

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI



**ÇANAKKALE ÖRNEKLEMİNDE TÜM EKZOM DİZİLEME(WES) İLE ELDE  
EDİLEN VERİLERDEN KONJENİTAL MONOSAKKARİT VE DİSAKKARİT  
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİLİ GENETİK VARYANTLARIN  
GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAŞIYICILIK  
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. MEHMET BERKAY AKCAN

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. FATMA SILAN

ÇANAKKALE/2023

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**ÇANAKKALE ÖRNEKLEMİNDE TÜM EKZOM DİZİLEME(WES) İLE ELDE  
EDİLEN VERİLERDEN KONJENİTAL MONOSAKKARİT VE DİSAKKARİT  
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİLİ GENETİK VARYANTLARIN  
GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAŞIYICILIK  
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. MEHMET BERKAY AKCAN

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. FATMA SILAN

ÇANAKKALE/2023

## TEŞEKKÜR

Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca bana yol gösteren, mesleki bilgi ve tecrübesini aktaran, tavsiyeleri ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Fatma SILAN'a,

Bu süreci birlikte geçirdiğimiz, beraber çalışmaktan oldukça keyif aldığım hekim arkadaşlarım ve ÇOMÜ Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezinin çalışanlarına,

Enerjisiyle hayatıma renk katan sevgili eşim Dr. Nesrin Akcan'a; sunmuş oldukları destekler ile bugünlere gelmemi sağlayan, sevgilerini bana her zaman hissettiren aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Berkay Akcan

Çanakkale, 2023

**ÇANAKKALE ÖRNEKLEMİNDE TÜM EKZOM DİZİLEME(WES) İLE ELDE  
EDİLEN VERİLERDEN KONJENİTAL MONOSAKKARİT VE DİSAKKARİT  
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİLİ GENETİK VARYANTLARIN  
GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAŞIYICILIK  
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

**ÖZET**

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Advers gıda reaksiyonları günlük hayatta önemli bir yer kaplar ancak yetersiz olarak tanınır ve yönetilir. Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları, karbonhidrat malabsorpsiyonun alt gruplarından birisini oluşturmakta ve karın ağrısı, diare, kanama bozukluğu, ölüm gibi geniş yelpazede değişen sonuçlara sebep olmaktadır. Çalışmamızda, daha önceden tüm ekzom dizi analizi (WES) uygulanmış hastalarda, konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma kusurlarında rol alan bazı genlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi, kohortumuzda taşıyıcılık frekanslarının hesaplanması ve varyant saptanan hastalarda genotip-fenotip korelasyonu kurulması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Çalışmamızda, 15.04.2022 tarihine kadar Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmaya onam veren 484 hastanın dataları retrospektif olarak; konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları grubunda yer alan genlerden bir panel oluşturularak (*ALDOB, FBP1, GALE, GALK1, GALM, GALT, LCT, SLC2A2, SLC5A1, SI*) analiz edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 107'sine segregasyon amacıyla, 377'sine çeşitli klinik bulgular sebebi ile WES analizi çalışılmıştır. WES analizi xGen Exome Research Panel v2 kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma sonucunda üretilen VCF dataları, QIAGEN Clinical Insight Interpret veritabanı ile analiz edilmiş olup hastalarda saptanan patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar çalışmamız kapsamına alınmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmamıza 244'ü kadın, 240'ı erkek olmak üzere 484 hasta dahil edilmiştir. Analizi yapılan genlerde 84/484 (%17,35) hastada 67'si farklı olmak üzere toplamda 99 tane patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant saptanmıştır. Patojenik/muhtemel patojenik varyant allel frekansı 0.013 olarak, VUS varyant allel frekansı 0.088, toplam %10 olarak hesaplanmıştır. Segregasyon amaçlı WES analizi çalışılan 107 hastanın 21'inde (%19.6), çeşitli klinik bulgular sebebi ile WES analizi yapılan 377 hastanın 63'ünde (%16.7) varyant saptanmıştır. Varyant saptanan hastaların %44'ü (37/84) saptanan genotiplerle uyumlu fenotipik bulgulardan en az bir tanesini göstermiştir. En sık taşıyıcılık 1:25 ile SI, en nadir taşıyıcılık 1:968 ile GALE geninde saptanmış olup beklenen hastalık sıklığı 1:2500 ile 1: 3748000 arasında hesaplanmıştır.

**SONUÇ:** Çalışmamızın sonuçları otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda heterozigot taşıyıcıların da klinik bulgu sergileyebileceğini göstermiştir. Literatürde konjenital monosakkarit ve disakkarit metabolizma bozuklarına ait taşıyıcılıkların, taşıyıcıların fenotipik etkilerinin ve taşıyıcılık verilerinden tahmini hastalık prevalanslarının hesaplandığı kapsamlı bir sistematik yayın bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda ulusal sağlık politikalarımızın geliştirilmesinde ve uluslararası literatürde bir öncü olma niteliği taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Genotip-fenotip korelasyonu, yenidoğan metabolizma kusurları, taşıyıcılık sıklığı, popülasyon genetiği, nutrigenetik

# EVALUATION OF GENETIC VARIANTS RELATED TO CONGENITAL MONOSACCHARIDE AND DISACCHARIDE METABOLISM DISORDERS FROM DATA OBTAINED BY WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) IN THE ÇANAKKALE SAMPLE WITH CURRENT DATA, AND DETERMINATION OF CARRIER RATIOS

## ABSTRACT

**INTRODUCTION and AIM:** Adverse food reactions represent an important place in daily life but are poorly recognized and managed. Congenital monosaccharide-disaccharide metabolism disorders constitute one of the subgroups of carbohydrate malabsorption and cause a wide range of outcomes such as abdominal pain, diarrhea, bleeding disorder, and death. In our study, the aim was to retrospectively evaluate genes associated with congenital monosaccharide-disaccharide metabolism defects in patients who previously underwent whole-exome sequence analysis (WES), calculate carrier frequencies in our cohort, and establish a genotype-phenotype correlation in patients with variants

**METHODS:** In our study, the data of 484 patients who presented to Çanakkale Onsekiz Mart University Health Practice and Research Hospital Medical Genetics Department until 15.04.2022 and gave consent to participate in the study were analyzed retrospectively by creating a panel from the genes (*ALDOB*, *FBP1*, *GALE*, *GALK1*, *GALM*, *GALT*, *LCT*, *SLC2A2*, *SLC5A1*, *SI*) in the group of congenital monosaccharide-disaccharide metabolism disorders. WES analysis was performed on 107 of the patients included in our study for the purpose of segregation, and on 377 due to various clinical features. WES analysis was performed with Next Generation Sequence Analysis (NGS) method using xGen Exome Research Panel v2 kit. The VCF data produced as a result of the study were analyzed with the Qiagen Clinical Insight Interpret software. The created VCF data were analyzed with the QIAGEN Clinical Insight Interpret database, and pathogenic, likely pathogenic and variant of uncertain significance (VUS) variants detected in patients were included in our study.

**RESULTS:** A total of 484 patients, 244 female and 240 male, were included in our study. A total of 99 pathogenic, likely pathogenic and VUS variants, 67 of which were different, were detected in 84/484 (17.35%) patients in the analyzed genes. The pathogenic/likely pathogenic variant allele frequency was calculated as 0.013 (13/968), and the VUS variant allele frequency as 0.088 (86/968) a total of %10. Variants were detected in 21 (19.6%) of 107 patients who underwent WES analysis for segregation purposes, and in 63 (16.7%) of 377 patients who underwent WES analysis due to various clinical features. 44% (37/84) of the patients with variants exhibited at least one phenotype consistent with the genotype. The highest carriage frequency was found in the SI gene with 1:25, the lowest carriage frequency was found in the GALE gene with 1:968, and the expected disease frequency was calculated between 1:2500 and 1:3748000.

**CONCLUSION:** Our study results have demonstrated that heterozygous carriers may also exhibit clinical symptoms in autosomal recessive inherited diseases. Currently, there is a lack of comprehensive systematic literature regarding carrier frequencies, the phenotypic effects of carriers, and the estimation of disease prevalences based on carrier data for congenital monosaccharide and disaccharide metabolism disorders. Our study is a pioneer in the development of our national health policies in this field and in the international literature.

**Keywords:** Genotype - phenotype correlation, inborn metabolic disorders, carrier frequency, population genetics, nutrigenetics

# İÇİNDEKİLER

|   |       |
|---|-------|
| TEŞEKKÜR .....  | iii   |
| ÖZET .....  | iv    |
| ABSTRACT .....  | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....   | viii  |
| KISALTMALAR VE SİMGELER.....  | xii   |
| TABLolar .....  | xvi   |
| ŞEKİLLER .....  | xviii |
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 1     |
| 2- GENEL BİLGİLER.....  | 5     |
| 2.1 Karbonhidratların genel özellikleri .....                                     | 5     |
| 2.2 Karbonhidratların sınıflandırılması .....                                     | 6     |
| 2.2.1 Monosakkaritler .....   | 6     |
| 2.2.1.1. Glukoz .....   | 8     |
| 2.2.1.2. Fruktoz .....  | 12    |
| 2.2.1.3. Galaktoz .....   | 14    |
| 2.2.2. Disakkaritler .....  | 17    |
| 2.2.2.1 Maltoz.....   | 18    |
| 2.2.2.2 Sükroz (Sakkaroz).....  | 19    |
| 2.2.2.3 Laktoz.....   | 20    |
| 2.3. Panelde Yer Alan Genler ve Hastalıklar.....                                  | 21    |
| 2.3.1. ALDOB (Aldolaz B, Fruktoz-Bifosfat) geni .....                             | 21    |
| 2.3.2. Hereditör Fruktöz İntoleransı (HFI, Fruktözemi, Aldolaz B Eksikliği) ..... | 22    |
| 2.3.2.1 Klinik Bulgular.....  | 22    |
| 2.3.2.2. Patogenezi .....   | 25    |
| 2.3.2.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....   | 26    |
| 2.3.2.4. Genetik Faktörler .....  | 27    |
| 2.3.2.5. Tanı .....   | 28    |
| 2.3.2.6. Tedavi ve Prognoz .....  | 29    |
| 2.3.3 FBP1 (Fruktöz 1-6 bifosfataz 1) geni .....                                  | 30    |
| 2.3.4. FBP1 Eksikliği.....  | 31    |
| 2.3.4.1 Klinik bulgular .....   | 31    |



|   |    |
|---|----|
| 2.3.4.2 Patogenez .....   | 34 |
| 2.3.4.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                            | 34 |
| 2.3.4.4 Genetik Faktörler .....                                     | 35 |
| 2.3.4.5 Tanı .....  | 35 |
| 2.3.4.6 Tedavi ve Prognoz .....                                     | 36 |
| 2.3.5 <i>GALE</i> (Galaktoz Epimeraz) geni.....                     | 37 |
| 2.3.6. Galaktozemi Tip 3 (Galaktoz Epimeraz Eksikliği) .....        | 38 |
| 2.3.6.1 Klinik bulgular .....                                       | 38 |
| 2.3.6.2 Patogenez .....   | 42 |
| 2.3.6.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                            | 43 |
| 2.3.6.4 Genetik Faktörler .....                                     | 43 |
| 2.3.6.5 Tanı .....  | 43 |
| 2.3.6.6 Tedavi ve Prognoz .....                                     | 44 |
| 2.3.7. <i>GALK1</i> (Galaktokinaz 1) geni .....                     | 45 |
| 2.3.8 Galaktozemi Tip II (Galaktokinaz Eksikliği).....              | 46 |
| 2.3.8.1 Klinik bulgular .....                                       | 46 |
| 2.3.8.2 Patogenez .....   | 48 |
| 2.3.8.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                            | 49 |
| 2.3.8.4 Genetik Faktörler .....                                     | 49 |
| 2.3.8.5 Tanı .....  | 50 |
| 2.3.8.6. Tedavi ve Prognoz .....                                    | 51 |
| 2.3.9. <i>GALM</i> (Galaktoz Mutarotaz) geni .....                  | 51 |
| 2.3.10. Tip 4 Galaktozemi ( <i>GALM</i> Eksikliği) .....            | 52 |
| 2.3.10.1. Klinik bulgular .....                                     | 52 |
| 2.3.10.2. Patogenez .....   | 53 |
| 2.3.10.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                          | 54 |
| 2.3.10.4. Genetik Faktörler .....                                   | 54 |
| 2.3.10.5. Tanı .....  | 54 |
| 2.3.10.6. Tedavi ve Prognoz:.....                                   | 55 |
| 2.3.11. <i>GALT</i> (Galaktoz 1-Fosfat Üridiltransferaz) geni ..... | 55 |
| 2.3.12. <i>GALT</i> Eksikliği (Galaktozemi Tip 1) .....             | 56 |
| 2.3.12.1. Klinik Bulgular .....                                     | 56 |
| 2.3.12.2 Patogenez .....  | 61 |
| 2.3.12.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                           | 62 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.12.4 Genetik Faktörler .....                                  | 62 |
| 2.3.12.5 Tanı .....   | 64 |
| 2.3.12.6 Tedavi ve Prognoz .....                                  | 66 |
| 2.3.13 <i>LCT</i> (Laktaz) geni .....                             | 67 |
| 2.3.14. Konjenital Laktaz Eksikliği .....                         | 68 |
| 2.3.14.1 Klinik bulgular .....                                    | 68 |
| 2.3.14.2 Patogenez .....  | 69 |
| 2.3.14.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                         | 70 |
| 2.3.14.4 Genetik Faktörler .....                                  | 70 |
| 2.3.14.5 Tanı .....   | 71 |
| 2.3.14.6 Tedavi ve Prognoz .....                                  | 72 |
| 2.3.15 <i>SLC2A2</i> (Solute Carrier Family 2 member 2) geni..... | 72 |
| 2.3.16 Fanconi-Bickel Sendromu ( <i>GLUT2</i> Eksikliği).....     | 73 |
| 2.3.16.1 Klinik bulgular .....                                    | 73 |
| 2.3.16.2 Patogenez .....  | 75 |
| 2.3.16.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                         | 76 |
| 2.3.16.4 Genetik Faktörler .....                                  | 76 |
| 2.3.16.5 Tanı .....   | 76 |
| 2.3.16.6 Tedavi ve Prognoz .....                                  | 77 |
| 2.3.17 <i>SLC5A1</i> (Solute Carrier Family 5 Member 1) geni..... | 78 |
| 2.3.18 Konjenital Glukoz/Galaktoz Malabsorbsiyonu.....            | 79 |
| 2.3.18.1 Klinik bulgular .....                                    | 79 |
| 2.3.18.2 Patogenez .....  | 81 |
| 2.3.18.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                         | 81 |
| 2.3.18.4 Genetik Faktörler .....                                  | 81 |
| 2.3.18.5 Tanı .....   | 82 |
| 2.3.18.6 Tedavi ve Prognoz .....                                  | 82 |
| 2.3.19 <i>SI</i> (Sükraz-İzomaltaz) geni .....                    | 83 |
| 2.3.20 Konjenital Sükraz-İzomaltaz Eksikliği .....                | 84 |
| 2.3.20.1 Klinik bulgular .....                                    | 84 |
| 2.3.20.2 Patogenez .....  | 86 |
| 2.3.20.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....                         | 88 |
| 2.3.20.4 Genetik Faktörler .....                                  | 88 |
| 2.3.20.5 Tanı .....   | 91 |

|  |            |
|--|------------|
| 2.3.20.6. Tedavi ve Prognoz.....   | 94         |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>  | <b>94</b>  |
| 3.1 Hasta Seçimi.....  | 94         |
| 3.2 Saptanan varyantların değerlendirilmesi.....   | 96         |
| <b>4. BULGULAR .....</b>   | <b>100</b> |
| 4.1. Çalışmamızda saptanan varyantlara ait frekans hesaplamaları,<br>varyantların ve saptandığı hastaların özellikleri ..... | 100        |
| 4.2. Varyant saptanan hastalarda genotip-fenotip korelasyonu<br>değerlendirilmesi.....                                       | 117        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>  | <b>129</b> |
| 5.1 <i>ALDOB</i> geni varyantları .....  | 132        |
| 5.2 <i>SI</i> geni varyantları .....   | 134        |
| 5.3 <i>GALT</i> geni varyantları .....   | 137        |
| 5.4 <i>GALK1</i> geni varyantları .....  | 139        |
| 5.5 <i>GALM</i> geni varyantları .....   | 140        |
| 5.6 <i>FBP1</i> geni varyantları .....   | 141        |
| 5.7 <i>SLC2A2</i> Geni varyantları .....   | 142        |
| 5.8 <i>SLC5A1</i> geni varyantları .....   | 143        |
| 5.9 <i>GALE</i> geni varyantları .....   | 144        |
| 5.10 <i>LCT</i> geni varyantları.....  | 145        |
| <b>6. SONUÇ .....</b>  | <b>147</b> |
| <b>7- KAYNAKLAR .....</b>  | <b>149</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>   | <b>171</b> |
| 8.1 EK 1. Etik kurul onayı.....  | 171        |

## KISALTMALAR VE SİMGELER

|   |   |
|---|---|
| <b>ABD</b>  | Amerika Birleşik Devletleri   |
| <b>ACMG</b>                                       | American College of Medical Genetics and Genomics   |
| <b>ALDOB</b>                                      | Aldolaz B   |
| <b>ATPaz</b>                                      | Adenosine 5'-TriPhosphatase   |
| <b>bç</b>   | baz çifti   |
| <b>BOS</b>  | Beyin omurilik sıvısı   |
| <b>C</b>  | Karbon  |
| <b>CLD</b>  | Konjenital Laktaz Eksikliği (Congenital Lactase Deficiency)   |
| <b>CNV</b>  | Copy Number Variation   |
| <b>CSID</b>                                       | Konjenital Sükröz-İzomaltaz Eksikliği (Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency)                      |
| <b>CO<sub>2</sub></b>                             | Karbondioksit   |
| <b>CoA</b>  | Koenzim A   |
| <b>CH<sub>4</sub></b>                             | Metan   |
| <b>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub></b>   | Glukoz, galaktoz ve fruktozun moleküler formülü   |
| <b>C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub></b> | Sükrozun moleküler yapısı   |
| <b>ChREBP</b>                                     | Karbonhidrat düzenleyici elementi bağlayıcı protein (Carbohydrate-responsive element-binding protein) |
| <b>ÇOMÜ SUAH</b>                                  | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi                            |
| <b>D1</b>   | Duarte 1  |
| <b>D2</b>   | Duarte 2  |
| <b>D/G</b>  | Duarte varyant galaktozemi  |
| <b>dbSNP</b>                                      | Database for Single Nucleotide Polymorphisms  |
| <b>DM</b>   | Hastalık yapıcı mutasyon  |
| <b>DNA</b>  | Deoksiribo nükleik asit   |
| <b>DHAP</b>                                       | dihidroksiaseton fosfat   |
| <b>EBV</b>  | Ebstein Barr Virüsü   |

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>ER</b>            | Endoplazmik Retikulum  |
| <b>ERGIC</b>         | ER-Golgi ara bölmesi   |
| <b>ExAC</b>          | Exome Aggregation Consortium   |
| <b>F1P</b>           | Fruktoz-1-fosfat   |
| <b>FBP</b>           | Fruktoz-1,6-bifosfat   |
| <b>FBP1</b>          | Fruktoz 1-6 bifosfataz 1   |
| <b>FBS</b>           | Fanconi-Bickel Sendromu  |
| <b>FGF21</b>         | Fibroblast büyüme faktörü 21   |
| <b>FODMAP</b>        | Fermente olabilen oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polioller |
| <b>fs</b>            | Frameshift   |
| <b>NADH</b>          | Nikotinamid adenin dinükleotid'in indirgenmiş hali                     |
| <b>NADPH</b>         | Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ın indirgenmiş hali              |
| <b>G/G</b>           | homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon genotipi                 |
| <b>G/N</b>           | heterozigot mutasyon genotipi  |
| <b>GA</b>            | Gliseraldehit  |
| <b>GALE</b>          | Galaktoz Epimeraz  |
| <b>GALK1</b>         | Galaktokinaz 1   |
| <b>GALM</b>          | Galaktoz Mutarotaz   |
| <b>GALT</b>          | Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz                                     |
| <b>gal-1P</b>        | Galaktoz-1-fosfat  |
| <b>GEC</b>           | Galaktoz eliminasyon kapasitesi  |
| <b>GGM</b>           | Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu  |
| <b>gnomAD</b>        | The genome Aggregation Database  |
| <b>GLUT</b>          | Glukoz taşıyıcısı  |
| <b>g/mL</b>          | Gram/MiliLitre   |
| <b>H</b>             | Hasta  |
| <b>H</b>             | Hidrojen   |
| <b>H<sub>2</sub></b> | Hidrojenin diatomik gaz formu  |
| <b>HFI</b>           | Hereditör Fruktoz İntoleransı  |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>HGMD</b>               | The Human Gene Mutation Database                                 |
| <b>HMIT</b>               | Proton myo-Inositol Transporter                                  |
| <b>IBS</b>                | İrritabl bağırsak sendromu                                       |
| <b>IM</b>                 | İzomaltaz  |
| <b>kcal/m<sup>2</sup></b> | kilokalori/metre kare  |
| <b>KHK</b>                | Ketoheksokinaz   |
| <b>LCT</b>                | Laktaz   |
| <b>LOF</b>                | Loss of Function   |
| <b>mg/dl</b>              | miligram/desilitre   |
| <b>MGAM</b>               | maltaz-glukoamilaz   |
| <b>NGS</b>                | Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)                 |
| <b>O</b>                  | Oksijen  |
| <b>OMIM</b>               | Online Mendelian Inheritance in Man                              |
| <b>pH</b>                 | Hidrojen potansiyeli (Potential of hydrogen)                     |
| <b>POY</b>                | Prematür ovaryen yetmezlik                                       |
| <b>QCI</b>                | QIAGEN Clinical Insight  |
| <b>RBC</b>                | Eritrosit  |
| <b>RNA</b>                | Ribo nükleik asit  |
| <b>SLC2A</b>              | solute carrier family 2 member                                   |
| <b>SLC2A2</b>             | solute carrier family 2 member 2                                 |
| <b>SLC2A3P</b>            | Solute carrier family 2 member 3 pseudogene                      |
| <b>SLC2AXP1</b>           | Solute Carrier Family 2 Pseudogene                               |
| <b>SLC5A1</b>             | Solute Carrier Family 5 (Sodium/Glucose Cotransporter), Member 1 |
| <b>SGLT1</b>              | Sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı 1                               |
| <b>SI</b>                 | Sükraz-İzomaltaz   |
| <b>SUC</b>                | Sükraz   |
| <b>T1R2</b>               | Tat reseptörü tip1 üye2  |
| <b>T1R3</b>               | Tat reseptörü tip1 üye3  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>UDP</b>        | Üridin difosfat   |
| <b>UDP-galNAc</b> | UDP-N-asetilgalaktozaminin  |
| <b>VCF</b>        | Virtual card format   |
| <b>VUS</b>        | Klinik önemi belirsiz varyant (Variant of Uncertain Significance) |
| <b>WES</b>        | Tüm ekzom analizi   |



## TABLULAR

|  |     |
|--|-----|
| Tablo 1.1 Konjenital monosakkarit ve disakkarit bozuklukları ile ilişkili çalışmamız kapsamındaki genler, OMIM fenotipi karşılıkları ve ilişkili fenotiplerin kalıtım paternleri.....  | 4   |
| Tablo 2.1 GLUT protein ailesi.....   | 10  |
| Tablo 2.2 Bazı besinlerin 100 gramında içerdikleri toplam şeker, sükroz, fruktoz ve glukoz miktarları .....  | 12  |
| Tablo 2.3 Bazı besinlerde bulunan galaktoz miktarı (mg/100g).....  | 17  |
| Tablo 2.4 Maltoz kaynağı bazı besinler .....   | 18  |
| Tablo 2.5 Bazı besinlerde bulunan laktoz miktarı (g/100g) .....  | 21  |
| Tablo 2.6 ALDOB genindeki bazı önemli varyantlar.....  | 28  |
| Tablo 2.7 FBP1 eksikliğinde gözlenen metabolik bulgular .....  | 32  |
| Tablo 2.8 Jeneralize Galaktozemi Tip 3: Seçilen bulguların sıklıkları.....   | 39  |
| Tablo 2.9 GALT enzim eksikliğine bağlı alt gruplar ve özellikleri.....   | 56  |
| Tablo 2.10 Klasik Galaktozemili Semptomatik Yenidoğanlarda Spesifik Bulguların Sıklığı .....   | 57  |
| Tablo 2.11 Bazı GALT genotipleri ve biyokimyasal/klinik fenotipleri.....   | 61  |
| Tablo 2.12 GALT geninde sık bildiren önemli varyantlar .....   | 64  |
| Tablo 2.13 GALT enzim aktivitesinin, GALT eksikliği galaktozemi tipleri arasındaki farklılığı .....  | 66  |
| Tablo 2.14 CSID bulgu ve semptomları .....   | 85  |
| Tablo 2.15 CSID/SID tanısında kullanılan tanı testlerinin karşılaştırılması.....   | 92  |
| Tablo 3.1 Analizler için QCI Interpret veritabanı ile oluşturulan filtre .....   | 95  |
| Tablo 3.2 Patojenite belirlenmesinde ACMG kriterleri .....   | 96  |
| Tablo 3. 3 Benign Varyantları Sınıflandırma Kriterleri .....   | 98  |
| Tablo 3. 4 Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları .....   | 99  |
| Tablo 4.1 Çalışmamızdaki gen grubunda saptanan patojenik ve muhtemel patojenik varyant sayıları ve kohortumuzdaki allel frekansları .....  | 102 |
| Tablo 4.2 Analizimizde saptanan patojenik/muhtemel patojenik varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar .....   | 104 |
| Tablo 4.3 Çalışmamızdaki gen grubunda saptanan klinik önemi belirsiz varyant sayıları ve kohortumuzdaki allel frekansları .....  | 105 |
| Tablo 4.4 Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar .....  | 107 |
| Tablo 4. 5 Çalışmamıza dahil edilen gen grubunda saptanan patojenik/muhtemel patojenik/ VUS varyantların sayısı, frekansı ve teorik olarak homozigotluk riski ve taşıyıcılık oranlarının literatür verileri ile kıyaslanması . | 115 |
| Tablo 4. 6 Biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan varyantların çalışmamızda ve popülasyon veritabanlarında belirlenen sıklıkları.....  | 116 |
| Tablo 4. 7 Biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan allellerin saptandığı hastaların genotipleri.....  | 117 |



|   |     |
|---|-----|
| Tablo 4. 8 ALDOB geninde saptanan varyantlar ve genotip fenotip korelasyonu   | 118 |
| Tablo 4. 9 SI geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu ...  | 119 |
| Tablo 4. 10 GALT geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu   | 123 |
| Tablo 4. 11 GALE geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu   | 123 |
| Tablo 4. 12 GALK1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu  | 124 |
| Tablo 4. 13 GALM geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu   | 125 |
| Tablo 4. 14 FBP1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu   | 125 |
| Tablo 4. 15 SLC2A2 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu | 126 |
| Tablo 4. 16 SLC5A1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu | 126 |
| Tablo 4. 17 LCT geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu    | 127 |

## ŞEKİLLER

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1. 1. Advers gıda reaksiyonların sınıflandırılması .....  | 3  |
| Şekil 2. 1. Monosakkaritlerin karbon sayısına göre ve karbonil sayısına göre sınıflandırılması ile glukoz, fruktoz ve galaktoz izomerlerinin yapısı .....                       | 7  |
| Şekil 2. 2 Glukoneogenez ve birbirine bağımlı yollar.....   | 9  |
| Şekil 2. 3 Fruktozun ince barsaktan emilimi, karaciğere transportu ve metabolik etkileri.....   | 14 |
| Şekil 2. 4 Galaktoz metabolizmasının gösterimi.....   | 16 |
| Şekil 2. 5 Karbonhidrat sindirimi ve emilimi .....  | 19 |
| Şekil 2. 6 <i>ALDOB</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında tanımlanan varyant sayısı ve varyant tipleri..... | 22 |
| Şekil 2. 7 Hereditör Fruktoz İntoleransı bulguları .....  | 24 |
| Şekil 2. 8 Fruktoz metabolizması .....  | 26 |
| Şekil 2. 9 <i>FBP1</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, Mitomap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri .....         | 30 |
| Şekil 2. 10 <i>FBP1</i> eksikliğinin OMIM'de bulunan klinik ve metabolik bulguları ..   | 33 |
| Şekil 2. 11 <i>GALE</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri .....        | 37 |
| Şekil 2. 12 <i>GALE</i> eksikliğinin OMIM'de bulunan klinik bulguları.....  | 41 |
| Şekil 2. 13 Galaktoz metabolizmasının majör reaksiyonları .....   | 42 |
| Şekil 2. 14 <i>GALK1</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri .....       | 45 |
| Şekil 2. 15 <i>GALK</i> eksikliği (Galaktokinaz eksikliği, Galaktozemi tip 2) bulguları .....   | 47 |
| Şekil 2. 16 <i>GALM</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri.....                        | 52 |
| Şekil 2. 17 <i>GALM</i> eksikliği (Galaktoz Mutarotaz eksikliği, Galaktozemi tip 4) bulguları. ....   | 53 |
| Şekil 2. 18 <i>GALT</i> geninde Mayıs 2023'e kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri .....               | 55 |
| Şekil 2. 19 Klasik galaktozemiye ait bulgular.....  | 58 |
| Şekil 2. 20 <i>LCT</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri .....         | 68 |
| Şekil 2. 21 Konjenital laktaz eksikliği bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır. ....   | 69 |
| Şekil 2. 22 Konjenital laktaz eksikliğindeki (CLD) mutasyonların şematik sunumu ve <i>LCT</i> (Laktaz Prolin Hidrolaz, LPH) geninin ekzonlarındaki yerleri. 71                  | 71 |

|  |     |
|--|-----|
| Şekil 2. 23 <i>SLC2A2</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri ..... | 72  |
| Şekil 2. 24 Fanconi-Bickel Sendromu bulguları.....   | 74  |
| Şekil 2. 25 <i>SLC5A1</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri.....                 | 79  |
| Şekil 2. 26 Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu bulguları .....  | 80  |
| Şekil 2. 27 <i>SI</i> geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri.....                     | 83  |
| Şekil 2. 28 Sükröz-İzomaltaz eksikliğine bağlı klinik bulgular .....   | 86  |
| Şekil 2. 29 Karbonhidrat malabsorpsiyonunun klinik sonuçları.....  | 87  |
| Şekil 2. 30 <i>SI</i> mutantlarının başlıca üç biyosentetik protein fenotipine sınıflandırılması.....  | 89  |
| Şekil 4. 1 Varyant saptanan hastaların cinsiyet dağılımı .....   | 101 |
| Şekil 4. 2 Varyant saptanan genlerin cinsiyete göre dağılımı .....   | 102 |
| Şekil 4. 3 Patojenik/muhtemel patojenik varyantların genler arasındaki dağılımı ve saptanan kişi sayıları .....  | 103 |
| Şekil 4. 4 Klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların genler arası dağılımı .....  | 106 |
| Şekil 4. 5 Villöz fırçamsı kenarın apikal zarında bulunduğu şekliyle <i>SI</i> kodlanmış protein varyantlarının konumları için topografik figür.....                       | 122 |

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Advers gıda reaksiyonları günlük hayatta önemli bir yer kaplar ancak yetersiz şekilde tanınır ve yönetilir. Veri toplama yöntemlerine ve tanımlarına bağlı olarak toplumun %15-20'sini etkiler (1). Hastaların %50'ye varan kısmında kendini başlıca gastrointestinal sistem bulguları ile gösterir. Geleneksel olarak, karın ağrısı, ishal, şişkinlik ve şişkinlik, gıda alerjisi veya intoleransına bağlanmıştır (2). 1994 yılında yayınlanmış bir çalışmada dâhi nüfusun %20'sinde gıda intoleransı bildirilmiştir (3).

Temel patofizyolojik mekanizmaya göre advers gıda reaksiyonları immün aracılı olup olmadığına göre sınıflandırılır (4) (Şekil 1.1). İmmün aracılı olmayan advers gıda reaksiyonları sıklıkla karbonhidrat ve yağlar, daha nadir olarak biyolojik aminler kaynaklıdır ve spesifik besin alerjisine yol açmaz. Karbonhidratlara karşı intolerans immün sistem aracılı olmayan advers gıda reaksiyonlarının en sık sebebidir ve otozomal resesif olarak kalıtılırlar (5).

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma hastalıkları, vücudun belirli şeker türlerini sindirme ve kullanma yeteneğini etkileyen nadir genetik bozukluklar grubudur. Bu bozukluklar, birçok gıdada bulunan basit şekerler olan monosakkarit ve disakkaritlerin metabolizmasında yer alan enzimleri ya da proteinleri üreten genlerdeki mutasyonlar nedeniyle oluşur.

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma hastalıklarının belirtileri geniş bir yelpazede değişebilir, hastalarda ishal, karın ağrısı, şişkinlik ve bulantı, kusma gibi şikâyetler olabilir. Bazı durumlarda, etkilenen kişiler dehidratasyon, malnutrisyon, kilo kaybı, nörolojik şikâyetler, katarakt, erken ovaryen yetmezlik (POY) gibi sorunlar yaşayabilirler, bazı durumlarda tedavi edilmediği takdirde ölüm ile sonuçlanabilir.

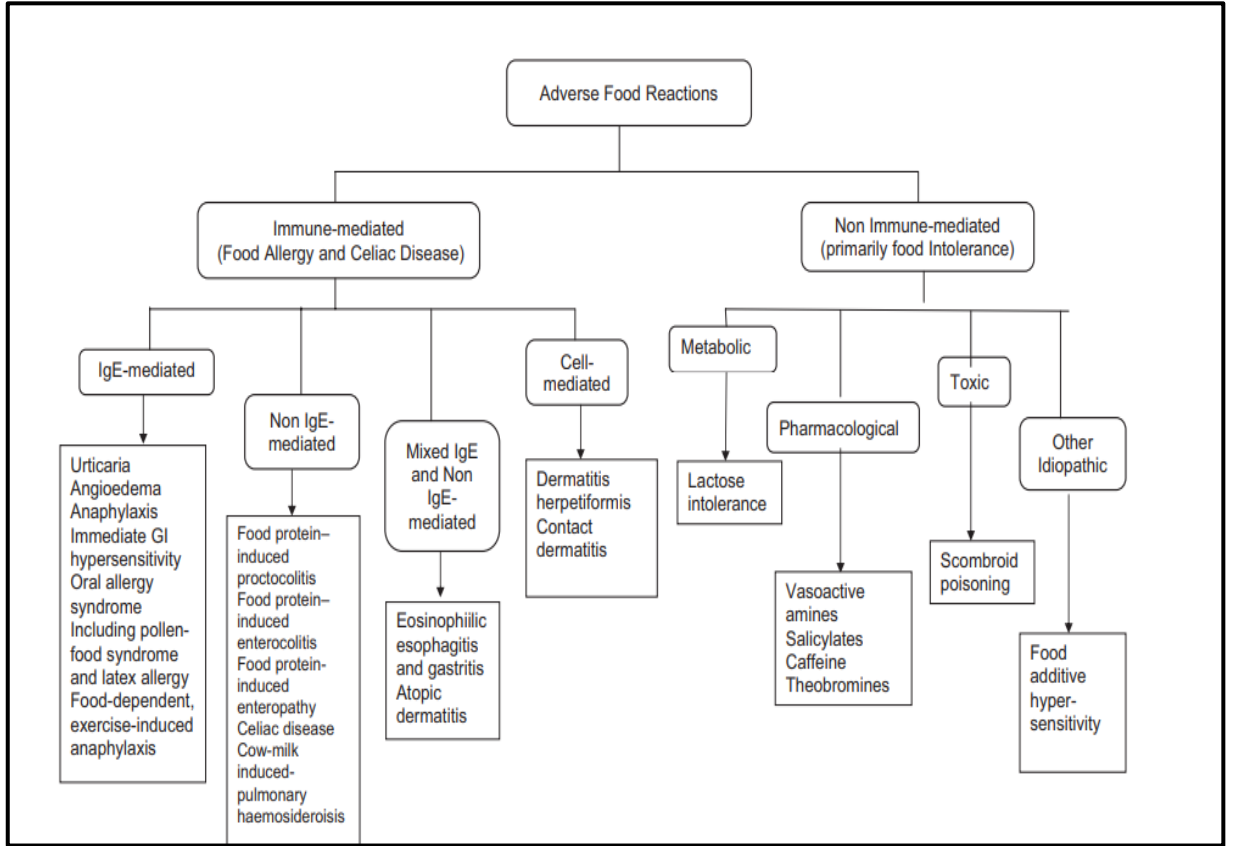
Bu hastalık grubunun teşhisi anamnez, fizik muayene, biyokimyasal tetkikler ve genetik testlerin kombinasyonunu içerir. Bazı durumlarda hidrojen nefes testi gibi özel testler de gerekebilir.

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları nadir olsa da, hastaların ve ailelerinin hayatında önemli bir etkiye sahiptir. Erken teşhis ve tedavi, etkilenen kişilerin uygun bakım ve destek almasını sağlamak için önemlidir. Bu, belirli şeker türlerinden kaçınma gibi diyet değişikliklerini ve vücudun gerekli besin maddelerini sağlamak için özel formüller veya takviyeler kullanmayı içerebilir.

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizması hastalıklarının altında yatan nedenlere ve potansiyel tedavilere yönelik devam eden araştırmalar, etkilenen kişilerin yaşam kalitelerini ve sonuçlarını iyileştirmek için önemlidir. Ek olarak, genetik danışmanlık, ailelerin bu durumlarla ilişkili riskleri anlamalarına ve aile planlaması hakkında bilinçli kararlar almalarına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda daha önce farklı hastalık bulguları sebebi ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi (ÇOMÜ SUAH) Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve tüm ekzom analizi (WES) yapmış olduğumuz hastaları retrospektif olarak analiz ederek konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları ile ilgili taşıdıkları varyantları tespit etmek ve bu örnekte taşıyıcılık sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Bu sayede yenidoğanların yaşamını tehdit eden metabolik hastalıklara ve bulguları toplumda sık gözlemlendiği halde tanısı gözden kaçabilen karbonhidrat intoleranslarına dikkat çekmeyi; nefes testi, endoskopi gibi tanısal yöntemlerin yanısıra, günümüzde artık daha yaygın kullanılan ve invaziv işlem gerektirmeyen genetik testlerden de tanı sürecinde faydalanılabileceğini belirtmeyi hedefliyoruz.

Çalışmamız kapsamına alınan genler ve ilişkili olduğu fenotipler Tablo 1.1'de belirtilmiştir.



Şekil 1. 1. Advers gıda reaksiyonların sınıflandırılması (4)

**Tablo 1.1 Konjenital monosakkarit ve disakkarit bozuklukları ile ilişkili çalışmamız kapsamındaki genler, OMIM fenotipi karşılıkları ve ilişkili fenotiplerin kalıtım paternleri**

| <b>GEN ADI (*OMIM kodu)</b>   | <b>OMIM FENOTİPİ (#MIM)</b>                             | <b>Kalıtım Paterni</b> |
|---|---|------------------------|
| <b>ALDOB (*612724)</b><br><b>(ALDOLASE B, FRUCTOZ BIPHOSPHATE)</b>        | Hereditör Fruktoz Intoleransı (#229600)                 | Otozomal Resesif       |
| <b>FBP1 (*611570)</b><br><b>(FRUCTOSE-1,6-BISPHOSPHATASE 1)</b>           | Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği (#229700)              | Otozomal Resesif       |
| <b>GALE (*606953)</b><br><b>(GALACTOSE EPIMERASE)</b>                     | Galaktoz Epimeraz Eksikliği (#230350)                   | Otozomal Resesif       |
| <b>GALK1 (*604313)</b><br><b>(GALAKTOKINASE 1)</b>                        | Galaktokinaz Eksikliği, katarakt ile birlikte (#230200) | Otozomal Resesif       |
| <b>GALM (*137030)</b><br><b>(GALACTOSE MUTAROTASE)</b>                    | Galaktozemi IV (#61881)                                 | Otozomal Resesif       |
| <b>GALT (*606999)</b><br><b>(GALACTOSE-1-PHOSPHATE URIDYLTRANSFERASE)</b> | Galaktozemi (#230400)                                   | Otozomal Resesif       |
| <b>LCT (*603202)</b><br><b>(LACTASE)</b>                                  | Laktaz eksikliği, konjenital (#22300)                   | Otozomal Resesif       |
| <b>SLC2A2 (*138160)</b><br><b>(SOLUTE CARRIER FAMILY 2 MEMBER 2)</b>      | Fanconi-Bickel Sendromu (#227810)                       | Otozomal Resesif       |
|   | İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus               | Otozomal Dominant      |
| <b>SLC5A1 (*182380)</b><br><b>(SOLUTE CARRIER FAMILY 5 MEMBER 1)</b>      | Glukoz/Galaktoz Malabsorpsiyonu (#606824)               | Otozomal Resesif       |
| <b>SI (*609845)</b><br><b>(SUCRASE-ISOMALTASE)</b>                        | Sukraz- İzomaltaz Eksikliği, konjenital (#222900)       | Otozomal Resesif       |

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 Karbonhidratların genel özellikleri

Karbonhidratlar, polihidroksi aldehitler, ketonlar, alkoller, asitler, bunların basit türevleri ve bunların asetal tipte bağlara sahip polimerleridir (6). Karbon (C), Hidrojen (H) ve Oksijen (O) atomlarından meydana gelir. Canlılarda hayati öneme sahip ve en yaygın olarak bulunan organik moleküllerdir. Karbonhidratların organizmada pek çok fonksiyonu vardır (7);

- Sofra şekeri ve nişasta gibi bazı karbonhidratlar, dünyanın önemli bir bölümünde insan diyetinin en önemli kısmıdır.
- Karbonhidratların oksidasyonu, hücrelerde temel enerji sağlayıcı yoldur.
- Kan şekeri olarak bilinen glukoz, memeli dokularının en önemli yakıtıdır.
- Suda çözünmeyen (insolubl) karbonhidrat polimerleri, bakteri ve bitkilerin hücre duvarlarında ve hayvanların bağ dokularında yapısal ve koruyucu elemanlar olarak işlev görürler.
- Bazı karbonhidrat polimerleri, iskelet sisteminde eklemleri kayganlaştırırlar ve hücreler arası yapışmayı sağlarlar.
- Karbonhidratlar, sağladıkları karbon atomu ile vücutta bazı biyokimyasal maddelerin (proteinler, lipidler, nükleik asitler... ) sentezini sağlarlar.
- Karbonhidratlar, DNA ve RNA moleküllerinin yapısal çerçevesinin bir parçasını oluştururlar.
- Proteinlere ve lipidlere kovalent olarak bağlı bazı kompleks karbonhidrat polimerleri, molekülün intrasellüler yerini veya metabolik akıbetini belirleyen sinyal görevi görürler.



## 2.2 Karbonhidratların sınıflandırılması

Karbonhidratlar için farklı bir takım sınıflandırma şemaları geliştirilmiş olmasına rağmen genellikle içerdikleri monosakkarit birim sayısına göre dört sınıfta incelendiği sınıflandırma sistemi kullanılır (8);

1-Monosakkaritler (basit şekerler örn. glukoz, fruktoz)

2-Disakkaritler (2-birim monosakkarit örn. sükroz, laktoz)

3-Oligosakkaritler (3-10 monosakkarit birimi örn. rafinoz)

4-Polisakkaritler (10-10.000 monosakkarit birimine varabilen büyük moleküller örn. glikojen, nişasta).

### 2.2.1 Monosakkaritler

Monosakkaritler (mono-: “bir”, sakkarit-:”şeker”) basit şekerlerdir ve en yaygın olanı glukozdur. Çoğu üzümlerde, diğer meyvelerde veya balda bulunur. Üç ila dokuz karbon atomu içermelerine rağmen en yaygın temsilciler, zincir benzeri bir molekül oluşturmak üzere bir araya getirilen beş veya altı karbon atomundan meydana gelirler. Çoğu monosakkarit ismi “-oz” son eki ile biter. Bir monosakkarit, eğer aldehit grubuna sahipse aldoz olarak bilinir, eğer keton grubuna sahipse ketoz olarak bilinir. Monosakkaritler yapılarındaki toplam karbon sayılarına göre de sınıflandırılabilirler. Doğada ve organizmalarda en yaygın bulunan monosakkaritler trioz (üç karbonlu), pentoz(beş karbonlu) ve heksozlardır(altı karbonlu). En önemli üç basit şeker; glukoz (dekstroz, üzüm şekeri ve mısır şekeri olarak da bilinir), fruktoz (meyve şekeri) ve galaktoz aynı moleküler formüle sahiplerdir ( $C_6H_{12}O_6$ ) fakat atomlarının farklı yapısal dizilişleri olduğu için şekerler farklı özelliklere sahiplerdir; yani izomerlerdir. Şekil 2.1’de

glukoz, fruktoz ve galaktoz izomerlerinin yapısı ve monosakkaritlerin sınıflandırmaları gösterilmiştir (7).

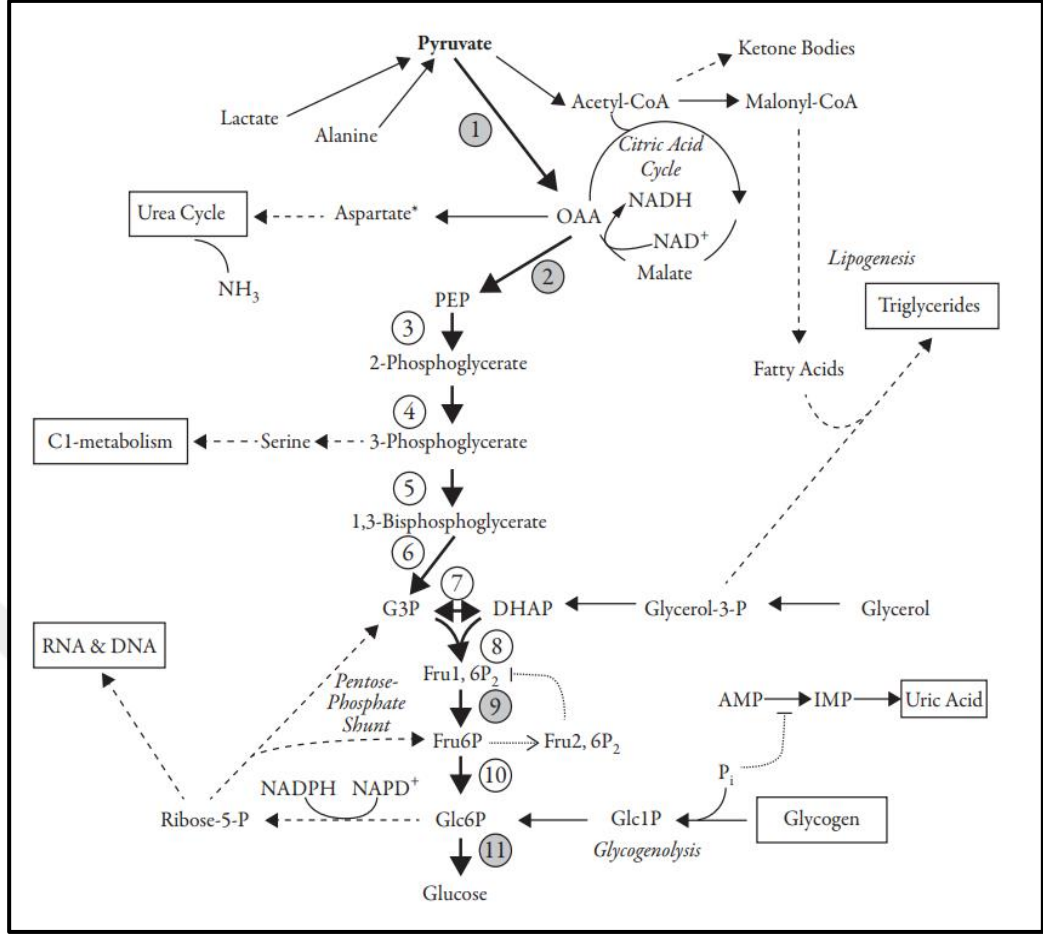
| Karbon sayısına göre       | Karbonil grubunun cinsine göre   |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|
|                            | Aldoz  |  | Ketoz  |  |
| <i>Trioz</i> (3 karbonlu)  | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$   |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$   |  |
|                            | Gliseraldehit  |  | Dihidroksi aseton  |  |
| <i>Tetroz</i> (4 karbonlu) | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$   |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$   |  |
|                            | Eritroz  |  | Eritrülöz  |  |
| <i>Pentoz</i> (5 karbonlu) | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$                                     | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$                                     | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$                         | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$   |
|                            | Riboz  | Ksiloz   | Ribülöz  | Ksilülöz   |
| <i>Heksoz</i> (6 karbonlu) | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ |
|                            | Glukoz   | Mannoz   | Galaktoz   | Fruktoz  |
|                            |  |  |  | Sorboz   |

Şekil 2. 1. Monosakkaritlerin karbon sayısına göre ve karbonil sayısına göre sınıflandırılması ile glukoz, fruktoz ve galaktoz izomerlerinin yapısı (7)

### 2.2.1.1. Glukoz

Glukoz moleküler formülü  $C_6H_{12}O_6$  olan en yaygın olarak bulunan monosakkarittir. İlk olarak 1747 yılında Alman kimyager Andreas Marggraf tarafından kuru üzümde izole edilmiştir (9). Altı karbon atomu ve bir aldehit grubuna sahip olduğu için aldohexoz olarak da sınıflandırılır. Metabolizma için glukoz bir polimer olarak bitkilerde nişasta ve amilopektin, hayvansal hücrelerde glikojen olarak depolanır(7).

