvikaliektaziye sol renal kist eşlik etmektedir; diğer olgunun pelvikaliektazisi ise grade1'dir. 1 (%6.7) olgumuzda renal rotasyon anomalisi gözlenmiş olup olgumuz kızdır. Renal lobülasyonu olan 3 (%20) olgunun 1'inde sadece sol böbrekte lobülasyon varken kalan 2 olguda bu malformasyon bilateral yerleşimlidir. Böbreklerinde çoğul kistleri olan iki (%13.4) olgu da erkek olup bir tanesi KBY tanılıdır ve periton diyalizi yapmaktadır. Ayrıca her iki olguda bilateral renal parankimal hastalık da vardır. Ondüle böbrekleri olan olguların ikisi (%13.4) de erkektir ve ondülasyon bilateral yerleşimlidir. Sadece 1 (%6.7) erkek olgumuzda at nalı böbrek anomalisi saptanmıştır. Böbrek transplantasyonu olan tek olgumuz (%6.7) olup bu olgumuzun KBY etyolojisinde hidronefroz yer almaktadır. Bir kız olgumuz da üriner inkontinans tariflemiştir.

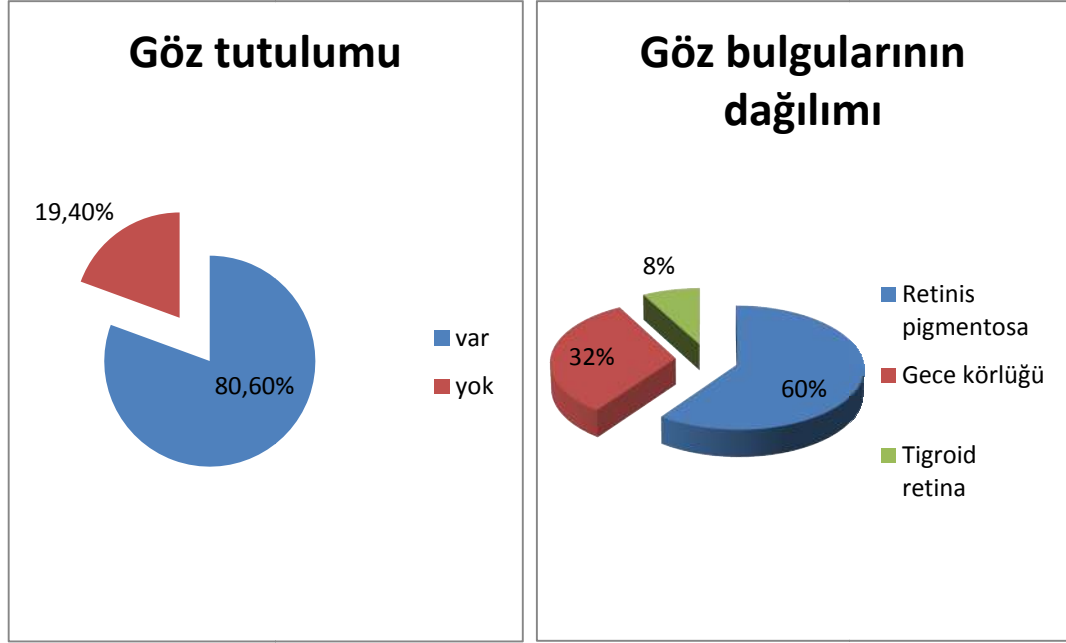
Tablo 4.8.: Olgularda hipertansiyonun-KBY'ye bağlı hipertansiyonun dağılımı

	Hipertansiyon (+)		Hipertansiyon (-)
	KBY (+)	KBY (-)	
Erkek	6	4	12
Kız	-	-	9
Toplam	6	4	21

Olgularımızın 7'si (%22.5) KBY tanısıyla takiplidir. 2 hastamız periton diyalizi yapmakta olup 1 hastamız ise 2012 yılında renal transplant olmuştur.

10 olgumuzda (%32.2) başvuru zamanında ya da takipleri sırasında hipertansiyon saptanmış olup bu olguların tamamı erkektir. Hipertansif olguların 6'sı (%60) böbrek patolojisine sekonder olup bu hastalarda KBY'ye gidiş olduğu gözlenmiştir. KBY+HT tanısı olan 2 (%50) olgu moleküler genetik tanı almış olup 1'sinde BBS1 geninde diğerinde ise BBS9 geninde mutasyon olduğu belirtilmiştir. KBY olmayan ama hipertansif olan 4 olgunun 3'ünde (%75) obeziteye bağlı hipertansiyon geliştiği düşünülmektedir. KBY tanılı 1 olgumuzda ise henüz HT gelişmemiştir.

4.2.6 Göz tutulumu (Koni-rod distrofisi)



Şekil 4.7.: Olgularda göz tutulumunun dağılımı

Şekil 4.8.: RP ve öncü göz bulgularının (gece körlüğü ve tigroid retina) dağılımı

Tablo 4.9.: Göz tutulumu olan olguların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kız	Toplam	
			Sayı	%
Tigroid retina	-	2	2	8
Gece körlüğü	4	4	8	32
Retinitis pigmentosa (Koni-rod distrofisi)	13	2	15	60
Toplam	17	8	25	100

Olgularımızın 25'inde (%80.6) retinitis pigmentosa ve onun öncü göz bulguları olan tigroid retina ve gece körlüğü saptanmıştır. Göz muayenesinde retinitis pigmentosa saptanmış 15 olgunun (%60) 13'ü erkek 2'si kız olup RP tanısı alan en küçük olgumuz 2 yaşındaydı. 8 (%32) gece körlüğü olan olgudan 4'ü erkek 4'ü kızdı. Bu olgulardan en erken bulgu veren olgu ise 2³/₁₂ yaşındaydı. Gece körlüğü olan bir olgumuzun aynı zamanda sol gözünde ekzotropyası (dışa kayma) vardı. Genitoüriner sistem malformasyonu olan 3 kız olgumuzdan 2'sinde tigroid retina, diğerinde ise RP saptanmıştır. Tigroid retinası olan 2 (%8) kız olgumuzun bu bulguya eşlik eden miyopi ve astigmatizması da olduğu görülmüştür. Moleküler tanısı olan

olgularımızdan 4'ünde (%80) (BBS1-BBS1-BBS2-BBS9) retinitis pigmentosa saptanmışken BBS5 tanılı olgumuzda henüz herhangi bir göz tutulumu saptanmamıştır. BBS1 tanılı bir erkek olgumuzun 4 yaşında yapılan fundoskopik muayenesi normalken hastada 5 yaşında gece körlüğü başlamış ve 2010 yılında 10 yaşındayken fundoskopik muayenesinde retinitis pigmentosası fark edilmiştir. Aynı olgunun VEP/ERG testi de anormal bulunmuştur. Başka bir erkek olgumuzun da 8 yaşında yapılan fundoskopik muayenesi normalken 11 yaşında retinitis pigmentosası saptanmıştır. İki yaş 3 aylıkken tigroid retinası olan bir olgumuz 11 yaşına geldiğinde retinitis pigmentosası gelişmiştir. BBS9 tanılı olgumuzda da retinitis pigmentosa 11 yaşında tespit edilmiştir.

4.3 SEKONDER ÖZELLİKLER

4.3.1. Brakidaktili-Sindaktili-Klinodaktili

Olguların 6'sında (%19.3) brakidaktili olduğu görülmüştür. Brakidaktilisi olan 1 olgumuzda aynı zamanda bilateral ayaklarda polidaktili varken diğer olgumuzda ise brakidaktiliye bilateral el ve ayaklarda polidaktili eşlik etmektedir. Bir olgumuzun brakidaktiliye ek olarak sol elinde polidaktilisi vardır. Sol elinde klinodaktilisi olan olgumuzda brakidaktili de gözlenmiştir. Kalan 2 olgumuzda ise sadece brakidaktili mevcuttur. Sindaktilisi olan 5 olgumuza (%16.1) bakıldığında çapraz yerleşimli polidaktilisi olan olgumuzda sol elde polisindaktili diğer olgumuzda ise bilateral ellerde polidaktiliye ek olarak sağ elde sindaktili olduğu görülmüştür. Bilateral ayaklarda ve unilaterale elde polidaktilisi olan 1'i erkek diğeri kız her iki olgumuzun da sol elinde polisindaktili olduğu görülmüştür. Bilateral ellerinde polidaktilisi olan olgumuzun sol ayağında polisindaktili tespit edilmiştir. BBS5 tanılı 1 olgumuzda ise bilateral legg calve perthes hastalığı saptanmıştır (%3.2). Sadece sol elinde polidaktilisi olan 1 (%3.2) olgumuzun her iki ayağında belirgin sandal açıklığı mevcuttur. Polidaktilisi olmayan olgularımızdan 1'inin her iki elinde klinodaktili gözlenirken diğerinin sadece sol elinde klinodaktili olduğu görülmüştür.

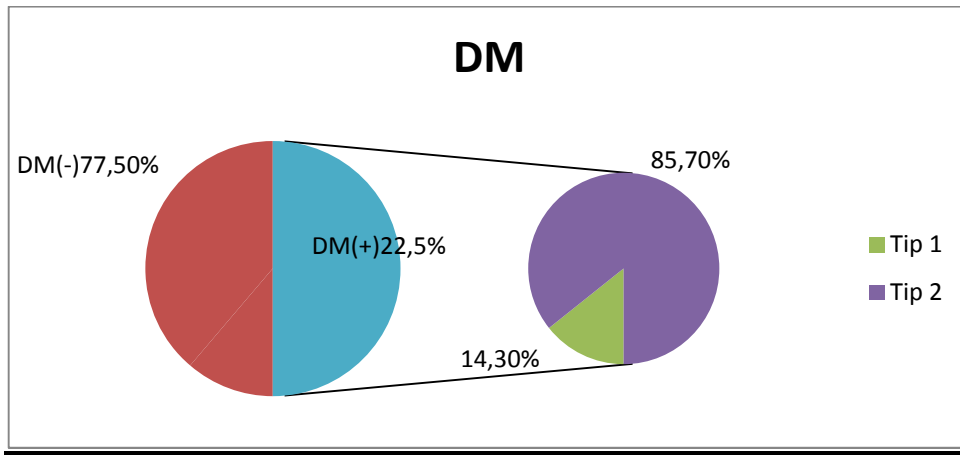
4.3.2. Konuşma Gecikmesi-Konuşma Bozukluğu

Olgularımızın ailelerinden alınan anamneze göre genel olarak nörogelişimsel gelişim basamakları yaşlarına göre geri olup 8 (%25.8) olgumuzda konuşma gecikmesi saptanmıştır ve bir olgumuzun konuşmasının 5 yaşına kadar geciktiği görülmüştür. 8

olgumuzdan 2'sinde (%25) ise konuşma başladıktan sonra konuşma bozukluğu geliştiği de gözlenmiştir. Konuşma bozukluğu olan bir olgumuzun konuşma sırasında 4 fonemden fazla hatası olduğu ve diğer olgumuzda ise ekolali olduğu görülmüştür. Konuşma bozukluğu nedeniyle işitme testi yapılan 2 olgunun da işitme testi normal bulunmuştur.

Olgularımızın 3'ü (%9.6) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle takipli olup bu olguların 2'si kız 1'i erkektir.

4.3.3. Hipertansiyon-Hiperlipidemi-Diabetes mellitus



Şekil 4.9.: Olgularda diabetes mellitusun (DM) dağılımı

Diabetes mellitus olan 7 (%22.5) olgumuzun 6'sında (%85.7) obeziteye sekonder insülin direncine bağlı tip 2 DM gelişirken diğer olgumuz (%14.3) 8 yaşındayken tip 1 DM tanısı almıştır. Tip 2 DM tanısı olan 6 olgudan 5'i oral antidiyabetik tedavi alırken kalan 1 olgu son 2 senedir insülin kullanmaktadır.

Tablo 4.10.: Hiperlipidemik olguların kan lipit değerleri. Tüm olguların trigliserit düzeylerinin yüksek oluşu dikkati çekmekte.

Hasta	HDL(mg/dl)	LDL(mg/dl)	Total Kolesterol(mg/dl)	Trigliserit(mg/dl)
M.T.A	48	149(↑)	250(↑)	247(↑)
K.E (E)	32(↓)	70	222(↑)	599(↑)
K.E (K)	27(↓)	101	174(Sınırdan ↑)	230(↑)
B.S.K	35	72.6	146	192(↑)
C.T (BBS1)	56	146(↑)	236(↑)	305(↑)
Z.K	30(↓)	72	156	270(↑)
N.B.K	28(↓)	64	130	189(↑)

8 (%25.8) olgumuzda başvurularında ya da takiplerinde hiperlipidemi saptanmıştır 3'ünün batın USG'sinde hepatosteatoz vardır. BBS5 tanılı olan olguda ise hepatosteatoza sekonder karaciğer sirozu gelişmiştir.

Olgularımızı hipertansiyon açısından incelediğimizde sadece 10 (%32.2) olgumuzda hipertansiyon vardı ve bunlardan 6'sında KBY de saptandı.

4.3.4. Kardiyak Malformasyonlar

Tablo 4.11.: Olgulardaki kardiyak malformasyonların dağılımı

	Erkek	Kız
PFO	-	1
PSSVK	-	1
VSD	1	-
Pulmoner HT	1	-
Sol ventrikül hipertrofisi	2	-

31 olgumuza ekokardiyografi yapılmış ve sadece 6 (%19.3) olguda kardiyak patoloji saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonu olan olgumuzda bu bulgu pulmoner fibrozise sekonder gelişmiştir ve hafif derecededir. Ekokardiyografisinde sol ventrikül hipertrofisi olan her iki erkek olgumuz da hipertansif olup olguların ikisi de KBY tanılıdır ama sadece biri periton diyalizi yapmaktadır. İki kız kardeşte ise sırasıyla PFO ve PSSVK saptanmıştır. VSD'si olan olgumuzun aynı zamanda orta derecede mitral yetmezlik, aort yetmezliği, subaortik aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopatisi vardır. KBY nedeniyle renal transplant olan bu olgunun fizik muayenesinde tüm odaklarda 3/6 derecede sistolik üfürüm duyulmaktadır.

4.3.5. Diğer Göz Bulguları

Tablo 4.12.: Olgulardaki diğer göz bulgularının dağılımı

	Erkek	Kız
Miyopi	1	2
Astigmatizma	-	2
Miyopi+astigmatizma	2	2
Nistagmus	2	-
Miyopi+nistagmus	1	1
Hipermetrop+nistagmus	1	-
Strabismus+nistagmus	2	-
Ekzotropya	1(sol göz)	-

Olgularımızı diğer göz bulguları açısından değerlendirdiğimizde retinitis pigmentosa olan bazı olgularımıza diğer göz bulgularının da eşlik ettiği görülürken bazı olgularda ise sadece miyopi, astigmatizma, nistagmus gibi diğer göz bulgularının olduğu görülmüştür. Miyopisi olan 3 (%9.6) olgumuzdan ikisinde retinitis pigmentosa da vardı. Sadece 2 (%6.4) kız olgumuzda astigmatizma saptanmışken bu olgulardan birisinde aynı zamanda gece körlüğü de mevcuttu. Hipermetrop ve nistagmusu olan bir (%3.2) erkek olgumuz vardı. Miyopi ve astigmatizması olan 4 (%12.9) olgumuza baktığımızda iki kız olgumuzda bu bulgulara ek olarak tigroid retina olduğu görüldü. Miyopi ve astigmatizması olan iki erkek olgumuzdan birisi BBS9 tanılı olup fundoskopik muayenesinde retinitis pigmentosa da vardı. İki (%6.4) erkek olgumuzda nistagmus saptanmış olup birisinde bu bulguya ek olarak retinitis pigmentosa vardı. Diğer olgunun ise fundoskopik muayenesinde henüz retinitis pigmentosa saptanmamış olsa da olgunun ERG/VEP test sonucu anormaldi. Sadece 2 (%6.4) olgumuzda strabismus ve nistagmus birlikte görülmekteydi. Miyopisi ve nistagmusu olan 2 (%6.4) olgudan biri erkek diğeri kız olup her ikisinin RP tanısı da mevcuttu. Gözünde ekzotropiyası olan bir (%3.2) olgumuz vardı. Bu olgumuz erkek olup ekzotropiyası sol gözündeydi ve 6 yaşında ekzotropya nedeniyle opere edilmiş olmasına rağmen göz bulgusu halen devam etmekteydi. Bu olgu da aynı zamanda gece körlüğü de mevcuttu.

4.3.6. Ataksi/Koordinasyon güçlüğü/Dengesizlik

Olgularımızın sadece birisinde (%3.2) nörolojik tutulum olup hastanın ataksik yürüyüşü mevcuttur

4.3.7. Poliüri/Polidipsi (Nefrojenik diabetes insipidus)

Sadece 1 (%3.2) olgumuz 6 yaşındayken başlayan çok su içme, çok idrara çıkma şikayetleri nedeniyle yapılan susuzluk ve desmopressin testi sonucunda nefrojenik diabetes insipidus tanısı almıştır. Aynı olguda KBY ve buna sekonder hiperparatiroidi de gelişmiştir. .

