



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2017; 31 (2): 55 - 60  
http://www.fusabil.org

### Kardiyak Anomalisi Olan Down Sendromlu Hastalarda MEF2C Gen Polimorfizminin Araştırılması \*

Kürsat KARGÜN<sup>1</sup>  
Berrin AYAZ TÜYLÜ<sup>2</sup>  
Murat KARA<sup>3</sup>  
Erdal YILMAZ<sup>4</sup>  
Murat KALKAN<sup>5</sup>  
Feti Ahmet UĞUR<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Firat Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Anadolu Üniversitesi,  
Fen Fakültesi,  
Biyoloji Bölümü,  
Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Muğla Sıtkı Koçman  
Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,  
Muğla, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Firat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Firat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Hayvan Besleme ve  
Beslenme Hastalıkları  
Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>6</sup> Firat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 27.05.2017

Kabul Tarihi : 16.08.2017

#### Yazışma Adresi Correspondence

Kürsat KARGÜN  
Firat Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü,  
Elazığ - TÜRKİYE

kkargun@firat.edu.tr

**Amaç:** Down Sendromlu çocuklarda miyosit arttırıcı faktör 2C (MEF2C) gen polimorfizminin araştırılması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve Down Sendromunda sık rastlanan kardiyak malformasyonlar arasındaki ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Down sendromu olan 100 çocuk hasta ve 100 sağlıklı çocuk kontrol grubu alınıp, ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yapılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizmler araştırılmıştır.

**Bulgular:** Down Sendromlu olguların 58'i kız iken 42'si erkek, yaş ortalaması 3.19±3.79 ay idi. Olguların anne yaş ortalaması 36.86±6.67 olarak tespit edildi. Down sendromlu hastalardan konjenital kalp hastalığı olan olguların %18'inde ventriküler septal defekt (VSD), %18'inde atrial septal defekt (ASD), %11'inde patent duktus arteriosus (PDA), 7'sinde atriyoventriküler septal defekt (AVSD), %19'unda ise birden fazla kalp defekti olup %27'sinde ise herhangi bir kalp defektine rastlanılmamıştır. MEF2C üzerindeki rs770189, rs4521516, rs11951031, rs12521522, rs17560407, rs17421627, gen bölgeleri çalışıldı. rs770189, rs4521516 ve rs17560407 alleleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (P<0.05).

**Sonuç:** Down Sendromu olan ve konjenital kalp hastalığı bulunan hastalarda rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin frekanslarının anlamlı oranda artmış olduğu tespit edilirken, Down sendromlu olup aynı zamanda kardiyak malformasyonu olan hastalar ile Down sendromumlu olup eko'su normal olan hastaların karşılaştırılması sonucu herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Down sendromu, kardiyak malformasyon, rs770189, rs4521516, rs11951031, rs12521522, rs17560407, rs17421627

#### Investigation of the MEF2C Gene Polymorphisms in Down Syndrome Patients with Cardiac Malformations

**Introduction:** In the present study, we aimed to investigate of Myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) gene polymorphisms on the children with Down syndrome, compare them with healthy controls and determine its relationship between cardiac malformations which are common by Down syndrome.

**Materials and Methods:** A hundred pediatric patients with Down syndrome and 100 healthy children as the control group were included and the primers of related mutation regions were designed and polymorphisms identified in the gene region were investigated with Real Time PCR (real-time polymerase chain reaction) method.

**Results:** While 58 percent of down syndrome patients were girls 42 percent of patients were boys and their average age was 3.19±3.79. Maternal average age of patients was found to be 36.86±6.67. It was found that 18% of down syndrome patients, with congenital heart disease, had ventriküler septal defekt (VSD), 18% had atrial septal defekt (ASD), 11% had patent ductus arteriosus (PDA), 7% had atrioventricular septal defekt (AVSD) and 19% had more than a heart defective disease. And it wasn't any heart defects detected on 27% of patients. Gene regions; which are located on MEF2C rs770189, rs4521516,rs11951031, rs12521522, rs17560407, rs17421627 were studied. When comparing the alleles on rs770189,rs4521516 and rs17560407 regions there wasn't any significant difference between patient and control group detected. But, statistically, it was detected that there is a significant difference between rs11951031, rs12521522 and rs17421627 gene regions's alleles (P<0.05).

**Conclusion:** While It has been found that by patients with down syndrome and congenital heart disease, frequency of the rs 12521522, rs11951031 and rs 17421627 gene regions' alleles significantly increased; No significance between patients with Down syndrome and with cardiac malformation with normal ecocardiography and Down syndrome was detected.

