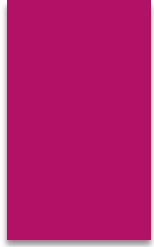




# Barsak yetmezliği ve rehabilitasyon programının disiplinler arası organizasyonu

## Genetik Bakış Açısı

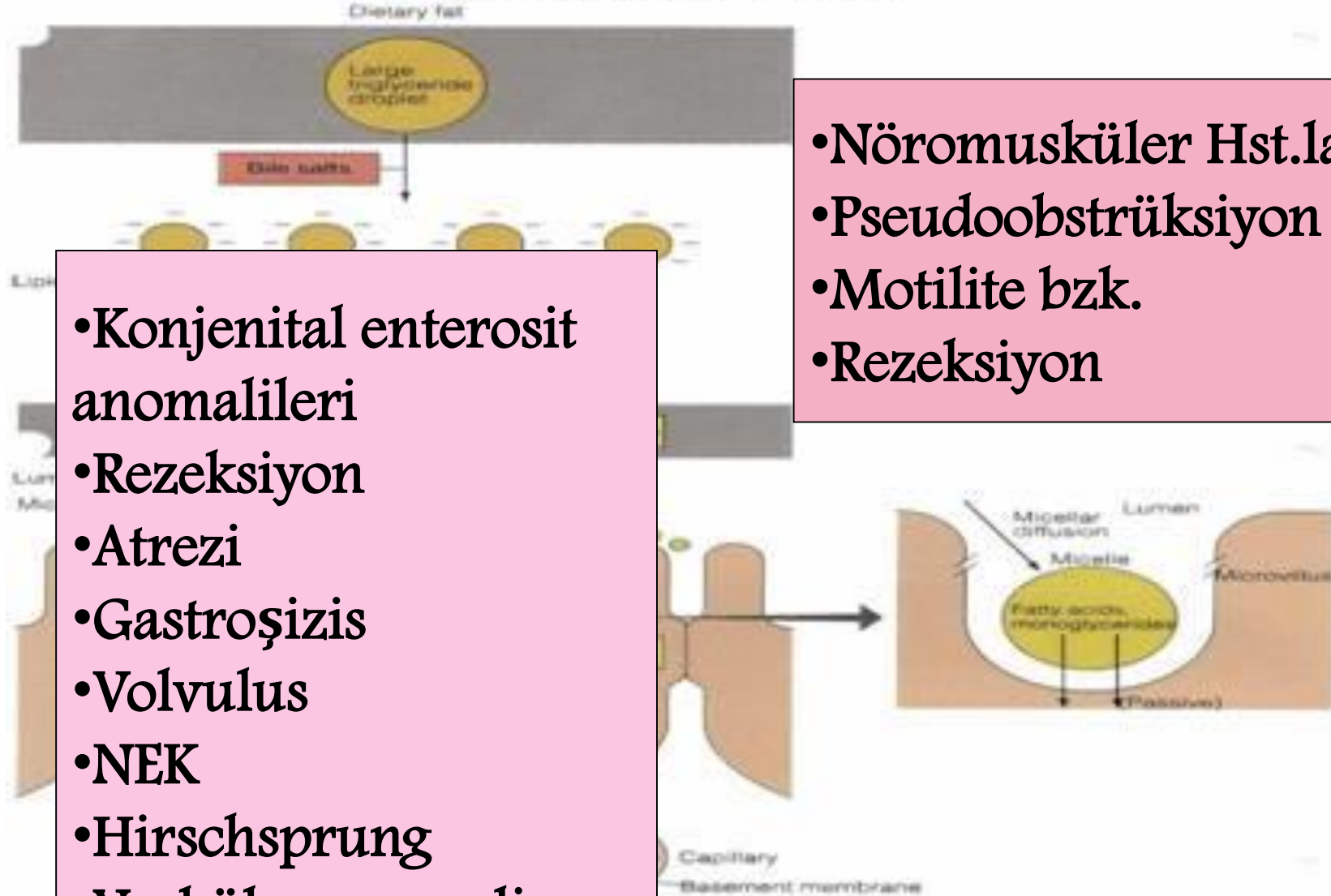
**DOÇ. DR. HALUK AKIN**  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ GENETİK AD.**