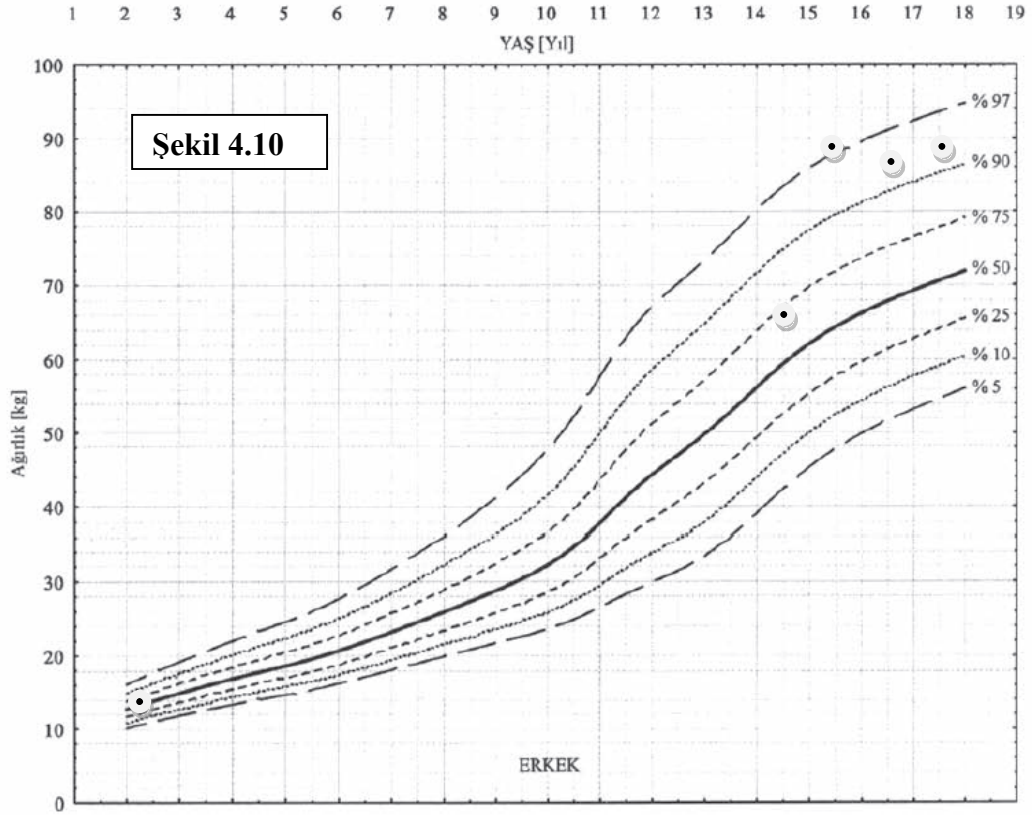
4.3.8. Dental kalabalıklaşma/Küçük dişler/Yüksek damak/Yarık dudak

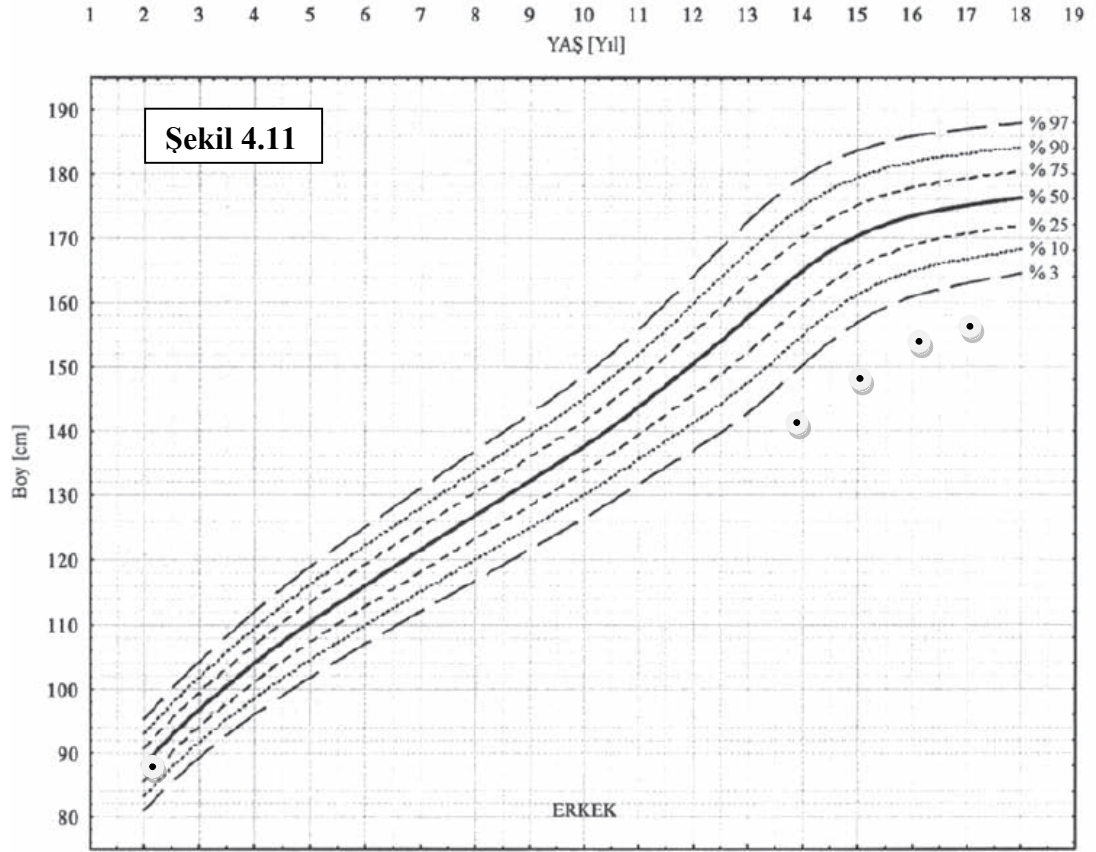
Olgularımızdan 2'sinde (%6.4) dental kalabalıklaşma görülürken 2'sinde (%6.4) yüksek damak saptanmıştır. Sadece 1 (%3.2) olgumuzda yarık dudak deformitesi vardır. Bir (%3.2) olgumuzda ise küçük diş kökleri gözlenmiştir.

4.3.9. Boy Kısaldığı

Tablo 4.13.: B.S.K isimli olgumuzun yıllara göre boy ve kilo değerleri

B.S.K (e)	2000	2012	2013	2014	2015
Boy (cm)	88	143	148	154	155
persentil	25-50	<3	<3	<3	<3
Kilo (kg)	17	67	90	87	88
persentil	>97	75-90	>97	90-97	90-97

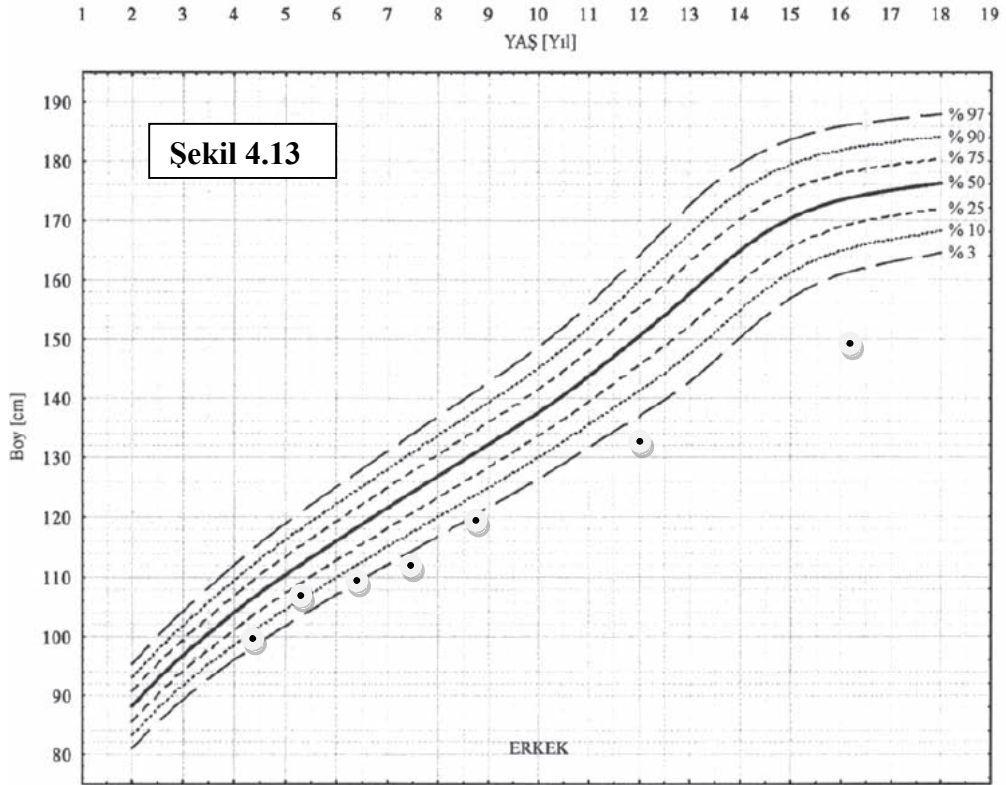
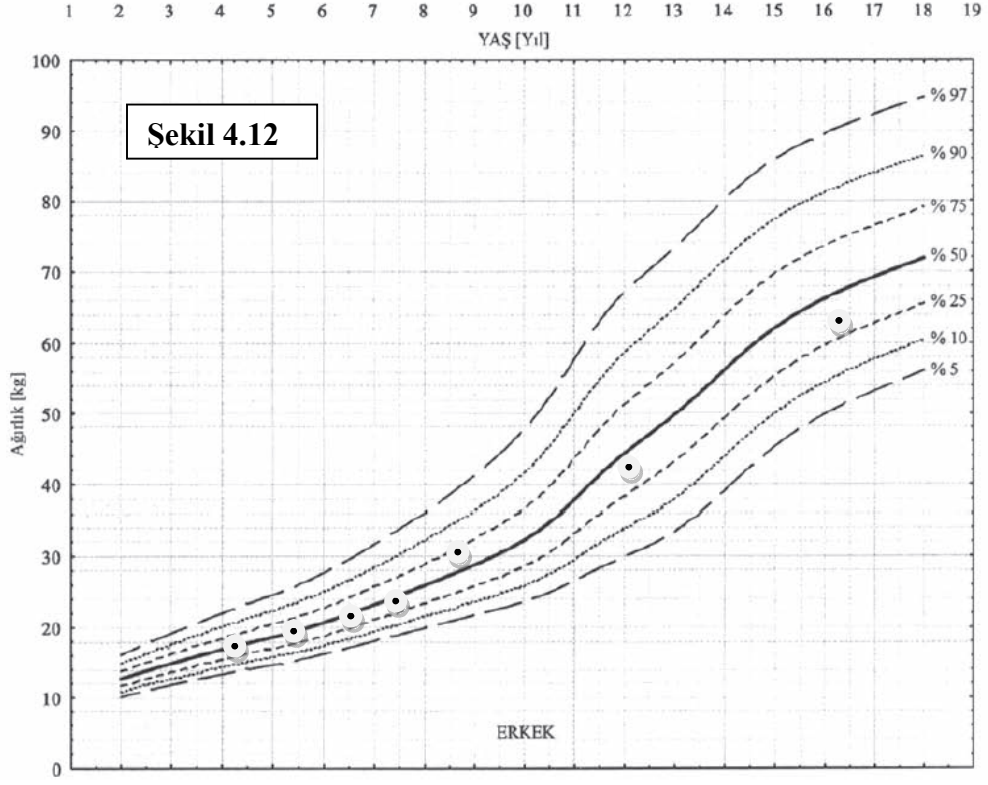




Şekil 4.10.-4.11.: B.S.K isimli olgunun kilo ve boy persentil eğrileri. Olgunun artan yaşla birlikte hızlı bir şekilde kilo aldığı ve 97 persentilin üzerine çıktığı görülürken boy uzamasının aynı hızda olmadığı ve boy persentilinin 3 persentilin altında kaldığı dikkati çekmektedir.

Tablo 4.14.: C.T isimli olgumuzun yıllara göre boy ve kilo değerleri

C.T (e)	2004	2005	2006	2007	2008	2011	2015
Boy (cm)	107	115	116	119	126	136	153
persentil	75	75-90	50	25-50	25-50	10-25	<3p
Kilo (kg)	24	25	27	29.5	36	48	65
persentil	>97	>97	97	90-97	97	75-90	50-75



Şekil 4.12.-4.13.: C.T isimli olgunun kilo ve boy percentil eğrileri. Olgunun boy percentili 75.percentilden <3 percentile kadar gerilemiştir. Boy uzama hızı ile kilo alımı orantılı gitmemiştir. Kilosu 97.percentilin altına inmiş olsa da BMI 28 kg/m² (>95p)'dir.

4.4. Moleküler Tanısı Olan Olgular

Tablo 4.15.: Moleküler grup tanısı olan hastaların dağılımı

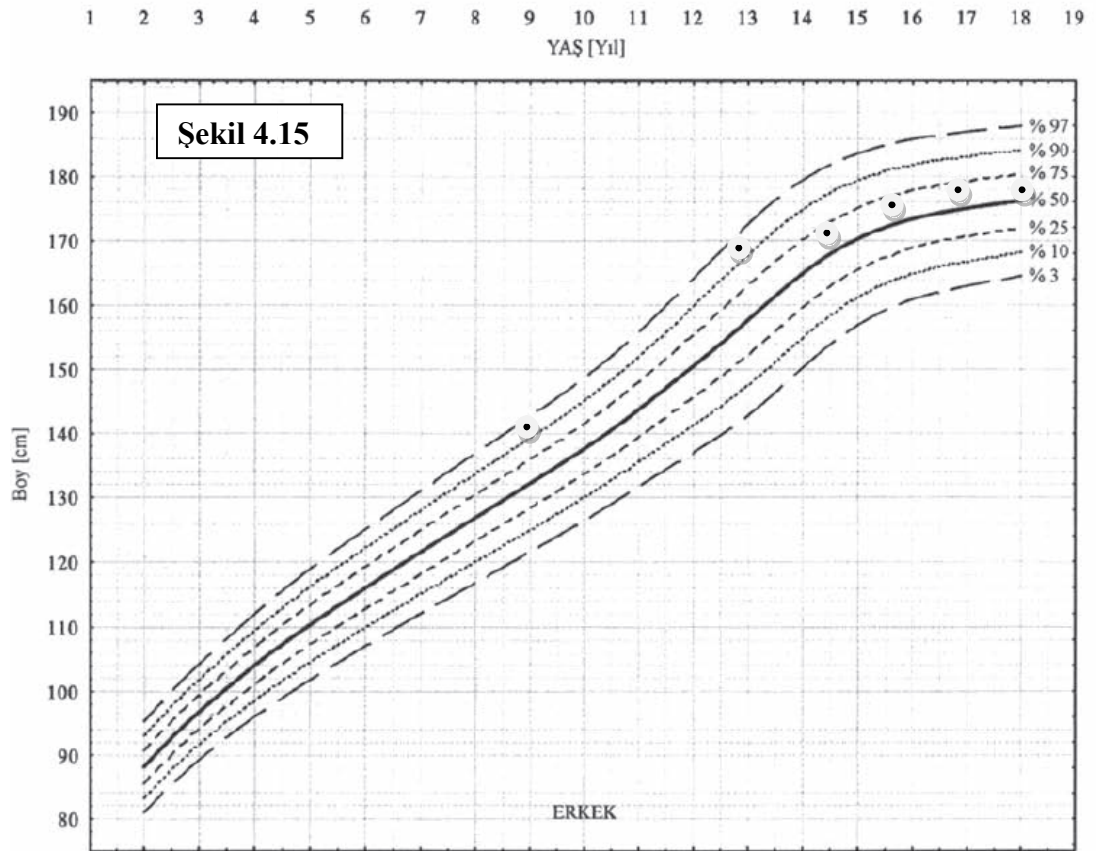
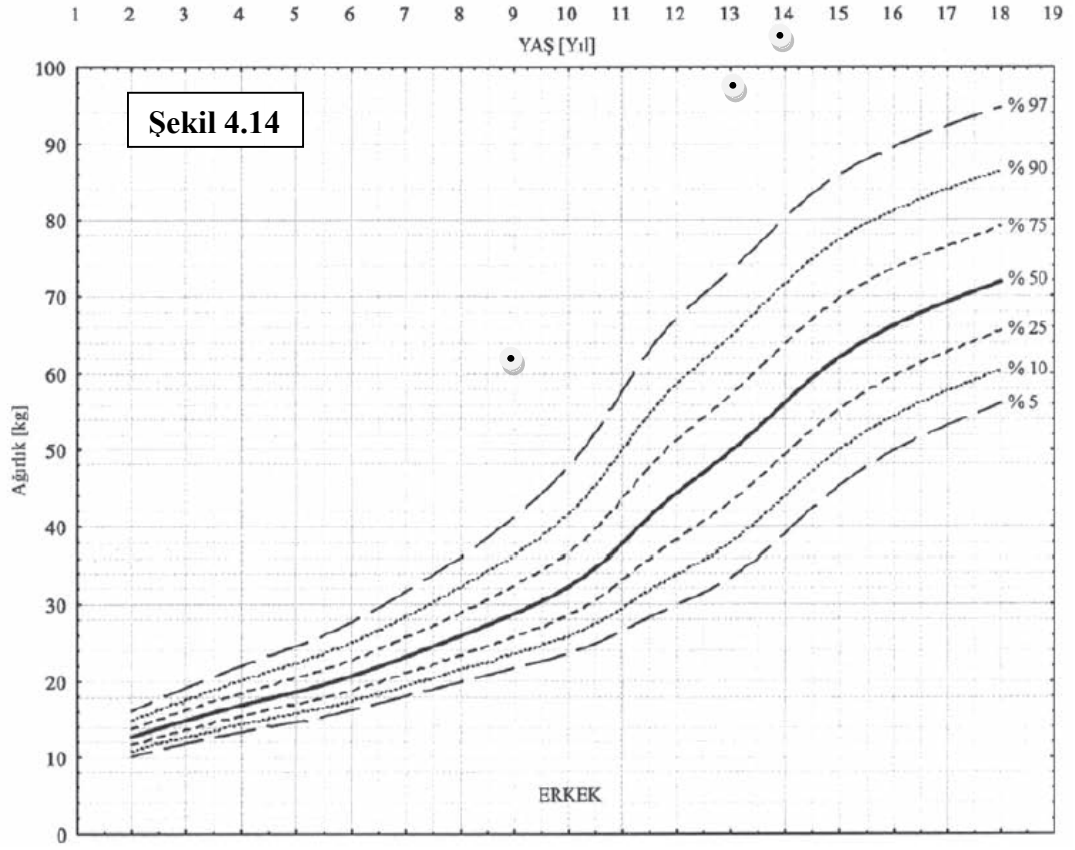
Olgular	AE (+)		AE (-)	Cinsiyet
	1°	1.5°		
1.olgu (K.E) BBS9	+	-	-	Erkek
2.olgu (F.T) BBS5	+	-	-	Erkek
3.olgu (C.T) BBS1	+	-	-	Erkek
4.olgu (A.Y) BBS1	-	+	-	Erkek
5.olgu (R.K) BBS2	-	-	+	Kız

