

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı :	Örnek Alım Yeri :
Cinsiyet :	İstem Tarihi :
Doğum Tarihi :	Örnek Alım Tarihi :
T.C. Kimlik No :	Örnek Kabul Tarihi :
Protokol No :	Rapor Onay Tarihi :
Örnek No :	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No :
Örnek Türü :	

Refere Eden Merkez / Hekim:

Refere Ediliş Sebebi:

Test Adı: WES - Tüm Ekzom Dizileme**Metot:** Yeni Nesil Dizileme (NGS)**Kullanılan Platform:** Illumina NovaSeq 6000**Kullanılan Kit:** Twist Human Core Exome Kit, Twist Bioscience**Biyoinformatik Analiz:** Sophia DDM v4

İnceleme Kapsamı: Yapılan çalışmada, periferik kan numunesinden elde edilen DNA kullanılmış ve analiz kapsamına giren kodlayan bölgeler (ekzonlar) ve ekzon/intron bileşkeleri incelenmiş, HPO (Human Phenotype Ontology)'da listelenmiş olan "Gastrointestinal inflammation HP:0004386", "Immunodeficiency (HPO:0002721)" ve "Ulcerative colitis (HPO:0100279)" fenotipine ait genler ile ACMG¹ (American College of Medical Genetics) önerileri doğrultusunda sekonder bulgulara ait 81 gen, paylaşılan klinik bilgiler doğrultusunda, detaylı olarak öncelikli olarak filtrelenmiş olup, aile öyküsü ve klinikle uyumlu olabilecek patojenik / muhtemel patojenik / önemi belirsiz (VUS) şüpheli varyantlar listelenmiştir. İnceleme kapsamında genom boyu ClinVar patojenik bulgular ayrıca filtrelenmiş ve paylaşılan klinik bilgiler doğrultusunda analiz kapsamına alınmıştır.

¹ACMG sekonder bulgulara ait 81 genlik panel içeriği raporda belirtilmiştir.**VERİ ANALİZİ SONUÇLARI****HASTANIN KLİNİĞİ ile İLİŞKİLİ OLABİLECEK PATOJENİK / MUHTEMEL PATOJENİK² DİZİ (SNV³) VARYANT SAPTANMAMIŞTIR.**²Varyant sınıfı ACMG kriterlerine göre belirlenmektedir.³Tek nükleotid (single nucleotide) varyant.

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı	:	Örnek Alım Yeri	:
Cinsiyet	:	İstem Tarihi	:
Doğum Tarihi	:	Örnek Alım Tarihi	:
T.C. Kimlik No	:	Örnek Kabul Tarihi	:
Protokol No	:	Rapor Onay Tarihi	:
Örnek No	:	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No	:
Örnek Türü	:		

Refere Eden Merkez / Hekim:

Refere Ediliş Sebebi:

AÇIKLAMA:

Hastaya ait periferik kandan elde edilen DNA üzerinde yapılan tüm ekzom dizileme (WES) çalışmasında, hastanın refere ediliş sebebi ile ilişkili olabilecek; patojenik veya muhtemel patojenik varyant **tespit edilmemiştir**.

SEKONDER BULGULAR:

Hastanın onamı doğrultusunda ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) Sekonder Bulgular Kılavuzuna (David T Miller et al., 2023) göre ikincil bulguların rapor edildiği 81 genin LDLR geninde muhtemel patojenik varyant saptanmıştır. Saptanan varyant tesadüfi bulgulara eklenmiştir.

ACMG Sekonder Bulgular Gen Paneli (81 gen):

ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BTBD, CACNA1S, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFBR1, TGFBR2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1

TESADÜFİ BULGULAR:

Bununla birlikte, tesadüfi bulgu olarak LDLR (NM_000527.4) geninde Muhtemel Patojenik olarak sınıflandırılabilir, c.1441G>A (p.Val481Met) missense (yanlış anlamlı) varyantı heterozigot formda tespit edilmiştir. Değişim sonucunda 481. amino asit olan valin, metiyonin amino asidi ile yer değiştirmiştir.