Glukozun doğal olarak oluşan formu D-glukoz iken, L-glukoz sentetik olarak nispeten küçük miktarlarda üretilir ve daha az aktiftir. Glukoz doğal olarak ve serbest halde meyvelerde ve bitkilerin diğer kısımlarında bulunur. Dışarıdan alınan glukoz insanlarda dilde tatlı tat için reseptöre bağlanır. T1R2 ve T1R3 proteinlerinin bu kompleksi, glukoz içeren gıda kaynaklarının tanınmasını mümkün kılar. Glukoz esas olarak besinlerden alınsa da -günde yaklaşık 300 gr (10)- ayrıca vücut hücrelerindeki diğer metabolitlerden de (glikojenoliz, glukoneogenez vb.) sentezlenir (Şekil 2.2). Birçok karbonhidratın yapıtaşı olan glukoz bazı enzimler aracılığıyla onlardan ayrılabilir.



**Şekil 2. 2 Glukoneogenez ve birbirine bağımlı yollar (11)**

Glukoz içeren polisakkaritlerin parçalanması, kısmen çiğneme sırasında tükürükte bulunan amilaz ve ayrıca ince barsağın fırçamsı kenarında bulunan maltaz, laktaz ve sükröz aracılığıyla gerçekleşir. Glukoz hücre zarlarından içeri girebilmek veya dışarı çıkabilmek için özel taşıma proteinlerine ihtiyaç duyar. İnce barsakta (jejunumda), glukoz intestinal epitele sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı 1 (SGLT1) yardımıyla alınır. Glukoz transferi, intestinal epitelin bazolateral tarafında GLUT2 yardımıyla gerçekleşir (10). GLUT2, ayrıca karaciğer hücreleri, böbrek hücreleri, pankreas Langerhans hücre adacıkları ve nöronlarda da glukoz transferini gerçekleştirir (12). Bu zamana kadar toplamda 14 adet GLUT proteini tanımlanmıştır (13), (14). Bu 14 GLUT proteini yaklaşık 500 aminoasit rezidüsünden oluşur ve sekans benzerliklerine göre 3 gruba ayrılmıştır; Sınıf 1

(GLUT1-4,14), Sınıf 2 (GLUT 5,7,9 ve 11), Sınıf 3 (GLUT 6,8,10, 12 ve HMIT) (14). GLUT ailesinin üyeleri tablo 2.1’de gösterilmiştir (14).

**Tablo 2.1 GLUT protein ailesi (14)**

| Gen Adı  | Glukoz Taşıyıcı Üyesi | Diğer Ad           | Temel Substratlar                            | Doku Dağılımı ve sellüler/subsellüler ekspresyonu                      | İlişkili Hastalık   | Gen lokusu   |
|----------|-----------------------|--------------------|--|--|---|--------------|
| SLC2A1   | GLUT 1                |                    | Glukoz, Galaktoz, Manno, Glukozamin          | Eritrositler, Beyin, Kan-Beyin Bariyeri, Kan-Doku Bariyeri, Fetal Doku | Paroksizmal Egzersize bağlı Diskinezi, Distoni-18, GLUT1 eksikliği sendromu | 1p35-31.3    |
| SLC2A2   | GLUT 2                |                    | Glukoz, Galaktoz, Fruktoz, Manno, Glukozamin | Karaciğer, Langerhans adacığı, Bağırsak, Böbrek, Beyin                 | Fanconi-Bickel sendromu, (tip 2 diyabet)                                    | 3q26.1-q26.2 |
| SLC2A3   | GLUT 3                |                    | Glukoz, Galaktoz, Manno, Ksiloz              | Beyin(nöronlar), Testis  |   | 12p13.3      |
| SLC2A3P1 |                       | GLUT 3 Psödog en 1 |  |  |   | 5q35.1       |
| SLC2A3P2 |                       | GLUT 3 Psödog en 2 |  |  |   | 1p31.3       |
| SLC2A3P4 |                       | GLUT 3 Psödog en 2 |  |  |   | 8q21.3       |
| SLC2A4   | GLUT 4                |                    | Glukoz, Glukozamin                           | Yağ dokusu (beyaz ve kahverengi), İskelet ve Kalp Kası                 | Tip 2 diyabet   | 17p13        |

**Tablo 2.1 (devamı) GLUT protein ailesi (14)**

| Gen Adı  | Glukoz Taşıyıcı Üyesi | Diğer Ad      | Temel Substratlar         | Doku Dağılımı ve sellüler/subsellüler ekspresyonu  | İlişkili Hastalık            | Gen lokusu |
|----------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|------------------------------|------------|
| SLC2A5   | GLUT 5                |               | Fruktoz                   | İnce bağırsak, Böbrek  |                              | 1p36.2     |
| SLC2A6   | GLUT 6                | GLUT9         | Glukoz                    | Beyin, Dalak, lökositler   |                              | 9q34       |
| SLC2A7   | GLUT 7                |               | Glukoz,Fruktoz            | İnce Bağırsak, Kolon, Testis, Prostat  |                              | 1p36.2     |
| SLC2A8   | GLUT 8                | GLUTX 1       | Glukoz, Fruktoz, Galaktoz | Testis, Beyin, Adrenal Bez, Karaciğer, Dalak, Kahverengi Yağ Dokusu, Akciğer (hücre içi) |                              | 9q33.3     |
| SLC2A9   | GLUT 9                | GLUTX URATv 1 | Glukoz, Fruktoz           | Böbrek, Karaciğer, İnce bağırsak, Plasenta, Akciğer ve Lökositler                        | Renal hipoürisemi            | 4p16-15.3  |
| SLC2A10  | GLUT 10               |               | Glukoz, Galaktoz          | Kalp, Akciğer, Beyin, Karaciğer, İskelet kası, Pankreas, Plasenta ve böbrek              | Arteriel Tortuosite Sendromu | 20q13.1    |
| SLC2A11  | GLUT 11               | GLUT10        | Glukoz, Fruktoz           | Kalp, İskelet kası   |                              | 22q11.2    |
| SLC2A12  | GLUT 12               | GLUT8         | Glukoz                    | Kalp, Prostat, İskelet kası, plasenta  |                              | 6q23.2     |
| SLC2A13  | HMIT                  | GLUT13        | Myoinozitol               | Beyin, Yağ dokusu  |                              | 12q12      |
| SLC2A14  | GLUT 14               | SLC2A3P3      | -                         | Testis   |                              | 12p13.31   |
| SLC2AXP1 | Psödo-gen             |               |                           |  |                              | 2q11.2     |

### 2.2.1.2. Fruktoz

Fruktoz,  $C_6H_{12}O_6$  kimyasal formül yapısında olan altı karbonlu bir polihidroksiketondur. Fruktoz, balda, meyvelerde ve sebzelerde bulunmakla birlikte en önemli kaynakları sükroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubudur (HFCS) (15). Ticari olarak fruktoz, şeker kamışı, şeker pancarı ve mısırdan elde edilir. Geçmişte fruktoz alımı günlük 16-20 gram arasında değişmekte iken son 40 yılda yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükroz ile tatlandırılmış işlenmiş gıda ve içeceklerin tüketiminin artması ile günlük fruktoz alımı insanlarda 85-100 grama kadar çıkan önemli seviyede artış göstermiştir (16). Tablo 2.2'de bazı besinlerde bulunan fruktoz miktarları belirtilmiştir.

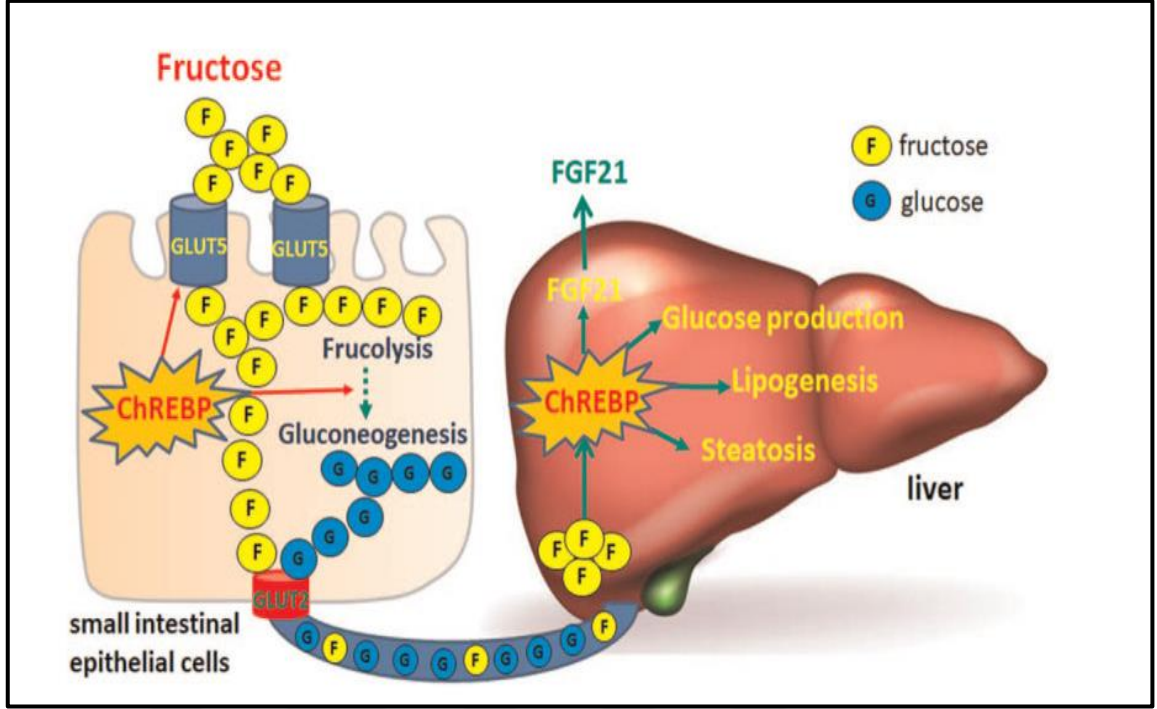
**Tablo 2.2 Bazı besinlerin 100 gramında içerdikleri toplam şeker, sükroz, fruktoz ve glukoz miktarları**

| Besin Adı        | Toplam Şeker (g/100g) | Sükroz (g/100g) | Fruktoz (g/100g) | Glukoz (g/100g) |
|------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Elma             | 11.1                  | 1.9             | 6.9              | 2.3             |
| Muz              | 12.8                  | 0               | 6.2              | 6.7             |
| Portakal         | 8.2                   | 4.2             | 2.1              | 1.9             |
| Ananas           | 8.2                   | 5.2             | 1.8              | 1.3             |
| Yeşil Armut      | 12.4                  | 0.5             | 6.2              | 5.7             |
| Çilek            | 3.8                   | 0               | 2.1              | 1.8             |
| Havuç            | 6.2                   | 4.1             | 1                | 1.1             |
| Pancar kökü      | 8.4                   | 8.4             | 0                | 0               |
| Domates          | 2.5                   | 0               | 1.4              | 1.1             |
| Pişmiş balkabağı | 5                     | 2.1             | 1                | 1.9             |
| Brokoli          | 0.4                   | 0.1             | 2.1              | 1.9             |
| Kırmızı Biber    | 4                     | 0               | 2.1              | 1.9             |
| Soğan            | 5.8                   | 1.9             | 1.7              | 2.2             |
| Tatlı Patates    | 4.2                   | 2.5             | 0.7              | 1.0             |
| Şeker Kamışı     | 13-18                 | 11-16           | 0.2-1.0          | 0.2-1.0         |
| Şeker Pancarı    | 17-18                 | 16-17           | 0.1-0.5          | 0.1-0.5         |

Fruktoz, besinlerde ya serbest fruktoz olarak, disakkarit olarak (sükrozun bir ünitesi) ya da oligosakkarit (fruktanlar) ve polisakkarit formda olarak bulunur (17). Serbest fruktoz barsaklardan direkt olarak emilir. Sükroz formunda tüketildiğinde ise ince barsak membranı ile teması sonrası sükröz enzimi ile öncelikle sindirilip açığa çıkan serbest fruktoz olarak emilir. Emilim ince barsağın fırçamsı kenarından doz ve konsantrasyon bağımlı bir taşıma sistemi ile gerçekleşir. Fruktozun ince barsaktan absorpsiyonu çoğunlukla GLUT5 ve kısmen de GLUT2 aracılığıyla olur. Lakin ince barsağın emilim kapasitesi sınırlıdır. Emilmemiş fruktoz kolon mikrobiyotası tarafından metabolize edilerek, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, kısa zincirli yağ asidi molekülleri açığa çıkar ve muhtemel bağırsak semptomlarının ortaya çıkmasına yol açar. Emilmiş olan fruktoz ise kan dolaşımına taşınır ve karaciğere yönlendirilir. Ayrıca fruktoz, enterositlerde frukoliz ve glukoneogeneze de uğrayarak glukoz formunda da dolaşıma geçer(18), (19).

Fruktozun barsak ve karaciğerdeki metabolizması ChREBP (Carbohydrate-responsive element-binding protein) tarafından düzenlenir. Karaciğerde, fruktozla aktive olan ChREBP, glukoz üretimini, lipogenezi ve FGF21 üretimini ve sekresyonunu destekler. Uzun süreli aşırı fruktoz tüketimi, ChREBP yolunun aşırı aktivasyonu nedeniyle hepatik steatoz patogenezi teşvik eder (20) (Şekil 2.3).





**Şekil 2. 3** Fruktozun ince barsaktan emilimi, karaciğere transportu ve metabolik etkileri (20)

### 2.2.1.3. Galaktoz

$C_6H_{12}O_6$  kimyasal formülündeki galaktoz, bir aldoheksoz olup, glukozun C4 epimeridir. Temel olarak süt ve süt ürünlerinde laktoz formunda bulunur. Ayrıca serbest olarak bazı sebzelerde (kuru fasulye, bezelye) ya da bağlı formlar olarak birçok bitkide bulunur (21). Tablo 2.3'de bazı besinlerde bulunan galaktoz miktarı gösterilmiştir.

Laktozun sindirimi sonucu açığa çıkan galaktoz ve glukoz ince barsaklarda aktif olarak sodyum/glukoz-kotransporter-1 (SGLT1) sistemi ile ve kolaylaştırılmış difüzyonla GLUT2 aracılığıyla emilir (22). Glukozun hücre içine alımı insülin bağımlı iken, galaktozun ve fruktozun hücre içine girişi insülininden bağımsızdır. Hücre içine alınan galaktozun metabolize edilebilmesi için fosforile edilmesi

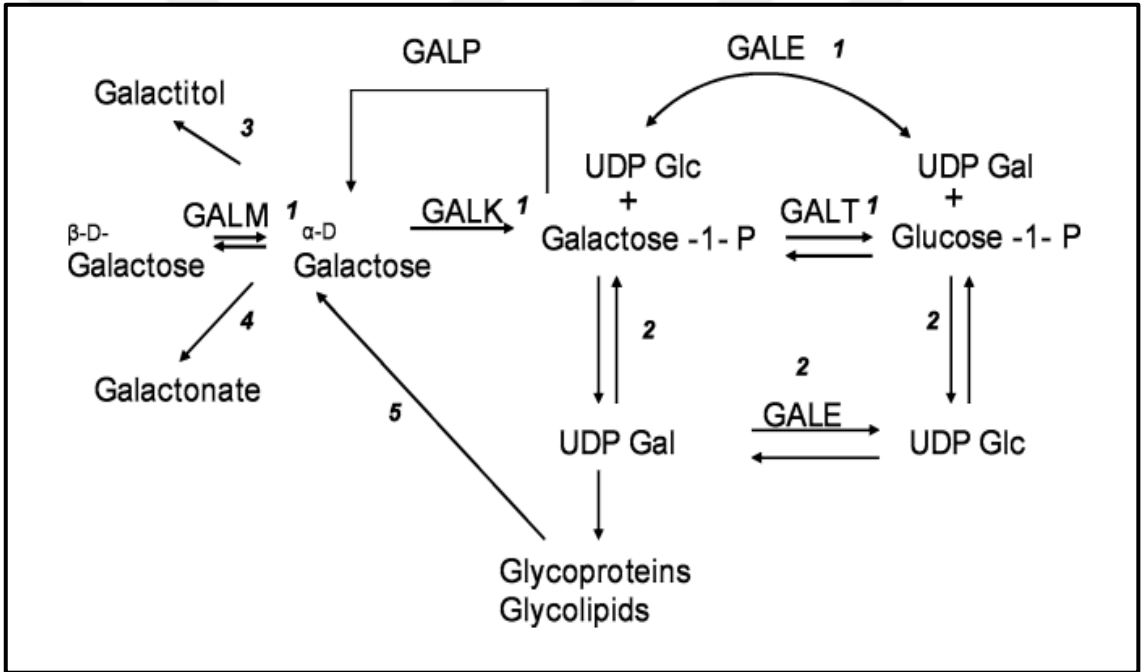
gerekir. Metabolizasyonun neredeyse tamamı karaciğerde gerçekleşir ve bu özellik galaktoz eliminasyon kapasitesi testinde (GEC) kullanılır. GEC, karaciğerin kanla taşınan galaktozu uzaklaştırma ve metabolize etmek için maksimum kapasitesini tahmin eder ve bireyin karaciğerinin ne kadar iyi çalıştığını yansıtır. Karaciğer hastalığı olan bireylerde prognostik bir belirteç olarak GEC'in klinik değeri iyi belgelenmiştir (23).

İnsan vücudunda, alınan galaktozun çoğu temel olarak Leloir yolağını oluşturan ardışık dört enzimin etkisiyle glukoz 1-fosfata metabolize edilir; Galaktoz Mutarotaz (GALM), Galaktokinaz (GALK), Galaktoz 1-Fosfat Üridiltransferaz (GALT), UDP-Galaktoz Epimeraz (GALE) (24). Leloir metabolik yolağındaki enzimler vücutta eritrositler de dâhil olmak üzere birçok doku ve hücrede bulunur. Leloir yolağı dışında galaktoz metabolizması için üç tane daha aksesuar yolak tanımlanmıştır.

Pirofosforilaz yolağı 1957 yılında Isselbacher tarafından tanımlanmıştır. Bu yol, galaktoz 1-fosfatı UDP-galaktoza dönüştüren tersinir bir UTP'ye bağlı pirofosforilaz reaksiyonunu içerir. Pirofosforilaz yolağının aktivitesi çoğu dokuda yaş ile birlikte artar. Aktivitesi, yetişkin karaciğerinde en yüksektir ve karaciğer GALT aktivitesinin %5'ine tekabül eder. Muhtemelen pirofosforilaz yolunun en önemli işlevi, glikoproteinler ve glikolipidlere dahil edilmek üzere UDP-galaktoz ve UDP-glukoz üretimidir (25).

İkinci aksesuar yolak, NADPH'ı kofaktör olarak kullanarak galaktozu galaktitol indirgeyen aldoz redüktaz enzimi tarafından katalize edilir (26). Galaktitol, sorbitol dehidrogenaz tarafından daha fazla metabolize edilemediğinden idrarla atılır. Ancak galaktitol dokularda da birikebilir ve muhtemelen hem katarakt hem de klasik galaktozemide gözlenen psödötümör serebri gelişimine katkıda bulunur (25).

Üçüncü bir aksesuar metabolik yolak, klasik galaktozemili hastaların galaktozdan oksidasyonla galaktonat ürettikleri ve bunu idrarla attıkları gözlemiyle ortaya çıkmıştır (27), (28). Galaktoz dehidrojenaz, galaktozu daha sonradan kendiliğinden veya enzimatik olarak galaktona dönüşen galaktonolaktona dönüştürmekten sorumludur. Galaktonat oluştuktan sonra pentoz fosfat yoluna girebilir (29). Yeterince yüksek seviyelerde bulunduğu anda asidozu indükleyen ve birçok organ sistemine zarar verebilen bir asidojen ya da metabotoksin gibi davranabilir (30). Şekil 2.4'de galaktoz metabolizması gösterilmiştir.



**Şekil 2. 4 Galaktoz metabolizmasının gösterimi (25). 1- Leloir yolağı, 2- Pirofosforilaz yolağı, 3- Galaktitolün aldoz redüktaz ile üretimi, 4- Galaktonat oluşumu, 5- Glikoproteinlerin ve glikolipidlerin hücre içi yıkımından kaynaklanan galaktoz üretimi.**

**Tablo 2.3 Bazı besinlerde bulunan galaktoz miktarı (mg/100g) (31)**

| Besin Adı        | Galaktoz Miktarı (mg/100g) | Besin Adı                        | Galaktoz Miktarı (mg/100g)                             |
|------------------|----------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Meyveler</b>  |                            | <b>Süt Ürünleri</b>              |  |
| Kurutulmuş İncir | 4100.0                     | İnsan Sütü                       | 5.5-8% laktoz ve 350 mg serbest galaktoz (100 ml'de)   |
| Üzüm             | 400.0                      | İnek Sütü                        | 4.5-5.5% laktoz ve 227 mg serbest galaktoz (100 ml'de) |
| Karpuz           | 14.7                       | Çedar peyniri (olgunlaştırılmış) | 94.5   |
| Elma             | 8.3                        | Kazein                           | 134  |
| Muz              | 9.2                        | <b>Sebzeler</b>                  |  |
| Portakal         | 4.3                        | Börülce                          | 521.0  |
| Domates          | 2.5                        | Yeşil Bezelye, kırık             | 493.0  |
| <b>İçecekler</b> |                            | Bezelye                          | 161.0  |
| Kahve, kuru      | 150-1100                   | Domates                          | 23.0   |
| Karpuz suyu      | 46                         | Soya Fasulyesi                   | 44.0   |
| Portakal suyu    | 19                         | Dolmalık Biber                   | 10.2   |
| Elma suyu        | 14                         | Tatlı Patates                    | 7.7  |

### 2.2.2. Disakkaritler

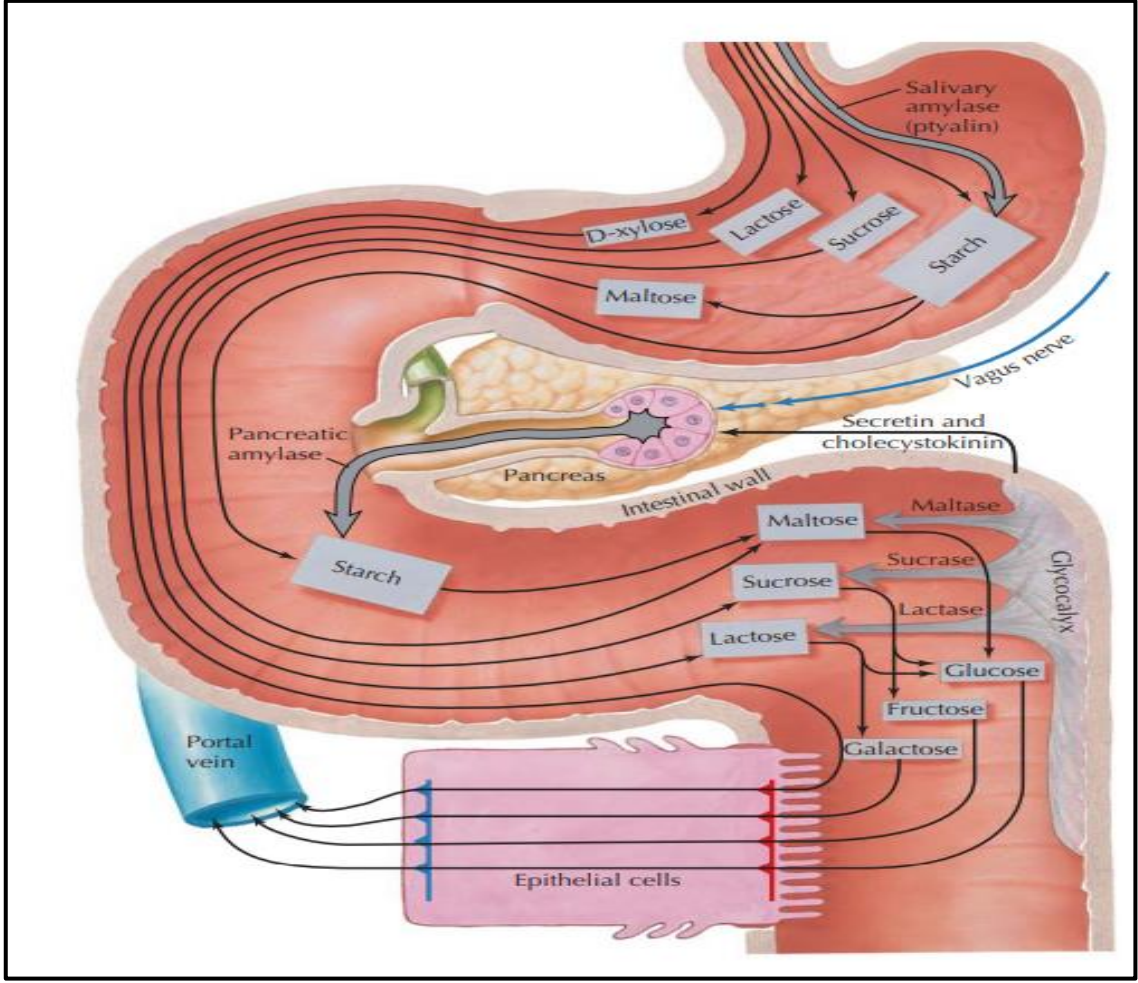
Disakkaritler, O-glikozidik bağ vasıtasıyla birbirine bağlanmış iki monosakkarit molekülünden oluşmuş bileşiklerdir. Glikozidik bağlar, asit vasıtasıyla kolayca hidrolize edilebilirken, baz ile yıkıma karşı dirençlidirler. Disakkaritlerin sulu asit ile kaynatma suretiyle ve enzimatik olarak hidrolizi sonucu kendilerini oluşturan monosakkaritler ortaya çıkar. Sukrozun hidrolizi sonucunda genellikle eşit miktarlarda glukoz ve fruktoz karışımı açığa çıkar; bu karışım da invert şeker olarak adlandırılır. Monosakkaritler gibi, disakkaritler de suda çözünebilir basit şekerlerdir. En yaygın bilinen disakkaritler; maltoz, sukroz ve laktozdur (7).

### 2.2.2.1 Maltoz

Maltoz (Maltobioz ya da malt şekeri olarak da bilinir) iki glukoz molekülünün  $\alpha(1\rightarrow4)$  bağları ile birleşmesinden meydana gelir. İzomeri olan izomaltozda ise iki glukoz molekülü  $\alpha(1\rightarrow6)$  bağları ile birbirine bağlanmıştır (32). Maltoz oldukça tatlıdır ve suda kolaylıkla çözünür. Doğada serbest olarak bulunmaz; bir polisakkarit olan nişastanın yapısında yer alır. Nişastanın sindirimi tükürükte bulunan  $\alpha$ -amilaz ile ağızda başlar. İnce barsakta sindirim pankreatik  $\alpha$ -amilaz ile devam eder ve daha fazla miktarda maltoz ve izomaltoz oluşur. İnce barsak fırçamsı kenarında kimus fırçamsı kenarla temas ettiğinde spesifik sakkaridazlar ile (maltaz ve izomaltaz) maltoz ve izomaltoz, kendilerini oluşturan glukoz moleküllerine ayrışır (Şekil 2.5). Açığa çıkan glukoz, enterositlere sodyum ile sekonder aktif olarak taşınır (33). Mukozal maltaz aktivitesinin %80'i Sukraz-izomaltaz enzimi tarafından karşılanır (34). Tablo 2.4'de maltoz içeren bazı gıdalar belirtilmiştir.

**Tablo 2.4 Maltoz kaynağı bazı besinler (35)**

| Besin Adı  | Maltoz Miktarı (g/Kg) | Besin Adı        | Maltoz Miktarı (g/Kg) |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Çiğ tatlı patates                                      | 23-50                 | Şeftali          | 0.8                   |
| Patates  | Rezidüel              | Vişne-kiraz      | 1.2                   |
| Domates  | Rezidüel              | Karpuz           | 0.6                   |
| Ketçap   | 17                    | Horasan buğdayı  | 66.3                  |
| Konserve domates salçası                               | 2.8                   | Noodle           | 3-15.3                |
| Donmuş soya fasulyesi                                  | 9-12                  | Beyaz buğday unu | 2.2-9.0               |
| Salatalık turşusu                                      | 2.9                   | Spagetti         | 4-19.6                |
| Brokoli  | 2.1                   | Bal              | 14.4                  |
| Kivi   | 1.9                   | Tavuk göğsü      | 1.5                   |
| İsviçre peyniri, parmesan, mozzarella ve çedar peyniri | 0.8-6.2               | Pişmiş bezelye   | 1.8                   |



**Şekil 2. 5 Karbonhidrat sindirimi ve emilimi (33)**

### 2.2.2.2 Sükroz (Sakkaroz)

Sükroz,  $C_{12}H_{22}O_{11}$  moleküler formülüne sahip bir glukoz ile bir fruktoz molekülünün  $\alpha(1\rightarrow2)$  glikozid bağı ile birleşmesinden meydana gelir. Çay şekeri veya sofr şeker olarak da bilinir. Sükroz, doğada başlıca şeker kamışı veya şeker pancarı ile bazı sebze ve meyvelerde bulunur (36). Tablo 2.2'te sükroz içeren bazı besinler belirtilmiştir. Diyetle alınan sükroz ince barsak fırçamsı kenarında yer alan sükras enzimi aracılığıyla glukoz ve fruktoza ayrılır (Şekil 2.4).

Açığa çıkan glukoz sodyum ile sekonder aktif olarak, fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyon ile enterositlere taşınır (33).

### 2.2.2.3 Laktoz

Laktoz, bir molekül  $\beta$ -galaktozun 1. Karbonu ile glukozun 4. Karbonunun  $\beta$ -1,4 glikozidik bağı ile bağlanmasıyla oluşur. "Süt şekeri" olarak da bilinen laktoz, çoğu memelinin meme bezleri tarafından üretilir. Bu nedenle süt ve diğer süt ürünleri, laktozun diyet kaynaklarıdır (7).

Laktoz, golgi cisimciğinde laktoz sentaz enzimi tarafından sentezlenir. Bu enzim, protein A ve protein B olmak üzere iki alt birimden oluşur. Protein A ( $\beta$ -D-galaktoziltransferaz) başka vücut dokularında da bulunurken, protein B yalnızca süt üreten meme bezlerinde bulunur ve sentezi prolaktin hormonu tarafından uyarılır (37).

İnsan ve diğer memelilerin sütünde bulunan temel karbonhidrat, laktozdur. Laktoz, insan yaşamının ilk yılında en önemli enerji kaynağıdır ve bebeklerin ihtiyaç duyduğu toplam enerjinin neredeyse yarısını sağlar (38). Bununla birlikte laktoz ayrıca kalsiyum, fosfat, manganez ve magnezyum gibi önemli minerallerin emilimini kolaylaştırmakta (39) ve genç infantlarda tamamı absorbe edilemeyen laktoz, prebiyotik görevi görmektedir. İnsan sütü yaklaşık 7,5 g/100 mL laktoz içerirken, inek sütü ve diğer memeli sütlerinde yaklaşık 5 g/100 mL bulunur (40).

Laktoz sadece memelilerin sütünde bulunmasına rağmen teknolojik özelliklerinden dolayı endüstriyel gıdalarda katkı maddesi olarak, ilaçlarda ise dolgu maddesi olarak kullanılır. Ayrıca tatlılar, şekerlemeler, ekmekler, sosis gibi işlenmiş ürünlerde, enteral beslenmede kullanılan bir çok sıvıda bulunmaktadır. Laktoz içeren bazı gıdalar tablo 2.5'de belirtilmiştir (39).

**Tablo 2.5 Bazı besinlerde bulunan laktoz miktarı (g/100g) (39)**

| Besin Adı                              | Laktoz Miktarı (g/100g) |
|--|-------------------------|
| İnek Sütü                              | 4.9                     |
| Yoğurt                                 | 4.5                     |
| Taze Beyaz Peynir                      | 2.05                    |
| Olgunlaştırılmış Beyaz Peynir (90 gün) | 0.74                    |
| Peynir Altı Suyu (Beyaz Peynir)        | 4.57                    |
| Cheddar                                | 0.18                    |
| Mozarella                              | 0.07                    |
| Tereyağı                               | 1                       |
| Ekşi Krema                             | 2.91                    |
| Aromalı Enerji İçeceği                 | 0.20                    |
| Dondurma                               | 6                       |
| Çok tahıllı ekmek                      | 0.56                    |
| Salata Sosu                            | 1.40                    |
| Vanilyalı Puding                       | 1.80                    |
| Balık Krokot                           | 0.12                    |
| Çikolata Bar                           | 8.21                    |

Besinlerle alınan laktoz, ince barsak fırçamsı kenarında bulunan Laktaz enzimi ile kendisini oluşturan glukoz ve galaktoza ayrılır. Açığa çıkan glukoz ve galaktoz, sodyum ile sekonder aktif olarak enterositlere taşınır (33).

### 2.3. Panelde Yer Alan Genler ve Hastalıklar

#### 2.3.1. *ALDOB* (Aldolaz B, Fruktoz-Bifosfat) geni

Aldolazlar, fruktoz-1,6-bifosfat (FBP) veya fruktoz-1-fosfatın dihidroksiaseton fosfata ve gliseraldehit-3-fosfat veya gliseraldehite geri dönüşümlü olarak ayrılmasını katalize eder.



Memelilerde üç farklı dokuya spesifik üç aldolaz izozimi vardır. Aldolaz A; kas ve eritrositlerde, Aldolaz B; karaciğer ve böbrekte, Aldolaz C; beyinde bulunur. Aldolaz B geni 9 ekzon içermekte ve 9q31.1 lokusunda yer almaktadır (41). ALDOB genindeki patojenik varyantlar, otozomal resesif olarak kalıtılan Herediter Fruktoz İntoleransından sorumludur (42). Şu ana kadar ALDOB geninde çoğunluğu missense tipte olmak üzere, 123'ü patojenik, 56'sı muhtemel patojenik olmak üzere 433 varyant saptanmıştır (43) (Şekil 2.6).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |                   |                   |                               |               |               |       |
|---|-------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|---------------|-------|
| 433   |                   |                   |                               |               |               |       |
|   | Pathogenic<br>179 |                   | Uncertain significance<br>116 |               | Benign<br>138 |       |
| Coding impact   | Pathogenic        | Likely Pathogenic | Uncertain Significance        | Likely Benign | Benign        | Total |
| Synonymous  | 2                 | 0                 | 19                            | 109           | 2             | 132   |
| Missense  | 47                | 9                 | 90                            | 1             | 2             | 149   |
| Nonsense  | 25                | 10                | 1                             | 0             | 0             | 36    |
| Start loss  | 1                 | 3                 | 0                             | 0             | 0             | 4     |
| Stoploss  | 0                 | 1                 | 0                             | 0             | 0             | 1     |
| Frameshift  | 23                | 13                | 0                             | 0             | 0             | 36    |
| Inframe Indel   | 6                 | 2                 | 2                             | 0             | 0             | 10    |
| Splice junction loss  | 19                | 18                | 0                             | 0             | 0             | 37    |
| Non-coding  | 0                 | 0                 | 4                             | 22            | 2             | 28    |
| Total   | 123               | 56                | 116                           | 132           | 6             | 433   |

**Şekil 2. 6 ALDOB geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında tanımlanan varyant sayısı ve varyant tipleri (43).**

### 2.3.2. Herediter Fruktoz İntoleransı (HFI, Fruktozemi, Aldolaz B Eksikliği)

#### 2.3.2.1 Klinik Bulgular

HFI'lı bireyler fruktoz, sükröz ve/veya sorbitol içermeyen besinlere maruz kalmadıkça oldukça sağlıklıdırlar. Anne sütü ile beslenme sırasında herhangi bir metabolik düzensizlik meydana gelmez. Bulgular tipik olarak küçük bebeklerin

anne sütünden kesilmesi sırasında fruktoz ve sükröz içeren gıdalar tüketmesiyle ortaya çıkar (48). Ayrıca fruktoz içeren infant formülalar ile beslenen yenidoğanlarda bulgular çok daha erken ortaya çıkabilir (49).

Bulgular mide bulantısı, şişkinlik/asit, kusma, terleme, karın ağrısı, hepatomegali ve büyüme geriliğini içerir (44). Özellikle tekrarlayan veya derin hipoglisemi, metabolik asidoz, tekrarlayan kusma, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya böbrek yetmezliği olan bir bebekte HFI için yüksek bir şüphe indeksi bulunmalıdır. Fruktoz alımını takiben bozulmuş glukoneogenez, glukagona dirençli akut hipoglisemi ile sonuçlanır. HFI, postprandial durumda hipogliseminin meydana geldiği birkaç doğumsal metabolizma hastalığından biridir. Büyük miktarlarda fruktoz alan bebeklerde uyuşukluk, nöbetler ve/veya ilerleyici koma gelişebilir veya küçük prosedürler sırasında analjezi için %24 sükröz solüsyonu verilen yenidoğanlarda hipoglisemi gelişerek ölüme yol açabilir (45). Uzun dönemde hepatik adenom ve fibrozis gelişme riski mevcuttur (46). Kalıcı hepatomegali, non-alkolik yağlı karaciğer, anormal karbonhidrat eksik transferrin (carbohydrate-deficient transferrin) sonuçları pek çok kez bildirilmiştir. Bu durumların altında yatan sebebi henüz bilinmemektedir (47–49).

HFI'li yetişkinlerle ilgili yakın zamanlı bir çalışma kontrollere kıyasla daha yüksek bir glomerül filtrasyon ve sistolik kan basıncı ortaya çıkartmış olup, HFI'li bireylerin daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıdığını öne sürmüştür (50).

Kronik böbrek hastalığı, bazı hastaların fruktoz ve sakkaroz içeren gıdaları yetersiz bir şekilde kendi kendilerine kısıtlama ile idare etme eğiliminde olması sebebiyle erken kronik maruziyetin bir sonucu olabilir. Ayrıca kısmen proksimal tübül içerisindeki aldolaz fonksiyonunda ve ATPaz etkileşiminde devam eden primer defektlerden dolayı olabilir, bu da sıkı diyet kısıtlamalarına rağmen disfonksiyonel asit-baz regülasyonuna, renal tübüler yetmezliğe ve

nefrokalsinozise yol açabilir (51–54). Tedavi edilmeyen ergenlerde ve yetişkinlerde hepatik fibrozlu lentiküler katarakt oluşabilir (55). Ayrıca izole büyüme geriliği sergileyen hastalar da bildirilmiştir (56). Şekil 2.7’de OMIM’de bulunan tüm klinik bulgulara yer verilmiştir.

|   |
|---|
| # 229600  |
| <b>FRUCTOSE INTOLERANCE, HEREDITARY; HFI</b>  |
| <b>INHERITANCE</b><br>- Autosomal recessive   |
| <b>GROWTH</b><br><i>Other</i><br>- Failure to thrive  |
| <b>HEAD &amp; NECK</b><br><i>Teeth</i><br>- Absent dental caries  |
| <b>ABDOMEN</b><br><i>Liver</i><br>- Hepatomegaly<br>- Hepatic steatosis<br>- Cirrhosis<br><i>Gastrointestinal</i><br>- Aversion to sweets and fruit<br>- Vomiting<br>- Nausea<br>- Malnutrition<br>- Abdominal pain |
| <b>GENITOURINARY</b><br><i>Kidneys</i><br>- Proximal renal tubulopathy  |
| <b>SKIN, NAILS, &amp; HAIR</b><br><i>Skin</i><br>- Jaundice   |
| <b>NEUROLOGIC</b><br><i>Central Nervous System</i><br>- Lethargy<br>- Seizures<br>- Coma<br>- Mental retardation (if untreated)   |
| <b>METABOLIC FEATURES</b><br>- Metabolic acidosis<br>- Lactic acidosis  |
| <b>LABORATORY ABNORMALITIES</b><br>- Hypoglycemia<br>- Fructosemia<br>- Hyperuricemia<br>- Hypophosphatemia<br>- Abnormal liver function tests<br>- Fructose-1,6-bisphosphate aldolase B deficiency                 |

Şekil 2. 7 Hereditör Fruktoz İntoleransı bulguları. OMIM’den alınmıştır.

### 2.3.2.2. Patogenez

Hereditör Fruktoz İntoleransı, karaciğer, böbrek ve ince barsakta bulunan Aldolaz B' nin katalitik eksikliğinden kaynaklanır. Aldolaz A ve C' nin enzimatik aktiviteleri normal iken (57) doku Aldolaz B aktivitesi normal değerlerin %15 inden aşağısına kadar azalmıştır (58).

Fruktoz metabolizmasında; fruktoz öncelikle fruktokinaz enzimi ile Fruktoz-1-fosfata (F1P) parçalanır (Şekil 2.8). F1P de *ALDOB* geni tarafından kodlanan aldolaz B enzimi aracılığı ile dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve gliseraldehite (GA) ayrılır. Fonksiyonel ALDOB enzimatik aktivitesi fruktoz metabolizması için önemlidir çünkü DHAP ve GA ayrıca glikoliz yoluyla trigliseritlere ve piruvata dönüştürülebilir. Bu glikolitik ürünler, enerji üretimi için hücresel yapı taşları ve ara ürünler sağlayarak hücre büyümesini sürdürür (59).

Karaciğer, ince bağırsak ve proksimal renal tübülde ekspres edilen ALDOB, F1P birikimini önler. ALDOB eksikliği veya malfonksiyonu, yüksek F1P seviyelerine yol açar ve glikoliz, glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve glikozilasyon dahil olmak üzere fruktoz metabolizmasıyla ilgili yolları bozar (60). Bu metabolizmanın bozulması kan şekerinin hızlı bir şekilde düşmesi ve ATP'nin aşırı kullanımı ile azalmış rejenerasyonuna neden olur. Bu durum da ürik asit üretiminin artmasına ve magnezyum salınımının yanı sıra bozulmuş protein sentezine ve hepatik ve renal disfonksiyondan sorumlu olan ultrastrüktürel lezyonlara neden olur (61).



Literatürde bulunan sıklık çalışmalarına dayanarak hastalığın taşıyıcılık sıklığının 1:55 ve 1:120 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (65).

#### 2.3.2.4. Genetik Faktörler

HFI'nın *ALDOB* defektine bağlı olduğu anlaşıldıktan sonra, yedi tane yaygın varyant tanımlanmıştır; A149P, A174D, N334K,  $\Delta$ 4E4, R59OP, A337V, ve L256P. Bunlar arasından A149P varyantı kuzey Avrupalılarda en sık rastlanan varyantır. Bu varyanta ek olarak A174D ve N334K varyantları, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde HFI'li vakaların yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır (66). Şu ana kadar *ALDOB* geninde çoğunluğu missense tipte olmak üzere, 123'ü patojenik, 56'sı muhtemel patojenik olmak üzere 433 varyant saptanmıştır (42) (Şekil 2.5.). Önemli *ALDOB* varyantları tablo 2.6.'da belirtilmiştir.

Yaygın varyantlar tanımlanmış ve taşıyıcı taramasında sık olarak kullanılsa da, saptanan %33'den fazla *ALDOB* alleli, klinik önemi bilinmeyen olarak raporlanmaktadır (67). Bu durum da hastalığa neden olan varyantların tanımlanmasına yönelik araştırmaların sürdürülmesi gerektiğini göstermektedir (60).

Heterozigotların HFI geliştirme riski bulunmamaktadır. Taşıyıcılar, genellikle asemptomatik iken literatürde taşıyıcılarda özellikle fruktoz alımına yanıt olarak hiperürisemi, gut gelişebileceğini bildiren kısıtlı sayıda yaygın mevcuttur (68), (69).

Tablo 2.6 ALDOB genindeki bazı önemli varyantlar (45)

| Referans Sekans            | DNA Nükleotid değişimi | Öngörülen Protein değişimi     | Açıklama   |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|--|
| NM_000035.4<br>NP_000026.2 | c.178C>T               | p.Arg60Ter (Arg59Ter)          | ABD ve Avrupa popülasyonlarında (Türkiye, İspanya, Orta Avrupa, Fransa, ABD, İtalya dahil) en yaygın 6 varyant |
|                            | c.360_363delCAAA       | p.Asn120LysfsTer32 (delta E4E) |  |
|                            | c.448G>C               | p.Ala150Pro (Ala149Pro)        |  |
|                            | c.524C>A               | p.Ala175Asp (Ala174Asp)        |  |
|                            | c.1005C>G              | p.Asn335Lys (Asn334Lys)        |  |
|                            | c.1013C>T              | p.Ala338Val (Ala337Val)        |  |
|                            | c.612T>G               | p.Tyr204Ter (Tyr203Ter)        | Orta Avrupada yaygın   |
| NM_000035.4                | c.324+1G>A (IVS3+1G>A) | -                              | Kuzey Hindistan'da yaygın  |

### 2.3.2.5. Tanı

HFI tanısında, anamnezde meyve ve sebzelerin kullanılmaya başlandığı, sütten kesilme zamanına özel vurgu yapılan, dikkatli bir beslenme öyküsü çok büyük önem taşır. Beslenme öyküsüne bağlı klinik ve laboratuvar bulgular düşündürücüye veya aile öyküsü HFI'yi destekliyorsa, tanı *ALDOB* geninin moleküler analizleri ile doğrulanmalıdır. Güçlü beslenme öyküsü ve klinik bulgulara rağmen *ALDOB* geninde patojenik varyant saptanmaması halinde birkaç haftalık fruktoz eliminasyonundan sonra enzimatik bir belirleme veya fonksiyonel bir test yapılmalıdır. HFI hastalarından alınan karaciğer biyopsilerinde, aldolazın F-1-P'yi parçalama kapasitesi, genellikle normale göre epey düşer (ortalama %5, aralık %0-%15) (70). Tehlikeli olduğundan ve geçmişte kullanıldığında ölümlerle sonuçlanabileceği bildirildiğinden, HFI tanısında oral fruktoz tolerans testinden kaçınılmalıdır (45).

### 2.3.2.6. Tedavi ve Prognoz

HFI'dan şüphelenildiği anda tüm sükroz, fruktoz ve sorbitol diyetten ve ilaçlardan çıkarılmalıdır. Pediatrik formulalarda sükroz ve sorbitolün sıklıkla yardımcı madde olarak kullanıldığı ve HFI tanısını henüz almamış hastalarda metabolik dekompanasyonu tetikleyebileceği unutulmamalıdır (61). Ayrıca araştırmacılar farklı tedaviler üzerinde de çalışmaktadır. Fare modellerinde ketohekzokinaz (KHK, hepatik fruktokinaz) enziminin yokluğu ya da inhibisyonun HFI ile ilişkili hipoglisemi ve karaciğer ve barsak hasarıyla mücadele etmek için yeterli olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, KHK'yi inhibe eden olası bir terapötik ilaç tedavisi, HFI'den mustarip hastaların durumlarını iyileştirebilir. Genel olarak, doğuştan gelen bir *ALDOB* hatasıyla ilgili ciddi sonuçlar olsa da, mevcut tedaviler ve terapiler semptomların şiddetini azaltma ve HFI ile mücadele etme konusunda umut vaat etmektedir (60).

Tipik olarak diyet fruktoz, sukroz, sorbitol ve/veya sükraloz kısıtlaması yaşamın erken döneminde uygulandığında ve uyum sağlandığında HFI hastaları için prognoz çok iyidir. Steatoz ve lipid vakuolizasyonu ile birlikte olan hepatomegali, aile öyküsü ile tespit edilen ve doğumdan itibaren tedavi edilen bireyler de dahil olmak üzere, fruktoz kısıtlamasına ve başlangıçtaki fibrozisin çözülmesine rağmen kalıcı bir komplikasyon olarak kalabilir. Böbrek tutulumu fruktoz kısıtlamasına gidildikten kısa bir süre sonra düzelir. Kronik böbrek yetmezliği, özellikle proksimal tübüler disfonksiyon, fruktoz kısıtlamasına rağmen devam edebilir (44).

HFI'li bireylerde önerilen diyet kısıtlamalarına uymadığında, kronik karaciğer ve/veya böbrek hastalığı gelişmesi beklenir (45) .