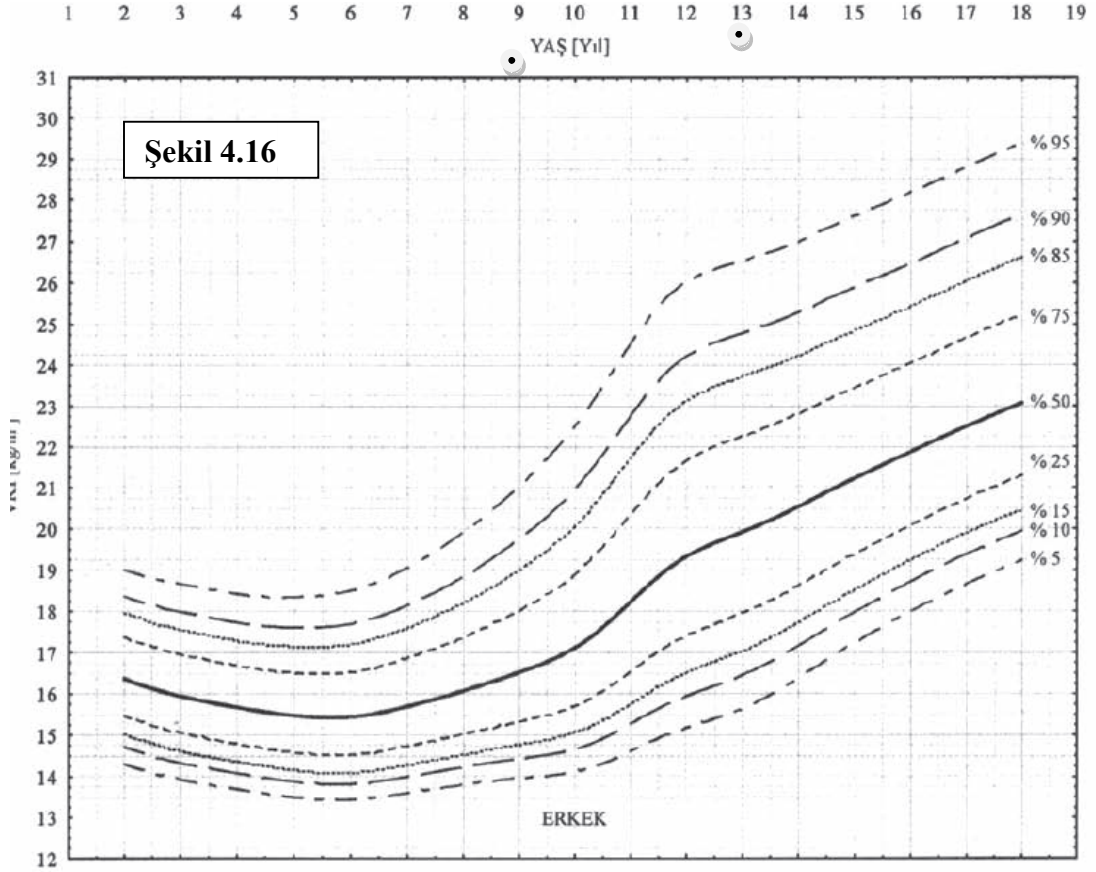
Olguların 5 (%16.1) tanesinin aynı zamanda moleküler genetik tanısı da vardır. Moleküler genetik tanısı olan olguların 4'ü (%80) erkek 1'i (%20) kız olup 2'sinin (%40) BBS1, 1'inin (%20) BBS2, 1'inin (%20) BBS5 ve kalan 1 (%20) olgunun ise BBS9 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu olguların ailelerine baktığımızda 3 olgunun ebeveynlerinin 1. derece kuzen evliliği, 1 olgunun ebeveynlerinin 1,5. derece kuzen evliliği yaptıkları görülürken kalan olgunun ebeveynleri arasında akraba evliliği olmadığı görülmüştür.

4.5. . Olgu sunumu Aile: E

Aralarında birinci derece kuzen evliliği (amca çocukları) bulunan, sağlıklı anne ve baba ile annenin 1.gebeliğinden doğan 13 yaşında erkek çocuğu (K.E) ve annenin 3.gebeliğinden doğan 2³/₁₂ kız çocuğu (K.E) sendromik obezite, postaksiyal polidaktili (opere) ve mental retardasyon nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Diğer kardeşleri normaldi. Soy ağacında bu iki vakadan başka benzer olgu tarif edilmedi.

K.E (1992, E) adlı olgumuzun fizik muayenesinde kilosu 98.5 kg (>97p), boyu 169 cm (90-97p) ve BMI: 34.5 kg/m² (>95p)'ydi. Hastanın genel durumu iyi, moodu künttü. Motor hareketleri yavaştı. Alnı dar, saç çizgisi hafif düşüktü, ensede kalın yağ dokusu mevcuttu ve gözlük takıyordu (7 numara). Belirgin trunkal obezitesi olan hastanın gövdesinde yaygın striaları; boynunda, eklem yerlerinde ve antekubital bölgelerinde akantozisi vardı. Hastanın bilateral ayaklarında postaksiyal polidaktili





Şekil 4.14.-4.15.-4.16.: K.E (1992,E) isimli olgunun kilo, boy ve BMI persentil eğrileri. Olgunun boy uzama hızının kilo alım hızının gerisinde kaldığı ve BMI değerlerinin %95.persentilin çok üzerinde seyrettiği dikkati çekmektedir.

K.E (2003, K) isimli olgumuzun fizik muayenesinde kilosu 17.7 kg (>97p), boyu 88 cm (50p) BMI:22.9 kg/m² (>95p) idi. Ensesinde ve çene altında yağ dokusu fazlaydı, ay dede yüz görünümü vardı. Trunkal obezitesi olan olgunun bilateral ayaklarında postaksiyal polidaktili operasyon skarı gözlemlendi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. TA:90/60 mmHg olarak ölçüldü. Olgunun takiplerinde kilo alımıyla birlikte akantozisi, buffalo humpı ve yaygın striaları gelişti. 2012 yılındaki kontrol muayenesinde TA:150/100 mmHg olması üzerine tansiyon holter takıldı ama tansiyon holteri normal olarak saptandı. Sonraki muayenelerinde hipertansif ölçüme rastlanmadı.

Annesinden alınan anamneze göre olgu ilk kelimesini 2 yaşında söylemişti. Yaklaşık 4 yaşındayken hala renkleri bilmiyordu. Olgu şu an özel eğitime devam ediyor.

Olgunun Renal USG'sinde bilateral renal pelvikaliektazi ve sol renal kisti vardı. Trigliserit değeri (230 mg/dl) yüksek olan hastaya balık yağı başlandı. Hastanın

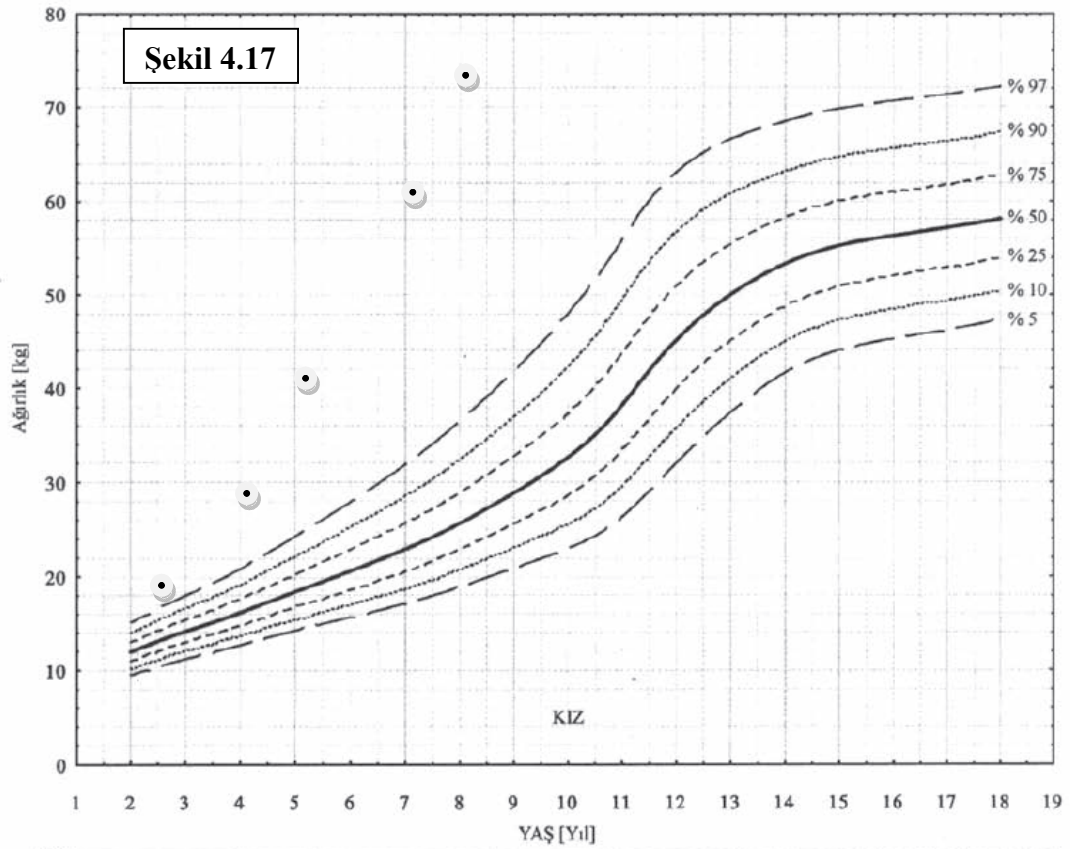
yapılan batın USG'sinde grade 2 hepatosteatozu da vardı. Yapılan EKO'su ise normaldi.

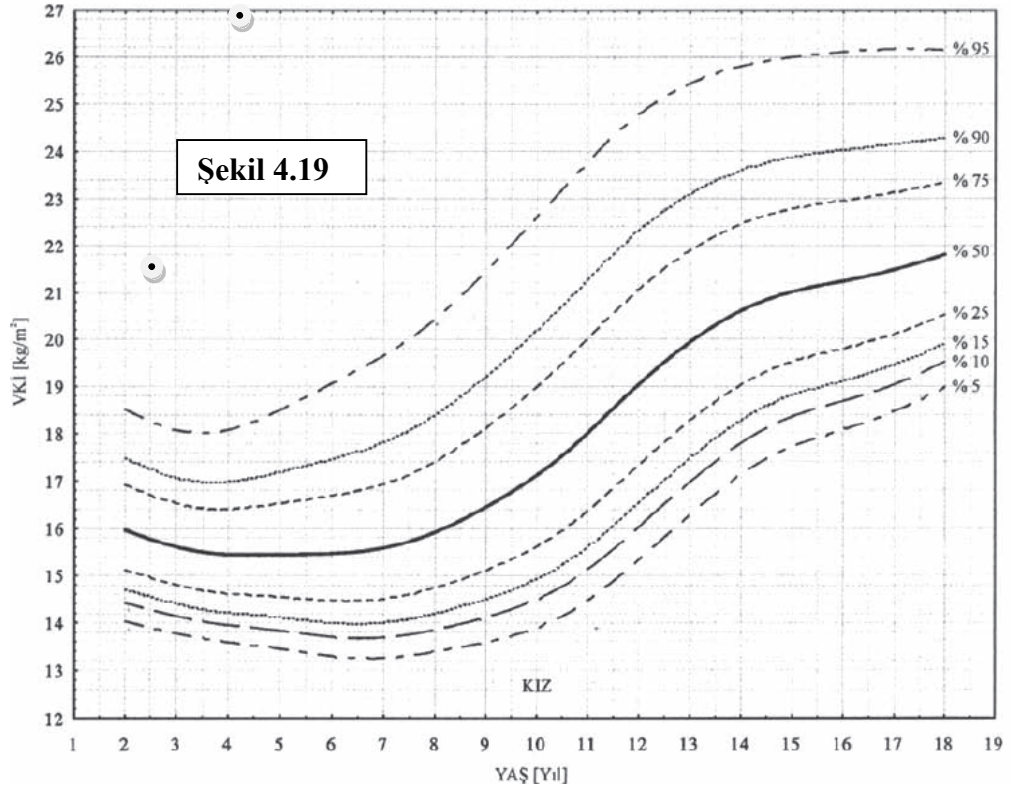
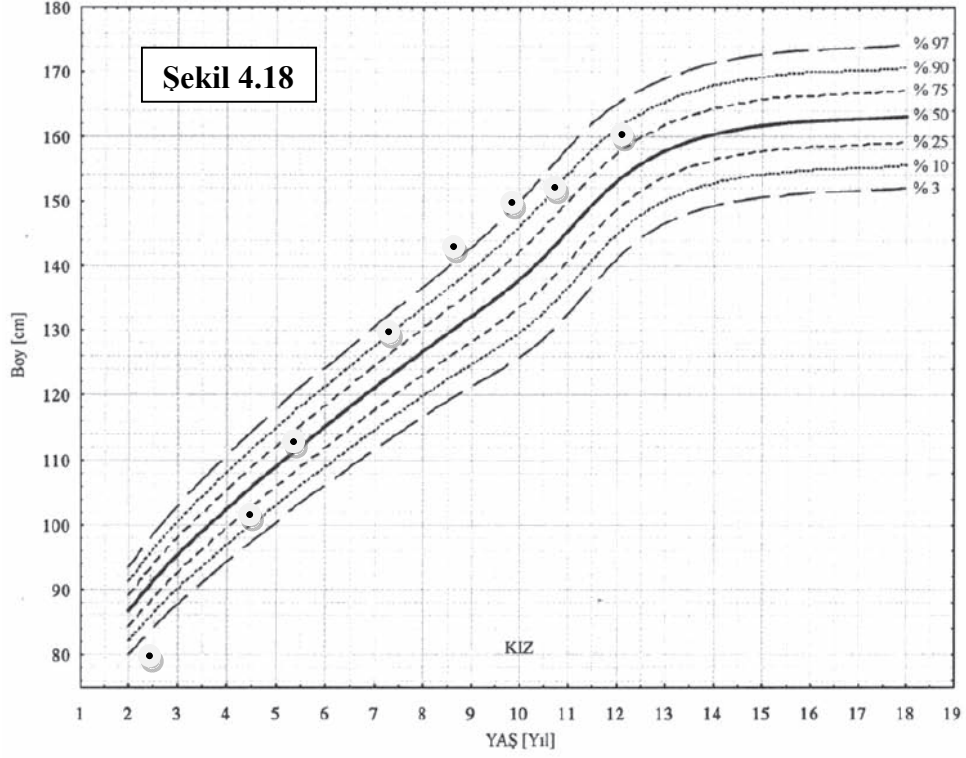
Hastanın açlık kan şekeri (77 mg/dl) ve HbA1c (%5.25) değerleri normal sınırlardaydı. Ancak kilosunda ve vücut kitle indeksinde hızlı artış olan hastada insülin direncine bağlı tip 2 DM gelişti ve oral antidiyabetik tedavi başlandı.

Gece körlüğü olan hastanın göz muayenesinde yüksek derecede astigmat dışında henüz başka bir patoloji saptanmadı.

Tablo 4.17.: K.E (2003, K) isimli olgumuzun yıllara göre boy, kilo ve BMI değerleri

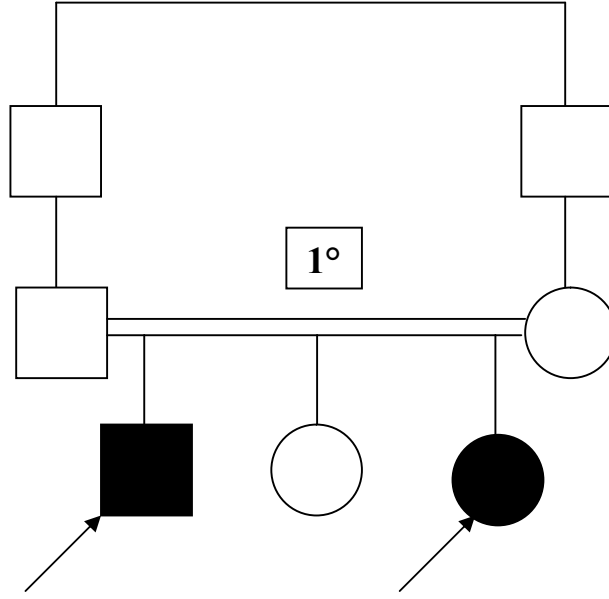
K.E (k)	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Boy (cm)	88	105.8	118	130.4	134.2	144.3	150.8	156	160.1	160.7
percentil	25-50	75-90	97	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
Kilo (kg)	17.7	29.6	41.9	52.2	60	73.4	84	94	103.5	112.8
percentil	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
BMI	22.9	26.9	30.1	30.8	33.5	35.4	37.3	38.6	40.4	44
percentil	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95





Şekil 4.17.-4.18.-4.19.: K.E (2003,K) isimli olgunun kilo, boy ve BMI persentil eğrileri. Olgunun kilo artışı ivmeli bir eğri çizmektedir. Puberte prekoks nedeniyle tedavi almış olduğu için hastanın boy persentili 97 ve yakınında seyretmekte olup ilerleyen yaşla birlikte boy persentilinin 97'nin altına düşeceğini düşünmekteyiz. BMI değerleri çocukluk çağından itibaren %95.persentilin üzerinde olup morbid obeziteye gidiş dikkati çekmektedir.

" E " Ailesinin Soyağacı



4.6. Olgu sunumu Aile: A

Aralarında birinci derece kuzen evliliği (teyze çocukları) bulunan, Suriye kökenli sağlıklı anne ve bypass ameliyatı geçirmiş baba ile annenin 7.gebeliğinden doğmuş ve hidronefroza sekonder KBY nedeniyle renal transplant olmuş olan 10⁵/₁₂ yaşında erkek hasta (M.T.A) sendromik obezite, ellerde postaksiyal polidaktili ve mental retardasyon nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Annenin 4.gebeliğinden doğan erkek kardeşinin de postaksiyal polidaktilisinin olduğu ve KBY nedeniyle bu kardeşinin ex olduğu öğrenildi. Diğer kardeşleri sağ sağlıklıydı. Soy ağacında bu iki vakadan başka benzer olgu tarif edilmedi.

Anneden alınan anamneze göre olgunun prenatal USG'sinde böbrekleriyle ilgili sorun varmış. Postnatal anal atrezi nedeniyle opere edilmiş. 4 yaşındayken de kriptorşidizm operasyonu geçirmiş. 2012 yılında ise önce bilateral nefrektomi sonra renal transplant olmuş. 4 yıl önce mesanesi umblikusa ağızlaştırılmış.

