

Çocukluk Çağı Entelektüel Yetersizliğinde Genetik Testlerin Tanı Verimliliği ve Sürdürülebilirlik Değerlendirmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Naz Kadem¹, Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Uluç Yiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş

- Entelektüel yetersizlik (EY), heterojen hastalık gruplarına eşlik etmektedir ve gelişim geriliği ile birlikte %1-2 hastada görülmektedir¹
- Genetik kökeni olmasına rağmen bir çok hasta sonuçsuz testler nedeni ile tanısız kalmaktadır
- Standart genetik testler: karyotip, mikroyarray, Fragile X, tek gen analizi, gen paneli (CES) ve mitokondrial DNA analizleridir²
- ACMG 2021 rehberi, konjenital anomali, gelişimsel gecikme ve EY olgularında ekzom/genom dizilemenin birinci veya ikinci basamak genetik test olarak kullanılmasını güçlü biçimde önermektedir³



1- Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. Pediatrics. 2011;127:1034-42.
2- Bowling, Kevin M et al. "Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay." Genome medicine vol. 9,1 43. 30 May. 2017, doi:10.1186/s13073-017-0433-1
3- Manickam, Kandamurugu et al. "Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics vol. 23,11 (2021): 2029-2037. doi:10.1038/s41436-021-01242-6

Amaç

- EY tanılı hastalarda kliniğimizde uygulanan genetik testlerin tanı verimliliğini değerlendirmek
- Klinik pratikte en etkin ve maliyet-etkin genetik test yaklaşımını belirlemek
- Tanı sürecinde test seçimine etki edecek ek bulguları belirlemek

Yöntem

- 2016 – 2026, Retrospektif
- EY yaşa uygun testler ile doğrulanmış olan hastalar
- **Genetik** test sonuçları ACMG/AMP kriterlerine göre değerlendirildi
 - Patojenik ve olası patojenik varyant saptanan hastalar genetik tanı kabul edildi
 - VUS varyantların güncel patojenite değişimleri kontrol edildi

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında dosya takibi olan hastalar (N:6300)



En az bir genetik test yapılmış hastalar (N:546)

EY tanısı alan hastalar (N:319)

Bulgular

Demografik Data

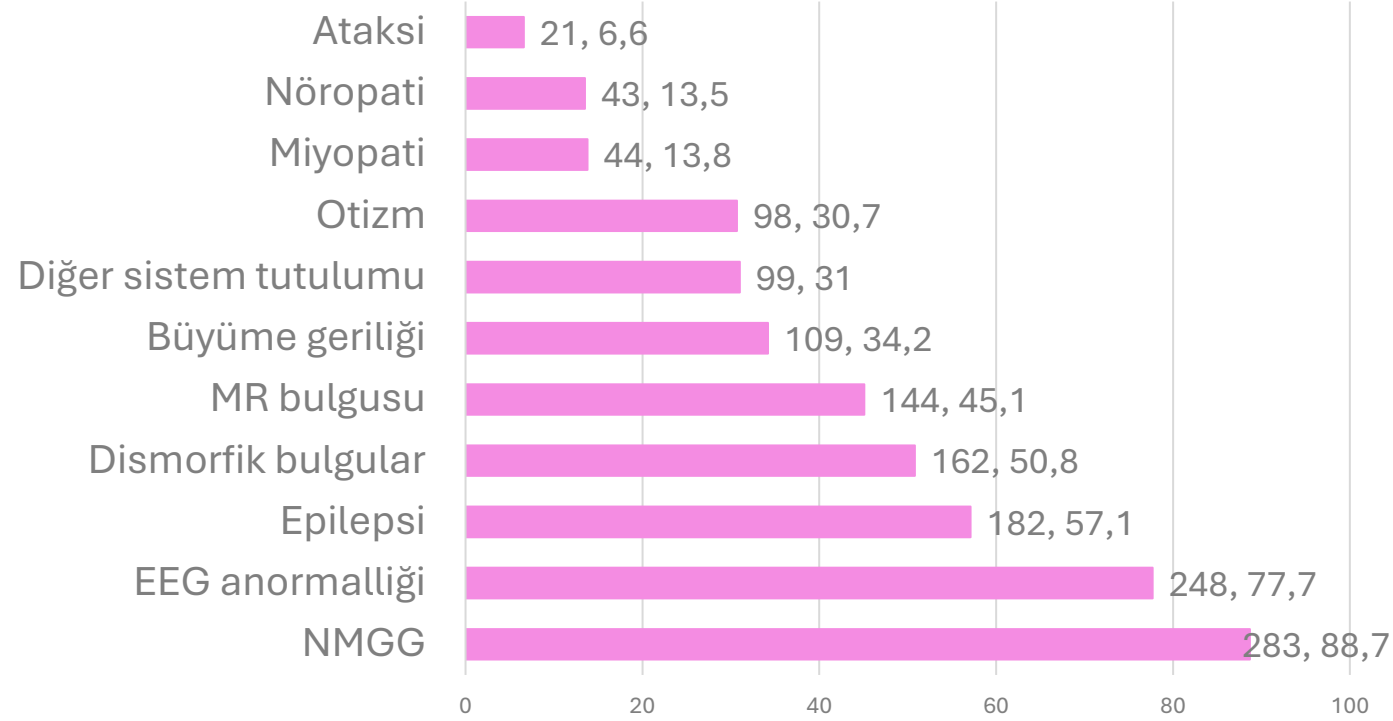
- **546 genetik test** uygulanmış hasta
- **319 EY tanısı** alan hasta
 - **246 hasta** (% 57.1) erkek
 - Median başvuru yaşı **2 yıl** (IQR: 0.8–2)
 - Median tanı yaşı **3.5 yıl** (IQR: 1.1–3.5)
 - Akrabalık **143 hasta** (%44.8)