### 2.3.3 *FBP1* (Fruktoz 1-6 bifosfataz 1) geni

*FBP1* geni 9q22.32 lokusunda yer almakta olup, 7 ekzondan oluşmaktadır (71). Fruktoz-1-6 bifosfatın, fruktoz 6-fosfata hidrolizini katalize eden, glukoneogenezde hız sınırlayıcı enzim görevini gören Fruktoz 1-6 bifosfataz enzimini kodlar. *FBP1* genindeki patojenik varyantlar, otozomal resesif olarak kalıtılan Fruktoz 1-6 fosfataz eksikliğinden sorumludur (72). Şu ana kadar *FBP1* geninde 52'si patojenik, 20'si muhtemel patojenik olmak üzere 179 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.9).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, Mitomap, VarSome & PubMed) |            |                        |                        |               |        |       |
|---|------------|------------------------|------------------------|---------------|--------|-------|
| 179   |            |                        |                        |               |        |       |
| Pathogenic  |            | Uncertain significance |                        |               | Benign |       |
| 72  |            | 66                     |                        |               | 41     |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic      | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign | Total |
| Synonymous  | 0          | 0                      | 8                      | 17            | 6      | 31    |
| Missense  | 23         | 13                     | 50                     | 4             | 8      | 98    |
| Nonsense  | 5          | 1                      | 0                      | 0             | 0      | 6     |
| Frameshift  | 16         | 2                      | 4                      | 0             | 0      | 22    |
| Inframe Indel   | 4          | 0                      | 0                      | 0             | 0      | 4     |
| Splice junction loss  | 4          | 1                      | 1                      | 0             | 0      | 6     |
| Non-coding  | 0          | 3                      | 3                      | 3             | 3      | 12    |
| Total   | 52         | 20                     | 66                     | 24            | 17     | 179   |

**Şekil 2. 9 *FBP1* geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, Mitomap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

## 2.3.4. FBP1 Eksikliği

### 2.3.4.1 Klinik bulgular

Fruktoz-1,6-bifosfataz (FBP1) eksikliğinin belirtileri, genellikle açlık veya ateşli enfeksiyonlar tarafından tetiklenen laktik asidoz ve ketotik hipoglisemi nedeniyle epizodik karakterdedir. Akut kriz epizotları yaşamın erken dönemlerinde (yenidoğan dönemi, bebeklik ve erken çocukluk) en sık görülür ve daha sonra sıklığı azalır. FBP1 eksikliğinde, hipoglisemi ile birlikte veya hipoglisemi olmadan birkaç metabolik düzensizlik meydana gelebilir (73) (Tablo 2.7.).

Klasik olarak, FBP1 eksikliği yaşamın ilk yılında kendini gösterir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık yarısı, yaşamın ilk dört günü içinde akut bir krizle ortaya çıkar. Yenidoğan presantasyonu yetersiz glikojen depolarına bağlı hipoglisemiden kaynaklanır (70).

Akut krizler, genellikle hepatomegali ile birlikte hiperventilasyon, apne nöbetleri, nöbetler ve/veya koma ataklarıyla seyredir. Kas hipotonisi de mevcut olabilir. Hastalığın seyri ani ve özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde ölümcül olabilir. Krizler arasında çocuklar asemptomatiktir ve çoğunluğu normal büyüme ve psikomotor gelişim gösterir (70).

Yaşla birlikte atakların sıklığı azalır ve ataklar iritabilite, somnolans, hipotoni ve nefes darlığı ile karakterize edilir. Atakları tetiklediği bilinen faktörler arasında; ateş, açlık, oral alımın azalması, kusma, enfeksiyonlar ve büyük miktarlarda fruktoz alımı yer alır. Ataklar tekrarlama eğilimindedir. Genellikle doğru teşhis konmadan önce dört ila beş atak ortaya çıkar (74).

Muhtemelen erken ve uzun süreli hipoglisemi ile ilişkili olarak beyin hasarı ve/veya entelektüel yetersizlikli birkaç çocuk bildirilmiştir (75), (76).

Tedavi edilmeyen bireylerde, devam eden katabolizma çoklu organ yetmezliğine (özellikle karaciğer, beyin ve daha sonra kalp) yol açtığından semptomlar giderek kötüleşir. Morbidite ve mortalite yüksektir. Sepsis, körlük ve Reye sendromu benzeri prezentasyon bildirilmiştir (75), (77). Hastalığa ait OMIM'de bulunan klinik ve metabolik bulgular Şekil 2.10.'da belirtilmiştir.

**Tablo 2.7 FBP1 eksikliğinde gözlenen metabolik bulgular (73)**

| Bulgu  | Açıklama  |
|--|---|
| İdrar organik asit ölçümünde gliserol ve gliserol 3-fosfat piki saptanması ile laktik asidoz ile birlikte seyreden ketotik hipoglisemi atakları* | FBP1 eksikliği için oldukça spesifiktir (tanı için yine de moleküler genetik test ya da enzim aktivitesi ölçümü gerekmektedir).                                       |
| Hipoglisemi  | Yenidoğanlarda plazma glukozu <40mg/dL; daha büyük bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde <60 mg/dL; referans aralığı 70-120 mg/dL                                   |
| Yüksek anyon gapli metabolik asidoz  | -   |
| Olası yüksek laktat:piruvat oranı ve hiperalaninemi ile birlikte laktik asidemi  | Plazma laktat >2,5 mmol/L; referans aralığı: 0,5-2,2 mmol/L   |
| Ketozis  | Düşük ketonlu bireyler de bildirilmiştir  |
| Psödohipertrigliseridemi   | Plazma trigliseritleri yaygın olarak artmasına rağmen, yüksek olan trigliseritler değil, gliserol seviyeleridir (sıklıkla "psödo-hipertrigliseridemi" olarak anılır). |
| Hiperürisemi   | Plazma ürik asit >5,0 mg/dL; Referans aralığı 2,0-5,0 mmol/L  |
| Artmış serbest yağ asitleri  | Bazı hastalarda   |

\* İdrar organik asit ölçümünde yükselmiş gliserol 3-fosfat seviyeleri bu hastalık için önemli bir biyomarkerdir. Kişi iyi durumda olduğunda gliserol 3-fosfat seviyesi normale döndüğü için kriz döneminde idrar örneğinin alınması önemlidir (76).

# 229700

## FRUCTOSE-1,6-BISPHOSPHATASE DEFICIENCY; FBP1D

### INHERITANCE

- Autosomal recessive

### CARDIOVASCULAR

#### *Heart*

- Tachycardia

### RESPIRATORY

- Apnea
- Dyspnea
- Hyperventilation

### ABDOMEN

#### *Liver*

- Hepatomegaly

### NEUROLOGIC

#### *Central Nervous System*

- Hypotonia
- Lethargy
- Seizures
- Coma

#### *Behavioral Psychiatric Manifestations*

- Irritability

### METABOLIC FEATURES

- Metabolic acidosis
- Hypoglycemia
- Ketosis

### LABORATORY ABNORMALITIES

- Increased urinary glycerol
- Decreased FBP1 enzyme activity

Şekil 2. 10 FBP1 eksikliğinin OMIM’de bulunan klinik ve metabolik bulguları

#### 2.3.4.2 Patogenez

Glukoneogenezde önemli bir enzim olan hepatik Fruktoz-1,6-bifosfataz enziminin eksikliği, diyet fruktozu da dahil olmak üzere tüm glukoneojenik prekürsörlerden glukoz oluşumunu bozar. Bu hastalarda normogliseminin sürdürülmesi, glukoz (ve galaktoz) alımı ile hepatik glikojenin degradasyonu sayesinde gerçekleşir. Küçük bir miktar da kas tarafından glukoz üretilir. Bu nedenle, glikojen rezervleri sınırlı olduğunda (yenidoğanlarda olduğu gibi) veya tükendiğinde (açken olduğu gibi) hipoglisemi meydana gelebilir (70).

FBP1 eksikliği glukoneojenik substratlar olan laktat, piruvat, alanin ve gliserolün birikmesine neden olur. Laktat/piruvat oranı genellikle artar -1,3-bifosfogliseratın gliseraldehit-3-fosfata dönüşümünün ikincil olarak bozulmasıyla açıklanır- ve bu durum piruvat ve laktat dengesini değiştiren NADH/H<sup>+</sup> birikimiyle sonuçlanır. Hastaların bazılarında genellikle hipoglisemiye eşlik eden hiperketonemi ve ketonürinin bulunmayabileceği dikkat çekmiştir. Bu, oksaloasetat artışıyla sonuçlanan piruvat birikimi ve dolayısıyla asetil-koenzim A'nın (CoA) keton cisim oluşumundan sitrat sentezine saptırılmasıyla açıklanabilir. Bu da sitozolde malonil-CoA sentezinin artmasına neden olur. Yüksek malonil-CoA, karnitin-palmitoil transferaz I' i inhibe ederek, uzun zincirli yağ-açıl-CoA'nın mitokondriye girişini önler ve böylece ketogenezi daha da azaltır. Ayrıca, bazı hastalarda belgelendiği gibi, karaciğer ve plazmada yağ asitlerinin birikmesini de teşvik eder (70).

#### 2.3.4.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

FBP1 eksikliği glukoneogenezin bozulması ile karakterize, *FBP1* geninde meydana gelen patojenik varyantlar sebebi ile ortaya çıkan nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Vakalar çoğunlukla Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonyada bildirilmiştir. Ayrıca Türkiyeden de bildirilen vakalar da mevcuttur (78), (79).

Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği nadir olmakla birlikte genel prevalansı tam olarak belirlenmemiştir. Bugüne kadar etkilenen yaklaşık 150 kişi bildirilmiştir. Hollanda popülasyonunda tahmini FBP1 eksikliği prevalansı 1:350.000, Fransa popülasyonunda ise <1:900.000dir. Hastalık akraba evliliğın yüksek olduğu topluluklarda daha sık olarak gözlenebilmektedir (80).

#### 2.3.4.4 Genetik Faktörler

Şu zamana kadar yaklaşık 70 civarında hastalık yapıcı olduğu düşünölen varyant bildirilmiştir. Bunlardan exon 2 deki büyük bir delesyona (c.-24-26\_170+5192del) Türk ve Ermeni toplumlarında sık rastlanılmıştır (80). Japonyada c.959dupG varyantı sık bir şekilde bildirilmiş olup mutant allelerin %46'sından sorumlu olduğu öne sürölmüştür (81). Aynı varyant Avrupa'da ise mutant allelerin %14'ünden sorumlu olarak bildirilmiştir (82). Pakistan, Hindistan ve Suudi Arabistan'da ise c.841G>A varyantı sık bir şekilde gözlenmiştir(77), (80), (83).

#### 2.3.4.5 Tanı

FBP1 eksikliği klinik ve metabolik bulgular ile düşöndüren bir probandda tanı; periferik kan örneklerinden moleküler genetik testlerde biallelik *FBP1* patojenik varyantı saptanmış olması veya karaciğer ya da mononökleer beyaz kan hücerlerinde yetersiz FBP1 enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konur. Moleküler genetik testler, yaygın olarak bulunabilirliği ve doğruluğu nedeniyle genellikle tercih edilen yöntemdir (73). Ayrıca FBP1 enzim aktivitesinin insan plasentasında düşük olduğu bildirildiğinden, biyokimyasal testler prenatal tanı için güvenilir bir yöntem değildir (73), (84).

Moleküler genetik testler için *FBP1* geninin tek gen analizi veya hipoglisemi paneli, laktik asidoz paneli gibi *FBP1* genini içeren bir multigen paneli tercih edilebilir. Hastalığa daha sık olarak nokta mutasyonlar sebebiyet

verdiğinden genetik analizlerde buna yönelik olarak öncelikle sekans analizi tercih edilmelidir. Yalnızca bir patojenik varyant bulunursa veya hiç patojenik varyant bulunmazsa, intragenik delesyonları veya duplikasyonları tespit etmek için gen hedefli delesyon/duplikasyon analizleri planlanmalıdır (73).

#### **2.3.4.6 Tedavi ve Prognoz**

Akut kriz sırasında, hipoglisemi ve asidozu kontrol altına almak adına hastalar %20 glukoz IV bolus tedavisinin ardından yüksek oranda glukoz (10-12 mg/kg) ve bikarbonat infüzyonu ile takip edilmelidirler. Günlük yaşantıda hastalar, özellikle ateşli dönemlerde, aç kalmaktan kaçınmalıdırlar. Bunun için sık beslenme veya süt ya da suya karıştırılmış pişmemiş nişasta (1-2g/kg) gibi yavaş emilen karbonhidratlar önerilebilir (85).

Özellikle küçük çocuklarda fruktoz, sükroz, gliserol ve/veya sorbitol içeren gıda maddelerinin veya ilaçların kısıtlanması önerilir. Küçük miktarlarda fruktoz ( $\leq 2$  g/kg/gün) FBP1 eksikliği olan kişiler tarafından iyi tolere edilse de, yüksek dozda fruktozun ( $>1$ g/kg) tek bir seferde alınması özellikle küçük çocuklarda zararlıdır. Ayrıca, hipoglisemi tetikleyebilecek enfeksiyon riskini azaltmak için yıllık grip aşısı da dahil olmak üzere rutin bağışıklamalar önerilir (73).

Hastalar hastalığın tanısını aldığı ve yeterli hastalık yönetimi öğretildiğinde prognoz genellikle çok iyidir. Büyüme, psikomotor ve entelektüel gelişme etkilenmez ve açlığa karşı tolerans yaşla birlikte zamanla gelişir. Gebeliklerin komplikasyonsuz oldukları bildirilmiştir (70), (86). Bununla birlikte, birçok hasta, endişeli ebeveynleri onları aşırı beslediğinden ve yaşlandıkça bu yeme alışkanlıklarını sürdürdükleri için obez olur. Dikkatli izlem koşullarında, hipokalorik bir diyet (800-900kcal/m<sup>2</sup>/gün), obez hastalarda laktik asidoz ve hipoglisemi gelişmeden önemli bir kilo kaybı sağlayabilir (70).

### 2.3.5 GALE (Galaktoz Epimeraz) geni

GALE geni 1p36.11 lokusunda yer almakta olup 11 ekzondan oluşmaktadır (87). Bu gen, UDP-glukozun UDP-galaktoza epimerizasyonu ve UDP-N-asetilglukozaminin UDP-N-asetilgalaktosamine epimerizasyonunu katalize eden UDP-galaktoz-4-epimeraz'ı kodlar. Bu gendeki patojenik varyantlar, otozomal resesif olarak kalıtılan Galaktozemi tip 3'den (galaktoz epimeraz eksikliği) sorumludur (88). Şu ana dek GALE geninde çoğunluğu missense olmak üzere 35'i patojenik, 11'i muhtemel patojenik olan, 222 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.11).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |            |                        |                        |               |        |       |
|---|------------|------------------------|------------------------|---------------|--------|-------|
| 222   |            |                        |                        |               |        |       |
| Pathogenic  |            | Uncertain significance |                        |               | Benign |       |
| 46  |            | 141                    |                        |               | 35     |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic      | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign | Total |
| Synonymous  | 0          | 0                      | 9                      | 19            | 3      | 31    |
| Missense  | 30         | 4                      | 120                    | 4             | 1      | 159   |
| Nonsense  | 0          | 0                      | 3                      | 0             | 0      | 3     |
| Frameshift  | 4          | 2                      | 1                      | 0             | 0      | 7     |
| Inframe Indel   | 0          | 0                      | 2                      | 0             | 0      | 2     |
| Splice junction loss  | 1          | 5                      | 1                      | 0             | 0      | 7     |
| Non-coding  | 0          | 0                      | 5                      | 8             | 0      | 13    |
| Total   | 35         | 11                     | 141                    | 31            | 4      | 222   |

**Şekil 2. 11 GALE geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**



### 2.3.6. Galaktozemi Tip 3 (Galaktoz Epimeraz Eksikliği)

#### 2.3.6.1 Klinik bulgular

GALE enziminin azalmış aktivitesinin neden olduğu Galaktozemi tip 3' ün klinik bulguları benign bulgulardan, yenidoğan döneminde yaşamı tehdit eden lethal bulgulara kadar çeşitlilik gösterebilir (89), (90). Galaktozemi tip 3 kliniği belirli hücre tiplerinde görünen enzim aktivitesine göre üç forma ayrılır (91);

- 1- Jeneralize: Enzim aktivitesi tüm dokularda önemli ölçüde azalmıştır
- 2- Periferik: Enzim aktivitesi kırmızı kan hücrelerinde (RBC) ve dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinde eksiktir, ancak diğer tüm dokularda normal veya normale yakındır.
- 3- Ara form(Intermediate): Enzim aktivitesi, kırmızı kan hücrelerinde ve dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinde eksiktir ve test edilen diğer hücrelerde normal seviyelerin %50'sinden azdır.

GALT eksikliğinden farklı olarak GALE eksikliğinden en ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda dahi en azından bazı dokularda bir miktar GALE enzim aktivitesi kalmıştır (89).

Jeneralize, periferik ve ara form galaktoz epimeraz eksikliği arasındaki temel fark, süt içeren diyetle jeneralize formda hastalık bulguları gözlenirken, periferik ve ara forma sahip infantlar en azından yenidoğan döneminde klinik olarak iyi durumdadırlar (92).

GALE eksikliğinin jeneralize formu oldukça nadirdir ve literatürde bu zamana kadar beş aileden dokuz birey bildirilmiştir. Tablo 2.8.'de bu bireylerin klinik bulguları ve bu bulguların sıklıkları belirtilmiştir (92).

**Tablo 2.8 Jeneralize Galaktozemi Tip 3: Seçilen bulguların sıklıkları (92)**

| <b>Klinik bulgu</b>                 | <b>Bulguyu gösteren hasta sayısı/<br/>Bulgu*</b> |
|-------------------------------------|--|
| Hepatik anormallikler               | 8/9  |
| Kısa Boy                            | 7/7  |
| Gelişme geriliği                    | 6/6  |
| Hipotoni                            | 6/8  |
| Sensorinöral işitme kaybı           | 4/7  |
| Mikrognati                          | 4/6  |
| Parmakların fleksiyon deformiteleri | 3/6  |
| Kalça displazisi                    | 3/7  |
| Katarakt                            | 3/8  |
| Renal disfonksiyon/tübülopati       | 1/6  |

\* Etkilenen bireylerin tümü listelenen her özellik için değerlendirilmemiştir.

Galaktoz/laktoz içeren bir diyet uygulayan jeneralize epimeraz eksikliği galaktozemili infantlar tipik olarak klasik galaktozemi anımsatan; hipotoni, zayıf beslenme, kusma, kilo kaybı, sarılık, hepatomegali, karaciğer disfonksiyonu (örneğin belirgin şekilde yükselmiş serum transaminazları), aminoasidüri ve katarakt gibi semptomlar gösterirler. Ayrıca bir etkilenmiş bireyde renal disfonksiyon bildirilmiştir (93). Diyetten galaktoz/laktozun hızlı bir şekilde çıkarılması bu akut semptomları giderir veya önler (90), (94).

Jeneralize epimeraz eksikliği galaktozemisi olan kişiler için uzun vadeli sonuç bilgileri, etkilenen bireylerin sayısının az olması nedeniyle sınırlıdır. Bazı hastalar erken çocukluk döneminde belirgin hale gelen uzun vadeli komplikasyonlar (sensörinöral işitme bozukluğu ve fiziksel ve bilişsel gelişimsel gecikme ve/veya öğrenme güçlükleri dahil) göstermişken bazıları göstermemiştir (89).

Periferik forma sahip yenidoğanlar, düzenli süt ile beslenme diyetinde bile genellikle asemptomatiktir; bu bebekler yalnızca yenidoğan taramasında yüksek toplam galaktozun biyokimyasal olarak saptanmasının ardından tanımlanır (92).

Ara forma (Intermediate) sahip yenidoğanlar, düzenli süt ile beslenme diyetinde bile genellikle asemptomatiktir ve yalnızca yenidoğan taraması yoluyla tanımlanır. Uzun dönem sonuçlar belirsizliğini korumaktadır. Literatürde galaktoz/laktoz diyeti kısıtlaması ile tedavi edilmeyen etkilemiş bir infantın, hem motor hem de bilişsel gelişimde erken çocukluk döneminde belirginleşen gecikmeler yaşadığı bildirilmiştir. Ara form epimeraz eksikliği galaktozemisi olduğu bilinen diğer tüm bireyler, en azından bebeklik döneminde, diyet galaktoz/laktoz kısıtlaması ile tedavi edilmiştir ve şimdiye kadar takip edilenlerin klinik olarak iyi kaldıkları görülmektedir (92). Şekil 2.12'de Galaktozemi tip 3'ün klinik bulgularının OMIM veritabanında özetlendiği hali gösterilmiştir.

# 230350

## GALACTOSEMIA III; GALAC3

### INHERITANCE

- Autosomal recessive

### GROWTH

#### *Other*

- Failure to thrive

### HEAD & NECK

#### *Ears*

- Deafness, sensorineural

### ABDOMEN

#### *Liver*

- Hepatomegaly

#### *Spleen*

- Splenomegaly

#### *Gastrointestinal*

- Vomiting

### SKIN, NAILS, & HAIR

#### *Skin*

- Jaundice

### NEUROLOGIC

#### *Central Nervous System*

- Hypotonia
- Mental retardation
- Developmental delay, gross motor
- Language delay
- Cognitive delay

### LABORATORY ABNORMALITIES

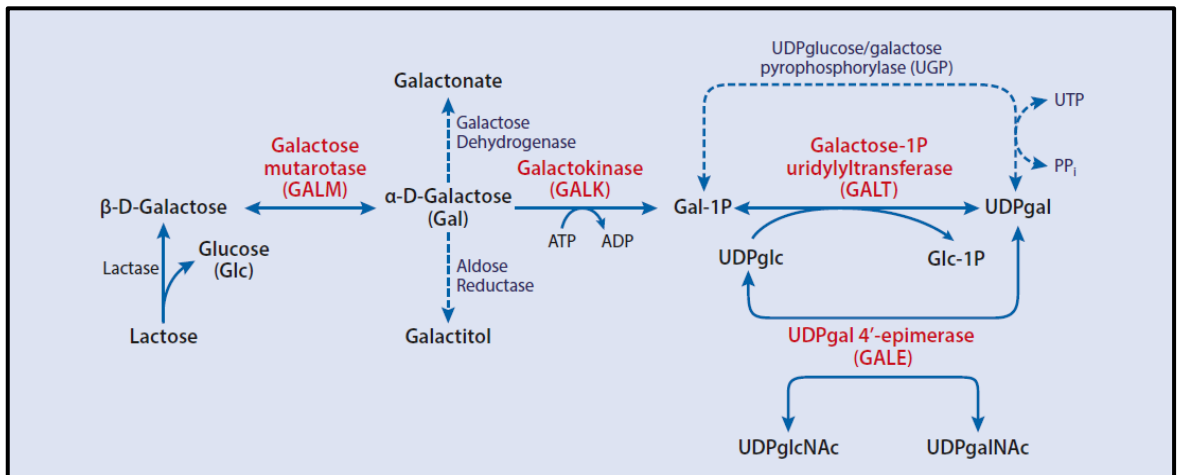
- Galactosemia
- Galactosuria
- Aminoaciduria
- UDP-galactose-4-epimerase deficiency in all cells ('generalized' or 'severe' form)

Şekil 2. 12 GALE eksikliğinin OMIM'de bulunan klinik bulguları

### 2.3.6.2 Patogenez

GALE enzimi, UDP-galaktozu UDP-glukoza dönüştüren Leloir yolundaki önemli bir adımı katalize eder. GALE, diğer UDP-galaktoz kaynakları sınırlayıcı olduğunda UDP-glukozdan UDP-galaktoz sentezini katalize eden tersine çevrilebilir bir enzimdir. Leloir yolunun dışında da işlev gören GALE ayrıca UDP-N-asetil galaktozamin ve UDP-N-asetilglukozamini birbirine dönüştürür (Şekil 2.13). Bu UDP şekerlerinin dördü de insanlarda glikoproteinlerin ve glikolipidlerin biyosentezi için temel substratlardır. Klasik galaktozemide olduğu gibi, epimeraz eksikliği galaktozemi ile ilişkili kataraktların oküler lenste galaktitol birikmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır; diğer akut bulguların gal-1P (galaktoz-1-fosfat) veya diğer metabolitlerin doku birikiminden kaynaklanabileceği mümkündür, ancak kanıtlanmamıştır (92).

Galaktoza maruz kalan epimeraz eksikliği galaktozemi olan kişilerde anormal UDP-galaktoz (UDP-gal) birikimi görülür. Bununla birlikte, insanlarda UDP-gal'in ve ayrıca UDP-N-asetilgalaktozaminin (UDP-galNAc) endojen biyosentezi için GALE gerekli olduğundan, epimeraz eksikliği galaktozeminin patofizyolojisinin en azından bir kısmı bu bileşiklerin yetersiz üretiminden kaynaklanabilir. Özellikle in-utero dönemde, serebrositler de dahil olmak üzere glikoproteinlerin ve glikolipidlerin eksik veya anormal üretimine yol açar (92).



Şekil 2. 13 Galaktoz metabolizmasının majör reaksiyonları (95)

### 2.3.6.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

GALE eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılır; Etkilenen bir çocuğu olan çiftler için nüks riski bu nedenle 1:4'tür. Hastalığın gerçek prevalansı şu an itibari ile bilinmemektedir ve gruplar arasında çeşitlilik gösterebilmektedir. Jeneralize galaktoz epimeraz eksikliği çok nadirdir, bununla birlikte yenidoğan taraması ile tespit edilen galaktoz epimeraz eksikliği Afrika kökenli Amerikan infantlarda 1:6.700, Avrupa kökenli Amerikan infantlarda 1:70.000 sıklıkta olabilir (91), (93).

### 2.3.6.4 Genetik Faktörler

Moleküler olarak konfirme edilen GALE eksikliğine bağlı galaktozemili hasta sayısı sınırlı olmasından dolayı bu hastalık için net bir şekilde genotip-fenotip korelasyonu kurulamamıştır. Yine de *GALE* geninde bu zamana kadar bir dizi varyant saptanmış ve karakterize edilmiştir. Bunlarda c.280G>A (p.Val94Met) varyantı ağır fenotipi olan hastaların büyük çoğunluğunda saptanmıştır (93), (96). Az hasta bildirisinden dolayı kesin olmasa da; Afroamerikanlarda bildirilen c.770A>G (p.Lys257Arg) ve c.956G>A (p.Gly319Glu) gibi periferik olmayan hücrelerde daha yüksek residüel GALE aktivitesi ile ilişkili bialelik GALE alellerine sahip bireyler ve Korelilerde bildirilen c.505C>T (p.Arg169Trp), c.715C>T (p.Arg239Trp), c.956G>A (p.Gly302Asp) allelerine sahip bireylerin asemptomatik periferik epimeraz eksikliğine sahip olma olasılığı daha yüksektir (91), (97). Ayrıca c.151C>T (p.Arg51Trp) varyantı bir ailede trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir (98).

### 2.3.6.5 Tanı

Normal süt diyetiyle beslenen bir yenidoğanda hipotoni, zayıf beslenme, kusma, kilo kaybı, sarılık, hepatomegali, katarakt bulguları varlığında galaktoz epimeraz eksikliği tanısından şüphelenilmelidir (92). Galaktoz epimeraz eksikliği

tanısı bir probandda, RBC'de veya diğer hücrelerde bozulmuş GALE aktivitesi ve/veya moleküler testlerde GALE geninde biallelik patojenik varyant tanımlanması sonucunda konur. RBC'deki GALE enzim aktivitesi bozukluğunun derecesi, epimeraz eksikliğinin klinik olarak şiddetli jeneralize ve daha hafif orta veya periferik formları arasında ayırım yapmaz; Bu ayırımı yapmak için uyarılmış lökositler veya EBV ile dönüştürülmüş lenfoblastlar gibi diğer hücre tiplerinde daha fazla enzimatik test yapılması gerekir. Ailesel GALE mutasyonları biliniyorsa, DNA analizi bir bebeğin etkilenip etkilenmediğini belirlemenin en hızlı yöntemi olabilir. GALE eksikliğine sahip infantlar yenidoğan taraması sırasında yükselmiş galaktoz ya da Gal-1P seviyeleri (GALT normal) ile de tespit edilebilirler (89).

#### **2.3.6.6 Tedavi ve Prognoz**

Jeneralize GALE eksikliği riski taşıyan yenidoğanlar tanı doğrulanana veya dışlanana kadar düşük galaktozlu formül ile beslenmelidirler. Tanı bir kez doğrulandıktan sonra hastalar, klasik galaktozemili hastalar gibi tedavi ve takip edilmelidir, ancak galaktoproteinlerin ve galaktolipidlerin sentezi için yeterli eksojen galaktoz sağlamak için daha az sıkı diyet galaktoz kısıtlaması önerilebilir. GALT eksikliğinde olduğu gibi, tedavi edilen hastalarda eritrosit Gal-1P seviyeleri hafif yüksek kalma eğilimindedir. Jeneralize GALE eksikliği ile bildirilen en eski hastalar şu anda 3. dekattadır ve progresif hastalık kanıtı göstermemişlerdir (89).

Gerçek periferik GALE eksikliği, galaktoz kısıtlaması gerektirmez. Bununla birlikte, ara formlar artık tanımlandığından, hasta normal galaktoz alımındayken eritrosit Gal-1P ve idrar galaktitol ölçümü ve psikomotor ilerlemenin izlenmesi tavsiye edilebilir. Ara form epimeraz eksikliği olan hastalar da en azından infant dönemde galaktoz/laktoz kısıtlamasına gitmelidirler. Öğrenme güçlüğü ve/veya katarakt dâhil olmak üzere uzun vadeli komplikasyonlar için (henüz bilinmeyen) artmış bir risk altında olabilirler. Bu nedenle, emzirmeye devam edilmesi veya yüksek düzeyde galaktoz/laktoz içeren süt bazlı bir formüle maruz bırakılması bu

bebekler için tavsiye edilmeyebilir; ancak, kesin önerilerde bulunmak için yeterli veri yoktur (92).

### 2.3.7. GALK1 (Galaktokinaz 1) geni

GALK1 geni 17q25.1 lokusunda yer almakta olup 8 ekzondan oluşmaktadır (99). Galaktoz metabolizmasında galaktozun, galaktoz-1-fosfata fosforilasyonunu katalize eden galaktokinaz enzimini kodlamaktadır (100). GALK1 genindeki patojenik varyantlar, otozomal resesif olarak kalıtılan galaktozemi tip 2'ye (katarakt ile birlikte olan galaktokinaz eksikliği) sebep olmaktadır (101). Bugüne kadar GALK1 geninde 45'i patojenik, 44'ü muhtemel patojenik olmak üzere 394 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.14).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |            |                        |                        |               |        |       |
|---|------------|------------------------|------------------------|---------------|--------|-------|
| 394   |            |                        |                        |               |        |       |
| Pathogenic  |            | Uncertain significance |                        |               | Benign |       |
| 89  |            | 113                    |                        |               | 192    |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic      | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign | Total |
| Synonymous  | 0          | 0                      | 12                     | 131           | 7      | 170   |
| Missense  | 16         | 16                     | 96                     | 2             | 5      | 135   |
| Nonsense  | 9          | 11                     | 0                      | 0             | 0      | 20    |
| Start loss  | 0          | 1                      | 0                      | 0             | 0      | 1     |
| Frameshift  | 15         | 10                     | 2                      | 0             | 0      | 27    |
| Inframe Indel   | 0          | 0                      | 2                      | 0             | 0      | 2     |
| Splice junction loss  | 5          | 6                      | 0                      | 0             | 0      | 11    |
| Non-coding  | 0          | 0                      | 1                      | 25            | 2      | 28    |
| Total   | 45         | 44                     | 113                    | 178           | 14     | 394   |

**Şekil 2. 14 GALK1 geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**



## 2.3.8 Galaktozemi Tip II (Galaktokinaz Eksikliği)

### 2.3.8.1 Klinik bulgular

Kalıtsal galaktokinaz eksikliği, yaşamın ilk haftalarında ve aylarında genellikle dramatik hastalık belirtileri göstermeyen nadir bir metabolik bozukluktur. Erken yenidoğan döneminde açıklanamayan hiperbilirubinemi yaygın bir presentasyondur (102). Bilateral katarakt hastalığının en yaygın bulgusudur (103). Fark edilmeyen durumlarda, katarakt sosyal gülümseme geliştirememe veya görsel olarak nesnelere takip edememe olarak kendini gösterir (104).

Galaktokinaz eksikliği nadirdir ve intolerans semptomlarını veya diğer sistemik semptomları tetiklemeden nükleer katarakt oluşumuyla sonuçlandığı için diğer galaktozemi türlerinden daha sinsidir (100).

Bir diğer sık görülen klinik özellik, artmış galaktitol konsantrasyonundan kaynaklanan artmış beyin omurilik sıvısı ozmotik basıncına bağlı olabilen psödotümör serebridir (105). GALK eksikliği vakalarının yaklaşık %5-29'unda zaman zaman kafa içi basınç artışı gözlenir (106). Uzun süreli takipler bu hastaların dispraksi, mental retardasyon, motor gecikmeler ve hipergonadotropik hipogonadizm açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (107), (108). Literatürde bildirilen ek klinik özellikler arasında mikrosefali, büyüme geriliği, nöbetler, bilateral sağırılık, hipoglisemi, hiperkolesterolemi ve hepatomegali yer alır (109).

GALK eksikliğinde psödotümör serebri şüphesi olan hastalarda ayrıntılı bir oftalmolojik muayene ve ardından nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Nörogörüntülemeyi takiben, BOS açılış basıncını ölçmek için lomber ponksiyon önemlidir (104).

Ovaryen yetmezliği de galaktokinaz eksikliğinde yaygındır. Ancak bu klinik bulguların galaktokinaz enzim eksikliğine bağlı olup olmadığı net değildir. Galaktokinaz eksikliğinin heterozigot taşıyıcıları presenil katarakt riski altındadır (104).

Galaktokinaz eksikliği olan hastalarda idrar ve serum galaktoz ve galaktitol seviyeleri de yükselir. Kandaki galaktoz konsantrasyonu, diyetle galaktoz kısıtlaması ile azalır veya tamamen normalleşir (110). Ayrıca konjenital hiperinsülinemisi olan bir hastada da galaktokinaz eksikliği bildirilmiştir(111). Şekil 2.15'de OMIM'de galaktokinaz eksikliği ile ilişkili bulunan fenotipik bulgular belirtilmiştir.

|  |
|--|
| # 230200   |
| <b>GALACTOSEMIA II; GALAC2</b>   |
| <b>INHERITANCE</b>   |
| - Autosomal recessive  |
| <b>HEAD &amp; NECK</b>   |
| <i>Eyes</i>  |
| - Cataracts, formation may be reversible with early dietary management |
| <b>NEUROLOGIC</b>  |
| <i>Central Nervous System</i>  |
| - Pseudotumor cerebri  |
| <b>LABORATORY ABNORMALITIES</b>  |
| - Galactosuria   |
| - Galactosemia   |
| - Decreased galactokinase activity                                     |

**Şekil 2. 15 GALK eksikliği (Galaktokinaz eksikliği, Galaktozemi tip 2) bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### 2.3.8.2 Patogenez

Leloir yolunu bilmek, galaktoz metabolizma kusurlarını anlamada büyük önem taşır. Normal koşullarda, eksojen ve endojen olarak üretilen galaktoz, galaktokinaz (GALK1) enzimi tarafından galaktoz-1-fosfata (Gal-1-P) fosforile edilecektir. Galaktoz-1-fosfat da, glukoz-1-fosfat ve UDP-galaktoz oluşturmak için galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz (GALT) varlığında UDP-glukoz ile reaksiyona girer. UDP-glukoz ayrıca UDP galaktoz-4'-epimeraz (GALE) reaksiyonu ile UDP-galaktoza dönüştürülebilir (104) (Şekil 2.13).

Galaktozun galaktoz dehidrojenaz tarafından galaktonata dönüştürülmesi ve aldoz redüktaz tarafından galaktozun galaktitole indirgenmesi dahil olmak üzere alternatif yollar mevcuttur. Leloir yolu aktif olduğunda alternatif yollar genellikle önemli değildir. Ana yollar bloke edildiğinde (GALK, GALT ve GALE), alternatif yollar önemli hale gelir. Bu blokaj lenste galaktitol birikmesine yol açarak lens liflerinin ozmotik şişmesine, hücre zarının yırtılmasına ve katarakta neden olan protein denatürasyonuna neden olur. Katarakt değişiklikleri ancak hücre zarı yırtılmadan önce gıdadan galaktoz çekilirse geri döndürülebilir (112).

Uzun süreli takipte birkaç hastada entellüel disabilitenin klinik raporları vardır. Galaktokinaz eksikliğindeki entellektüel disabilitenin moleküler ve biyokimyasal temeli şu ana kadar tatmin edici bir açıklamaya sahip olmamakla birlikte, diyet kısıtlamalarına tam uyum gösterilmemesinden kaynaklanabilir; endojen galaktoz üretimi de önemli bir etiyolojik faktör olabilir. Galaktitolün diğer toksik moleküller ile birlikte birikmesi nörotoksik etki yaratabilir. Galaktitol, glutatyonun redoks potansiyelini azaltır ve sitotoksik etkilere neden olur (104).

### 2.3.8.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Galaktokinaz eksikliği, galaktokinaz enzimini kodlayan *GALK1* genindeki (17q25.1) biallelik patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Şu zamana kadar galaktokinaz eksikliği olan hastalarda 30 farklı varyant bildirilmiştir (104).

Galaktokinaz eksikliğinin yaygınlığı toplumlar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletlerinde insidans yaklaşık olarak 1:100.000 iken Roman nüfusunda galaktokinaz eksikliği sık görülmekte ve taşıyıcı sıklığı 1:47 olarak bildirilmektedir (104), (113). Almanyada ise 1991-2010 tarihleri arasında yapılan yenidoğan taramasında hastalığın sıklığı yaklaşık olarak 1:40.000 olarak gösterilmiştir (95).

### 2.3.8.4 Genetik Faktörler

Galaktokinaz eksikliğine bağlı galaktozemi, *GALK1* genindeki patojenik varyantlar sebebiyle meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır. Bu zamana kadar toplamda 89 adet patojenik-muhtemel patojenik varyant tanımlanmıştır (43). İnsan galaktokinazını kodlayan iki gen bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik GALK eksikliği ile ilişkili tüm mutasyonlar *GALK1* ile eşlenir. *GALK2* gen ürününün birincil olarak bir N-asetilgalaktozamin kinaz olarak işlev gördüğü görülmektedir (95). GALK eksikliği olan hastalarda tanımlanan birçok *GALK1* mutasyonundan P28T (c.82C>A), Roman hastaların çoğunda ve Bosna'dan göç etmiş Alman hastalarda kurucu mutasyon olarak tanımlanmıştır (114). Ayrıca literatürde, 19 yayının değerlendirilmesi ile oluşturulan bir araştırma makalesinde *GALK1* genindeki en sık varyantlar P28T ve A198V olarak bildirilmiştir (106).

### 2.3.8.5 Tanı

Kataraktlı veya anormal yenidoğan taraması olan veya galaktozürisi olan bir yenidoğanda galaktokinaz eksikliği düşünölmelidir. Yenidoğan taraması, toplam galaktoz için florometrik veya bakteriyel inhibisyon testi ile Beutler floresan nokta tarama testinin kombinasyonunu içerir. Galaktokinaz eksikliği çok nadir olduğundan ve konjenital galaktozeminin ayırıcı tanısının bir parçası olduğundan, ikincil hedef olarak belirlenmiştir. Bu nedenle galaktokinaz eksikliğini taramak için ek testler gereklidir (104).

Galaktozemi için klinik şüphe, galaktozemi için pozitif yenidoğan taraması veya olası bir taşıyıcı durumun araştırılması varsa öncelikle GALT enzim analizi yapılır (115). GALT seviyesi 24,5 nmol/h/mg hemoglobinden düşükse, bu durum klasik galaktozemiye veya Duarte varyant galaktozemiye gösterebilir ve *GALT* gen analizi gerçekleştirilir. GALT seviyeleri 24,5 nmol/h/mg hemoglobinden fazlaysa ve yenidoğan taramasında toplam galaktoz yükselmişse, klinisyen eritrosit GAL1P (galaktoz -1-fosfat) seviyelerini kontrol etmelidir. Eritrosit GAL1P birikimi yoksa, galaktokinaz enzim testi yapılmalıdır (104).

Galaktokinaz eksikliği için moleküler test tüm gen sekanslamasının ardından delesyon/duplikasyon analizini içerir. Şiddeti ne olursa olsun her tür galaktozemiden etkilenen yenidoğanların ailelerine genetik danışmanlık sunulması gerekir. Otozomal resesif bir hastalık olduğu için sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı her iki ebeveynin de taşıyıcı olması durumunda yüzde 25; ebeveynlerden birinin hasta diğerinin taşıyıcı olması durumunda %50 'dir. Etkilenen bebekte spesifik mutasyonların belirlenmesi ve taşıyıcı tarama seçenekleri ailelerle tartışılmalıdır. Galaktozemili çocuk sahibi olma riski taşıyanlara amniyosentez veya koryon villus örnekleme veya preimplantasyon genetik testi ile doğum öncesi testler önerilebilir (104).

### 2.3.8.6. Tedavi ve Prognoz

Erken başlanan diyet galaktoz kısıtlamaları ve kalsiyum takviyesi tedavide esastır ve bu metabolit seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olur (116). Baklagiller, yeşil sebzeler ve süt ürünleri dahil olmak üzere düşük miktarlı galaktoz kaynakları muhtemelen göz ardı edilebilir çünkü az miktarda galaktozun muhtemelen galaktitol oluşmadan önce metabolize edildiği ve atıldığı varsayılır. Hastalar galaktoz içermeyen diyetle devam ederse prognosis mükemmeldir (104).

Uzun süreli takip, galaktoz ve metabolitlerinin ölçümlerini, özellikle de RBC'de galaktitol ölçümünü içerir. Rutin oftalmolojik muayene gereklidir. Gelişim geriliği veya entelektüel geriliği olan hastalarda nörogelişimsel testler önemlidir. Hipoglisemi görülme sıklığı nedeniyle düzenli olarak kan şekeri kontrolleri yapılmalıdır (104).

### 2.3.9. *GALM* (Galaktoz Mutarotaz) geni

*GALM* geni 2p22.1 lokusunda yer alıp 9 ekzon içerir ve Leloir yolundaki ilk adım olan beta-D-galaktozu, alfa-D-galaktoza dönüştüren galaktoz mutarotaz enzimini kodlar. *GALM* genindeki patojenik varyantlar, otozomal resesif olarak kalıtılan Galaktozemi Tip 4 ile ilişkilendirilmiştir (117), (118). Bugüne kadar *GALM* geninde çoğunluğu missense tipte 18 patojenik, 2 muhtemel patojenik olmak üzere 64 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.16).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, Varsome & PubMed) |            |                   |                        |               |                           |       |
|---|------------|-------------------|------------------------|---------------|---------------------------|-------|
|   |            | 64                |                        |               |                           |       |
|   |            | Pathogenic 20     |                        |               | Uncertain significance 31 |       |
|   |            |                   |                        |               | Benign 13                 |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign                    | Total |
| Synonymous  | 0          | 0                 | 0                      | 3             | 3                         | 6     |
| Missense  | 8          | 1                 | 27                     | 2             | 3                         | 41    |
| Nonsense  | 7          | 0                 | 0                      | 0             | 0                         | 7     |
| Frameshift  | 3          | 0                 | 1                      | 0             | 0                         | 4     |
| Inframe Indel   | 0          | 0                 | 2                      | 0             | 0                         | 2     |
| Splice junction loss  | 0          | 1                 | 0                      | 0             | 0                         | 1     |
| Non-coding  | 0          | 0                 | 1                      | 0             | 2                         | 3     |
| Total   | 18         | 2                 | 31                     | 5             | 8                         | 64    |

**Şekil 2. 16 GALM geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

### 2.3.10. Tip 4 Galaktozemi (GALM Eksikliği)

#### 2.3.10.1. Klinik bulgular

GALM eksikliğine bağlı tip 4 galaktozemi ilk olarak 2019 yılında Wanda ve arkadaşları tarafından GALK1, GALE ve GALT genlerinde mutasyon saptanmayan, galaktozemisi olan 8 Japon çocuk hastada bildirilmiştir (119). Yenidoğan taraması sırasında, GALM eksikliği olan hastalarda galaktoz seviyeleri hafifçe yükselmiştir (8.7–15.7 mg/dL; cut-off değeri, 3–6 mg/dL). Takipler sırasında hastaların maksimum galaktoz seviyeleri 17.3-41.9 mg/dL olarak izlenmiştir (120). Galaktoz-1-Fosfat (Gal-1-P) seviyeleri neonatal dönemde nispeten yüksek iken geç postnatal dönemde düşmüştür. Bu hastalardan ikisinde katarakt, ikisinde infant dönemde geçici kolestaz, ikisinde spontan regrese olan portosistemik şant saptanmıştır. Hastaların hiç birisinde büyüme gelişme geriliği, gastrointestinal semptomlar, ciddi hepatik disfonksiyon, konuşma bozukluğu, entelektüel yetersizlik gibi bulgular gözlenmemiştir. Sonuç olarak katarakt bildirilen tek kalıcı semptomdur ancak hastalığın henüz 2019 yılında tanımlandığı ve yetişkin hasta bildirisi olmadığı göz önünde

bulundurulmalıdır (120). Şekil 2.17'de OMIM'de yer alan klinik bulgular gösterilmiştir.

|   |
|---|
| <p># 618881</p> <p><b>GALACTOSEMIA IV; GALAC4</b></p> <p><b>INHERITANCE</b><br/>- Autosomal recessive</p> <p><b>HEAD &amp; NECK</b><br/><i>Eyes</i><br/>- Cataracts</p> <p><b>ABDOMEN</b><br/><i>Biliary Tract</i><br/>- Transient cholestasis (in some patients)<br/>- Neonatal jaundice (rare)</p> <p><b>LABORATORY ABNORMALITIES</b><br/>- Elevated blood galactose-1-phosphate (in the newborn period)<br/>- Elevated blood galactose (in untreated patients)<br/>- Elevated liver transaminases (rare)</p> |
|---|

**Şekil 2. 17 GALM eksikliği (Galaktoz Mutarotaz eksikliği, Galaktozemi tip 4) bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### 2.3.10.2. Patogenez

*GALM* geni Leloir yolundaki ilk adım olan beta-D-galaktozu alfa-D-galaktoza dönüştüren galaktoz mutarotaz enzimini kodlar. *GALM* eksikliği olan hastalarda, fazla galaktozdan üretilen ve aldoz redüktaz tarafından katalize edilen galaktitol birikimi meydana gelir (Şekil 2.13). Bu galaktitolün lenste birikimi ise katarakta neden olur.



### 2.3.10.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

GALM eksikliği, beta-D-galaktozu alfa-D-galaktoza dönüştüren galaktoz mutarotaz enzimini kodlayan *GALM* genindeki biallelik patojenik varyantlar sebebiyle meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır.

GALM eksikliğinin sıklığı tam olarak bilinmese de, tüm popülasyondaki tahmini insidansı 1:228,411 olarak, Japon popülasyonunda 1:80,747 olarak, Afrikan popülasyonunda ise 1:10,388 olarak belirlenmiştir. Taşıyıcı sıklığı ise tüm popülasyonda 1:239, Japon popülasyonunda 1:142, Afrika popülasyonunda ise 1:51 olarak tahmin edilmiştir (117).

### 2.3.10.4. Genetik Faktörler

Galaktozemi tip 4 otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Bugüne kadar GALM geninde 18 patojenik, 2 muhtemel patojenik olmak üzere 64 varyant bildirilmiştir. Bildirilen varyantlar arasında R78S, R82G, A163E, P210S, Y281C, E307G ve F339C varyantları in-siliko algoritmaları tarafından en zararlı varyantlar olarak değerlendirilmiştir (121). İlk olarak bildirilen 8 Japon çocuk hastada 5 farklı (R82\*, I99Lfs, G142R, R267G, ve W311\*) varyant bildirilmiştir (117).

### 2.3.10.5. Tanı

Kataraktı ve plazma galaktoz seviyesi yüksek olan bir yenidoğanda ayırıcı tanıda GALM eksikliği yer almalıdır. GALM aktivitesinin biyokimyasal analizinin yapılması çoğu klinik kimya laboratuvarında mümkün olmadığından, GALM eksikliğini teşhis etmek için genetik tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (118), (122).

### 2.3.10.6. Tedavi ve Prognoz:

Tedavi galaktoz kısıtlayıcı diyeti içerir. Galaktoz kısıtlayıcı diyet ile katarakt bazı hastalarda gerilerken bazılarında gerilememiştir (117), (118). Prognoz için henüz yeterli veri yoktur.

### 2.3.11. *GALT* (Galaktoz 1-Fosfat Üridiltransferaz) geni

***GALT*** geni, 9p13.3 lokusunda yer alıp, 11 ekzondan oluşmaktadır (123). Galaktoz metabolizmasında Leloir yolağında UDP-glukoz + galaktoz-1-fosfatın, glukoz 1-fosfat ve UDP-galaktoza dönüşümünü katalize eden, Galaktoz 1-Fosfat Üridiltransferaz enzimini kodlar. Bu gendeki patojenik varyasyonlar otozomal resesif olarak kalıtılan **Galaktozemi Tip 1 (Klasik Galaktozemi)** ile ilişkilendirilmiştir. Şu ana kadar *GALT* geninde çoğunluğu missense 311 patojenik, 111 muhtemel patojenik olmak üzere 904 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.18).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |            |                        |                        |               |        |       |
|---|------------|------------------------|------------------------|---------------|--------|-------|
| 904   |            |                        |                        |               |        |       |
| Pathogenic  |            | Uncertain significance |                        |               | Benign |       |
| 422   |            | 320                    |                        |               | 162    |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic      | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign | Total |
| Synonymous  | 1          | 1                      | 21                     | 99            | 8      | 130   |
| Missense  | 233        | 60                     | 255                    | 4             | 8      | 560   |
| Nonsense  | 29         | 11                     | 13                     | 0             | 0      | 53    |
| Start loss  | 4          | 1                      | 2                      | 0             | 0      | 7     |
| Stoploss  | 1          | 3                      | 0                      | 0             | 0      | 4     |
| Frameshift  | 26         | 22                     | 2                      | 0             | 0      | 50    |
| Inframe Indel   | 1          | 1                      | 5                      | 0             | 0      | 7     |
| Splice junction loss  | 15         | 12                     | 1                      | 0             | 0      | 28    |
| Non-coding  | 1          | 0                      | 21                     | 43            | 0      | 65    |
| Total   | 311        | 111                    | 320                    | 146           | 16     | 904   |

**Şekil 2. 18 *GALT* geninde Mayıs 2023'e kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

## 2.3.12. GALT Eksikliği (Galaktozemi Tip 1)

### 2.3.12.1. Klinik Bulgular

GALT enzim eksikliğine bağlı galaktozemi;

→klasik galaktozemi,

→klinik varyant galaktozemi

→biyokimyasal varyant galaktozemi (Duarte varyant) olarak üç alt gruba ayrılır (124) (Tablo 2.9).