**Key words:** Down syndrome, cardiac malformation, rs770189, rs4521516, rs11951031, rs12521522, rs17560407, rs17421627

\* Bu çalışmaya Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (ANABAP Proje No: 1406F320) katkılarıyla gerçekleştirilmiştir.

\*\* XIV. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 27-30 Ekim 2015, Muğla/TÜRKİYE.

## Giriş

Down Sendromu veya Trizomi 21 insanda mental retardasyonun en fazla karşılaşılan genetik nedeni olup aynı zamanda en fazla görülen kromozomal hastalık olup, 1/600~1/1000 doğumda bir görülür (1-2). Fenotipik özellikleri ve ilişkili sistemik patolojiler sayesinde kolay bir şekilde tanınabilmekle beraber hastalar arasında çeşitli klinik varyasyonlar söz konusudur. Tipik dismorfik yüz görünümü, el ayasında simian çizgisi, 1. ve 2. ayak parmak arasındaki mesafede artış, mental retardasyon, hipotoni gibi karakteristik bulguların yanı sıra konjenital kalp hastalıkları (KKH), duodenal atrezi/stenoz, Hirschsprung, sağırılık, konuşma bozukluğu, immün yetersizlik, katarakt, atlanto-aksiyel eklem instabilitesi gibi durumlar ise Down Sendromlu olgularında en sık görülen fenotipik özelliklerdir (3). Ayrıca akut myeloid lösemi (AML), gluten duyarlı enteropati gelişme riski de sağlıklı çocuklara oranla daha yüksektir (4-5).

Kas farklılaşmasında ve kardiyovasküler fonksiyonlar sırasında Miyosit arttırıcı faktör 2 (MEF 2) ailesi üyelerinin ilişkisi olduğu tespit edilmiş olup, MEF2C genin ise, kalp morfolojilerinde ve damar gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir (6). Transkripsiyon faktörlerinin Mef2 ailesi kalp dahilinde uzun zamandan beri, kardiyak alfa-aktin ve ağır alfa-miyosin zinciri de dahil olmak üzere, miyokard olarak ifade edilen genlerin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (7). Aynı zamanda nöron ve kortikal gelişiminde rol aldığı belirtilmiştir (8). Myosit arttırıcı faktör 2C (MEF2C) geni MADS gen ailesinin MEF2 alt ailesine üye olan MEF2C, beynin yüksek düzeylerinde ifade edilen nöronların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (9). MEF2C temel sarmal-döngü sarmal proteinleriyle bağlanmakta olup beyinde sinirsel kararlılık ve ya farklılaşmadan sorumludur. MEF2C 5q14.3 bölgesinde lokalizedir. MEF2'e ait MEF2C bant uzunluğu 200,723 kilobazdır. Kodlanan protein 51.221 kiloDalton, tahmin edilen moleküler ağırlığa ise 473 amino aside sahip bir transkripsiyon faktörüdür (10). MEF2C transkripsiyon faktörü, myelinizasyon ve kardiyak gelişimiyle ilgili olup bu durum konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, bu genin anormal çalışması önemli psikomotor gerileme, anormal motor hareketleri, konuşma yokluğu, otistik davranışlar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (11). MEF2C ile ilgili olarak kemik mineral yoğunluğu üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (12, 13). Ayrıca Tip 2 Diyabetin oluşmasında etkili olabileceği, kalp dokularında sodyum ile MEF2C gen ekspresyon değişiminin olduğu gösteren çalışmalar yapılmıştır (14, 15). Fakat kan basıncı ve arteriyel sertliğin üzerindeki herhangi bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (16).

Bu çalışmada, Down Sendromlu olan ve beraberinde kardiyak anomalisi bulunan çocuklarda MEF2C gen polimorfizmlerinin araştırılması ve Down sendromu olan çocuklarda kardiyak malformasyonda olası rolünü araştırmayı amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Anadolu üniversitesi bilimsel araştırma projeleri komisyonu (proje no: 1406F320) tarafından