# İntestinal Yetmezlik

- ▶ Büyüme~gelişmeyi engelleyecek düzeyde
- ▶ Besinlerin sindirim~emilim yetersizliği
- ▶ Sıvı~elektrolit dengesinin sağlanamaması
- ▶ Fonksiyonel intestinal kitlenin bulunmaması

## Fat Digestion and Absorption



- Konjenital enterosit anomalileri
- Rezeksiyon
- Atrezi
- Gastroşizis
- Volvulus
- NEK
- Hirschsprung
- Vasküler anomali

- Nöromusküler Hst.lar
- Pseudoobstrüksiyon
- Motilite bzk.
- Rezeksiyon

**TABLE 1****Most common causes of intestinal failure in children<sup>\*1</sup>**

Disease	ITR data	German registry
Gastroschisis	21%	47%
Volvulus	18%	
Necrotizing enterocolitis (NEC)	12%	
Intestinal atresia	7%	
Chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO)	9%	23%
Hirschsprung's disease and aganglionosis	7%	
Microvillous inclusion disease (MVID)	6%	6%
Other malabsorption, e.g. tufting enteropathy	4%	24%
Other causes of short bowel syndrome	4%	
Other motility disorders	2%	
Other causes, e.g. intestinal infarction/thrombosis	2%	
Tumors	1%	
Repeat transplantation	7%	

İntestinal tıkanıklıklar 1:1

- 1. A
- 2. N
- 3. İnt

Prenatal	Neonatal	Postnatal
İntestinal atrezi	NEK	Midgut volvulus
Apple peel sendrom	Midgut volvulus	Komplike intususepsiyon
Midgut volvulus	Arterial tromboz	Vasküler tromboz
Gastroşizis	Venöz tromboz	Hemanjiom
Total aganglionozis		Lenfanjioma
		İBH
		Polipozis





▶ Hirschsprung hastalığı  
(heterojen/homojen) ?

▶ **heterojen**



▶ Hirschsprung \_\_\_ veya \_\_\_ (görülme kalıbı) olabilir, fakat olguların çoğunluğu \_\_\_.

▶ -sporadik veya ailesel

▶ -sporadik

► Hirschsprung hastalığı genetik nedenler dışında  
..... faktörlerden de kaynaklanabilir.

► **çevre**

- ▶ Hirschsprung un altında yatan bilinen genetik nedenler nelerdir?
- ▶ **kromozomal anormallikler**
- ▶ **tek gen mutasyonları(dominant veya resesif)**
- ▶ **çoklu genlerde varyasyonlar (kompleks trait)**

▶ Hirschsprung hastalığı bir tek gen hastalığı olan .....sendromunun da bir parçası olarak ortaya çıkabilir