İlgili varyant,

Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR

İletişim: T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı : Örnek Alım Yeri :
Cinsiyet : İstem Tarihi :
Doğum Tarihi : Örnek Alım Tarihi :
T.C. Kimlik No : Örnek Kabul Tarihi :
Protokol No : Rapor Onay Tarihi :
Örnek No : Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No
Örnek Türü :

Refere Eden Merkez / Hekim:

Refere Ediliş Sebebi:

- Clinvar veri tabanında Patojenitesi Tartışmalı bildirilmiştir (ClinVar: 251843)
- dbSNP veri tabanında rs879254903 koduyla kayıtlıdır.
- Varyant için minör allel frekansı bildirilmemiştir.

OMIM veri tabanında *LDLR* geninde bulunan patojenik varyantlar otozomal resesif ve domiant kalıtmı "Hypercholesterolemia, familial, 1 (OMIM: 143890)" ve "LDL kolesterol level QTL2 (OMIM: 143890)" fenotipi ile ilişkilendirilmektedir (OMIM: 606945).

LDLR geninde tespit edilen varyantın olası fenotipik etkileri açısından klinik takibi önerilir.

Tesadüfi Bulgu Varyant Tablosu

Gen (Transkript)	Varyant	Zigosite	dbSNP	Varyant Sınıfı	Kalıtım ³
<i>LDLR</i> (NM_000527.4)	c.1441G>A (p.Val481Met)	HET	rs879254903	Muhtemel Patojenik	OD, OR

³OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, XLD: X'e bağlı dominant, XLR: X'e bağlı resesif, XL: X'e bağlı

ÖNERİLER:

- Elde edilen sonucun hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Bu test sonucu dikkatli yorumlanmalıdır. Teknik özellikler ve kısıtlamalar bölümünü dikkate alınız.
- LDLR* geninde tesadüfi bulgu olarak tespit edilen varyantın olası fenotipik etkileri açısından klinik takibi önerilir.

Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR

İletişim: T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı :	Örnek Alım Yeri :
Cinsiyet :	İstem Tarihi :
Doğum Tarihi :	Örnek Alım Tarihi :
T.C. Kimlik No :	Örnek Kabul Tarihi :
Protokol No :	Rapor Onay Tarihi :
Örnek No :	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No :
Örnek Türü :	

Refere Eden Merkez / Hekim:

Refere Ediliş Sebebi:

- Sonuçlar genetik danışmanlık eşliğinde verilmelidir.
- NGS verilerinin her takvim yılında bir kez yeniden değerlendirilmesi, özellikle “diğer bulgular” bölümünde belirtilen veya -raporda yer verilmemiş olsa dahi- varyant listesinde bulunması olası önemi belirsiz varyantların (VUS) takibi açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla yeniden analiz talep edilmesi yeterlidir.

ÇALIŞMANIN KALİTE KONTROL SONUÇLARI:

Hedef bölgenin ortalama kapsamı:	76x	Hedef bölgenin en az 25X kapsamı:	%99.08
Hedef bölgenin en az 50X kapsamı:	%98.01	Hedef bölgenin en az 100X kapsamı:	%77.74

TEKNİK ÖZELLİKLER VE KISITLAMALAR:

Teknik çalışma, yeni nesil dizileme yöntemiyle, ‘Twist Human Core Exome Kit, Twist Bioscience’ kullanılarak Illumina NovaSeq 6000 Platformu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Comprehensive Exome Panel ile, insan genomunda 36.8 Mb’lık boyuttaki, RefSeq, CCDS ve GENCODE veri tabanlarının >%99’ünü kapsayacak şekilde, insanda protein kodlayan tüm genler hedeflenmiştir. Biyoinformatik analizler için, Sophia DDM yazılımı, referans genom olarak GRCh37/hg19 kullanılmıştır. Varyantların filtrelemesi ve değerlendirilmesinde HGMD®, ClinVar, OMIM®, dbSNP (v151), gnomAD (v2.1.1) veri tabanları, MutationTaster, SIFT, PolyPhen-2, REVEL gibi in siliko tahmin araçları, hastanın klinik bulgularıyla ilişkili HPO (Human Phenotype Ontology) terimleri ve merkez içi oluşturulan gen

Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR

İletişim: T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı	:	Örnek Alım Yeri	:
Cinsiyet	:	İstem Tarihi	:
Doğum Tarihi	:	Örnek Alım Tarihi	:
T.C. Kimlik No	:	Örnek Kabul Tarihi	:
Protokol No	:	Rapor Onay Tarihi	:
Örnek No	:	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No	:
Örnek Türü	:		

Refere Eden Merkez / Hekim:**Refere Ediliş Sebebi:**

panelleri kullanılmıştır. GnomAD, 1000Genome, ESP5400 gibi veri popülasyon veri tabanlarında minör allel frekansı %1'in altında olan varyantlar değerlendirilmeye alınmıştır.

Elde edilen varyantlar, hastanın aile öyküsü, soy ağacı (pedigri), klinik bulguları ve diğer laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilerek, fenotiple uyumlu olan sonuçlar öncelikli olarak raporlanmaktadır. Raporlanan varyantlar, gerekli görülürse Sanger dizileme yöntemiyle teyit edilmektedir.

Yeni nesil dizileme veri analizi iş akışı algoritmasında, kopya sayısı varyantları (CNV)'nin tespitine yönelik çalışma rutin olarak yapılmakta; ancak her olguda ilgili yöntem dizisinin (biyoinformatik pipeline) başarılı veri sağlamadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kromozomal mikrodelsiyon/duplikasyon şüphesi olan olgularda ve bununla birlikte ön tanıya sebep olan gen(ler)in mutasyon profilinde kopya sayısı varyantları önemli yer tutuyorsa, ön tanı ile uyumlu resesif bir hastalık için bir allelde dizi varyantı saptanmış olup, diğer allelde kopya sayısı varyasyonunun ekarte edilmesi gerekiyorsa ve bununla sınırlı olmamak üzere mutlaka array ve MLPA gibi farklı bir yöntemle başvurulmalıdır.

Tespit edilen varyantlar ACMG Varyant Sınıflama Kılavuzuna (Richards et al., 2015) göre sınıflandırılmıştır. Hastanın refere ediliş sebebini doğrudan ve kesin olarak açıklamayan klinik önemi bilinmeyen, teknik açıdan kesin olarak patojenik olarak sınıflandırılmayan bulgular ile resesif geçişli antitelerin taşıyıcılıkları, yatkınlıklar raporlandırılmamış olabilir. Takip eden klinisyenin talebi halinde, bu bulgularla sınırlı olmamakla birlikte tüm varyant listesi paylaşımına açıktır. Klinikle ilişkili olmayan ancak ACMG Sekonder Bulgular Kılavuzunda (David T Miller et al, 2023) incelenmesi önerilen 81 gende tespit edilen patojenik ve muhtemel patojenik varyantlar, hastadan onam alınması durumunda raporlandırılmaktadır. Raporlanan varyantlar HGVS (Human Genome Variation Society) nomenklatürüne göre adlandırılmaktadır.

Yapılan çalışma ile genomun kodlayan ekzon bölgeleri ve +/-20 ekzon-intron bağlantı bölgelerindeki nokta mutasyonları, küçük delesyon/duplikasyonlar, yüksek sensitivite ve doğrulukla tayin edilebilmektedir. Bu doğruluk

Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR**İletişim:** T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TIBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı	:	Örnek Alım Yeri	:
Cinsiyet	:	İstem Tarihi	:
Doğum Tarihi	:	Örnek Alım Tarihi	:
T.C. Kimlik No	:	Örnek Kabul Tarihi	:
Protokol No	:	Rapor Onay Tarihi	:
Örnek No	:	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No	:
Örnek Türü	:		