**Tablo 2.9 GALT enzim eksikliğine bağlı alt gruplar ve özellikleri (124)**

| Alt grup                                | Yorum   |
|---|---|
| <b>Klasik Galaktozemi</b>               | Şiddetli GALT enzim eksikliği, eritrositler ve karaciğerde GALT enzim aktivitesi yoktur veya zar zor saptanabilir. (G/G olarak tanımlanır; taşıyıcılar G/N olarak tanımlanır) |
| <b>Klinik Varyant Galaktozemi</b>       | Eritrositler ve/veya karaciğerde %1-10 rezidüel GALT enzim aktivitesi   |
| <b>Biyokimyasal Varyant Galaktozemi</b> | Eritrositlerde %15-%33 rezidüel GALT enzim aktivitesi (G/D olarak tanımlanır)   |

**Klasik galaktozemi** tanısı genellikle bebeklik döneminde klinik bulguların başlamasından sonra veya pozitif yenidoğan taraması sonucunda konur. Galaktozemili bebekler doğumda normal gözükebilirler ancak anne sütü ya da laktoz içeren mama tükettiklerinde beyin, böbrek ve karaciğeri etkileyen yaşamı tehdit eden bulgular ortaya çıkar. İnfantlar transferaz aktivitesi olmadan, birikimi böbrek, karaciğer ve beynin parankimal hücrelerinde hasar ile ilişkili olan galaktoz-1-fosfatı metabolize edemezler (66).

Erken bulgular arasında; kusma, diare, zayıf beslenme, sarılık, aşırı kilo kaybı ve letarji vardır. Diğer bulgular arasında hepatomegali, hepatik siroz, splenomegali, hipoglisemi, konvulzyon, irritabilite, aşırı morarma veya kanama, yarık lamba muayenesi ile tespit edilebilen nükleer katarakt, entelektüel yetersizlik yer alabilir (66), (89). Galaktozemili hastalarda neonatal dönemde *Escherichia coli* sepsisi için risk yüksektir. Daha da önemlisi, sepsisin başlangıcı genellikle galaktozemi tanısından önce gelir. Psödotümör serebri oluşabilir ve fontanelin şişmesine neden olabilir. Nadiren çocuklar ilk olarak büyüme ve gelişme geriliği ile karakterize edilen daha kronik bir hastalık tablosu ile başvurabilirler (89). Etkilenen bebeklerin küçük bir kısmında vitreus kanaması saptanmıştır (110). Klasik galaktozemili semptomatik yenidoğanlarda spesifik bulguların sıklığı tablo 2.10.'da gösterilmiştir. Ayrıca klasik galaktozemiye ait OMIM bulguları Şekil 2.19' da gösterilmiştir.

**Tablo 2.10 Klasik Galaktozemili Semptomatik Yenidoğanlarda Spesifik Bulguların Sıklığı. 270 semptomatik yenidoğanda bulguları bildiren bir anketten elde edilmiştir (110), (125).**

| Bulgu                | Sıklık | Ek detaylar  |
|----------------------|--------|--|
| Hepatosellüler hasar | %89    | Sarılık (%74), Hepatomegali (%43), Anormal karaciğer fonksiyon testleri (%10), Pıhtılaşma bozuklukları (%9), Asit (%4)   |
| Gıda intoleransı     | %76    | Kusma (%47), İshal (%12)<br>Yetersiz beslenme (%23)  |
| Büyüme geriliği      | %29    |  |
| Letarji              | %16    |  |
| Nöbet                | %1     |  |
| Sepsis               | %10    | <i>E.coli</i> (26 vaka)<br><i>Klebsiella</i> (3)<br><i>Enterobacter</i> (2)<br><i>Staphylococcus</i> (1)<br><i>Beta-streptococcus</i> (1)<br><i>Streptococcus faecalis</i> (1) |

|   |
|---|
| # 230400  |
| <b>GALACTOSEMIA I; GALAC1</b>   |
| <b>INHERITANCE</b><br>- Autosomal recessive   |
| <b>GROWTH</b><br><i>Other</i><br>- Failure to thrive  |
| <b>HEAD &amp; NECK</b><br><i>Eyes</i><br>- Cataract   |
| <b>ABDOMEN</b><br><i>Liver</i><br>- Hepatomegaly<br>- Decreased liver function, progressive<br>- Cirrhosis if untreated<br><i>Gastrointestinal</i><br>- Vomiting<br>- Diarrhea  |
| <b>GENITOURINARY</b><br><i>External Genitalia (Female)</i><br>- Ovarian failure due to hypergonadotropic hypogonadism   |
| <b>NEUROLOGIC</b><br>- Mental retardation if untreated<br>- Speech abnormality if untreated   |
| <b>HEMATOLOGY</b><br>- Hemolytic anemia   |
| <b>LABORATORY ABNORMALITIES</b><br>- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency<br>- In untreated patients - elevated blood galactose urine reducing substances (galactosuria), hyperchloremic metabolic acidosis, aminoaciduria, elevated liver enzymes, albuminuria |
| <b>MISCELLANEOUS</b><br>- High incidence of E. coli sepsis in untreated neonates  |

**Şekil 2. 19 Klasik galaktozemiye ait bulgular. OMIM veritabanından alınmıştır.**

Doğumda tanı konmadığında, karaciğer (siroz) ve beyindeki (zihinsel yetersizlik) hasar giderek şiddetlenir ve geri döndürülemez hale gelebilir. Akut hastalığın şiddeti, süt ile beslenme geçici olarak kesildiğinde ve intravenöz glukozlu beslenme ile değiştirildiğinde azalabilir.

Kan testleri, unkonjuge veya mix hiperbilirubinemi, anormal pıhtılaşma, yüksek karaciğer transaminazları ve belirli amino asitlerde-özellikle fenilalanin,

tirozin ve metiyoninde artış (bu durum, fenilketonüri veya homosistinüri için anormal yenidoğan tarama testine neden olabilir) ile belirgin karaciğer hastalığını gösterebilir (95).

İdrar çalışmaları, metabolik asidoz, galaktozüri, glukozüri ve aminoasidüri ile kendini gösteren renal tübüler hastalığı gösterebilir. İdrarda indirgeyici maddelerin veya galaktozun bulunmaması, özellikle idrar numunesi bebek süt ile beslendikten sadece birkaç saat sonra alınmışsa yanıltıcı olabilir. İdrarda indirgen madde veya galaktoz varsa bile, renal tübüler disfonksiyondan kaynaklanan glukozüri ve aminoasidüri tarafından maskelenebilirler (95).

Hastalığın uzun dönem etkileri; erken ve yeterli tedavi ile bile, klasik galaktozemili daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde katarakt, konuşma kusurları, zayıf büyüme, zayıf entellektüel işlev, nörolojik defisitler (ataksi, tremor, distoni vb.) ve kadınlarda hipergonadotropik hipogonadizm, primer amenore veya prematür ovaryen yetmezliği (POY) içerebilir (110), (126). Kadın hastaların %81'inde POY bulgularına rastlanılmıştır. Kadınlardaki etkilenimin yüksek sıklığına karşın, erkek hastaların gonadal fonksiyonlarında bir etkilenme beklenmemektedir (110). Klasik galaktozemi, kronik komplikasyonlarda ve/veya uzun vadeli sonuçlarda aşırı değişkenlik ile ilişkilidir.

**Klinik varyant galaktozemi** formuna sahip bireyler, klasik galaktozeminin erken katarakt, karaciğer hastalığı, ataksi ile hafif entellektüel yetersizlik ve büyüme geriliği gibi bazı özelliklerine sahip olabilir (127). Beslenme sorunları, gelişme geriliği, siroz dahil hepatosellüler hasar ve tedavi edilmeyen bebeklerde kanama gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Klinik varyant galaktozemili kişilerdeki hipergalaktozemi, klasik galaktozemideki kadar belirgin olmadığından ve nefes testi normal olduğundan yenidoğan taraması ile atlanabilir (128).

Yaşamın ilk on gününde laktozdan kısıtlı bir diyet sağlanırsa, ciddi akut yenidoğan komplikasyonları genellikle ortaya çıkmaz. Klinik varyant galaktozemi p.Ser135Leu varyantı homozigot durumda olduğunda ortaya çıkar. Bu varyant geçmişte spesifik olarak sadece Afroamerikalılarda tanımlanmış iken, günümüzde bilinen Afroamerikan bağlantısı olmayan infantlarda da zaman zaman gözlenmiştir. Mevcut bilgilere göre, klinik varyant galaktozemi ve yeterli erken tedavisi olan Afroamerikalılarda, POY dahil olmak üzere uzun vadeli komplikasyonlar gelişmez (124).

**Biyokimyasal varyant galaktozemi (*Duarte varyant galaktozemi*)** olarak da bilinir), asemptomatik seyreden bir durumdur. Bir patojenik *GALT* geni varyantı ile D1 ya da D2 allellerin birleşik heterozigot durumda görülmesi ile ortaya çıkar (Tablo 2.11). Biyokimyasal varyant galaktozemili bebekler, akut sorunlar açısından genel yenidoğan popülasyonu ile aynı prevalansı gösterir. Yaşları 6 ile 12 arasında değişen, 350 çocukta yapılan bir çalışmada, Duarte varyant galaktozemili çocuklar, kontrollerle kıyaslandığında uzun vadede gelişimsel olarak (bilişsel, fiziksel, motor, sosyal-duygusal ve konuşma/dil) belirgin bir fark saptanmamıştır (129). Duarte varyant galaktozemi ile ilişkili alleller Duarte-1 (D1) ve Duarte-2 (D2) olmak üzere ikiye ayrılır. Duarte-1 alleli c.940A>G (N314D) varyantı ile cis pozisyonda bulunan c.652C>T (L218L) varyantını içerir. Duarte-2 alleli c.940A>G (N314D) varyantı ile cis pozisyonda bulunan; promotör bölgede 4-baz çift (bç)'lik delesyon (c.-119\_-116delGTCA) ve üç farklı intronik varyantı içerir (c.378-27G>C, c.508-24G>A, c.507+62G>A) (130). Bu 4-bç promotör delesyonunun aslında nedensel varyant olduğu ve tamamen işlevsel bir *GALT* proteininin ekspresyonunun hafifçe bozulmasına yol açtığı konusunda fikir birliği oluşmuştur (130), (137).

Yapılan PCR temelli çalışmalar L218(**T**TA) varyantının D2 alleli varyantları ile tam bir trans pozisyon (repulsion) oluşturduğunu, 4-bç'lik delesyonun, p.D314 + L218(**C**TA) ile tam bir bağlantı (linkage) içerisinde olduğunu, p.D314 +

L218(ITA) varyantı ile tam bir trans pozisyonda olduğunu ortaya koymuştur (137).

Farklı allelerden kaynaklanan bu iki formda da klinik ortaya çıkması beklenmez. Galaktozemi tipleri içerisinde en sık gözlenen form, yenidoğan taramalarında sıklıkla saptanan D2 galaktozemi. Galaktozeminin yenidoğan tarama programında olduğu ülkelerde Duarte varyant galaktozeminin klasik galaktozemiye göre on kat daha fazla tespit edildiği belirlenmiştir (131).

**Tablo 2.11 Bazı GALT genotipleri ve biyokimyasal/klinik fenotipleri (124)**

| <b>Klasik Galaktozemi</b>                  | <b>Klinik Varyant Galaktozemi</b>          | <b>Biyokimyasal Varyant Galaktozemi</b>                            |
|--|--|--|
| p.[Gln188Arg]+[Gln188Arg]<br>(Q188R/Q188R) | p.[Ser135Leu]+[Ser135Leu]<br>(S135L/S135L) | c.[940A>G;c.-119_-<br>116delGTCA]<br>(4bp 5' del +<br>N314D/Q188R) |
| p.[Lys285Asn]+[Lys285Asn]<br>(K285N/K285N) |  |  |
| p.[Leu195Pro]+[Leu195Pro]<br>(L195P/L195P) |  |  |
| (Δ5.2 kb del/ Δ5.2 kb del)                 |  |  |

### 2.3.12.2 Patogenez

İleri derecede GALT eksikliği olan bebekler, özellikle diyetle yüksek düzeyde laktoz veya galaktoza maruz kaldıktan sonra kanda ve dokularda galaktoz, Gal-1P, galaktitol ve galaktonat biriktirir. Katarakt oluşumu, oküler lenste galaktitol birikmesinden kaynaklanır. Hepatik, renal ve serebral patogeneze sorumlu metabolitler henüz bilinmemektedir. Kanda ve idrarda



saptanan galaktoz ve galaktoz metabolitlerinin miktarları, diyetle alınan galaktoz kısıtlamasının ardından önemli ölçüde azalmasına rağmen, genellikle yüksek kalırlar. Bu, endojen galaktoz üretimini ve/veya kriptik diyet kaynaklarını yansıtabilir. Endojen galaktoz üretimi uterusu ve yaşam boyunca gerçekleşir. Yaşa bağlıdır ve çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek düzeylerde saptanır (89).

### **2.3.12.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Galaktozemi, GALT genindeki patojenik varyantlar sebebi ile meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır. Global prevalans bilinmemekle birlikte tahmini yıllık insidansın Batı ülkelerinde 1/40.000 ile 1/60.000 arasında olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğum insidansı 1/50.000 (132), İrlanda'da yaklaşık 1/16.500'dür (133). Heterozigot sıklığı ise yaklaşık 1/112 olarak tahmin edilmektedir ve heterozigotların erken menoz, yaşlılık öncesi katarakt veya diğer hastalık belirtileri açısından yüksek risk altında oldukları gösterilmemiştir (89).

### **2.3.12.4 Genetik Faktörler**

Klasik galaktozemi, nüks riski 1:4 olan otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilir, ancak bir de-novo mutasyon vakası da rapor edilmiştir (134).

Q188R (c.563A > G) varyantı, kuzey Avrupa popülasyonlarında en yaygın varyasyondur ve mutant alellerin %70'inden fazlasını oluşturan İrlanda ve Büyük Britanya'da özellikle yaygındır. S135L (c.404C > T) varyantı, Afrika kökenli hastalarda yaygındır ve klinik varyant galaktozemiye neden olur. Genotip-fenotip korelasyonu alelik heterojenite nedeniyle karmaşık olsa da, S135L ve diğerleri de dahil olmak üzere eser miktarda rezidüel GALT aktivitesi ile ilişkili GALT genotiplerinin daha hafif klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görülmektedir (89).

Rezidüel aktivite ile ilişkili birçok *GALT* alleli bildirilmiştir. Duarte varyantı galaktozemi (D2) alleli bunlardan en iyi bilinenidir. D2 homozigot durumda eritrosit *GALT* enzim aktivitesi %50 azalır ancak klinik bulgu ortaya çıkmaz. D2 ve klasik galaktozemi ile ilişkili bir patojenik varyanta sahip bileşik heterozigotlar iyi bir prognoza sahiptir (135), (136). Duarte varyant galaktozemi oluşturulan varyantlardan N314D varyantı iyi tanınan bir varyant olup gnomAD frekansı 0.0917, Turkish Variome frekansı 0.136 olarak bildirilmiştir. N314D varyantı her zaman D2 allelinde bulunmakla beraber fonksiyonel olarak normal olan *GALT* allellerinde de bulunabilir (137).

Q188R gibi bir 'klasik' *GALT* mutasyonu ile trans halinde bir Duarte alleli taşıyan hastalar, Duarte varyantı galaktozemi (D/G) olarak adlandırılan duruma sahiptir. D2 alleli ve dolayısıyla D/G galaktozemi, ağırlıklı olarak Avrupa kökenli bireylerde bulunur. D/G, yaklaşık %25 rezidüel *GALT* aktivitesi ile ilişkilidir ve diyet tedavisi gerektirmez (130).

Ayrıca D1 varyant (Los Angeles varyant) N314D varyantı ile cis pozisyonda bulunan L218L varyantını içerir. Bu varyant da galaktozemi kliniğine neden olmaz ve ayrıca artan eritrosit *GALT* enzim aktivitesi ile ilişkilidir (135). Heterozigot D1 allelleri %117 *GALT* enzim aktivitesine sebep olurken, Homozigot D1 allelleri %134 *GALT* enzim aktivitesine yol açar (124). *GALT* genindeki önem bazı varyantlar Tablo 2.12'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.12 GALT geninde sık bildiren önemli varyantlar (124)**

| Referans dizi              | DNA Nükleotid Değişimi           | Öngörülen protein değişimi | Yorum   |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|---|
| NM_000155.2<br>NP_000146.2 | c.404C>T                         | p.Ser135Leu                | Afroamerikanlar ve Güney Afrikalılarda en sık patojenik varyant   |
|                            | c.563A>G                         | p.Gln188Arg                | En yaygın şiddetli klasik patojenik varyant                       |
|                            | c.584T>C                         | p.Leu195Pro                | Şiddetli klasik patojenik varyant                                 |
|                            | c.626A>G                         | p.Tyr209Cys                | Şiddetli klasik patojenik varyant                                 |
|                            | c.855G>T                         | p.Lys285Asn                | Doğu Avrupa'daki en şiddetli klasik patojenik varyant             |
|                            | c.[940A>G;-119_116delGTCA] (cis) | p.Asn314Asp                | Duarte D2   |
|                            | c.[940A>G;652C>T] (cis)          | p.[Leu218Leu;Asn314Asp]    | Duarte D1   |
|                            | (Δ5,2kb) veya (5,2kbdel)         | --                         | Askenazi Yahudilerinde gözlenen şiddetli klasik patojenik varyant |

### 2.3.12.5 Tanı

Galaktozemi için yenidoğan taraması birçok ülkede; total eritrosit galaktoz-1-fosfat ile kan galaktoz konsantrasyonun ve/veya eritrosit GALT enzim aktivitesi ölçümü üzerine dayanır. Tarama laboratuvarı tarafından bildirilen cut-off değeri üzerindeki toplam eritrosit galaktoz-1-fosfat ve kan galaktoz konsantrasyonu değerleri pozitif kabul edilir ve bir biyokimyasal genetik laboratuvarında takip testi gerektirir (124).

Galaktoz, idrarla atılan indirgeyici özellikte bir şekerdir. Klinik olarak şüphelenilen hastalarda anne sütü ya da laktoz içeren formula kullanımı sırasında toplanan idrarda redüktan maddenin gösterilmesi ile galaktozemi ön tanısı önerilir. Bu test yanlış negatif veya pozitif sonuçlar verebilir. Anne sütü ile beslenmenin üzerinden birkaç saat geçmemiş olabilir ya da bebek aşırı kusmuş olabilir. Bu durumlar idrarda galaktozun saptanmasının önüne geçebilir. Ayrıca idrara karışan diğer indirgeyici şekerler de yanlış pozitif sonuca neden olur. İdrarda bulunan redüktan madde, kromatografiyle veya galaktozu ölçmek için özel bir enzimatik testle tanımlanabilir (66).

Tanıdan şüphelenilen hastalarda galaktozun oral veya intravenöz olarak uygulanması ile geçmişte yapılmış olan tolerans testlerinden kaçınılmalıdır (66).

Hepatik dokunun ışık ve elektron mikroskopisi, yağ infiltrasyonunu, psödoasini oluşumunu ve nihai olarak makronodüler sirozu ortaya çıkarır. Bu değişiklikler metabolik bir hastalıkla tutarlıdır ancak kesin kusuru göstermez (66).

Kesin tanı, eritrositler veya yüksek galaktoz-1-fosfat konsantrasyonları sergileyen diğer dokular kullanılarak doğrudan enzim tahlili ile konulabilir (Paigen Assay). Klasik galaktozemi teşhisi için altın standart, eritrositlerde GALT aktivitesinin ölçülmesidir (Beutler Assay). GALT enzim aktivitesi galaktozemi tipleri arasında farklılık göstermektedir (Tablo 2.13). Galaktozemi tanısı gözden kaçabileceğinden, kan örneği alınmadan önce hastanın kan transfüzyonu almadığının doğrulanması önemlidir (66).

**Tablo 2.13 GALT enzim aktivitesinin, GALT eksikliği galaktozemi tipleri arasındaki farklılığı (124), (130)**

| <b>Eritrosit GALT Enzim Aktivitesi</b> | <b>Tanı</b>  |
|--|--|
| Çok düşük-tespit edilemez              | Klasik galaktozemi   |
| %1-%10                                 | Klinik varyant galaktozemi   |
| ~%15-%33                               | Duarte varyantı galaktozemi 2 (G/D2)   |
| ~%50                                   | 1 patojenik GALT alleli taşıyıcısı veya D2 alleli için homozigotluk (G/N veya D2/D2) |
| ~%75                                   | D2 alleli için taşıyıcılık (N/D2)  |
| ~%117                                  | D1 alleli için taşıyıcılık (N/D1)  |
| ~%134                                  | D1 alleli için homozigotluk (D1/D1)  |

Tanıda ayrıca GALT genindeki biallelik homozigot patojenik varyantların tanımlanması da yaygın olarak kullanılmaktadır. Analizde ilk olarak sekans analizi yöntemleri tercih edilmelidir. Eğer yalnızca bir patojenik varyant saptanırsa veya hiç varyant saptanmazsa delesyon-duplikasyon analizi tercih edilmelidir. Yaygın patojenik varyantlar için hedef mutasyon analizi, özellikle Avrupa veya Afrika kökenli bireylerde gerçekleştirilebilir (124).

### **2.3.12.6 Tedavi ve Prognoz**

Klasik galaktozemili hastaların tedavisindeki en önemli adım, durumdan şüphelenildiği anda tüm galaktozun diyetten çıkarılmasıdır (66). Diyet galaktozunun yaşam boyunca ortadan kaldırılması, GALT eksikliğine bağlı galaktozeminin tedavisi için şu anda tek yaklaşımdır. Anne sütü, inek sütü, ve laktoz içeren formulalar dışında galaktoz kaynağı olabilecek pek çok farklı besin kaynağı vardır (Tablo 2.3). Diyet sırasında bu besin kaynaklarından ve laktoz içeren ilaçlardan da uzak durulması gerekir. Süt ürünlerinin gıda hazırlamada sıklıkla kullanılması nedeniyle, katı gıdalara geçiş boyunca galaktozun

eliminasyonuna özen gösterilmelidir. İstenen hedef, diyetteki galaktozu tamamen elimine etmektir, ancak bunu başarmak zor olabilir. Süt ve süt ürünleri dışındaki yiyeceklerle alınan galaktoz miktarının, endojen üretilen galaktoz yanında çok önemli yer tutmadığı, uzun dönem komplikasyonları etkilemediği, bu nedenle de çok katı diyet uygulamanın gerekli olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (138). Ne olursa olsun, başarılı diyet yönetimi tamamen bakım sağlayıcıların (ebeveynler vb.) kapsamlı eğitimine bağlıdır (58). Galaktozemili vakalara dışarıdan kalsiyum ve D vitamini desteği gereklidir (66), (139).

Erken tanı ve nütrisyonel müdahale birçok hastada tutarlı bir şekilde hayatta kalma, akut semptomların ve biyokimyasal belirtilerin tersine dönmesi, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun normalleşmesi ile sonuçlanır. Katarakt geriler ve çoğu hastada görme bozukluğu olmaz. Bununla birlikte, uzun vadeli takip verileri, geleneksel tedavi ile eşit derecede iyi tedavi edilenler arasında büyük değişkenlik göstermiştir. Hayatta kalanlarda tedaviye rağmen zeka geriliği, konuşma bozuklukları, nörolojik bozukluklar, azalmış kemik mineral dansitesi, ovaryen yetmezliği ve büyüme inhibisyonu meydana gelmeye devam etmektedir (58). Bu durumların altında yatan nedenlerin; günlük bir grama varabilen endojen galaktoz üretimi ve buna bağlı galaktoz metabolitlerinin sürekli olarak yüksek kalması, eşlik eden UDP-galaktoz eksikliği gibi faktörler olduğu düşünülmektedir (66), (140).

### **2.3.13 LCT (Laktaz) geni**

LCT geni 2q21.3 lokusunda bulunmakta olup 17 ekzondan oluşmaktadır ve laktozun galaktoz ve glukozu sindirilmesini sağlayan laktaz enzimini kodlar. Bu gendeki patojenik varyasyonlar, otozomal resesif kalıtmı konjenital laktaz eksikliği ile (141), polimorfizmler ise erişkin tip hipolaktazya ile ilişkilendirilmiştir (142).

Şu ana kadar *LCT* geninde 20'si patojenik, 11'i muhtemel patojenik olmak üzere 596 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.20).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed)<br>596 |                  |                   |                               |               |               |       |
|--|------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|---------------|-------|
|  | Pathogenic<br>31 |                   | Uncertain significance<br>348 |               | Benign<br>217 |       |
| Coding impact  | Pathogenic       | Likely Pathogenic | Uncertain Significance        | Likely Benign | Benign        | Total |
| Synonymous   | 0                | 0                 | 45                            | 158           | 19            | 222   |
| Missense   | 3                | 3                 | 293                           | 7             | 18            | 324   |
| Nonsense   | 7                | 2                 | 0                             | 0             | 0             | 9     |
| Frameshift   | 9                | 4                 | 1                             | 0             | 0             | 14    |
| Inframe Indel  | 0                | 0                 | 1                             | 0             | 0             | 1     |
| Splice junction loss   | 1                | 2                 | 0                             | 0             | 0             | 3     |
| Non-coding   | 0                | 0                 | 8                             | 14            | 1             | 23    |
| Total  | 20               | 11                | 348                           | 179           | 38            | 596   |

**Şekil 2. 20 *LCT* geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

### 2.3.14. Konjenital Laktaz Eksikliği

#### 2.3.14.1 Klinik bulgular

Laktaz, memeli sütündeki ana şeker olan laktozu ve bazı doğal  $\beta$ -glikozitleri hidrolize eden bağırsağın tek  $\beta$ -galaktosidazdır. Bu enzim, sütün tek besin kaynağı olduğu infantil dönemde çok önemli bir role sahiptir (143). Yaşamın ilk saatlerinde veya ilk günlerinde yenidoğanlarda, emzirmenin başlamasından sonra, yeterli alımla ve gıda reddi olmadan, genellikle kusmanın eşlik etmediği şiddetli sulu ishal ortaya çıkar. Yeterli beslenmeye rağmen, bebekler alınan enerjinin %40'ını oluşturan laktozu hidrolize edemedikleri için dehidrate kalırlar ve zayıf kilo alırlar (144). Tanı gecikirse, dehidratasyon ve metabolik asidoz ciddileşebilir ve yaşamı tehdit edebilir (145). Ayrıca

hiperkalsemi ve nefrokalsinozis meydana gelebilir (146). Şekil 2.21’de konjenital laktaz eksikliğinin OMIM’de bulunan bulguları belirtilmiştir.

|  |
|--|
| <p># 223000</p> <p><b>LACTASE DEFICIENCY, CONGENITAL</b></p> <p><b>INHERITANCE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Autosomal recessive</li></ul> <p><b>ABDOMEN</b></p> <p><i>Gastrointestinal</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Neonatal diarrhea</li></ul> <p><b>METABOLIC FEATURES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dehydration</li><li>- Metabolic acidosis</li></ul> <p><b>LABORATORY ABNORMALITIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Decreased-absent intestinal mucosa lactase activity</li><li>- Normal maltase, isomaltase, and sucrase activity</li></ul> <p><b>MISCELLANEOUS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Increased frequency in Finland (incidence 1:60,000 Finnish newborns)</li><li>- Onset day of life 1-10 in infants fed lactose-containing milk</li></ul> |
|--|

**Şekil 2. 21 Konjenital laktaz eksikliği bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### **2.3.14.2 Patogenez**

Laktaz veya  $\beta$ -galaktosidaz, laktozu galaktoz ve glukozaya dönüştüren, ince bağırsakta fırçamsı kenarda yerleşimli bir enzimdir. Bu enzim olmadan, bileşen monosakkaritler, bağırsak monosakkarit taşıyıcıları için uygun hale getirilemez ve



bu nedenle bağırsaktan kan akışına giremez. Konjenital laktaz eksikliği, doğumda laktaz aktivitesinin ya hiç olmaması ya da azalması ile karakterizedir (0–10 U/g protein). Dolayısıyla bebekler bu sindirilmemiş disakkaridi enerji ve büyüme için kullanamazlar. Konjenital laktaz eksikliği, sindirim sisteminde kalan sindirilmemiş laktozun neden olduğu ozmotik ishale ve büyüme geriliğine yol açar (141), (144).

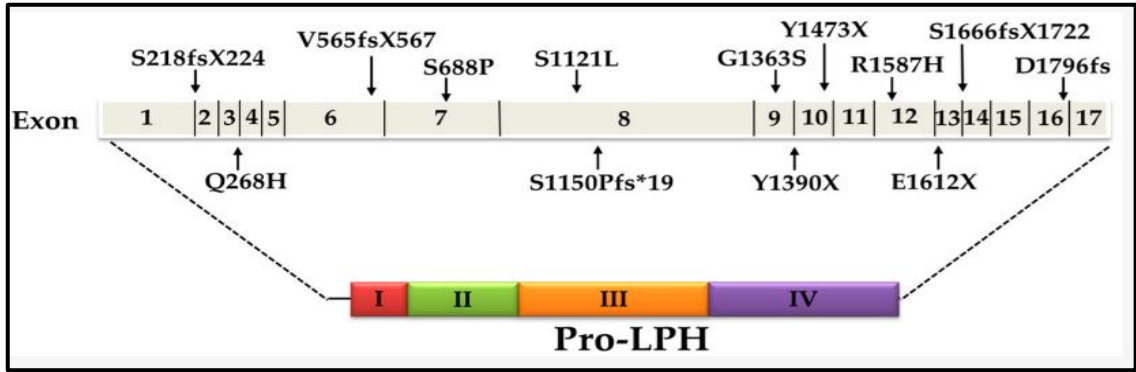
### **2.3.14.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Konjenital laktaz eksikliği, LCT genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Oldukça nadir olup, en sık olarak Finlandiya'da 60.000 kişide 1 olarak tahmin edilen prevalansla gözlenmektedir. Fin-majör olarak adlandırılan Y1390X varyantı için taşıyıcılık sıklığı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte 1/35-1/133 olarak bildirilmiştir (141). Finlandiya dışından hastalık prevalansı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, İtalyan, Türk, Irak ve Japon kökenli hastalar bildirilmiştir (143).

### **2.3.14.4 Genetik Faktörler**

Konjenital laktaz eksikliği (CLD), bağırsak laktazın fonksiyonel kapasitesini etkileyen ciddi bir otozomal resesif genetik bozukluktur. CLD'nin kalıtım modeli hem homozigot hem de bileşik heterozigot olabilir. LCT nin kodlama bölgesinde birkaç farklı mutasyon karakterize edilmiştir, bunların çoğu 32 Finlandiyalı hastayla yapılan bir çalışmadandır. Hastaların %80'inde, kesilmiş (truncated) bir protein oluşumuna neden olan Y1390X homozigot varyantı mevcuttur. Finlandiya'da 550'den fazla kişiden oluşan bir kohortta, LCT geninde Finmajör olarak adlandırılan bu varyantın varlığı araştırılmış ve 1:35 ile 1:133 arasında değişen frekanslar ortaya çıkmıştır. Fin-majör Y1390X varyantı, Fin kökenli iki hastada R1587H veya V565fsX567 ile bileşik heterozigot kalıtım modeli ile tespit edilmiştir (141). Fin popülasyonunda ve diğer etnik gruplarda ortak olan tek mutasyon, iki Türk kardeş ve Iraklı bir hastada da homozigot durumda bulunan G1363S varyantıdır. Türk bir hastadaki başka bir varyant, frameshift özelliğinde

olan S1150Pfs\*19 varyantıdır (143). Şekil 2.22'de CLD'de 2019 yılına kadar bildirilen varyantlar ve LCT geninin üzerindeki lokalizasyonları belirtilmektedir. Heterozigot LCT patojenik varyant taşıyıcılarının yeterli miktarda laktaz üretip işleyebileceği konusu belirsizliğini korumaktadır. Proteinin dimerik yapısı düşünüldüğünde bir wild tip monomer ve bir mutant monomerin, bir heterodimer oluşturması olasıdır. Taşıyıcıların semptomatik olup olmayabileceği konusunda ek fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (143).



**Şekil 2. 22 Konjenital laktaz eksikliğindeki (CLD) mutasyonların şematik sunumu ve LCT (Laktaz Prolin Hidrolaz, LPH) geninin ekzonlarındaki yerleri. I-IV, pro-LPH'nin dört homolog domainine karşılık gelir (143)**

### 2.3.14.5 Tanı

Emzirmeye başladıktan sonra sulu ishalin başlamasıyla, yenidoğanlarda konjenital laktoz eksikliğinden şüphelenilmelidir. Geçmişte tanıdan şüphelenilen durumlarda gastroduodenoskopi yolu ile elde edilen intestinal biyopsiden Dahlquist metodu ile laktaz aktivitesinin ölçümü, altın standart iken günümüzde tipik semptomları olan ve diyetle laktoz eliminasyonuna olumlu yanıt veren hastalarda CLD'den şüphelenildiğinde, bağırsak enzimatik çalışmaları (veya hatta H2 malabsorpsiyon çalışmaları) yerine LCT geninin mutasyonları için genetik testler yapılması önerilmektedir (147). İnce barsak biyopsisi normal histolojik bulgular ve azalmış laktaz aktivitesi gösterir (148).

### 2.3.14.6 Tedavi ve Prognoz

Tedavi laktoz içeren tüm ürünlerden kaçınılması veya herhangi bir süt ürünü tüketildiğinde suplemental laktaz enziminin kullanılmasını içerir. Prognoz mükemmeldir. Konjenital laktaz eksikliği tanısı olan hastaların uygun tedavi ile yaşamlarını normal bir şekilde sürdürmesi beklenmektedir(148).

### 2.3.15 SLC2A2 (Solute Carrier Family 2 member 2) geni

SLC2A2 geni 3q26.2 lokusunda bulunmakta ve 11 ekzondan oluşmakla birlikte glukozun kolaylaştırılmış taşınmasında rol oynayan GLUT2 proteinini kodlar (12). Bu gendeki patojenik varyantlar, otozomal resesif kalıtmımlı Fanconi-Bickel sendromu (149) ile ve otozomal dominant kalıtmımlı insülin bağımlı olmayan, diabetes mellitus ile ilişkilendirilmiştir. Şu ana kadar SLC2A2 geninde 40'ı patojenik, 5'i muhtemel patojenik olmak üzere 196 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.23).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |                  |                   |                              |               |              |       |
|---|------------------|-------------------|------------------------------|---------------|--------------|-------|
| 196   |                  |                   |                              |               |              |       |
|   | Pathogenic<br>45 |                   | Uncertain significance<br>94 |               | Benign<br>57 |       |
| Coding impact   | Pathogenic       | Likely Pathogenic | Uncertain Significance       | Likely Benign | Benign       | Total |
| Synonymous  | 0                | 0                 | 5                            | 23            | 5            | 33    |
| Missense  | 7                | 2                 | 75                           | 4             | 12           | 100   |
| Nonsense  | 11               | 0                 | 2                            | 0             | 0            | 13    |
| Start loss  | 1                | 0                 | 2                            | 0             | 0            | 3     |
| Frameshift  | 12               | 1                 | 0                            | 0             | 0            | 13    |
| Inframe Indel   | 0                | 0                 | 4                            | 0             | 0            | 4     |
| Splice junction loss  | 9                | 1                 | 0                            | 0             | 0            | 10    |
| Non-coding  | 0                | 1                 | 6                            | 8             | 5            | 20    |
| Total   | 40               | 5                 | 94                           | 35            | 22           | 196   |

**Şekil 2. 23 SLC2A2 geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmed veritabanlarında bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

## 2.3.16 Fanconi-Bickel Sendromu (GLUT2 Eksikliği)

### 2.3.16.1 Klinik bulgular

Fanconi-Bickel Sendromlu hastalar tipik olarak 3-10 aylıkken hepatomegali, şiddetli glukozuri ile birlikte olan fanconi tipi nefropati, açken hipoglisemi eğilimi, tokken galaktoz ve glukoz intoleransı kombinasyonu ile prezente olur (150). Birkaç hasta neonatal diabetes mellitus nedeniyle (151), bazı hastalar yenidoğan taramasında hipergalaktozemi bulgusu nedeniyle (152) ve bazen de erken kataraktların tanımlanması nedeniyle dikkat çekmiştir (153). Başlangıçta, yoğun glikojen birikiminin neden olduğu hepatomegali olmayabilir ve ateş, kusma, kronik ishal, renal tübüler asidoz ve gelişme geriliği gibi spesifik olmayan semptomlar baskın olabilir. Artan yaşla birlikte, çıkıntılı bir karın, ay şeklinde bir yüz ve kısa boy ile klinik sunum, diğer hepatik glikojen depo hastalıkları olan hastalarinkine giderek daha fazla benzer hale gelir. Böbreklerde ayrıca glikojen birikebilir ve büyümeleri ultrason ile tespit edilebilir. Hipofosfatemik raşitizm, tübüler disfonksiyonun başlıca belirtisidir ve eklem şişmesi, bacaklarda eğrilik ve patolojik kırıklarla sonuçlanır (154).

FBS'li hastalar tamamen normal zihinsel gelişime sahiptir ancak büyüme ve ergenlik ciddi şekilde geridir (150). GLUT2 eksikliği, izole glukozüri ile başvuran vakalar da dahil olmak üzere çok hafif klinik belirti ve semptomları olan hastalarda da bildirilmiştir (155). Şekil 2.24'de Fanconi Bickel Sendromunun OMIM veritabanında yer alan bulguları verilmiştir.

# 227810

## FANCONI-BICKEL SYNDROME; FBS

### INHERITANCE

- Autosomal recessive

### GROWTH

#### *Weight*

- Poor weight gain

#### *Other*

- Failure to thrive

### ABDOMEN

#### *External Features*

- Distended abdomen

#### *Liver*

- Hepatomegaly
- Abundant intracytoplasmic glycogen seen on EM of hepatocytes

#### *Gastrointestinal*

- Feeding difficulties in infancy

### GENITOURINARY

#### *Kidneys*

- Nephromegaly
- Renal tubular disease
- Abundant intracytoplasmic glycogen seen on EM of renal tubular cells

### SKELETAL

- Reduced bone density

#### *Limbs*

- Rickets, hyperphosphatemic

### MUSCLE, SOFT TISSUES

- Sparse subcutaneous fat
- Thin limbs

### NEUROLOGIC

#### *Central Nervous System*

- Developmental delay (in some patients)

### METABOLIC FEATURES

- Recurrent fever

### LABORATORY ABNORMALITIES

- Glucosuria
- Generalized aminoaciduria
- Hypercalciuria
- Hyperphosphaturia
- Proteinuria
- Hyperaminoaciduria
- Hypokalemia
- Ketonuria
- Impaired galactose metabolism
- Increased red cell galactokinase
- Normal red cell galactose-1-phosphate uridylyltransferase
- Hypouricemia
- Hypophosphatemia
- High serum alkaline phosphatase

**Şekil 2. 24 Fanconi-Bickel Sendromu bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### 2.3.16.2 Patogenez

Fanconi-Bickel sendromuna, hem glukoz hem de galaktozu taşıyabilen yüksek Km'li bir monosakkarit taşıyıcı olan GLUT2'nin konjenital eksikliği veya değişken fonksiyon bozukluğu neden olur (149). Bu kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcısı hepatositlerde, renal proksimal tübülde ve enterositlerde eksprese olur. GLUT2, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin hücre zarında tespit edilmiştir, ancak insanlarda  $\beta$ -hücrelerindeki başlıca kolaylaştırıcı taşıyıcının GLUT1 olduğu ve glukoz konsantrasyonunu algılamada hız sınırlayıcı adımın glukokinaz olduğu gösterilmiştir. Bağırsak glukoz ve galaktoz alımı, FBS'de bozulmamış görünmektedir; bu, glukoz için ek taşıma sistemleri, apikal membrandaki SGLT1 ve bazolateral membrandaki membran-vezikülle ilişkili bir yol ile açıklanmıştır (156). Bununla birlikte, böbrek kayıplarını telafi etmek için çok yüksek sıvı alımı nedeniyle hastalar intestinal semptomlar gösterebilir. Postprandial hiperglisemi ve hipergalaktozemi, iki şekerin karaciğer tarafından alımının bozulmasından kaynaklanır. FBS hepatositlerinde GLUT2, malfonksiyone bir glukoz sensörü etkisine sahiptir; aç durumda, hücre dışı glukoz konsantrasyonu düştüğünde, hepatositler içindeki glukoz ve glukoz-6-fosfat konsantrasyonları, FBS hastalarında uygun olmayan şekilde yüksektir. Bu, glikojen sentezini uyarır, glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder ve sonuçta hipoglisemi ve hepatik glikojen birikimine zemin hazırlar (150). Renal tübüler hücrelerden glukozun bozulmuş taşınması, bu hücreler içinde glikojen ve serbest glukoz birikmesine neden olur. Bu, diğer taşıma fonksiyonlarını bozar ve orantısız derecede şiddetli glukozüri ile karakterize bir tübülopatiye neden olur. İdrarla kaybedilen aşırı miktarda glukoz (kan şekerinin düşük olduğu zamanlarda bile) hipoglisemi ve dehidratasyon gelişimine katkıda bulunabilir (154).

### 2.3.16.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

FBS, GLUT2 proteinini kodlayan *SLC2A2* genindeki biallelik patojenik varyantlar sebebiyle meydana gelir. FBS'nin gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. 1949'dan 2002'ye kadar dünya çapında 88 aileden yaklaşık 109 vaka tespit edilmiştir. Bu bozukluk ağırlıklı olarak Orta Doğu'da görülür ve akraba evliliği olan ailelerde daha sık görülür (157).

### 2.3.16.4 Genetik Faktörler

FBS, *SLC2A2* genindeki patojenik varyantların neden olduğu çok nadir otozomal resesif bir durumdur. Hastaların %70'inden fazlası akraba evliliğinden dünyaya gelmişlerdir (157). *SLC2A2*'nin genomik yapısı 11 eksonu kapsar ve bugüne kadar gen boyunca dağılmış 100'den fazla farklı varyant tespit edilmiştir. Yeni teşhis edilen FBS vakalarının yaklaşık yarısı de-novo mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonların çoğu özeldir ve tek bir aileyle sınırlıdır (158).

*SLC2A2* varyantları dünyadaki birçok etnik grupta tanımlanmıştır (157). Bu varyantlardan en yüksek allel frekansına sahip patojenik varyant latinlerde 0.000145 (onbinde 1.4) frekansı ile; c.239del (p.Pro80LeufsTer13) olarak bildirilmiştir (43). Sudanlı çocuklarda yapılan bir çalışmada c.157C>T (p.Arg53Ter) varyantı hastaların %60'ında bildirilmiş olup, bu varyantın Sudan popülasyonunda kurucu mutasyon olabileceği ileri sürülmüştür (159).

### 2.3.16.5 Tanı

FBS tanısı, değişmiş glukoz homeostazi, hepatik glikojen birikimi ve Fanconi tipi tübülöpatinin tipik özelliklerinin karakteristik kombinasyonu ile konur. Serumdaki yüksek biyotinidaz aktivitesinin, FBS dahil olmak üzere hepatik

glikojen depolama bozuklukları için yararlı bir tarama testi olduğu bulunmuştur. Oral yükleme testleri sırasında açlık hipoglisemisi ve bozulmuş glukoz ve galaktoz toleransı belgelenebilir. Laboratuvar bulguları, bozulmuş hepatik protein sentezi veya azalmış sekretuar fonksiyon belirtileri olmaksızın hafif yükselmiş transaminazları içerebilir. Plazma lipitleri, ürik asit ve laktat yükselir. Biyopsiler rutin olarak yapılmaz ancak eğer bir karaciğer biyopsisi yapılırsa, hem histolojik hem de biyokimyasal yöntemler artan glikojen içeriği gösterir; bununla birlikte, tüm glikojenolitik enzimlerin enzimatik çalışmaları normal sonuçlar verir. Hiperaminoasidüri, hiperfosfatüri, hiperkalsiüri, renal tübüler asidoz, hafif tübüler proteinüri ve poliüri, jeneralize bir proksimal tübüler disfonksiyonun göstergesidir (154).

FBS tanısının ayırt edici özelliği, nispeten şiddetli glukozürüdür. Hesaplanmış tübüler glukoz reabsorpsiyonu, çoğu hastada önemli ölçüde azalır, hatta sıfırlanır (150). Bildirilen tüm hastalarda tanı anında glukozüri vardır; bu nedenle, glukozürinin olmaması, FBS tanısını olası kılmamaktadır (155). FBS tanısı nihai olarak *SLC2A2* varyantları için homozigotluğun veya bileşik heterozigotluğun saptanmasıyla doğrulanır (157).

### **2.3.16.6 Tedavi ve Prognoz**

FBS hastaları için sadece semptomatik tedavi seçeneği mevcuttur. Önlemler, glukoz homeostazının ve renal tübülopatinin sonuçlarının iyileştirilmesine yöneliktir. FBS hastaları, renal glukoz kayıplarını telafi eden yeterli kalori alımına sahip bir diyet almalıdır. Yavaş emilen karbonhidratların kullanıldığı sık beslemeler önerilir. Gece boyunca bir tüp besleme yoluyla sağlanan oligosakarit solüsyonları ile sürekli karbonhidrat temini sağlanabilir. Pişmemiş mısır nişastasının verilmesinin metabolik kontrol üzerinde, özellikle büyüme üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (160), ancak gece enteral beslenmenin daha üstün olduğu görülmektedir (161).



Tubulopati ile ilgili olarak, su ve elektrolitler uygun miktarlarda yerine konmalıdır. Renal tübüler asidozu kompanse etmek için alkali verilmesi gerekebilir. Hipofosfataemik raşitizm, fosfat ve D vitamini preparatları ile takviye gerektirir (154).

Erken ve uygun tedavi ile genel prognoz çok iyidir ve yetişkinliğe kadar hayatta kalma olumludur. Bu yetişkin hastalar için ana öznel problem, kısa boy ve hipofosfataemik raşitizm ve osteomalaziden kaynaklanan ortopedik problemlerdir. FBS'nin gözden kaçan veya geç teşhisi, karaciğer yetmezliği ve solunum sıkıntısı ile ilgili daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (158). Bununla birlikte, geç teşhis edilen vakalarda bile, uygun diyet müdahalesi, karaciğer boyutunun ve glikojen içeriğinin azalması ve karaciğer naklinin önlenmesi ile sonuçlanır. Daha da önemlisi, küçük çocuklarda erken teşhis ve uygun tedavi, boy ve kilo büyümesini hızlandırır ve bilişsel işlevi geliştirir (158).

### **2.3.17 SLC5A1 (Solute Carrier Family 5 Member 1) geni**

*SLC5A1* geni 22q12.3 lokusunda yer almakta ve 15 exondan oluşmakla birlikte, diyetteki glukozun ve galaktozun barsak lümeninden alımını sağlayan SGLT1 (sodyum bağımlı glukoz taşıyıcısı) integral membran proteinini kodlar. Bu gendeki patojenik varyantlar konjenital glukoz/galaktoz malabsorbsiyonu ile ilişkilendirilmiştir (162). Bugüne kadar *SLC5A1* geninde 35'i patojenik 7'si muhtemel patojenik olmak üzere 294 varyant bildirilmiştir(43) (Şekil 2.25).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, Varsome & PubMed) |                  |                   |                               |               |              |       |
|---|------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|--------------|-------|
| 294   |                  |                   |                               |               |              |       |
|   | Pathogenic<br>42 |                   | Uncertain significance<br>154 |               | Benign<br>98 |       |
| Coding impact   | Pathogenic       | Likely Pathogenic | Uncertain Significance        | Likely Benign | Benign       | Total |
| Synonymous  | 0                | 0                 | 16                            | 58            | 10           | 84    |
| Missense  | 27               | 3                 | 123                           | 3             | 4            | 160   |
| Nonsense  | 3                | 0                 | 2                             | 0             | 0            | 5     |
| Stoploss  | 0                | 0                 | 1                             | 0             | 0            | 1     |
| Frameshift  | 4                | 2                 | 0                             | 0             | 0            | 6     |
| Inframe Indel   | 0                | 0                 | 5                             | 0             | 0            | 5     |
| Splice junction loss  | 1                | 2                 | 0                             | 0             | 0            | 3     |
| Non-coding  | 0                | 0                 | 7                             | 15            | 8            | 30    |
| Total   | 35               | 7                 | 154                           | 76            | 22           | 294   |

**Şekil 2. 25 SLC5A1 geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

### 2.3.18 Konjenital Glukoz/Galaktoz Malabsorbsiyonu

#### 2.3.18.1 Klinik bulgular

Tipik olarak, SLC5A1 eksikliğinin neden olduğu konjenital glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu (GGM) olan çocuklar, normal bir doğumdan ve normal bir hamilelikten (polihidramniyoz olmadan) sonraki günlerde şişkinlik ve bol sulu diare gösterirler. Dışkı çok sulu kıvamdadır ve idrarla karışabilir. İshalin bir sonucu olarak hastalarda sıklıkla bir gastrointestinal enfeksiyon belirtisi olarak yanlış yorumlanabilecek ateşle birlikte şiddetli hipertonic dehidratasyon gelişir (154).

Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonunun belirti ve semptomları, etkilenen bebekler anne sütü veya normal bebek maması ile beslendiğinde yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Doğru tanı atlanırsa, diyetten glukoz ve galaktoz

çıkarılmazsa ve parenteral sıvı uygulaması mümkün değilse, hastalar hipovolemik şoktan ölür. Tipik olarak, parenteral sıvılardan oral beslenmeye geçme girişimlerinde tekrarlayan klinik bulgulardan sonra tanı konur. Asidik bir dışkı pH'nın bulunması ve dışkıda redükta maddelerin saptanması tanı için ipuçlarıdır ve çoğu hastada hafif aralıklı glukozüri vardır. Bazı vakalarda gelişen nefrolitiazis ve nefrokalsinozdan kronik dehidratasyon sorumlu olabilir (154). Klinik bulgular ayrıca kilo kaybı, hipernatremi, abdominal distansiyon, artmış barsak sesleri, kusma, poliüri/hematüri ve ateşi içerebilir (163). Şekil 2.26'da OMIM'de glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu ile ilişkili bulunan fenotipik bulgular belirtilmiştir.

|   |
|---|
| # 606824  |
| <b>GLUCOSE/GALACTOSE MALABSORPTION; GGM</b>                                 |
| <b>INHERITANCE</b>  |
| - Autosomal recessive   |
| <b>GROWTH</b>   |
| <i>Other</i>  |
| - Failure to thrive   |
| <b>ABDOMEN</b>  |
| - Distended abdomen   |
| <i>Gastrointestinal</i>   |
| - Diarrhea, severe, chronic   |
| - Increased bowel sounds  |
| <b>METABOLIC FEATURES</b>   |
| - Hyperosmolar dehydration  |
| - Metabolic acidosis  |
| <b>LABORATORY ABNORMALITIES</b>   |
| - Glucosuria, mild, intermittent  |
| - Abnormal glucose oral tolerance test                                      |
| - Glucose breath hydrogen test shows malabsorption of glucose and galactose |
| <b>MISCELLANEOUS</b>  |
| - Onset in first days of life   |
| - Diarrhea persists even with vigorous nursing                              |
| - May be lethal if untreated  |
| - Patients gradually develop tolerance to carbohydrates over time           |
| - Dramatic improvement with proper treatment                                |
| - High incidence among Old Order Amish                                      |

**Şekil 2. 26 Glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu bulguları. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### 2.3.18.2 Patogenez

SGLT1'in konjenital eksikliği, bu proteinin glukoz ve galaktozun intestinal transepitelyal taşınmasında önemli rolünü gösteren bu hastalıktaki temel kusurdur (162). SGLT1, enterositlerin fırçamsı kenarında iki monosakkaridin yüksek afiniteli, düşük kapasiteli sodyuma bağımlı bir taşıyıcısıdır. SGLT1'in (SLC5A1) hem truncating hem de missense mutasyonlarının, apikal plazma zarı içinde işleyen bir taşıyıcı proteinin yokluğuna yol açtığı gösterilmiştir (156). Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastaların hafif glukozüri göstermesi, bu taşıyıcının renal glukoz reabsorpsiyonunda ek bir fizyolojik rolüne işaret etmektedir (154).

### 2.3.18.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

GGM, *SGLT1* (SLC5A1) genindeki biallelik fonksiyon kaybettiren patojenik varyantlar sebebiyle meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalığın kesin prevalansı bilinmemektedir. 18 yılda rapor edilen 107 GGM vakasını inceleyen bir çalışmada, vakaların 5'inin Türkiye kökenli olduğu, Suudi Arabistan'da ve Türkiyede tespit edilen toplam 55 hastanın da 43'ünün (%78.2) akraba evliliğinden dünyaya geldiği bildirilmiştir(163).

### 2.3.18.4 Genetik Faktörler

Çoğu popülasyonda, GGM nispeten nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, rapor edilen hastaların yaklaşık %65'inin homozigot olması (geri kalandaki bileşik heterozigotluğun aksine) nadir olduğunu doğrulamaktadır. Amiş popülasyonunda 1:20 gibi yüksek seviyede taşıyıcılık oranı belirlenmiş olup 33 hastada kurucu varyant olduğu düşünülen N51S, A411T, R558H, ve H615Q varyantları tespit edilmiştir (164).

### 2.3.18.5 Tanı

Hayatı tehdit edici özelliği nedeniyle GGM'den klinik olarak şüphelenilmeli ve tanı kesinleşmeden önce tedaviye başlanmalıdır. Oral yoldan gıda verilmeden parenteral beslenme alan veya fruktoz bazlı formül kullanan hastaların klinik stabilizasyonu tanı lehinedir. Hidrojen nefes testi ile birlikte oral monosakkarit tolerans testleri (dışkı pH'ı, redüktan maddeler ve kan şekeri ölçümü) gerçekleştirilebilir, ancak hasta yenidoğanlara sıklıkla verilen antibiyotikler nedeniyle bazı test parametreleri güvenilir olmayabilir. Bağırsak biyopsilerinde glukoz ve galaktoz uptake çalışmaları mümkündür, ancak bunlar invaziv ve zaman alıcıdır. Bu testlerde, glukoz ve galaktoz, ancak fruktoz değil, etkilenen bebeklerde ciddi klinik semptomlara neden olabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, klinik bulguları nonspesifik olsa da GGM'den şüphelenildiğinde hastalara olabildiğince en kısa sürede genetik test yapılmalıdır (154), (163).

### 2.3.18.6 Tedavi ve Prognoz

GGM tanısından şüphelenildiğinde, diyetten glukoz ve galaktoz çıkarılmalıdır. Karbonhidrat olarak sadece fruktoz içeren bir formül, GGM'li bebekler tarafından iyi tolere edilir ve vakaların çok büyük çoğunluğu fruktoz içeren formül sonrası klinik olarak düzelirler (163). Diyetin hazırlanması, ek gıdalar verildiğinde daha karmaşık hale gelir, ancak glukoz toleransının henüz bilinmeyen bir mekanizma ile yaşla birlikte arttığı defalarca bildirilmiştir (154).

Bugüne kadar, GGM'li hastaların sonuçlarıyla ilgili uzun vadeli çalışmalar yoktur ve hastalarda nefrolitiazis riskinin artmaması için glukoz ve galaktoz kısıtlı diyetle bağlılığın ne kadar sıkı olması gerektiği açık değildir. Benzer şekilde, karaciğer fonksiyonu üzerinde yüksek fruktozlu bir diyetin uzun vadeli etkileri hakkında bilgi yoktur (154).

### 2.3.19 SI (Sükraz-İzomaltaz) geni

SI geni 3q26.1 lokusunda yer almakta olup 48 ekzondan oluşmaktadır (165). Bu gen barsak fırçası kenarında bulunan sükraz-izomaltaz enzimini kodlar. Kodlanan protein, pankreatik proteazlar tarafından iki enzimatik alt birim sükraz ve izomaltaza bölünen bir prekürsör protein olarak sentezlenir. Bu gendeki patojenik varyantlar, konjenital sükraz-izomaltaz eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (165). Şu ana kadar SI geninde 65'i patojenik, 36'sı muhtemel patojenik olmak üzere 932 varyant bildirilmiştir (43) (Şekil 2.27).

| Total classified variants (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed) |            |                        |                        |               |        |       |
|---|------------|------------------------|------------------------|---------------|--------|-------|
| 932   |            |                        |                        |               |        |       |
| Pathogenic  |            | Uncertain significance |                        |               | Benign |       |
| 101   |            | 545                    |                        |               | 286    |       |
| Coding impact   | Pathogenic | Likely Pathogenic      | Uncertain Significance | Likely Benign | Benign | Total |
| Synonymous  | 0          | 0                      | 38                     | 148           | 18     | 204   |
| Missense  | 16         | 17                     | 453                    | 33            | 18     | 537   |
| Nonsense  | 26         | 2                      | 5                      | 0             | 0      | 33    |
| Start loss  | 0          | 0                      | 1                      | 0             | 0      | 1     |
| Frameshift  | 22         | 0                      | 6                      | 0             | 1      | 29    |
| Inframe Indel   | 0          | 0                      | 5                      | 1             | 0      | 6     |
| Splice junction loss  | 0          | 17                     | 1                      | 0             | 0      | 18    |
| Non-coding  | 1          | 0                      | 36                     | 57            | 10     | 104   |
| Total   | 65         | 36                     | 545                    | 239           | 47     | 932   |

**Şekil 2. 27 SI geninde Mayıs 2023 tarihine kadar Uniprot, Clinvar, LOVD, MitoMap, Varsome ve Pubmedde bildirilen varyant sayısı ve tipleri (43).**

## 2.3.20 Konjenital Sükröz-İzomaltaz Eksikliği

### 2.3.20.1 Klinik bulgular

Konjenital Sükröz-İzomaltaz eksikliği (CSID, OMIM #222900) ilk olarak Weijers ve ark.ları tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (166). CSID, nişasta ve/veya sakkaroz içeren bebek meyve suları, bebek mamaları, meyveler, dış çıkarma bisküvileri, krakerler gibi besinlere maruz kalan bebeklerde klasik olarak şiddetli sulu ishal, kilo alamama, irritabilite, bebek bezi döküntüsü, gaz, şişkinlik ve karın ağrısı gibi bulgularla karakterizedir. Çoğu klasik semptomlarla presente olsa da, önemli bir azınlığa da normal gelişim sonrası 2-8 yaşları arasında çocukluk çağının kronik nonspesifik diarezi (toddler's diarrhea) ya da adölesan veya genç erişkin dönemde diare baskın IBS teşhisi konulduktan sonra tanı konulmuştur (167).

Altmış beş CSID hastasının değerlendirildiği bir vaka serisinde diare, hastalar arasında en sık tanımlanan semptom olarak gözlenmiş ve bunu sırasıyla şişkinlik/gaz, karın ağrısı ve irritabilite izlemiştir (167). Hastaların üçte biri kadarında belirgin bir semptom olarak kusma görülmüştür, bu da bazı hastalarda hazımsızlık, gaz, şişkinlik ve hatta reflü benzeri semptomların baskın olabileceğini düşündürmektedir (167). Bununla birlikte, klinik presentasyon ve ciddiyet, *SI* gen mutasyonlarının doğasına ve tipine ve bunların homozigot veya heterozigot kombinasyonlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişir (168), (169).

Klinik tabloyu etkileyebilecek diğer faktörler, tüketilen şeker, nişasta miktarı ve hastanın yaşındır; çünkü çocuklar, ince bağırsaklarının daha kısa olması ve kolonun aşırı lümen sıvısını absorbe etme rezerv kapasitesinin azalması nedeniyle semptomlara daha duyarlı olabilir (167), (170). Bazı durumlarda, böbrek taşı (böbrek taşı) gelişimi CSID ile ilişkilendirilebilir (171). Özetle CSID'e

özgü klinik özellikler, yaşam boyu süren, sık görülen (tipik olarak günde birden çok olay ve haftada birden çok gün) ve yemekten sonra ortaya çıkan semptomları içerir (167), (172–174) (Tablo 2.14) (Şekil 2.28).

**Tablo 2.14 CSID bulgu ve semptomları (167), (170), (173), (174)**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Anahtar Bulgular</b>          | Sık, yaşam boyu ve postprandial GI semptomları <ul style="list-style-type: none"><li>• Diare</li><li>• Sulu dışkı</li><li>• Gaz</li><li>• Şişkinlik</li><li>• Abdominal kramp</li></ul> |
| <b>Diğer Potansiyel Bulgular</b> | Aile Hikayesi<br>Karbonhidratlardan ve/veya tatlı gıdalardan kaçınma<br>Bulantı<br>Dispepsi<br>Böbrek taşı<br>Düşük Vücut kitle indeksi (VKI)<br>Tedaviye yanıtız IBS bulguları         |



# 222900

## SUCRASE-ISOMALTASE DEFICIENCY, CONGENITAL; CSID

### INHERITANCE

- Autosomal recessive

### ABDOMEN

*Gastrointestinal*

- Malabsorption
- Diarrhea
- Disaccharide intolerance

### GENITOURINARY

*Kidneys*

- Renal calculi

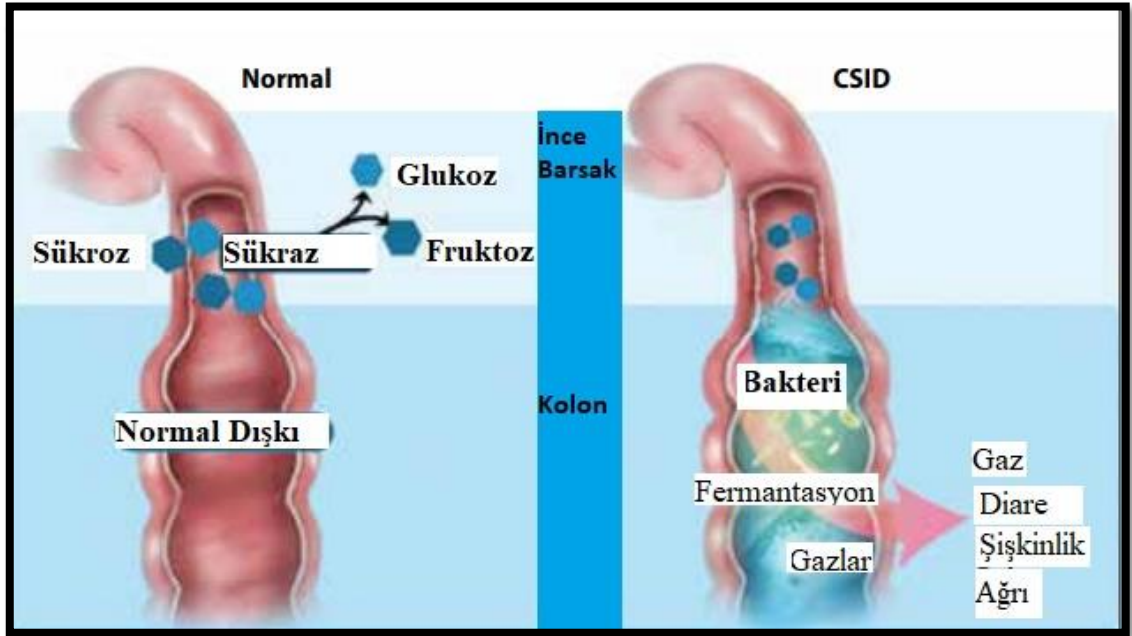
**Şekil 2. 28 Sükraz-İzomaltaz eksikliğine bağlı klinik bulgular. OMIM veritabanından alınmıştır.**

### 2.3.20.2 Patogenez

CSID'li hastalar, barsak fırçamsı kenarında sükraz-izomaltaz aktivitesinin yokluğuna veya azalmasına ve karbonhidrat sindirimi bozukluğunun klinik bulgularına yol açan SI geninin homozigot veya bileşik heterozigot (compound heterozigot) iki kusurlu kopyasını barındırır (168), (175).

SI, maltaz-glukoamilaz (MGAM) ile birlikte, ince bağırsakta a-glikosidik bağların parçalanması için gerekli olan disakkaridazların enzim ailesine aittir (176). SI, şeker ve nişastanın parçalanması için bir katalizör görevi gördüğü bağırsak fırçamsı membranında eksprese edilen, yüksek derecede homolog 2 alt birimden, sükraz (SUC) ve izomaltazdan (IM) oluşan bir tip II transmembran glikoproteindir. Enzim proteini, sitoplazma ve hücre zarına (amino asitler 2-32) kısa bir sap bölgesi ile (amino asitler 33-109) sabitlenir ve bağırsak lümenine uzanan izomaltaz (amino asitler 110-1007) ve sükraz (amino asitler 1008-1827) bölgesine sahiptir. CSID'li hastalarda sükraz aktivitesi tamamen eksik ya da

düşük rezidüel aktivite aralığında iken, izomaltaz aktivitesi eksik veya normal olabilir (167). Sükraz-izomaltaz olmadığında veya eksik olduğunda, absorbe edilemeyen karbonhidratlar, fermente edildikleri distal ince bağırsak ve kolona girerek kısa zincirli yağ asitlerinin ve hidrojen, metan ve hidrojen sülfid gibi gazların aşırı üretimine yol açar (167), (175). Bu da karın şişkinliğine, kramplara, ağrıya, aşırı gaza ve ozmotik ishale yol açabilir (Şekil 2.29). Tedavi edilmezse, önemli sükraz izomaltaz eksikliği (SID), yetişkinlerde kilo kaybının yanı sıra çocuklarda yetersiz büyüme ve gelişememe ile sonuçlanabilir (167).



**Şekil 2. 29 Karbonhidrat malabsorpsiyonunun klinik sonuçları (167), (177).**

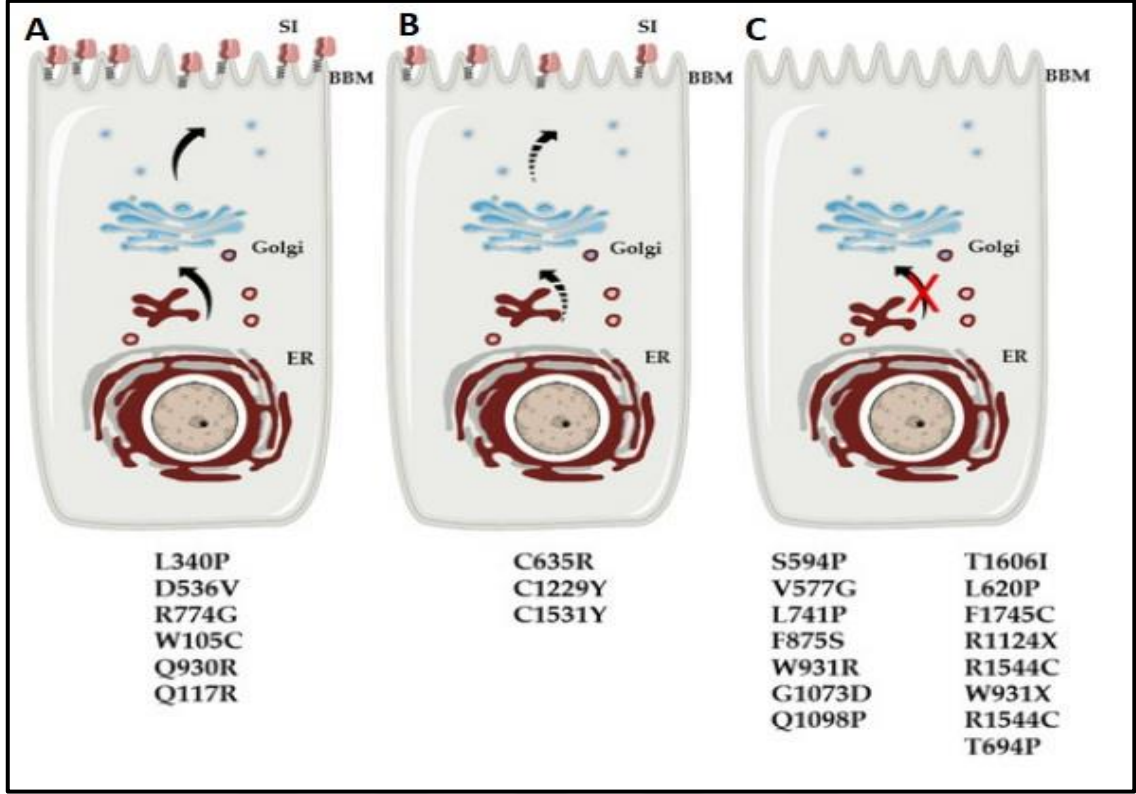
MGAM'a bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş karbonhidrat malabsorpsiyonunun varlığına dair kesin veriler mevcut olmasa da, bu enzim kompleksinin maltaz ve glucoamilaz aktiviteleri birçok CSID vakasında önemli ölçüde azalır. Bu azalma için olası bir açıklama, SI'nın bağırsaktaki toplam maltoz sindirme kapasitesinin yaklaşık %60-80'ine katkıda bulunmasıdır (182).

### 2.3.20.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

CSID, Sükröz-İzomaltaz (SI) geninin mutasyonları ile ilişkili otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (178). Nispeten homojen seçilmiş popülasyonlarla ilgili klinik araştırmalar, Grönland Eskimolarında %5 ila %10, Kanada yerli halklarında %3 ila %7 ve yerli atalardan Alaskalılarda yaklaşık %3 arasında değişen yüksek CSID oranları vermiştir (179), (180). Bununla birlikte, diğer Kuzey Amerika ve Avrupa popülasyonlarında CSID prevalansına ilişkin tahminler, genellikle 500'de 1 ile Hispanik olmayan beyazlar arasında 2000'de 1 arasında değişmektedir. Afrikalı Amerikalılar ve Hispanik kökenli beyazlarda daha düşük bir prevalans vardır (167). Avrupa kökenli Amerikalılarda CSID heterozigot taşıyıcılığı prevalansı %2-%9 olarak bildirilmiştir (181). CSID'ın gerçek prevalansı, durumun terminolojisindeki tutarsızlıklar, net olmayan performans özelliklerine sahip çeşitli test metodları, geniş fenotipik değişkenliğe sahip çoklu genomik anormalliklerin varlığı, diğer gastrointestinal sistem hastalıkları ile örtüşen fenotipler ve yetişkinlerde yüksek kaliteli epidemiyolojik veri eksikliği nedeni ile muhtemelen azımsanmaktadır(168), (182), (183).

### 2.3.20.4 Genetik Faktörler

CSID, disakkaritlerin maldigesyonuna yol açan ve sükröz-izomaltaz (SI) geninin mutasyonları ile ilişkili otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (178). Bu mutasyonlar SI'nın her iki domainine dağılmıştır. SI mutantlarının biyokimyasal, hücresel ve fonksiyonel analizleri, fenotipik heterojenite kavramını oluşturmuş ve SI mutantlarını, hücre içi lokalizasyonları, hücre yüzeyi lokalizasyonları (apikal/bazolateral), proteolitik işlemleri ve fonksiyonları bakımından farklılık gösteren gruplara ayırmıştır (176), (184). Bazı SI mutantları, endoplazmik retikulumda (ER) veya ER-Golgi ara bölmesinde (ERGIC) ve cis-Golgi'de bloke edilir ya da salgı yolunda normal olarak salgılanır ancak bazolateral membranda yanlış bir şekilde sıralanmıştır (Şekil 2.30). Diğer mutantlar, anormal hücre içi bölünmeye maruz kalır veya artan bir turnover hızı ile karakterize edilir (176).



**Şekil 2. 30 SI mutantlarının başlıca üç biyosentetik protein fenotipine sınıflandırılması. A: Wild-Tip benzeri mutant proteinler. B: Parsiyel bozulmuş taşıyım C: Mutant proteinler tamamen ER'de lokalize olmuştur. (176)**

CSID fenotipleri ile ilişkili bu zamana kadar 63 tane mutasyon bildirilmiştir(43). Bazı sükröz-izomaltaz varyantları, klasik otozomal resesif homozigot kalıtım gösterirken, diğerleri bileşik heterozigot kalıtım gösterir (185).

CSID'nin ortaya çıkmasında ve ciddiyetinde belirleyici bir faktör, kalıtım şekli ve genin her iki allelinin de mutasyonlardan etkilenip etkilenmediğidir. CSID'de tanımlanan ilk mutasyon, Q1089P, SI'nın sükröz alanındadır ve SI'nın ER-Golgi ara kompartmanı ve cis-Golgi bölümlerinde tutulmasını sağlar. Kalıtımı

homozigottur ve sükröz ve izomaltaz aktivitelerinin tamamen yokluğu ve maltaz aktivitesinde önemli ölçüde azalma nedeniyle ciddi semptomlarla ilişkilidir (176).

CSID hastalarından alınan bağırsak biyopsi örneklerinde tanımlanan diğer homozigot mutasyonlar, Q117R, L340P, L620P, C635R genotipleri ile de benzer ciddi etkiler ortaya çıkar (186–188). CSID teşhisi konan bir hasta grubunun genetik testleri, G1073D, V577G ve F1745C gibi bileşik heterozigot mutasyonları da ortaya çıkarmıştır (189–191). R1124X ile birlikte bu mutasyonlar, Avrupa soyundan gelenlerde tahmini %83 sıklık ile CSID'deki en yaygın mutasyonlardır. Bu mutasyonların ciddiyeti, ER'de hücre içi olarak bloke edilen bir SI protein fenotipi oluşturmalarından kaynaklanmaktadır (176).

Günümüzde, heterozigot taşıyıcıların da kronik ishal, karın ağrısı ve şişkinlik gibi CSID semptomları yaşadıklarına dair güçlü kanıtlar vardır (181). Bu çalışmalarda *SI* geninde R774G, C1229Y ve G1073D gibi çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Teorik olarak, heterozigotlar, bir allel normale, neredeyse %50 aktif veya taşıma yetkinliği olan bir SI molekülü eksprese etmelidir. Bu hipotez, disakkaritlerin, malabsorpsiyon semptomlarına yol açması gerekmeyen bir ölçüde metabolize edilebileceğini ima eder. Bununla birlikte, bildirilen bazı heterozigot vakalarında enzimatik sükröz ve maltaz seviyeleri, karbonhidrat malabsorpsiyon semptomlarını indüklemeye yetecek kadar düşük saptanmıştır. CSID'de mutasyona uğramış bir alelin varlığı, CSID'nin patogenezinin, yalnızca bireysel mutantların biyosentetik ve fonksiyonel özelliklerine değil, aynı zamanda bu mutantların wild tip SI üzerindeki potansiyel düzenleyici etkisinin derecesine de bağlı olduğunu göstermektedir(176) .

### 2.3.20.5 Tanı

CSID/SID tanısı, genellikle hastanın klinik öyküsüne ve özellikle öğünlerle ilişkili semptomların paternine dikkat edilerek konulur (192). Bahsedildiği gibi semptomlar bebeklik dönemindeki şiddetli ishalden, adölesan dönemdeki kronik nonspesifik ishal, gaz, şişkinlik semptomlarından yetişkin dönemdeki dispeptik ya da IBS semptomlarına kadar değişkenlik gösterebilir (182), (192), (193).

Tanıyı desteklemek için bir dizi tanı testi bulunmaktadır. Bunlardan şu anda, CSID tanısı için laktaz, sükröz, izomaltaz ve maltaz (disakkaridazlar) aktivitesi için tahlil edilen ince bağırsak biyopsisi altın standart olarak görülmektedir (167), (194). Bununla birlikte, biyopsi işlemi invaziv bir seçenek olduğundan dolayı bir dizi noninvaziv tanı testi de geliştirilmiştir. Sükröz hidrojen nefes testi, hastaya standart miktarda sakaroz veya 13C-sakaroz içirilerek kolaylıkla yapılabilir. Ekspire edilen nefeste ölçülen ekspirasyon hidrojen veya 13C-metan miktarı, bağırsak enzim aktivitesi ile iyi bir şekilde ilişkilidir (34). Daha yakın zamanlarda, *SI* ekzom sekanslaması, genetik sükröz-izomaltaz eksikliğinden sorumlu homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonları tanımlamak için kullanılabilir hale gelmiştir (190). Ek olarak, sükröz-izomaltaz eksikliğinin semptomlarını klinik olarak hafifletip hafifletemeyeceklerini belirlemek için sentetik sükröz (sakrosidaz) oral enzim replasmanı denemeleri ve diyet modifikasyonları kullanılmıştır (167), (195). Çoklu test seçeneklerinin mevcudiyetine rağmen, her seçeneğin kendi avantajlarını ve limitasyonlarını taşıması nedeniyle, CSID/SID için en uygun teşhis stratejisi belirsizliğini korumaktadır (Tablo 2.15).

**Tablo 2.15 CSID/SID tanısında kullanılan tanı testlerinin karşılaştırılması (34), (167), (192), (196–198)**

| TEST   | AVANTAJLAR  | LİMİTASYONLAR  |
|--|---|--|
| <i>Disakkaridaz Testi</i>                          |   |  |
| Özofagogastroduodenoskopi ile disakkaridaz tahlili | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tüm disakkaridazlar ve glukoamilaz için enzim aktivitesini belirler.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>İnvaziv ve sedasyon gerektirir.</li> <li>Pahalı ve zaman alıcıdır.</li> <li>Tahlil değişkenliği</li> <li>Yanlış kullanılan biyopsi numuneleri, proksimal duodenum biyopsi numuneleri ve disakkaritlerin fırça kenarında yamalı dağılımı nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar.</li> </ul>   |
| <i>Nefes Testi</i>                                 |   |  |
| 13C-Sükroz Nefes Testi                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-invaziv</li> <li>Güvenli</li> <li>İyi tolere edilebilir</li> <li>Hidrojen Metan nefes testinden daha spesifik</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Damping sendromu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar</li> <li>Gecikmiş gastrik boşalma nedeniyle yanlış negatif sonuçlar</li> <li>İleri doğrulama ihtiyacı</li> </ul>   |
| Hidrojen Metan nefes testi                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-invaziv</li> <li>Güvenli</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diyet ve motilite ajanlarından etkilenir</li> <li>İndirekt test (sakkaroz için spesifik değil)</li> <li>Zaman alıcı (3 saat)</li> <li>İnce barsak bakteri aşırı çoğalması (SBBO), dumping sendromu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar</li> <li>Hidrojen olmayan üreticiler, gecikmiş mide boşalması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar,</li> <li>Büyük sakkaroz yükü (2 g/kg sakkaroz solüsyonu) CSID hastalarında şiddetli semptomlara neden olabilir</li> </ul> |

**Tablo 2.15 (devamı) CSID/SID tanısında kullanılan tanı testlerinin karşılaştırılması (34), (167), (192), (196–198)**

| <i>Diğer Testler</i>            |  |  |
|---------------------------------|--|--|
| Sükroz Challenge Testi          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-invaziv</li> <li>▪ Basit</li> <li>▪ Uygun maliyetli</li> <li>▪ Teorik olarak sensitif (CSID semptomları oluşturur)</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doğrulama verilerinin eksikliği</li> <li>▪ Bilinmeyen Negatif prediktif değer ve Pozitif prediktif değer</li> <li>▪ CSID hastalarında olası şiddetli semptomlar</li> </ul>          |
| Ampirik Sakrosidaz denemesi     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-invaziv</li> <li>▪ Basit</li> <li>▪ Uygun maliyetli</li> <li>▪ Teorik olarak sensitif (CSID semptomlarının düzelmesi yüksek olası)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doğrulama verilerinin eksikliği</li> <li>▪ Yüksek Maliyetli</li> <li>▪ Bilinmeyen Negatif prediktif değer ve Pozitif prediktif değer</li> </ul>                                     |
| Ampirik düşük doz Sükroz diyeti | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-invaziv</li> <li>▪ Teorik olarak sensitif (CSID semptomları düzelmesi yüksek olası)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doğrulama verilerinin eksikliği</li> <li>▪ Bilinmeyen Negatif prediktif değer ve Pozitif prediktif değer</li> <li>▪ Böylesine kısıtlayıcı bir diyeti sürdürmenin zorluğu</li> </ul> |
| Üriner disakkaridaz testi       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-invaziv</li> <li>▪ Güvenli</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doğrulama verilerinin eksikliği</li> <li>▪ Zaman alıcı (10 saatlik idrar toplama)</li> <li>▪ Diyetten etkilenir</li> </ul>  |
| Genetik Test                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-invaziv</li> <li>▪ Pozitif ise, genotipten bağımsız olarak SID'yi onaylar</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yüksek Maliyetli</li> <li>▪ Sonuçlanma süresi uzun</li> <li>▪ Normal sonuç CSID tanısını dışlamaz (tüm mutasyonlar tanımlanmadığı için)</li> </ul>                                  |



### 2.3.20.6. Tedavi ve Prognoz

Tedavi eskiden sıkı bir sükroz ve nişasta kısıtlayıcı diyetle dayanıyordu. Ancak, bu diyet zorlayıcı olup ve çoğunlukla hala devam eden CSID-semptomları ile ilişkilidir. Diyet kısıtlayıcı olarak semptomları azaltır, ancak çoğu hastada yeterli değildir. Sükroz ve nişasta ile kısıtlanmış diyetlerle tedavi edilen CSID'li çocuklarla ilgili önceki takip çalışmaları, hastaların yalnızca %10'unun sürekli olarak asemptomatik kaldığını ve %60 ila %75'inin hala ishal, gaz ve/veya karın ağrısı, %20'sinin mide bulantısı şikayeti yaşadığını göstermiştir. Bu çocukların sadece yaklaşık yarısı reçete edilen diyetle uymaktadır (199), (200). CSID/SID tedavisi, sükroz kısıtlayıcı diyetin serbestleştirilmesine izin veren enzim replasman tedavisinin (sakrosidaz) bulunmasıyla önemli ölçüde iyileşmiştir. Sakrosidaz ile tedavi etkilidir ancak izomaltaz eksikliğini yerine koymadığı için nişasta sindirimine aracılık edemez ve nişasta kısıtlayıcı hala gereklidir (167).

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine, 15.04.2022 tarihine kadar çeşitli klinik bulgular sebebiyle başvuran ve tüm ekzom dizi analizi (WES) yapılmış 485 hastanın verilerinin, klinik, cinsiyet ve yaş gözlemlenmeden retrospektif olarak analizinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu 01.06.2022 tarihli ve 2022-10 karar no'lu etik kurul kararı ile onaylanmıştır (Bkz. EK 1). Bu sebeple 485 sayıda hastadan, onam veren 484 hastanın WES analiz dataları retrospektif olarak; konjenital monosakkarit, disakkarit metabolizması bozuklukları grubunda yer alan genlerden panel oluşturularak (*ALDOB, FBP1, GALE, GALK1, GALM, GALT, LCT, SLC2A2, SLC5A1, SI*) analiz edilmiştir. 1 hastamız çalışmaya dahil olmak istememiştir. Hastaların özellikleri, klinik bulguları ve aile öyküleri önceden Tıbbi Genetik polikliniğinde kaydedilmiş hasta dosyalarından,

hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Çalışmamızda, Çanakkale popülasyonunda WES analizi yapılmış olan hastalarda, tanımlanmış hastalık grubunda yer alan genler için patojenik/muhtemel patojenik, klinik önemi belirsiz varyant taşıyıcılığı sıklığını belirlemek ve varyant saptanan hastalarda genotip fenotip korelasyonu kurmak amaçlanmıştır.

Çalışmamız retrospektif yapıda olduğu için hastalara herhangi bir ek girişimsel işlem yapılmamış olup başka bir test uygulanmamıştır. Analizi yapılan hastaların verileri başvuru sırasına göre başına H (hasta) harfi konularak yapılmıştır. Çalışmamızda ayrıca segregasyon amaçlı WES analizi yapılan 107 hasta bulunmaktadır. Segregasyon amaçlı WES analizi yapmış olduğumuz hastaların ebeveynleri için, baba; H-hasta numarası -1, anne; H-hasta numarası-2 olarak belirtilmiştir. Örneğin, H-142-1, 142 numaralı hastamızın babasını temsil etmektedir.

WES analizi xGen Exome Research Panel v2 kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizi Analizi (Next Generation Sequencing-NGS) yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma sonucunda üretilen VCF dataları, QIAGEN Clinical Insight (QCI) Interpret veritabanı ile bir filtre oluşturularak (Tablo 3.1) analiz edilmiştir.

**Tablo 3.1 Analizler için QCI Interpret veritabanı ile oluşturulan filtre**

|   |  |
|---|--|
| 1 | Yalnızca ekzonik bölgeler ve ekzon/intron sınırındaki 20 baz çifti içerisinde kalan varyantlar dahil edildi. |
| 2 | Upstream pipeline filtresini geçebilen varyantlar dahil edildi.  |
| 3 | Call kalitesi $\geq 20$ olan varyantlar dahil edildi.  |
| 4 | GnomAD, 1000 Genomes veya ExAC'de alel frekansı %5'in üzerinde olan varyantlar dışlandı.                     |

### 3.2 Saptanan varyantların değerlendirilmesi

QCI veritabanında saptanan varyantların patojeniteleri American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterleri ile ve Clinvar, HGMD veritabanlarındaki bildirimler kullanılarak belirlenmiştir (201) (Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4). Patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar çalışmamız kapsamına alınırken, benign ve muhtemel benign varyantlara (biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan varyantlar hariç) çalışmamızda yer verilmemiştir.

Biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan varyantlar, QCI veritabanında oluşturulan filtreye takıldığı için hastalara ait bam uzantılı datalar IGV veritabanına yüklenmiş ve ilgili varyantların hastalardaki mevcudiyeti IGV'de araştırılmıştır. Varyantların sıklıklarını değerlendirmede gnomAD, Turkish Variome gibi popülasyon veritabanları kullanılmıştır.

**Tablo 3.2 Patojenite belirlenmesinde ACMG kriterleri (201)**

| <b>Patojeniteye dair çok güçlü kanıtlar</b>   |
|---|
| <p><b>PVS1:</b> İşlev kaybının (Loss of Function-LOF) bilinen bir hastalık mekanizması olduğu bir gende null varyant (nonsense, çerçeve kayması, kanonik +/-1 veya 2 splice bölgesi, başlatma kodonu, tek veya çoklu ekzon delesyonu) bulunması.</p> <p>Uyarılar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ LOF'nın bilinen bir hastalık mekanizması olmadığı genlere dikkat edilmelidir. (örn. GFAP, MYH7)</li><li>→ Bir genin en uç 3' ucundaki LOF değişkenlerini yorumlarken dikkatli olunmalıdır</li><li>→ Ekzon atlamasına yol açacağı tahmin edilen ancak proteinin geri kalanının intakt olduğu splice site varyantlara dikkat edilmelidir.</li><li>→ Birden çok transkript varlığına dikkat edilmelidir.</li></ul> |

**Tablo 3.2 (devamı) Patojenite belirlenmesinde ACMG kriterleri (201)**

| <b>Patojeniteye dair güçlü kanıtlar</b>  |
|--|
| <p><b>PS1:</b> Önceden belirlenmiş bir patojenik varyantla aynı amino asit değişikliğine yol açılması (Nükleotid değişimi farketmeksizin)</p> <p><b>PS2:</b> Aile öyküsü olmayan bir hastada saptanan de-novo varyant (anne ve baba doğrulanmalı)</p> <p><b>PS3:</b> Genin ya da gen ürününün zarar verici etkisini destekleyen iyi tanımlanmış in-vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmaların varlığı</p> <p>Not: Doğrulanmış ve klinik tanı laboratuvarı ortamında tekrarlanabilir ve sağlam olduğu gösterilmiş fonksiyonel çalışmalar en iyi tanımlanmış olarak kabul edilir.</p> <p><b>PS4:</b> Etkilenmiş bireylerde varyantın prevalansı kontrollerdeki prevalansa göre önemli ölçüde artmıştır.</p>   |
| <b>Patojeniteye dair orta derecede kanıtlar</b>  |
| <p><b>PM1:</b> Benign varyasyon olmadan mutasyonel hot-spot bölgesinde yer alan ve/veya kritik ve iyi tanımlanmış fonksiyonel domainde (örn. Enzimin aktif bölgesi) yer alması.</p> <p><b>PM2:</b> Exome Dizileme Projesinde, 1000 Genomes veya ExAC'da kontrollerde eksik olması.(eğer resesifse aşırı düşük sıklıkta bulunması)</p> <p><b>PM3:</b> Resesif kalıtılan hastalıklar için, patojenik bir varyantla trans pozisyonunda bulunması</p> <p>Not: Bu fazı belirlemek için ebeveynlerin (veya yavruların) test edilmesini gerekmektedir.</p> <p><b>PM4:</b> Tekrar bölgesi olmayan bölgede In-frame delesyon/insersiyonlara bağlı protein uzunluğu değişkenliği ya da stop loss varyantlar.</p> <p><b>PM5:</b> Daha önceden patojenik olduğuna karar verilen farklı bir missense varyantın bulunduğu bir aminoasid rezidüsünde bulunan novel missense değişiklik</p> <p><b>PM6:</b> Annelik veya babalık teyidi olmadan de-novo kabul edilen varyantlar</p> |

**Tablo 3.2 (devamı) Patojenite belirlenmesinde ACMG kriterleri (201)**

| <b>Patojeniteye dair destekleyici kanıtlar</b>   |
|--|
| <b>PP1:</b> Multipl etkilenmiş bir ailede bir hastalığa sebep olduğu kesinlikle bilinen bir gende hastalıkla kosegregasyon   |
| <b>PP2:</b> Benign missense varyasyona düşük oranda sahip bir gendeki missense varyantlar ve missense varyantların hastalığın yaygın sebebi olduğu bölgeler          |
| <b>PP3:</b> Gen veya gen ürününün üzerinde zararlı olduğunu gösteren multipl hesaplama dayalı kanıtlar (in-siliko algoritmalar)                                      |
| <b>PP4:</b> Tek genetik etiyolojisi olan bir hastalık için hastanın fenotipi veya aile öyküsü oldukça spesifiktir.   |
| <b>PP5:</b> Saygın kaynaklar son zamanlarda varyantı patojenik olarak bildiriyor, ancak kanıtlar laboratuarda bağımsız bir değerlendirme yapmak için uygun değildir. |

**Tablo 3. 3 Benign Varyantları Sınıflandırma Kriterleri (201)**

| <b>Benign etkinin Tek Başına( Stand-Alone) kanıtı</b>   |
|---|
| <b>BA1:</b> Exome Sequencing Project, 1000 Genomes veya ExAC'de allel sıklığı %5'in üzerindedir.  |
| <b>Benign etkinin güçlü kanıtı</b>  |
| <b>BS1:</b> Allel sıklığı hastalık için beklenenden daha fazladır.  |
| <b>BS2:</b> Erken yaşlarda full penetrans göstermesi beklenen resesif (homozigot), dominant (heterozigot) ya da X'e bağlı (hemizigot) bir hastalıktaki varyantın sağlıklı yetişkinde gözlenmesi |
| <b>BS3:</b> İyi tanımlanmış in-vitro ya da in-vivo fonksiyonel çalışmalar tarafından protein fonksiyonunda ya da splicing üzerinde zarar verici bir etkinin bulunmaması                         |
| <b>BS4:</b> Bir ailenin etkilenen bireylerinde segregasyon eksikliği  |

**Tablo 3.3 (devamı) Benign Varyantları Sınıflandırma Kriterleri (201)**

| <b>Benign etkinin destekleyici kanıtı</b>   |
|---|
| <b>BP1:</b> Öncelikli olarak truncating varyantların hastalığa neden olduğu bilinen bir gendeki missense varyantlar   |
| <b>BP2:</b> Full penetran hastalık/gen için patojenik bir varyantla trans pozisyonda bulunması ya da herhangi bir kalıtım paterninde bir patojenik varyantla cis pozisyonunda bulunması                       |
| <b>BP3:</b> Fonksiyonu bilinmeyen tekrar bölgelerinde in-frame delesyon/insersiyonlar   |
| <b>BP4:</b> Gen veya gen ürününün etkilenmediğini gösteren multipl hesaplama dayalı kanıtlar (in-siliko algoritmalar) (korunma, evrimsel, splice etkisi, vb.)   |
| <b>BP5:</b> Hastalık için alternatif moleküler temeli olan bir vakada bulunan varyant   |
| <b>BP6:</b> Saygın kaynaklar son zamanlarda varyantı benign olarak bildiriyor, ancak kanıtlar laboratuarda bağımsız bir değerlendirme yapmak için uygun değil.  |
| <b>BP7:</b> Splicing tahmin algoritmalarının splice konsensüs dizisine veya yeni bir splice bölgesinin yaratımına sebep olmadığını tahmin ettiği sinonim bir varyant ve nukleotidin yüksek olarak korunmaması |

**Tablo 3. 4 Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları (201)**

| <b>Patojenik</b> |  |
|------------------|--|
| <b>1</b>         | 1 Çok güçlü (PVS1) ve<br>a. $\geq 1$ Güçlü (PS1–PS4) veya<br>b. $\geq 2$ Orta (PM1–PM6) veya<br>c. 1 Orta (PM1–PM6) ve 1 destekleyici (PP1–PP5) veya<br>d. $\geq 2$ Destekleyici (PP1–PP5) |
| <b>2</b>         | $\geq 2$ Güçlü (PS1–PS4) veya  |
| <b>3</b>         | 1 Güçlü (PS1–PS4) ve<br>a. $\geq 3$ Orta (PM1–PM6) veya<br>b. 2 Orta (PM1–PM6) ve $\geq 2$ Destekleyici (PP1–PP5) veya<br>c. 1 Orta (PM1–PM6) AND $\geq 4$ Destekleyici (PP1–PP5)          |

**Tablo 3.4 (devamı) Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları (201)**

| <b>Muhtemel Patojenik</b> |   |
|---------------------------|---|
| 1                         | 1 Çok güçlü (PVS1) ve 1 Orta (PM1–PM6) veya               |
| 2                         | 1 Güçlü (PS1–PS4) ve 1–2 Orta (PM1–PM6) veya              |
| 3                         | 1 Güçlü (PS1–PS4) ve $\geq 2$ Destekleyici (PP1–PP5) veya |
| 4                         | $\geq 3$ Orta (PM1–PM6) veya                              |
| 5                         | 2 Orta (PM1–PM6) ve $\geq 2$ Destekleyici (PP1–PP5) veya  |
| 6                         | 1 Orta (PM1–PM6) ve $\geq 4$ Destekleyici (PP1–PP5)       |
| <b>Benign</b>             |   |
| 1                         | 1 Stand-Alone (BA1) veya                                  |
| 2                         | $\geq 2$ Güçlü (BS1–BS4)                                  |
| <b>Muhtemel benign</b>    |   |
| 1                         | 1 Güçlü (BS1–BS4) ve 1 Destekleyici (BP1–BP7) veya        |
| 2                         | $\geq 2$ Destekleyici (BP1–BP7)                           |

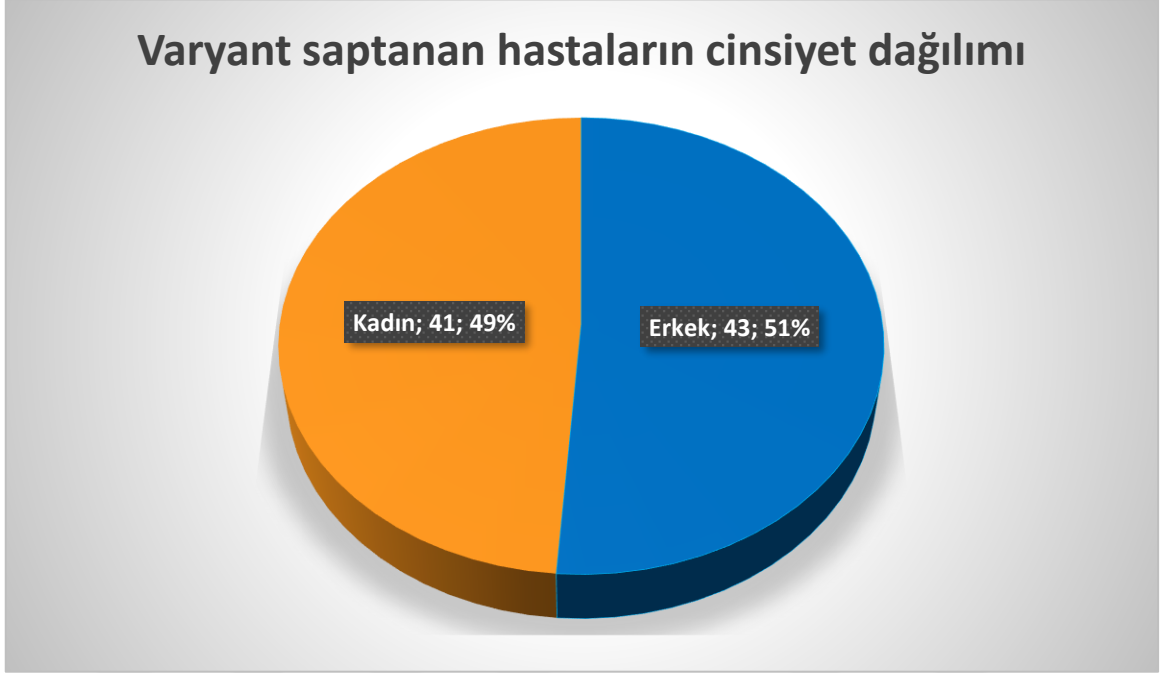
\* Diğer kriterler karşılanmıyorsa veya benign ve patojenik kriterler çelişkili ise, varyantlar önemi bilinmeyen (uncertain significance) olarak sınıflandırılmalıdır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmamızda saptanan varyantlara ait frekans hesaplamaları, varyantların ve saptandığı hastaların özellikleri

Çalışmamıza 244'ü kadın, 240'ı erkek olmak üzere 484 hasta dahil edilmiştir. Analizi yapılan genler için toplamda 41'i kadın, 43'ü erkek olmak üzere 84 hastada 67 'si farklı olmak üzere toplamda 99 varyant saptanmıştır (Şekil 4.1), (Şekil 4.2). Hastalar kliniğimize kendisinde veya ailesinde bulunan konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma hastalıkları ön tanısı nedeniyle başvurmamış olup, parkinson hastalığı, retinitis pigmentosa, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği gibi çok çeşitli hastalıklar ve semptomlar sebebi ile kliniğimize

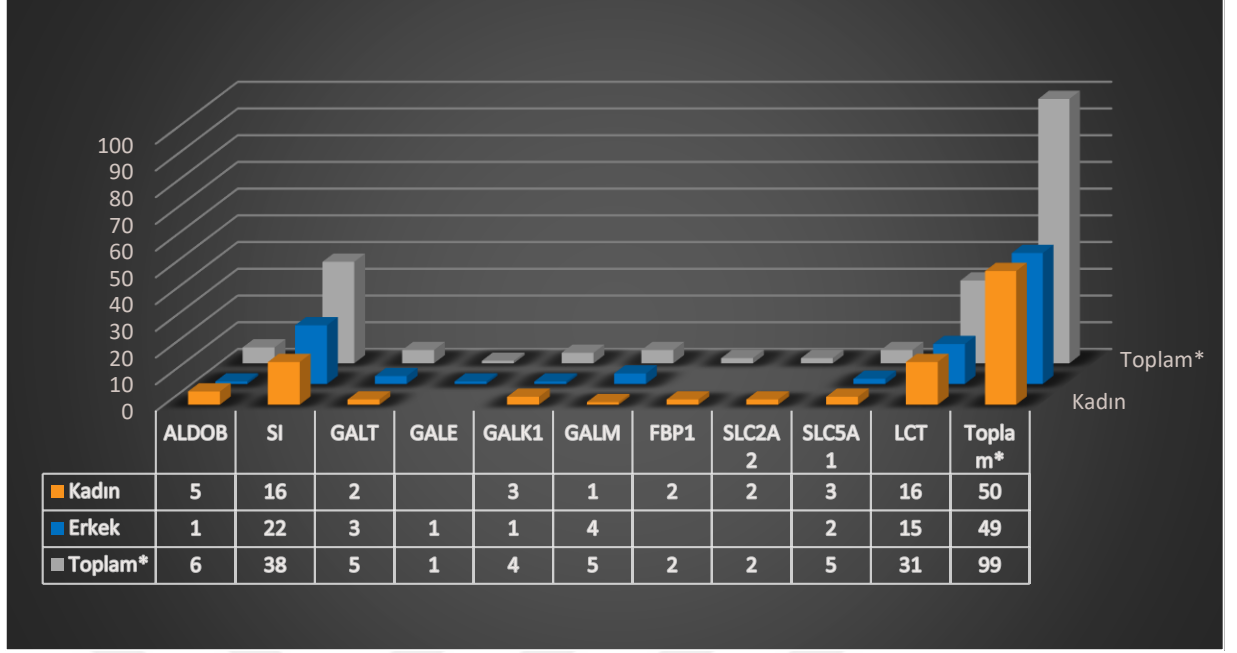
başvurmuşlardır. Ayrıca segregasyon amacıyla aile analizi yapılmış olan olgularımız da mevcuttur. 484 hastanın 107'sine segregasyon amaçlı, 377'sine çeşitli klinik bulgular nedeniyle WES analizi çalışılmıştır.