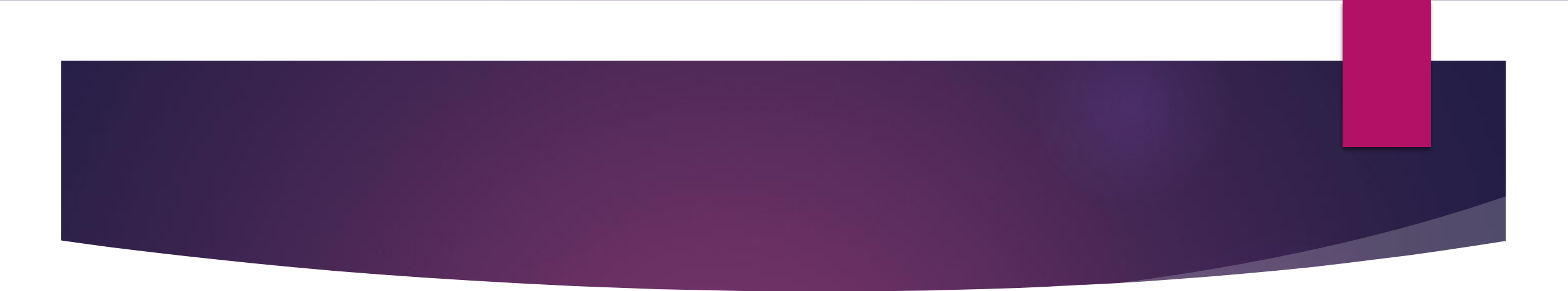
▶ **Mowat Wilson sendromu**

▶ **Goldberg-Sphrintzen sendromu**

▶ **Waardenburg-Shah sendromu**

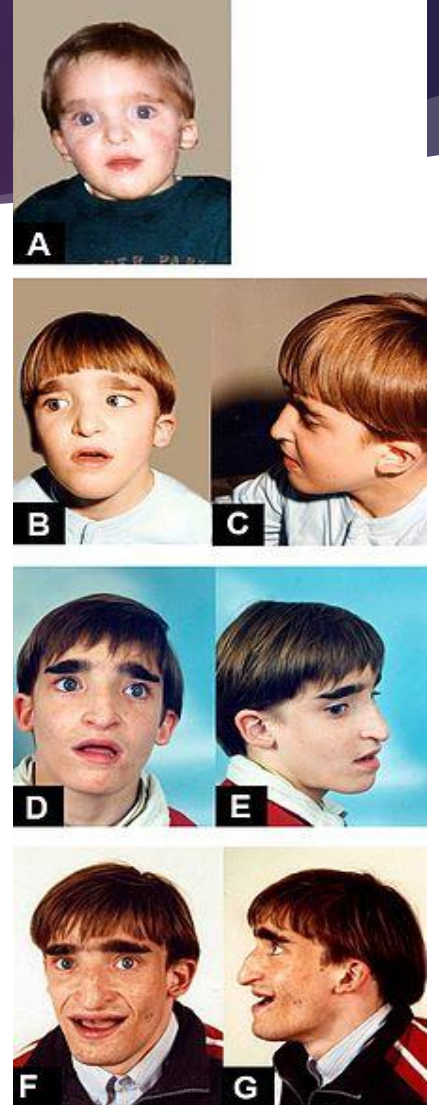
▶ **Congenital Central Hypoventilation sendromu**

▶ **MEN2/ ailesel meduller tiroid ca**

- 
- ▶ Bir hastalığın genetik temelini araştırmak neden önemli?
  - ▶ **Genetik hastayı daha iyi yönetmenize yardımcı olur ve aile için bilgi kaynağı oluşturur**

- ▶ Hirschsprung'u bir sendromun parçası olarak deęerlendirmek neden önemlidir?
- ▶ **Bir, tek nokta mutasyonuna ulaşabilirsiniz, sendromun bilinen diğer parçalarını araştırabilir önlem alabilirsiniz.**

- ▶ Mowat Wilson Sendromunda neler görülür?
- ▶ **ID**
- ▶ **konjenital kalp defektleri**
- ▶ **mikrosefali**
- ▶ **konvülsiyonlar**
- ▶ **urogenital malformasyonlar**
- ▶ **karakteristik şekilli kulaklar**



- ▶ Hirschprung ve kromozomal anomali?
- ▶ **Down sendromu (trisomy 21)**
- ▶ **Del 13q22**
- ▶ **Del 2q22-q23**
- ▶ **Tetrazomi 22pter-q11/Cat eye sendromu**



- ▶ Normal populasýona göre Down sendromlularda Hirschprung görölme sıklığı.....
- ▶ **Toplumda 1/5000 iken Down sendromlu hastalarda 1/200-300**



▶ İzole Hirschprungga eşlik eden anahtar tek gen hangisidir?

▶ **RET**



▶ RET..... ile birlikte

▶ kanser

- ▶ RET hangi kanserlerle birliktelik gösterir?
- ▶ **MEN2**
- ▶ **Tiroid medüller karsinom**
- ▶ **feokromositom**
- ▶ **paratiroid adenom**

► Hirschprunglu bazı bireyler\_\_\_\_ açısından taranmalıdır.