desteklenmiş olup ve çalışmanın etik onayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulu (24.06.2014 toplantı sayısı: 13, karar sayısı: 1) tarafından alınmıştır. Örneklem büyüklüğünün tespiti için çalışma öncesi uygulanan power güç analizi; MEF2C gen polimorfizminin patogenezdaki rolü açısından değişikliği, %90 güç ile belirleyebilmek için en az 19 olgunun çalışmaya alınmasının yeterli olacağını gösterdi ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.1$ ). Çalışma büyüklüğünün toplam 40 olguyu doğru tanı ve tanıyı engelleyen nedenler yönünden değerlendirdik. Prospektif olarak tasarlanan çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran 100 Down sendromlu çocuk hasta ve 100 sağlıklı çocuk kontrol grubu alınıp, ilgili mutasyon bölgelerin primerleri dizayn yaptırılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizmler araştırılmıştır. Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 2 cc kan alınıp, Tıbbi Genetik Laboratuvarında, DNA izolasyon (PureLink™ genomik DNA kitleri) kiti ile yapılmıştır. Çalışma yapılanı kadar hasta DNA'ları -20 °C'de saklanmıştır. Alınan örneklerde SNP taraması (Tek Nokta Mutasyonu) uygun primer setleri ve problr (AccuPower Dual Star qPCR PreMix (K-6100) kiti, kullanıldı) ile hedef bölgeler çoğaltılarak incelenmiştir (Tablo1). Numune olarak hastalardan alınan 'kan örnekleri izolasyonu yapıldıktan sonra elde edilen DNA'larının saflık ve miktar tayinleri Denovix Marka DS-11+ Model Mikro Hacimli (Nanodrop) spektrofotometre ile yapıldı. Q-PCR amplifikasyonu için kullanılan hazır master mikslar ve analiz için edilen DNA miktarlarının uygun olduğu kontrol edilmiştir. Çalışmamızda Bioneer Marka ExiCycler™-96 Model QPCR Cihazı, Real Time PCR Cihazı kullanılarak çalışma her aşamasında uygun donanımlarla kontrol edilmiştir. Kullanılan Taqman problrı, ilgili gen bölgesi için wild-tip sekans grubu ve Gen mutasyon grubu kullanılarak, genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerin 'allel'leri' belirlenmiştir.

Veri analiz işlemleri SPSS 22.0 (Chicago, USA) paket istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun tespiti için Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk normallik analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise "ki-kare testi" kullanıldı. Sayısal veriler ortalamaya±standart sapma olarak, kategorik veriler % olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmada Down Sendromlu olguların 58'i kız iken 42'si erkektir. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunun 52'si kız cinsiyette olup 48'i erkektir. Hastaların yaş ortalaması 3.19±3.79 idi ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, boy, ağırlık ve anne yaşı bakımından fark saptanmadı (Tablo 2). Bu çalışmada alınan Down sendromlu olan ve beraberinde kalp hastalığı bulunan

olguların %18'inde ventriküler septal defekt (VSD), %18'inde atriyal septal defekt (ASD), %11'inde patent duktus arteriozus (PDA), 7'sinde atrioventriküler septal defekt (AVDS), %19'unda ise birden fazla kalp defekti olup %27'sinde ise herhangi bir kalp defektine rastlanmadı.

**Tablo 1.** Hedef SNP listesi

SNP	TCTGTGATGATCAATGCATTCTGTT[C/G]TATAT
IDrs770189	CTTCCCTGTTTAATTCAGTA
SNP	TCAGAATAATGAGTTACAAAGAAGA[C/G]ACATA
IDrs4521516	AATCGAAAACCTGAAAGTGT
SNP	CTTGAAATTAAGCGTGGGTTCTATT[C/T]TGGAA
IDrs11951031	CAGTAAAATGTCTGGACTGG
SNP	TTTTTTTCTACTAGGTCTGAAAGAGA[A/T]TCCAG
IDrs12521522	ATACTTCTTGATTAACAAGT
SNP	AATTCAGTGGTGCAGCATTAAACCC[A/G]JAGAA
IDrs17560407	GAATATACAGCATGTGGAATG
SNP	CTGAAGATTTGATGTGAAGATGGTA[G/T]GACA
IDrs17421627	GGCTTGGCTTCTCCCGATGCA

Bu çalışmada rs770189, rs4521516 ve rs17560407 alleleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 3), fakat rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 4). Down sendromumlu olup kalp defekti olanlar ile EKO'su normal olan hastaların karşılaştırılması sonucu herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 5).