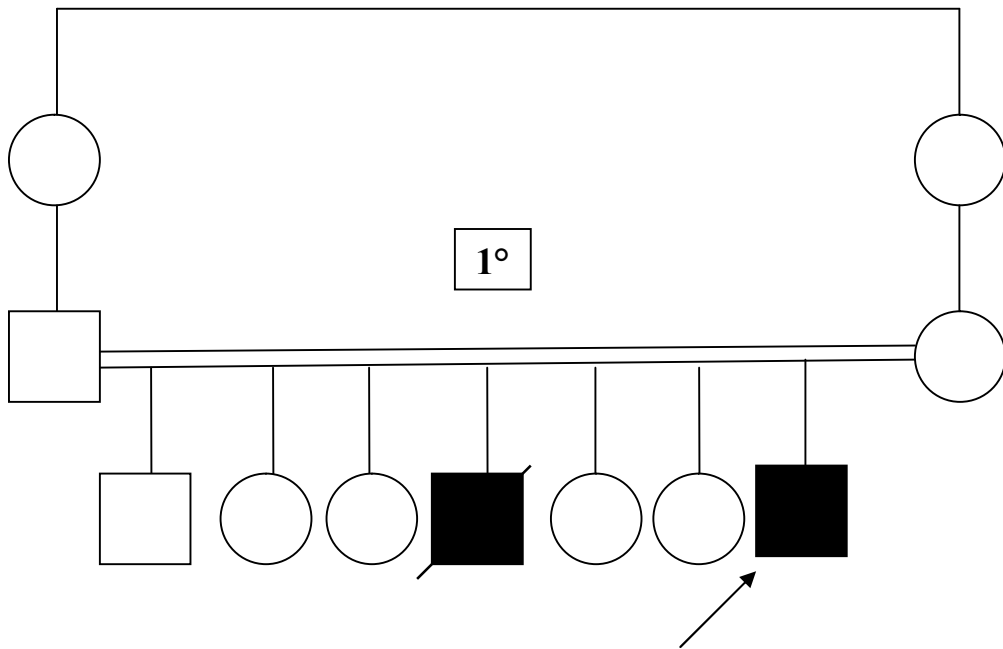
M.T.A (2004, E) isimli olgumuzun fizik muayenesinde kilosu 41 kg (90-97p), boyu 116 cm (-3-4 SDS) ve BMI:30.5 kg/m²'ydi. Dil problemi olduğu için hasta ajiteydi ve bu yüzden mentali değerlendirilemedi. Annesinden alınan bilgiye göre ise hastanın okuma yazması yoktu. Yarık dudağı olan olgunun sağ elinde polisindaktili, sol elinde polidaktili olduğu görüldü. Her iki karın inguinal bölge üst kısmında

nefrektomi operasyonuna ait skar, anal bölgede operasyon skarı, karın üst kısmında yaklaşık 20 cm'lik skar, sırtta operasyon skarı, sağ ve sol subklavian üst kısımlarında ise kateter girişine ait skarlar mevcuttu. Solunum sistem muayenesi doğal olan hastanın kardiyovasküler sistem muayenesinde tüm odaklarda 3/6 sistolik üfürüm duyuldu. Genitoüriner sistem muayenesinde mikropenisi vardı ve her iki testis skrotumda palpe edildi. Antihipertansif tedavi alan hastanın tansiyonu kontrol altındaydı (TA:109/66 mmHg).

Transplante olgunun Renal USG'sinde sol böbrek normal anatomik lokalizasyonda izlenmedi, sağ iliak fossada transplante böbrek izlendi, transplante böbreğin boyutu, ekojenitesi, arterial ve venöz kan akımı doğaldı ve transplante böbrekte pelvikaliektazi ve taş ile uyumlu görünüm yoktu. EKO'sunda hipertrofik kardiyomiyopati, subaortik aort darlığı, orta derecede MY, orta derecede AY, perimembranöz VSD ve pulmoner HT saptandı.

Retinitis pigmentosa ve öncü göz bulgularına yönelik yapılan fundoskopik göz muayenesi normaldi. Obez olgunun LDL (149 mg/dl), total kolesterol (247 mg/dl) ve trigliserit (250 mg/dl) değerleri yüksekti. Açlık kan şekeri (85 mg/dl) ve HbA1c (%4.8)'si ise normal sınırlardaydı. Uyku problemleri olan hastanın yapılan uyku çalışmasında ise obstruktif uyku apnesi saptandı.

" A " Ailesinin Soyağacı



4.7. Olgu sunumu Aile: K

Aralarında birinci derece kuzen evliliği (hala-dayı çocukları) bulunan, sağlıklı anne ve baba ile annenin 1.gebeliğinden doğan 12 yaşındaki kız çocuğu (Z.K) ilk olarak 6 aylıkken obezite, postaksiyal polidaktili ve hidrometrokolpos nedeniyle polikliniğimizde değerlendirilmişti. Daha sonra annenin 2.gebeliğinden doğan 5 yaşındaki erkek çocuğu (K.E) ise ilk olarak 2 yaşındayken polidaktili ve ablada BBS öyküsü olması üzerine tarafımıza danışıldı. Başka kardeşleri yoktu. Soy ağacında bu iki vakadan başka benzer olgu tarif edilmedi.

Z.K (2002,K) isimli olgumuzun prenatal usg sinde fetal abdominal kist tespit edilmiş olup olgu postnatal 1.gün hidrometrokolpos ve duplikasyon kisti nedeniyle opere edilmişti. 6 aylıkken yapılan ilk fizik muayenesinde kilosu 90-97p, boyu 3-10p idi. Hastanın sağ elinde 6.parmak, sol elinde çift 5.parmak, ayakta bilateral postaksiyal heksadaktilisi vardı. Batın ön duvarında operasyon skarı mevcuttu. Genitoüriner sistem muayenesinde tek orifisi vardı (vajinal atrezi, 2008 opere). Diğer sistem muayeneleri ise doğaldı. Hastada mevcut bulgularıyla ayırıcı tanıda BBS ve MKS düşünüldü ve takibe alındı. 2 yaşındayken polidaktili operasyonu oldu. Artan yaşla birlikte olgunun BMI değeri 27 kg/m²'ye kadar yükseldi.

Olgunun yapılan üriner sistem USG'sinde bilateral minimal pelvikaliektazisi vardı. Pelvik USG sinde ise uterus, uterus serviks ve vajinanın 1/3'lük proksimal kısmı normal anatomik konfigürasyonda olup overler net değerlendirilemedi. Takiplerinde ölçülen tansiyon değerleri normaldi (TA:121/78 mmHg) ve EKO'sunda herhangi bir patoloji saptanmadı. Göz muayene takiplerinde 2 yaşındayken RP tanısı kondu.

Açlık kan şekeri (85 mg/dl) normal sınırdıydı. Takiplerinde bakılan HDL (30 mg/dl) değeri düşük trigliserit (270 mg/dl) düzeyi ise yüksek bulundu ve hipertrigliseridemiye yönelik tedavisi başlandı.

Nörogelişimsel basamakları yaşlıtlarına göre geri olan olgunun öğrenme güçlüğü olup özel eğitim almaktadır.

Ayırıcı tanısında MKS de düşünülen olgunun sonrasında BBS klinik bulguları olan bir erkek kardeşi oldu ve bu olguda MKS tanısından uzaklaşıldı.

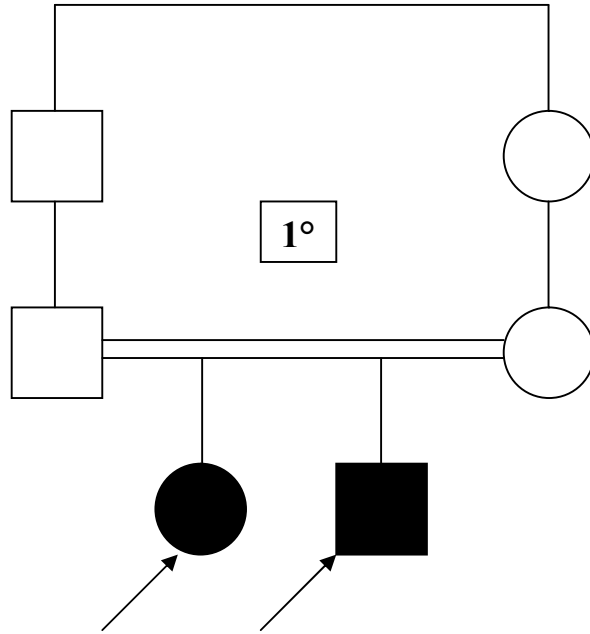
N.B.K (2010, E) isimli olgumuzun ilk fizik muayenesinde kilosu 13.5kg (75-90p) boyu 79 cm (3-10p) idi. Kafasının sağ pariyatel kısmında trianguler alopesisi vardı.

Diş kökleri küçüktü. Strabismusu mevcuttu. Bilateral el ve ayaklarında postaksiyal polidaktili gözlemlendi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde 3/6 sistolik üfürüm duyuldu. Buna yönelik yapılan EKO'su normaldi. TA:100/80 mmHg idi. Genitoüriner sistem muayenesinde mikropenisisi vardı ve skrotumu hipoplazikti.

Olgunun yapılan üriner sistem USG'sinde herhangi bir patoloji yoktu. Bakılan açlık kan şekeri (89 mg/dl) ve HbA1c (% 5.3) değerleri normal sınırlardaydı. Takiplerinde anlamlı kilo alımı devam eden ve BMI değeri 23 kg/m²(>95p)'ye ulaşan olgunun HDL (28 mg/dl) değeri düşük trigliserit (189 mg/dl) düzeyi yüksek saptandı ve buna yönelik tedavisi başlandı.

Göz muayenesinde miyopi saptanan olgunun 4⁶/₁₂ yaşındayken gece görmede azalma şikayeti gelişti şimdi ise gece körlüğü mevcut.

" K " Ailesinin Soyağacı





Resim 4.1.: K.E (BBS9) adlı olgumuzun yüz görünümü: Dar alın, derin yerleşimli gözler, uzun filtrum, hafif retrognati



Resim 4.2.: Süt çocukluğu döneminde tanı alan BBS olgumuz, obezite ve hipoadizm dikkati çekmekte



Resim 4.3.: Bilateral inmemiş testis operasyonu geçirmiş bir olgumuzda belirgin mikropenis ve hipoplazik skrotum görünümü



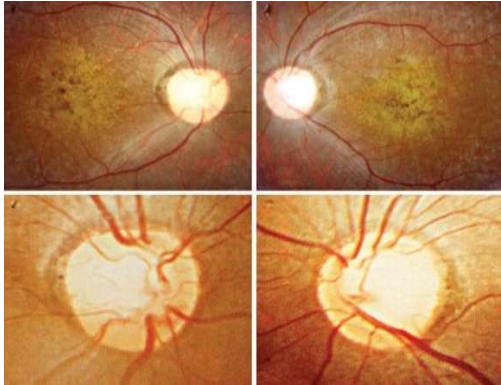
Resim 4.4.: BBS'li bir olgumuzda sol elde polisindaktili (çift 5. parmak) görünümü



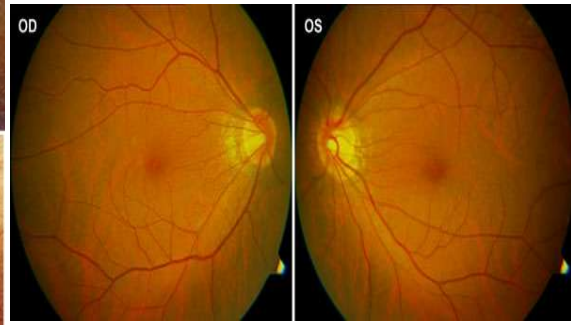
Resim 4.5.: Başka bir olgumuzda sol ayakta polisindaktili görünümü



Resim 4.6.: Süt çocukluğu döneminde tarafımıza başvuran bir olgumuzda bilateral el ve ayaklarda polidaktili görünümü, sol elde polisindaktili dikkati çekmekte



Resim 4.7.: Fundoskopik muayenede retinitis pigmentosa görünümü (http://www.nature.com/eye/journal/v20/n1/fig_tab/6701786f2.html)



Resim 4.8.: Fundoskopik muayenede tigroid retina görünümü (<http://www.molvis.org/molvis/v13/a36/>)

Hasta	Cinsiyet	D.T	Başvuru Yaşı	Primer Özellikler						MR/ Öğrenme gücü	P	Sekonder Özellikler		
				Göz tutulumu	Obezite	Postaksiyal Polidaktili	Hipogonadizm/genital anomali	Renal tutulum-TA				S	AE	
R.B	Erkek	02/04/81	14 ⁹ / ₁₂	RP, Bilateral temporal optik atrofi	+	-	+,hipospadias	- TA:110/70 mmHg	+	4	-	-	1.°	
S.D	Kız	-	12 ⁶ / ₁₂	RP	+	-	-	TA:110/70mmHg Renal rotasyon anomali	+	4	Miyopi	1	-	
S.D	Erkek	21/03/90	6	-	-	Bilateral el ve ayak	+	+	+	4	HT	1	1,5.°	
B.K	Kız	10/10/89	6 ³ / ₁₂	Gece körlüğü	+	Bilateral ayak	-	- TA:90/60 mmHg	+	4	-	-	1.°	
O.M	Erkek	-	7 ⁵ / ₁₂	-	+	-	+	-	+	3	Hipermetrop Nistagmus	2	2.°	
Y.Y	Erkek	-	13 ⁷ / ₁₂	RP Bilateral optik atrofi	+	-	+	-	+	4	-	-	1.°	
B.S.K	Erkek	24/02/98	2 ³ / ₁₂	RP (2009)	+	Bilateral el ve ayak	+	+, TA:140/67mmHg KBY (periton diyalizi) Polikistik Böbrek Grade 3 renal parankimal hastalık	+	6	HT, Hiperlipidemi Sol ventrikül hipertrofisi Brakidaktili Miyopi, astigmatizma Konuşma gecikmesi, Dental kalabalıklaşma	8	1.°	
A.Y BBS1	Erkek	30/11/90	10 ¹ / ₁₂	RP	+	Bilateral ayak (opere)	+	+, KBY Bilateral grade 1PKE	+	6	HT NDİ	2	1,5.°	
Z.Y	Erkek	22/12/89	11	RP	+	Bilateral el ve ayak (opere)	+	-,TA:105/60 mmHg	+	5	Strabismus (sol göz) Nistagmus Dental kalabalıklaşma	3	1.°	

Hasta	Cinsiyet	D.T	Başvuru Yaşı	Primer Özellikler						Sekonder Özellikler			
				Göz tutulumu	Obezite	Postaksiyal Polidaktili	Hipogonadizm/genital anomali	Renal tutulum-TA	MR/ Öğrenme güçlüğü	P	S	AE	
B.K	Erkek	31/08/87	13 ⁵ / ₁₂	RP	+ 39kg/m ² (2015)	Bilateral ayak	+ Kriptorşidizm operasyonu	+ , KBY	+	6	HT Tip 2 DM	2	-
İ.K	Erkek	16/03/95	6	RP	+ 38.5kg/m ² (2015)	Bilateral ayak+sol el	+ hipospadias	-	+	5	HT Tip 2 DM Sol elde polisindaktili	3	-
Ü.Ç	Erkek	15/07/94	6 ⁹ / ₁₂	RP	+ BMI:37.7 kg/m ² (2015)	-	+ Opere kriptorşidizm	+ , At nalı böbrek	+	5	Brakidaktili Klinodaktili Miyopi Nistagmus	4	1,5.°
F.T BBS5	Erkek	24/07/97	5 ⁴ / ₁₂	-	+	-	+ Kriptorşidizm	-	+	3	HT, Tip 2 DM Hiperlipidemi Legg-Calvé-Perthes (bilateral) Brakidaktili Miyopi Karaciğer sirozu	7	1.°
E.A	Erkek	15/03/95	8	RP(2006)	+	Bilateral ayak (opere)	+ Kriptorşidizm	+ , KBY Böbrek kistleri Bilateral renal parankimal hastalık	+ IQ:86	6	HT Brakidaktili Konuşma gecikmesi ve ekolali	4	1.°
Z.K	Kız	08/10/02	6 ay	RP(2004)	+ BMI:27 kg/m ² (2015)	Sol el Bilateral ayak	+ Hidrometrokolpos (prenatal) Vajinal atrezi	+ , Bilateral PKE	+	6	Hiperlipidemi Sol elde polisindaktili Miyopi Nistagmus	4	1.°
N.B.K	Erkek	25/02/10	2	Gece körlüğü (2014)	+	Bilateral el ve ayak	+	-	+	5	Hiperlipidemi Konuşma gecikmesi Miyopi Küçük dişler	4	1.°
R.K BBS2	Erkek	04/10/94	10 ⁷ / ₁₂	RP	+	Bilateral ayak (opere)	+	+ ,Bilateral renal ondülasyon ve PKE	+ IQ:48	6	Strabismus nistagmus	2	Aynı köy
C.T BBS1	Erkek	13/12/00	4	RP (2010)	+ BMI:28 kg/m ² (2015)	Bilateral el ve ayak (opere)	+	+ , KBY Bilateral renal lobülasyon	+ IQ:63	6	Hiperlipidemi Konuşma gecikmesi Nistagmus	3	1.°

Hasta	Cinsiyet	D.T	Başvuru Yaşı	Primer Özellikler						Sekonder Özellikler				
				Göz tutulumu	Obezite	Postaksial Polidaktili	Hipogonadizm/genital anomali	Renal tutulum-TA	MR/Öğrenme gücü	P	S	AE		
K.E BBS9	Erkek	27/09/92	13	RP (2003)	+ BMI: 34.5 kg/m ² (2005)	Bilateral ayak (opere)	+	+, TA:140/80mmHg KBY Bilateral renal ondüasyonve lobüasyon	+	6	Tip 2 DM HT Hiperlipidemi Sol ventrikül hipertrofisi Miyopi Astigmatizma	6	1.°	
K.E	Kız	19/07/03	2 ³ / ₁₂	Gece körlüğü	+ BMI:30 kg/m ² (2006)	Bilateral ayak (opere)	-	+, TA:90/60 mmHg Bilateral renal PKE, sol renal kist	+	5	Tip 2 DM Hiperlipidemi Astigmatizma	3	1.°	
N.K	Kız	01/01/02	7	-	+	Sağ ayak	-	+, Üriner inkontinans	+	4	Astigmatizma	1	1.°	
İ.D	Kız	17/06/00	8	Gece körlüğü(6 yaş sonrası)	+	Sol ayak (opere)	-	+, Tek böbrekte hipoplazi	+	5	Tip 2 DM ADHD Miyopi	3	1,5.°	
G.K	Kız	15/01/94	15	Gece körlüğü(8 yaş sonrası)	+	Bilateral el ve sol ayak	-	-	+	4	Klinodaktili (bilateral el 4.-5. Parmak) Nistagmus	2	Aynı köy	
H.K	Erkek	10/10/97	11	Gece körlüğü(7 yaş sonrası)	+	Sol el	+	-	+	5	Brakidaktili Bilateral (sağda daha belirgin) 1.ve 2.parmaklar arasında sandal açıklığı	2	Aynı köy	
R.K	Erkek	01/03/01	7 ¹ / ₂	RP	+	Bilateral el ve sol ayak	+	Bifid skrotum	+	5	Sol ayak polisindaktili Nistagmus	2	Aynı köy	
B.İ	Kız	21/01/08	5 ¹ / ₁₂	Tigroid retina	-	Bilateral el ve ayak (opere)	Rektovajinal Malformasyon Opere anal atrezi	+, TA:103/61 mmHg Sol böbrekte PKE ve kontur lobüasyon	+	IQ:83	5	PFO ADHD Konuşma gecikmesi Miyopi astigmatizma	5	Aynı köy
Buse İ	Kız	20/02/04	9	Tigroid retina	-	Bilateral el ve ayak (opere)	Rektovajinal Fistül Opere anal atrezi	+, TA:106/73mmHg Bilateral grade 1 PKE	+	IQ:67	5	PSSVK Konuşma gecikmesi Miyopi astigmatizma	4	Aynı köy