► **kanser**



► Hirschsprung hastalığına ve kansere neden olabilen mutasyonlar nelerdir?

► **Ekzon 10**

- 
- ▶ RET mutasyonu ve Hirschsprung olan bir hastaya, ne önerilmeli?
  - ▶ **5 yaşın altında profilaktik tiroidektomi**

► ailesel olguların %..... da RET mutasyonları var?

► **%50**





► Kromozomal anormallikleri nasıl belirlemeyi düşünürsünüz?

► **kromozom mikroarray**

▶ Hasta yüksek riskli gibi görünüyorsa, \_\_\_\_\_ genini dizilemek; diğer semptomlar var ise \_\_\_\_\_.

▶ **Yüksek risk: RET**

▶ **diğer: mikroarray**

- ▶ Hirschprung için tekrarlama riski nedir?
- ▶ <math><1\%</math> den %50 ye kadar değişir

# Konjenital Malformasyon ve Genetik Etyoloji

- ▶ İdiopatik % 60
- ▶ Multifaktöryel % 20
- ▶ Monogenik % 7.5
- ▶ Kromozomal % 6
- ▶ Anne hastalıkları % 3
- ▶ Konjenital Enf. % 2
- ▶ İlaçlar,X-ray,alkol % 1.5

## Research approaches

Human genetics: mutation screening of patient DNAs, chromosome translocation analysis