**Tablo 2.** Çalışma gruplarına ait temel veriler

	Hasta	Kontrol	P*
N (K/E)	100 (58/42)	100 ( 52/48)	>0.05
Yaş (/ay±SD)	3.19±3.79	6.43±5.27	>0.05
Ağırlık (kg±SD)	15.58±11.52	27.07±18.04	>0.05
Boy (cm±SD)	69.09±25.77	107.36±28.77	>0.05
Anne Yaşı (/yıl±SD)	36.86±6.67	34.52±5.76	>0.05

P\* Student's t testleri

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun rs770189, rs4521516, rs17560407 gen polimorfizmleri genotip ve alel dağılımları

	Genotype Allele	Hasta (n, %)	Kontrol (n, %)	X <sup>2</sup>	P*		
rs770189	GG	77 (0.770)	85 (0.850)	4.228	0.121		
	GC	20 (0.200)	10 (0.100)				
	CC	3 (0.030)	5 (0.050)				
rs4521516	G	174 (0.870)	180 (0.900)	0.884	0.347		
	C	26 (0.430)	20 (0.100)				
	GG	71 (0.710)	78 (0.780)			1.293	0.524
GC	20 (0.200)	15 (0.150)					
CC	9 (0.090)	7 (0.070)					
rs17560407	G	162 (0.810)	171 (0.855)	1.452	0.228		
	C	38 (0.190)	29 (0.145)				
	AA	68 (0.680)	75 (0.750)			4.294	0.117
	AG	26 (0.260)	15 (0.150)				
	GG	6 (0.060)	10 (0.100)				
A	162 (0.810)	165 (0.825)	0.150	0.697			
G	38 (0.190)	35 (0.175)					

P\* = Ki-kare testi GG= Allelde meydana gelen baz değişimi yok, GC=Heterozigot taşıyıcılık, CC= Homozigot mutant

**Tablo 4.** Grupların rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen polimorfizmleri genotip ve alel dağılımları

	Genotype Allele	Patient (n=100)	Control (n=100)	X <sup>2</sup>	P*		
rs11951031	CC	68 (0.680)	40 (0.400)	18.125	0.001		
	CT	17 (0.170)	42 (0.420)				
	TT	15 (0.150)	18 (0.180)				
rs12521522	C	153 (0.765)	122 (0.610)	11.182	0.001		
	T	47 (0.235)	78 (0.390)				
	TT	38 (0.380)	64 (0.640)			16.229	0.0001
TA	44 (0.440)	31 (0.310)					
AA	18 (0.180)	5 (0.050)					
rs17421627	T	120 (0.600)	159 (0.795)	18.021	0.001		
	A	80 (0.400)	41 (0.205)				
	GG	68 (0.680)	69 (0.690)			10.696	0.005
	GT	17 (0.170)	28 (0.280)				
	TT	15 (0.150)	3 (0.030)				
G	153 (0.765)	166 (0.830)	2.616	0.105			
T	47 (0.235)	34 (0.170)					

P\* = Ki-kare testi, GG= Allelde meydana gelen baz değişimi yok, GT=Heterozigot taşıyıcılık, TT= Homozigot mutant

**Tablo 5.** Ekokardiyografide patoloji varlığına göre rs'lerin allelinin karşılaştırılması

rs770189			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji varlığı	yok	N %	21 77.8	6 22.2	0 0.0	27 100.0	1.204	0.548
	var	N %	56 76.7	14 19.2	3 4.1	73 100.0		
Toplam		N %	77 77.0	20 20.0	3 3.0	100 100.0		
rs4521516			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji varlığı	yok	N %	19 70.4	7 25.9	1 3.7	27 100.0	1.804	0.406
	var	N %	52 71.2	13 17.8	8 11.0	73 100.0		
Toplam		N %	71 71.0	20 20.0	9 9.0	100 100.0		
rs11951031			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji varlığı	yok	N %	19 70.4	5 18.5	3 11.1	27 100.0	0.454	0.797
	var	N %	49 67.1	12 16.4	12 16.4	73 100.0		
Toplam		N %	68 68.0	17 17.0	15 15.0	100 100.0		
rs12521522			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji varlığı	yok	N %	10 37.0	12 44.4	5 18.5	27 100.0	0.016	0.992
	var	N %	28 38.4	32 43.8	13 17.8	73 100.0		
Toplam		N %	38 38.0	44 44.0	18 18.0	100 100.0		
rs17560407			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji varlığı	yok	N %	19 70.4	7 25.9	1 3.7	27 100.0	0.356	0.837
	var	N %	49 67.1	19 26.0	5 6.8	73 100.0		
Toplam		N %	68 68.0	26 26.0	6 6.0	100 100.0		
rs17421627			Wild	Heterozigot	Mutant	Toplam	$\chi^2$	P
Patoloji Varlığı	yok	n %	19 70.4	5 18.5	3 11.1	27 100.0	0.454	0.797
	var	n %	49 67.1	12 16.4	12 16.4	73 100.0		
Toplam		n %	68 68.0	17 17.0	15 15.0	100 100.0		