#### **Şekil 4. 1 Varyant saptanan hastaların cinsiyet dağılımı**

Çalışmamızda konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları ile ilgili belirlenen *ALDOB*, *FBP1*, *GALE*, *GALK1*, *GALM*, *GALT*, *LCT*, *SLC2A2*, *SLC5A1*, *SI* genlerinin retrospektif analizi yapılmıştır. Analizi yapılan genlerde toplamda farklı 3 patojenik, 5 muhtemel patojenik (Tablo 4.1), 59 klinik önemi belirsiz (VUS) varyant (Tablo 4.2) olmak üzere toplam 99 varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların hepsi hastalarda heterozigot olarak tespit edilmiştir. Patojenik/muhtemel patojenik varyant allel frekansı 0.013 (13/968) olarak, VUS varyant allel frekansı 0.088 (86/968), toplam 0.10 (99/968) olarak hesaplanmıştır. Segregasyon amaçlı WES analizi çalışılan 107 hastanın 21'inde (%19.6), çeşitli klinik bulgular sebebi ile WES analizi yapılan 377 hastanın 63'ünde (%16.7) varyant saptanmıştır.





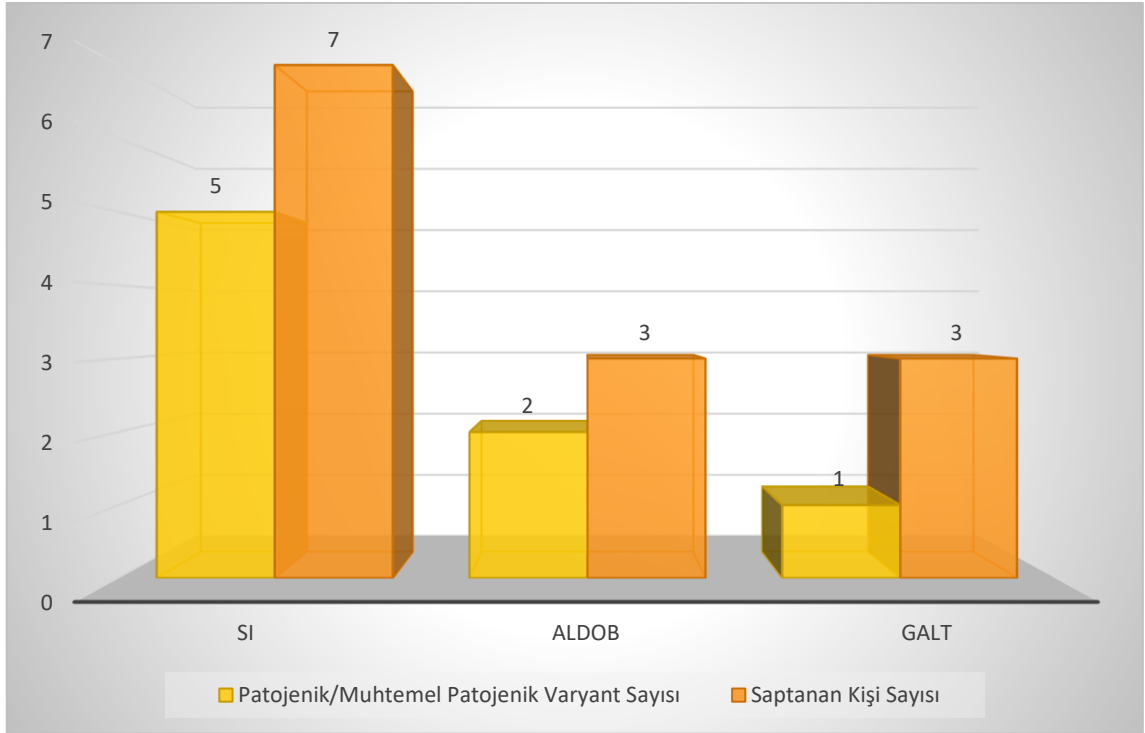
**Şekil 4. 2 Varyant saptanan genlerin cinsiyete göre dağılımı**

\*: Erkek hastalardan H-275 ve H-275-1 no' lu hastalar hem GALT hem SI geninde, H-142-1 ve H-64-1 no'lu hastalar hem LCT hem SI geninde varyantlara sahipken H-455 no'lu hasta SI geninde 2 tane varyant barındırmaktadır. Kadın hastalardan H-92 hem GALT, hem LCT, hem de SI geninde, H-14, H-64 ve H-350 no'lu hastalar hem SI hem de LCT geninde, H-51 no'lu hasta hem SI hem de ALDOB geninde, H-274 no'lu hasta hem GALK1 hem de LCT geninde, varyanta sahipken H-131 no'lu hasta ALDOB geninde 2 tane varyant içermektedir. Bu bulgular eşliğinde 41 farklı kadın hastada ve 43 farklı erkek hastada olmak üzere toplamda 84 farklı hastada varyant saptandığı tespit edilmiştir.

**Tablo 4.1 Çalışmamızdaki gen grubunda saptanan patojenik ve muhtemel patojenik varyant sayıları ve kohortumuzdaki allel frekansları**

| Gen Adı | Patojenik/Muhtemel Patojenik Farklı Varyant Sayısı | Saptanan Kişi Sayısı | Patojenik/Muhtemel Patojenik Varyant Allel Frekansı |
|---------|--|----------------------|---|
| GALT    | 1  | 3                    | 0.003   |
| SI      | 5  | 7                    | 0.0072  |
| ALDOB   | 2  | 3                    | 0.003   |
| FBP1    | -  | -                    | -   |
| GALE    | -  | -                    | -   |
| GALK1   | -  | -                    | -   |
| GALM    | -  | -                    | -   |
| LCT     | -  | -                    | -   |
| SLC2A2  | -  | -                    | -   |
| SLC5A1  | -  | -                    | -   |

Çalışmamızda *GALT* geninde 1 muhtemel patojenik varyant 2 farklı aileden 3 kişide, *SI* geninde 5 farklı patojenik/muhtemel patojenik varyant, 5 farklı aileden 7 kişide, *ALDOB* geninde 2 farklı patojenik/muhtemel patojenik varyant, 3 farklı aileden 3 kişide saptanmıştır (Şekil 4.3). Analizimizde saptanan patojenik/muhtemel patojenik varyantların patojenite, sıklık, fonksiyon gibi özellikleri ve tespit edildiği hastalar ve hastaların primer başvuru nedenleri tablo 4.2'de belirtilmiştir



**Şekil 4. 3 Patojenik/muhtemel patojenik varyantların genler arasındaki dağılımı ve saptanan kişi sayıları**

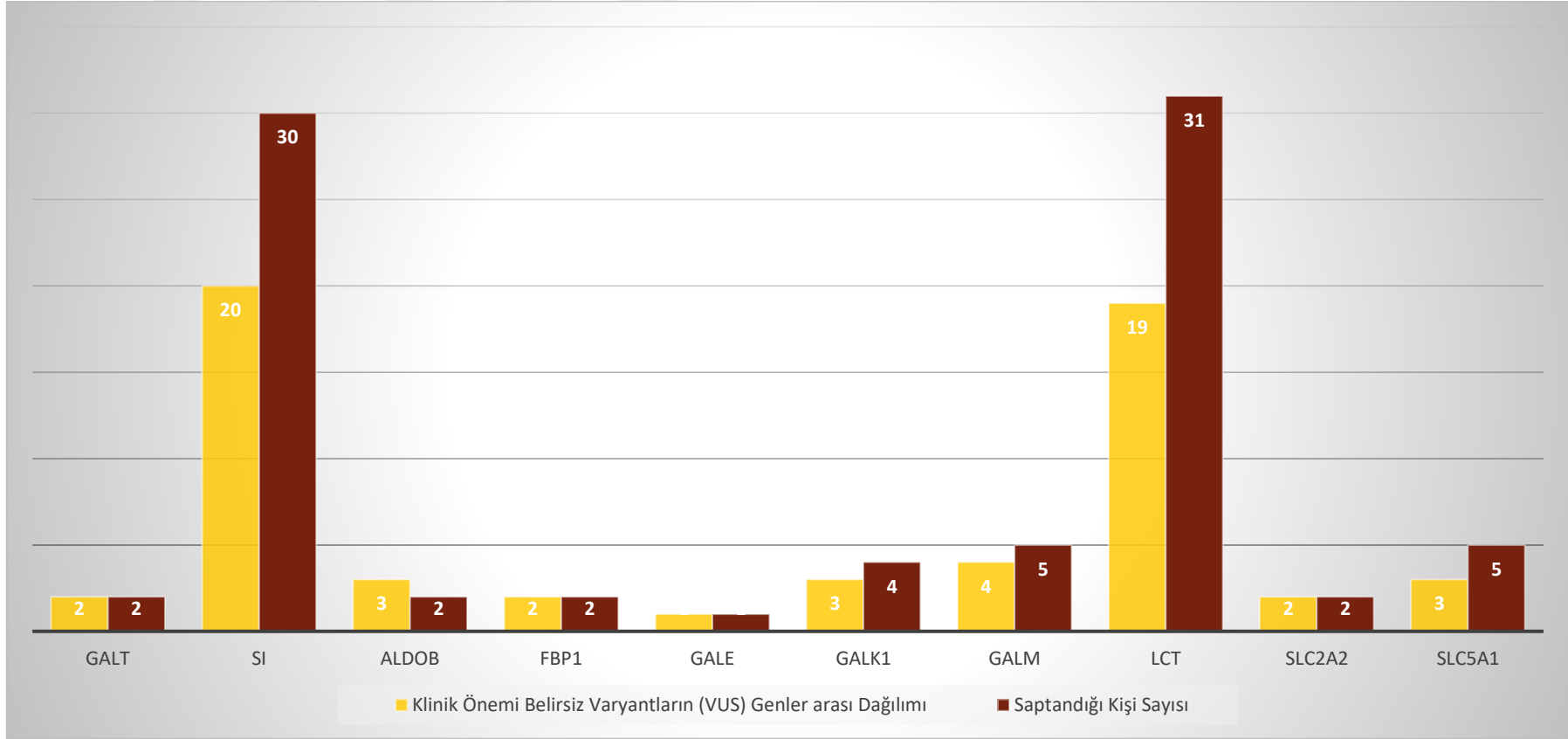
**Tablo 4.2 Analizimizde saptanan patojenik/muhtemel patojenik varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru nedeni  | Gen                 | Varyant     | Protein Değişimi | Varyant Tipi        | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekansı |                 |                  | Varyant Patojenitesi |   |      |
|----------|-----------------|---|---------------------|-------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|---|------|
|          |                 |   |                     |             |                  |                     |                    | GnomAD           | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar   | HGMD |
| H-275    | 13, Erkek       | Epilepsi, Nöromotor Gerilik                           | GALT (NM_000155.4)  | c.529A>G    | p.M177V          | MISSENSE            | GAIN               | -                | -               | 0.003            | MUHTEMEL PATOJENİK   | -   | -    |
| H-275-1  | 51, Erkek       | Segregasyon   |                     |             |                  |                     |                    |                  |                 |                  |                      |   |      |
| H-92     | 30, Kadın       | Myopati   |                     |             |                  |                     |                    |                  |                 |                  |                      |   |      |
| H-55     | 0, Kadın        | Anal Atrezi, Renal Agenezi, Sol Pulmoner Agenezi      | SI (NM_001041.4)    | c.1730T>G   | p.V577G          | MISSENSE            | LOSS               | 0.0016           | 0.0009          | 0.002            | PATOJENİK            | Patojenik(2)<br>Muhtemel Patojenik (5)<br>VUS (1) | DM?  |
| H-55-2   | 22, Kadın       | Segregasyon   |                     |             |                  |                     |                    |                  |                 |                  |                      |   |      |
| H-142-1  | 26, Erkek       | Segregasyon   | SI (NM_001041.4)    | c.4575+2T>C | -                | NON-CODING SPLICING | LOSS               | 0.00005          | -               | 0.00103          | PATOJENİK            | Muhtemel Patojenik                                | -    |
| H-373    | 63, Kadın       | Oromandibuler Distoni, Tremor, Hipoestezi             | SI (NM_001041.4)    | c.3218G>A   | p.G1073D         | MISSENSE            | LOSS               | 0.00124          | 0.000532        | 0.00103          | MUHTEMEL PATOJENİK   | Patojenik(3),<br>Muhtemel patojenik(7),<br>VUS(2) | DM?  |
| H-275    | 13, Erkek       | Epilepsi, Nöromotor Gerilik                           | SI (NM_001041.4)    | c.1861G>T   | p.E621*          | NONSENSE            | LOSS               | 0.00000798       | -               | 0.002            | MUHTEMEL PATOJENİK   | -   | -    |
| H-275-1  | 51, Erkek       | Segregasyon   |                     |             |                  |                     |                    |                  |                 |                  |                      |   |      |
| H-212    | 43, Kadın       | Karın Ağrısı, Artralji, Fibromyalji, Tremor, Diare    | SI (NM_001041.4)    | c.1544G>T   | p.G515V          | MISSENSE            | LOSS               | 0.000188         | 0.0003          | 0.00103          | MUHTEMEL PATOJENİK   | VUS   | DM   |
| H-168    | 25, Kadın       | El deformitesi, ailede orofaciodigital sendrom öyküsü | ALDOB (NM_000035.4) | c.448G>C    | p.A150P          | MISSENSE            | GAIN               | 0.00295          | 0.00238         | 0.002            | PATOJENİK            | PATOJENİK   | DM   |
| H-52     | 3, Erkek        | Koanal Atrezi, Supravalvuler Aort Darlığı             |                     |             |                  |                     |                    |                  |                 |                  |                      |   |      |
| H-418    | 52, Kadın       | Ptozis, Yutma Güçlüğü                                 | ALDOB (NM_000035.4) | c.1013C>G   | p.A338G          | MISSENSE            | NORMAL             | 0.000032         | -               | 0.00103          | MUHTEMEL PATOJENİK   | -   | DM   |

Çalışmamızda ayrıca; 2 kişide *GALT* geninde 2 tane, 26 farklı aileden 30 kişide, *SI* geninde 20 tane (H-455 no'lu hasta 2 farklı varyant taşımak üzere), 2 farklı aileden 2 kişide *ALDOB* geninde 3 tane (H-131 no'lu hasta 2 farklı varyant taşımak üzere), 2 kişide *FBP1* geninde 2 tane, 1 kişide *GALE* geninde 1 tane, 3 farklı aileden 4 kişide *GALK1* geninde 3 tane, 4 farklı aileden 5 kişide *GALM* geninde 4 tane, 25 farklı aileden 31 kişide *LCT* geninde 19 tane, 2 kişide *SLC2A2* geninde 2 tane, 5 farklı aileden 5 kişide *SLC5A1* geninde 3 tane olmak üzere toplamda 59 tane VUS varyant saptanmıştır (Tablo 4.3), (Şekil 4.4). Analizimizde saptanan VUS varyantların patojenite, sıklık, fonksiyon gibi özellikleri, tespit edildiği hastalar ve hastaların primer başvuru nedenleri tablo 4.4'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.3 Çalışmamızdaki gen grubunda saptanan klinik önemi belirsiz varyant sayıları ve kohortumuzdaki allel frekansları**

| Gen Adı       | Gende Saptanan Farklı VUS Varyantların Sayısı | Saptanan Kişi Sayısı | Gendeki Toplam VUS Varyant Sayısı | Vus Varyant Allel Frekansı |
|---------------|---|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| <b>GALT</b>   | 2   | 2                    | 2                                 | 0.002                      |
| <b>SI</b>     | 20  | 30                   | 31                                | 0.032                      |
| <b>ALDOB</b>  | 3   | 2                    | 3                                 | 0.0031                     |
| <b>FBP1</b>   | 2   | 2                    | 2                                 | 0.002                      |
| <b>GALE</b>   | 1   | 1                    | 1                                 | 0.001                      |
| <b>GALK1</b>  | 3   | 4                    | 4                                 | 0.00413                    |
| <b>GALM</b>   | 4   | 5                    | 5                                 | 0,00516                    |
| <b>LCT</b>    | 19  | 31                   | 31                                | 0.032                      |
| <b>SLC2A2</b> | 2   | 2                    | 2                                 | 0.002                      |
| <b>SLC5A1</b> | 3   | 5                    | 5                                 | 0.00516                    |



**Şekil 4. 4 Klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların genler arası dağılımı**

**Tablo 4.4 Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni                        | Gen                   | Varyant     | Protein Değişimi | Varyant Tipi      | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekansı |                 |                  | Varyant Patojenitesi |                            |      |
|----------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|----------------------------|------|
|          |                 |                                       |                       |             |                  |                   |                    | GnomAD           | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar                    | HGMD |
| H-131    | 43, Kadın       | Vitiligo, Karın Ağrısı                | ALDOB (NM_000035.4)   | c.250C>T    | p.L84F           | MİSSENSE          | Normal             | 0.0000199        | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-131    |                 |                                       | ALDOB (NM_000035.4)   | c.324+10T>A | -                | SPLICING INTRONİK | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-51     | 44, Kadın       | Tiroid Hormon Rezistansı              | ALDOB (NM_000035.4)   | c.264C>A    | p.D88E           | MİSSENSE          | Normal             | 0.000422         | -               | 0.001            | VUS                  | VUS(3), Muhtemel Benign(1) | DM   |
| H-48     | 46, Kadın       | Retinitis Pigmentosa                  | FBP1 (NM_001127628.2) | c.567G>A    | p.P189P          | SPLICING SINONİM  | Normal             | 0.00000401       | -               | 0.001            | VUS                  | VUS                        | -    |
| H-258-2  | 22, Kadın       | Segregasyon                           | FBP1 (NM_001127628.2) | c.170+9G>A  | -                | NON-CODING        | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-393    | 6, Erkek        | Spontan eklem çıkığı, Eklem laksitesi | GALE (NM_001127621.2) | c.755T>C    | p.I252T          | MİSSENSE          | Normal             | 0.0000764        | 0.000298        | 0.001            | VUS                  | VUS                        | -    |
| H-19     | 6, Kadın        | DM, MODY?                             | GALK1 (NM_000154.2)   | c.552C>G    | p.I184M          | MİSSENSE          | Normal             | 0.0000399        | 0.000178        | 0.002            | VUS                  | VUS                        | -    |
| H-19-2   | 26, Kadın       | Segregasyon                           |                       |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |                            |      |
| H-109    | 39, Erkek       | Obezite, Hiperkolestrolemi            | GALK1 (NM_000154.2)   | c.1029G>C   | p.M343I          | MİSSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-274    | 64, Kadın       | Tremor                                | GALK1 (NM_000154.2)   | c.1117G>A   | p.G373S          | MİSSENSE          | Normal             | 0.0000284        | -               | 0.001            | VUS                  | VUS                        | -    |
| H-124    | 30, Erkek       | MODY                                  | GALM (NM_138801.3)    | c.646C>G    | p.P216A          | MİSSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-329    | 38, Erkek       | Multipl Schwannomatozis               | GALM (NM_138801.3)    | c.634+5G>A  | -                | MİSSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-336    | 7, Erkek        | Retinitis Pigmentosa                  | GALM (NM_138801.3)    | c.780G>A    | p.V260=          | SPLICING SINONİM  | Normal             | 0.0000799        | 0.000647        | 0.001            | VUS                  | -                          | -    |
| H-356    | 1, Kadın        | Epilepsi                              | GALM (NM_138801.3)    | c.128T>C    | p.L43P           | MİSSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.002            | VUS                  | -                          | -    |
| H-356-1  | 40, Erkek       | Segregasyon                           |                       |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |                            |      |

**Tablo 4.4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni  | Gen                | Varyant   | Protein Değişimi | Varyant Tipi | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekansı |                 |                  | Varyant Patojenitesi |         |      |
|----------|-----------------|---|--------------------|-----------|------------------|--------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|---------|------|
|          |                 |   |                    |           |                  |              |                    | GnomAD           | Türkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar | HGMD |
| H-153    | 18, Erkek       | Hipertrofik Kardiyomyopati                            | GALT (NM_000155.4) | c.1089G>C | p.E363D          | MISSENSE     | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-367    | 18, Kadın       | Retinitis Pigmentosa, Erken Yaş Başlangıçlı Katarakt  | GALT (NM_000155.4) | c.611G>A  | p.R204Q          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000676        | 0.000647        | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-273    | 5, Erkek        | Otizm   | LCT (NM_002299.4)  | c.2310A>C | p.L770F          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000875        | -               | 0.0061           | VUS                  | -       | -    |
| H-309    | 3, Kadın        | Nöromotor Gelişim Geriliği, Dismorfik Yüz, Yarı Damak |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-309-1  | 26, Erkek       | Segregasyon   |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-274    | 64, Kadın       | Tremor  |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-386    | 70, Erkek       | Tremor  |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-149-1  | 36, Kadın       | Segregasyon   |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-157    | 9, Erkek        | Otizm, Konuşma Geriliği                               | LCT (NM_002299.4)  | c.3584G>A | p.R1195K         | MISSENSE     | Normal             | 0.00000796       | 0.000447        | 0.002            | VUS                  | -       | -    |
| H-157-1  | 39, Erkek       | Segregasyon   |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-15     | 25, Kadın       | Primer Hipotiroidi                                    | LCT (NM_002299.4)  | c.4540C>T | p.R1514W         | MISSENSE     | Normal             | -                | 0.000596        | 0.002            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-139    | 45, Erkek       | Dilate Kardiyomyopati, Favizm                         |                    |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |

**Tablo 4.4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni  | Gen               | Varyant     | Protein Değişimi | Varyant Tipi      | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekansı |                 |                  | Varyant Patojenitesi |         |      |
|----------|-----------------|---|-------------------|-------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|---------|------|
|          |                 |   |                   |             |                  |                   |                    | GnomAD           | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar | HGMD |
| H-277    | 7 ay, Erkek     | Hipotoni, Polidaktili, Hipospadias, Laringomalazi, Ailede Ani Bebek Ölüm Öyküsü | LCT (NM_002299.4) | c.880G>T    | p.A294S          | MISSENSE          | Normal             | -                | 0.000596        | 0.002            | VUS                  | -       | -    |
| H-277-1  | 28, Erkek       | Segregasyon   |                   |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-361    | 10, Erkek       | Otizm, İşitme Problemi  | LCT (NM_002299.4) | c.5722C>T   | p.R1908C         | MISSENSE          | Normal             | 0.000223         | 0.000744        | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-117    | 6, Kadın        | İmmün Yetmezlik?  | LCT (NM_002299.4) | c.5112-5T>C | -                | SPLICING INTRONİK | Normal             | 0.00000399       | 0.000647        | 0.002            | VUS                  | -       | -    |
| H-117-1  | 39, Erkek       | Segregasyon   |                   |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-239    | 39, Kadın       | MODY  | LCT (NM_002299.4) | c.4083C>A   | p.N1361K         | MISSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-243    | 28, Kadın       | MODY  | LCT (NM_002299.4) | c.4028A>G   | p.N1343S         | MISSENSE          | Normal             | 0.00000795       | 0.000177        | 0.002            | VUS                  | -       | -    |
| H-243-2  | 55, Kadın       | Segregasyon   |                   |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-70     | 6, Erkek        | Hipertrofik Kardiyomyopati  | LCT (NM_002299.4) | c.3890A>G   | p.N1297S         | MISSENSE          | Normal             | -                | 0.000298        | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-318    | 41, Kadın       | AV Tam Blok, Hipertrofik Kardiyomyopati   | LCT (NM_002299.4) | c.3334T>C   | p.Y1112H         | MISSENSE          | Normal             | 0.00000399       | -               | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-287    | 4, Kadın        | Myopati?  | LCT (NM_002299.4) | c.2705C>T   | p.T902M          | MISSENSE          | Normal             | -                | -               | 0.002            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-287-2  | 33, Kadın       | Segregasyon   |                   |             |                  |                   |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |



**Tablo 4.4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni   | Gen                  | Varyant   | Protein Değişimi | Varyant Tipi | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekansı |                 |                  | Varyant Patojenitesi |         |      |
|----------|-----------------|--|----------------------|-----------|------------------|--------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|---------|------|
|          |                 |  |                      |           |                  |              |                    | GnomAD           | Türkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar | HGMD |
| H-92     | 30, Kadın       | Myopati  | LCT (NM_002299.4)    | c.2293C>A | p.L765I          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000596        | -               | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-414    | 5, Erkek        | Distal Tübüler Asidoz, Nefrolitiazis, Medullar Nefrokalsinozis, Nöromotor gelişim geriliği | LCT (NM_002299.4)    | c.1675G>A | p.G559S          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000279        | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-412    | 36, Kadın       | Ailede Tremor, Diabet, Kronik Böbrek Yetmezliği Öyküsü                                     | LCT (NM_002299.4)    | c.1543G>A | p.V515M          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000119        | 0.000647        | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-350    | 15, Kadın       | Tremor   | LCT (NM_002299.4)    | c.725C>T  | p.T242M          | MISSENSE     | Normal             | 0.000115         | -               | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-64     | 4, Kadın        | Konuşma geriliği   | LCT (NM_002299.4)    | c.621C>A  | p.H207Q          | MISSENSE     | Normal             | 0.00000796       | 0.00647         | 0.002            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-64-1   | 36, Erkek       | Segregasyon  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |         |      |
| H-82     | 12, Erkek       | Ataksi   | LCT (NM_002299.4)    | c.433G>A  | p.E145K          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000358        | 0.000177        | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-14     | 61, Kadın       | Beyinde Multipl Hemanjiomlar, Dural Arteriovenöz Fistüller                                 | LCT (NM_002299.4)    | c.382A>G  | p.M128V          | MISSENSE     | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-142-1  | 26, Erkek       | Segregasyon  | LCT (NM_002299.4)    | c.2813C>T | p.T938I          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000597        | 0.000354        | 0.001            | VUS                  | VUS     | -    |
| H-423    | 11, Kadın       | Epilepsi, Mental Retardasyon   | SLC2A2 (NM_000340.2) | c.208A>G  | p.I70V           | MISSENSE     | Normal             | 0.00000795       | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-385    | 21, Kadın       | İşitme Kaybı   | SLC2A2 (NM_000340.2) | c.1415T>C | p.V472A          | MISSENSE     | Normal             | -                | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |

**Tablo 4.4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni   | Gen                  | Varyant   | Protein Değişimi | Varyant Tipi | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekans  |                 |                  | Varyant Patojenitesi |                              |      |  |
|----------|-----------------|--|----------------------|-----------|------------------|--------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------------------|------|--|
|          |                 |  |                      |           |                  |              |                    | GnomAD           | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar                      | HGMD |  |
| H-479    | 12, Erkek       | Yürüme Bozukluğu, Optik Atrofi                             | SLC5A1 (NM_000343.4) | c.14C>T   | p.T5I            | MISSENSE     | Normal             | 0.00000798       | -               | 0.001            | VUS                  | -                            | -    |  |
| H-115-2  | 39, Kadın       | Segregasyon  | SLC5A1 (NM_000343.4) | c.1241G>A | p.R414H          | MISSENSE     | Normal             | <b>0.0000597</b> | 0.000648        | 0.001            | VUS                  | VUS                          | -    |  |
| H-368    | 52, Kadın       | Intrakranial Anevrizma                                     | SLC5A1 (NM_000343.4) | c.862T>G  | p.L288V          | MISSENSE     | Normal             | <b>0.000382</b>  | 0.000647        | 0.0031           | VUS                  | VUS                          |      |  |
| H-213-1  | 44, Erkek       | Segregasyon  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-87     | 20 gün, Kadın   | Mikrotia, Fasiyel Paralizi                                 |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-14     | 61, Kadın       | Beyinde Multipl Hemanjiomlar, Dural Arteriovenöz Fistüller | SI (NM_001041.4)     | c.2320A>G | p.R774G          | MISSENSE     | Normal             | 0.00095          | 0.000447        | 0.0031           | VUS                  | VUS(2)<br>Muhtemel Benign(1) | DM   |  |
| H-350    | 15, Kadın       | Tremor   |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-184    | 2, Kadın        | Absans epilepsi  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-59     | 12, Kadın       | Lökopeni, Proteinüri, Kilo Alamama                         | SI (NM_001041.4)     | c.3989G>T | p.C1330F         | MISSENSE     | Normal             | 0.0000159        | -               | 0.002            | VUS                  | -                            | -    |  |
| H-59-2   | 54, Kadın       | Segregasyon  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-64     | 4, Kadın        | Konuşma Geriliği   | SI (NM_001041.4)     | c.952G>A  | p.G318S          | MISSENSE     | Loss               | 0.0000119        | -               | 0.0031           | VUS                  | VUS                          | -    |  |
| H-64-1   | 36, Erkek       | Segregasyon  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |
| H-233    | 20, Erkek       | Paraganglioma  |                      |           |                  |              |                    |                  |                 |                  |                      |                              |      |  |

**Tablo 4.4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni           | Gen              | Varyant           | Protein Değişimi | Varyant Tipi | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekans |                |                  | Varyant Patojenitesi |                 |      |
|----------|-----------------|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------|----------------------|-----------------|------|
|          |                 |                          |                  |                   |                  |              |                    | GnomAD          | Türkçe Varyome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar         | HGMD |
| H-67-2   | 35, Kadın       | Segregasyon              | SI (NM_001041.4) | c.449C>T          | p.T150I          | MISSENSE     | Normal             | -               | -              | 0.001            | VUS                  | -               | -    |
| H-51     | 44, Kadın       | Tiroid Hormon Rezistansı | SI (NM_001041.4) | c.3562G>A         | p.V1188I         | MISSENSE     | Gain               | 0.0000399       | 0.000595       | 0.0062           | VUS                  | VUS             | -    |
| H-91     | 38, Erkek       | Ailede Albinizm Öyküsü   |                  |                   |                  |              |                    |                 |                |                  |                      |                 |      |
| H-152    | 24, Kadın       | İşitme Kaybı             |                  |                   |                  |              |                    |                 |                |                  |                      |                 |      |
| H-31     | 6, Erkek        | Epilepsi                 |                  |                   |                  |              |                    |                 |                |                  |                      |                 |      |
| H-31-1   | 56, Erkek       | Segregasyon              |                  |                   |                  |              |                    |                 |                |                  |                      |                 |      |
| H-455    | 39, Erkek       | Hidradenitis Süpürativa  |                  |                   |                  |              |                    |                 |                |                  |                      |                 |      |
| H-455    | Erkek           |                          | SI (NM_001041.4) | c.808-8C>A        | -                | NON-CODING   | Normal             | 0.000251        | -              | 0.001            | VUS                  | Muhtemel Benign | -    |
| H-33     | 33, Kadın       | Retinitis Pigmentosa     | SI (NM_001041.4) | c.4318G>A         | p.A1440T         | MISSENSE     | Normal             | 0.0000119       | 0.000647       | 0.001            | VUS                  | -               | -    |
| H-50-1   | 27, Erkek       | Segregasyon              | SI (NM_001041.4) | c.1622C>T         | p.S541F          | MISSENSE     | Normal             | 0.00000399      | -              | 0.001            | VUS                  | -               | -    |
| H-56     | 10, Erkek       | Optik Atrofi             | SI (NM_001041.4) | c.2714T>G         | p.F905C          | MISSENSE     | Normal             | 0.000108        | -              | 0.001            | VUS                  | Muhtemel Benign | -    |
| H-92     | 30, Kadın       | Myopati                  | SI (NM_001041.4) | c.1350_1352delACA | p.Q450del        | INFRAME      | Loss               | -               | -              | 0.001            | VUS                  | VUS             | -    |
| H-94     | 47, Kadın       | Segregasyon              | SI (NM_001041.4) | c.2965C>T         | p.R989C          | MISSENSE     | Normal             | 0.000008        | 0.000647       | 0.001            | VUS                  | VUS             | -    |
| H-133    | 1, Erkek        | Epilepsi                 | SI (NM_001041.4) | c.5279G>T         | p.G1760V         | MISSENSE     | Normal             | 0.000295        | 0.000647       | 0.001            | VUS                  | VUS             | DM   |
| H-154    | 18, Erkek       | Dilate Kardiyomyopati    | SI (NM_001041.4) | c.3149T>A         | p.I1050N         | MISSENSE     | Normal             | 0.0000159       | 0.0028         | 0.001            | VUS                  | -               | -    |

**Tablo 4. 4 (devamı) Analizimizde saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) varyantların özellikleri ve saptandığı hastalar**

| Hasta No | Yaş ve Cinsiyet | Başvuru Nedeni                          | Gen              | Varyant   | Protein Değişimi | Varyant Tipi | Varyant Fonksiyonu | Varyant Frekans |                 |                  | Varyant Patojenitesi |         |      |
|----------|-----------------|---|------------------|-----------|------------------|--------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|---------|------|
|          |                 |   |                  |           |                  |              |                    | GnomAD          | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız | ACMG                 | Clinvar | HGMD |
| H-174    | 2, Erkek        | Unilateral alt ekstremitte hipertrofisi | SI (NM_001041.4) | c.326T>C  | p.V109A          | MISSENSE     | Normal             | -               | -               | 0.002            | VUS                  | -       | -    |
| H-174-1  | 32, Erkek       | Segregasyon                             |                  |           |                  |              |                    |                 |                 |                  |                      |         |      |
| H-42     | 4, Erkek        | Adrenal Yetmezlik                       | SI (NM_001041.4) | c.1450G>C | p.D484H          | MISSENSE     | Normal             | -               | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-351    | 15, Erkek       | Konnektif Doku Hastalığı                | SI (NM_001041.4) | c.2570C>T | p.T857I          | MISSENSE     | Normal             | 0.0000121       | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-475    | 16, Erkek       | Lizozomal Depo Hastalığı?               | SI (NM_001041.4) | c.3331A>G | p.I1111V         | MISSENSE     | Normal             | 0.0000558       | 0.0013          | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-311    | 23, Erkek       | Epilepsi, İntrakranial kalsifikasyonlar | SI (NM_001041.4) | c.3571A>C | p.I1191L         | MISSENSE     | Loss               | -               | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-261    | 12, Erkek       | MODY                                    | SI (NM_001041.4) | c.5320G>A | p.V1774I         | MISSENSE     | Normal             | 0.0000359       | 0.000177        | 0.001            | VUS                  | -       | -    |
| H-469    | 31, Erkek       | Yürüme Bozukluğu                        | SI (NM_001041.4) | c.2870A>G | p.Q957R          | MISSENSE     | Normal             | -               | -               | 0.001            | VUS                  | -       | -    |

**ALDOB** geninde saptanan c.324+10T>A; **FBP1** geninde saptanan c.170+9G>A; **GALK1** geninde saptanan c.1029G>C (p.Met343Ile); **GALM** geninde saptanan c.646C>G (p.Pro216Ala), c.634+5G>A; **GALT** geninde saptanan c.1089G>C (p.Glu363Asp); **LCT** geninde saptanan, c.4083C>A (p.Asn1361Lys), c.2705C>T (p.Thr902Met), c.382A>G (p.Met128Val); **SLC2A2** geninde saptanan c.1415T>C (p.Val472Ala) ; **SI** geninde saptanan c.449C>T (p.Thr150Ile), c.326T>C (p.Val109Ala), c.1450G>C (p.Asp484His), c.3571A>C (p.Ile1191Leu), c.2870A>G (p.Gln957Arg) varyantlarına ait literatürde bildiri bulunmaması ve bu varyantların GnomAD ve dbSNP veritabanlarında yer almaması nedeniyle bu varyantlar yeni varyant (novel) olarak değerlendirilmiştir. Bunun dışında çalışmamızda saptanan 4 patojenik/muhtemel patojenik varyant ve 34 VUS varyant Turkish Variome çalışmasında tespit edilmemiştir. Çalışmamız kapsamındaki genlerde saptanan patojenik/muhtemel patojenik/vus varyantların toplam sayısı, kohortumuzdaki frekansı, ve teorik olarak homozigotluk riskinin literatürde bildirilen taşıyıcılık ve hastalık frekansı ile karşılaştırıldığı hali tablo 4.5’de sunulmuştur.

**Tablo 4. 5 Çalışmamıza dahil edilen gen grubunda saptanan patojenik/muhtemel patojenik/ VUS varyantların sayısı, frekansı ve teorik olarak homozigotluk riski ve taşıyıcılık oranlarının literatür verileri ile kıyaslanması**

| Gen Adı | Saptanan Farklı Varyant Sayısı | Varyant Saptanan Kişi Sayısı | Kohortta İlgili Gende Saptanan Toplam Varyant Sayısı | Kohorttaki Varyant Frekansı | Gende saptanan toplam patojenik/muhtemel patojenik varyant sayısı ve frekansları | Literatürde Bildirilen Taşıyıcılık Frekansı (Kaynak) | Teorik Olarak Homozigotluk Riski | Hastalığın Prevalansı                                 |
|---------|--------------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|--|----------------------------------|---|
| GALT    | 3                              | 5                            | 5  | 0.00516 (~1:196)            | 3 (0.003/1:323)  | 1:112 (89)   | 1:153664 (milyonda 6.6)          | 1:16.500 (İrlanda), 1:40.000-1:60.000 (Batı ülkeleri) |
| SI      | 25                             | 37                           | 38   | 0.039 (~1:25)               | 7 (0.0072/ 1:138)  | 2-9:100 (181)  | 1:2500                           | 3-7:100 (Kanada) 1:500-1:2.000 (Avrupa)               |
| ALDOB   | 5                              | 5                            | 6  | 0.00619 (~1:166)            | 3 (0.003/1:323)  | 1:55-1:120 (65)                                      | 1:110.224 (milyonda 9.5)         | 1:20.000 (genel popülasyon)                           |
| FBP1    | 2                              | 2                            | 2  | 0.002066 (1:484)            | -  | -  | 1:937.000 (milyonda 1)           | 1:350.000 (Hollanda), <1:900.000 (Fransa)             |
| GALE    | 1                              | 1                            | 1  | 0.00103 (1:968)             | -  | -  | 1:3.748.000 (on milyonda 2.6)    | -   |
| GALK1   | 3                              | 4                            | 4  | 0.00413 (~1:250)            | -  | 1:47 (104)   | 1:250.000 (milyonda 4.2)         | 1:40.000 (Almanya), 1:100.000 (ABD)                   |
| GALM    | 4                              | 5                            | 5  | 0.00516 (~1:196)            | -  | 1:239 (117)  | 1:153664 (milyonda 6.6)          | 1:228.000   |
| LCT     | 19                             | 31                           | 31   | 0.032 (~1:31)               | -  | 1:35-1:133 (143)                                     | 1:3844 (on binde 2.5)            | 1:60.000 (Finlandiya)                                 |
| SLC2A2  | 2                              | 2                            | 2  | 0.002066 (1:484)            | -  | -  | 1:937.000 (milyonda 1)           | -   |
| SLC5A1  | 3                              | 5                            | 5  | 0.00516 (~1:196)            | -  | 1:20 (Amiştir popülasyonu) (164)                     | 1:153664 (milyonda 6.6)          | -   |

Ayrıca, biyokimyasal varyant galaktozemiye oluşturan ve polimorfizm olarak belirlenen D1 (Duarte-1, Los Angeles) ve D2 (Duarte-2) allellere ait varyantların çalışmamızda saptanmış olduğu sıklıklar Tablo 4.6'da sunulmuştur. Hastalardan 6'sı hem D1 alleleine ait hem de D2 alleleine ait spesifik varyantları barındırmaktadır. 3 hasta D1 alleleine ait spesifik varyantların tamamını homozigot, 5 hasta D2 alleleine ait spesifik varyantların tamamını homozigot olarak içermektedir (Tablo 4.7).

**Tablo 4. 6 Biyokimyasal varyant galaktozemiye oluşturan varyantların çalışmamızda ve popülasyon veritabanlarında belirlenen sıklıkları**

| Varyant                 | Saptanan Hasta Sayısı |           |        | Allel Frekansları   |                 |                  |
|-------------------------|-----------------------|-----------|--------|---------------------|-----------------|------------------|
|                         | Heterozigot           | Homozigot | Toplam | GnomAD              | Turkish Variome | Bizim Çalışmamız |
| c.940A>G<br>p.Asn314Asp | 94                    | 12        | =106   | 0.0917 <sup>1</sup> | 0.136           | 0.121            |
| c.652C>T<br>p.Leu218=   | 46                    | 3         | =49    | 0.0373 <sup>1</sup> | 0.074           | 0.053            |
| c.-119_-<br>116delGTCA  | 58                    | 5         | =63    | 0.0489 <sup>2</sup> | 0.061           | 0.07             |
| c.378-27G>C             | 58                    | 5         | =63    | 0.0489 <sup>2</sup> | 0.061           | 0.07             |
| c.508-24G>A             | 58                    | 5         | =63    | 0.0489 <sup>2</sup> | 0.061           | 0.07             |
| c.507+62G>A             | 58                    | 5         | =63    | 0.0489 <sup>2</sup> | -               | 0.07             |

<sup>1</sup>GnomAD exome frekansı

<sup>2</sup>GnomAD genome frekansı

**Yeşil renk:** D1 allelini oluşturan varyant. **Turkuvaz renk:** D2 allelini oluşturan varyantlar. **Sarı renk:** Hem D1, hem D2 allelini oluşturan, aynı zamanda tek başına da bulunabilen varyant

**Tablo 4. 7 Biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan allellerin saptandığı hastaların genotipleri**

| Genotip | Hasta sayısı |
|---------|--------------|
| D1/D1   | 3            |
| D1/D2   | 6            |
| N/D1    | 40           |
| D2/D2   | 5            |
| D1/D2   | 6            |
| N/D2    | 52           |

#### **4.2. Varyant saptanan hastalarda genotip-fenotip korelasyonu değerlendirilmesi**

Varyant saptanan hastaların %44'ü (37/84), araştırmamıza konu olan hastalık grubuna ait semptomlardan en az bir tanesini göstermiştir.

Çalışmamız kapsamında bulunan genlerde varyant saptanan hastaların, bu genlerin ilişkili olduğu klinik özellikleri sergileyip sergilemedikleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.



Tablo 4. 8 ALDOB geninde saptanan varyantlar ve genotip fenotip korelasyonu

| Hasta no | Varyant              | Patojenite         | Zigosite    | Karın Ağrısı | Bulantı/ Kusma | Büyüme Geriliği | Tekrarlayan Hipoglisemi | Kronik Karaciğer Hastalığı | Kronik Böbrek Hastalığı | Gut/ Hiperürisemi | Meyveden Tikslenme |
|----------|----------------------|--------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| H-168    | c.448G>C<br>p.A150P  | Patojenik          | Heterozigot | -            | -              | -               | -                       | -                          | -                       | -                 | +                  |
| H-52     |                      |                    | Heterozigot | -            | -              | -               | -                       | -                          | -                       | -                 | -                  |
| H-418    | c.1013C>G<br>p.A338G | Muhtemel Patojenik | Heterozigot | -            | +              | +               | +                       | -                          | -                       | -                 | -                  |
| H-131    | c.250C>T<br>p.L84F   | VUS                | Heterozigot | +            | +              | -               | -                       | -                          | -                       | -                 | -                  |
|          | c.324+10T>A          | VUS                | Heterozigot |              |                |                 |                         |                            |                         |                   |                    |
| H-51     | c.264C>A<br>p.D88E   | VUS                | Heterozigot | +            | -              | -               | -                       | -                          | -                       | -                 | -                  |

Çalışmamızda 31 farklı aileden, 38 hastada SI geninde 25'i farklı olmak üzere toplamda 39 varyant saptanmıştır. Bu 25 farklı varyantın 23'ü protein kodlar nitelikte olup, oluşan proteinlerin 9'u sükröz domaininde, 13'ü izomaltaz domaininde ve 1'i sap kısmında yerleşimlidir (Şekil 4.5).