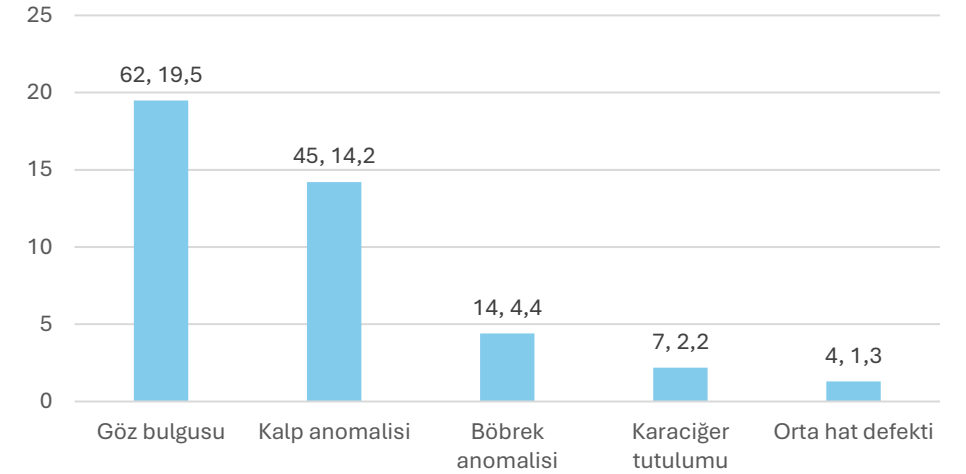
Bulgular

Klinik Özellikler

%

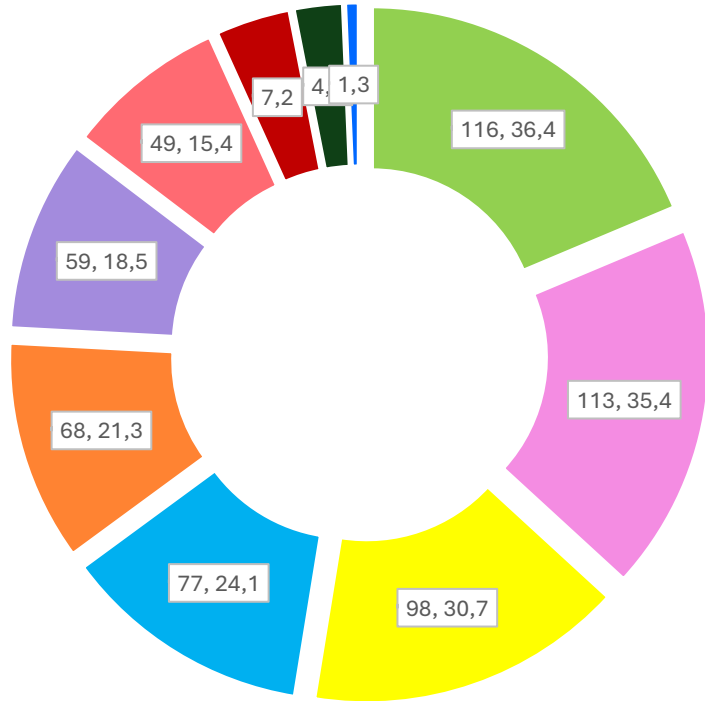


%



Bulgular

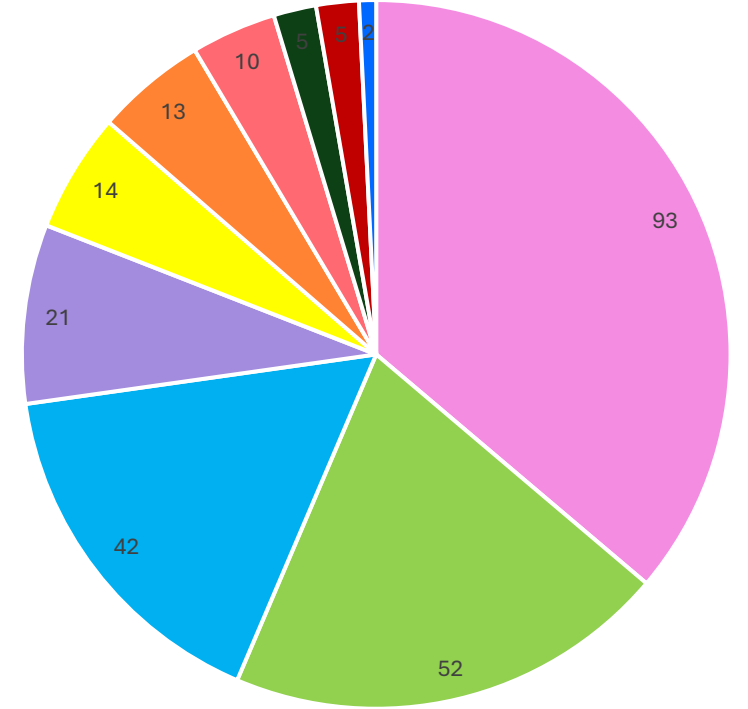
Genetik Çalışmalar



Çalışılan testler