Hasta	Cinsiyet	D.T	Başvuru Yaşı	Primer Özellikler						Sekonder Özellikler			
				Göz tutulumu	Obezite	Postaksiyal Polidaktili	Hipogonadizm/genital anomali	Renal tutulum-TA	MR/ Öğrenme gücü	P	S	AE	
U.U	Erkek	01/11/07	5 ¹⁰ / ₁₂	-	+ BMI:38 kg/m ² (2013)	Sol el Bilateral ayak (opere)	+ Kriptorşidizm operasyonu	-	+	4	ADHD Konuşma(-) Opere Hirschprung	3	-
M.T.A	Erkek	01/01/04	10 ⁵ / ₁₂	-	+ BMI: 30.5 kg/m ² (2014)	Bilateral el	+ Veziko-kolik fistül Opere anal atrezi Kriptorşidizm operasyonu	+, KBY+renal transplant (2012) Sağ iliak fossada transplante böbrek Sol böbrek izlenmedi	+	5	HT (transplant öncesi) Hiperlipidemi Sağ elde polisindaktili VSD+MY+AY+sub aortik aort darlığı Yarı dudak	4	1.°
A.M.E	Erkek	01/09/03	11 ¹ / ₁₂	Gece körlüğü ERG/VEP anormal	+ BMI:35 kg/m ² (2014)	-	+	-, TA:111/64mmHg Antihipertansif tedavi+	+	4	HT Tip 1 DM Brakidaktili Ataksi Nistagmus Yüksek damak	6	1.°
M.C.A	Erkek	08/05/02	12 ⁷ / ₁₂	Gece körlüğü	+ BMI:32 kg/m ² (2014)	Sol el Sağ ayak	+	+, Renal lobülyasyon	+ IQ:56	6	Sol elde polisindaktili Konuşma gecikmesi ve bozukluğu Sol gözde ekzotropya Yüksek damak	5	1.°

Tablo 4.18.: Tüm olgulara ait veriler (RP: Retinitis pigmentosa NDİ: Nefrojenik diabetes insipidus, DM: Diabetes mellitus, ADHD: Attention deficit ve hiperactivity disorder (Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu), PFO: Patent foramen ovale MY: Mitral yetmezlik, AY: Aort yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt, PSSVK: Sol persistan superior vena kava,,PKE:pelvikaliektazi, BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi))

5. TARTIŞMA

Bardet Biedl sendromu trunkal obezite, postaksiyal polidaktili, renal anomaliler, erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm, kızlarda kompleks genitoüriner sistem malformasyonları kognitif fonksiyonlarda bozulma ve koni rod distrofisi ile karakterizedir.

BBS'li hastaların doğum ağırlıkları genellikle normaldir. Ama anlamlı kilo alımı 1 yaş itibariyle başlar ve çoğu birey için hayat boyu sorun olarak devam eder. Renal hastalık ise morbidite ve mortalitenin majör sebebidir. Hastaların çoğunda anlamlı öğrenme güçlüğü olup küçük bir kısmında IQ testinde ağır derecede bozukluk vardır. Gece körlüğü genellikle 7-8 yaşlarında belirmeye başlar ve ortalama görülme yaşı 15.5'tur. BBS'li çocuklarda görme prognozu kötüdür ve körlükle sonuçlanır.

Hastaların eğitim ile ilgili bireysel ihtiyaçlarını değerlendirmek önerilmektedir çünkü birçok yetişkin bağımsız yaşam becerilerini elde etme yeteneğine sahiptir. Birçok sistem tutulumu olan bu hastalığın bir bütün olarak değerlendirilmesi ve klinik takibine yönelik farkındalık oluşturulması önem taşımaktadır.

Bu yüzden biz de kliniğimizde takip ettiğimiz BBS'li hastaların aile hikayelerini, klinik özelliklerini ve gerekli test sonuçlarını toplayarak bir klinik veri bankası oluşturduk ve etkilenmiş bireylere ve hasta yakınlarına uygun genetik danışmayı verebilmeyi amaçladık.

BBS'nin sıklığı toplumlar arası farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 160.000'de 1 iken, akrabağa evliliğinin daha sık olduğu bazı Arap toplumlarında 13.500'de 1 görülmektedir. Türkiye'deki sıklığı ise henüz bilinmemektedir. BBS, tipik olarak otozomal resesif kalıtılır. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalıklarda akraba evliliği, hastalığa ilişkin mutasyonu taşıyan iki alelin bir araya gelme olasılığını artırmaktadır. Bu durumda, çocukta hastalık görülme ihtimali yükselmektedir. İlgili mutasyonu heterozigot durumda bulunduran (taşıyıcı) ebeveynlerin her çocuğu için hastalık riski %25'tir (1/4). Risk faktörlerine dair farkındalığın yetersiz oluşu; düşük yapma, ölü doğum ve doğan çocuğun hasta olması durumlarının niceliğini artırmaktadır. Akraba evliliğinin sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte, ortalama %20-25 civarında olduğu ülkemizde otozomal resesif geçişli bu hastalığın insidansının yüksek olması beklenmektedir. Yapılan evliliklerin ise %70'i birinci yeğen evliliğidir

(Tunçbilek ve Özgüç, 2007). Otozomal resesif geçiş gösteren; akdeniz anemisi, ailevi akdeniz ateşi (FMF), kistik fibrozis, fenilketonüri gibi hastalıkların ülkemizde sık görülmesi akraba evliliklerinin yaygın oluşu ile ilişkilidir. Ek olarak, diğer otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığının (prevalans) da ülkemizde daha yüksek olduğu öngörülmektedir. İşte bu yüzden günlük poliklinik pratiğimizde batı ülkelerine kıyasla daha çok BBS'li hasta görmekteyiz. Biz de bu rakamları destekler şekilde çalışma grubumuzda, ebeveynlerinin çoğunda (%76) akrabalık tespit ettik ve bunun da büyük kısmı (%73.7) birinci derece kuzen evliliği (amca çocukları, teyze çocukları, hala-dayı çocukları) idi.

Bardet Biedl sendromu tanısı klinik bulgularla konular. Beales ve arkadaşları (1999/2001) 4 primer özelliğin varlığının ya da 3 primer artı 2 sekonder özelliğin varlığının tanı koydurucu olduğunu düşünmektedir. Çalışmamıza katılan olgularımız Beales ve arkadaşlarının (1999/2001) tanımladığı mevcut tanı kriterlerine uygun olup 29 olguda 4 ve üzerinde primer özellik varken, sadece 2 olguda 3 primer özelliğe ek olarak 2 veya daha fazla sekonder özellik mevcuttur. Ayrıca 4 ve üzerinde primer özelliği olan olgularda da birden fazla sekonder özellik saptanmıştır.

Bugüne kadar belirlenmiş BBS'den sorumlu olan 18 gen mevcuttur; BBS1, BBS2, BBS3 (ARL6), BBS4, BBS5, BBS6 (MKKS), BBS7, BBS8 (TTC8), BBS9, BBS10, BBS11 (TRIM32), BBS12, BBS13 (MKS1), BBS14 (NPHP6), BBS15 (WDPCP), BBS16 (SDCCAG8), BBS17 (LZTFL1), BBS18 (BBIP1). BBS'li hastaların yaklaşık olarak %20'sinde BBS ilişkili bilinen 18 gende tanımlanmış olan mutasyonlar yoktur. Bu yüzden BBS ile ilişkili daha çok genin henüz tanımlanmadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise olguların 5 (%16.1) tanesinin moleküler genetik tanısı konulabilmiş olup klinik tanısı olan moleküler tanısı olmayan olgularımızın varlığı BBS ile ilişkili daha çok genin henüz tanımlanmamış olduğunu destekler düzeydedir.

BBS olan bireylerin doğum ağırlığı genellikle normal olmasına rağmen anlamlı kilo alımı ilk yıl içinde başlar ve çoğu hastada yaşam boyu sorun olarak devam eder. Adipoz doku dağılımı çocuklukta yaygındır ama yetişkinlikte gövde ve proksimal ekstremitelerde belirgin hale gelir. Literatürde etkilenmiş bireylerin %72-%92'sinde obezite bildirilmiştir (Forsythe ve Beales 2013). Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ-BMI) erkeklerde 36.6 kg/m² iken kızlarda 31.5 kg/m² olarak saptanmıştır. (Moore ve

ark., 2005). Biz de çalışmamızda olgularımızı doğum tartısı açısından değerlendirdiğimizde verilerine ulaşabildiğimiz 12 obez olgunun biri hariç hepsinin doğum tartılarının normal sınırlarda olduğunu gördük. Olguların 28 (%90.3) tanesi obezdi. Vücut kitle indeksi hesaplanabilen 13'ü erkek 2'si kız olan toplam 15 olgunun ise başvuru zamanındaki ya da kontrol muayenelerindeki BMI değerleri 23.1-39 kg/m² aralığında değişmekteydi. Mevcut olguların BMI değerlerini yaşlarına göre değerlendirdiğimizde 12 olgunun BMI değeri %95. persentilin üzerindeydi ve diğer 3 olgumuz ise erişkinlere ait Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre obez sınıfta yer almaktaydı. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu gözükmektedir.

Hipertansiyon ve hiperlipidemi, BBS'de sık görülmekte olup hastaların %30-%60'ından fazlasında gelişmektedir (Imhoff ve ark., 2011). Çalışmamızda mevcut verilerle uyumlu olarak başvuru zamanında ya da takipleri sırasında olgularımızın 10'unda (%32.2) hipertansiyon ve 8'inde (%25.8) de hiperlipidemi saptadık.

Diabetes mellitus ergenlik çağında ya da yetişkinlikte ortaya çıkmaya eğilimlidir. Akut hiperglisemide insülin kullanılsa da genellikle insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus/tip 2 diabetes mellitus görülmektedir (Beales ve ark., 1999). Diabetes mellitus obezite derecesiyle ilgili olabilir ve yapılan bir çalışmada BBS'li hastalarda DM sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (Imhoff ve ark., 2011). Daha genç hastalarda ise NIDDM gelişmeden bozulmuş glukoz toleransı tanımlanmıştır (Green ve ark., 1989). Biz de diabetes mellitus olan 7 (%22.5) olgumuzun 6'sında (%85.7) obeziteye sekonder insülin direncine bağlı tip 2 DM, 1 olgumuzda (%14.3) ise tip 1 DM saptadık.

Bardet Biedl sendromunda postaksiyal polidaktili sık görülmektedir. Görülme oranları %68'den %81'e kadar değişmektedir. Polidaktili her dört ekstremitede (vakaların %21'inde) görülebildiği gibi sadece ellerde ya da sadece ayaklarda da görülebilmektedir. Tipik olarak fazla parmak elin ulnar tarafında, ayağın ise fibular tarafında (postaxial) yerleşmektedir. Çalışmamızda da mevcut verileri destekler düzeyde Olguların 24'ünde (%77.4) postaksiyal polidaktili saptanmış olup bunların %29.1'inin dört ekstremitte yerleşimli olduğu görülmüştür.

Kısmi sindaktili (genellikle 2. ve 3. ayak parmakları arasında), beşinci parmakta klinodaktili (içe doğru kavisli küçük parmak) ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında belirgin bir "sandal açıklığı" gibi el ve ayak parmaklarında brakidaktili de

yaygın olarak görülmektedir (Beales ve ark., 1999). Her iki elde ve ayakta görülen brakidaktili, parsiyel sindaktili (genellikle 2.ve 3.parmaklar arasında görülür) kadar sıktır (Beales ve ark., 1999). Çalışmamızda da olguların 6'sında (%19.3) brakidaktili ve 5'inde (%16.1) sindaktili olduğu görülmüş olup brakidaktili ve sindaktili görülme sıklıkları birbirine yakındır.

27 BBS'li bireyden oluşan bir çalışmada, hastaların 17'sinde polidaktili, 4'ünde skolyoz, 2'sinde tibia valga, 2'sinde tibia vara ve birinde Legg-Calvé-Perthes hastalığı olduğu görülmüştür (Ramirez ve ark., 2004). Biz de BBS5 tanılı 1 olgumuzda bilateral Legg-Calvé-Perthes hastalığı saptadık (%3.2).

Hem yapısal ve hem de fonksiyonel böbrek hastalığı BBS ile ilişkilendirilmiştir (Beales ve ark., 1999; Parfrey ve ark., 2002). Beales ve arkadaşları 57 hastanın 26'sında (%46) kaliksiyel clubbing veya kaliks kistleri, parankimal kist, fetal lobülasyon ve yaygın kortikal skar, tek taraflı agenezi ve renal displaziyi içeren yapısal renal anomalilerin olduğunu göstermiştir. Renal malformasyonlar ve son dönem böbrek yetmezliğine giden renal fonksiyonlarda bozulma morbiditenin ana sebebi olabilir ve etkilenmiş bireylerin %53-82'sinde görülmektedir (Imhoff ve ark., 2011; Forsythe ve Beales, 2013). O'Dea ve arkadaşlarının (1996) yaptığı bir çalışmada ise hastaların tamamında (%100) yapısal renal anomali saptanmış ve bu hastaların %25'inde 48 yaşına gelindiğinde GFR değerlerinin bozulduğu görülmüştür. 46 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise KBY (evre3) sıklığının ortalama 58 yaşına gelindiğinde %47 değerine ulaştığı gösterilmiştir (Webb ve ark., 2008). Biz de çalışmamızda renal ultrason sonuçlarına ulaşabildiğimiz olgulardan 15'inde (%48.3) pelvikaliektazi, renal rotasyon anomalisi, çoğul kist, tek kist, kontur lobülasyonu, renal ondülasyon, at nalı böbrek gibi çeşitli renal malformasyonlar saptadık ve bazı olgularımızda ise aynı anda birden fazla renal malformasyon olduğunu gördük. KBY tanısı olan ise 7 (%22.5) olgumuz mevcuttu. KBY sıklığımız düşük gibi görünse de çalışma grubumuzun çocukluk çağı yaş grubu hastalarından oluştuğunu düşünürsek ve çoğunlukla erişkin BBS hastalarında yapılan çalışmalarını da baz alırsak artan yaşla birlikte bu sıklığın artabileceğini düşünmekteyiz.

22 BBS'li hastada yapılan ekokardiyografi çalışmasında hastaların %50'sinde kardiyak anomali saptanmıştır (Elbedour ve ark., 1994). Beales ve arkadaşlarının (1999)

yaptığı çalışmada ise hastaların yaklaşık %7'sinde konjenital kalp hastalığı tanımlanmış olup aort stenozu, patent duktus arteriosus ve nedeni bilinmeyen kardiyomiopati eşit oranda dağılmıştır. Valvüler stenoz ve atriyal/ventriküler defekt en sık görülen kardiyak anomali olarak bildirilmiştir (Beales ve ark., 1999; Slavotinek ve Biesecker, 2000). Biz ise ekokardiyografi yapılmış olan 31 olgunun 6'sında (% 19.3) PFO, PSSVK, VSD, pulmoner HT, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyak patolojiler saptadık.

Hipogonadotropik kökenli hipogonadizm BBS'li erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Çoğu erkeğin doğumda mikropenisi vardır ve testis volümleri düşüktür. Erkek hastaların %9'unda kriptorşidizm olduğu görülmüştür (Beales ve ark., 1999). Çalışmamızda da hipogonadizmi olan 22 erkek olgumuzun tamamının (%100) genitoüriner sistem muayenesinde mikropenisi vardı. Bu olguların 7'sinde (%31.8) kriptorşidizm saptanmış olup bunların 4'ü (%57.1) tek taraflı 3'ü (%42.8) ise çift taraflıydı. Ayrıca hipogonadik 2 erkek (%9) olgumuza hipospadiasın da eşlik ettiği görüldü.

Hipogonadizm kadınlarda ergenliğe kadar belirgin olmayabilir, sekonder cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkması ve menarşın başlamasında gecikme olduğunda ancak belirgin hale gelmektedir. Etkilenmiş kadın hastalarda hipoplastik fallop tüpleri, uterus ve overler; parsiyel ve komplet vajinal atrezi; septat vajina; dubleks uterus; hematokolpos; kalıcı ürogenital sinüs; vezikovajinal fistül; vajinal orifisin olmaması ve üretral orifis yokluğu gibi genitoüriner sistem malformasyonları görülebilmektedir (Mehrotra ve ark., 1997; Uguralp ve ark., 2003). Biz ise çalışmamızda dokuz kız olgumuzun 1'sinde (%11.2) hidrometrokolpos saptadık ve 2'sinde (%22.3) anal atreziye eşlik eden rektovajinal fistül olduğunu gördük. Bardet Biedl sendromunda mesane detrusor instabilitesi gibi alt üriner sistem malformasyonları da karşımıza çıkabilir ama üst üriner sistem malformasyonlarına göre daha az sıklıktadır (Beales ve ark., 1999). Biz de sadece 1 (%3.2) kız olgumuzda üriner inkontinans tespit ettik.

MKKS ve BBS genitoüriner sistem malformasyonları açısından benzer özellikler göstermektedir. BBS'nin diğer belirtilerinin henüz ortaya çıkmadığı erken çocukluk ve süt çocukluğu döneminde çoğu BBS vakası yanlışlıkla McKusick-Kaufman sendromu tanısı almıştır (David ve ark., 1999). Çalışmamızda hidrometrokolposu olan bir kız olgumuzun ilk başvurusunda ayırıcı tanıda MKKS'yi akla gelmiş ancak olgumuzun

sonradan BBS'li bir erkek kardeşi olunca MKKS tanısından uzaklaşıp BBS tanısı kesinleştirilmişti.

