

RAPORDA KULLANILAN TERİMLER VE KISALTMALAR

Kopya sayısı değişikliği (KSD): *Copy number variation (CNV).*

Kazanç: *Gain.* Kopya sayısında artış (duplikasyon) ile oluşan KSD.

Kayıp: *Loss.* Kopya sayısında azalma (delesyon) ile oluşan KSD.

Benin (B): *Benign.* Toplumda sık görülen (>%1), başvuru kliniği ile ilişkili olmadığı düşünülen kopya sayısı değişikliği.

Muhtemel benin (MB): *Likely Benign.* Başvuru kliniği ile ilişkili olmadığına dair veriler bulunan fakat iyi huylu olduğu kesin kanıtlanamamış kopya sayısı değişikliği.

Klinik önemi belirsiz (KÖB): *Variant of uncertain significance (VUS).* Klinik önemi bilinmeyen kopya sayısı değişikliği.

Muhtemel patojenik (MP): *Likely Pathogenic.* Başvuru kliniği ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunan fakat hastalığa sebep olduğu kesin olarak kanıtlanamamış kopya sayısı değişikliği.

Patojenik (P): *Pathogenic.* Başvuru kliniği ile ilişkili olduğu düşünülen, hastalığa yol açtığı kesin kanıtlanan kopya sayısı değişikliği.

Copy-number Variant (CNV): Kromozom materyalinde meydana gelen **germ hücresi** (germ line) kazanım (gain) veya kayıpları (loss) ifade eder.

Copy-number Abnormality (CNA): Kromozom materyalinde meydana gelen **neoplastik hastalıklarda görülen** kazanım (gain) veya kayıpları (loss) ifade eder.

Copy-number Change: CNV ve CNA'nın ikisini de kapsar.

Region of homozygosity (ROH): **Germ hücresi** allelik dengesizliği (homozigositeyi) ifade eder.

Copy-neutral loss of heterozygosity (LOH): **Akkiz (acquired)** allelik dengesizliği (homozigositeyi) ifade eder (PMID: 34131312).

DGV, DECIPHER veritabanlarında bildirilen, incelenen örneklerin en az %50'si ile örtüşen, örtüşmeyen alanı 100kb'nin altında olan bildirimler ve *ClinGen Dosage Sensitivity* puanlaması sonucunda klinik önemi olabilecek KSD raporun sonuç kısmında ve tabloda bildirilmiştir.

Clingen dosage sensitivity HI (Haploinsufficiency)/TS (Triplosensitivity) puanlama:

3 - Sufficient evidence - pathogenic

2 - Emerging/some evidence - likely pathogenic or uncertain

1 - Little/limited evidence - uncertain

0 - No/insufficient evidence - uncertain or likely benign

40 (DSU) - Dosage sensitivity unlikely - benign

30 (AR) - Autosomal recessive

pLI: Probability of Loss-of-function Intolerance

-Null, where observed \approx expected (LoF variation is tolerated)

-Recessive, where observed \leq 50% of expected (heterozygous LoFs are tolerated)

-Haploinsufficient, where observed <10% of expected (heterozygous LoFs are not tolerated)

pHI (or %HI): Probability of being a haploinsufficient gene

-High ranks (e.g. 0-10%) indicate a gene is more likely to exhibit haploinsufficiency.

-Low ranks (e.g. 90-100%) indicate a gene is more likely to NOT exhibit haploinsufficiency.

KISITLAMALAR

Dozaj sensitif [Haploinsufficient (HI), Triplosensitive (TS)] gen içermeyen kopya sayısı değişiklikleri özel durumlar dışında raporlanmamıştır. Mikrodizileme (microarray) analizinde nokta mutasyonları, küçük delesyonlar/duplikasyonlar, düşük oranlı mozaiklik durumları, dengeli kromozomal değişiklikler saptanamamaktadır. Prob içermeyen sentromerik, telomerik, satellite ve heterokromatin bölgeler değerlendirilememektedir. Hastanın klinik bulgularına göre tıbbi genetik uzmanı testin tekrarlanmasını, başka testlerle doğrulanmasını veya aile taraması yapılmasını önerebilir. Postnatal örneklerde B, MB, KÖB; prenatal örneklerde ise KÖB KSD özel durumlar dışında raporlanmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. DGV (Database of Genomic Variants, <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)
2. DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Human using Ensembl Resources, <https://decipher.sanger.ac.uk/index>)
3. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://omim.org>)
4. ClinGen (<https://search.clinicalgenome.org/kb>)
5. Kearney HM. Et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants, Genet Med. 2011 Jul;13(7):680-5. PMID: 21681106
6. Koolen DA, Pfundt et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. Hum Mutat. 2009 Mar;30(3):283-92. PMID: 19085936
7. Leeuw N. et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. Hum Mutat. 2012 Feb 14. PMID: 26285306
8. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, Raca G, Ritter DI, South ST, Thorland EC, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Martin CL. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med. 2020 Feb;22(2):245-257. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8. Epub 2019 Nov 6. Erratum in: Genet Med. 2021 Nov;23(11):2230. PMID: 31690835; PMCID: PMC7313390
9. Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Koc A, Ozdemir TR, Kaya OO, Guvenc MS, Erdoğan KM, Kutbay YB. Experiences in microarray-based evaluation of developmental disabilities and congenital anomalies. Clin Genet. 2017 Oct;92(4):372-379. doi: 10.1111/cge.12978. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28128450.
10. Shao L, Akkari Y, Cooley LD, Miller DT, Seifert BA, Wolff DJ, Mikhail FM; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Chromosomal microarray analysis, including constitutional and neoplastic disease applications, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Oct;23(10):1818-1829. doi: 10.1038/s41436-021-01214-w. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131312.