%78,1'inde (n=219) herhangi bir yöntem ile genetik tanı elde edildi

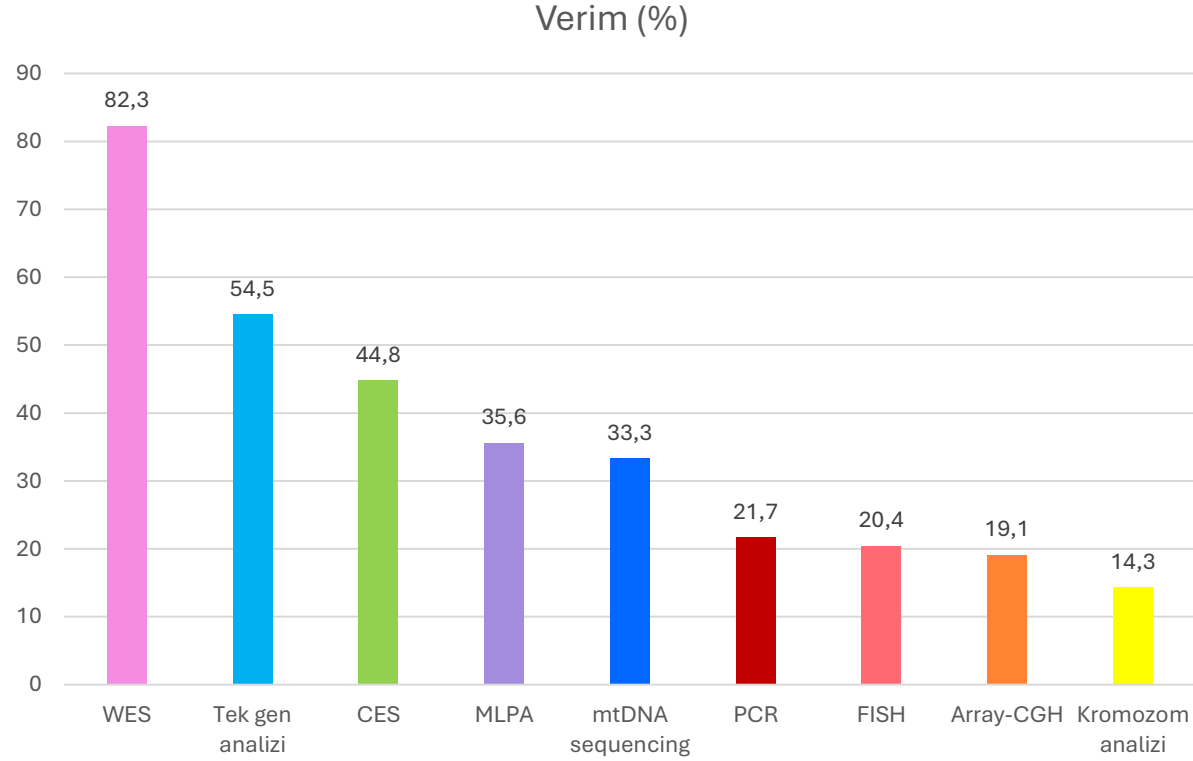
- CES
- WES
- Kromozom analizi
- Tek gen analizi
- Array-CGH
- MLPA
- FISH
- PCR
- mtDNA sequencing
- WGS