Zihinsel engellilik BBS'nin önemli bir özelliği olarak tarif edilmiş olmasına rağmen, bilişsel işlev değerlendirilirken genellikle görme bozukluğunun etkileri dikkate alınmamıştır. BBS'li çoğu çocuk kaba motor, ince motor ve psikososyal becerileri içeren majör gelişim basamaklarına ulaşmada gecikmektedir (Beales ve ark., 1999). Çeşitli çalışmalarda bireylerin çoğunda öğrenme güçlükleri saptanmış olup sadece bir kısmında IQ testinde ağır derecede bozukluk olduğu sonucuna varılmıştır (Beales ve ark.,1999; Barnett ve ark.,2002; Moore ve ark.,2005). Birçok hastada obsesif-kompulsif özellikler, dikkat eksikliği ve geç algılama olduğu da görülmüştür (Bennouna-Greene ve ark.,2011). Bizim çalışmamızda olgularımızın tamamında (%100) öğrenme güçlüğü görülmekte olup 11 (%35.5) olgunun IQ testine ulaşılabilmiştir. Mevcut 11 olgunun IQ test sonuçları 48 ile 86 aralığında değişmektedir. Bu sonuçlar orta derecede zeka geriliği, hafif derecede zeka geriliği ve sınırdaki zeka geriliği ile uyumludur. IQ testine ulaşılabilen olgularımıza bakıldığında aralarında ağır zeka geriliği olan olgu yoktur. Ayrıca olgularımızın 3'ünde (%9.6) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tespit edilmiştir. Mevcut bulgular literatürle uyumlu gözükmektedir.

BBS hastalarında anlaşılır konuşmanın kazanılması ve doğru cümle kurma sıklıkla 4 yaşına kadar gecikmektedir ama çocuklar erken tedaviye yanıt eğilimindedir. Biz de aile anamnezine göre nörogelişimsel gelişim basamakları yaşlarına göre geri olan 8 (%25.8) olgumuzda konuşma gecikmesi saptadık ve bir olgumuzun ise konuşmasının 5 yaşına kadar geciktiğini gördük. 8 olgumuzdan 2'sinde (%25) konuşma başladıktan sonra konuşma bozukluğu da geliştiğini tespit ettik.

Bardet Biedl sendromunda her dört ekstremitayı etkileyen hafif hipertoni görüldüğü gibi ataksi ve koordinasyon bozukluğuyla da karşılaşılmaktadır ($\leq 86\%$) (Beales ve ark., 1999; Moore ve ark., 2005). Moore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2005) hastaların %75'inde bazen fasiyal asimetriyle ilişkili olarak yüz hareketlerinde yetersizlik ve gülümsede zorlanma saptanmıştır. Herhangi bir kas güçsüzlüğü olmadığı gibi, bu fonksiyonel defektlerin koordinasyon bozukluğu sonucu olduğu sonucuna varılmıştır. Etkilenmiş bireylerin çoğu değişik derecelerde sakarlık tarifler ve çoğunun geniş tabanlı yürüyüşleri vardır. Tandem yürüyüşü (düz bir çizgide parmak topuk

yürüyüşü) genellikle imkansızdır. Ellerin tekrarlayan supinasyon ve pronasyon hareketleri yavaştır (disdiadokinezi) (Beales ve ark., 1999). Serebellar tutulumla ilgili tek tük bildirimler olsa da serebellar fonksiyonlarda bozulmayla ilgili herhangi bir bildirim yoktur. BBS’de lateral ve 3.ventrikülde ventrikülomegali, kortikal incelme, korpus striatumun boyutunda azalma (Rooryck ve ark., 2007) ve hippokampal volümde azalma ve hippokampal disgenezi gibi yapısal serebral anomaliler de görülebilmektedir (Baker ve ark., 2011; Bennouna-Greene ve ark., 2011). Çalışmamızda ataksik yürüyüşü olan 1 (%3.2) olgu dışında nörolojik tutulumu olan başka bir olgu saptanmamıştır.

BBS’li hastaların yaklaşık %33’ünde yaşamları boyunca anksiyete, duygu-durum bozuklukları, depresyon, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif davranış bozukluğu ve psikosomatik belirtileri içeren bir psikiyatrik hastalık gelişebilmektedir (Beales ve ark., 1999; Moore ve ark., 2005). Bazı çocuk hastalarda otistik bozukluklar da tespit edilmiştir (Barnett ve ark., 2002; Moore ve ark., 2005; Bennouna-Greene ve ark., 2011). Biz olgularımızda şimdiye kadar literatürde bahsedilen psikiyatrik hastalıkları tespit etmesek de bu yönden değerlendirmeye devam edeceğiz.

BBS için karakterize fundus anomalisi erken makula tutulumu ile atipik pigmente retina distrofidir ve koni-rod distrofisi olarak adlandırılır (Héon ve ark., 2005; Azari ve ark., 2006). BBS olan bireylerin %90’dan daha fazlasında görülmekte olup (Forsythe ve Beales, 2013), retinitis pigmentosa genellikle çocukluk çağında başlamaktadır. Görme keskinliği (konların sağladığı santral retinal fonksiyon), karanlık adaptasyonu ve periferik görme alanları (rodların sağladığı periferik retinal fonksiyon) etkilenir. Bebeklik döneminde optik diskler ve retinal damarlar normaldir; disk solukluğu ile ilişkili makülopati geç çocukluk döneminde gelişir. Retinal disfonksiyonun erken belirtileri gece körlüğü sinsice geliştiği için yedi-sekiz yaşına kadar belirgin olmayabilir (Beales ve ark., 1999). Belirgin fenotipik varyasyonlar görülebilmektedir. Tam saha koni ve rod elektoretinogramlar (ERG’ler) retinal tutulumu tespit etmek için tercih edilen çalışmalardır. ERG cevapları genellikle ciddi biçimde azalmıştır ya da bazılarında rod-koni bazılarında koni-rod olarak tanımlanan sönmüş yanıt paternini içermektedir. 14.ay gibi erken dönemde ERG’ler anormal olabilir ama anlamlı koni-rod distrofisi beş yaşın altındaki çocukların çoğunda belirgin değildir ve o yaşta ERG testi ile kooperasyon genellikle kötüdür. Kuvvetle endike olmadıkça ERG en azından dört yaşına kadar ertelenebilmektedir. Denniston ve arkadaşları (2014) ise bir klinik

retinopati sınıflandırma sistemi oluşturmuşlar ve BBS tanılı 62 erişkin hastanın katıldığı bu çalışmada ilerlemiş retinopati evrelerinin artan yaşla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda olgularımızın kliniğimize ilk başvurularında 25'inde (%80.6) retinitis pigmentosa ve onun öncü göz bulguları olan tigroid retina ve gece körlüğü saptanmıştır. Göz muayenesinde retinitis pigmentosa saptanmış 15 olgunun (%60) 13'ü erkek 2'si kız olup RP tanısı alan en küçük olgumuz 2 yaşındaydı. BBS1 tanılı bir erkek olgumuzun 4 yaşında yapılan fundoskopik muayenesi normalken hastada 5 yaşında gece körlüğü başlamış ve 10 yaşındayken fundoskopik muayenesinde retinitis pigmentosası gözlenmiştir. Aynı olgunun VEP/ERG testi de anormal bulunmuştur. Başka bir erkek olgumuzun da 8 yaşında yapılan fundoskopik muayenesi normalken 11 yaşında retinitis pigmentosası saptanmıştır. İki yaş 3 aylıkken tigroid retinası olan diğer bir olgumuz 11 yaşına geldiğinde retinitis pigmentosası gelişmiştir. BBS9 tanılı başka bir olgumuzda da retinitis pigmentosa 11 yaşında tespit edilmiştir. Bu olgularımıza baktığımızda RP'ye gidiş süresi literatürle uyumludur. Çalışmamızda saptadığımız RP görülme sıklığı ise literatürle karşılaştırıldığında düşük olsa da retinitis pigmentosa ve öncü göz bulgularının sıklığı %80.6'dır. Çalışmamızın çocukluk çağındaki ve genç erişkin yaştaki olgulardan oluştuğunu göz önünde bulundurursak ve Denniston ve arkadaşlarının (2014) erişkin hastalarda yaptığı çalışmayı baz alırsak henüz retinitis pigmentosa saptanmamış olgularımızda artan yaşla birlikte bu bulgunun gelişeceğini düşünmekteyiz.

BBS'de görülen diğer oftalmolojik bulgular nistagmus, şaşılık, astigmatizma, yüksek miyopi, katarakt ve glokom olarak belirtilmiştir. Olgularımızı diğer göz bulguları açısından değerlendirdiğimizde retinitis pigmentosası olan bazı olgularımıza diğer göz bulgularının da eşlik ettiği görülürken bazı olgularda ise sadece miyopi, astigmatizma, nistagmus gibi diğer göz bulgularının olduğu görülmüştür. Miyopisi olan 3 (%9.6) olgumuzdan ikisinde retinitis pigmentosa da vardı. Sadece 2 (%6.4) kız olgumuzda astigmatizma saptanmışken bu olgulardan birisinde aynı zamanda gece körlüğü de mevcuttu. Hipermetrop ve nistagmusu olan bir (%3.2) erkek olgumuz vardı. Miyopi ve astigmatizması olan 4 (%12.9) olgumuzun olduğu görüldü. İki (%6.4) erkek olgumuzda nistagmus saptanmıştı. Sadece 2 (%6.4) olgumuzda strabismus ve nistagmus birlikte görülmekteydi. Gözünde dışa şaşılığı olan bir (%3.2) olgumuz vardı.

BBS'li yetişkinlerin yaklaşık yarısında sadece odyometriyle tespit edilebilen subklinik

sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır (Ross ve ark., 2005). Efüzyonlu akut ve kronik otitis media erken çocukluk döneminde sık görülmekte olup genellikle iletim tipi işitme kaybıyla sonuçlanmaktadır (Beales ve ark., 1999). BBS nonmotil bir silyopati olmasına rağmen astım, rinit ve otitis media gibi solunum sistemini etkileyen hastalıklar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada BBS'li hastaların solunum epitel hücrelerinde hasar, bu hücrelerde silya sayısında anlamlı miktarda azalma (silyalı hücrelerin %60'ında) ve goblet hücrelerinde hiperplazi (%50'sinde) saptanmış olup bu bulgular astımlı hastalarla anlamlı derecede benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada BBS'li hastaların %33'ünde otitis mediaya sekonder iletim tipi işitme kaybı geliştiği de gösterilmiştir (Shoemark ve ark., 2015). Çalışmamızda henüz işitme kaybı olan olguya rastlanmamış olsa da olgularımız bu açıdan takip edilmeye devam edilecektir.

BBS'te kraniyofasiyal dismorfik bulgulardan brakisefali, makrosefali, dar alın, erkeklerde frontal kellik, büyük kulaklar, kısa ve dar palpebral fissürler, uzun düz filtrum ,burun kökü basıklığı, kısa burun azalmış burun ucu şişkinliği ile birlikte, burnun ve üst dudağın göreceli olarak yukarı doğru yerleşimi, midfasiyal retrüsyon (bir organ ya da oluşumun, normal yerine oranla arkada yer alışı) ve hafif retrognati (Beales ve ark., 1999; Lorda-Sanchez ve ark., 2001; Moore ve ark., 2005; Tobin ve ark., 2008) görülmektedir. Dismorfik özellikler değişken olup hemen göze çarpmayabilir (Forsythe ve Beales, 2013). Mevcut olgularımızda da çeşitli kombinasyonlarda bu özellikler görülmekte olup olgudan olguya değişkenlik göstermektedir.

Etkilenmiş bireylerde dental kalabalıklaşma, hipodonti, küçük diş kökleri ve yüksek damak gibi orodental bozukluklar da görülmektedir (Beales ve ark., 1999). Olgularımızdan 2'sinde (%6.4) dental kalabalıklaşma görülürken 2'sinde (%6.4) yüksek damak saptanmıştır. Sadece 1 (%3.2) olgumuzda yarı dudak deformitesi vardır. Bir (%3.2) olgumuzda ise küçük diş kökleri gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyumlu gözükmektedir.

BBS hastalarında perilobüler fibrozis, küçük safra yollarıyla birlikte periportal fibrozis, kistik dilatasyonla birlikte safra yolları proliferasyonu, biliyer siroz, portal hipertansiyon, intrahepatik ve extrahepatik safra yollarının konjenital dilatasyonu gibi karaciğer hastalıkları da tanımlanmıştır (Baker ve ark., 2009). Çalışmamızda

hepatosteaozu olan 3 olgudan birisinde hepatosteaotoza sekonder karaciğer sirozu geliştiği görülmüştür.

Hirschsprung hastalığı (HSCR) BBS'li hastaların %45'inde bildirilmiştir (Pontual ve ark., 2007). Ama daha gerçekçi bir tahmin sıklığının %5-10 olduğudur (P.Beales'in yayınlanmamış gözlemleri). Çalışmamızda P.Beales'in yayınlanmamış gözlemleriyle uyumlu olarak sadece 1 (%3.2) olgunun Hirschsprung nedeniyle opere olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak BBS multisistem tutulumlu kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların klinik izleminde özel yaklaşımlar gerekir. İlerleyici görme kaybının hiçbir tedavisi olmasa da göz hastalıkları uzmanı tarafından erken değerlendirme yardımcı aygıtlarla erken tanıtmaya ve göz hareket eğitimine olanak tanımaktadır. Obeziteyi yönetmek için diyet, egzersiz ve davranış terapisi desteklenmelidir. Kilo alımını kontrol altına almak için eğitim ve diyet önlemleri erken yaşta başlatılmalıdır. Belirtildiği gibi kognitif bozukluklar erken dönemde bu açıdan değerlendirilmeli ve hasta özel eğitime yönlendirilmelidir. Konuşmada gecikmenin ya da konuşma bozukluğunun ilk işaretleri görüldüğünde konuşma terapisi önerilmelidir. Etkilenmiş tüm kadın hastaların hepsini büyük olasılıkla infertil saymaktansa hastalara kontraseptif tavsiyelerde bulunulması da önemlidir. Hastalar düzenli oftalmolojik değerlendirme, renal fonksiyonların izlemi, endokrin ve lipit profili, yıllık kan basıncı ölçümüyle takip edilmelidir. Hastaların eğitim ile ilgili bireysel ihtiyaçlarını değerlendirmek önerilmektedir çünkü birçok yetişkin bağımsız yaşam becerilerini elde etme yeteneğine sahiptir. Bu nedenlerden dolayı birçok sistem tutulumu olan bu hastalığın bir bütün olarak değerlendirilmesi önemlidir.

BBS hastalığın genetik heterojenitesi (yaklaşık 18 gen) çok fazladır. Bugün için moleküler olarak araştırılan hastalarında ancak %80'inde nedensel bir gende mutasyon saptanmış olup hala hastaların %20'sinin genetik nedeni bilinmemektedir. Bu yüzden BBS ile ilişkili henüz keşfedilmemiş genlerin olduğu düşünülmekte ve uluslararası çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Eğer ailede hastalığa neden olan mutasyonlar tanımlanmışsa, risk altındaki bütün bireyler taranabilmektedir ve riskli gebeliklerde ilgili gene yönelik prenatal test yapılabilir. Bu yüzden genetik danışma önem taşımaktadır.

Türkiye’de BBS ile ilgili genetik ve klinik araştırmalar yetersizdir ve ÷lkemizin genotip dağılımı bilinmemektedir. Oysaki ÷lkemizde akraba evliliğinin %20 civarında olması ve doğurganlık hızının batı ÷lkelerine nazaran daha fazla olması nedeniyle günlük poliklinik pratiğimizde batı ÷lkelerine kıyasla daha çok BBS’li hasta görmekteyiz.

Bu çalışma ile biz; BBS’li hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla fenotipik dağılımın derecesini göstermeyi ve olası yapılacak bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefledik. Çocukluk yaş grubundan itibaren izlemlı yapılan bu çalışmayla hastaların progresleri dökümente edilerek klinik izlemlde toplanan verilerin yol gösterici nitelikte olduğunu ve literatüre de katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Olguların başvuru yaşları 6 ay- 15 yıl arasında değişmekteydi ve başvuru yaş ortalaması 8.31 yıl olarak saptandı. Olguların 22'si erkek (%71), 9'u kız (%29), erkek/kız oranı 2.45/1 olarak belirlendi.
2. Çalışmamıza 25 aile katılmıştır. Bunlarda 11 kardeş olgu olup toplam olgu sayısı 31 idi. 25 ailenin ebeveynlerinin 19'unun (%76) aralarında akrabalık varken kalan 6 (%24) ailede akrabalık saptanmamıştır. Akriba evliliği yapmış 19 ailenin 14'ünde (%73.7) 1. derece kuzen evliliği, 4'ünde (%21) 1,5. derece kuzen evliliği ve 1'inde (%5.2) 2. derece kuzen evliliği mevcuttu.
3. Olguların hepsi Beales ve arkadaşlarının (1999/2001) tanımladığı modifiye tanı kriterlerine uygun olup 29 (%93.5) olguda 4 ve üzerinde primer özellik varken, sadece 2 (%6.5) olguda 3 primer özelliğe ek olarak 2 ve daha fazla sekonder özellik mevcuttur. Ayrıca 4 ve üzerinde primer özelliği olan olgularda da birden fazla sekonder özellik saptanmıştır.
4. Olguların 28 (%90.3) tanesi obezdir.
5. Obez 7 (%22.5) olgunun 6'sında (%85.7) obeziteye sekonder insülin direncine bağlı tip 2 DM, 1'inde (%14.3) tip 1 DM tanısı saptadık.
6. Başvuru zamanında ya da takipleri sırasında 10 olgumuzda (%32.2) hipertansiyon 8 olgumuzda (%25.8) hiperlipidemi saptadık.
7. Olgularımızın tamamında (%100) öğrenme güçlüğü görülmekte olup 11 (%35.5) olgunun IQ testine ulaşılabilmektedir. Mevcut 11 olgunun IQ test sonuçları 48 ile 86 aralığında değişmektedir. Bu sonuçlar orta derecede zeka geriliği, hafif derecede zeka geriliği ve sınırdaki zeka geriliği ile uyumludur. IQ testine ulaşılabilen olgularımıza bakıldığında ağır zeka geriliği olan olgu yoktur.
8. Olgularımızın ailelerinden alınan anamneze göre genel olarak nörogelişimsel gelişim basamakları yaşlarına göre geri olup 8 (%25.8) olgumuzda konuşma gecikmesi saptanmıştır. 8 olgumuzdan 2'sinde (%25) ise konuşma başladıktan sonra konuşma bozukluğu geliştiği de gözlenmiştir.
9. Olgularımızın 3'ü (%9.6) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle takipli olup bu olguların 2'si kız 1'i erkekti.