**Forward genetics**

**Phenotype**



Functional study: Developmental biology & Biochemistry

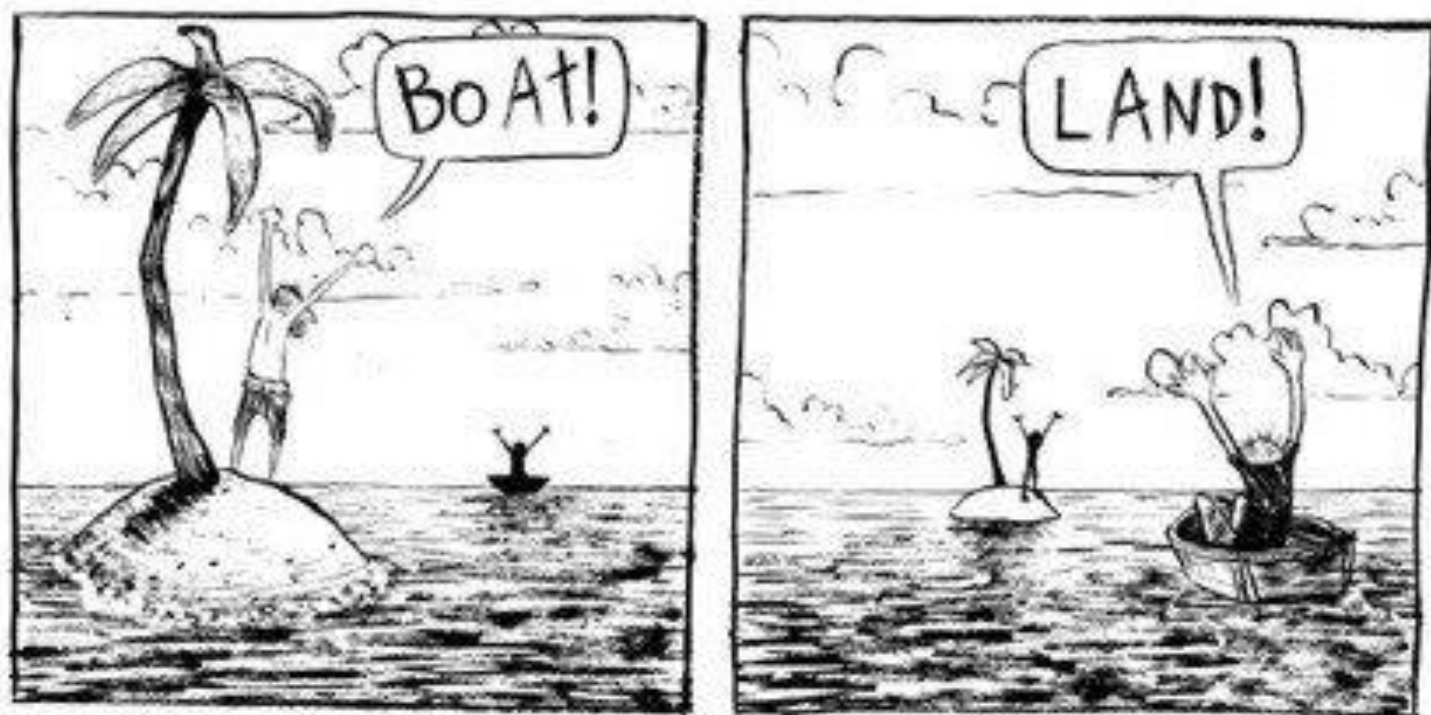


**Genotype**

**Reverse genetics**

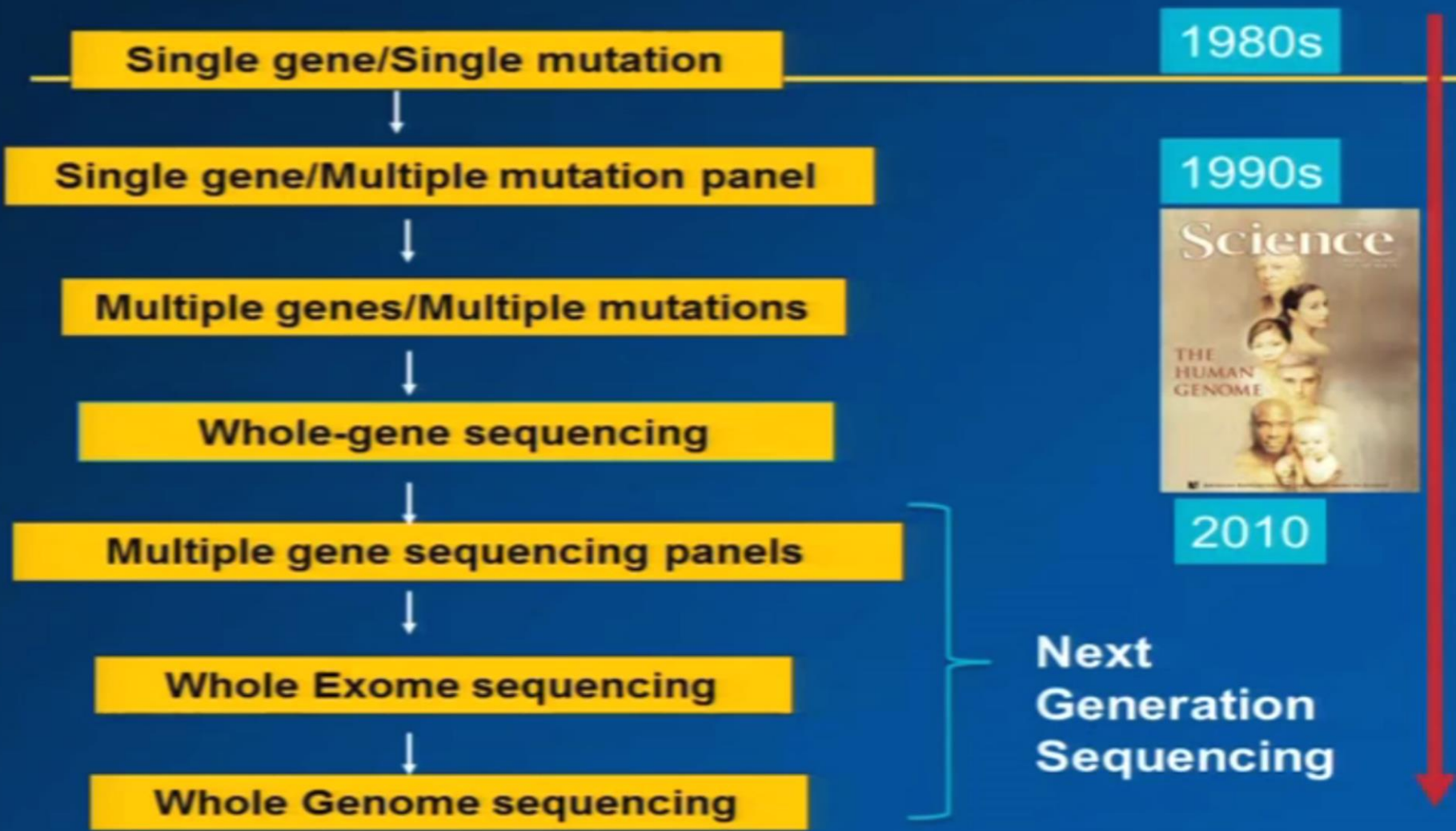
Mouse genetics: Knockout, transgenic mice studies