Sonuç alınan testler

Bulgular

Genetik Çalışmalar- Test Verimliliği



Bulgular

Genetik Çalışmalar- Test Süreci



Bulgular

Genetik Çalışmalar- Ek bulgular

- Tek değişkenli analizde **otizm** varlığı, genetik tanı alma olasılığı ile ilişkili bulundu($p:0.017$)
- Genetik tanı oranlarında anlamlı fark saptanmadı
 - Epilepsi varlığı
 - EEG anormallığı
 - MR bulgusu
 - Dismorfik bulgular
 - Büyüme geriliği
 - Akrabalık
 - Diğer sistem tutulumu
- Çok değişkenli analizlerde bağımsız klinik prediktör saptanmadı

Tartışma

- Çalışmamızda ACMG önerileri ile uyumlu olarak WES verimliliği en yüksek tespit edilmiştir³
- Literatürde ekzom/genom sekanslama tanı verimliliği %27² - %53.3⁴ arasında değişken olarak bildirilmiştir, kohortumuzda %29 hasta WES ile tanı alırken WES yapılan hastalarda sonuca ulaşma oranı %82.3 bulunmuştur
- Beklenenin aksine, otizm dışında diğer ek bulguların genetik tanı katkısı istatistiksel anlamlı bulunmamıştır

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Herhangi bir genetik tanı almış hasta kayıtlarının daha sık olması, pozitif sonuç biası
- Test seçimlerinin güncel olarak uygunluğuna göre yapılmış olması
- Diğer testler ile tanı alan hastaların WES kohortunda bulunmaması
- WES/WGS maliyeti ile uygulama kısıtlılığı



Sonuç

- **WES**, EY tanılı hastalarda **yüksek tanı verimliliği** sağlamaktadır
- Uygun hastalarda erken WES kullanımı, **tanı sürecini hızlandıran** ve **maliyet-etkin** bir strateji olarak öne çıkmaktadır
- Ayrıca gereksiz testlerin azaltılması; kaynak kullanımını, hasta başvurularını ve tanısal süreçlerin çevresel etkisini azaltarak **sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirliği** ve **eşit erişimi** destekleyen bir yaklaşım sunmaktadır

Teşekkürler

**Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nöroloji
Bilim Dalı**

Prof. Dr. Uluç Yiş

Prof. Dr. Ayşe Semra Hız

Prof. Dr. Adem Aydın

Doç. Dr. Ayşe İpek Polat

Dr. Hüseyin Bahadır Şenol

Dr. Mustafa Halk

Dr. Dilek Sönmezoğlu

Dr. Naz Kadem

Dr. Mine Sağlam Atmaca

Dr. Melike Naz Akbaş

elifnaz.kadem@deu.edu.tr

nazkadm@gmail.com