P\* = Ki-kare testi

**Tartışma**

Down Sendromu, dismorfik yüz özellikleri ve farklı özel fenotipi ile kolay tanınabilir olmasına karşın tanının olguların tamamında konulamadığı, bu sebepten ötürü de kesin tanı için kromozom analizinin gerekli olduğu bildirilmiştir (17-19). 21. Kromozom üzerinde bulunan genlerin trizomisinin, gen-doza etkisi sebebiyle aşırı ekspresyonlarının dokuların gelişimi, matürasyon ve yaşlanmaları üzerinde farklı etkilere yol açtığı ileri sürülmektedir (4, 20). Bunun yanı sıra 21. kromozom üzerinde bulunmayan bazı gen polimorfizmlerinde sendromun çeşitli özelliklerinin ortaya çıkmasına ve kliniğinde etkili olabileceği gösterilmiştir (21). Ocaklı (22), yapmış olduğu çalışmada Down Sendromlu olguların ortalama anne yaşını 28.9±4.8 olarak tespit etmiştir.

Yapılan çalışmalar ile bu çalışmanın verilerini kıyaslırsak aralarında herhangi bir farkın bulunmadığı görülmüştür.

Down Sendromunda karakteristik fenotipik özelliklerin yanı sıra konjenital kalp hastalıkları da sık görülmektedir (3). Down Sendromlu hastalarda en sık görülen temel malformasyon konjenital kalp hastalığı olup görülme sıklığı %30-60 olduğu bildirilmektedir (23-26). Konjenital kalp hastalıklarını görülme sıklığı yapılan çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Freman ve ark. yaptıkları Down Sendromlu hastaları içeren çalışmasında KKH olan Down Sendromlu olgularda %45 oranında AVDS, %35 oranında VSD, %8 oranında izole ASD, %7 oranında izole PDA olduğunu bildirmiştir (27). Ayrıca Rubens Figueroa ve ark. (28) yaptıkları

çalışmada saptanan olguların %24'ünde ASD, %22'sinde VSD, %21'inde PDA ve %8.7'sinde de AVSD görüldüğünü bildirmiştir. İki çalışmada da oranları farklı olmakla birlikte en sık görülen KKH olarak ASD rapor edilmiştir. Fakat Abbag ve ark. larının yayınladığı makalede en sık görülen KKH olarak %33.3 oranla VSD olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada diğer KKH ise %22.8'inde AVSD, %21.1'inde ASD, %14'ünde PDA, %5.3'ünde de fallot tetralojisi (TOF) olarak sıralanmıştır (29). MEF2C üzerine yapılan bir çok çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (12-16, 30) Fakat literatürde Down sendromlu hastalarda MEF2C gen bölgelerini kapsayan rs gen polimorfizm ilişkisinin incelendiği çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada Down sendromlu olup aynı zamanda kardiyak malformasyonu olan hastalar ile down sendromlu olup kardiyak malformasyonu olmayan hastaların karşılaştırılması sonucu MEF2C'nin herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

Down sendromu konjenital kalp hastalığı olanlar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise elde edilen sonuçlar da MEF2C üzerindeki gen bölgelerinden rs770189, rs4521516 ve rs17560407 gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemez iken rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen bölgelerine ait