10. Olgularımızın sadece birisinde (%3.2) nörolojik tutulum olup hastanın ataksik yürüyüşü mevcuttu.
11. Hipogonadizmi olan 22 erkek olgumuzun tamamının (%100) genitouriner sistem muayenesinde relatif mikropenis vardı. Bu olguların 7'sinde (%31.8) kriptorşidizm saptanmış olup bunların 4'ü (%57.2) tek taraflı 3'ü (%42.8) ise çift taraflıydı.
12. Dokuz kız olgunun 1'sinde (%11.2) hidrometrokolpos ve vajinal atrezi saptanırken 2'sinde (%22.3) anal atreziye eşlik eden rektovajinal fistül olduğu görülmüştür. Anal atrezisi olan olgulardan 1 tanesi (%33.3) erkekti.
13. Olgularımızın 25'inde (%80.6) retinitis pigmentosa ve onun öncü göz bulguları olan tigroid retina ve gece körlüğü saptanmıştır. Göz muayenesinde retinitis pigmentosa saptanmış 15 olgunun (%60) 13'ü erkek 2'si kız olup RP tanısı alan en küçük olgumuz 2 yaşındaydı.
14. Olgularımızı diğer göz bulguları açısından değerlendirdiğimizde retinitis pigmentosası olan bazı olgularımıza diğer göz bulgularının da eşlik ettiği görülürken bazı olgularda ise sadece miyopi, astigmatizma, nistagmus gibi diğer göz bulgularının olduğu görülmüştür.
15. Olguların 24'ünde (%77.4) postaksiyal polidaktili mevcuttu ve bunların %29.1'inde tüm dört ekstremitede fazla parmak mevcuttu.
16. Olguların 6'sında (%19.3) brakidaktili ve 5'inde (%16.1) sindaktili olduğu görülmüştür.
17. BBS5 tanılı 1 (%3.2) olgumuzda ise bilateral Legg-Calvé-Perthes hastalığı saptanmıştır. Bir (%3.2) olgumuzun ise her iki ayağında belirgin sandal açıklığı mevcuttur.
18. Renal ultrason sonuçlarına ulaşabildiğimiz olgulardan 15'inde (%48.3) çeşitli renal malformasyonlar saptanmış olup bazı olgularımızda ise aynı anda birden fazla renal malformasyon olduğu görülmüştür.
19. KBY tanılı 7 (%22.5) olgumuz mevcuttu.
20. Sadece 1 (%3.2) olgumuzda nefrojenik diabetes insipidus saptandı.

21. 31 olgumuza ekokardiyografi yapılmış ve sadece 6 (%19.3) olguda kardiyak patoloji saptanmıştır. Bu olguların 1'inde PFO, 1'inde PSSVK, 1'inde VSD, 1'inde pulmoner HT ve 2'sinde sol ventrikül hipertrofisi vardır.
22. Olguların 5 (%16.1) tanesinin aynı zamanda moleküler genetik tanısı da vardır. 2'sinde (%40) BBS1, 1'inde (%20) BBS2, 1'inde (%20) BBS5 ve kalan 1 (%20) olguda ise BBS9 geninde mutasyon saptanmıştır.
23. Olgularımızdan 2'sinde (%6.4) dental kalabalıklaşma görülürken 2'sinde (%6.4) yüksek damak saptanmıştır. Sadece 1 (%3.2) olgumuzda yarık dudak deformitesi vardır. Bir (%3.2) olgumuzda ise küçük diş kökleri gözlenmiştir.
24. Çalışmamızda sadece 1 (%3.2) olgunun Hirschsprung nedeniyle opere olduğunu tespit ettik.

7. KAYNAKLAR

- Abd-El-Barr MM, Sykoudis K, Andrabi S, et al. Impaired photoreceptor protein-transport and synaptic transmission in a mouse model of Bardet-Biedl syndrome. *Vision Res* 2007;47:3394–3407.
- Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, Hashem M, Alkuraya H, Alamr M, Sirelkhatim MO, Al-Hassnan Z, Alkuraya B, Mohamed JY, Al-Salem A, Alrashed M, Faqeih E, Softah A, Al Hashem A, Wali S, Rahbeeni Z, Alsayed M, Khan AO, Al-Gazali L, Taschner PE, Al-Hazzaa S, Alkuraya FS. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:420–7.
- Alton DJ, McDonald P. Urographic findings in the Bardet-Biedl syndrome, formerly the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Radiology* 1973;109:659–663.
- Ammann F. Investigations cliniques et genetiques sur le syndrome de Bardet-Biedl. (In French, English summary.) *J Genet Hum*. 1970: Suppl 18.
- Andersen JS, Wilkinson CJ, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M. Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature* 2003;426:570–574.
- Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003;425:628–633.
- Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, et al. Fat aussie—a new Alstrom syndrome Mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol Endocrinol* 2006;20:1610–1622.
- Arts HH, Doherty D, van Beersum SE, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet* 2007;39:882–888.
- Attanasio M, Uhlenhaut NH, Sousa VH, et al. Loss of GLIS2 causes nephronophthisis in humans and mice by increased apoptosis and fibrosis. *Nat Genet* 2007;39:1018–1024.
- Avidor-Reiss T, Maer AM, Koundakjian E, Polyanovsky A, Keil T, Subramaniam S, Zuker CS. Decoding cilia function: defining specialized genes required for compartmentalized cilia biogenesis. *Cell*. 2004;117:527–39.
- Azari AA, Aleman TS, Cideciyan AV, Schwartz SB, Windsor EA, Sumaroka A, Cheung AY, Steinberg JD, Roman AJ, Stone EM, Sheffield VC, Jacobson SG. Retinal disease expression in Bardet-Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5004–10.
- Baala L, Romano S, Khaddour R, Saunier S, Smith UM, Audollent S, Ozilou C, Faivre L, Laurent N, Foliguet B, Munnich A, Lyonnet S, Salomon R, Encha-Razavi F, Gubler MC, Boddaert N, de Lonlay P, Johnson CA, Vekemans M, Antignac C, Attie-Bitach T. The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007;80:186–94.
- Baala L, Audollent S, Martinovic J, et al. Pleiotropic effects of CEP290 (NPHP6) mutations extend to Meckel syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 81:170–179.
- Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, Lewis RA, Lupski JR, Katsanis N. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am J Hum Genet* 2003;72:650–658.
- Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006;7:125-48.
- Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358:2231–2239.

- Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C:281–95.
- Baker K, Northam GB, Chong WK, Banks T, Beales P, Baldeweg T. Neocortical and hippocampal volume loss in a human ciliopathy: A quantitative MRI study in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1–8.
- Barakat AJ, Arianas P, Glick AD, Butler MG. Focal sclerosing glomerulonephritis in a child with Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Child Nephrol Urol.* 1990;10:109–11.
- Barnett S, Reilly S, Carr L, Ojo I, Beales PL, Charman T. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:e76.
- Baujat G, Le Merrer M. Ellis-van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:27.
- Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437–446.
- Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, Woods MO, Green JS, Parfrey PS, Davidson WS, Lupski JR. Genetic and mutational analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet.* 2001;68:606–16.
- Beales PL, Badano JL, Ross AJ, et al. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72:1187–1199.
- Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Nat Genet* 2007;39:727–729.
- Bennouna-Greene V, Kremer S, Stoetzel C, Christmann D, Schuster C, Durand M, Verloes A, Sigaudy S, Holder-Espinasse M, Godet J, Brandt C, Marion V, Danion A, Dietemann JL, Dollfus H. Hippocampal dysgenesis and variable neuropsychiatric phenotypes in patients with Bardet-Biedl syndrome underline complex CNS impact of primary cilia. *Clin Genet.* 2011;80:523–31.
- Berberi NF, Johnson AD, Lewis JS, Askwith CC, Mykytyn K. Identification of ciliary localization sequences within the third intracellular loop of G protein-coupled receptors. *Mol Biol Cell* 2008;19:1540–1547.
- Berberi NF, Lewis JS, Bishop GA, Askwith CC, Mykytyn K. Bardet-Biedl syndrome proteins are required for the localization of G protein-coupled receptors to primary cilia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:4242–4246.
- Bergmann C, Fliegauf M, Bruchle NO, et al. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am J Hum Genet* 2008;82:959–970.
- Bergmann C. Educational paper: ciliopathies. *Eur J Pediatr.* 2012 Sep;171(9):1285-300.
- Bialas NJ, Inglis PN, Li C, Robinson JF, Parker JD, Healey MP, Davis EE, Inglis CD, Toivonen T, Cottell DC, Blacque OE, Quarmby LM, Katsanis N, Leroux MR. Functional interactions between the ciliopathy-associated Meckel syndrome 1 (MKS1) protein and two novel MKS1-related (MKSR) proteins. *J Cell Sci.* 2009;122:611–24.
- Blacque OE, Reardon MJ, Li C, et al. Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev* 2004;18:1630–1642.
- Blacque OE, Perens EA, Boroevich KA, Inglis PN, Li C, Warner A, Khattra J, Holt RA, Ou G, Mah AK, McKay SJ, Huang P, Swoboda P, Jones SJ, Marra MA, Baillie DL, Moerman DG, Shaham S, Leroux MR. Functional genomics of the cilium, a sensory organelle. *Curr Biol.* 2005;15:935–41.
- Brueckner M, McGrath J, D'Eustachio P, Horwich AL. Establishment of left-right asymmetry in vertebrates: genetically distinct steps are involved. *Ciba Found Symp* 1991;162:202–212; discussion 212–208.

- Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibraghimov-Beskrovnyaya O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006;444:949–952.
- Cassart M, Eurin D, Didier F, Guibaud L, Avni EF. Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2004;24:51–4.
- Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002;31:74–78.
- Corbit KC, Aanstad P, Singla V, Norman AR, Stainier DY, Reiter JF. Vertebrate Smoothed functions at the primary cilium. *Nature* 2005;437: 1018–1021.
- Corbit KC, Shyer AE, Dowdle WE, et al. Kif3a constrains beta-catenin dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms. *Nat Cell Biol* 2008;10:70–76.
- Daniels AB, Sandberg MA, Chen J, Weigel-DiFranco C, Fielding Hejtmancic J, Berson EL. Genotype-phenotype correlations in Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:901–7.
- Dar P, Sachs GS, Carter SM, Ferreira JC, Nitowsky HM, Gross SJ. Prenatal diagnosis of Bardet Biedl syndrome by targeted second-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2001;17:354–6.
- Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, et al. Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol* 2007;17:1586–1594.
- David A, Bitoun P, Lacombe D, Lambert JC, Nivelon A, Vigneron J, Verloes A. Hydrometrocolpos and polydactyly: a common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. *J Med Genet.* 1999;36:599–603.
- Davis EE, Brueckner M, Katsanis N. The emerging complexity of the vertebrate cilium: new functional roles for an ancient organelle. *Dev Cell* 2006;11:9–19.
- Davis RE, Swiderski RE, Rahmouni K, et al. A knockin mouse model of the Bardet-Biedl syndrome 1 M390R mutation has cilia defects, ventriculomegaly, retinopathy, and obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19422–19427.
- Dawe HR, Smith UM, Cullinane AR, et al. The Meckel-Gruber Syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet* 2007;16:173–186.
- de Pontual L, Pelet A, Clement-Ziza M, et al. Epistatic interactions with a common hypomorphic RET allele in syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 2007;28:790–796.
- Delous M, Baala L, Salomon R, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007;39:875–881.
- Denniston AK, Beales PL, Tomlins PJ, Good P, Langford M, Foggensteiner L, Williams D, Tsaloumas MD. Evaluation of visual function and needs in adult patients with bardet biedl syndrome. *Retina.* 2014 Nov;34(11):2282-9.
- Deveault C, Billingsley G, Duncan JL, Bin J, Theal R, Vincent A, Fieggen KJ, Gerth C, Noordeh N, Traboulsi EI, Fishman GA, Chitayat D, Knueppel T, Millán JM, Munier FL, Kennedy D, Jacobson SG, Innes AM, Mitchell GA, Boycott K, Héon E. BBS genotype-phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. *Hum Mutat.*2011;32:610–9.
- Dibella LM, Park A, Sun Z. Zebrafish Tsc1 reveals functional interactions between the cilium and the TOR pathway. *Hum Mol Genet* 2008;18:595–606.
- Dippell J, Varlam DE. Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:559–63.

- Edgar BA. How flies get their size: genetics meets physiology. *Nat Rev Genet* 2006;7:907–916.
- Efimenko E, Bubb K, Mak HY, et al. Analysis of *xbx* genes in *C. elegans*. *Development* 2005;132:1923–1934.
- Eggenschwiler JT, Bulgakov OV, Qin J, et al. Mouse Rab23 regulates hedgehog signaling from smoothed to Gli proteins. *Dev Biol* 2006;290:1–12.
- Eichers ER, Abd-El-Barr MM, Paylor R, et al. Phenotypic characterization of *Bbs4* null mice reveals age-dependent penetrance and variable expressivity. *Hum Genet* 2006;120:211–226.
- Elbedour K, Zucker N, Zalstein E, Barki Y, Carmi R. Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: echocardiographic studies of 22 patients. *Am J Med Genet*. 1994;52:164–9.
- Eley L, Gabrielides C, Adams M, Johnson CA, Hildebrandt F, Sayer JA. Joubertin localizes to collecting ducts and interacts with nephrocystin-1. *Kidney Int* 2008;74:1139 – 1149.
- Fan Y, Esmail MA, Ansley SJ, et al. Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2004;36:989–993.
- Fath MA, Mullins RF, Searby C, Nishimura DY, Wei J, Rahmouni K, Davis RE, Tayeh MK, Andrews M, Yang B, Sigmund CD, Stone EM, Sheffield VC. *Mkks*-null mice have a phenotype resembling Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1109–18.
- Fausser S, Munz M, Besch D. Further support for digenic inheritance in Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet*. 2003;40:104.
- Feuillan PP, Ng D, Han JC, Sapp JC, Wetsch K, Spaulding E, Zheng YC, Caruso RC, Brooks BP, Johnston JJ, Yanovski JA, Biesecker LG. Patients with Bardet-Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E528–35.
- Ferrante MI, Zullo A, Barra A, et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet* 2006;38:112–117.
- Fischer E, Legue E, Doyen A, et al. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2006;38:21–23.
- Follit JA, Tuft RA, Fogarty KE, Pazour GJ. The intraflagellar transport protein IFT20 is associated with the Golgi complex and is required for cilia assembly. *Mol Biol Cell* 2006;17:3781–3792.
- Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:8–13.
- Forti E, Aksanov O, Birk RZ. Temporal expression pattern of Bardet-Biedl syndrome genes in adipogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1055–1062.
- François B, Cahen R, Trolliet P, Caemard E, Gilly J, Dumontel C. Glomerular nephropathy in the Bardet-Biedl syndrome. *Nephrologie*. 1987;8:189–92.
- Frosk P, Weiler T, Nylén E, Sudha T, Greenberg CR, Morgan K, Fujiwara TM, Wrogemann K. Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in *TRIM32*, a putative E3 ubiquitin-ligase gene. *Am J Hum Genet*. 2002;70:663–72.
- Galdzicka M, Patnala S, Hirshman MG, et al. A new gene, *EVC2*, is mutated in Ellis-van Creveld syndrome. *Mol Genet Metab* 2002;77:291–295.
- Gerdes JM, Liu Y, Zaghloul NA, et al. Disruption of the basal body compromises proteasomal function and perturbs intracellular Wnt response. *Nat Genet* 2007;39:1350–1360.
- Germino GG, Somlo S. Inherited diseases of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:430–440.
- Gershon MD. Transplanting the enteric nervous system: a step closer to treatment for aganglionosis. *Gut* 2007;56:459–461.
- Gherman A, Davis EE, Katsanis N. The ciliary proteome database: an integrated community resource for the genetic and functional dissection of cilia. *Nat Genet* 2006;38:961–962.

- Grace C, Beales PL, Summerbell C, et al. Energy metabolism in Bardet- Biedl syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1319 –1324.
- Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1002–1009.
- Guran T, Ekinci G, Atay Z, Turan S, Akcay T, Bereket A. Radiologic and hormonal evaluation of pituitary abnormalities in patients with Bardet-Biedl syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2011 Jan;20(1):26-31.
- Haycraft CJ, Zhang Q, Song B, et al. Intraflagellar transport is essential for endochondral bone formation. *Development* 2007;134:307–316.
- Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002;31:79–83.
- Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, et al. Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1581–1587.
- Helou J, Otto EA, Attanasio M, Allen SJ, Parisi MA, Glass I, Utsch B, Hashmi S, Fazzi E, Omran H, O'Toole JF, Sayer JA, Hildebrandt F. Mutation analysis of NPHP6/CEP290 in patients with Joubert syndrome and Senior-Loken syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:657–63.
- Héon E, Westall C, Carmi R, Elbedour K, Pantou C, Mackeen L, Stone EM, Sheffield VC. Ocular phenotypes of three genetic variants of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet A*.2005;132A:283–7.
- Hichri H, Stoetzel C, Laurier V, et al. Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in a Bardet-Biedl syndrome family cohort. *Eur J Hum Genet* 2005;13:607– 616.
- Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997;17: 149–153.
- Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1855–1871.
- Huangfu D, Liu A, Rakeman AS, Murcia NS, Niswander L, Anderson KV. Hedgehog signalling in the mouse requires intraflagellar transport proteins. *Nature* 2003;426:83–87.
- Hoefele J, Wolf MT, O'Toole JF, et al. Evidence of oligogenic inheritance in nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2789 –2795.
- Iannaccone A, Mykityn K, Persico AM, Searby CC, Baldi A, Jablonski MM, Sheffield VC. Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *Am J Med Genet A*. 2005;132:343–6.
- Imhoff O, Marion V, Stoetzel C, Durand M, Holder M, Sigaudy S, Sarda P, Hamel CP, Brandt C, Dollfus H, Moulin B. Bardet-Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:22–9.
- Joy T, Cao H, Black G, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:49.
- Karmous-Benailly H, Martinovic J, Gubler MC, Sirot Y, Clech L, Ozilou C, Auge J, Brahimi N, Etchevers H, Detrait E, Esculpavit C, Audollent S, Goudefroye G, Gonzales M, Tantau J, Loget P, Joubert M, Gaillard D, Jeanne-Pasquier C, Delezoide AL, Peter MO, Plessis G, Simon-Bouy B, Dollfus H, Le Merrer M, Munnich A, Encha-Razavi F, Vekemans M, Attie-Bitach T. Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;76:493–504.
- Katsanis N, Beales PL, Woods MO, et al. Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2000;26:67–70.

- Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004;13(Spec No 1):R65–71.
- Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, Scambler PJ, Davidson WS, Beales PL, Lupski JR. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science.* 2001;293:2256–9.
- Katsanis N, Eichers ER, Ansley SJ, Lewis RA, Kayserili H, Hoskins BE, Scambler PJ, Beales PL, Lupski JR. BBS4 is a minor contributor to Bardet-Biedl syndrome and may also participate in triallelic inheritance. *Am J Hum Genet.* 2002;71:22–9.
- Kim JC, Badano JL, Sibold S, et al. The Bardet-Biedl protein BBS4 targets cargo to the progression. *Nat Genet* 2004;36:462–470.
- Kim JC, Ou YY, Badano JL, Esmail MA, Leitch CC, Fiedrich E, Beales PL, Archibald JM, Katsanis N, Rattner JB, Leroux MR. MKKS/BBS6, a divergent chaperonin-like protein linked to the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome, is a novel centrosomal component required for cytokinesis. *J Cell Sci.* 2005;118:1007–20.
- Kim J, Krishnaswami SR, Gleeson JG. CEP290 interacts with the centriolar satellite component PCM-1 and is required for Rab8 localization to the primary cilium. *Hum Mol Genet* 2008;17:3796–3805.
- Klein D, Ammann F. The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland. Clinical, genetic and epidemiological studies. *J Neurol Sci.* 1969;9:479–513.
- Klysiak M. Ciliary syndromes and treatment. *Pathol Res Pract* 2008;204:77–88.
- Koyama E, Young B, Nagayama M, et al. Conditional Kif3a ablation causes abnormal hedgehog signaling topography, growth plate dysfunction, and excessive bone and cartilage formation during mouse skeletogenesis. *Development* 2007;134:2159–2169.
- Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, et al. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 2004;36:994–998.
- Kyttaˆlaˆ M, Tallila J, Salonen R, et al. MKS1, encoding a component of the flagellar apparatus basal body proteome, is mutated in Meckel syndrome. *Nat Genet* 2006;38:155–157.
- Laurier V, Stoetzel C, Muller J, et al. Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2,BBS10), three mutations, but no triallelism. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1195–1203.
- Lehman JM, Michaud EJ, Schoeb TR, Aydin-Son Y, Miller M, Yoder BK. The Oak Ridge Polycystic Kidney mouse: modeling ciliopathies of mice and men. *Dev Dyn* 2008;237:1960–1971.
- Leitch CC, Zaghoul NA, Davis EE, et al. Hypomorphic mutations in syndromic encephalocele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2008;40:443–448.
- Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, et al. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell* 2004;117:541–552.
- Li G, Vega R, Nelms K, et al. A role for Alstroˆm syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet* 2007;3:e8.
- Liu A, Wang B, Niswander LA. Mouse intraflagellar transport proteins regulate both the activator and repressor functions of Gli transcription factors. *Development* 2005;132:3103–3111.
- Lorda-Sanchez I, Ayuso C, Ibanˆez A. Situs inversus and hirschsprung disease: two uncommon manifestations in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90:80–81.
- Lorda-Sanchez I, Ayuso C, Sanz R, Ibanˆez A. Does Bardet-Biedl syndrome have a characteristic face? *J Med Genet* 2001;38:E14.

- Lowe LA, Supp DM, Sampath K, et al. Conserved left-right asymmetry of nodal expression and alterations in murine situs inversus. *Nature* 1996;381:158–161.
- Marion V, Schlicht D, Mockel A, Caillard S, Imhoff O, Stoetzel C, van Dijk P, Brandt C, Moulin B, Dollfus H. Bardet-Biedl syndrome highlights the major role of the primary cilium in efficient water reabsorption. *Kidney Int.* 2011;79:1013–25.
- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alstrom syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1193-1202.
- May SR, Ashique AM, Karlen M, et al. Loss of the retrograde motor for IFT disrupts localization of Smo to cilia and prevents the expression of both activator and repressor functions of Gli. *Dev Biol* 2005;287:378–389.
- McGrath J, Brueckner M. Cilia are at the heart of vertebrate left-right asymmetry. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:385–392.
- McGrath J, Somlo S, Makova S, Tian X, Brueckner M. Two populations of node monocilia initiate left-right asymmetry in the mouse. *Cell* 2003;114:61–73.
- Mehrotra N, Taub S, Covert RF. Hydrometrocolpos as a neonatal manifestation of the Bardet Biedl syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69:220.
- Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:258–74.
- Mochizuki T, Saijoh Y, Tsuchiya K, et al. Cloning of *inv*, a gene that controls left/right asymmetry and kidney development. *Nature* 1998;395: 177–181.
- Mollet G, Salomon R, Gribouval O, et al. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nat Genet* 2002;32:300–305.
- Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, Stefanelli M, Murphy C, Cramer BC, Dean JC, Beales PL, Katsanis N, Bassett AS, Davidson WS, Parfrey PS. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *Am J Med Genet A.* 2005;132:352–60.
- Mykytyn K, Braun T, Carmi R, et al. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nat Genet* 2001;28: 188–191.
- Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat Genet* 2002;31:435–438.
- Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Carmi R, Iannaccone A, Jacobson SG, Weleber RG, Wright AF, Riise R, Hennekam RC, Luleci G, Berker-Karazum S, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am J Hum Genet.* 2003;72:429–37.
- Mykytyn K, Sheffield VC. Establishing a connection between cilia and Bardet-Biedl Syndrome. *Trends Mol Med.* 2004;10:106–9.
- Mykytyn K, Mullins RF, Andrews M, et al. Bardet-Biedl syndrome type 4 (BBS4)-null mice implicate *Bbs4* in flagella formation but not global cilia assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8664–8669.
- Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, et al. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell* 2007;129:1201–1213.
- Nakane T, Biesecker LG. No evidence for triallelic inheritance of MKKS/BBS loci in Amish Mckusick-Kaufman syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138:32–34.
- Nishimura DY, Searby CC, Carmi R, et al. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). *Hum Mol Genet* 2001;10:865–874.

- Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, et al. Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:16588–16593.
- Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, et al. Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet* 2005;77:1021–1033.
- Noor A, Windpassinger C, Patel M, et al. CC2D2A, encoding a coiled-coil and C2 domain protein, causes autosomal-recessive mental retardation with retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 2008;82:1011–1018.
- Paavola P, Salonen R, Baumer A, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Meckel syndrome. *Hum Genet* 1997;101:88–92.
- Parfrey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. *Kidney Int.* 2002;61:1925–34.
- Park TJ, Haigo SL, Wallingford JB. Ciliogenesis defects in embryos lacking inturned or fuzzy function are associated with failure of planar cell polarity and Hedgehog signaling. *Nat Genet* 2006;38:303–311.
- Park TJ, Mitchell BJ, Abitua PB, Kintner C, Wallingford JB. Dishevelled controls apical docking and planar polarization of basal bodies in ciliated epithelial cells. *Nat Genet* 2008;40:871–879.
- Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15:105–10.
- Rahmouni K, Fath MA, Seo S, et al. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:1458–1467.
- Ramirez N, Marrero L, Carlo S, Cornier AS. Orthopaedic manifestations of Bardet-Biedl syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2004;24:92–6.
- Riise R, Tornqvist K, Wright AF, Mykytyn K, Sheffield VC. The phenotype in Norwegian patients with Bardet-Biedl syndrome with mutations in the BBS4 gene. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1364–7.
- Rohatgi R, Milenkovic L, Scott MP. Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science* 2007;317:372–376.
- Romani M, Micalizzi A, Kraoua I et al. Mutations in B9D1 and MKS1 cause mild Joubert syndrome: expanding the genetic overlap with the lethal ciliopathy Meckel syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 5;9:72.
- Romano S, Milan G, Veronese C, et al. Regulation of Alström syndrome gene expression during adipogenesis and its relationship with fat cell insulin sensitivity. *Int J Mol Med* 2008;21:731–736.
- Rooryck C, Pelras S, Chateil JF, Cances C, Arveiler B, Verloes A, Lacombe D, Goizet C. Bardet Biedl syndrome and brain abnormalities. *Neuropediatrics.* 2007;38:5–9.
- Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:813–825.
- Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet* 2005;37:1135–1140.
- Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodermal dysostosis. *Nat Genet* 2000;24:283–286.
- Ruiz-Perez VL, Blair HJ, Rodriguez-Andres ME, et al. Evc is a positive mediator of Ihh regulated bone growth that localises at the base of chondrocyte cilia. *Development* 2007;134:2903–2912.
- Salonen R. The Meckel syndrome: clinicopathological findings in 67 patients. *Am J Med Genet* 1984;18:671–689.
- Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet* 1998;35:497–501.

- Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, Hennies HC, Helou J, Attanasio M, Fausett BV, Utsch B, Khanna H, Liu Y, Drummond I, Kawakami I, Kusakabe T, Tsuda M, Ma L, Lee H, Larson RG, Allen SJ, Wilkinson CJ, Nigg EA, Shou C, Lillo C, Williams DS, Hoppe B, Kemper MJ, Neuhaus T, Parisi MA, Glass IA, Petry M, Kispert A, Gloy J, Ganner A, Walz G, Zhu X, Goldman D, Nurnberg P, Swaroop A, Leroux MR, Hildebrandt F. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet.* 2006;38:674–81.
- Schachat AP, Maumenee IH. Bardet-Biedl syndrome and related disorders. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:285–8.
- Schaefer E, Lauer J, Durand M, Pelletier V, Obringer C, Clausmann A, Braun JJ, Redin C, Mathis C, Muller J, Schmidt-Mutter C, Flori E, Marion V, Stoetzel C, Dollfus H. Mesoaxial polydactyly is a major feature in Bardet-Biedl syndrome patients with LZTFL1 (BBS17) mutations. *Clin Genet.* 2014;85:476–81.
- Shah AS, Farmen SL, Moninger TO et al (2008) Loss of Bardet-Biedl syndrome proteins alters the morphology and function of motile cilia in airway epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(9):3380–3385.
- Sheffield VC. The blind leading the obese: the molecular pathophysiology of a human obesity syndrome. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2010;121:172–81.
- Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5466–5471.
- Shoemark A, Dixon M, Beales PL, Hogg CL. Bardet Biedl syndrome: motile ciliary phenotype. *Chest.* 2015 Mar 1;147(3):764-70.
- Simons M, Gloy J, Ganner A, et al. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 2005;37:537–543.
- Simons M, Walz G. Polycystic kidney disease: cell division without a clue? *Kidney Int* 2006;70:854–864.
- Slavotinek AM, Stone EM, Mykytyn K, et al. Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2000;26:15–16.
- Slavotinek AM, Biesecker LG. Phenotypic overlap of McKusick-Kaufman syndrome with Bardet Biedl syndrome: a literature review. *Am J Med Genet.* 2000;95:208–15.
- Slavotinek AM, Searby C, Al-Gazali L, Hennekam RC, Schrandt-Stumpel C, Orcana-Losa M, Pardo-Reoyo S, Cantani A, Kumar D, Capellini Q, Neri G, Zackai E, Biesecker LG. Mutation analysis of the MKKS gene in McKusick-Kaufman syndrome and selected Bardet-Biedl syndrome patients. *Hum Genet.* 2002;110:561–7.
- Slavotinek A, Beales P. Clinical utility gene card for: Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3).
- Smaoui N, Chaabouni M, Sergeev YV, et al. Screening of the eight BBS genes in Tunisian families: no evidence of triallelism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3487–3495.
- Smith UM, Consugar M, Tee LJ, et al. The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nat Genet* 2006;38:191–196.
- Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, Leitch CC, Salem N, Chouery E, Corbani S, Jalk N, Vicaire S, Sarda P, Hamel C, Lacombe D, Holder M, Odent S, Holder S, Brooks AS, Elcioglu NH, Da Silva E, Rossillion B, Sigaudy S, de Ravel TJ, Lewis RA, Leheup B, Verloes A, Amati-Bonneau P, Megarbane A, Poch O, Bonneau D, Beales PL, Mandel JL, Katsanis N, Dollfus H. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet.* 2006;38:521–4.
- Stoetzel C, Muller J, Laurier V, et al. Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:1–11.

- Stunkel M, Bhattarai S, Kemerley A, Stone EM, Wang K, Mullins RF, Drack AV. Vitritis in pediatric genetic retinal disorders. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):192-9. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.037.
- Tahririan D, Eshghi A, Givvehchian P, Tahririan MA. Chondroectodermal dysplasia: a rare syndrome. *J Dent (Tehran)*. 2014;11(3):361-4.
- Tallila J, Jakkula E, Peltonen L, Salonen R, Kestila M. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet* 2008;82:1361–1367.
- Tan PL, Barr T, Inglis PN, et al. Loss of Bardet Biedl syndrome proteins causes defects in peripheral sensory innervation and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17524–17529.
- Tanaka Y, Okada Y, Hirokawa N. FGF-induced vesicular release of Sonic hedgehog and retinoic acid in leftward nodal flow is critical for left-right determination. *Nature* 2005;435:172–177.
- Tobin JL, Beales PL. Restoration of renal function in zebrafish models of ciliopathies. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2095–2099.
- Tobin JL, Di Franco M, Eichers E, May-Simera H, Garcia M, Yan J, Quinlan R, Justice MJ, Hennekam RC, Briscoe J, Tada M, Mayor R, Burns AJ, Lupski JR, Hammond P, Beales PL. Inhibition of neural crest migration underlies craniofacial dysmorphology and Hirschsprung's disease in Bardet-Biedl syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:6714–9.
- Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med*. 2009 Jun;11(6):386-402.
- Tunçbilek E, Özgüç M. Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49: 353-359.
- O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J.: The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis* 27: 776–783, 1996.
- Oishi I, Kawakami Y, Raya A, Callol-Massot C, Izpisua Belmonte JC. Regulation of primary cilia formation and left-right patterning in zebrafish by a noncanonical Wnt signaling mediator, *duboraya*. *Nat Genet* 2006;38:1316–1322.
- Olbrich H, Fliegauf M, Hoefele J, et al. Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 2003;34:455–459.
- Otto EA, Schermer B, Obara T, et al. Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 2003;34:413–420.
- Otto EA, Loeys B, Khanna H, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005;37:282–288.
- Otto EA, Trapp ML, Schultheiss UT, Helou J, Quarmby LM, Hildebrandt F. NEK8 mutations affect ciliary and centrosomal localization and may cause nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:587–592.
- Ou G, Blacque OE, Snow JJ, Leroux MR, Scholey JM. Functional coordination of intraflagellar transport motors. *Nature* 2005;436:583–58.
- Valente EM, Silhavy JL, Brancati F, et al. Mutations in CEP290, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nat Genet* 2006;38:623–625.
- Vierkotten J, Dildrop R, Peters T, Wang B, Rütger U. Ftm is a novel basal body protein of cilia involved in Shh signalling. *Development* 2007;134: 2569–2577.
- Watanabe D, Saijoh Y, Nonaka S, et al. The left-right determinant Inversin is a component of node monocilia and other 9_0 cilia. *Development* 2003; 130:1725–1734.

- Weatherbee SOP, Alcorn H, Niswander L, Anderson K. Kerouac is required for proper cilia formation and patterning of multiple tissues. *Dev Biol* 2008;Program/Abstract no. 33.
- Webb MP, Dicks EL, Green JS, Moore SJ, Warden GM, Gamberg JS, Davidson WS, Young TL, Parfrey PS.: Autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome: First-degree relatives have no predisposition to metabolic and renal disorders. *Kidney Int* 76:215–223, 2009.
- Webber WA, Lee J. Fine structure of mammalian renal cilia. *Anat Rec* 1975;182:339-343.
- Wolf MT, Saunier S, O'Toole JF, et al. Mutational analysis of the RPGRIP1L gene in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis. *Kidney Int* 2007;72:1520 – 1526.
- Wickner S, Maurizi MR, Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins. *Science*. 1999;286:1888–93.
- Williams CL, Winkelbauer ME, Schafer JC, Michaud EJ, Yoder BK. Functional redundancy of the B9 proteins and nephrocystins in *Caenorhabditis elegans* ciliogenesis. *Mol Biol Cell* 2008;19:2154 –2168.
- Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1381–1388.
- Zerres K, Rudnik-Schoˆneborn S, Deget F. Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: clinical picture and recurrence risk. German Working Group on Paediatric Nephrology (Arbeitsgemeinschaft fuˆr Paˆdiatrische Nephrologie). *J Med Genet* 1993;30:583–588.
- <http://www.bilim.org/genetik-hastaliklar-ve-akraba-evlilikleri/>

8.EKLER

EK 1. Hasta Takip Formu

Dosya No:	
Ad-soyadı:	
DT:	
Cinsiyet:	
Adres:	
Telefon:	
Başvuru Tarihi:	Yaş:
Şikayeti :	
Hikayesi ve Progres:	
Özgeçmiş : Prenatal:	
Natal:	
Postnatal:	
Geçirdiği hastalıklar:	
Nörogelişimsel gelişim:	
Soygeçmiş:	
Akrabalık:	
Ailede benzer vaka:	
Ailede başka kalıtsal hastalık/sakatlık:	
Fizik Muayene :	
VA: kg (p) boy: cm (p) B.Ç: cm () VKİ: kg/m ²	
Dismorfik Bulgular:	
Cilt:	
Baş –Boyun:	
Solunum Sistemi:	
Kardiyovasküler Sistem:	TA: mmhg
GİS Muayenesi:	
GÜS Muayenesi:	
Nörolojik Muayene:	
Tetkikler :	
BUN:	HDL:
Cre:	LDL:
ALT/AST:	Total Kolesterol:
AKŞ:	Trigliserit:
İnsülin:	
Tam idrar tahlili:	
EKG:	
EKO:	
Renal ve Üriner sistem USG:	
Göz Muayenesi (ERG/VEP):	
İşitme Testi:	
Gelişimsel Testler:	

Soyağacı çizimi:

Planlar:

EK 2. Hasta Onam Formu

Sayın Dr Defne Alikılıç tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda "**Kliniğimizde takip ettiğimiz Bardet Biedl sendromlu hastaların fenotipik dağılımına yönelik klinik very bankası oluşturulması ve genetik danışma verilmesi**" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Defne Alikılıç 05424566567 nolu telefondan arayabileceğimi Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk genetik polikliniğinden ona ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu "**Kliniğimizde takip ettiğimiz Bardet Biedl sendromlu hastaların fenotipik dağılımına yönelik klinik very bankası oluşturulması ve genetik danışma verilmesi**" adlı klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

EK 3. Etik Kurul Onayı