Perspective...

# EVOLUTION OF MOLECULAR GENETIC TESTING in Clinical Lab



1980s

1990s



2010

Next Generation Sequencing

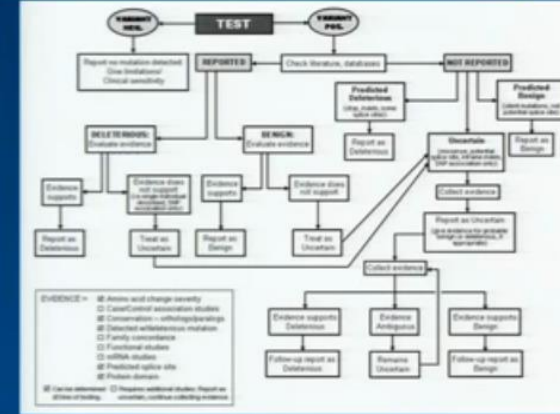
Veritabanları oldukça önemli

Sıklık, Literatürde yer alıp almadığı

Aile çalışmaları  
Fonksiyonel çalışmalar

## Interpretation of Sequence Variants

- Databases
  - dbSNP, 1000 genomes
  - HGMD
  - Locus specific
- Frequency
- Literature and Dr. Google
- Algorithms: missense, splicing
- Family studies
- Functional studies



ACMG S&G

Pathogenic

VOUS

Benign

09:48

Bir dizi değişiminin, zararsız mı patojenik mi yoksa arada önemi bilinmeyen bir varyant olduğunu belirlemek



Bir genom için 3-3.5 milyon varyantın tanımlanması

- Patojenik varyantların belirlenmesi
- Sekonder bulguların raporlanması
- Büyük bir datanın depolanması
- Zaman içinde datanın yeniden analizleri

Konularının karmaşıklığını arttırmakta

## Massive Data Dilemma

3- 3.5 Million  
variants/genome



Complexity Challenge

- Identify pathogenic variants
- Report Secondary Findings
- Massive Data Storage
- Data Reanalysis over time

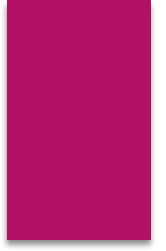
8 YABANCI  
8 BAKIŞ AÇIŞI  
1 GERÇEK



DENNIS  
QUAID  
MATTHEW  
FOX  
FOREST  
WHITAKER  
SIGOURNEY  
WEAVER  
VE WILLIAM  
HURT

# BAKIŞ AÇISI

COLUMBIA PICTURES, SONAR RELATIVITY MEDIA ÇALIŞTIRIŞI  
BİR ORIGINAL FILM İÇEREN "BAKİŞ AÇISI"  
EDGAR RAMIREZ, ARIEL ZUVERER VE KATIE DUNN İLE  
JENNIFER WOODS İLE STANLEY DOUGLAS  
JON BRISCATE, BRUCE JARVIS İLE WOOD  
YÖNETİMİNDE FALCON GREGG, FRANK JARVIS, JENNIFER WOODS  
YAZARLARININ BİRLİKTE YAZDILARINDA  
BARRY L. COVİN VE KEAL R. WORTZ  
YÖNETİMİNDE  
BAKİŞ AÇISI  
www.sonyPictures.net





İlginiz İin TeŖekkürler