Refere Eden Merkez / Hekim:**Refere Ediliş Sebebi:**

oranı hedeflenen DNA bölgesine göre (örneğin CG zengin bölgeler, tekrarlayan diziler, homopolimer bölgeler gibi) değişiklik gösterebilir. Sinonim varyantlar, UTR ve derin intron varyantları, belirtilen veri tabanlarında hastalık yapıcı olarak bildirilmediği sürece dışlanmaktadır. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, tekrar dizisi artışı ilgili yöntem ile tespit edilememektedir. Periferik kanda, VF (variant fraction) oranı %25 ve altı olan, zararsız olduğu düşünülen, sağlıklı popülasyonlarda da sık olarak gözlenen, sensitivite ve spesifitesi düşük ve teyide muhtaç bulgular raporlanmamış olabilir. Yeni nesil dizileme ile tespit edilmesi teknik kısıtlamaya tabi tek nükleotid tekrar bölgelerindeki okuma hataları gibi güvenilirlik sınırlamaları bu test için de geçerlidir. Gen ile benzerlik gösteren ya da örtüşen psödogen bölgeleri, homopolimer bölgeler analiz dışı bırakılmıştır. Mitokondriyal genler bu test kapsamına dahil değildir. Bazı genler kapsam dışı kalmış veya kısmen okunmuş olabilmektedir. Ayrıca HPO veri tabanından çekilen gen panelleri kullanılan kitin kapsamı dahilinde genlerin tümünü içermemiş olabilir.

Bu test yukarıda belirtilen materyal tipinden çalışılmıştır. Bu örnek yine yukarıda geçen hastaya ait kayıtlı merkezimize gönderilmiştir. Kurumumuza ulaşmadan önceki preanalitik hatalar kapsamı içinde olabilecek etkileyici faktörlerin göz önünde tutulması önerilir. Bu sürecin sorumluluğu kurumumuza ait değildir. Yapılan test numune doğrulama işlemi içermemektedir.

Kullanılan yöntemin kendi teknik özellikleri ve kısıtlamaları dahilinde yalancı pozitif / negatif sonuç olasılığı mevcuttur. Tüm laboratuvar testlerinde olduğu gibi klinik bulgular ön planda tutulmalı; gerekli görülürse, klinik şüphe halinde ek testler / tekrar testleri istenmelidir. Tek başına klinik karar verdirici özelliği bulunmamaktadır. Endikasyon, refere ediliş sebebi ve yeterli klinik veri paylaşılmayan hastalarda analizin yeterliliği konusunda yorum yapılamamakta ek tetkik önerisinde bulunulamamaktadır. Tespit edilen tüm bulguların da farklı yöntemle doğrulanması gerekebilir. Tüm genetik incelemelerin test öncesi ve test sonrası genetik danışma eşliğinde verilmesi önerilir.

Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR**İletişim:** T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr

ÖZEL SG GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ
TİBBİ ANALİZ RAPORU

LABORATUVAR RUHSAT NO: GHDM-SM/34.39/01

Hasta Adı-Soyadı :	Örnek Alım Yeri :
Cinsiyet :	İstem Tarihi :
Doğum Tarihi :	Örnek Alım Tarihi :
T.C. Kimlik No :	Örnek Kabul Tarihi :
Protokol No :	Rapor Onay Tarihi :
Örnek No :	Rapor Yayınlama Tarihi / Rapor No :
Örnek Türü :	

Refere Eden Merkez / Hekim:

Refere Ediliş Sebebi:

REFERANSLAR:

- Miller, David T et al. "ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 100866. 15 Jun. 2023, doi:10.1016/j.gim.2023.100866
- Richards, Sue, 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." Genetics in medicine 17.5 (2015): 405.

Uz. Dr. Ceyhan Sayar

Tıbbi Genetik Uzmanı
Uz.Tes.No: 47040

Doç. Dr. Kanay Yarabaş

Tıbbi Genetik Uzmanı
Uz.Tes.No: 102998

Özel SG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi ISO 15189 Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonuna sahiptir.

Bu rapor, Merkezimizin izni olmaksızın kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz.

İmzasız raporlar geçersizdir.

Bu sonuç yalnızca analizi yapılan numuneyi kapsamaktadır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. E-imzalı belgeyi doğrulamak için QR kodunu kullanabilirsiniz.

Doğrulama Linki:



Adres: ESKİ BÜYÜKDERE CAD. İZ PLAZA GİZ NO:9 KAT 2 NO:6, 34398 MASLAK, İSTANBUL TR

İletişim: T: +90 212 276 01 66 M: +90 532 419 27 88 F: +90 212 276 01 56 www.sapiens.com.tr info@sapiens.com.tr