**Tablo 4. 9 SI geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant               | Patojenite         | Zigosite    | Diare | Karın Ağrısı | Şişkinlik | Dispepsi | Bulantı/ Kusma | Renal kalkuli |
|----------|-----------------------|--------------------|-------------|-------|--------------|-----------|----------|----------------|---------------|
| H-55     | c.1730T>G             | Patojenik          | Heterozigot | D.D   | D.D          | D.D       | D.D      | D.D            | D.D           |
| H-55-2   | p.V577G               |                    | Heterozigot | -     | -            | -         | +        | +              | -             |
| H-142-1  | c.4575+2T>C           | Patojenik          | Heterozigot | +     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-373    | c.3218G>A<br>p.G1073D | Muhtemel Patojenik | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-275    | c.1861G>T             | Muhtemel Patojenik | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-275-1  | p.E621*               |                    | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-212    | c.1544G>T<br>p.G515V  | Muhtemel Patojenik | Heterozigot | +     | +            | +         | +        | -              | -             |
| H-14     | c.2320A>G<br>p.R774G  | VUS                | Heterozigot | -     | +            | +         | +        | +              | -             |
| H-350    |                       |                    | Heterozigot | -     | -            | +         | -        | -              | -             |
| H-184    |                       |                    | Heterozigot | -     | +            | -         | -        | +              | -             |
| H-59     | c.3989G>T<br>p.C1330F | VUS                | Heterozigot | -     | +            | -         | -        | -              | -             |
| H-59-2   |                       |                    | Heterozigot | -     | +            | -         | +        | -              | -             |
| H-64     | c.952G>A<br>p.G318S   | VUS                | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-64-1   |                       |                    | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-233    |                       |                    | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |

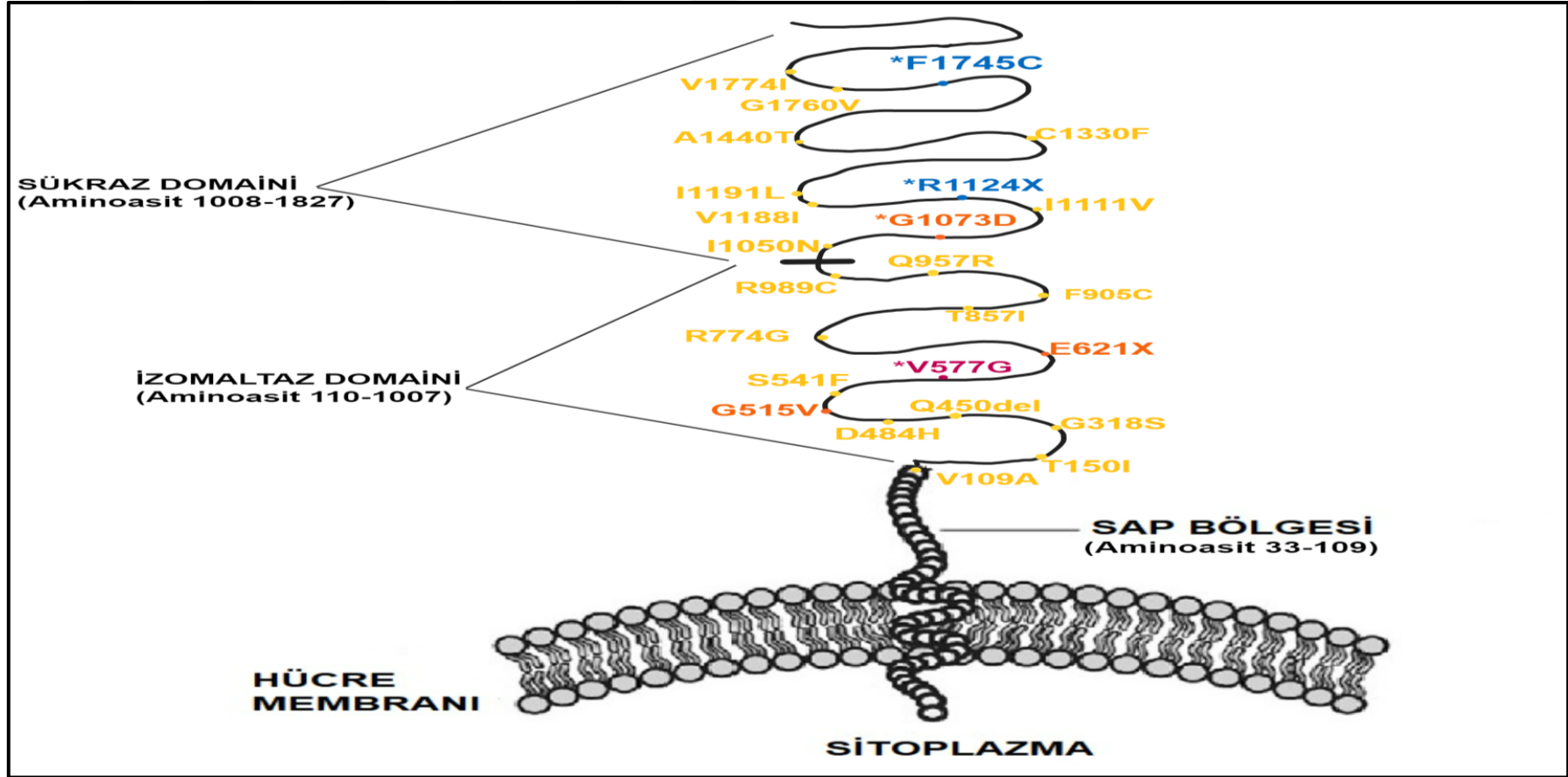
*D.D: Değerlendirme dışı. Hastanın yenidoğan döneminde ex olması sebebiyle hastanın bulgularına yönelik yorum yapılamamaktadır.*

**Tablo 4.9 (devamı) S/ geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant                        | Patojenite | Zigosite    | Diare | Karın Ağrısı | Şişkinlik | Dispepsi | Bulantı/ Kusma | Renal kalkuli |
|----------|--------------------------------|------------|-------------|-------|--------------|-----------|----------|----------------|---------------|
| H-67-2   | c.449C>T<br>p.T150I            | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-51     | c.3562G>A<br>p.V1188I          | VUS        | Heterozigot | -     | +            | +         | +        | -              | -             |
| H-91     |                                |            | Heterozigot | -     | +            | -         | -        | -              | -             |
| H-152    |                                |            | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-31     |                                |            | Heterozigot | +     | -            | -         | -        | +              | -             |
| H-31-1   |                                |            | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-455    |                                |            | Heterozigot | -     | +            | -         | -        | -              | -             |
|          | c.808-8C>A                     | VUS        | Heterozigot |       |              |           |          |                |               |
| H-33     | c.4318G>A<br>p.A1440T          | VUS        | Heterozigot | -     | +            | -         | -        | -              | -             |
| H-50-1   | c.1622C>T<br>p.S541F           | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-56     | c.2714T>G<br>p.F905C           | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-92     | c.1350_1352delACA<br>p.Q450del | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-94     | c.2965C>T<br>p.R989C           | VUS        | Heterozigot | +     | +            | +         | +        | -              | +             |
| H-133    | c.5279G>T<br>p.G1760V          | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-154    | c.3149T>A<br>p.I1050N          | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -              | -             |
| H-174    | c.326T>C<br>p.V109A            | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | +        | +              | -             |
| H-174-1  |                                |            | Heterozigot | -     | -            | -         | +        | +              | -             |
| H-42     | c.1450G>C<br>p.D484H           | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | +              | -             |

**Tablo 4.9 (devamı) *SI* geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant               | Patojenite | Zigosite    | Diare | Karın Ağrısı | Şişkinlik | Dispepsi | Bulantı/<br>Kusma | Renal kalkuli |
|----------|-----------------------|------------|-------------|-------|--------------|-----------|----------|-------------------|---------------|
| H-351    | c.2570C>T<br>p.T857I  | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -                 | -             |
| H-475    | c.3331A>G<br>p.I1111V | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -                 | -             |
| H-311    | c.3571A>C<br>p.I1191L | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | +                 | -             |
| H-261    | c.5320G>A<br>p.V1774I | VUS        | Heterozigot | -     | +            | +         | +        | -                 | -             |
| H-469    | c.2870A>G<br>p.Q957R  | VUS        | Heterozigot | -     | -            | -         | -        | -                 | -             |



**Şekil 4. 5 Villöz fırçamsı kenarın apikal zarında bulunduğu şekliyle SI kodlanmış protein varyantlarının konumları için topografik figür (165).** Kohortumuzda saptanan ve/veya en yaygın olarak bildirilen SI geni varyantları. \*: En yaygın bildirilen 4 SI varyantları. *Bordo renk:* kohortumuzdaki patojenik varyant, *Turuncu renk:* kohortumuzdaki muhtemel patojenik varyantlar, *Sarı renk:* kohortumuzdaki VUS varyantlar, *Mavi renk:* kohortumuzda saptanmamış olan yaygın varyantlar.

**Tablo 4. 10 GALT geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant              | Patojenite         | Zigosite    | Sarılık | Kusma | Diare | Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu | Katarakt | Primer Ovaryen Yetmezlik | Sepsis Öyküsü | Büyüme Geriliği |
|----------|----------------------|--------------------|-------------|---------|-------|-------|-------------------------------|----------|--------------------------|---------------|-----------------|
| H-275    | c.529A>G<br>p.M177V  | Muhtemel Patojenik | Heterozigot | +       | -     | -     | -                             | -        | Ailede (-)               | -             | -               |
| H-275-1  |                      |                    | Heterozigot | -       | -     | -     | -                             | -        | Ailede (-)               | -             | -               |
| H-92     |                      |                    | Heterozigot | -       | -     | -     | -                             | -        | -                        | -             | -               |
| H-153    | c.1089G>C<br>p.E363D | VUS                | Heterozigot | -       | -     | -     | -                             | -        | Ailede (-)               | -             | -               |
| H-367    | c.611G>A<br>p.R204Q  | VUS                | Heterozigot | -       | +     | -     | -                             | +        | -                        | -             | -               |

**Tablo 4. 11 GALE geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant             | Patojenite | Zigosite    | Sarılık | Kusma | Katarakt | Sağırılık | Hipotoni | Büyüme Geriliği |
|----------|---------------------|------------|-------------|---------|-------|----------|-----------|----------|-----------------|
| H-393    | c.755T>C<br>p.I252T | VUS        | Heterozigot | -       | -     | -        | -         | -        | -               |

**Tablo 4. 12 GALK1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| <b>Hasta no</b> | <b>Varyant</b>       | <b>Patojenite</b> | <b>Zigosite</b> | <b>Katarakt</b> | <b>Psödötümör Serebri Bulguları</b> | <b>Mental/Motor Retardasyon</b> |
|-----------------|----------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| <b>H-19</b>     | c.552C>G<br>p.I184M  | VUS               | Heterozigot     | -               | -                                   | -                               |
| <b>H-19-2</b>   |                      |                   | Heterozigot     | -               | -                                   | -                               |
| <b>H-109</b>    | c.1029G>C<br>p.M343I | VUS               | Heterozigot     | -               | -                                   | -                               |
| <b>H-274</b>    | c.1117G>A<br>p.G373S | VUS               | Heterozigot     | +               | -                                   | -                               |

**Tablo 4. 13 GALM geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant             | Patojenite | Zigosite    | Katarakt | Geçici kolestaz | Sarılık |
|----------|---------------------|------------|-------------|----------|-----------------|---------|
| H-124    | c.646C>G<br>p.P216A | VUS        | Heterozigot | -        | -               | -       |
| H-329    | c.634+5G>A          | VUS        | Heterozigot | -        | -               | +       |
| H-336    | c.780G>A<br>p.V260= | VUS        | Heterozigot | -        | -               | -       |
| H-356    | c.128T>C            | VUS        | Heterozigot | -        | +               | +       |
| H-356-1  | p.L43P              |            | Heterozigot | -        | -               | -       |

**Tablo 4. 14 FBP1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant             | Patojenite | Zigosite    | Hepatomegali | Hipoglisemi atakları | Taşikardi atakları | Nefes Darlığı atakları | Hipotoni |
|----------|---------------------|------------|-------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------|----------|
| H-48     | c.567G>A<br>p.P189P | VUS        | Heterozigot | -            | -                    | -                  | -                      | -        |
| H-258-2  | c.170+9G>A          | VUS        | Heterozigot | -            | -                    | -                  | -                      | -        |



**Tablo 4. 15 SLC2A2 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant              | Patojenite | Zigosite    | Nefropati | Hepatomegali | Katarakt | Hipotoni | Nefromegali | Büyüme/Gelişme geriliği | Laboratuvar anormalliği    |
|----------|----------------------|------------|-------------|-----------|--------------|----------|----------|-------------|-------------------------|----------------------------|
| H-423    | c.208A>G<br>p.I70V   | VUS        | Heterozigot | -         | -            | -        | -        | -           | +                       | -                          |
| H-385    | c.1415T>C<br>p.V472A | VUS        | Heterozigot | -         | -            | -        | -        | -           | -                       | Hipoürisemi,<br>Proteinüri |

**Tablo 4. 16 SLC5A1 geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant              | Patojenite | Zigosite    | Şişkinlik | Diare | Glukozüri | Büyüme/Gelişme geriliği | Nefrolitiazis | Laboratuvar anormalliği                             |
|----------|----------------------|------------|-------------|-----------|-------|-----------|-------------------------|---------------|---|
| H-479    | c.14C>T<br>p.T5I     | VUS        | Heterozigot | -         | -     | -         | -                       | -             | Metabolik Asidoz<br>(Asetozolamid kullanımı mevcut) |
| H-115-2  | c.1241G>A<br>p.R414H | VUS        | Heterozigot | -         | -     | -         | -                       | -             | -   |
| H-368    | c.862T>G<br>p.L288V  | VUS        | Heterozigot | -         | -     | -         | -                       | -             | -   |
| H-213-1  |                      |            | Heterozigot | -         | -     | -         | -                       | -             | -   |
| H-87     |                      |            | Heterozigot | -         | -     | -         | -                       | -             | -   |

**Tablo 4. 17 LCT geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant               | Patojenite            | Zigosite    | Sulu Diare  | Zayıf Kilo Alımı | Hiperkalsemi/Nefrolitiazis    |
|----------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| H-273    | c.2310A>C<br>p.L770F  | VUS                   | Heterozigot | -           | +                | -                             |
| H-309    |                       | VUS                   | Heterozigot | +           | -                | -                             |
| H-309-1  |                       | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-274    |                       | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | Dalgalı hafif hiperkalsemi    |
| H-386    |                       | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | +                             |
| H-149-1  |                       | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-157    |                       | c.3584G>A<br>p.R1195K | VUS         | Heterozigot | -                | -                             |
| H-157-1  |                       |                       | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-15     | c.4540C>T             | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | + (Hiperparatiroidisi mevcut) |
| H-139    | p.R1514W              | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-277    | c.880G>T              | VUS                   | Heterozigot | +           | +                | -                             |
| H-277-1  | p.A294S               | VUS                   | Heterozigot | -           | +                | +                             |
| H-361    | c.5722C>T<br>p.R1908C | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-115    | c.5112-<br>5T>C       | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-115-1  |                       |                       | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-239    | c.4083C>A<br>p.N1361K | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-243    | c.4028A>G<br>p.N1343S | VUS                   | Heterozigot | +           | -                | -                             |
| H-243-2  |                       |                       | Heterozigot | -           | -                | -                             |
| H-70     | c.3890A>G<br>p.N1297S | VUS                   | Heterozigot | -           | -                | -                             |

**Tablo 4.17 (devamı) LCT geninde saptanan varyantlar ve genotip-fenotip korelasyonu**

| Hasta no | Varyant               | Patojenite | Zigosite    | Sulu Diare | Zayıf Kilo Alımı | Hiperkalsemi/Nefrolitiazis |
|----------|-----------------------|------------|-------------|------------|------------------|----------------------------|
| H-318    | c.3334T>C<br>p.Y1112H | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-287    | c.2705C>T             | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-287-2  | p.T902M               |            | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-92     | c.2293C>A<br>p.L765I  | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-414    | c.1675G>A<br>p.G559S  | VUS        | Heterozigot | -          | -                | +                          |
| H-412    | c.1543G>A<br>p.V515M  | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-350    | c.725C>T<br>p.T242M   | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-64     | c.621C>A              | VUS        | Heterozigot | -          | +                | -                          |
| H-64-1   | p.H207Q               |            | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-82     | c.433G>A<br>p.E145K   | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-14     | c.382A>G<br>p.E145K   | VUS        | Heterozigot | -          | -                | -                          |
| H-142-1  | c.2813C>T<br>p.T938I  | VUS        | Heterozigot | +          | -                | -                          |

## 5. TARTIŞMA

Karbonhidratlar, diyetle monosakkarit, disakkarit, oligosakkarit, polisakkarit olarak alınabilen insanlardaki majör kalori kaynağıdır. Ağızdan ince bağırsağa geçişleri sürecinde, ince bağırsak fırçamsı kenarındaki enzimler karbonhidratları çeşitli taşıyıcı sistemleri tarafından emilebilen monosakkaritlere hidrolize olana kadar enzimatik olarak parçalarlar (202).

Karbonhidratların malabsorbsiyonları karın ağrısı, diare, konstipasyon, şişkinlik gibi gastrointestinal sistem bulgularından kanama bozuklukları, kilo kaybı, anemi, nöbetler, ölüm gibi çok ciddi durumlara da sebebiyet verebilir. Malabsorpsiyon, tek taşıma sistemlerinin konjenital veya sonradan edinilmiş kusurlarından (primer malabsorbsiyon) veya tüm karbonhidratların emilimini engelleyen çölyak hastalığı veya Crohn hastalığı gibi genel bağırsak hastalıklarına bağlı olarak ince bağırsağın epitel yüzeyinin bozulmasından kaynaklanabilir (sekonder malabsorbsiyon) (203).

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma hastalıkları, vücudun belirli şeker türlerini sindirme ve kullanma yeteneğini etkileyen nadir genetik hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar, birçok gıdada bulunan basit şekerler olan monosakkaritler ve disakkaritlerin metabolizmasında yer alan enzimleri veya taşıma proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle oluşan, otozomal resesif olarak kalıtıldığı bilinen hastalıklardır. Bu hastalık grubunun hiçbir üyesi ülkemizde yenidoğan tarama programında bulunmaz iken birçok ülkede galaktozemi hastalığı yenidoğan tarama programı ile tespit edilebilmektedir (204).

Bu çalışmada konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları ile ilişkili *ALDOB*, *FBP1*, *GALM*, *GALE*, *GALT*, *GALK1*, *LCT*,

*SLC2A2*, *SLC5A1*, *SI* genlerindeki varyantlar retrospektif olarak analiz edilmiş olup bu genlerde saptanan patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar belirlenmiştir. Genlerde saptanan varyantlar için genotip-fenotip korelasyonu kurmayı ve Çanakkale popülasyonundaki taşıyıcılık frekanslarının saptanması amaçlanmıştır. Şüphesiz ki, tedavide sadece ilgili besinin diyetten çıkarılması gibi önlemler ile tedavi edilebilecek hastalıkların sıklığını ve taşıyıcılık oranlarını belirlemek, bu hastalıkların tanı koyma ve hastaların takip edilme sürecinde farkındalık ve büyük kolaylık sağlayacaktır.

Çalışmamızda retrospektif olarak genetik analizi yapılan 484 hastadan, 41'i kadın, 43'ü erkek olmak üzere 84 farklı hastada, 67'si farklı varyant olmak üzere toplamda 99 tane varyant saptanmıştır (Allel frekansı 0.10). Saptanan varyantların 3'ü patojenik, 5'i muhtemel patojenik, 59'u klinik önemi belirsiz (VUS) niteliğindedir ve hepsi heterozigot durumundadır. Kohortumuzda varyant saptanan hastaların hiçbirisinin homozigot durumunda olmaması hastaların kliniğimize primer başvuru sebeplerinin çalışmamızın konusundan farklı olması ve Çanakkale'de akraba evliliklerinin oranının Türkiye ortalamasına göre oldukça düşük olması ile açıklanabilir. (Akraba evliliği yapmış bireylerin sayısı ve toplam evli bireyler içindeki oranı-Çanakkale için %2, Türkiye ortalaması %8.3. TÜİK, 2021)

Primer başvuru sebepleri olmamasına rağmen, çalışmamız kapsamındaki genlerde hastaların %17.35'inde (84/484) en az bir varyant saptanmıştır. Kohorttaki toplam patojenik/muhtemel patojenik varyantların %53'ünü *SI* genindeki varyantlar (7/13), VUS varyantların ise %72'sini (62/86) *SI* genindeki ve *LCT* genindeki varyantların toplamının oluşturduğu gözlenmektedir. Bu sonuçlar, toplumdaki bireylerde oldukça sık gözlenen gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının etyolojisinde çalışmamız kapsamındaki genlerdeki varyantların yer alabileceğini düşündürmüştür.

*S/* geni için heterozigot taşıyıcıların gastrointestinal sistem şikayetleri geliştirebilecekleri zaten tanımlanmış olup çalışmalar devam etmektedir (176). Bu noktada, mutant allelin niteliği ve wild tip allel üzerindeki potansiyel düzenleyici etkisinin araştırılmasına olanak sağlayan fonksiyonel çalışmaların gerekliliği önem taşımaktadır. Ayrıca diğer genler için de daha fazla klinik ve preklinik araştırma yapılması gereklidir. Kohortumuzda bu genlerde saptanan varyantlar ve hastaların klinik bulguları tartışma bölümünün devamında alt başlıklar altında incelenmiştir.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar söz konusudur. Yöntem olarak kullandığımız dizi analizi temelli WES analizi tek nükleotid değişimi ve çok küçük (<50 baz çifti) insersiyon/delesyonları tespit etmede oldukça başarılı bir yöntem olup ayrıca son yıllarda daha büyük kopya sayısı varyantlarını (copy number variation-CNV) saptamada da kullanılmaya başlanmıştır (205). Çalışmamız kapsamında yalnızca tek nükleotid değişimi ve küçük insersiyon/delesyonlar analiz edilebilmiştir. Büyük kopya sayısı değişiklikleri (CNV) tarafımızca tespit edilememiş olduğundan saptamış olduğumuz sıklıklar gerçek durumdan daha düşük değerleri yansıtır olabilir. Yine de çalışmamıza konu olan hastalıkların etyolojisinde çoğunlukla tek nükleotid değişimi tipinde varyantlar yer aldığından, çalışmamızın gerçeğe oldukça yakın değerleri yansıttığını düşünüyoruz.

Çalışmamıza dair en önemli kısıtlılardan birisi de saptanan 67 farklı varyantın, 59'unun VUS sınıfında olmasıdır. Bu durum hastalara dair genotip-fenotip korelasyonu kurmamız noktasında yorum yapmamızı güçleştirme olup bu varyantlar için ekspresyon çalışmaları fonksiyonel çalışmalar ve popülasyon çalışmaları yapılması gerekmektedir. Saptadığımız varyantlardan özellikle GnomAD ve TurkishVariome çalışmalarında saptanmayan ve diğer serilere göre bizim serimizde yüksek sıklıkta saptanan varyantlar için kurucu etkisi söz konusu olabilir, 6'şar hastada saptanan *S/* V1188I ve *LCT* L770F varyantları için yeni projeler planlanmaktadır.

Bir diğerk önemli husus ise çalışmamızın hastaneye başvuran ve klinik bulguları wes analizi yapılmasını gerektirecek kadar ciddi olan hastalardan oluşturulması olup, sadece gastrointestinal Şikayetler gibi klinik bulguları sergileyen hastaların wes analizine alınmamış olmasıdır. Ayrıca hastaların tamamen rastgele bir örneklem üzerinden oluşturulmaması ve ayrıca segregasyon amaçlı aynı aileden analizi yapılan bireyleri de içermesi sebebiyle taşıyıcılık sıklığı konusunda toplumu tam olarak yansıtamayabileceğidir. Bu noktada, toplumu daha doğru bir Şekilde yansıtan veriler için, hasta-sağlıklı ayrımı yapılmaksızın tamamen rastgele örneklerle yürütülecek popülasyon çalışmalarına da ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak, çalışmamızda konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları ile ilişkili oldukça geniş bir gen paneli incelenmiş olmakla birlikte, panel olarak çalışılmanın doğası gereği hastalarda benzer klinik bulgulara sebep verebilecek farklı genlerdeki varyantlar ve MGAM eksikliği, konjenital trehalaz eksikliği gibi disakkaridaz eksikleri, bazı glukoneogenez, glikoliz enzim eksikleri gibi hastalıklar çalışmamız kapsamı dışında kalmıştır. Bu hastalıkları da kapsayan ileri araştırmalar, konjenital karbonhidrat metabolizma kusurlarına dair genetik bilgi yelpazemizi genişletmek ve gelecekteki ulusal sağlık politikalarımızı Őekillendirmek için faydalı olacaktır.

### **5.1 ALDOB geni varyantları**

Çalışmamızda *ALDOB* geninde 5 hastada 5'i farklı olmak üzere toplamda 6 adet varyant saptanmıştır. Hastaların 4'ü heterozigot statüsünde iken H-131 no'lu hasta 2 varyantı birleşik heterozigot olarak taşımaktadır (Tablo 4.8).

Çalışmamızda ALDOB geninde saptanan varyantlara dayalı hesaplamalar, hem sadece patojenik/muhtemel patojenik varyantlar hem de vus+patojenik+muhtemel patojenik varyantların toplamı dahil edilerek yapıldığında, Çanakkale popülasyonundaki taşıyıcılık oranının dünya ortalamasının görece altında olduğunu göstermektedir. Bu farklılığın nedeni kohortumuzun az sayıda hasta içeriyor olması olabilir. Küçük bir popülasyon olan Çanakkale popülasyonu, genetik çeşitliliğin kaybolmasına yol açan genetik sürüklenme (drift) yaşamış olabilir.

HFI'lı hastalarda, Türkiye de dahil olmak üzere yapılan tüm çalışmalarda ALDOB geninde en sık saptanan patojenik varyant c.448G>C (p.Ala150Pro) (eski referans ile Ala149Pro) olarak belirlenmiştir (45). Çalışmamızda bu varyant 2 hastamızda saptanmış olup bu durum GnomAD ve Turkish Variome verilerinden daha nadir ancak nispeten yakın izlenmiştir (Tablo 4.2). Saptanan varyantlardan c.324+10T>A varyantı novel varyant olarak değerlendirilmiş, diğer 3 varyant ise gnomAD verilerinden daha sık gözlenmiş olup, Turkish Variome veritabanında bulunmaması nedeniyle çalışmamızın popülasyon veritabanlarına katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

ALDOB taşıyıcılarının resesif kalıtım paterni nedeniyle hastalığın semptomlarını göstermesi klasik olarak beklenmez iken literatürde bazı taşıyıcıların fruktozdan zengin diyet sonrası hiperürisemi, gut geliştirebileceği belirtilmiştir (68), (69). Çalışmamızda ALDOB geninde varyantı olan beş hastadan dördünün (4/5) en az bir HFI semptomu gösterdiği dikkat çekici olmakla birlikte hastalardan hiç birisinde hiperürisemi ve gut gibi kristal artropatisine rastlanılmamıştır (Tablo 4.3). Bu bulguların eksikliği, hastaların beslenme alışkanlıklarındaki potansiyel farklılık ile açıklanabilir ancak hastaların diyetleri konusunda bilgi sahibi olmamız yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızdaki ALDOB heterozigot taşıyıcılarının çoğunun HFI ilişkili semptomları göstermesi bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.



## 5.2 *SI* geni varyantları

Çalışmamızda 31 farklı aileden, 37 hastada *SI* geninde 25'i farklı olmak üzere toplamda 38 varyant saptanmıştır. Hastaların 36'sı heterozigot durumda iken H-455 no'lu hasta 2 varyantı birleşik heterozigot olarak taşımaktadır (Tablo 4.9). *SI* geni çalışmamızda en çok varyant saptanan gen olmuştur. Bu nedenle *SI* geninin karbonhidrat malabsorpsiyonu düşündürülen müphem klinik bulgulara sahip hastalarda ilk olarak analiz edilmesi gereken gen olduğunu düşünmekteyiz.

*SI* geninde saptanan protein kodlayan mutasyonlar incelendiğinde mutasyonlar çoğunluk izomaltaz subunitinde saptanmıştır (13/23, Şekil 4.5). Bu durum Diab M. Husein (14/24) ve ark.larının bildirisi ile Gericke ve ark.larının (8/13) çalışması ile uyumlu izlenmiştir (176), (191). Bu sonuçlar ile proteinin izomaltaz subunitinin mutasyon geliştirmeye daha açık bir bölge olduğu öne sürülebilir.

Kohortumuzda VUS varyantlar dahil edildiğinde saptamış olduğumuz 1:25'lik taşıyıcılık oranı ve 1:2500 homozigotluk riski Avrupa kökenli Amerikalılarda bildirilen arası taşıyıcılık oranına ve Avrupada bildirilen hastalık prevalanslarına yakın gözükmetedir (Tablo 4.9). Literatürde de Leusse C. ve arkadaşlarının, disakkaridaz eksikliği fenotipi ile ilişkili genlerde zarar verici (deleterious) varyantlar için taşıyıcılıkları incelendiği kapsamlı bir çalışmada CSID için dünyada global taşıyıcı prevalansı 1:132 olarak bildirilmiştir (206). Bizim çalışmamızda ise 7 hastada saptanan patojenik/muhtemel patojenik 5 varyantın frekansı kohortumuzda yaklaşık olarak 0.0072 (1:138) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda saptamış olduğumuz bu oranlar CSID için toplumumuzdaki sıklığın dünya genelindeki taşıyıcılık sıklığına yakın olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda segregasyon amaçlı WES analizi yapılan bireyler de olduğu ve bunlardan ikisinde ve çocuklarında da *SI* geninde patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanması da taşıyıcılığı olduğundan sık göstererek yanıltıcı olabilir. Ayrıca vus varyantların zaman içerisinde patojenik

olarak tanımlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ki bu durum da taşıyıcılık oranını biraz daha yukarı çıkaracaktır.

SI geni, bu çalışmada yer alan genler arasında taşıyıcıların durumu üzerinde en çok çalışma yürütülen genlerden birisidir. Heterozigot taşıyıcıların da kronik ishal, karın ağrısı, CSID gibi semptomları yaşadığına dair güçlü kanıtlar vardır ve çeşitli varyantlar tanımlanmıştır. Bu bulgular mutant allelin biyosentetik ve fonksiyonel özelliklerine ve wild tip allel üzerindeki potansiyel düzenleyici etkisinin derecesine bağlı ortaya çıkıyor gibi gözükmektedir(184), (176). Taskin, D.G ve ark.larının Türkiyeden bildirdikleri kronik diareli 94 hastalık bir seride 11 hastada SI geninde varyant saptamıştır. Bu hastaların 1'i homozigot 2'si birleşik heterozigot geri kalanı heterozigot bir şekilde varyant taşımaktadır. Heterozigot ve VUS varyanta sahip hastalar sakrosidaz tedavisinden fayda görmüşlerdir (207). Kohortumuzda SI geninde mutasyon saptanan 37 hastanın 19'unda CSID ilişkili bulgulardan en az bir tanesi mevcuttur (Tablo 4.9). Bu durum literatür verileri ile uyum göstermekte olup, aynı varyantı taşıyan farklı hastalarda presente edilen klinik bulguların çeşidinin ya da varlığının değişkenlik göstermesi diğer katkıda bulunabilecek faktörlerin ya da genetik düzenleyicilerin olasılığını düşündürmektedir. Ayrıca semptom gösteren hastalarda diğer allelde bir delesyon olma olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

V577G, G1073D, F1745C, R1124X varyantları Avrupa kökenli CSID hastalarındaki varyantların %83'ünü oluşturmaktadır. Bu varyantlardan V577G varyantı hastalarımız arasından H-55, H-55-2(anne) no'lu 2 hastada, G1073D varyantı H-373 no'lu 1 hastada saptanmış olup kohortumuzdaki frekansları gnomAD frekanslarına yakın, Turkish Variome frekanslarından fazla olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Mutant SI-V577G yanlış katlanmış bir protein yapısında olup ER'den dışarı çıkamamaktadır (190). Varyantın iyi bilinmesine rağmen taşıyıcıların fenotipi ile

alakalı yeterli veri bulunmamaktadır. Hastalarımızdan H-55'in yenidoğan döneminde exitus olmasından dolayı, varyantın fenotipik etkisi bu hastada değerlendirilememiştir. H-55-2 (anne) no'lu hastamız ise CSID fenotipi ile ilişkili olarak dispepsi ve bulantı/kusma şikayetleri mevcuttur. Bu semptomlara toplumumuzda yaygın bir şekilde rastlanılmasından dolayı kesin olarak bir ilişki kurmak mümkün olmasa da varyantın patojenitesi ve CSID taşıyıcılığının oldukça yüksek olduğu da göz önünde bulundurulduğunda hastanın klinik bulgularına bu varyantın katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Literatürde oldukça iyi tanımlanan bir diğer varyant olan G1073D varyantı proteinin sükröz (SUC) alt biriminde bulunmakla birlikte tıpkı SI-V577G gibi hatalı katlanmış bir SI protein yapısında olup ER'den dışarı çıkamamaktadır (190). Literatürde bu varyanta heterozigot olarak sahip, CSID tanısı almış hasta bildirisi bulunmaktadır (189). H-373 no'lu hastamızda ise CSID kliniği ile ilişkili herhangi bir fenotipik bulgu saptanmamıştır. Bu durumun altında yatan neden hastaların diyet çeşitliliği olabilecek olmakla beraber literatürdeki vakada muhtemel sekonder eksiklik dışlanmamıştır. Ayrıca bu genin düzenleyicisi genler de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SI c.2320A>G (p.R774G) varyantı H-14, H-350 ve H-184 no'lu hastalarımızda saptanmış olup varyantın kohortumuzdaki frekansı gnomAD ve Turkish Variome frekanslarından daha sık olarak izlenmiştir. Bu varyant HGMD veritabanında irritabl bağırsak sendromuna (IBS) yatkınlık için "hastalık yapıcı mutasyon" olarak bildirilmiştir (Erişim no: CM1823952). IBS'nin erişkinlerin yaklaşık %10-13'ünü etkilediği kabul edilmiştir. Bu hastaların büyük bir kısmının semptomlarının glütensiz bir diyetin yanısıra düşük bir FODMAP (fermente olabilen oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polioller) diyeti (sükroz içerir) ile düzeldiğine dair kanıtlar vardır. SI-R774G mutant proteinin hücre yüzeyine taşınmasının %50-60 oranında azalmış olduğu ve bu varyantı taşıyan IBS hastalarının düşük FODMAP diyetine azalmış yanıt verdiği bildirilmiştir (208), (209).

Bu varyantı taşıyan H-14 no'lu hastamız CSID ve IBS ilişkili semptomlarından karın ağrısı, şişkinlik, dispepsi ve bulantı/kusma semptomlarını, H-350 no'lu hastamız sadece şişkinlik semptomunu ve H-184 no'lu hastamız karın ağrısı ve bulantı/kusma semptomlarını bildirmektedir. Mevcut veriler doğrultusunda bu varyantın hastaların klinik bulgularında payı olduğu düşünülmüştür.

### 5.3 GALT geni varyantları

Çalışmamızda GALT geninde 4 farklı aileden toplam 5 kişide 3 farklı varyant saptanmıştır (Tablo 4.10).

Çalışmamızda GALT geninde saptanan varyantlara dayalı hesaplamalar, hem sadece patojenik/muhtemel patojenik varyantlar hem de vus+patojenik+muhtemel patojenik varyantların toplamı dahil edilerek yapıldığında, Çanakkale popülasyonundaki taşıyıcılık oranının dünya ortalamasının görece altında olduğunu göstermektedir (Tablo 4.5). Bu farklılığın nedeni kohortumuzun az sayıda hasta içeriyor olması olabilir; heterozigotluğun azalması popülasyonda akraba evliği nedeniyle homozigotluğun artmasına bağlı olabilir ancak Çanakkale popülasyonu ülkemizde akraba evliliğinin en az olduğu illerden olmakla birlikte yine de küçük köyler içinden evlilik yaygındır ve bu da homozigotluğun artmasına ve heterozigotluğun azalmasına sebep olmuş olabilir. Ayrıca; küçük bir popülasyon olan Çanakkale popülasyonu, genetik çeşitliliğin kaybolmasına yol açan genetik sürüklenme (drift) yaşamış olabilir. Klasik Galaktozemide yenidoğanların sepsis nedeni ile tanı konmadan kaybedilmesi olasılığı da homozigot mutant allellerin gen havuzundan eliminasyonuna ve allel frekansının düşüklüğüne sebep olabilir. Ayrıca GALT eksikliğine bağlı galaktozeminin birçok ülkede yenidoğan programında olması ve hastalığın özellikle Büyük Britanya ve İrlanda gibi gelişmiş batı ülkelerinde sık gözlenmesi

nedeniyle GALT varyantlarının dünyada yeteri kadar tanınıp, bildirilmesi de aradaki büyük farkı açıklayabilir.

GALT enzim eksikliği için c.563A>G (Q188R) varyantı, kuzey Avrupa ülkeleri ve mutant allellerin %70'ini oluşturan İrlanda ve Büyük Britanya'da özellikle yaygındır. Aynı varyant Türkiyedeki galaktozemi serilerinde de en sık saptanan varyant olarak dikkat çekmektedir (210). Kohortumuzdaki hastaların hiçbirisinde bu varyant saptanmamıştır. Bu durumun altında yatan neden olarak hastalarımızın hiç birisinin galaktozemi ön tanısı nedeniyle tetkik edilmemiş olması olduğu düşünülmüştür. Varyantın Turkish Variome sıklığı ise yaklaşık 0.0019 (1:526) olarak bildirilmiştir. Kohortumuzda 484 hastada bu varyantın saptanamamış olması Turkish Variome dataları ile uyumlu gözükmekte ancak kesin bir yorum yapılamamaktadır.

GALT geni taşıyıcılarında klinik bulguların ortaya çıkması beklenmemektedir (89). Varyant saptanan 5 hastanın 2'si GALT eksikliği ile ilişkili klinik bulgulardan en az 1'ini sergilemektedir (Tablo 4.10). Bunlarda H-275 no'lu hastada yenidoğan döneminde sarılık öyküsü olup novel olarak değerlendirilen M177V muhtemel patojenik varyantını taşımaktadır. Klinik bulgu sergileyen H-367 no'lu hasta kusma ve 18 yaşında olmasına rağmen katarakt bulgularına sahip olmakla birlikte vus sınıfında olan ancak mutasyonel hot-spot bölgede yer alan R204Q varyantını taşımaktadır. Bu varyantların nitelikleri göz önünde bulundurulduğunda hastalarda saptanan klinik bulgulara katkı sağlamış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu noktada GALT heterozigot taşıyıcılarının da hafif klinik bulgular ortaya çıkarabileceği teklif edilebilecekken, diğer allelde delesyon yada inversiyon gibi ikinci bir değişimin de araştırılması gerekliliği ön plana çıkmaktadır.

Klinik varyant galaktozemi formu özellikle Afroamerikanlar ve Güney Afrikalılarda c.404C>T (S135L) varyantına bağlı gelişir (124). Bu varyant

kohortumuzdaki hastaların hiçbirimizde saptanmamış olup Turkish Variome veritabanında da bulunmamaktadır. Literatürde ise Türkiye'den bir vaka bildirilmiş olup olgunun etnik kökeni yayında belirtilmemiştir (211). Varyantın kohortumuzda bulunmaması, Afrika popülasyonuna spesifik bir varyant olduğunu destekler niteliktedir.

Biyokimyasal varyant galaktozemiği oluşturan allele ait veriler tablo 4.6'da gösterilmiştir. Bu allelerden D1 allelini oluşturan N314D ve L218L varyantları kohortumuzda, gnomAD ve Turkish Variome verilerinin ortalamasına yakın bir şekilde, D2 allelini oluşturan varyantlar ise bu iki veritabanından yüksek bir oranda saptanmıştır. Segregasyon amaçlı analizi yapılan hasta sayımızın yüksek olduğu ve verileri yanıltıcı bir şekilde yüksek gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **5.4 GALK1 geni varyantları**

Çalışmamızda GALK1 geninde 3 aileden toplamda 4 hastada, 3 tane farklı VUS varyant saptanmıştır. GALK1 geninde saptanan varyantlara dayalı yapmış olduğumuz hesaplamalar, Çanakkale popülasyonundaki taşıyıcılık oranının Avrupa ve Amerika popülasyonundaki oranlara göre oldukça düşük olduğunu göstermektedir (Tablo 4.5). Ayrıca GALK1 geninde oldukça sık gözlenen kurucu Roman mutasyonu (P28T) ve Japon, Kore popülasyonunda sık gözlenen A198V varyantı hastalarımızın hiç birisinde saptanmamıştır. Bu durumun altında yatan neden tarafımıza başvuran hastaların etnik kökenlerindeki farklılık olarak düşünülmüştür.

Galaktokinaz eksikliğinin heterozigot taşıyıcıları presenil katarakt riski altında olduğu Ramani ve Arya tarafından bildirilmiştir (104). Hastalarımızdan yalnızca H-274 no'lu hasta katarakt kliniği sergilemekte olup, bulgu sergileyen tek hastadır (1/4). Bu hastada saptanan varyant hakkında M. McAuley ve

arkadaşlarının yapmış olduğu fonksiyonel çalışmalarda varyantın enzimin performansını arttırdığı görüşü belirtilmiştir (212). Bu alışmalar doğrultusunda GALK1 enziminin performansının artması ile galaktitol birikiminin azalacağı öngörülebilir. Bu durum hastanın katarakt bulgusu ile elişmekle birlikte altta yatan farklı bir sebep olabileceğini düşündürmektedir.

I184M varyantı saptanan H-19 ve H-19-2 numaralı hastalarımızda galaktokinaz eksikliği ile ilgili klinik bulguların hiçbirisi bulunmamıştır. Bu durum aynı varyanta sahip olan bir hastada katarakt gelişmediğini bildiren Maraini G. ve arkadaşlarının İtalyada yürüttükleri çalışma ile uyumludur (213).

## **5.5 GALM geni varyantları**

Çalışmamızda GALM geninde 4 farklı aileden toplamda 5 hastada 4 farklı VUS varyant saptanmıştır. Çalışmamızdaki GALM genindeki taşıyıcılık frekansı, segregasyon amaçlı analizi yapılan hastamızda ve çocuğunda da varyant saptandığı göz önünde bulundurulduğunda dünyada bildirilen genel frekansla uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.5).

Kohortumuzda sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen 4 farklı varyant saptanmış olması, GALM eksikliğinin sanıldığından daha sık olarak karşımıza çıkabileceğini düşündürmüştür. Yine de saptanan varyantların VUS sınıfında olması, etkilerinin incelenmesi için klinik ve fonksiyonel olarak daha fazla çalışmanın ortaya konmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda saptadığımız iki novel varyantın, bu zamana kadar kısıtlı sayıda varyant bildirilen GALM geninin varyant spektrumunun genişletilmesine katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, klinik etkileri ve patojeniteleri

hakkında değerlendirme yapabilmek amacıyla fonksiyonel çalışmalar ve daha büyük kohortların analizi yapılması gereklidir.

Varyant saptanan 5 hastadan 2'sinde GALM eksikliği ile ilişkili klinik bulgulardan en az birine rastlanılmıştır (Tablo 4.13). Bu sonuçlar, tıpkı galaktokinaz eksikliğinde olduğu gibi taşıyıcıların bazı klinik bulguları sergileyebileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, GALM eksikliği yakın zamanda tanımlanmış bir bozukluktur ve klinik prezentasyonu ve semptom yelpazesini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Nitekim varyant saptanan diğer 3 hastada, klasik otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olarak klinik bulgular gözlenmemiştir.

## **5.6 FBP1 geni varyantları**

Çalışmamızda toplamda 2 hastada 2 farklı varyant saptanmıştır (Tablo 4.14). Bu sonuçlar, FBP1 eksikliğinin toplumda oldukça nadir olduğunu gösteren literatür verileri ile uyumludur. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla FBP1 geni taşıyıcılıkları için bildirilen bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Varyant saptanan hastaların ikisi de FBP1 eksikliği ile ilişkili klinik bulgulardan hiç birisini bildirmemiştir (0/2). Bu durum otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu olarak FBP1 taşıyıcılarının asemptomatik olabileceğini düşündürse de varyantların VUS karakterde olması sebebiyle kesin kanıya varmak şu an için mümkün değildir. Bu varyantların klinik etkisini saptamak ve FBP1 taşıyıcılarının semptom gösterip göstermediğini belirlemek için fonksiyonel çalışmalara ve daha büyük popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.



Santer ve ark. ları tarafından FBP1 eksikliği için hazırlanan bir vaka serisinde saptanan vakaların %20'sinin Türk orijinli olduğunu tanımlamışlardır. Ayrıca ilginç bir şekilde Ekzon-2 deki 5412-bç'lik büyük bir delesyonun (c.-24-26\_170 + 5192del) Türk ve Ermeni toplumunda kurucu mutasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamız >50 bç'den büyük delesyonları kapsamadığı için bu varyantın kohortumuzda varlığı hakkında yorum yapılamamaktadır. Bu durum ayrıca FBP1 taşıyıcılığının kohortumuzda gerçekte olduğundan daha düşük hesaplanmış olabileceğini düşündürmektedir.

### **5.7 SLC2A2 Geni varyantları**

Çalışmamızda SLC2A2 geninde 2 adet VUS varyant 2 farklı hastada heterozigot olarak saptanmıştır (Tablo 4.15). SLC2A2 genindeki patojenik varyantlara bağlı geliştiği bilinen Fanconi-Bickel Sendromu'nun gerçek prevalansı ve taşıyıcılık frekansları henüz belirlenmemiş olmakla birlikte oldukça nadir olduğu bilinmektedir. Kohortumuzda hesaplanan bu değerler, sendromun nadir olma özelliği ile uyuma göstermekle birlikte literatüre katkıda bulunacağı aşikardır.

Otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olması sebebiyle taşıyıcıların FBS semptomları göstermesi beklenmemesine rağmen literatürde bu konuyla ilgili eski tarihli çelişkili yayınlar da mevcuttur. Sakamoto ve ark.ları heterozigot taşıyıcıların da FBS ile ilişkili glisemik şikayetler (örneğin glukozüri, bozulmuş glukoz toleransı) sergileyebildiğini belgelemişlerdir (214). Tanizawa ve ark.ları ise gestasyonel diabeti olan bir hastada V197I varyantını heterozigot olarak saptamışlardır (215). Hastalardaki bulguların ortaya çıkması, FBS hafif klinik tablosuna bağlı glukoz taşınımının bozulması ile açıklanabileceği gibi, daha sonradan SLC2A2 geninin otozomal dominant kalıtmı insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (MIM#125853) ile ilişkisinin kurulmasına bağlı olabilir.

SLC2A2 geninde varyant saptanan hastalarımızın 2'si de FBS ilişkili bulgulardan en az birine sahiptir (Tablo 4.15). Bu bulgular Sakamoto ve ark.ları tarafından yapılan çalışma ile uyumlu olarak, SLC2A2 heterozigot taşıyıcılarının hafif glisemik anormallikler gösterebileceğine dair ek kanıtlar sağlayabilir. Bununla birlikte literatür verileri, FBS'li tüm hastalarda tanı anında glukozüri saptanmış olması sebebiyle glukozürinin olmamasını FBS tanısını dışladığı yönünde bilgi sağlamaktadır (155). Hastalarımızda glukozürinin saptanmamış olması saptanan varyantların klinik tabloda etkisi olmadığına dair yorum getirebilir. Çelişen bu gözlemleri doğrulamak ve daha kesin bir sonuca varabilmek için için iyi karakterize edilmiş kontrol grupları ile daha kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

## **5.8 SLC5A1 geni varyantları**

Çalışmamızda toplamda 5 hastada SLC5A1 geninde 3 adet VUS varyant saptanmıştır (Tablo 4.16). Böylece çalışmamızdaki genler arasında en yüksek 4. taşıyıcılık frekansı sırasını GALT ve GALM genleri ile paylaşmaktadır (Tablo 4.5). Bu durum oldukça nadir gözlenen bu hastalık için şaşırtıcı olmakla birlikte kohortumuzun az sayıda hastadan oluşması buna sebep olmuş olabilir. Bu noktada daha büyük çalışmaların yürütülmesi, popülasyondaki bu varyantların taşıyıcı oranı ve prevalansı hakkında daha doğru bir tahmin sağlayacaktır.

Wang W. ve ark.larının bildirmiş olduğu 18 yıllık vaka serisinde, 107 GGM tanılı hastanın 5'ini Türk kökenli hastaların oluşturduğu gösterilmiştir (163). Aynı çalışmada Türk hastalarda bildirilen varyantlar bizim kohortumuzda saptanmamıştır. Bu bulgu, bu spesifik mutasyonların Türk popülasyonunda yaygın olmayabileceğini veya çok düşük bir sıklıkta bulunabileceğini düşündürmektedir. Yine de kohortumuzun boyutunun nispeten sınırlı olduğu ve GGM hastası kişiler ve ailelerinden oluşmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

*SLC5A1* geninde varyant saptanan hastalardan yalnızca H-479 no'lu hastamızda GGM ilişkili fenotiplerden metabolik asidoz varlığı mevcut olup, bu hasta diğer bulgular açısından ve diğer hastalar da tüm bulgular açısından negatiftir (Tablo 4.16). H-479'un metabolik asidoz kliniği kullanmış olduğu karbonik anhidraz inhibitörü ilaca bağlı olabileceği düşünülmüştür. *SLC5A1* heterozigot taşıyıcılarının klinik üzerine etkisini anlamak amacıyla fonksiyonel çalışmalara ve daha geniş popülasyonda yürütülen klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 5.9 *GALE* geni varyantları

Çalışmamızda *GALE* geninde yalnızca 1 hastada heterozigot varyant saptanmış olup taşıyıcılık frekansı çalışmamızdaki en düşük değerleri temsil etmektedir (Tablo 4.5). *GALE* eksikliği oldukça nadir gözükmemektedir ve bildiğimiz kadarıyla henüz Türkiye'den hasta bildirim olmamıştır. Çalışmamızın sonuçları da bu durumu destekler niteliktedir.

*GALE* c.755T>C (p.I252T) varyantı saptanan H-393 no'lu hastamızda *GALE* eksikliği ile ilişkili klinik bulguların hiç birisine rastlanılmamıştır. Bu durumun hastanın heterozigot statüsünde olması ile açıklanabilecek olmasının yanısıra, varyant yüksek rezidüel *GALE* aktivitesi ile ilişkili varyantlardan birisi olabilir ve hasta asemptomatik seyreden periferik *GALE* eksikliği grubuna dahil olabilir. Nitekim varyantın patojenitesi henüz netleştirilmemiş ve McCorvie ve ark.larının çalışmasında varyantın etkisi çelişkili (conflicting) olarak saptanmıştır (216). Şüphesiz ki, *GALE* genindeki varyantların etkilerini ve hastalığın prevalansını belirlemek için fonksiyonel çalışmalara ve daha geniş kohortlarda yürütülen çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5.10 LCT geni varyantları

Çalışmamızda, 25 farklı aileden 31 hastada LCT geninde 19 farklı VUS varyant saptanmış olup, taşıyıcılık frekansı en yüksek ikinci gen olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5).

CLD'nin en yaygın prevalansı, 1:35-1:133 arasında değişen bir taşıyıcı oranı ile Finlandiya'da bildirilmiştir. Yüksek taşıyıcı oranı, esas olarak Fin popülasyonunda yaygın olan ve Fin-majör varyantı (Y1390X) olarak bilinen spesifik bir varyanta atfedilir (141). Torniainen ve ark.larının Finlandiya dışında yürüttükleri çalışmada, farklı kökene sahip hastaların bu varyantı taşıması nedeniyle bu varyantın Fin popülasyonunda majör mutasyon olduğu doğrulanmıştır (217). Çalışmamızda Fin-majör varyantı hiçbir hastamızda saptanmamış olmakla birlikte bu durum bu varyantın Finlandiyada kurucu mutasyon olduğuna kanıt sağlar niteliktedir. Ayrıca Avrupada ikamet eden Türk hastalarda gözlenen varyantlar da (G1363S, S1150Pfs\*19) bizim kohortumuzda saptanmamıştır. Bu, farklı Türk popülasyonları arasındaki potansiyel genetik heterojenliği ortaya koymakta ve CLD'nin genetik yapısını anlamada popülasyon alt gruplarına özgü çalışmaların gerekliliğini daha da vurgulamaktadır.