allellerinin hasta ve kontrole göre frekans karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Down sendromu olan hastalarda rs770189, rs4521516 ve rs17560407 allellerinin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmaz iken rs11951031, rs12521522 ve rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu saptandı. Down sendromlu olup aynı zamanda kardiyak malformasyonu olan hastalar ile Down sendromlu olup kardiyak malformasyonu olmayan normal olan hastaların karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Bu çalışma sonuçlarının, özellikle Down Sendromunda anlamlı polimorfizm içeren gen bölgeleri kullanılarak, konjenital kalp hastalıklarının erken tanısı ve tedavisi açısından yeni gelişmelere ışık tutabileceği düşüncesindeyiz. Bu bulgular literatüre katkı sağlayacak ve aynı zamanda bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutarak yol gösterici nitelikte olacağı düşüncesindeyiz. Sonuç olarak Down sendromu ve konjenital kalp hastalıklarının gen polimorfizmleri ile arasındaki bağlantıları gösterebilecek daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Smith G, Berg J. Down's Anomaly. 2nd Edition, Edinburgh and New York: Churchill Livingstone, 1995.
- Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, et al. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet* 2001; 46: 347-350.
- Kara M, Kargün K, Köse H, Aygün AD, Şen A. Double trizomiye (48,XXX,+21) sahip down sendromlu bir çocuk: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Derg/Fırat Med J* 2013; 18: 126-129.
- Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nature Reviews* 2004; 5: 725-738.
- Maina PK, Milind ST, Mamta N. Down syndrome: Clinical profile from India. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 31-35.
- Anonim. "MEF2C". <https://en.wikipedia.org/wiki/MEF2C/> 26.05.2017.
- Lockhart MM, Wirrig EE, Phelps AL, et al. MEF2c regulates transcription of the extracellular matrix protein cartilage link protein 1 in the developing murine heart. *PLoS One* 2013; 8: e57073.
- Bi W, Drake CJ, Schwarz JJ. The transcription factor MEF2C-null mouse exhibits complex vascular malformations and reduced cardiac expression of angiopoietin 1 and VEGF. *Developmental Biology* 1999; 211: 255-267.
- Leifer D, Golden J, Kowall NW. Myocyte-specific enhancer binding factor 2C expression in human brain development. *Neuroscience* 1994; 63: 1067-1079.
- Schwab MH, Bartholomae A, Heimrich B, et al. Neuronal basic helix-loop-helix proteins (NEX and BETA2/Neuro D) regulate terminal granule cell differentiation in the hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 3714-3724.
- Nowakowska BA, Obersztyn E, Szymańska K, et al. Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 1042-1051.
- Zheng HF, Duncan EL, Yerges-Armstrong LM, et al. Meta-analysis of genome-wide studies identifies MEF2C SNPs associated with bone mineral density at forearm. *J Med Genet* 2013; 50: 473-478.
- Adriao A, Conceicao N, Gavaia PJ, Cancela ML. Zebrafish as a model to study craniofacial phenotypes related to human MEF2C mutations. *European Journal of Clinical Investigation* 2013; 43: 102-102.
- Lu W, Yan X, Huang Q, et al. Study of the 482G/A variation in PGC-1alpha gene domain MEF2C as possible mechanism of type 2 diabetes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2008; 25: 616-623.
- Mohseni P, Hahn NA, Frank RA, Hewitt LM, Hajibabaei M. 3, naphthenic acid mixtures from oil sands process-affected water enhance differentiation of mouse embryonic stem cells and affect development of the heart. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 10165-10172.
- Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart study 100K project: Genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet* 2007; 8 Suppl 1: S3.

17. Lüleci G, Acar A, Bağcı G. Mongolizm ön tanısı ile laboratuvarımıza başvuran 32 hastanın sitogenetik değerlendirilmesi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi 1986; 3: 251-255.
18. Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of down syndrome. Ulster Med 2004; 73: 4-12.
19. Catovic A, Kendic S. Cytogenetic findings at down syndrome and their correlation with clinical findings. Bosn J Basic Med Sci 2005; 5: 61-67.
20. Reeves RH. Down syndrome mouse models are looking up. Trends in Molecular Medicine 2006; 12: 237-240.
21. Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Haddad R, et al. The MTR A2756G polymorphism is associated with an increase of plasma homocysteine concentration in Brazilian individuals with Down Syndrome. Braz J Med Biol Res 2008; 41: 34-40.
22. Ocaklı S. Down Sendromu Ön Tanısı Alan Bazı Hastalarda Sitogenetik İncelemeler. Yüksek Lisans Tezi, Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
23. Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 Revision. Sept. 1999; 4: 1-16.
24. Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, et al. Cardiovascular malformations: Changes in prevalence and birth status, 1972-1990. Am J Med Genet 1999; 84: 102-110.
25. Day SM, Strauss DJ, Reynolds RJ, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 171-176.
26. Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, et al. Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. J Pediatr 2006; 148: 806-812.
27. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Populationbased study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet 1998; 80: 213-217.
28. Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Casterjon Urbina R. Heart malformations in children with Down Syndrome. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 894-899.
29. Abbag FI. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. Saudi Med J 2006; 27: 219-222.
30. Gao W, Pan B, Liu L, et al. Alcohol exposure increases the expression of cardiac transcription factors through ERK1/2-mediated histone3 hyperacetylation in H9c2 cells. Biochem Biophys Res Commun 2015; 466: 670-675.