Wanes ve ark.ları ilk olarak 2019 yılında LCT geni heterozigotlarının klinik bulgu ortaya çıkarıp çıkaramayacağı sorusunu yönelmiş ve fonksiyonel çalışmaların gerekli olduğunu belirtmişlerdir (143). Çalışmamızda varyant saptanan 31 hastanın 11'inde CLD ilişkili semptomlardan en az bir tanesinin gözlenmiş olması, heterozigotların da klinik bulguları ortaya çıkarabileceğini düşündürmüştür. Ancak, VUS varyantları olan bu heterozigot hastalarda semptomların ortaya çıkmasına sebep olabilecek, varyantın ekspresyonunu veya penetransını değiştirebilen diğer faktörlerin olasılığı dışlanamamıştır. Genetik değiştiriciler (modifiers), çevresel etkiler veya genomun başka yerlerinde ek genetik varyasyonların varlığı dahil olmak üzere, heterozigot bireylerde semptomların ortaya çıkmasında çeşitli faktörler katkıda bulunmuş olabilir. Bu

noktada uygulanan genetik analizlerin laktaz aktivitesini potansiyel olarak değiştirebilecek veya laktaz metabolizmasına dahil olabilecek diğer genleri veya genom b6lgelerini içerecek şekilde genişletilmesi, g6zlemlenen semptomlara katkıda bulunan ek fakt6rleri ortaya çıkarabilir. 6rneğin MCM6 genindeki C/T-13910 ve G/A-22018 gibi iyi tanımlanmış polimorfizmler erişkin tip hipolaktazyaya ile ilişkilidir (218). Erişkin tip hipolaktazyanın T6rkiyedeki yaygınlığının %70 olduğu g6z 6n6nde bulundurulursa (39) hastalarımızın yaşadığı semptomların hipolaktazyaya gibi diğer fakt6rlere bağlı olması da m6mk6nd6r.

Çalışmamızın sonuçlarına g6re, hastalarda saptanan heterozigot VUS varyantların kendi başına veya diğer genetik ve/veya çevresel fakt6rlerle kombinasyon halinde laktaz enzim aktivitesini semptomlara yol açacak kadar bozabilmesi m6mk6n g6z6kmekle birlikte, VUS varyantların hen6z tam olarak karakterize edilemediği ve patojenitelerinin belirsizliğini koruduğunu belirtmekte fayda vardır. Bu nedenle, bu varyantların bu bireylerde g6zlemlenen semptomlara tam katkısını belirlemek zordur. VUS varyantları olan heterozigot bireylerde semptomların ortaya çıkmasının altında yatan potansiyel mekanizmaları anlamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızın k66k bir 6rneklem b6y6kl6ę6nde ve spesifik bir pop6lasyonda y6r6t6ld6ę6 g6z 6n6ne alınarak daha genelleyici sonuçlar için daha geniş bir 6rneklemde ve m6mk6nse birden fazla merkezde gerçekleşen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

Konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları, karbonhidrat intoleransına sebep olan hastalıkların alt gruplarından. Bu bozuklukların önemli bir kısmını enzim eksiklikleri oluşturmaktadır.

Bu hastalıkların çoğunun tanısında yıllardır biyopsiden enzimatik aktivite ölçümü gibi invaziv ve ulaşılması kısıtlı yöntemler tercih edilse de genetik testler artık tanı algoritmalarında ilk sırada yer almalıdır. Genetik testler ayrıca sonraki kuşaklarda hastalığın gelişme riskinin belirlenmesi ve prenatal dönemde uygulanabilmesi avantajlarını sağlamaktadır. Burada önemli bir husus VUS varyantların iyi karakterize edilmesi gerekliliğidir.

Bu metabolizma kusurlarının kalıtım paterni otozomal resesif olarak bilinip heterozigot taşıyıcıların klinik bulgu sergilemeyeceği düşünülse de sükras-izomaltaz eksikliği ve galaktokinaz eksikliği için taşıyıcıların da klinik bulgulara sahip olabileceği önceden de bildirilmiştir.

Varyant saptanan 84 hastamızın 37'si, araştırmamıza konu olan hastalık grubuna ait semptomlardan en az bir tanesini göstermiştir. Bu hastaların 1.derece yakınlarının analizi genotip-fenotip korelasyonu kurmayı kolaylaştırabilir.

Her ne kadar GALE geninde 1 tane varyant saptanmış olsa da konjenital monosakkarit-disakkarit metabolizma bozuklukları açısından şüpheli hastalarda bu 10 genin de analizi yapılmalıdır. Özellikle erken yaşta katarakta sahip olan hastalarda galaktoz metabolizma bozukluklarına ilişkin 4 genin (*GALT*, *GALK1*, *GALM*, *GALE*) ve IBS semptomlarına sahip hastalarda *SI* ve *LCT* genlerinin genetik analizleri yapılmalıdır.

Çalışmamızda ALDOB c.324+10T>A; FBP1 c.170+9G>A; GALK1 c.1029G>C (p.Met343Ile); GALM c.646C>G (p.Pro216Ala), c.634+5G>A; GALT c.1089G>C (p.Glu363Asp); LCT c.4083C>A (p.Asn1361Lys), c.2705C>T (p.Thr902Met), c.382A>G (p.Met128Val); SLC2A2 c.1415T>C (p.Val472Ala); SI c.449C>T (p.Thr150Ile), c.326T>C (p.Val109Ala), c.1450G>C (p.Asp484His), c.3571A>C (p.Ile1191Leu), c.2870A>G (p.Gln957Arg) novel varyantları tespit edilerek ilgili hastalık grubu ile ilgili literatüre katkıda bulunulmuştur.

Literatürde monosakkarit ve disakkarit metabolizma bozuklarına ait taşıyıcılıkların, taşıyıcıların fenotipik etkilerinin ve taşıyıcılık verilerinden tahmini hastalık prevalanslarının hesaplandığı kapsamlı bir sistematik yayın bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda bir öncü olma niteliği taşımaktadır.

Bu hastalık grubunda taşıyıcıların belirlenmesi, hastaların genetik danışma olarak potansiyel riskleri anlamalarına, hastalıklarla ilişkili durumların takibi ve erken tespiti, ayrıca sonraki kuşaklarda hastalığa dair önlemler gibi koruyucu hekimlik uygulamalarını devreye sokacaktır.

Genel olarak bu çalışmanın sonuçları, monosakkarit-disakkarit metabolizma bozukluklarında taşıyıcılığın 1:25 (SI geni) ile 1:968 (GALE geni) arasında değiştiğini ve popülasyonun bu gen grubu için patojenik/muhtemel patojenik ve vus toplam varyant sıklığının %10 kadar yüksek olduğunu; heterozigot taşıyıcıların da klinik bulgu ortaya çıkarabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmaları aydınlatmak, tanımlanan klinik önemi bilinmeyen varyantların fonksiyonlarını belirlemek ve heterozigot genotip-fenotip korelasyonu net olarak kurmak amacıyla daha fazla klinik ve fonksiyonel araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 7- KAYNAKLAR

1. Lomer MCE. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Feb;41(3):262–75.
2. Kearsey I, Yik Y, Southwell BR, Hutson JM. Constipation: A Symptom of Chronic Food Intolerance? In: *Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases.* Elsevier Inc.; 2019. p. 63–72.
3. YOUNG E. A population study of food intolerance. *Lancet.* 1994 May;343(8906):1127–30.
4. Skypala I. Adverse Food Reactions-An Emerging Issue for Adults. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(12):1877–91.
5. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(11):1074–83.
6. FAO/WHO. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Paper No. 66. 1998. 1–140 p.
7. Altınışik M. Karbonhidratlar(Şekerler) [Internet]. Available from: <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-05.pdf>
8. Eugene A. Davidson. Carbohydrate [Internet]. 2022. Available from: <https://www.britannica.com/science/carbohydrate>
9. Cabellaro B, Finglas PM, Fidel Toldra, editors. *Encyclopedia of Food and Health.* Elsevier Inc.; 2015. 239 p.
10. C.Heinrich P, Müller M, Graeve L, editors. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9th ed. Springer; 2014.
11. Coffee EM, Tolan DR. Gluconeogenesis. In: Lee B, Scaglia F, editors. *Inborn Errors of Metabolism From Neonatal Screening to Metabolic Pathways.* 1st ed. OXFORD; 2014. p. 68–92.
12. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 May;296(5):E985-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223655>
13. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Feb;298(2):E141-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009031>
14. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013 Apr;34(2–3):121–38. Available from:



<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299712000842>

15. Arslan S, Şanlıer N. Fruktoz ve Sağlık. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2016;9(3):150–8.
16. Hosseini-Esfahani F, Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Hosseinpanah F, Azizi F. Dietary fructose and risk of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose study. Nutr Metab (Lond) [Internet]. 2011 Dec 12;8(1):50. Available from: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-8-50>
17. Kyaw MH, Mayberry JF. Fructose Malabsorption. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2011 Jan;45(1):16–21. Available from: <https://journals.lww.com/00004836-201101000-00004>
18. Usai-Satta P, Oppia F, Lai M, Cabras F. Hydrogen Breath Tests: Are They Really Useful in the Nutritional Management of Digestive Disease? Nutrients [Internet]. 2021 Mar 17;13(3):974. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/974>
19. Misselwitz B, Fox M. The Fructose Hydrogen Breath Test: Nothing Behind the Sweet Fog? Digestion [Internet]. 2019;99(3):191–3. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/491747>
20. Shi Y-N, Liu Y-J, Xie Z, Zhang WJ. Fructose and metabolic diseases: too much to be good. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2021 May 18;134(11):1276–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34010200>
21. Acosta PB, Gross KC. Hidden sources of galactose in the environment. Eur J Pediatr [Internet]. 1995 Feb;154(S2):S87–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02143811>
22. Qi X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose – In health and disease. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2019 Oct;33:18–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457718306004>
23. Sørensen M, Munk OL, Mortensen FV, Olsen AK, Bender D, Bass L, et al. Hepatic uptake and metabolism of galactose can be quantified in vivo by 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxygalactose positron emission tomography. Am J Physiol Liver Physiol [Internet]. 2008 Jul;295(1):G27–36. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00004.2008>
24. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and Function of Enzymes of the Leloir Pathway for Galactose Metabolism. J Biol Chem [Internet]. 2003 Nov;278(45):43885–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820823928>
25. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. J Inher Metab Dis [Internet]. 2006 Aug 11;29(4):516–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0382-0>

26. Segal S. Komrower Lecture: Galactosaemia today: The enigma and the challenge. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 1998 Aug;21(5):455–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A%3A1005402618384>
27. Cuatrecasas P, Segal S. Galactose Conversion to D-Xylulose: An Alternate Route of Galactose Metabolism. *Science* (80- ) [Internet]. 1966 Jul 29;153(3735):549–51. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.153.3735.549>
28. Wehrli SL, Berry GT, Palmieri M, Mazur A, Elsas L, Segal S. Urinary Galactonate in Patients with Galactosemia: Quantitation by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Pediatr Res* [Internet]. 1997 Dec;42(6):855–61. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-199712000-00022>
29. Corkins ME, Wilson S, Cocuron J-C, Alonso AP, Bird AJ. The gluconate shunt is an alternative route for directing glucose into the pentose phosphate pathway in fission yeast. *J Biol Chem* [Internet]. 2017 Aug;292(33):13823–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820343635>
30. Showing metabocard for Galactonic acid (HMDB0000565) [Internet]. The human metabolome disease. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000565>
31. Liu G. Galactose metabolism and ovarian toxicity. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2000 Oct;14(5):377–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623800000964>
32. Martin Kohlmeier. Chapter 4 - How Nutrients are Affected by Genetics. In: *Nutrigenetics Applying the Science of Personal Nutrition*. Elsevier Inc.; 2013. p. 103–221.
33. Mulrone, Susan E. AKM, editor. Digestion and Absorption. In: *Netter's Essential Physiology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 291–303.
34. Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith E, Navarrete M, et al. 13C-Breath Tests for Sucrose Digestion in Congenital Sucrase Isomaltase-deficient and Sacrosidase-supplemented Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009 Apr;48(4):412–8. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-200904000-00006>
35. Gaspar EMSM, Lopes JF, Gyamfi D, Nunes IS. CHAPTER 24. Food Sources and Analytical Approaches for Maltose Determination. In 2012. p. 405–24. Available from: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781849734929-00405>
36. David A.Bender. Carbohydrates of Physiologic Significance. In: *Harpers Illustrated Biochemistry*. 28th ed. McGraw-Hill Medical; 2009. p. 113–20.
37. Harvey R, Ferrier D. Introduction to Carbohydrates. In: Harvey R, editor. *Lippincott's Illustrated Reviews*. 5th ed. Wolters Kluwer Health; 2011. p. 83–91.

38. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients* [Internet]. 2015 Aug 31;7(9):7312–31. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/5340>
39. Demirgöl F, Demirgöl R. THE PREVALENCE AND DIAGNOSTIC METHODS OF LACTOSE INTOLERANCE AND LACTOSE-FREE DIET RECOMMENDATIONS. *Food Heal* [Internet]. 2019;281–90. Available from: <https://scientificwebjournals.com/JFHS/Vol5/issue4/FH19028.pdf>
40. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2017;10:41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455119300407>
41. Esposito G, Imperato MR, Ieno L, Sorvillo R, Benigno V, Parenti G, et al. Hereditary fructose intolerance: functional study of two novel ALDOB natural variants and characterization of a partial gene deletion. *Hum Mutat* [Internet]. 2010 Dec;31(12):1294–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.21359>
42. Dalby AR, Tolan DR, Littlechild JA. The structure of human liver fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr* [Internet]. 2001 Nov 1;57(11):1526–33. Available from: <https://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0907444901012719>
43. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Wren J*, editor. *Bioinformatics* [Internet]. 2019 Jun 1;35(11):1978–80. Available from: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/35/11/1978/5146783>
44. Odièvre M. Hereditary Fructose Intolerance in Childhood. *Am J Dis Child* [Internet]. 1978 Jun 1;132(6):605. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.1978.02120310069014>
45. Gaughan S, Ayres L BPI. Hereditary Fructose Intolerance. [Internet]. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>
46. Ghannem L, Beaufrère A, Zucman-Rossi J, Paradis V. Liver adenomatosis and NAFLD developed in the context of hereditary fructose intolerance. *Liver Int* [Internet]. 2020 Dec 30;40(12):3125–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14673>
47. Aldámiz-Echevarría L, de las Heras J, Couce ML, Alcalde C, Vitoria I, Bueno M, et al. Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clin Nutr* [Internet]. 2020 Feb;39(2):455–9. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561419300731>

48. Di Dato, Spadarella, Puoti, Caprio, Pagliardini, Zuppaldi, et al. Daily Fructose Traces Intake and Liver Injury in Children with Hereditary Fructose Intolerance. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 7;11(10):2397. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2397>
49. Buziau AM, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Tolan DR, Brouwers MCGJ. Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2020 May 12;77(9):1709–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-019-03348-2>
50. Simons N, Debray F-G, Schaper NC, Feskens EJM, Hollak CEM, Bons JAP, et al. Kidney and vascular function in adult patients with hereditary fructose intolerance. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2020 Jun;23:100600. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221442692030046X>
51. Steinmann B SR. Disorders of fructose metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, editor. *Inherited Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin, Germany: Springer;
52. Mass RE, Smith WR, Walsh JR. THE ASSOCIATION OF HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE AND RENAL TUBULAR ACIDOSIS. *Am J Med Sci* [Internet]. 1966 May;251(5):516–23. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000441-196605000-00003>
53. Morris RC. An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance. *J Clin Invest* [Internet]. 1968 Jul 1;47(7):1648–63. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/105856>
54. Lu M, Holliday LS, Zhang L, Dunn WA, Gluck SL. Interaction between Aldolase and Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 Aug;276(32):30407–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820897531>
55. Ananth N, Praveenkumar GS, Rao KA, Vasanthi, Kakkilaya S. Two cases of hereditary fructose intolerance. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2003 Jul;18(2):87–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02867372>
56. Mock DM, Perman JA, Thaler MM, Morris RC. Chronic Fructose Intoxication after Infancy in Children with Hereditary Fructose Intolerance. *N Engl J Med* [Internet]. 1983 Sep 29;309(13):764–70. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198309293091305>
57. Penhoet EE, Kochman M, Rutter WJ. Isolation of fructose diphosphate aldolases A, B, and C. *Biochemistry* [Internet]. 1969 Nov 1;8(11):4391–5. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi00839a025>

58. M.D. FKG, M.D. MZ. 25 - Inborn Errors of Carbohydrate Metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. Cambridge University Press; 2009. p. 595–625.
59. Steinmann B, Santer R. Disorders of Fructose Metabolism. In: J.-M. Saudubray et al, editor. *Inborn Metabolic Diseases*. 7th ed. Springer; 2022. p. 327–37.
60. Lieu EL, Kelekar N, Bhalla P, Kim J. Fructose and Mannose in Inborn Errors of Metabolism and Cancer. *Metabolites* [Internet]. 2021 Jul 25;11(8):479. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/8/479>
61. Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients* [Internet]. 2017 Apr 3;9(4):356. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/356>
62. Santer R, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, et al. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat* [Internet]. 2005 Jun;25(6):594–594. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.9343>
63. Gruchota J, Pronicka E, Korniszewski L, Stolarski B, Pollak A, Rogaszewska M, et al. Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2006 Apr;87(4):376–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719205004191>
64. Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, Iori K, Patterson AS, Jacobson JL, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med* [Internet]. 2013 Mar;15(3):178–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021042362>
65. Coffee EM, Yerkes L, Ewen EP, Zee T, Tolan DR. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2010 Feb 23;33(1):33–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-009-9008-7>
66. Kishnani PS, Yuan-Tsong Chen. Disorders of Galactose and Fructose Metabolism and Gluconeogenesis. In: Kline MW, editor. *Rudolph's Pediatrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Education; 2018.
67. Coffee EM, Tolan DR. Mutations in the promoter region of the aldolase B gene that cause hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2010 Dec 30;33(6):715–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-010-9192-5>
68. Oberhaensli R, Taylor D, Rajagopalan B, Radda G, Collins J, Leonard J, et al. STUDY OF HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE BY USE OF <sup>31</sup>P MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY. *Lancet* [Internet].

- 1987 Oct;330(8565):931–4. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067368791419X>
69. Debray F-G, Damjanovic K, Rosset R, Mittaz-Crettol L, Roux C, Braissant O, et al. Are heterozygous carriers for hereditary fructose intolerance predisposed to metabolic disturbances when exposed to fructose? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2018 Aug;108(2):292–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916522029240>
  70. Steinmann B, Santer R. Disorders of Fructose Metabolism [Internet]. 6. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. Vol. 22, Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. 165–7 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-49771-5>
  71. El-Maghrabi MR, Lange AJ, Jiang W, Yamagata K, Stoffel M, Takeda J, et al. Human Fructose-1,6-Bisphosphatase Gene (FBP1): Exon-Intron Organization, Localization to Chromosome Bands 9q22.2-q22.3, and Mutation Screening in Subjects with Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. *Genomics* [Internet]. 1995 Jun;27(3):520–5. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754385710853>
  72. Faiyaz-UI-Haque M, Al-Owain M, Al-Dayel F, Al-Hassnan Z, Al-Zaidan H, Rahbeeni Z, et al. Novel FBP1 gene mutations in Arab patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2009 Dec 4;168(12):1467–71. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00431-009-0953-9>
  73. Bijarnia-Mahay S, Bhatia S, Veronica Arora. Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency [Internet]. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550349/>
  74. Lebigot E, Brassier A, Zater M, Imanci D, Feillet F, Thérond P, et al. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2015 Sep 20;38(5):881–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-014-9804-6>
  75. Li N, Chang G, Xu Y, Ding Y, Li G, Yu T, et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Fructose 1,6-Bisphosphatase Deficiency. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Apr 18;18(4):857. Available from:  
<http://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/857>
  76. Moey LH, Abdul Azize NA, Yakob Y, Leong HY, Keng WT, Chen BC, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency as a cause of recurrent hypoglycemia and metabolic acidosis: Clinical and molecular findings in Malaysian patients. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2018 Aug;59(4):397–403. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957216303783>
  77. Bhai P, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Saxena R, Gupta D, Kotecha U, et al.

- Clinical and molecular characterization of Indian patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: Identification of a frequent variant (E281K). *Ann Hum Genet* [Internet]. 2018 Sep 18;82(5):309–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ahg.12256>
78. Eren E, Edgunlu T, Abuhandan M, Yetkin I. Novel Fructose-1,6-bisphosphatase Gene Mutation in Two Siblings. *DNA Cell Biol* [Internet]. 2013 Nov;32(11):635–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2013.2119>
  79. Kılıç M, Kasapkara ÇS, Yılmaz DY, Özgül RK. Exon 2 deletion represents a common mutation in Turkish patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2019 Oct 5;34(5):1487–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11011-019-00455-8>
  80. Santer R, du Moulin M, Shahinyan T, Vater I, Maier E, Muntau AC, et al. A summary of molecular genetic findings in fructose-1,6-bisphosphatase deficiency with a focus on a common long-range deletion and the role of MLPA analysis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016 Dec 21;11(1):44. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0415-1>
  81. Kikawa Y, Inuzuka M, Jin BY, Kaji S, Koga J, Yamamoto Y, et al. Identification of Genetic Mutations in Japanese Patients with Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1997 Oct;61(4):852–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707641925>
  82. Herzog B, Morris AAM, Saunders C, Eschrich K. Mutation spectrum in patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2001 Feb;24(1):87–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A%3A1005691730058>
  83. Afroze B, Yunus Z, Steinmann B, Santer R. Transient pseudo-hypertriglyceridemia: a useful biochemical marker of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Sep 24;172(9):1249–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-013-2084-6>
  84. Papamarcaki T, Tsolas O. Demonstration of fructose 1,6-bisphosphatase in human term placenta. *Experientia* [Internet]. 1991 Jan;47(1):67–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02041255>
  85. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altınok Y, Bernabei SM, Bernstein L, et al. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 Dec 25;13(1):21. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0760-3>
  86. Åsberg C, Hjalmarson O, Alm J, Martinsson T, Waldenström J, Hellerud C. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: enzyme and mutation analysis performed on calcitriol-stimulated monocytes with a note on long-

- term prognosis. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2010 Dec 12;33(S3):113–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-009-9034-5>
87. Maceratesi P, Daude N, Dallapiccola B, Novelli G, Allen R, Okano Y, et al. Human UDP-Galactose 4' Epimerase (GALE) Gene and Identification of Five Missense Mutations in Patients with Epimerase-Deficiency Galactosemia. *Mol Genet Metab* [Internet]. 1998 Jan;63(1):26–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719297926457>
  88. Daenzer JMI, Sanders RD, Hang D, Fridovich-Keil JL. UDP-Galactose 4'-Epimerase Activities toward UDP-Gal and UDP-GalNAc Play Different Roles in the Development of *Drosophila melanogaster*. Berry GT, editor. *PLoS Genet* [Internet]. 2012 May 24;8(5):e1002721. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1002721>
  89. Gerard T, Berry J, Walter J, Fridovich-Keil JL. Disorders of Galactose Metabolism. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 6th ed. Springer; 2016. p. 139–46.
  90. Sarkar M, Bose SS, Mondal G, Chatterjee S. Generalized epimerase deficiency galactosemia. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2010 Aug 7;77(8):909–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-010-0135-9>
  91. Openo KK, Schulz JM, Vargas CA, Orton CS, Epstein MP, Schnur RE, et al. Epimerase-Deficiency Galactosemia Is Not a Binary Condition. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2006 Jan;78(1):89–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707608088>
  92. Fridovich-Keil J, Bean L, He M, Schroer R. Epimerase Deficiency Galactosemia [Internet]. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/>
  93. Dias Costa F, Ferdinandusse S, Pinto C, Dias A, Keldermans L, Quelhas D, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. In 2017. p. 19–25. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/8904\\_2017\\_10](http://link.springer.com/10.1007/8904_2017_10)
  94. Walter JH, Roberts REP, Besley GTN, Wraith JE, Cleary MA, Holton JB, et al. Generalised uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. *Arch Dis Child* [Internet]. 1999 Apr 1;80(4):374–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.80.4.374>
  95. Berry GT, Walter JH, Fridovich-Keil JL. Disorders of Galactose Metabolism. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 7th ed. Springer; 2022. p. 315–26.
  96. Wohlers TM, Fridovich-Keil JL. Studies of the V94M-substituted human UDPgalactose-4-epimerase enzyme associated with generalized



- epimerase-deficiency galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2000 Nov;23(7):713–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A%3A1005682913784>
97. Park H-D, Park KU, Kim JQ, Shin CH, Yang SW, Lee DH, et al. The molecular basis of UDP-galactose-4-epimerase (GALE) deficiency galactosemia in Korean patients. *Genet Med* [Internet]. 2005 Nov;7(9):646–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021009461>
  98. Seo A, Gulsuner S, Pierce S, Ben-Harosh M, Shalev H, Walsh T, et al. Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4-epimerase (GALE). *Hum Mol Genet* [Internet]. 2019 Jan 1;28(1):133–42. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/28/1/133/5104374>
  99. Bergsma DJ, Ai Y, Skach WR, Nesburn K, Anoaia E, Van Horn S, et al. Fine structure of the human galactokinase GALK1 gene. *Genome Res* [Internet]. 1996 Oct;6(10):980–5. Available from: <http://genome.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/gr.6.10.980>
  100. Stambolian D, Ai Y, Sidjanin D, Nesburn K, Sathe G, Rosenberg M, et al. Cloning of the galactokinase cDNA and identification of mutations in two families with cataracts. *Nat Genet* [Internet]. 1995 Jul;10(3):307–12. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng0795-307>
  101. Kolosha V, Anoaia E, de Cespedes C, Gitzelmann R, Shih L, Casco T, et al. Novel mutations in 13 probands with galactokinase deficiency. *Hum Mutat* [Internet]. 2000 May;15(5):447–53. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200005\)15:5%3C447::AID-HUMU6%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-1004(200005)15:5%3C447::AID-HUMU6%3E3.0.CO;2-M)
  102. Cook JGH, Don NA, Mann TP. Hereditary galactokinase deficiency. *Arch Dis Child* [Internet]. 1971 Aug 1;46(248):465–9. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.46.248.465>
  103. Beutler E, Matsumoto F, Kuhl W, Krill A, Levy N, Sparkes R, et al. Galactokinase Deficiency as a Cause of Cataracts. *N Engl J Med* [Internet]. 1973 Jun 7;288(23):1203–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197306072882303>
  104. PK R, Arya K. Galactokinase Deficiency [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560683>
  105. Litman N, Kanter AI, Finberg L. Galactokinase deficiency presenting as pseudotumor cerebri. *J Pediatr* [Internet]. 1975 Mar;86(3):410–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347675809735>
  106. P S, Ebrahimi EA, Ghazala SA, D TK, R S, Priya Doss C G, et al. Structural analysis of missense mutations in galactokinase 1 (GALK1) leading to galactosemia type-2. *J Cell Biochem* [Internet]. 2018 Sep

- 12;119(9):7585–98. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.27097>
107. Webb AL, Singh RH, Kennedy MJ, Elsas LJ. Verbal Dyspraxia and Galactosemia. *Pediatr Res* [Internet]. 2003 Mar;53(3):396–402. Available from:  
<http://www.nature.com/doi/10.1203/01.PDR.0000049666.19532.1B>
  108. Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen J V., Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: A review of the literature. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2003 Feb;25(8):629–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A%3A1022875629436>
  109. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2011 Apr 3;34(2):399–407. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-010-9270-8>
  110. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia [Internet]. 2021. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>
  111. Bayarchimeg M, Ismail D, Lam A, Burk D, Kirk J, Hogler W, et al. Galactokinase Deficiency in a Patient with Congenital Hyperinsulinism. In 2011. p. 7–11. Available from:  
[http://link.springer.com/10.1007/8904\\_2011\\_110](http://link.springer.com/10.1007/8904_2011_110)
  112. Stambolian D. Galactose and cataract. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1988 Mar;32(5):333–49. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0039625788900951>
  113. Kalaydjieva L, Perez-Lezaun A, Angelicheva D, Onengut S, Dye D, Bosshard NU, et al. A Founder Mutation in the GK1 Gene Is Responsible for Galactokinase Deficiency in Roma (Gypsies). *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999 Nov;65(5):1299–307. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707621363>
  114. Hunter M, Heyer E, Austerlitz F, Angelicheva D, Nedkova V, Briones P, et al. The P28T mutation in the GALK1 gene accounts for galactokinase deficiency in roma (Gypsy) patients across Europe. *Pediatr Res*. 2002;51(5):602–6.
  115. Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* [Internet]. 2018 Jan;20(1):3–11. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021019146>
  116. Wierenga KJ, Lai K, Buchwald P, Tang M. High-Throughput Screening for Human Galactokinase Inhibitors. *SLAS Discov* [Internet]. 2008 Jun;13(5):415–23. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2472555222082120>

117. Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Tamiya G, et al. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 Apr;126(4):362–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218307637>
118. Yazici H, Canda E, Altinok YA, Ucar SK, Coker M. Two siblings with galactose mutarotase deficiency: Clinical differences. *JIMD Rep* [Internet]. 2022 Jan 29;63(1):25–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmd2.12263>
119. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* [Internet]. 2019 Jun;21(6):1286–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021016531>
120. Kikuchi A, Wada Y, Ohura T, Kure S. The Discovery of GALM Deficiency (Type IV Galactosemia) and Newborn Screening System for Galactosemia in Japan. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2021 Oct 25;7(4):68. Available from: <https://www.mdpi.com/2409-515X/7/4/68>
121. Murthy TPK, Shukla R, Durga Prasad N, Swetha P, Shreyas S, Singh TR, et al. Comprehensive analysis of non-synonymous missense SNPs of human galactose mutarotase (GALM) gene: an integrated computational approach. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2023 Jan 2;1–15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2022.2160813>
122. Timson DJ. Type IV galactosemia. *Genet Med* [Internet]. 2019 Jun;21(6):1283–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109836002101666X>
123. Moody M, Hosseini M, Deezagi A, Yaghmaei P, Houshmand M. Molecular Characterization of Galactosemia: Identification of Six Novel GALT Gene Mutations. *Gene, Cell Tissue* [Internet]. 2022 Apr 27;9(4). Available from: <https://brieflands.com/articles/gct-116766.html>
124. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia [Internet]. *GeneReviews®*. 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858262>
125. Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: Results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 1990 Nov 22;13(6):802–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/BF01800204>
126. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 27;14(1):86. Available from:

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1047-z>

127. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2011 Apr 27;34(2):357–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-010-9221-4>
128. Crushell E, Chukwu J, Mayne P, Blatny J, Treacy EP. Negative screening tests in classical galactosaemia caused by S135L homozygosity. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2009 Jun 8;32(3):412–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-009-1081-4>
129. Carlock G, Fischer ST, Lynch ME, Potter NL, Coles CD, Epstein MP, et al. Developmental Outcomes in Duarte Galactosemia. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Jan 1;143(1). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/143/1/e20182516/76862/Developmental-Outcomes-in-Duarte-Galactosemia>
130. Judith L Fridovich-Keil, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD. Duarte Variant Galactosemia [Internet]. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/>
131. Fernhoff PM. Duarte Galactosemia: How Sweet Is It? *Clin Chem* [Internet]. 2010 Jul 1;56(7):1045–6. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/56/7/1045/5622350>
132. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. Newborn Screening for Galactosemia in the United States: Looking Back, Looking Around, and Looking Ahead. In 2014. p. 1–15. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/8904\\_2014\\_302](http://link.springer.com/10.1007/8904_2014_302)
133. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2013 Jan 3;36(1):21–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-012-9507-9>
134. Tran T-T V., Liu Y, Zwick ME, Ramachandran D, Cutler DJ, Huang X, et al. A De Novo Variant in Galactose-1-P Uridyltransferase (GALT) Leading to Classic Galactosemia. In 2014. p. 1–6. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/8904\\_2014\\_349](http://link.springer.com/10.1007/8904_2014_349)
135. Langley SD, Lai K, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ. Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1997 Feb;60(2):366–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012409>
136. Lai K, Langley SD, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ. The Duarte allele impairs biostability of galactose-1-phosphate uridylyltransferase in human lymphoblasts. *Hum Mutat* [Internet]. 1998;11(1):28–38. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-)

1004(1998)11:1%3C28::AID-HUMU5%3E3.0.CO;2-H

137. Carney AE, Sanders RD, Garza KR, McGaha LA, Bean LJH, Coffee BW, et al. Origins, distribution and expression of the Duarte-2 (D2) allele of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2009 Jan 24;18(9):1624–32. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddp080>
138. Bosch AM. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch Dis Child* [Internet]. 2004 Nov 1;89(11):1034–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2003.037671>
139. Rubio-Gozalbo ME. Bone mineral density in patients with classic galactosaemia. *Arch Dis Child* [Internet]. 2002 Jul 1;87(1):57–60. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.87.1.57>
140. Schadewaldt P. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2004 Jan;81(1):31–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719203002476>
141. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-oja T, Komu H, Varilo T, et al. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2006 Feb;78(2):339–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707623647>
142. Kuokkanen M. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* [Internet]. 2003 May 1;52(5):647–52. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.52.5.647>
143. Wanes D, Husein D, Naim H. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2019 Feb 22;11(2):461. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/461>
144. Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, et al. Two Novel Mutations in the Lactase Gene in a Japanese Infant with Congenital Lactase Deficiency. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2012;227(1):69–72. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/227/1/227\\_69/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/227/1/227_69/_article)
145. Sala Coromina J, Vinaixa Vergés A, Garcia Puig R. Congenital lactase deficiency: Identification of a new mutation. *An Pediatría (English Ed)* [Internet]. 2015 May;82(5):365–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2341287915000873>
146. Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. *J Pediatr* [Internet]. 1995 Dec;127(6):920–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347695700285>

147. Fazeli W, Kaczmarek S, Kirschstein M, Santer R. A novel mutation within the lactase gene (LCT): the first report of congenital lactase deficiency diagnosed in Central Europe. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015 Dec 28;15(1):90. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-015-0316-0>
148. Ediger TR, Hill ID. Congenital Lactase Deficiency. In: Kline, Mark W., editor. *Rudolph's Pediatrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Medical; 2018. p. 6234–5.
149. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 1997 Nov 1;17(3):324–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng1197-324>
150. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel Syndrome - A Congenital Defect of Facilitative Glucose Transport. *Curr Mol Med* [Internet]. 2002 Mar 1;2(2):213–27. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1566-5240&volume=2&issue=2&page=213>
151. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JAL, Shuixian Shen FL, Al-Senani AMS, Habeb AM, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Sep 2;55(9):2381–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-012-2595-0>
152. Müller D, Santer R, Krawinkel M, Christiansen B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome presenting in neonatal screening for galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 1997 Aug;20(4):607–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A%3A1005375629820>
153. Furlan F, Santer R, Vismara E, Santus F, Sersale G, Menni F, et al. Bilateral nuclear cataracts as the first neonatal sign of Fanconi–Bickel syndrome. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2006 Oct 12;29(5):685–685. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0385-x>
154. Santer R, Klepper J. Disorders of Glucose Transport. In: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 6th ed. Springer; 2016. p. 175–83.
155. Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, Sass JO, Santer R. Fanconi–Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012 Mar;105(3):433–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719211006172>
156. Santer R, Hillebrand G, Steinmann B, Schaub J. Intestinal glucose transport: Evidence for a membrane traffic–based pathway in humans. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Jan;124(1):34–9. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508503500166>

157. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* [Internet]. 2002 Jan 17;110(1):21–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00439-001-0638-6>
158. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA, Shoemaker LR. Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen* [Internet]. 2016 Jul 29;4:232640981667943. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409816679430>
159. Musa SA, Ibrahim AA, Hassan SS, Johnson MB, Basheer AT, Arabi AM, et al. Fanconi Bickel syndrome: clinical phenotypes and genetics in a cohort of Sudanese children. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020 Dec 23;2020(1):21. Available from: <https://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13633-020-00091-5>
160. Lee PJ, Van't Hoff WG, Leonard J V. Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 1995 Mar;18(2):153–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/BF00711753>
161. Pennisi A, Maranda B, Benoist J, Baudouin V, Rigal O, Pichard S, et al. Nocturnal enteral nutrition is therapeutic for growth failure in Fanconi-Bickel syndrome. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2020 May;43(3):540–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12203>
162. Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter. *Nature* [Internet]. 1991 Mar;350(6316):354–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/350354a0>
163. Wang W, Wang L, Ma M. Literature review on congenital glucose–galactose malabsorption from 2001 to 2019. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2020 Nov 18;56(11):1779–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.14702>
164. Xin B, Wang H. Multiple sequence variations in SLC5A1 gene are associated with glucose-galactose malabsorption in a large cohort of Old Order Amish. *Clin Genet* [Internet]. 2011 Jan;79(1):86–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2010.01440.x>
165. Uhrich S, Wu Z, Huang J-Y, Scott CR. Four Mutations in the SI Gene Are Responsible for the Majority of Clinical Symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Nov;55(Supplement 2):S34–5. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201211002-00011>
166. Weijers HA, Van De Kamer JH, Mossel DAA, Dicke WK. DIARRHOEA CAUSED BY DEFICIENCY OF SUGAR-SPLITTING ENZYMES. *Lancet*

- [Internet]. 1960 Aug;276(7145):296–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673660913817>
167. Treem WR. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Nov;55(Supplement 2):S7–13. Available from:  
<https://journals.lww.com/00005176-201211002-00004>
  168. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech E-M, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase–isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. 2018 Feb;67(2):263–70. Available from:  
<https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312456>
  169. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, Bujanda L, Dlugosz A, Lindberg G, et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Oct;16(10):1673–6. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518301186>
  170. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2016 Dec 8;3(1):5. Available from:  
<http://www.molcellped.com/content/3/1/5>
  171. Starnes CW, Welsh JD. Intestinal Sucrase — Isomaltase Deficiency and Renal Calculi. *N Engl J Med* [Internet]. 1970 Apr 30;282(18):1023–4. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197004302821809>
  172. Simmer S, Chey WD, Eswaran SL, Ranagan J, Petrucelli S. Mo1966 - Is Sucrase-Isomaltase Deficiency an Under-Recognized Cause of IBS-D Symptoms? *Gastroenterology* [Internet]. 2018 May;154(6):S-867. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518329305>
  173. Puertolas M, Fifi A. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders—A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov 29;10(12):1835. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1835>
  174. Deb C, Champion S, Derrick V, Ruiz V, Abomoelak B, Avdella A, et al. Sucrase-isomaltase Gene Variants in Patients With Abnormal Sucrase Activity and Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2021 Jan;72(1):29–35. Available from:  
<https://journals.lww.com/10.1097/MPG.0000000000002852>
  175. Boney A, Elser HE, Silver HJ. Relationships among Dietary Intakes and Persistent Gastrointestinal Symptoms in Patients Receiving Enzyme Treatment for Genetic Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2018 Mar;118(3):440–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212267217317483>



176. Husein, Wanes, Marten, Zimmer, Naim. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 25;11(10):2290. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2290>
177. Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*. 2016;8(3).
178. Zhou J, Zhao Y, Qian X, Cheng Y, Cai H, Chen M, et al. Two Novel Mutations in the SI Gene Associated With Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: A Case Report in China. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 2;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.731716/full>
179. Bell RR, Draper HH, Bergan JG. Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1973 Nov;26(11):1185–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291652333418X>
180. Ellestad-Sayed J, Haworth J, Hildes J. Disaccharide malabsorption and dietary patterns in two Canadian Eskimo communities. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1978 Aug;31(8):1473–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523284452>
181. DeJonge AM, Norris KS, Hernandez K, Elser H, Opekun AR. Mo1971 Sucrase-Isomaltase Genetic Variant Carriers Can Be Symptomatic. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 May;146(5):S-705. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508514625609>
182. Kim S Bin, Calmet FH, Garrido J, Garcia-Buitrago MT, Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Feb 6;65(2):534–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-019-05780-7>
183. Nichols BL, Adams B, Roach CM, Ma C-X, Baker SS. Frequency of Sucrase Deficiency in Mucosal Biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Nov;55(Supplement 2):S28–30. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201211002-00008>
184. Naim HY, Heine M, Zimmer K-P. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Nov;55(Supplement 2):S13–20. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201211002-00005>
185. Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Opekun AR, Nichols BL, Naim HY. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Nov;55(Supplement 2):S36. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201211002-00012>
186. Ritz V, Alfalah M, Zimmer K, Schmitz J, Jacob R, Naim HY. Congenital

- sucrase-isomaltase deficiency because of an accumulation of the mutant enzyme in the endoplasmic reticulum. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Dec;125(6):1678–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508503015105>
187. Spodsberg N, Jacob R, Alfalah M, Zimmer K-P, Naim HY. Molecular Basis of Aberrant Apical Protein Transport in an Intestinal Enzyme Disorder. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 Jun;276(26):23506–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820783419>
  188. Keiser M, Alfalah M, Pröpsting MJ, Castelletti D, Naim HY. Altered Folding, Turnover, and Polarized Sorting Act in Concert to Define a Novel Pathomechanism of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Biol Chem* [Internet]. 2006 May;281(20):14393–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820780865>
  189. Sander P, Alfalah M, Keiser M, Korponay-Szabo I, Kovács JB, Leeb T, et al. Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption. *Hum Mutat* [Internet]. 2006 Jan;27(1):119–119. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.9392>
  190. Alfalah M, Keiser M, Leeb T, Zimmer K, Naim HY. Compound Heterozygous Mutations Affect Protein Folding and Function in Patients With Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Mar;136(3):883–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508508020520>
  191. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017 Mar;1863(3):817–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443916303544>
  192. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide Digestion: Clinical and Molecular Aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Mar;4(3):276–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356505011948>
  193. Haberman Y, Di Segni A, Loberman-Nachum N, Barel O, Kunik V, Eyal E, et al. Congenital Sucrase-isomaltase Deficiency: A Novel Compound Heterozygous Mutation Causing Aberrant Protein Localization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017 May;64(5):770–6. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201705000-00024>
  194. Daileida T, Baek P, Sutter ME, Thakkar K. Disaccharidase activity in children undergoing esophagogastroduodenoscopy: A systematic review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;7(2):283. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v7/i2/283.htm>
  195. Puntis JW, Zamvar V. Congenital sucrase–isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy.

- Arch Dis Child [Internet]. 2015 Sep;100(9):869–71. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2015-308388>
196. Maiuri L, Raia V, Potter J, Swallow D, Ho MW, Fiocca R, et al. Mosaic pattern of lactase expression by villous enterocytes in human adult-type hypolactasia. *Gastroenterology* [Internet]. 1991 Feb;100(2):359–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001650859190203W>
  197. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May;112(5):775–84. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201705000-00025>
  198. Bjarnason I, Batt R, Catt S, Macpherson A, Maxton D, Menzies IS. Evaluation of differential disaccharide excretion in urine for non-invasive investigation of altered intestinal disaccharidase activity caused by alpha-glucosidase inhibition, primary hypolactasia, and coeliac disease. *Gut* [Internet]. 1996 Sep 1;39(3):374–81. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.39.3.374>
  199. Antonowicz I, Lloyd-Still JD, Khaw KT, Shwachman H. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. Observations over a period of 6 years. *Pediatrics* [Internet]. 1972 Jun;49(6):847–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5041318>
  200. Kilby A, Burgess EA, Wigglesworth S, Walker-Smith JA. Sucrase-isomaltase deficiency. A follow-up report. *Arch Dis Child* [Internet]. 1978 Aug 1;53(8):677–9. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.53.8.677>
  201. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* [Internet]. 2015 May;17(5):405–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021030318>
  202. Drozdowski L. Intestinal sugar transport. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006;12(11):1657. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i11/1657.htm>
  203. Born P. Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(43):5687. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/5687.asp>
  204. Badiu Tișa I, Achim AC, Cozma-Petruț A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. *Nutrients* [Internet]. 2022 Dec 20;15(1):10. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/10>

205. Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, et al. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Aug 26;12(1):14589. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36028527>
206. de Leusse C, Roman C, Roquelaure B, Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2022 Nov;29(8):599–603. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X22001798>
207. Taskin DG, Civan HA, Sari EE, Altuntaş C, Ersoy M, Tuncel T, et al. Prevalence of congenital sucrase-isomaltase deficiency in Turkey may be much higher than the estimates. *J Genet* [Internet]. 2023;102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37349966>
208. Husein DM, Naim HY. Impaired cell surface expression and digestive function of sucrase-isomaltase gene variants are associated with reduced efficacy of low FODMAPs diet in patients with IBS-D. *Gut* [Internet]. 2020 Aug;69(8):1538–9. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2019-319411>
209. Zheng T, Eswaran S, Photenhauer AL, Merchant JL, Chey WD, D'Amato M. Reduced efficacy of low FODMAPs diet in patients with IBS-D carrying sucrase-isomaltase ( SI ) hypomorphic variants. *Gut* [Internet]. 2020 Feb;69(2):397–8. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2018-318036>
210. Özgül RK, Güzel-Ozantürk A, Dündar H, Yücel-Yılmaz D, Coşkun T, Sivri S, et al. Galactosemia in the Turkish population with a high frequency of Q188R mutation and distribution of Duarte-1 and Duarte-2 variations. *J Hum Genet* [Internet]. 2013 Oct 8;58(10):675–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhg201376>
211. DEMİR İ, BULUT FD, ORHAN Z, KILAVUZ S, ERDEM S, BALLI T, et al. GALAKTOZEMİ VE SİTUS İNVERSUS TOTALİS BERABERLİĞİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* [Internet]. 2020 Jan 30;83(2). Available from: <http://iupress.istanbul.edu.tr/journal/jmed/article/galaktozemi-ve-situs-inversus-totalis-beraberligi-nadir-bir-olgu-sunumu>
212. McAuley M, Huang M, Timson DJ. Dynamic origins of substrate promiscuity in bacterial galactokinases. *Carbohydr Res* [Internet]. 2019 Dec;486:107839. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008621519304203>
213. Maraini G, Hejtmancik JF, Shiels A, Mackay DS, Aldigeri R, Jiao XD, et al. Galactokinase gene mutations and age-related cataract. Lack of association in an Italian population. *Mol Vis* [Internet]. 2003 Aug 26;9:397–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942049>

214. Sakamoto O, Ogawa E, Ohura T, Igarashi Y, Matsubara Y, Narisawa K, et al. Mutation Analysis of the GLUT2 Gene in Patients with Fanconi-Bickel Syndrome. *Pediatr Res* [Internet]. 2000 Nov;48(5):586–9. Available from: <https://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-200011000-00005>
215. Tanizawa Y, Riggs AC, Chiu KC, Janssen RC, Bell DSH, Go RPC, et al. Variability of the pancreatic islet beta cell/liver (GLUT 2) glucose transporter gene in NIDDM patients. *Diabetologia* [Internet]. 1994 Apr;37(4):420–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00408481>
216. McCorvie TJ, Timson DJ. In silico prediction of the effects of mutations in the human UDP-galactose 4'-epimerase gene: Towards a predictive framework for type III galactosemia. *Gene* [Internet]. 2013 Jul;524(2):95–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111913005581>
217. Torniainen S, Freddara R, Routi T, Gijsbers C, Catassi C, Höglund P, et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2009 Dec 22;9(1):8. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-9-8>
218. Almazar AE, Chang JY, Larson JJ, Atkinson EJ, Locke GR, Talley NJ, et al. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jul;53(6):e227–31. Available from: <https://journals.lww.com/00004836-201907000-00004>

## 8. EKLER

### 8.1 EK 1. Etik kurul onayı



T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-18920478-050.01.04-2200111950  
Konu : Başvuru İncelemesi( Fatma SILAN)

06.06.2022

Sayın Prof. Dr. Fatma SILAN

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Çanakkale örneğinde tüm ekzom dizileme(wes) ile elde edilen verilerden konjenital monosakkarit ve disakkarit metabolizma bozuklukları ile ilişkili genetik varyantların güncel verilerle değerlendirilmesi ve taşıyıcılık oranlarının belirlenmesi" başlıklı 2022-YÖNP-0059 numaralı projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 01/06/2022 tarih ve 10-07 numaralı kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

**Karar Tarihi:** 01.06.2022  
**Karar No :** 2022-10

**Karar-7)** 2022-YÖNP-0059 numaralı araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir. Raportörün hazırladığı değerlendirmenin okunması sonrasında yapılan oylamada **"ETİK KURUL ONAYINI ALIR."** Kararı verilmiştir.

Prof. Dr. Coşkun SILAN  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Belge Doğrulama Kodu: EHFECEU

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi: dogrulama.comu.edu.tr

Adres: Onsekiz Mart Üniversitesi Terzioğlu Yerleşkesi Çanakkale

Telefon No: (0 286) 2180018

e-Posta:

Keş Adresi: [comu@su01.kep.tr](mailto:comu@su01.kep.tr)

Faks No:

İnternet Adresi: <https://www.comu.edu.tr>

Bilgi için :

Coşkun Silan  
Klinik Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı

Telefon No:

