

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KATARAKTIN MOLEKÜLER
SPEKTRUMU: YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI
TEK MERKEZ DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BERKAY ULAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HATİCE TUBA ATALAY

ANKARA
HAZİRAN 2026

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KATARAKTIN MOLEKÜLER
SPEKTRUMU: YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI
TEK MERKEZ DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BERKAY ULAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HATİCE TUBA ATALAY

ANKARA
HAZİRAN 2026

TEŞEKKÜR

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında, bilgi, tecrübe, desteklerini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tuba ATALAY’a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle yetişmemde ve bu mesleği edinmemde büyük emekleri olan her zaman desteklerini hissettiğim çok değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU, Prof. Dr. İhsan Gökhan GÜRELİK, Prof. Dr. Fikret AKATA, Prof. Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof. Dr. Şengül ÖZDEK, Prof. Dr. Onur KONUK, Prof. Dr. Ahmet Murat HONDUR, Prof. Dr. Bahri AYDIN, Prof. Dr. Mehmet Cüneyt ÖZMEN, Prof. Dr. Erdem YÜKSEL, Doç. Dr. Betül Seher UYSAL, Doç. Dr. Berçin TARLAN, Doç. Dr. Hüseyin Baran ÖZDEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Yücel ÜÇGÜL’e;

Bu tezin yapılmasında büyük katkıları olan Gazi Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı’ndan Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ, Dr. Öğr. Üye. Filiz Başak ERGİN ve Dr. Mehlika Meryem SARI’ya;

Asistanlık sürecinde her türlü güzelliği ve zorluğu birlikte yaşadığımız değerli arkadaşlarım Dr. Hasan DİKER ve Dr. İhsan AKDAĞ’a, çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter, teknisyen ve personellerimize;

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan annem Şeniz ULAŞ ve babam Necmettin ULAŞ’a, desteğiyle her zaman yanımda olan kardeşim Betül ULAŞ’a;

Bu süreçte desteğini, sabrını ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Derya’ya ve hayatımıza neşe katan biricik kızımız İpek’e sonsuz teşekkür ederim.

Berkay ULAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lens Gelişimi ve Yapısal Özellikleri.....	3
2.1.1. Lens Embriyolojisi	3
2.1.2. Lens Anatomisi	4
2.1.3. Lens Fizyolojisi.....	6
2.2. Konjenital Katarakt.....	8
2.2.1. Tanım	8
2.2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.2.3. Sınıflandırma.....	11
2.2.3.1. Total katarakt	11
2.2.3.2. Nükleer katarakt	12
2.2.3.3. Lameller (zonüler) katarakt	12

2.2.3.4. Polar katarakt.....	12
2.2.3.5. Sütüral katarakt.....	13
2.2.3.6. Kortikal katarakt.....	13
2.2.3.7. Pülverülan ve serülan katarakt	13
2.2.3.8. Koralliform ve diğ�er nadir tipler	13
2.2.3.9. Membran�z katarakt.....	14
2.2.3.10. Yerleşim temelli sınıflama.....	14
2.2.3.11. Morfolojik sınıflamanın sınırlılıkları.....	14
2.2.4. Etiyoloji.....	15
2.2.4.1. Kalıtsal olmayan nedenler	15
2.2.4.2. Kalıtsal nedenler	16
2.2.5. Klinik Yaklaşım ve Değ�erlendirme	16
2.3. Konjenital Kataraktın Genetik Temeli.....	17
2.3.1. Kalıtım Paternleri	17
2.3.1.1. Otozomal Dominant Kalıtım	18
2.3.1.2. Otozomal Resesif Kalıtım	18
2.3.1.3. X'e Bağlı Kalıtım	19
2.3.1.4. <i>De Novo</i> Varyantlar	19
2.3.2. Kristallin Genleri.....	19
2.3.2.1. �-Kristallinler	20

2.3.2.2. β -Kristallinerler	21
2.3.2.3. γ -Kristallinerler.....	21
2.3.2.4. Kristalliner Mutasyonlarının Patofizyolojik Mekanizmaları.....	22
2.3.3. Membran ve Bağlantı Proteinleri Genleri	22
2.3.3.1. Gap Junction Proteinleri	22
2.3.3.2. Majör İntersik Protein (MIP)	24
2.3.3.3. Lens İntersik Membran Protein-2 (LIM2)	24
2.3.3.4. Hücre İskeleti Genleri	25
2.3.4. Transkripsiyon Faktörler ve Diğer İlişkili Genler.....	25
2.4. Konjenital Katarakta Eşlik Edebilen Sistemik, Metabolik ve Sendromik Durumlar.....	27
2.4.1. Kromozom Anomalileri	27
2.4.2. Metabolik Bozukluklar	28
2.4.3. X'e Bağlı Sendromlar	29
2.4.4. Diğer Sendromlar ve Sistemik Hastalıklar.....	29
2.5. Moleküler Genetik Tanı Yöntemleri	30
2.5.1. Geleneksel Genetik Analiz Yöntemleri	30
2.5.2. Yeni Nesil Dizileme	32
2.5.3. Varyantların Sınıflandırılması.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	36
3.2. Genetik Değerlendirme Sonuçları	37
3.3. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR.....	84
8. ÖZET.....	98
9. SUMMARY	100
10. EKLER.....	102
11. ÖZGEÇMİŞ.....	105

KISALTMALAR

ACMG	: American College of Medical Genetics and Genomics
AMP	: Association for Molecular Pathology
B	: Benign
cDNA	: Komplementer deoksiribonükleik asit
CNV	: Kopya sayısı varyantı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HEM	: Hemizigot
HET	: Heterozigot
HOM	: Homozigot
LB	: Olası benign
LP	: Olası patojenik
NGS	: Yeni nesil dizileme
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
P	: Patojenik
RNA	: Ribonükleik asit
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi

TF	: Transkripsiyon faktörü
VUS	: Klinik önemi belirsiz varyant
WES	: Tüm ekzom dizileme
WGS	: Tüm genom dizileme
XB	: X'e bağlı



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Konjenital Katarakt Hedef Gen Listesi.....	37
Tablo 2. Varyant Değerlendirilmesinde Kullanılan Veri Tabanları ve Yazılımlar	38
Tablo 3. Demografik ve Klinik Özellikler.....	40
Tablo 4. Fenotiple ilişkili olabilecek patojenik, olası patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantlar.....	43
Tablo 5. Klinik-genetik değerlendirmede ikincil düzeyde ele alınan ek varyantlar	44
Ek Tablo 1. Hastalara göre saptanan tüm raporlanabilir varyantların klinik-genetik sınıflaması	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fenotip ile uyumlu P/LP varyantların gen grupları arasında dağılımı..... 46

Şekil 2. Fenotip ile uyumlu P/LP/VUS varyantların gen grupları arasında dağılımı
..... 47



1. GİRİŞ

Katarakt, göz içi lensin saydam yapısının bozulması ile ortaya çıkan bir durum olup her yaş grubunda görülebilmektedir. Bununla birlikte pediatrik dönemde geliştiğinde görme gelişimini olumsuz etkileyerek önemli düzeyde görme kaybına yol açabilmektedir.

Konjenital katarakt, doğumda mevcut olan ya da yaşamın erken dönemlerinde saptanan lens opasiteleri ile karakterize olup; tedavi ile düzelebilen çocukluk çağı körlüklerinin en başta gelen sebeplerinden biridir (1). Bilateral ve unilateral olabilmekte olup, erken dönemde tanı ve uygun tedavi uygulanmadığında kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir (2,3).

İdiyopatik olabileceği gibi genetik, enfeksiyöz, metabolik ve çeşitli sistemik ya da sendromik hastalıklarla ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir (4). Bilateral konjenital katarakt olgularında, sendromik bir hastalıkla ilişkilendirilemeyen vakaların yaklaşık üçte birinde genetik faktörlerin etyolojide etkili olduğu bildirilmektedir (5).

Son zamanlarda yeni nesil dizileme (next generation sequencing, NGS) teknolojilerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte pek çok genin kısa bir sürede eş zamanlı olarak analiz edilebilmesi mümkün olmuş ve genetik tanı oranlarında artış sağlanmıştır (6). Bu sayede hem hastalığın genetik temeli daha net bir şekilde ortaya konulabilmekte hem de genetik danışmanlık süreçleri etkin şekilde sağlanabilmektedir. Ayrıca konjenital katarakta sebep olabilen, tedavisi mümkün olan metabolik hastalıkların ve sendromik hastalıkların öngörülemeyen bulgularının erken tespitini mümkün kılabilir (7). Özellikle ülkemizde akraba evliliklerinin sıkça görül-

mesi, özellikle otozomal resesif geçişli genetik hastalıkların toplumda daha sık gözlenmesine sebep olmaktadır.

Konjenital kataraktlı hastalarda saptanan genetik varyantların dağılımı ve fenotipik özellikler ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıda olup, farklı popülasyonlarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi, hastalığın genetik spektrumunun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi ve Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda takip edilen bilateral konjenital katarakt hastalarında, NGS yöntemleri kullanılarak saptanan genetik varyantları tanımlamak, bu varyantların klinik fenotip ile ilişkisini değerlendirmek ve hastalığın genetik spektrumuna katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lens Gelişimi ve Yapısal Özellikleri

2.1.1. Lens Embriyolojisi

Lens, embriyolojik olarak yüzey ektodermden gelişir. Göz gelişiminin erken döneminde ön beyinden köken alan optik veziküller oluşur ve bunların distal kısmı yüzey ektodermi ile temas eder. Bu temasın ardından yüzey ektodermden kalınlaşma meydana gelir ve lens plakodu gelişir (8–11). Lens gelişiminin başlamasında yalnızca hücre içi programların değil, doku-doku etkileşimlerinin ve çeşitli sinyal yollarının da belirleyici olduğu kabul edilmektedir (8,11).

Bir sonraki aşamada hem optik vezikül hem de lens plakodu içe doğru çökmeye başlar. Böylece optik kupa oluşurken lens plakodu da önce lens çukurunu, ardından lens vezikülünü meydana getirir. Lens vezikülü başlangıçta yüzey ektodermi ile bağlantılıdır; ancak gelişim ilerledikçe bu bağlantı kaybolur ve lens vezikülü yüzey ektodermden ayrılarak optik kupanın içine yerleşir (8,9). Bu aşama, yalnızca lensin değil, aynı zamanda retina, kornea ve ön segment yapılarının uyumlu gelişimi açısından da ciddi öneme sahiptir (8,9).

Lens vezikülü oluştuktan sonra hücresel farklılaşma daha belirgin hale gelir. Vezikülün arka duvarındaki hücreler uzayarak primer lens liflerini oluşturur. Ön duvardaki hücreler ise ön lens epiteline dönüşür. Primer lens lifleri zamanla uzayıp vezikül boşluğunu doldurur. Böylece gelişmekte olan lens, dışta ön epitelden, içte ise farklılaşmakta olan lens liflerinden oluşan temel yapısını kazanır (9-11).

Lens gelişimi çevre dokulardan bağımsız değildir. Lens vezikülünün yüzey ektodermden ayrılmasından sonra lens ile yüzey ektoderm arasına mezenkimal hücreler göç eder. Bu hücreler daha sonra kornea ve ön segment yapılarının gelişiminde rol oynar. Bu nedenle lens vezikülünün ayrılması ya da kapanması sırasında ortaya çıkan bozukluklar, yalnızca lens gelişimini değil, komşu yapıların gelişimini de etkileyebilir (9). Bazı ön segment gelişim anomalilerinin temelinde bu erken embriyolojik bozukluklar yer almaktadır.

Sonuç olarak lens embriyogenezi; yüzey ektodermin indüksiyonu, lens plakodunun oluşumu, lens vezikülünün gelişimi ve primer lens liflerinin farklılaşması ile ilerleyen, oldukça düzenli bir süreçtir. Bu basamakların anlaşılması hem normal göz gelişiminin açıklanması hem de konjenital katarakt gibi hastalıkların patogenezinin kavranması açısından önem taşımaktadır (8-11).

2.1.2. Lens Anatomisi

Lens, iris ile vitreus arasında yer alan, bikonveks, saydam ve damarsız bir yapıdır. Gözün optik sisteminde korneadan sonra en önemli kırıcı ortamı oluşturur ve ışığın retina üzerine uygun şekilde odaklanmasına katkı sağlar(11–13).

Lens dıştan lens kapsülü ile çevrilidir. Lens kapsülü, bazal membran yapısında, elastik özellik gösteren bir tabakadır. Bir yandan lense mekanik destek sağlar, diğer yandan çevresiyle olan madde alışverişinde seçici bariyer görevi görür. Kapsülün kalınlığı her bölgede aynı değildir; arka kutupta daha ince, ekvatora yaklaştıkça daha kalın bir yapı gösterir. Zonüler liflerin tutunduğu bölge de ekvator çevresidir ve bu durum lensin anatomik bütünlüğü açısından önem taşır (12,13).

Lensin ön yüzünde, ön kapsülün hemen altında tek katlı küboidal epitel hücrelerinden oluşan ön lens epiteli yer alır. Bu epitel, lensin metabolik olarak en aktif bölümüdür. Hücre çoğalması özellikle ekvatora yakın bölgede, yani germinatif zonda belirgindir. Burada çoğalan epitel hücreleri zamanla ekvatora doğru kayar, şekil değiştirir ve uzayarak lens liflerine dönüşür. Ön kutba yakın epitel hücreleri ise daha sakin bir görünüm gösterir ve mitotik aktiviteleri daha düşüktür (11–13).

Lensin asıl hacmini lens lifleri oluşturur. Bu lifler, uzun ve ince yapıda, birbirine çok yakın yerleşmiş hücrelerdir. Embriyonik dönemde gelişen primer lens lifleri merkezi çekirdeği oluşturur. Daha sonraki dönemde oluşan sekonder lens lifleri ise bu yapının çevresine katmanlar halinde eklenir. Bu nedenle lensin merkezinde daha yaşlı nükleer lifler, çevresinde ise daha genç kortikal lifler bulunur. Lensin yaşam boyu büyümeye devam etmesi de bu düzenli lif eklenmesi ile ilişkilidir (10–13).

Lens liflerinin uç kısımları ön ve arka kutuplarda bir araya gelerek sütürleri meydana getirir. Klinik olarak bu sütürler özellikle Y biçimindeki görünümleri ile tanınır. Lif hücreleri arasında çok az ekstrasellüler boşluk bulunması, hücrelerin birbirine düzenli şekilde dizilmesi ve hücre içeriğinin optik özellikleri, lensin saydam kalmasına katkıda bulunur. Bu yönüyle anatomik düzen ile optik işlev arasında doğrudan bir ilişki vardır (12,13).

Lensin damar ve sinir içermemesi, anatomisinin en dikkat çekici özelliklerinden biridir. Bu nedenle lensin beslenmesi doğrudan damarlar yoluyla değil, aköz ve vitreus sıvısından difüzyon ile sağlanır. Saydamlığın korunması açısından damar

içermemesi avantaj sağlasa da, bu durum lensin metabolik dengesinin oldukça hassas bir sistemle sürdürülmesini gerektirir (11,12).

Lensin tüm bu anatomik özellikleri, lensin hem saydamlığını koruyabilmesi hem de optik işlevini sürdürebilmesi için gereklidir (10–13).

2.1.3. Lens Fizyolojisi

Lensin temel görevi, ışığı kırarak retina üzerine odaklamaya katkı sağlamak ve bunu yaparken saydamlığını koruyabilmektir. Bu görevin sürdürülebilmesi için lensin hem yapısal düzeninin korunması hem de su, elektrolit ve enerji dengesinin dengeli bir biçimde sürdürülmesi gerekir. Lensin damar içermemesi nedeniyle bu denge diğer dokulardan farklı çeşitli fizyolojik mekanizmalarla sağlanır (12,14,15).

Lens avasküler bir yapı olduğundan oksijen ve besin gereksinimini doğrudan kan dolaşımından değil, aköz ve vitreus sıvısından difüzyon yoluyla karşılar. Özellikle ön lens epiteli metabolik olarak en aktif bölgedir ve lens içi dengenin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Lens epitelindeki iyon taşıyıcıları ve membran proteinleri, su ve katyon dengesini düzenleyerek lens liflerinin uygun hidrasyon düzeyini korur. Bu dengenin bozulması lens liflerinde şişme, düzensizlik ve sonuçta saydamlığın kaybı ile sonuçlanabilir (14,15).

Lens saydamlığının korunmasında en önemli fizyolojik özelliklerden biri, lif hücrelerinin düzenli yerleşimi ve hücre içeriğinin homojenliğidir. Lens liflerinde yüksek konsantrasyonda bulunan kristallin proteinleri, kırılma indisinin uygun düzeyde tutulmasına katkıda bulunur. Özellikle α -kristallinlerin şaperon benzeri işlev göstermesi, diğer lens proteinlerinin hasarlanmasını ve agregasyonunu azaltarak

saydamlığın sürdürülmesine yardımcı olur. Buna ek olarak β - ve γ -kristalinler de lensin optik özelliklerinin korunmasında önemli rol oynar (12,15).

Lens fizyolojisinin bir diğer önemli yönü, farklılaşan lens liflerinde organellerin kademeli olarak kaybolmasıdır. Özellikle görme aksı üzerinde yer alan lif hücrelerinde çekirdek, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organellerin ortadan kaldırılması, potansiyel ışık saçılmasını azaltır. Bu nedenle organel yıkımı yalnızca gelişimsel bir olay değil, aynı zamanda saydamlığın devamı için gerekli fizyolojik bir uyum mekanizmasıdır. Bu sürecin bozulmasının lens içinde ışık saçılmasını artırarak opasite gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (12,16).

Lens enerji gereksinimini büyük ölçüde glikoliz ve pentoz fosfat yolu üzerinden karşılar. Avasküler yapısı ve düşük oksijen ortamı nedeniyle enerji üretiminde anaerobik metabolizma ön plandadır. Bunun yanında pentoz fosfat yolu, redukte glutatyonun sürdürülmesine katkıda bulunarak oksidatif hasara karşı koruyucu rol üstlenir. Lens proteinlerinin yaşam boyu büyük ölçüde korunması gerektiği düşünüldüğünde, oksidatif stres ile mücadele lens fizyolojisinin merkezinde yer almaktadır (14,15).

Yaşla birlikte lensin biyokimyasal ve fizyolojik dengesinde bazı değişiklikler ortaya çıkar. Proteinlerde translasyon sonrası değişikliklerin artması, su ve iyon dengesinin bozulması, antioksidan kapasitenin azalması ve membran geçirgenliğindeki değişimler saydamlığın sürdürülmesini zorlaştırır. Bu nedenle normal lens fiz-

yolojisinin anlaşılması, hem yaşa bağlı katarakt gelişiminin hem de konjenital ve metabolik lens patolojilerinin daha iyi açıklanmasına katkı sağlar (14,15).

Sonuç olarak lens fizyolojisi; saydamlığın korunması, kırıcı gücün sürdürülmesi, su ve katyon dengesinin sağlanması, enerji metabolizmasının devamı ve oksidatif hasara karşı korunma gibi birbiriyle ilişkili çok sayıda mekanizmaya dayanır. Bu mekanizmalardan herhangi birindeki bozukluk, lensin optik işlevini olumsuz etkileyerek opasite gelişimine zemin hazırlayabilir (12,14–16).

2.2. Konjenital Katarakt

2.2.1. Tanım

Konjenital katarakt, lensin saydamlığının doğumda mevcut olan ya da yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan opasiteler nedeniyle bozulması olarak tanımlanabilir (17). Aslında yaşamın ilk yılında fark edilen kataraktlar infantil katarakt olarak tanımlanmakta olup pratikte konjenital katarakt tanımı infantil kataraktları da kapsayacak şekilde kullanılmaktadır (18).

Çift taraflı ya da tek taraflı olarak görülebilir. Sadece bir lens patolojisi şeklinde görülebileceği gibi, farklı oküler anomaliler, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, sendromik durumlarla birlikte de görülebilir (4,19).

Konjenital kataraktın görmeye etkisi; opasitenin yoğunluğu, yerleşimi, tek ya da çift taraflı olmasına ve tedavi zamanlamasına bağlı olarak değişmektedir (2). Özellikle optik aksta yerleşim gösteren yoğun opasiteler, uyarının retinaya ulaşmasını engelleyerek deprivasyon ambliyopisine neden olabilmektedir (20). Bu nedenle

çocuğun görsel gelişimini ciddi seviyede tehdit eden bir hastalık olarak değerlendirilmelidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Konjenital katarakt, nadir görülmekle birlikte çocukluk çağındaki önlenebilir ve tedavi edilebilir görme kaybının önemli nedenlerinden biridir (1). Çocukluk çağı körlükleri içindeki katkısının toplumlarda değişmekle birlikte yaklaşık %5-20 arasında bildirildiği görülmektedir (1). Bu değişkenlik; toplumların sosyoekonomik özellikleri, sağlık hizmetlerine erişim, tarama programlarının etkinliği ve kullanılan tanım farklılıkları ile ilişkilidir (1,21).

Konjenital kataraktın prevalansı ve insidansı farklı çalışmalarda değişken bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde sıklığın yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1-6 arasında olduğu bildirilirken, gelişmişlik düzeyi daha düşük olan bölgelerde bu yükün daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (1,22). Sistematik derleme ve meta analiz verileri de bu heterojenliği desteklemekte; dünya genelinde popülasyon temelli çalışmalarda prevalansın 10.000 çocukta 2,2 ile 13,6 arasında değiştiğini göstermektedir (21). Aynı meta analizde, tanı yaşına ve çalışma kalitesine göre havuzlanmış prevalansın 10.000’de yaklaşık 1,91 ile 4,24 arasında değiştiği bildirilmiştir (21).

Epidemiyolojik verilerdeki farklılığın önemli nedenlerinden biri, konjenital ve infantil kataraktın her çalışmada aynı şekilde tanımlanmamasıdır. Bazı çalışmalar yalnızca doğumda saptanan olguları değerlendirirken, bazıları yaşamın ilk yılı içinde ya da daha ileri çocukluk döneminde fark edilen olguları da dahil etmektedir

(21,23). Bu nedenle prevalans ve insidans verileri yorumlanırken çalışmanın tanımı, yaş sınırı ve yöntemsel özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (21,23).

Birleşik Krallık'ta yapılan ulusal çalışmalarda, konjenital ve infantil katarakt için kümülatif insidansın 1 yaşta 10.000'de 2.29, 5 yaşta 10.000'de 2.93 ve 15 yaşta 10.000'de 3.19 düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlı bir popülasyonda yapılan çalışmada ise görmeyi anlamlı derecede etkileyen infantil kataraktın doğum prevalansı ayrıca raporlanmıştır (24). Danimarka ve Avustralya gibi farklı toplumlarda yapılan seriler de etiyolojik dağılımın ve görülme sıklığının toplumdan topluma değişebildiğini göstermiştir (22,25).

Laterallik açısından bakıldığında bilateral ve unilateral olgular arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bilateral olgular daha çok genetik, metabolik veya sistemik nedenlerle ilişkili iken, unilateral olguların daha büyük kısmı sporadik görünmektedir (22,26). Birleşik Krallık verilerinde bilateral olgularda altta yatan ya da eşlik eden nedenlerin daha sık saptandığı, ancak yine de önemli bir hasta grubunda kesin etiyolojinin ortaya konulamadığı bildirilmiştir (26). Nitekim daha yeni bir çalışmada da rutin değerlendirmeye rağmen altta yatan nedenin saptanamadığı olguların halen önemli bir oran oluşturduğu vurgulanmıştır (7).

Epidemiyolojik verilerin ülkeler ve çalışmalar arasında değişken olması; standardize tanım, etkili yenidoğan taraması, erken yönlendirme ve ayrıntılı etiyolojik değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır (1,21,23)

2.2.3. Sınıflandırma

Konjenital kataraktlar; opasitenin lensteki yerleşimine, morfolojik görünümüne, yoğunluğuna, lateralliğine ve zaman içindeki seyrine göre sınıflandırılabilir. Ancak günümüzde ortak olarak kabul edilen tek bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır. Klinik uygulamada en sık kullanılan yaklaşım morfolojik sınıflamadır. Bunun başlıca nedeni, morfolojik görünümün hem görsel prognoz hakkında fikir vermesi hem de etiyolojik değerlendirme ve tedavi planlamasına katkı sağlamasıdır (27–30).

Morfolojik sınıflamaya göre çocukluk çağı kataraktları başlıca total, nükleer, lameller (zonüler), polar, sütüral, kortikal, pülverülan/serülan, koralliform ve membranöz tipler şeklinde değerlendirilebilir (18,27,28). Bununla birlikte, aynı hastada birden fazla morfolojik patern bir arada bulunabilir. Ayrıca benzer morfolojik görünümde farklı genetik nedenlere bağlı olarak gelişebilirken, aynı genetik değişiklik de farklı morfolojik görünümlere yol açabilmektedir (27,30).

2.2.3.1. Total katarakt

Total katarakt, tüm lensin opaklaşması ile karakterizedir. Genellikle erken dönemde fark edilir ve çoğu zaman görsel aksı belirgin şekilde etkiler. Bu nedenle klinik olarak görsel gelişimi etkileyen en önemli tiplerden biridir. Bazı olgularda başlangıçtan itibaren tam opasite şeklinde bulunurken, bazı olgularda daha sınırlı bir opasitenin zamanla ilerlemesi sonucunda görünüm gelişebilir. Erken cerrahi gereksinimi vardır (18,27,28).

2.2.3.2. Nükleer katarakt

Nükleer katarakt, embriyonik ve/veya fetal nükleusu tutan merkezi opasiteler olarak tanımlanır. Doğumda mevcut olan kalıtsal konjenital katarakt tipleri arasında sık görülen tiplerden biridir. Lensin merkezinde yer aldığı için küçük çaplı olsa bile görme aksını kapatarak görmeyi belirgin şekilde etkileyebilir. Bu nedenle klinik önemi yüksektir. Özellikle bilateral olgularda kalıtsal özellik daha belirgin olabilir (18,27,29).

2.2.3.3. Lameller (zonüler) katarakt

Lameller katarakt, fetal nükleusun çevresindeki belirli bir lamelin opaklaşması ile ortaya çıkar. Klasik görünümünde, daha saydam bir merkez çevresinde halka şeklinde bir opasite izlenir. Çocukluk çağında en sık karşılaşılan morfolojik tiplerden biri olarak kabul edilir. Çoğu zaman bilateral ve simetriktir. Görme üzerindeki etkisi, opasitenin yoğunluğu ve optik aksı ne ölçüde örttüğüne bağlıdır (18,27,29).

2.2.3.4. Polar katarakt

Polar kataraktlar, lensin ön ya da arka kutbuna yerleşen opasitelerdir. Anterior polar kataraktlar genellikle küçük ve sınırlı olmakla birlikte bazı olgularda görmeyi çok az etkilerken, bazı olgularda yalnızca muayene sırasında fark edilir. Posterior polar kataraktlar ise yerleşimleri nedeniyle görme açısından daha önemli olabilir (18,27,28).

2.2.3.5. Sütüral katarakt

Sütüral katarakt, lens liflerinin birleşme yerlerinde bulunan Y şeklindeki sü-türlerin opaklaşması ile karakterizedir. Genellikle yıldız benzeri ya da dallanmış bir görünüm gösterir. Çoğu zaman ilerleyici olmayan bir seyir gösterir ve görme üze-rindeki etkisi sınırlıdır. Ancak santral uzanımı belirgin olan olgularda görsel etkisi daha fazla olabilir (18,27).

2.2.3.6. Kortikal katarakt

Kortikal katarakt, lens korteksini tutan opasiteler ile karakterizedir. Erişkin yaş grubunda daha sık görülen bir katarakt formu olmakla birlikte, çocukluk ça-ğında da gelişimsel ya da konjenital formları görülebilir. Morfolojik görünümü de-ğişken olabilir. Görsel etkisi genellikle opasitelerin yoğunluğuna ve optik aksa ya-kınlığına bağlıdır (27,28).

2.2.3.7. Pülverülan ve serülan katarakt

Pülverülan katarakt, lens içinde çok sayıda toz serpilmiş opasiteler şeklinde görünüm oluşturduğu bir tiptir. Serülan ya da mavi nokta katarakt ise bunun daha özel bir alt formu olarak kabul edilir. Bu tipler çoğu zaman görmeyi etkilemez ve ilerleyici değildirler. Ancak özellikle optik aks yerleşimli olanlar daha dikkatli de-ğerlendirilmelidir (18,27).

2.2.3.8. Koralliform ve diğer nadir tipler

Koralliform katarakt, ismini de aldığı mercan benzeri dallanmış opasiteler ile karakterize nadir bir tiptir. Bunun dışında punktat, koroner, kristalin görünümlü

ve kama şeklinde tarif edilen daha az görülen morfolojik tipler de bulunmaktadır. Bu tiplerin bazıları görmeyi hafif düzeyde etkilerken, bazıları ilerleyici olabilir ya da kalıtsal bir hastalık için ipucu oluşturabilir (27,29).

2.2.3.9. Membranöz katarakt

Membranöz katarakt, lensin zamanla erimesi ve ön ile arka kapsülün birbirine yaklaşarak ince bir membran benzeri bir görünüm alması sonucu ortaya çıkar. Genellikle görmeyi belirgin şekilde etkiler ve ağır morfolojik tiplerden biri olarak kabul edilir. Bu nedenle erken dönemde tanı ve uygun cerrahi planlama önemlidir (18,27).

2.2.3.10. Yerleşim temelli sınıflama

Klasik morfolojik sınıflamaya ek olarak, daha pratik kullanım amacıyla geliştirilen yerleşim temelli sınıflama sistemleri de bulunmaktadır. Bu sistemlerde konjenital kataraktlar total, anterior, lens içi yerleşimli ve posterior şeklinde dört ana gruba ayrılmaktadır. Özellikle küçük çocuklarda ayrıntılı morfolojik ayrımın zor olduğu durumlarda bu yaklaşım daha kolay uygulanabilir görünmektedir. Ancak bu sistem, klasik morfolojik sınıflamanın yerini tamamen almak yerine onu tamamlayan bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir (28).

2.2.3.11. Morfolojik sınıflamanın sınırlılıkları

Morfolojik sınıflama klinik açıdan oldukça yararlı olsa da altta yatan nedeni tek başına ortaya koymak için yeterli değildir. Benzer morfolojik görünümüler farklı genetik nedenlerle gelişebilirken, aynı genetik değişiklik de farklı fenotiplere yol açabilir. Bu nedenle güncel yaklaşımda morfolojik değerlendirmenin; laterallik, eş-

lik eden oküler veya sistemik bulgular ve moleküler genetik incelemeler ile ele alınması daha uygun görünmektedir (27,30).

2.2.4. Etiyoloji

Konjenital kataraktın etiyolojisi oldukça heterojen olup altta yatan sistemik bir hastalığa sekonder görülebileceği gibi hiçbir sebebe bağlı olmayabilir. Çeşitli kalıtsal bozukluklar, intrauterin lens gelişimini bozabilen durumlar, metabolik ve sendromik durumlar, oküler anomaliler, travma gibi durumlar sebep olarak sayılabilir (31,32).

Bilateral kataraktların %40'ı, unilaterallerin ise yaklaşık %90'ı idiyopatiktir (25). Konjenital kataraktların %8 ile %25 arasında kalıtsal olduğu bildirilmektedir ve büyük bir kısmı otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır (33,34).

2.2.4.1. Kalıtsal olmayan nedenler

Kalıtsal olmayan nedenler için etiyolojik araştırma sırasında hastadan mutlaka ayrıntılı prenatal, perinatal ve sistemik öykü alınmalıdır.

Gebelik esnasında geçirilen enfeksiyonların (Toxoplasma, Sifiliz, HSV (Herpes simpleks virüsü), CMV (Sitomegalovirüs), Rubella) konjenital katarakta sebep olduğu gösterilmiştir (35,36). Özellikle konjenital rubella sendromunda katarakt, işitme kaybı ve kardiyak anomali birlikteliği görülmektedir (37). Enfeksiyöz nedenler sıklıkla bilateral katarakta sebep olmakla birlikte unilateral vakalar da bildirilmiştir (38).

Pediyatrik dönemde travma ile ilişkili kataraktlar sıklıkla gelişimsel dönemde ortaya çıksa da mutlaka akılda bulundurulmalıdır (39). Gebelik sürecindeki maln risyon (40), radyasyon maruziyeti (41), linezolid gibi ilaçların kullanımı (42) yine kalıtsal olmayan sebepler arasında sayılabilir.

2.2.4.2. Kalıtsal nedenler

Kalıtsal nedenler sendromik ve sendromik olmayan sebepler olarak iki gruba ayrılabilir. Sendromikler arasında metabolik hastalıklar, kromozom anomali-leri, sistemik sendromlar, çeşitli oküler sendromlar sayılabilirken sendromik olmayan grupta izole katarakt ile seyreden çeşitli lens protein mutasyonları sayılabilir (17).

Altta yatan hiçbir sebep bulunamaması durumunda ise idiyopatik olarak kabul edilmektedir.

2.2.5. Klinik Yaklaşım ve Değerlendirme

Konjenital katarakt çocukluk çağında görsel gelişimi olumsuz etkileyen önemli bir hastalık olup klinikte farklı şekillerde karşımıza gelebilmektedir. En sık lökokori, nistagmus, şaşılık, görme azlığı gibi bulgularla tespit edilmektedir. Bilateral olgularda gelişen nistagmus özellikle erken dönemdeki görsel deprivasyonun bir göstergesidir (19,43).

Klinik değerlendirme ön segment muayenesi ile başlar ve kataraktın tipi ve yoğunluğu belirlenebilir. Kataraktın morfolojisinin belirlenmesi hem cerrahi kararında hem de etiyolojik olarak yol gösterici olabilmektedir (19,44). Fundus muaye-

nesi yapılabiliyorsa yapılmalı, opasite nedeniyle mümkün değilse ultrasonografi ile vitreus ve retina mutlaka değerlendirilmelidir (43).

Hastalar değerlendirilirken sendromik, sendromik olmayan ayrımı, eşlik eden sistemik bulguların ve aile öyküsünün mutlaka sorgulanması gerekir. Bu bulgular bizi etiyolojik olarak bir tanıya yönlendirebilir (19,22). Özellikle bilateral olgularda genetik nedenler daha sık olup genetik tanı yöntemleri de tanısal süreçte akılda tutulmalıdır.

Tedavide temel amaç görsel deprivasyonu ortadan kaldırarak, normal bir görme gelişimi sağlanmasıdır. Bu nedenle görsel aksı kapatan yoğun kataraktlarda erken cerrahi müdahale önerilmektedir. Özellikle unilateral olgularda cerrahinin yaşamın ilk 6 haftası içinde yapılması önerilirken, bilateral olgularda bu sürenin genellikle ilk 10 hafta olduğu bildirilmektedir. Bu sürelerin aşılması durumunda ambliyopi gelişimi ve kalıcı görme kaybı riskinin arttığı bilinmektedir (19,44).

Cerrahi sonrası dönemde uygun optik rehabilitasyon ve ambliyopi tedavisi görsel gelişim açısından ayrı bir öneme sahiptir (19,43).

2.3. Konjenital Kataraktın Genetik Temeli

2.3.1. Kalıtım Paternleri

Kalıtsal konjenital katarakt üç temel Mendel kalıtım paternini de içerecek şekilde ortaya çıkabilmektedir; otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR), X'e bağlı (XB) kalıtım. Bunlara ek olarak yeni tespit edilen *de novo* varyantlar da son zamanlarda bildirilmektedir (45,46).

2.3.1.1. Otozomal Dominant Kalıtım

Otozomal dominant kalıtım kalıtsal konjenital kataraktların en sık görülen şekli olup, ailesel vakaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (45–47). Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda da hastalığın çoğunlukla OD kalıtım gösterdiği bildirilmiştir (48,49). Mutasyonun tek allelde bulunması genellikle yüksek penetransla birlikte çoğu zaman hastalığın ortaya çıkması için yeterlidir (50).

Otozomal dominant katarakta aynı mutasyonu taşıyan bireyler, farklı morfolojik tipler, farklı katarakt yoğunlukları ve farklı başlangıç yaşlarıyla karşımıza gelebilmektedir. Bu durum bireyler arası ekspresivite değişkenliğinden kaynaklanmaktadır (45,46).

Otozomal dominant kalıtım gösteren konjenital katarakt çoğunlukla tam penetrans sergilese de literatürde eksik penetrans bildirilen mutasyonlar mevcuttur (50,51).

2.3.1.2. Otozomal Resesif Kalıtım

Otozomal resesif kalıtım daha nadir olmakla birlikte, kalıtsal konjenital kataraktın ikinci en sık kalıtım şeklidir. İzole olabileceği gibi sendromik bir hastalığın parçası olabilir (45). Akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda daha sık olabileceği bildirilmiştir (46,51).

Otozomal resesif katarakt gelişimi için hastalık yapıcı varyantın her iki allelde de bulunması gerekmektedir. Bu varyantlar homozigot ya da birleşik heterozigot şeklinde olabilir (49).

2.3.1.3. X'e Bağlı Kalıtım

En nadir görülen kalıtım paterni olup bazı spesifik sendromlar açısından önem taşımaktadır. Bu olgularda erkek hastalar daha ağır bulgular gösterirken, kadın taşıyıcılarda daha hafif bulgular görülebilir (30).

2.3.1.4. *De Novo* Varyantlar

Tüm konjenital katarakt hastalarında belirli bir kalıtım paterni saptanamayabilir. *De novo* varyantlar hasta bireyin ebeveynlerinde aynı varyant bulunmamasına rağmen, yeni ortaya çıkan mutasyonu tanımlamaktadır (52).

Günümüzde NGS tetkiklerinin yaygınlaşmasıyla sporadik kabul edilen pek çok olguda altta yatan genetik değişiklik tespit edilebilmektedir. Negatif aile öyküsü genetik etiyo lojiyi dışlamak için yeterli değildir.

2.3.2. Kristallin Genleri

Kristallinler, insan lensinin temel yapısal proteinleridir. Lens proteinlerinin yaklaşık yüzde 90'ını meydana getiren ve suda çözünebilen bir protein ailesidir (45). Lensin yüksek kırıcılığının ve şeffaflığının sağlanmasında temel rol oynamaktadırlar (47). Kristallin proteinlerinin bu yüksek konsantrasyonlarına rağmen kısa mesafeli düzen göstermeleri hem saydamlığın korunmasını sağlamakta hem de ışık saçılmalarını engellemektedir (53). Lens hücreleri gelişim sürecinde organellerini kaybettikleri için yeni protein üretimi mümkün olmayıp bu proteinlerin yaşam süresi boyunca saydam biçimde kalması gerekmektedir (54). Kristallin genlerindeki mutasyonlar, protein yapısında bozulmaya, agregasyona ve sonuç olarak lens saydamlığının kaybına yol açmaktadır.

Kristallinler alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olarak üç ana grupta incelenmektedir. α -kristallinler yalnızca yapısal protein olarak değil aynı zamanda şaperon görevi de görürler. Bu sayede diğer proteinlerin kümelenmesi ve denatürasyonunu sınırlandırarak lensin saydamlığının korunmasına katkı sağlarlar (55). β - ve γ -kristallinler ‘Greek key’ motiflerinden oluşan yapısal proteinler olup lensin saydamlığını sağlayan düzenli protein organizasyonuna katkı sağlarlar (56). Hastalık yapan kristallin varyantları sendromik olmayan kalıtsal konjenital kataraktların yaklaşık olarak %50’sinden sorumlu tutulmaktadır ve 400’den fazla kristallin varyantı tanımlanmıştır (56,57).

2.3.2.1. α -Kristallinler

CRYAA ve *CRYAB* genleri alfa kristallinleri kodlamaktadır.

CRYAA geni, 21q22.3 bölgesinde bulunmakta ve 173 aminoasitlik α A-kristallin proteinini kodlamaktadır (50). α A-kristallinler temelde lenste bulunmakta olup retina ve kornea gibi çeşitli oküler dokularda eksprese edilebilmektedir ve büyük çoklu protein kompleksleri yaparak şaperon görevi görürler (47). Bu sayede β ve γ kristallinler başta olmak üzere lens proteinlerinin çözünürlüğü korunmakta ve agregasyonu engellenmektedir (47,50).

CRYAA geninde 80 hastalık yapan varyant tanımlanmış olup, OD ve OR katarakta yol açabilmektedir (57). Kristallin genleri arasında en fazla hastalığa sebep olan varyant bulunan gendir.

CRYAB geni, 11q22.3-q23.1 bölgesinde bulunmakta ve 175 amino asitlik α B-kristallin proteinini kodlamaktadır (50). α B-kristallin ekspresyonu lenste sınırlı

olmayıp retina, miyokard, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi pek çok dokuda olmaktadır (56). Bu yüzden *CRYAB* mutasyonları yalnızca konjenital katarakta değil, nörolojik, kardiyak, musküler bozukluklara da sebep olmaktadır (55,56).

2.3.2.2. β -Kristallinler

Beta kristallinler, asidik ve bazik olarak iki alt gruba ayrılan ve her birinin farklı genler tarafından kodlandığı oligomer yapıda proteinlerdir (47). Asidik grup içerisinde $\beta A1$ ve $\beta A3$, *CRYBA1* geninden, $\beta A2$, *CRYBA2* geninden, $\beta A4$, *CRYBA4* geninden kodlanmaktadır. Bazik grup içerisindeki $\beta B1$, $\beta B2$, $\beta B3$ ise 22q11 bölgesinde kümeleşmiş olan sırasıyla *CRYBB1*, *CRYBB2*, *CRYBB3* genleri tarafından kodlanmaktadır (47,50).

CRYBB2, β -kristallin genlerinin en yüksek mutasyon yüküne sahip olanıdır, 74 varyant tanımlanmış olup bu durum onu konjenital katarakt etiolojisinde en sık etkilenen β -kristallin geni konumuna getirmektedir (57).

2.3.2.3. γ -Kristallinler

Gama kristallinler 2q33-36 bölgesinde kümelenmiş genler tarafından kodlanan ve çoğunlukla embriyonik lens nükleusunda eksprese edilen monomerik yapıdaki proteinlerdir (47,50). γ -Kristallinler lens nükleusunda eksprese edilmeleri nedeniyle mutasyonlar sıklıkla merkezi yerleşimli nükleer ve lamellar katarakta sebep olmaktadır (45,50).

CRYGC, *CRYGD*, *CRYGS*, sıklıkla hastalığa sebep olan mutasyonları içeren γ -kristallin genleridir. *CRYGD* geni, 174 amino asitlik γD -kristallin proteinini kodlamakta olup γ -kristallin ailesinde 78 varyantla en yüksek mutasyon yüküne sahiptir

(57). γ D-Kristallin lens nükleusunda bol miktarda bulunmakta olup lens proteinlerinin yaklaşık %11'ini oluşturmaktadır (54).

2.3.2.4. Kristallin Mutasyonlarının Patofizyolojik Mekanizmaları

Kristallin gen mutasyonlarının katarakta sebep olma mekanizmaları incelendiğinde birkaç temel yolak öne çıkmaktadır. β -/ γ -Kristallinlerin 'Greek key' motiflerindeki yapısal bütünlük, protein stabilitesi ve çözünürlüğü açısından büyük önem taşımaktadır. Bu motiflerde bozulmaya yol açan mutasyonlar hidrofobik rezidülerin molekül yüzeyine açılmasına, protein etkileşimlerinin bozulmasına ve agregat oluşumuna sebep olmaktadır (55,58). α -Kristallinler bu agregasyonu sınırlamak için şaperon görevi görmektedirler ancak kapasite aşıldığında agregasyon önlenemez hale gelmektedir (45,54).

Genellikle iki patofizyolojik mekanizmadan biri işlemektedir, ya mutant protein doğrudan lensin hücresel bileşenlerine toksik etki yaparak hasara sebep olur ya da normal protein üzerindeki şaperon işlevini inhibe ederek agregasyona katkı sağlar (45,50).

2.3.3. Membran ve Bağlantı Proteini Genleri

2.3.3.1. Gap Junction Proteinleri

Avasküler bir yapı olan lensin metabolik dengesini sürdürmesi büyük ölçüde gap junction kanalları aracılığıyla sağlanan hücrelerarası iletişime bağlıdır (45). Bu kanallar, altı konneksin monomerinin halka şeklinde oligomerize olmasıyla oluşan konneksonların iki komşu hücre arasında birleşmesiyle oluşur (46). İnsan lensinde üç konneksin formu eksprese edilmektedir. Bunlar; sırasıyla *GJAL*,

GJA3, *GJA8* genleri aracılığıyla kodlanan Cx43, Cx46 ve Cx50 olup, Cx43 ön epitelde, Cx46 ve Cx50 lens fiber hücrelerinde eksprese edilmektedir (50,59). Bu kanallar aracılığıyla metabolitler, iyonlar, nükleotidler, su gibi küçük moleküler ağırlıklı maddeler lens içerisinde serbest bir şekilde dolaşabilmekte ve metabolik denge sağlanabilmektedir (45,46). Bu iletişimde aksamalar lensin metabolik dengesini bozmakta ve katarakt gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Gap junction genlerinde 220'yi aşkın hastalık yapıcı varyant tanımlanmış olup kristallin mutasyonlarından sonra gelmektedir (57).

GJA8 geni, 1q21.2 bölgesinde olup 433 amino asitlik Cx50 proteinini kodlamaktadır (50). *GJA8* mutasyonları çoğunlukla OD kalıtım göstermekte olup nükleer, lamellar, sütüral gibi pek çok farklı fenotiple ortaya çıkabilmektedir (50,60). *GJA8* mutasyonlarının önemli bir özelliği, yaklaşık yüzde 50'sinin mikrokornea, mikrofthalmi, nistagmus gibi ek oküler anomalilerle birlikte seyretmesidir (49,57). *GJA8* geninin inaktive edildiği hayvan modellerinde nükleer katarakt ve mikrofthalmi gelişimi Cx50 proteinin yalnızca lens saydamlığında değil aynı zamanda lens gelişimi ve büyümesinde de rol aldığını göstermektedir (50).

GJA3 geni, 13q12.1 bölgesinde olup 435 amino asitlik Cx46 proteinini kodlamaktadır (50). Cx46, Cx50 ile büyük ölçüde örtüşen bir protein yapısına sahiptir ancak lenste farklı işlevleri bulunmaktadır; Cx46 ağırlıklı olarak lens saydamlığı ve kalsiyum dengesinden sorumlu iken Cx50 hücre proliferasyonu ve lens büyümesinde önemli rol oynamaktadır (59). *GJA3* geni inaktive edilmiş hayvan modellerinde

rinde nükleer katarakt gelişimi görülmekte ancak *GJA8*' in aksine mikroftalmi görülmemektedir (50).

2.3.3.2. Majör İnrinsik Protein (MIP)

MIP diğer adıyla *Aquaporin-0 (AQP0)* geni, 12q13.3 bölgesinde olup lensin en fazla bulunan membran proteini olan Aquaporin-0 proteinini kodlamaktadır, bu protein toplam lens membran proteinlerinin yaklaşık yüzde 50'sini oluşturmaktadır (61).

AQP0 proteinin lenste temel olarak iki işlevi bulunmaktadır. Birincisi su kanalı olarak mikrosirkülasyon sistemine katkı sağlamak ikincisi ise lens fiber hücreleri arasında adezyon molekülü olarak görev yapmaktır (45,62). Heterozigot *MIP* geni inaktive edilmiş hayvan modellerinde yüzde 50 protein kaybının lens saydamlığını bozmaya yettiği gösterilmiştir (61). *MIP* geninde 52 varyant tanımlanmış olup çoğunlukla OD kalıtım görülmektedir (57).

2.3.3.3. Lens İnrinsik Membran Proteini-2 (LIM2)

LIM2 geni, 19q13.41 bölgesinde bulunup 173 amino asitlik integral bir membran glikoproteinini kodlamaktadır (49). *LIM2*, lenste AQP0'dan sonra ikinci en sık integral membran proteindir. Lens fiber hücrelerinin sitoskelet organizasyonunda ve hücre-hücre adezyonunda önemli rol taşımaktadır (30,45).

LIM2 gen mutasyonları hem OD hem de OR katarakta yol açabilmekte ve farklı fenotiplerde karşımıza çıkabilmektedir (30,49).

2.3.3.4. Hücre İskeleti Genleri

BFSP 1/2 (Beaded Filament Structural Protein) yalnızca lenste eksprese edilen ve lense özgü intermediyer filaman yapılarını oluşturan proteinleri kodlamaktadır (45). Bu iki protein α -kristallinlerle etkileşerek büyük moleküler boncuk yapılı bir sitoiskelet ağı meydana getirmektedir (45,46).

BFSP2 genindeki OD mutasyonlar farklı fenotipte kataraktlara sebep olurken, *BFSP1* genindeki OR mutasyonlar sıklıkla kortikal katarakt olarak karşımıza çıkmaktadır (45,50).

VIM geni, *BFSP1/2* ve α B-kristallinle birlikte hücre membranına bağlı sitoiskelet ağını oluşturan vimentin proteinini kodlamaktadır (45). Mutasyonlarının OD katarakta sebep olduğu gösterilmiştir (63).

FYCO1, otofajik vezikülleri mikrotübül aracılı hücre içi taşımada görevli hücre iskelet proteini olup mutasyonları sıklıkla OR konjenital katarakt ile ilişkilendirilmiştir (57,64).

2.3.4. Transkripsiyon Faktörler ve Diğer İlişkili Genler

Konjenital katarakt etiyojisinde transkripsiyon faktörü genleri, lens ve ön segment gelişimini düzenleyen ağın önemli bir bileşeni olarak öne çıkmaktadır (45,47). Bu genlerdeki mutasyonlar etkilenen proteinin işlevine bağlı olarak izole katarakt, ön segment disgenezisi, mikroftalmi, aniridi gibi çeşitli fenotiplere sebep olabilmektedir (45,46).

HSF4 (*Heat Shock Transcription Factor 4*), lens fiber hücrelerinin farklılaşmasında önemli bir düzenleyici olup, *CRYGS*, *BFSP1*, *BFSP2*, *CRYAB* gibi lens yapısal proteinlerinin ekspresyonunu kontrol etmekte ve lens hücre enükleasyonunu düzenlemektedir (65). OD ve OR kalıtım göstererek farklı fenotiplerde katarakt gelişimine sebep olabilmektedir (66,67).

MAF (*Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog*), embriyonik lens fiber hücre farklılaşmasını yönlendirmekte, kristalin gen ekspresyonunu düzenlemekte ve ön segment gelişiminde önemli roller üstlenmektedir (47,57). *MAF* genindeki mutasyonlar iki farklı klinik şeklinde ortaya çıkabilmektedir, izole oküler anomaliler şeklinde ya da katarakt, işitme kaybı, epilepsi gibi bulgularla seyreden Aymé-Gripp sendromuna (AYGRPS) neden olmaktadır (68,69).

PAX6 (*Paired Box Gene 6*), embriyonik göz gelişiminde kritik rolü olan bir faktör olup, optik vezikül gelişimi, lens plakodu ve vezikülü oluşumu, ön segment farklılaşması gibi önemli basamakları yönlendirmektedir (45,47,70). Tek işlevi gelişimsel değil aynı zamanda kristalin gen ekspresyonunu da düzenlemektedir (47). *PAX6* mutasyonları sıklıkla aniridi ile ilişkilendirilse de izole katarakta sebep olabildiği de gösterilmiştir (45,49).

PITX3 (*Paired Like Homedomain Transcription Factor 3*), lens farklılaşmasının erken evrelerinden itibaren eksprese edilmekte olup *PAX6* ile birlikte ön segment gelişiminde önemli görev üstlenmektedir (70). *PITX3* mutasyonları aynı ailede bile izole arka polar katarakt, total katarakt, ön segment disgenezi gibi farklı fenotiplerle ortaya çıkabilmektedir (71).

EPHA2 (Ephrin Type-A Reseptor 2), lens fiber hücre migrasyonunda görev almakta olup mutasyonları OD ve OR konjenital katarakta yol açabilmektedir (30). Yaşa bağlı kortikal katarakt için yatkınlık geni olarak da tanımlanmaktadır (57).

2.4. Konjenital Katarakta Eşlik Edebilen Sistemik, Metabolik ve Sendromik Durumlar

Konjenital katarakt kimi hastalarda izole şekilde görülebileceği gibi kimi hastalarda da sistemik bir hastalık ya da genetik bir sendromun ilk ortaya çıkan hatta bazen tek klinik bulgusu olarak görülebilir (22). Bu yüzden bilateral konjenital kataraktı olan her hastanın mutlaka sistemik bir değerlendirme için pediatri kontrolünden geçmesi gerekir.

2.4.1. Kromozom Anomalileri

Trizomi 21 (Down Sendromu) konjenital kataraktla en fazla ilişkilendirilen kromozom anomalisidir (72). Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada Down sendromlu hastalarda konjenital katarakt prevalansı %2.2 olarak bildirilmiştir (73). Kataraktın bu hastalarda sık görülmesinin 21. kromozomda bulunan süperoksit dismutaz geninin aktivite artışına bağlı reaktif oksijen türevlerindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (74). Down sendromu tanısı alan her bebek mümkün olan en erken dönemde katarakt taraması mutlaka yapılmalıdır.

Trizomi 13 (Patau Sendromu) ve Trizomi 18 (Edwards Sendromu) gibi diğer trizomilerde de konjenital katarakt görülebilmektedir (75,76).

Turner Sendromu (45, X0) da özellikle erken başlangıçlı kataraktın görülebildiği bir diğer kromozom anomalisidir (77).

2.4.2. Metabolik Bozukluklar

Konjenital katarakta en sık sebep olan metabolik hastalık grubu galaktoz metabolizma bozukluklarıdır (19). Temelde iki enzim eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Klasik galaktozemiye galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz (GALT) eksikliği sebep olmaktadır, *GALT* gen mutasyonları sorumludur ve bebeğin anne sütü alımını takiben günler içerisinde akut bir tablo şeklinde sarılık, hepatomegali, sepsis ve katarakt gibi bulgularla karşımıza gelebilmektedir (78). Erken dönemde geri dönebilen ancak ilerleyen dönemde kalıcı hale gelen yağ damlası (oil droplet) katarakt görülmektedir (43). Galaktozun diyetten çıkarılması ile lens opasiteleri gerileyebilir ve sistemik komplikasyonlar önlenir.

Galaktokinaz eksikliği, *GALK1* gen mutasyonu nedeniyle ortaya çıkar ve klasik galaktozemiye göre çok daha hafif sistemik bulgular gösterirken bilateral katarakt görülebilir (79). Sistemik muayene yapılmayan hastalarda kolaylıkla atlantabilir ancak diyet ile önlenir ve geri döndürülebilir bir hastalıktır (79).

Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX), *CYP27A1* genindeki mutasyon nedeniyle kolesterol metabolizma bozukluğuna bağlı kolestanol birikimi olan nadir bir hastalıktır. Konjenital katarakt hastalığına bağlı ilk ve tek bulgu olabilmektedir. Tedavi ile ağır nörolojik komplikasyonların önlenileceği bilinmektedir (80,81).

Hipokalsemi, hipoparatiroidizm, hipoglisemi gibi bulgular da katarakt ile ilişkili olabilmektedir (43). Bu yüzden sistemik değerlendirme aşamasında tanınal panel içerisinde yer almalıdırlar.

2.4.3. X'e Bağlı Sendromlar

Lowe sendromu (Okuloserebrorenal sendrom), *OCRL1* gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalık olup XB resesif kalıtım göstermektedir. Erkek hastalarda, yoğun bilateral konjenital katarakt, renal Fanconi sendromu ve nörolojik bulgular ile karşımıza çıkmakta, kız taşıyıcılarda ise puberte sonrası noktasal lens opasiteleri şeklinde görülmektedir (82). Ancak bildirilen bir erkek olguda izole katarakt şeklinde de görülebildiği görülmüştür (83). İzole kataraktların bu açıdan da mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir.

Nance-Horan sendromu, *NHS* geninde XB dominant kalıtım ile katarakta sebep olan bir hastalıktır, erkeklerde mikrokornea, yoğun bilateral nükleer katarakt, diş anomalileri ile kızlarda sütural katarakt ve mikrokornea gibi daha hafif şekilde görülebilmektedir (84).

2.4.4. Diğer Sendromlar ve Sistemik Hastalıklar

Konjenital katarakta eşlik edebilen birçok nadir sendrom olmakla birlikte bunların bazılarında katarakt baskın bir klinik bulgu iken bir kısmında ikincil bir tablo olarak görülebilir. Çeşitli sistem tutulumu olan hastalıklara bakacak olursak; böbrek tutulumu ile giden Alport sendromu ve karakteristik yüz bulguları da olan Hallermann-Streiff-Francois sendromu, kas iskelet sistemini etkileyen Stickler sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, merkezi sinir sistemi tutulumu olan Marinesco-Sjogren sendromu, Zellweger spektrum bozukluğu, cilt bulgularıyla giden Cockayne sendromu ve inkontinentia pigmenti örnek olarak sayılabilir (19).

Miyotonik Distrofi Tip 1, nükleotid tekrar hastalığı olup lens opasiteleri erken ve tek bulgu olabilmektedir (30). Nörofibromatozis Tip 2’de katarakt ile karşımıza gelebilmektedir (30).

Kalıtsal hiperferritinemi katarakt sendromu da *FTL (Ferritin hafif zincir)* gen mutasyonu nedeniyle meydana gelen ferritin yüksekliği ile erken çocukluk döneminde bilateral katarakt yapabilmektedir (85).

Warburg Micro sendromu mikrosefali, mental retardasyon, korpus kallozum hipoplazisi ya da agenezisi, hipotalamik hipogonadizm, bilateral konjenital katarakt, mikroftalmi, mikrokorneanın bir arada bulunduğu az görülen bir OR hastalıktır (86). *RAB3GAP1*, *RAB3GAP2*, *RAB18*, *TBC1D20* gen mutasyonları sorumlu olup hepsi aynı klinik tablo ile gelmektedir (87).

2.5. Moleküler Genetik Tanı Yöntemleri

2.5.1. Geleneksel Genetik Analiz Yöntemleri

Kalıtsal konjenital kataraktın genetik tanısında NGS yaygınlaşmadan önce sıklıkla uygulanan yöntemler, sitogenetik, moleküler sitogenetik yöntemler, bağlantı analizi ile aday gen tespiti ve Sanger dizileme olarak sayılabilir.

Sitogenetik yöntemlerden karyotip analizi özellikle ek oküler ya da sistemik bulguları olan hastalarda büyük kromozom anomalilerini saptamak için ilk basamak olarak kullanılmaktadır. Ancak klasik karyotip analizi yaklaşık olarak 5-10 megabaz çözünürlüğe sahip olup, daha küçük delesyon ve duplikasyonları tespit etmekte yetersiz kalır (45,88). Bu nedenle floresan *in situ* hibridizasyon (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) ve dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

(array comparative genomic hybridization, aCGH) bu çözünürlük problemini çözmek için kullanıma girmiştir, aCGH yaklaşık 100 kilobaza kadar olan kopya sayısı varyantlarının (copy number variants, CNV) tespitini sağlayabilmektedir (88,89). Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism, SNP) mikroarray analizi, genom genelinde homozigot bölgeleri saptayabilmesi sayesinde akraba evliliğinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle OR hastalığına ilişkin aday bölgeleri göstermede fayda sağlamaktadır. Ayrıca SNP mikroarray analizleri, aCGH'ye benzer şekilde genom genelindeki delesyon ve duplikasyon gibi kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasında da kullanılabilir (90).

Kalıtsal konjenital kataraktın moleküler etiyolojisine yönelik en verimli yaklaşım, birden fazla etkilenmiş bireyi içeren ailelerde yapılan bağlantı analizi sonrası aday gen dizilemesi ile doğrulamanın yapıldığı yöntem olmuştur (45). Ancak genotip-fenotip korelasyonunun sınırlı olması nedeniyle bu yaklaşım, aday gen seçiminin güçleşmesine ve buna bağlı olarak negatif dizileme sonuçlarına yol açabilmekteydi (91).

1977 yılında geliştirilen Sanger dizileme zincir terminasyon prensibine dayanan ve tek seferde 600 ila 900 baz çiftini analiz edebilen birinci nesil dizileme yöntemidir. Floresan boyalar ve kapiller elektroforez ile uygulanabilirliği kolaylaşmıştır (92). Özellikle NGS tabanlı çalışmaların yaygınlaştığı günümüzde Sanger dizileme hala tespit edilen varyantların teyit edilmesinde, ailelerin segregasyon analizlerinde ve NGS ile düşük kaliteli okunmuş yetersiz kalan bölgelerin tamamlanmasında kullanılmaktadır (52,91).

Katarakt gibi yüzün üzerinde etiyolojik genle ilişkili bir hastalıkta; Sanger dizilemenin zaman ve maliyet açısından sınırlı olması, fenotipten aday gen tahmininin *de novo* varyantları, intronik bölge varyantları gibi değişiklikleri tespit etmede yetersiz kalması, karyotip analizinin ise düşük kopya sayısı değişimlerini saptayamaması kısıtlılıklar olarak sayılabilir (52,93). Bu kısıtlılıkların yol açtığı tanısal güçlükler, NGS yöntemlerine geçişte belirleyici olmuştur.

2.5.2. Yeni Nesil Dizileme

Geleneksel genetik tanı yöntemlerinin konjenital katarakt gibi genetik çeşitliliği fazla olan hastalıkların tanısında yetersiz kalması NGS yöntemlerinin gelişiminde önemli bir faktördür. Yeni nesil dizileme tek seferde milyonlarca DNA parçasının eş zamanlı okunabilmesine olanak sağlayarak Sanger dizilemedeki, 600-900 bazlık analiz kapasitesinin çok üzerindedir (92,94). Yeni nesil dizileme, çok sayıda genin hatta tüm genomun analizine imkan tanıyarak hastalık ile ilişkili bilinen genler dışında yeni genlerin tespitini de sağlayabilmektedir. Bu sayede aday gen tespiti gibi bir ihtiyaca gerek kalmamaktadır (94–96).

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanması yaklaşık olarak 13 yıl sürmüş ve tek bir insan genomunun analizi toplam yaklaşık 2,7 milyar dolara mal olmuştur. Günümüzde NGS sayesinde bu maliyet 1000 doların altına inmiştir (97).

Yeni nesil dizileme, deoksiribonükleik asidin (DNA) çok sayıda küçük fragmanlara ayrılarak paralel şekilde dizilenmesine dayanan bir analiz yöntemidir. İlk olarak DNA küçük fragmanlara ayrılır ve bu parçaların uçlarında adaptör diziler eklenerek bir kütüphane oluşturulur. Ardından bu DNA fragmanları amplifiye edi-

lerek çok sayıda kopya elde edilir. Dizilemede ise floresan işaretleri nükleotidlerin DNA zincirine eklenmesi sırasında oluşan sinyaller algılanarak dizi belirlenir. Elde edilen bu kısa diziler, referans genom baz alınarak hizalanır ve birleştirilerek varyasyonlar tespit edilir. Sanger dizilemeye göre çok daha kısa süre ve maliyetle büyük miktarda genetik veri elde edilebilmektedir (6,98). Yeni nesil dizilemede verinin kalitesi ve sonuç güvenilirliği açısından en önemli parametrelerden bir tanesi okuma derinliğidir. Okuma derinliği belirli bir pozisyondaki nükleotidin kaç farklı dizileme ile değerlendirilebildiğini ifade etmektedir. Okuma derinliği arttıkça varyant saptama güvenilirliği artmaktadır (6,51).

Yeni nesil dizilemede analiz tüm genom dizileme (whole genome sequencing, WGS), genomdaki protein kodlayan tüm bölgeleri içeren tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing, WES) ya da hastalık ile ilişkili bilinen gen bölgelerini içeren gen panelleri şeklinde yapılabilir (94,99). Gen panelleri hem maliyet olarak daha ucuzdur hem de hastalık ile ilişkili genlerin yüksek okuma derinliği ile değerlendirilmesini sağlayarak yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir. Ancak yeni veya nadir görülebilen varyantların tespitinde yetersiz kalabilir (100). Tüm ekzom dizileme, protein kodlayan tüm bölgelerin analizini sağlayarak özellikle genetik heterojenitenin fazla olduğu hastalıklarda daha avantajlı olabilir, ancak okuma derinliğinin gen panellerine göre daha az olması dezavantaj olarak değerlendirilebilir (6,101). Tüm genom dizileme rutin uygulamada çok sık kullanılmasa da hem protein kodlayan hem de kodlamayan bölgelerin analizine olanak tanır ve en kapsamlı genetik değerlendirmeyi sağlar. Ancak yüksek maliyet, değerlendirilmesi gereken verinin büyüklüğü dezavantaj sayılabilir (102). Göz hastalıklarında pratik uygulama-

mada sıklıkla gen panelleri kullanılmakta olup negatif durumlarda WES ve WGS gibi daha geniş kapsamlı tetkikler tercih edilebilmektedir (100).

2.5.3. Varyantların Sınıflandırılması

Yeni nesil dizilemenin kullanıma girmesiyle birlikte, tespit edilen varyantların yorumlanması, standart bir terminoloji oluşturmak amacıyla 2015 yılında American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ve Association for Molecular Pathology (AMP) ortak bir kılavuz yayınlamıştır (103). Konjenital katarakt ile alakalı literatürdeki çalışmalar da bu kılavuzu referans olarak almakta ve buna uygun terminoloji kullanmaktadır (51,91,104).

ACMG/AMP 2015 kılavuzu varyantları beş kategoriye ayırmıştır; patojenik (pathogenic, P), olası patojenik (likely pathogenic, LP), klinik önemi belirsiz (variant of uncertain significance, VUS), olası benign (likely benign, LB) ve benign (benign, B). Patojenik varyantlar hastalıkla güçlü ve kesin ilişkisi gösterilen, olası patojenikler hastalıkla ilişkili olma ihtimali yüksek ancak kesin kanıt bulunmayan, klinik önemi belirsiz varyantlar mevcut verilerin yetersizliğinden dolayı patojenik ya da benign olarak sınıflandırılmayan, olası benign varyantlar hastalık ile ilişkili olmama ihtimali yüksek, benign varyantlar ise hastalık ile ilişkisi olmadığı gösterilmiş varyantları ifade etmektedir. Bu sınıflama, varyantın toplumda görülme sıklığı, yapılan fonksiyonel çalışmalar, segregasyon analizleri, bilgisayar tabanlı tahminler ve literatürdeki veriler gibi pek çok kriterin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (103).

Özellikle VUS varyantlar konjenital katarakt gibi pek çok ilişkili gen bulunan bir hastalıkta sık karşılaşılan bir sonuç olup en önemli yorumlama zorluklarından birini oluşturmaktadır. Klinik önemi belirsiz bir varyantın hastalık ile ilişkili olup olmadığının tam olarak gösterilemediği anlamına gelmektedir. Bu durumda aile içi segregasyon analizleri, fenotipin yeniden gözden geçirilmesi, fonksiyonel çalışmalar ya da zaman içinde yeni literatür verileri ile tekrar değerlendirme gerekebilir (51,103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi ve Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda Ocak 2014 ve Aralık 2025 tarihleri arasında bilateral konjenital katarakt tanısı ile takip edilen hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'nun 26.03.2026 tarih ve E-77082166-302.08.01-1497163 sayılı kararıyla onaylanmış olup Helsinki Bildirgesi ilkeleri dikkate alınarak yürütülmüştür.

Çalışmaya Ocak 2014-Aralık 2025 tarihleri arasında kliniğimizde bilateral konjenital katarakt tanısı alıp Çocuk Genetik Bilim Dalı takipleri olan ve farklı bir merkezde tanı alıp daha önce cerrahi tedavi uygulanan ya da takip edilen ancak Ocak 2014-Aralık 2025 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda takibe girmiş, yeni nesil dizileme ile tüm ekzom dizileme yapılmış hastalar dahil edildi. Varyant analizleri için Qiagen Clinical Insight ve Integrative Genomics Viewer (IGV) yazılımları kullanıldı. Varyant analizi sonrasında klinik bulgular ile ilişkili varyantlar tespit edildi.

Hasta verileri, hastane elektronik kayıt sistemi, genetik değerlendirme kayıtları ve mevcut hasta dosyaları taranarak elde edildi. Çalışma kapsamında hastaların son başvuru yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, akraba evliliği, eşlik eden oküler bulguları, eşlik eden sistemik bulguları ve genetik değerlendirme sonuçları kaydedildi.

3.2. Genetik Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya daha önce NGS yöntemiyle WES yapılmış hastalar dahil edildi. Mevcut genetik değerlendirme raporları ve erişilebilen varyant analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Konjenital katarakt ile ilişkilendirilmiş 70 genlik hedef gen listesi primer değerlendirme çerçevesi olarak kullanıldı. Bununla birlikte, önceki klinik genetik değerlendirmelerde WES kapsamında saptanmış ve hastanın fenotipiyle ilişkili olduğu düşünülen hedef liste dışı patojenik/olası patojenik varyantlar da moleküler tanı kapsamında değerlendirildi. Çalışmada primer değerlendirmede kullanılan 70 genlik hedef gen listesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Konjenital Katarakt Hedef Gen Listesi

Gen Grubu	Genler
Kristallin	<i>CRYAA, CRYAB, CRYBA1, CRYBA2, CRYBA4, CRYBB1, CRYBB2, CRYBB3, CRYGB, CRYGC, CRYGD, CRYGS</i>
Gap junction/ membran/ transport	<i>GJA3, GJA8, MIP, LIM2, SLC16A12, SLC33A1, SLC25A4</i>
Lens iskeleti/ yapısal protein	<i>BFSP1, BFSP2, VIM</i>
Lens gelişimi/ transkripsiyon faktörleri	<i>PAX6, PITX3, HSF4, MAF, NHS, MIR204, ZBTB20, NACCI</i>
Metabolik/ sistemik hastalık ilişkili	<i>GALK1, AGK, FAR1, IARS2, CLPB, GFER, PANK4, RDH11, GLS, MSMO1, LSS, FTL, WFS1</i>
OR/ sendromik katarakt ilişkili	<i>FYCO1, TDRD7, RAB3GAP1, RAB3GAP2, DKC1, NOP10, CTDPI, INPP5K, HYCC1</i>
Hücre içi trafik/ protein işleme/ organel fonksiyonu ilişkili	<i>CHMP4B, DNMBP, PSMC3, GEMIN4, INTS1, UNC45B, ARL2</i>
Diğer nadir/ değişken fenotipli katarakt	<i>SIPA1L3, EPHA2, TRPM3, GCNT2, LEMD2, JAM3, ABHD12, KCNA4, MED27, OPA3, P3H2</i>

Genetik analiz raporlarında, dizileme işleminin her örnekte 100x okuma derinliğini sağlayacak şekilde gerçekleştirildiği ve hedef bölgelerin en az %95’inde 20x ve üzerinde okuma derinliği elde edilen sonuçların dikkate alındığı görüldü.

Dizileme sonrası elde edilen verilerin referans genomla karşılaştırıldığı, tespit edilen varyantların kalite ölçütleri ve toplum sıklıkları açısından filtrelendiği görüldü. Varyantların değerlendirilmesinde okuma derinliği, minör allel frekansı, varyantın gen üzerindeki konumu, kalıtım modeli, hastanın klinik fenotipi ve in silico tahmin sonuçları dikkate alınmıştı. Klinik yorumda hastalık ilişkili veri tabanları, popülasyon veri tabanlarından yararlanılmıştı. Varyant değerlendirilmesinde kullanılmış olan veri tabanları ve çeşitli yazılımlar Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Varyant Değerlendirilmesinde Kullanılan Veri Tabanları ve Yazılımlar

Veri Tabanı / Yazılım	Erişim Adresi	Kullanım Amacı
UCSC Genome Browser	https://genome.ucsc.edu/index.html	Referans Genom
NCBI Genome	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome	
Ensembl	https://www.ensembl.org/index.html	
OMIM	http://www.omim.org	Hastalıklarla İlişkili
Human Gene Mutation Database (HGMD)	http://www.hgmd.org	
ClinVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar	
dbSNP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp	Popülasyon
gnomAD	https://gnomad.broadinstitute.org	
SIFT	http://sift.jcvi.org	In-silico Yazılımlar
MutationTaster	http://www.mutationtaster.org/	
CADD	https://cadd.gs.washington.edu/	
Splice AI	https://github.com/Illumina/SpliceAI	
UniProt	www.uniprot.org	
PolyPhen-2	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2	

Raporlanan varyantların ACMG kriterlerine göre, patojenik, olası patojenik, klinik önemi belirsiz, olası benign ve benign olarak sınıflandığı görüldü (103). Tüm

ekzom dizileme verileri içinde konjenital kataraktla ilişkili 70 genlik hedef liste kapsamında saptanan varyantlar bulgular kısmında sunuldu.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin dağılımı uygunluğuna göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca, minimum–maksimum değerleri ile ifade edildi. Genetik analiz P, LP, VUS, LB ve B varyant sınıflarına göre gruplandırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2014-Aralık 2025 tarihleri arasında bilateral konjenital katarakt tanısı ile takip edilen 34'ü (%64,2) erkek, 19'u (%35,8) kadın olmak üzere toplam 53 hasta dahil edildi. Son başvuruya göre hesaplanan yaş ortalaması $12,0 \pm 8,6$ olup yaş aralığı 1,0 ile 36,8 yıl arasında değişmektedir (Medyan: 9,6 yıl). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Demografik ve Klinik Özellikler

Özellik	n (%) veya Ort $\pm$ SD
Genel	
Toplam olgu sayısı	53
Erkek	34 (%64,2)
Kız	19 (%35,8)
Yaş* — Ort $\pm$ SD (yıl)	$12,0 \pm 8,6$
Yaş* — Medyan, IQR (yıl)	9,6 (6,1–15,3)
Yaş* — Aralık Min–Max (yıl)	1,0–36,8
0–5 yaş	11 (%20,8)
6–10 yaş	17 (%32,1)
11–18 yaş	16 (%30,2)
19 yaş ve üzeri	9 (%17,0)
Aile Özellikleri	
Akraba evliliği (bilgi mevcut n=37)	23 (%62,2)
Aile öyküsü (bilgi mevcut n=38)	20 (%52,6)
Katarakt Morfolojisi (bilgi mevcut n=47)	
Beyaz katarakt	11 (%23,4)

Özellik	n (%) veya Ort ± SD
Membranöz katarakt	9 (%19,1)
Lamellar katarakt	8 (%17,0)
Nükleer katarakt	6 (%12,8)
Arka polar katarakt	4 (%8,5)
Sütural katarakt	4 (%8,5)
Ön polar katarakt	3 (%6,4)
Kortikal katarakt	2 (%4,3)
Ek Oküler Bulgular	
Glokom	9 (%17,0)
Şaşılık	9 (%17,0)
Nistagmus	4 (%7,5)
Dejeneratif miyopi	3 (%5,7)
Retina dekolmanı	3 (%5,7)
Mikroftalmi	2 (%3,8)
Mikrokornea	2 (%3,8)
Sistemik Bulgular	
İzole katarakt	32 (%60,4)
Sistemik bulgu olan	21 (%39,6)
Nörogelişimsel bulgular†	12 (%22,6)
İskelet sistemi bulguları	4 (%7,5)
İşitme kaybı	3 (%5,7)
Metabolik bulgular‡	3 (%5,7)
Diğer sistemik bulgular§	7 (%13,2)

Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Çeyrekler arası aralık

*Yaşlar Aralık 2025 tarihi itibarıyla doğum tarihinden hesaplanmıştır.

†Mikrosefali, gelişme/mental motor geriliği, epilepsi, hipotoni, serebellar atrofi kombinasyonları.

‡Galaktozemi, iktiyozis/KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) yüksekliği, primer hipoparatiroidi.

§Hepatoportal skleroz, çölyak hastalığı, serebral palsy, patent foramen ovale, prematurite/ROP (Prematüre retinopatisi), atipik yüz görünümü dahil.

Katarakt morfolojisi ile ilgili verilere 47 hastanın dosyalarından ulaşılabilmış olup kalan 6 hastanın dosyalarında kataraktın morfolojisi ile alakalı detaylı bilgiye ulaşılamamıştır.

Eşlik eden oküler bulgulara baktığımızda hastalarda takip süresinde ve tanısında mevcut olan bulgular belirtilmiş olup bu bulgular arasında en sık glokom ve şaşılık izlenmiştir.

Sistemik değerlendirmede 21 olguda (%39,6) katarakt dışında ek sistemik bulgu saptanmıştır. Bu olgularda en sık nörogelişimsel bulgular gözlenmiş olup özellikle *RAB3GAP1/2* ve *MED27* varyantı saptanan olgularda izlenmiştir. Sistemik bulgu izlenmeyen kalan 32 olgu (%60,4) izole konjenital katarakt olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara ait genetik değerlendirme sonuçları ACMG 2015 kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Tablo 4'te hastaların fenotipi ile ilişkili olabilecek P, LP ve VUS varyantlar, Tablo 5'te klinik-genetik değerlendirmede ikincil olarak ele alınan, hastaların fenotipi ile tam olarak uyum göstermeyen ya da Tablo 4'teki hastalarda ek olarak tespit edilen VUS varyantlar ve Ek Tablo 1'de hastaların tümünde tespit edilen P, LP, VUS, LB ve B varyantlar gösterilmiştir.

Tablo 4. Fenotiple ilişkili olabilecek patojenik, olası patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantlar

Olgu No	Gen	Kalıtım Modeli	Zigotite	cDNA Değişimi	Protein Etkisi	ACMG	ClinVar
1	<i>RAB3GAP1</i>	OR	HOM	c.1471C>T	p.Arg491*	P	P
2	<i>RAB3GAP1</i>	OR	HOM	c.1471C>T	p.Arg491*	P	P
3	<i>RAB3GAP1</i>	OR	HOM	c.258_261del	p.Gly88Argfs*5	P	P, LP, VUS
4	<i>RAB3GAP1</i>	OR	HOM	c.1009C>T	p.Arg337*	P	P
5	<i>RAB3GAP2</i>	OR	HOM	c.1276C>T	p.Arg426Cys	LP	P
	<i>RAB3GAP2</i>	OR	HOM	c.1047G>T	p.Trp349Cys	VUS	-
6	<i>MED27</i>	OR	HOM	c.220_231del	p.Ser74_Val77del	LP	-
7	<i>MED27</i>	OR	HOM	c.220_231del	p.Ser74_Val77del	LP	-
8	<i>MSMO1</i>	OR	HOM	c.731A>G	p.Tyr244Cys	LP	P, LP
9	<i>RDH11</i>	OR	HOM	c.706C>T	p.Gln236*	LP	-
10	<i>GALK1</i>	OR	HOM	c.1144C>T	p.Gln382*	P	P
11	<i>WFS1</i>	OD	HET	c.1508T>G	p.Val503Gly	LP	LP, VUS
12	<i>WFS1</i>	OD	HET	c.1165G>T	p.Asp389Tyr	LP	-
13	<i>CRYAA</i>	OD, OR	HET	c.410_411del	p.Gly137Aspfs*81	LP	-
14	<i>CRYAA</i>	OD, OR	HET	c.347G>A	p.Arg116His	P	P
15	<i>CRYBA1</i>	OD	HET	c.215+1G>A	-	P	P, LP
16	<i>CRYBA2</i>	OD	HOM	c.278T>C	p.Leu93Pro	VUS	-
	<i>CRYBB3</i>	OD, OR	HET	c.505C>T	p.Arg169Cys	VUS	VUS
17	<i>CRYBB1</i>	OD, OR	HET	c.558_559insT	p.Lys187*	LP	-
18	<i>CRYBB2</i>	OD	HET	c.173C>T	p.Pro58Leu	LP	LP
19	<i>CRYBB2</i>	OD	HET	c.83A>C	p.Gln28Pro	LP	-
20	<i>CRYBB3</i>	OD, OR	HET	c.613C>T	p.Arg205Trp	VUS	VUS
21	<i>GJA8</i>	OD	HET	c.64G>T	p.Gly22Cys	LP	LP
22	<i>GJA8</i>	OD	HET	c.263C>T	p.Pro88Leu	P	P
23	<i>GJA8</i>	OD	HET	c.697C>T	p.Arg233Trp	VUS	-
24	<i>GJA8</i>	OD	HOM	c.638C>T	p.Ala213Val	VUS	VUS
25	<i>LIM2</i>	OD, OR	HET	c.388C>T	p.Arg130Cys	P	P
26	<i>MIP</i>	OD	HET	c.607-1G>C	-	LP	-
27	<i>OPA1</i>	OD	HET	c.2990_2993del	p.Val997Gluufs*25	P	P
28	<i>VIM</i>	OD	HET	c.1388A>G	p.Asp463Gly	VUS	-
29	<i>BFSP1</i>	OD, OR	HOM	c.271C>T	p.Gln91*	LP	-
30	<i>FYCO1</i>	OR	HOM	c.265C>T	p.Arg89Cys	VUS	LP, VUS
31	<i>FYCO1</i>	OR	HOM	c.265C>T	p.Arg89Cys	VUS	LP, VUS
32	<i>COL11A1</i>	OD, OR	HOM	c.4944C>G	p.Cys1648Trp	LP	-
33	<i>COL11A1</i>	OD, OR	HOM	c.4944C>G	p.Cys1648Trp	LP	-
34	<i>COL11A1</i>	OD, OR	HOM	c.4944C>G	p.Cys1648Trp	LP	-
35	<i>HSF4</i>	OD	HET	c.988del	p.Gln330Argfs*66	LP	-
36	<i>TDRD7</i>	OR	HET	c.901G>A	p.Ala301Thr	VUS	VUS
37	<i>TDRD7</i>	OR	HET	c.901G>A	p.Ala301Thr	VUS	VUS
38	<i>EPHA2</i>	OD	HET	c.1679G>A	p.Arg560His	VUS	VUS
39	<i>SIPA1L3</i>	OR	HET	c.4209-3C>T	-	VUS	VUS

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; HOM: Homozigot; HET: Heterozigot

P: Patojenik; LP: Olası patojenik; VUS: Anlamlılığı bilinmeyen varyant

Tablo 5. Klinik-genetik değerlendirmede ikincil düzeyde ele alınan ek varyantlar

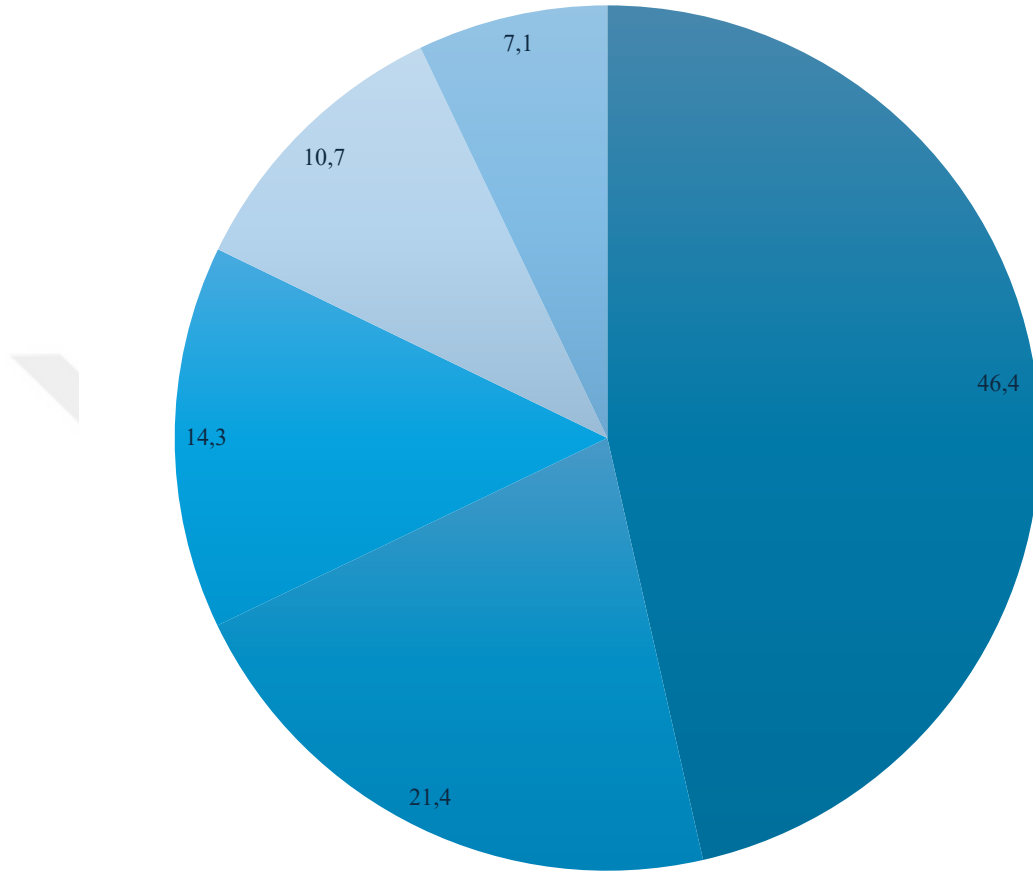
Olgu No	Gen	Kalıtım Modeli	Zigo-site	cDNA Değişimi	Protein Etkisi	ACMG	ClinVar
1	<i>CLPB</i>	OD, OR	HET	c.1570C>T	p.Arg524Trp	VUS	VUS
5	<i>CRYBA2</i>	OD	HET	c.475C>T	p.Arg159*	VUS	-
8	<i>INTS1</i>	OR	HET	c.3898G>A	p.Gly1300Arg	VUS	-
	<i>CRYBB3</i>	OD, OR	HET	c.224G>T	p.Arg75Leu	VUS	VUS
9	<i>FYCO1</i>	OR	HET	c.89A>C	p.Glu30Ala	VUS	-
	<i>INTS1</i>	OR	HET	c.185C>T	p.Ala62Val	VUS	-
	<i>MED27</i>	OR	HET	c.371G>A	p.Arg124Lys	VUS	-
	<i>DNMBP</i>	OR	HET	c.4115C>A	p.Pro1372His	VUS	-
10	<i>CLPB</i>	OD, OR	HET	c.285_287del	p.Lys95del	VUS	VUS
13	<i>P3H2</i>	OR	HET	c.904G>A	p.Glu302Lys	VUS	-
15	<i>DKC1</i>	XB	HEM	c.1490_1491insAAG	p.Thr497_Lys498insSer	VUS	-
	<i>ABHD12</i>	OR	HET	c.451A>C	p.Asn151His	VUS	VUS
17	<i>GEMIN4</i>	OR	HET	c.2924C>A	p.Ala975Asp	VUS	VUS
21	<i>CRYBB3</i>	OD, OR	HET	c.581_582del	p.Val194Alafs*5	VUS	-
23	<i>GCNT2</i>	OD, OR	HET	c.586C>G	p.Pro196Ala	VUS	-
27	<i>GEMIN4</i>	OR	HET	c.2140C>A	p.Leu714Ile	VUS	-
	<i>SLC16A12</i>	OD	HET	c.831T>G	p.Phe277Leu	VUS	VUS
29	<i>SLC16A12</i>	OD	HET	c.893G>A	p.Ser298Asn	VUS	VUS
	<i>SIPA1L3</i>	OR	HET	c.2614G>T	p.Ala872Ser	VUS	-
30	<i>TRPM3</i>	OD	HET	c.1183G>A	p.Val395Met	VUS	VUS
32	<i>HSF4</i>	OD	HET	c.959C>G	p.Ala320Gly	VUS	VUS
33	<i>HSF4</i>	OD	HET	c.959C>G	p.Ala320Gly	VUS	VUS
34	<i>HSF4</i>	OD	HET	c.959C>G	p.Ala320Gly	VUS	VUS
36	<i>GJA3</i>	OD	HET	c.949G>C	p.Gly317Arg	VUS	VUS
37	<i>DNMBP</i>	OR	HOM	c.1268del	p.Asn423Thrfs*27	LP	-
40	<i>RAB3GAP1</i>	OR	HET	c.943C>T	p.Arg315*	LP	-
	<i>LMNA</i>	OD, OR	HET	c.808A>C	p.Lys270Gln	LP	VUS
41	<i>PANK4</i>	OD	HET	c.854-7T>G	-	VUS	-
	<i>DNMBP</i>	OR	HET	c.3410G>A	p.Arg1137Gln	VUS	-
42	<i>GLS</i>	OD	HET	c.263C>G	p.Thr88Arg	VUS	VUS
	<i>COL18A1</i>	OD, OR	HET	c.907A>C	p.Thr303Pro	VUS	-
43	<i>GEMIN4</i>	OR	HET	c.911C>T	p.Ser304Leu	VUS	VUS
44	<i>IMPG1</i>	OD, OR	HET	c.488T>G	p.Phe163Cys	VUS	-
45	<i>CENPE</i>	OR	HOM	c.3015A>C	p.Lys1005Asn	VUS	-

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; HOM: Homozigot; HET: Heterozigot

P: Patojenik; LP: Olası patojenik; VUS: Anlamlılığı bilinmeyen varyant

53 olguda toplam 143 varyant saptanmış olup bu varyantlar Tablo 4, Tablo 5 ve Ek Tablo 1’de gösterilmiştir.

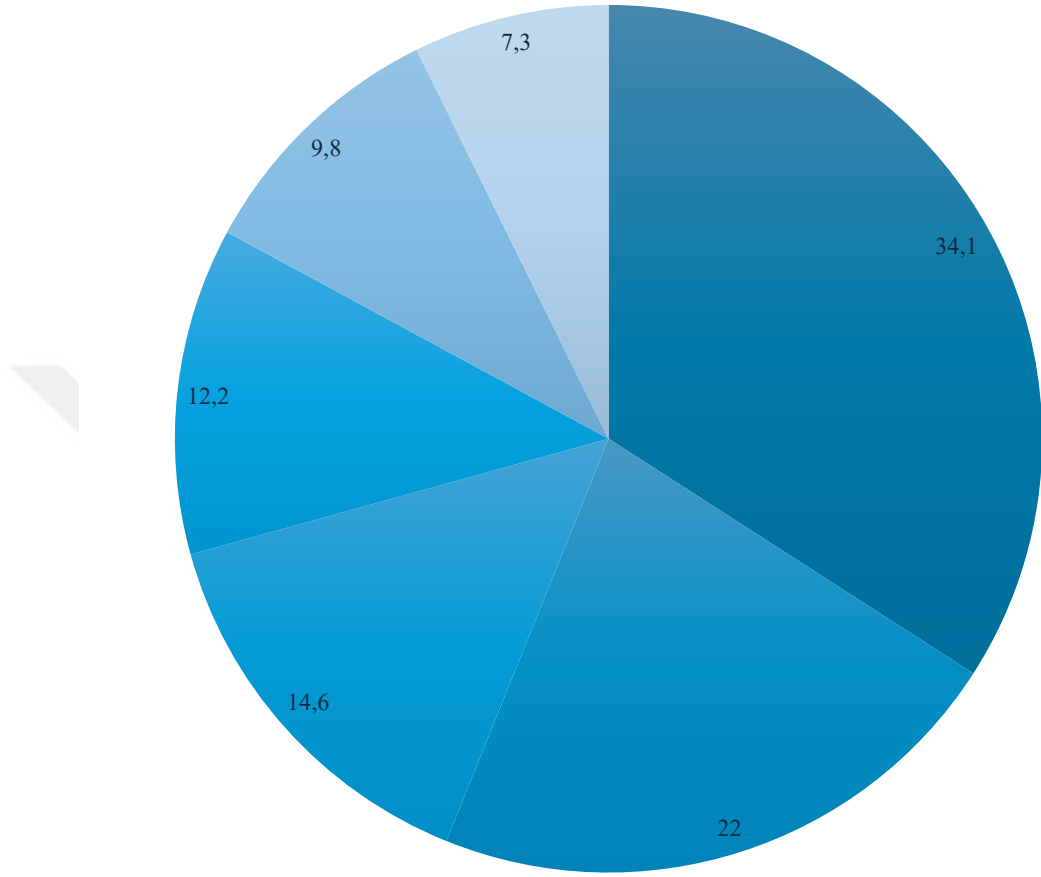
Tablo 4’teki fenotip ile ilişkili olabilecek varyantlar arasında 39 olgunun 28’inde (%52,8) ACMG kriterlerine göre patojenik veya olası patojenik (P/LP) varyant saptanmıştır. 11 olguda (%20,8) klinik fenotiple uyumlu ancak patojenite ölçütlerini tam karşılamayan VUS sınıfında varyant tespit edilmiştir. P/LP ve fenotiple uyumlu VUS’lar birlikte değerlendirildiğinde klinik açıdan anlamlı genetik bulgu oranı %73,6’ya (n=39) ulaşmaktadır. Tablo 4’te toplam 41 varyant yer almakta olup iki hastada birden fazla varyant yer almaktadır, bunların 10’u (%24,4) P, 18’i (%43,9) LP ve 13’ü (%31,7) VUS olarak sınıflandırılmıştır. *RAB3GAP1* c.1471C>T (n=2) ve *FYCO1* c.265C>T (n=2) varyantı iki bağımsız olguda, *MED27* c.220_231del (n=2), *TDRD7* c.901G>A (n=2), ve *COL11A1* c.4944C>G (n=3) varyantları ise kardeş olan olgularda tespit edilmiştir. Tablo 4’te yer alan P/LP varyantlar tek olarak değerlendirildiğinde 24 farklı P/LP varyant saptanmıştır. P/LP varyantların varyant tipi dağılımı incelendiğinde; 11’inin (%45,8) yanlış anlamlı, 6’sının (%25,0) anlamsız, 4’ünün (%16,7) çerçeve kayması, 2’sinin (%8,3) splice bölgesi ve 1’inin (%4,2) çerçeve kaymasına neden olamayan delesyon olduğu görülmektedir. Saptanan 24 P/LP varyantlardan 9 tanesi literatürde daha önce bildirilmemiş yeni varyant niteliğinde olup bunlar; *CRYAA* c.410_411del, *RDH11* c.706C>T, *WFS1* c.1165G>T, *CRYBB1* c.558_559insT, *CRYBB2* c.83A>C, *MIP* c.607-1G>C, *BFSP1* c.271C>T, *COL11A1* c.4944C>G ve *HSF4* c.988del varyantlarıdır. Tablo 4’te tespit edilen varyantların gen gruplarına göre dağılımları Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.



- Sendromik n=13 (RAB3GAP1 (n=4), RAB3GAP2 (n=1), MED27 (n=2), MSMO1 (n=1), RDH11 (n=1), GALK1 (n=1), COL11A1 (n=3))
- Kristallin n=6 (CRYAA (n=2), CRYBA (n=1), CRYBB1 (n=1), CRYBB2 (n=2))
- Membran/ İskelet/ TF n=4 (LIM2 (n=1), MIP (n=1), BFSP1 (n=1), HSF4 (n=1))
- Diğer n=3 (WFS1 (n=2), OPA1 (n=1))
- Gap Junction n=2 (GJA8 (n=2))

TF: Transkripsiyon Faktörü

Şekil 1. Fenotip ile uyumlu P/LP varyantların gen grupları arasında dağılımı



- Sendromik n=14 (RAB3GAP1 (n=4), RAB3GAP2 (n=2), MED27 (n=2), MSMO1 (n=1), RDH11 (n=1), GALK1 (n=1), COL11A1 (n=3))
- Kristallin n=9 (CRYAA (n=2), CRYBA (n=1), CRYBB1 (n=1), CRYBA2 (n=1), CRYBB2 (n=2), CRYBB3 (n=2))
- Nadir İzole KK n=6 (FYCO1 (n=2), TDRD7 (n=2), EPHA2 (n=1), SIPA1L3 (n=1))
- Membran/ İskelet/ TF n=5 (LIM2 (n=1), MIP (n=1), BFSP1 (n=1), HSF4 (n=1), VIM (n=1))
- Gap Junction (GJA8 (n=4))
- Diğer n=3 (WFS1 (n=2), OPA1 (n=1))

TF: Transkripsiyon Faktörü, KK: Konjenital Katarakt

Şekil 2. Fenotip ile uyumlu P/LP/VUS varyantların gen grupları arasında dağılımı

Tablo 5'te bildirilen Tablo 4'te yer alan hastalar dışındaki altı olguda (%11,3) katarakt ile ilişkili ya da farklı gen gruplarında varyant saptanmış; ancak mevcut fenotiple yeterli uyum göstermemesi nedeniyle bu varyantlar moleküler tanı olarak değerlendirilmemiştir. Tablo 5'te toplam 34 varyant gösterilmiş olup üçü LP (*DNMBP* c.1268del, *RAB3GAP1* c.943C>T, *LMNA* c.808A>C), kalan 31'i VUS olarak sınıflandırılmıştır.

Kalan sekiz olguda (%15,1) yalnızca B veya LB varyant saptanmış olup bu olgularda moleküler tanıya ulaşılamamıştır. Ek Tablo 1'de hastalarda tespit edilen tüm varyantlar gösterilmiştir. Toplam 68 B/LB varyant saptanmış olup bunların 53'ü (%77,9) B, 15'i (%22,1) LB sınıfındadır.

Sistemik bulgularla seyreden 21 olgu sendromik katarakt, 32 olgu izole katarakt olarak sınıflandırılmıştır. Sendromik grupta P/LP varyant tespit edilme oranı %61,9 (n=13/21) iken izole katarakt grubunda bu oran %46,9 (n=15/32) olarak hesaplanmıştır. Fenotiple uyumlu VUS dahil edildiğinde sendromik grupta toplam genetik bulgu oranı %76,2'ye, izole grupta ise %71,9'a yükselmektedir.

Akraba evliliği bildirilen 23 olgunun 13'ünde (%56,5) OR kalıtım modeli ile uyumlu homozigot P/LP varyant saptanmıştır. Akraba evliliği bildirmeyen 14 olgunun ise yalnızca 1'inde (%7,1) OR kalıtım gösteren varyant saptanmış; kalan olgularda OD varyantlar tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Konjenital katarakt çocukluk çağındaki önlenebilir en önemli görme kaybı sebeplerinden biri olup, erken tanı, uygun cerrahi zamanlama ve görsel rehabilitasyon büyük önem taşımaktadır. Lens gelişimi embriyonik dönemden başlayıp yaşam boyu devam eden oldukça düzenli bir süreç olup, bu süreçte görev alan proteinler, transkripsiyon faktörleri ve hücrel homeostaz mekanizmalarındaki en ufak bozulmalar katarakta sebep olabilmektedir (11,15). Bu nedenle konjenital katarakt olgularında genetik etiolojinin araştırılması yalnız tanısal açıdan değil, hastalığın gelişim mekanizmalarının anlaşılması açısından da önemlidir.

Bu çalışmada bilateral konjenital katarakt tanısıyla takip edilen 53 olguda, WES tabanlı veriler konjenital kataraktla ilişkili 70 genlik hedef gen listesi öncelikli olacak şekilde retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların 28'inde (%52,8) ACMG kriterlerine göre patojenik veya olası patojenik varyant saptanırken, 11 olguda (%20,8) fenotiple uyumlu ancak patojenite ölçütlerini tam olarak karşılamayan VUS varyantlar tespit edilmiştir. Böylece patojenik/olası patojenik varyantlar ile fenotiple uyumlu VUS'lar birlikte değerlendirildiğinde, klinik olarak anlamlı genetik bulgu oranı %73,6 olarak hesaplanmıştır. Sekiz olguda (%15,1) ise sadece B veya LB varyant saptanmış olup bu olgularda moleküler tanı konulamamıştır. Tablo 4'teki olgulara ek olarak Tablo 5'te bildirilen altı (%11,3) olguda konjenital kataraktla ilişkili genlerde ya da farklı gen gruplarında varyant saptanmış; ancak mevcut fenotip ile yeterli uyum göstermemesi nedeniyle bu varyantlar moleküler tanı olarak değerlendirilmemiştir. Bu bulgular, konjenital kataraktın genetik açıdan

heterojen yapısını desteklemekte ve NGS tabanlı analizlerin özellikle bilateral olgularda etiyolojik tanıya önemli katkı sağladığını göstermektedir.

Literatürde NGS tabanlı çalışmalarda tanısal oran kullanılan yöntem, panel kapsamına, hasta seçim kriterlerine, ailesel/sporadik olgu durumuna ve etnik özelliklere göre geniş bir aralıkta bildirilmektedir.

Gillespie ve ark. 115 geni kapsayan hedefe yönelik NGS paneli ile 36 konjenital katarakt hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada mutasyon saptama oranını %75 olarak bildirmiştir (91). Ma ve ark. 32 konjenital katarakt ile ilişkili gen paneli kullanarak yaptıkları çalışmada mutasyon saptama oranı %70 olarak bildirilmiş olup, ağırlıklı olarak sporadik olgular içeren çalışmalarda dahi anlamlı tanısal katkı sağlanabileceğini göstermektedir (52). Fan ve ark. yaptığı çalışmada ise ailesel ve sporadik olgular karşılaştırılmış ve mutasyon saptama oranının ailesel olgularda %87,5 seviyelerinde iken sporadik olgularda %27'ye gerilediği bildirilmiştir (104). Zhai ve ark. yaptığı 27 Çinli aileyi kapsayan çalışmada %62,9 oranında patojenik varyant saptanmış, saptanan varyantların %52,9'unun daha önce bildirilmediği görülmüş (105). Çalışmamızda patojenik ve olası patojenik varyant saptama oranı %52,8 saptanmış, fenotiple uyumlu VUS içeren olgular da dahil edildiğinde genetik bulgulara ulaşılan oran %73,6'ya yükselmektedir. Çalışmamızdaki patojenik ve olası patojenik varyant oranı, özellikle segregasyon analizlerinin yoğun kullanıldığı bazı aile temelli serilere kıyasla daha düşük görünmektedir. Ancak karşılaştırılan bazı aile temelli serilerde segregasyon verisinin daha yoğun kullanılmış olması etkilenmiş aile bireylerinde hastalıkla birlikte seyreden varyantları patojenik kategorisine dahil edilmesini kolaylaştırmıştır. Bu çalışmada ise ACMG 2015 kılavuzu

katı bir şekilde uygulanmış ve segregasyon verisi eksik hastalardaki varyantlar VUS olarak sınıflandırılabilmiştir. Ayrıca Türk popülasyonuna özgü varyantların uluslararası veri tabanlarındaki (ClinVar, HGMD) bulunma oranlarının sınırlı olması, yeni saptanmış varyantların patojenite kanıtına ulaşılmasını güçleştirmekte ve VUS oranlarını yükseltebilmektedir. Nitekim Türkyılmaz ve ark. yaptığı Türk ailelerinde sendromik olmayan konjenital kataraktı WES ile inceledikleri çalışmada, 12 ailenin %58' inde patojenik ve olası patojenik varyant saptanmış ancak kalan %42' sinde VUS varyant bildirilmiştir. Ayrıca saptanan 13 varyantın 9'unun daha önce bildirilmemiş yeni varyantlar olması, Türk popülasyonuna özgü mutasyonların veri tabanlarında yetersiz temsil edildiğini gösterebilir (51). Guo ve ark. yaptığı 150 konjenital kataraktlı aileyi kapsayan çalışmalarında, konjenital katarakt ile ilişkili genlerde bildirilen VUS varyant oranını %56 düzeyinde bildirmiştir (106). Bu bulgu, varyant patojenite değerlendirmesinin ne kadar güç olduğunu göstermekte ve VUS oranlarının yüksekliğinin tek bir popülasyona veya çalışma tasarımına özgü bir sorun olmaktan çok konjenital katarakt genetiğinin yapısal bir sorunu olduğunu göstermektedir. Tanısal oranlardaki bu değişkenlik yalnızca hasta seçimi ve etnik farklılıklarla değil, kullanılan genetik analiz yönteminin kapsamı ile de yakından ilişkilidir.

Uygulanan dizileme yönteminin tanısal oranı doğrudan etkilediği bilinmektedir. Rossen ve ark. konjenital katarakt tanısıyla genetik test yapılan 52 hastalık bir seride WES ile %46,2, hedefe yönelik panel ile %37,5 ve mikrodizin analizi ile yalnızca %11 oranında tanısal verim elde ettiklerini bildirmiştir (90). Bu bulgular WES' in panel tabanlı yaklaşımlara karşı sağladığı tanısal avantajı gösterebilmek-

tedir. Ma ve ark. ise daha önce mikrodizin, panel ya da WES ile tanı konulamamış hastaların, WGS ise değerlendirildiği çalışmada genel tanısal oranın %62' den %77' ye yükseldiğini ve bu artışın temel olarak küçük kopya sayısı değişiklikleri, tekrar bölgelerindeki insersiyon, delesyonların ve guanin/sitozin zengin bölgelerdeki nokta mutasyonların tespit edilebilmesinden kaynaklandığını bildirmiştir (107). Çalışmamızdaki sadece benign ve olası benign varyant tespit edilebilen %15,1'lik hasta grubunda WGS ile ek bulgu elde edilme ihtimali göz ardı edilmemelidir. Tanısal verimi etkileyen bu teknik faktörlerin yanı sıra, saptanan varyantların hangi gen gruplarında yoğunlaştığı da çalışmanın klinik ve popülasyonel özelliklerini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda saptanan varyantların gen dağılımları incelendiğinde, patojenik ve olası patojenik varyant saptanan 28 olgunun 13'ünde (%46,4) sendromik katarakt genleri (*RAB3GAP1*, *RAB3GAP2*, *MED27*, *MSMO1*, *RDH11*, *GALK1*, *COL11A1*) sorumlu tutulmaktadır. Bunu kristallin genleri (n=6, %21,4), membran, lens iskeleti protein ve transkripsiyon faktörü genleri (n=4, %14,3), diğer katarakt genleri (n=3, %10,7) ve gap junction genleri (n=2, %7,1) izlemektedir. Bu dağılım bakımından çalışmamız kristallin ve membran protein genlerinin ön planda olduğu diğer çalışmalardan belirgin bir biçimde ayrılmaktadır. Wang ve ark. 115 konjenital katarakt olgusunu WES ile değerlendirdikleri prospektif çalışmada sendromik genlere bağlı katarakt oranı %34,8 olarak saptanmış özellikle bilateral asimetric kataraktın simetrik katarakta kıyasla sendromik genlerde anlamlı biçimde daha yüksek izlendiği bildirilmiştir (108). Zhang ve ark. Çin popülasyonunda yaptığı izole konjenital katarakt ve ek sistemik bulguları olan hastaları içeren 114 hastalık çalışmada

membran protein genleri (%34,7), kristalin genleri (%30,6), lens gelişim genleri (%14,3) ve transkripsiyon faktörleri (%12,2) yer almış; ancak bu seride *RAB3GAP1*, *MED27* gibi OR kalıtım gösteren sendromik genler saptanmamıştır (109). Benzer şekilde Ma ve ark. 32 geni içeren panel ile yaptıkları çalışmada kristalin mutasyonları %39, konneksin mutasyonları %21 oranında bildirilmiş (52). Hansen ve ark. Danimarka popülasyonunda yaptıkları çalışmada ise kristalin %36, konneksin %22 ve transkripsiyon faktörleri %15 oranında varyant saptanmıştır (110). Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunun izole konjenital katarakt olgularını kapsadığı ve daha eski yayınlarda güncel ACMG 2015 kriterlerine göre VUS sınıflamasının yapılmadığı göz önüne alındığında bu oranların bizim çalışmamızdaki patojenik, olası patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantların tümünü değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olabilir. Nitekim Tablo 4'teki sendromik katarakt genleri çıkarılarak yapılan alt grup analizinde saptanan toplam 27 varyantın 9 tanesinin (%33,3) kristalin, 4 tanesinin (%14,8) konneksin, 4 tanesinin (%14,8) membran, transport ve lens iskeleti protein genleri grubunda yer aldığı ve bu dağılımın literatürdeki çalışmalarla daha uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda sendromik ve otozomal resesif genlerin literatürdeki birçok seriye göre daha yüksek oranda saptanması, çalışmamızın demografik ve klinik özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Bu durumun yorumlanmasında iki temel etken göz önüne alınmalıdır. Birincisi Türk popülasyonunda akraba evliliği prevalansının yüksek olmasıdır. Türkiye'de ulusal düzeyde akraba evliliği oranı %18,5-22 aralığında bildirilmekte olup, çalışmamızda verileri mevcut olan hastalar içerisinde bu oran %62,2 seviyesinde

görülmüştür (111,112). Akraba evliliği, OR olarak kalıtılan genlerde homozigot varyant oluşumu için bir zemin hazırlamakta olup, OR hastalık riskini genel popülasyona göre artırdığı bilinmektedir (88). Nitekim patojenik ve olası patojenik varyant saptanan 28 olgunun 14'ünde varyantlar OR kalıtımla uyumlu biçimde homozigot saptanmıştır. Zhang ve ark. Çinli akraba evliliği olmayan ailelerde yaptığı çalışmada sendromik OR katarakt genlerinin ön plana çıkmaması, bizim çalışmamızla farkını ortaya koymaktadır (109). Türkiye'den kalıtsal retinal hastalıkları kapsayan bir çalışmada 354 olgunun %77'sinin akraba evliliği olan ailelerden geldiği ve tanı konulan hastaların %87,3'ünde OR kalıtım saptandığı bildirilmiş olup bu veri Türk popülasyonundaki OR genetik hastalık yükünü ortaya koymaktadır (113).

İkinci temel etken ise sevk yanlılığı olabilir. Sendromik olgularda birden fazla sistem tutulumunun olması, bu hastaların pediatri, nöroloji, çocuk genetik veya diğer ilgili branşlar tarafından daha erken fark edilmesine ve genetik değerlendirme için daha öncelikli yönlendirilmesine neden olabilir. Buna karşılık izole konjenital katarakt olgularında klinik değerlendirmenin çoğu zaman oftalmolojik bulgularla sınırlı olması, genetik değerlendirme sürecine başvuruyu geciktirebilir ya da azaltabilir. Bu durum, çalışmamızdaki sendromik olguların daha fazla saptanmasına katkı sağlayabilecek olası bir sevk yanlılığı olarak da değerlendirilebilir. Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve 2014–2025 yıllarını kapsayan uzun bir dönemi içermesi nedeniyle, ağırlıklı olarak genetik değerlendirmeye yönlendirilen olgulardan oluştuğu; bu durumun da saptanan gen dağılımını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gen dağılımını etkileyen bu faktörlerin yanında, var-

yantların patojenite sınıflaması da çalışmamızın sonuçlarını yorumlarken dikkate alınması gereken bir diğer önemli noktadır.

Çalışmamızda Tablo 4'teki VUS sınıfında kalan 11 olgu incelendiğinde bu olgularda *FYCO1*, *TDRD7*, *EPHA2*, *SIPA1L3* gibi nadir görülen izole katarakt genlerinin 6 olguda saptandığı dikkat çekmektedir. VUS olgularının büyük kısmında bu nadir genlerin saptanması, bu genler ile alakalı vaka sayısının az, fonksiyonel çalışmaların yetersiz ve uluslararası veri tabanlarındaki yerinin sınırlı olması bu varyantların VUS olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır. Buna karşın çalışmamızdaki bazı olgularda saptanan varyantlar hem ACMG kriterleri hem de klinik fenotip ile güçlü uyum göstermektedir. Çalışmamızda bu açıdan en dikkat çekici bulgu, *RAB3GAP1* geninde saptanan varyantların sıklığı ve bu olgulardaki belirgin genotip fenotip uyumudur.

RAB3GAP1 geni, 2q21.3 kromozomunda bulunup RAB3 GTPaz aktive edici proteinin katalitik alt birimini kodlamaktadır. OR kalıtılan *RAB3GAP1* mutasyonları Warburg Mikro Sendromu Tip 1'e sebep olmakta ve oküler (konjenital katarakt, mikroftalmi, mikrokornea), nörogelişimsel (mikrosefali, korpus kallozum hipoplazisi, hipotoni, ağır zihinsel gelişme geriliği) ve hipogonadizm ile seyretmektedir (114). Hastalık ilk kez Warburg ve ark. tarafından 1993 yılında Pakistanlı akraba evliliği olan bir ailede tanımlanmış ve bu zamana kadar WARBM1 (*RAB3GAP1*), WARBM2 (*RAB3GAP2*), WARBM3 (*RAB18*), WARBM4 (*TBC1D20*) olmak üzere 4 genetik alt tipe ayrılmıştır (115,116). Bu alt tipler klinik olarak pek birbirinden ayrılamasa da Handley ve ark. yaptığı çalışmada *RAB3GAP1*

mutasyonları hastaların yaklaşık %40'ında tespit edilerek en sık saptanan genetik alt tipi oluşturmaktadır (117).

Çalışmamızda *RAB3GAP1* geni, 5 olguda varyant saptanan en sık sendromik konjenital katarakt geni olarak öne çıkmaktadır. 4 olguda OR kalıtıma uyan homozigot varyantlar tespit edilmiş ve bu olgularda konjenital katarakta, mikrosefali, gelişme geriliği, mikrogenitelya gibi klinik bulgular eşlik etmekte olup klinik olarak Warburg Mikro Sendromu Tip 1 ile uyumludur. 1 olguda heterozigot *RAB3GAP1* c.943C>T (p.Arg315*) varyantı tespit edilmiş ancak konjenital katarakta eşlik eden diğer sendromik bulgular olmaması nedeniyle klinik tabloyu açıklayacak bir patoloji olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızdaki iki olgu aynı anlamsız c.1471C>T (p.Arg491*) varyantını taşımaktadır. Morris-Rosendahl ve ark. yaptığı çalışmada Türk kökenli bir hastada aynı varyant homozigot olarak saptanmış ve anne, babanın heterozigot taşıyıcı olduğu gösterilmiştir (86). Daha önce Tasdemir ve ark. Türk hastalarda c.748+1G>A varyantının tekrarlayan bir mutasyon olduğuna dikkat çekmiştir (118). Çalışmamızda birbirinden bağımsız iki hastada aynı homozigot varyantın tespit edilmiş olması Türk popülasyonunda tanımlanan tekrarlayan *RAB3GAP1* mutasyonları ile uyumlu olabilir.

Handley ve ark. yaptığı çalışmada değerlendirilen ailelerin önemli bir bölümünün Orta Doğu, Pakistan, Türkiye gibi akraba evliliğinin görece sık olduğu bölgelerden olması homozigot patojenik varyantların ortaya çıkmasında akraba evliliğinin önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (117). Nitekim çalışmamızdaki WARBM1 olgularının tamamında ebeveynler arasında akraba evliliği bulunması, literatürdeki aile serileriyle örtüşmektedir. Ülkemizde akraba evliliği oranının

yüksek seyrettiği dikkate alındığında *RAB3GAP1* mutasyonlarının sık saptanması beklenen ve anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilebilir. *RAB3GAP1* bulgularına benzer şekilde, aynı hastalık spektrumunda yer alan *RAB3GAP2* varyantı da çalışmamızda sendromik katarakt fenotipi açısından anlamlı bulunan bir diğer bulgudur.

RAB3GAP2 mutasyonları ise WARBM2 ya da daha hafif bir fenotip ile seyreden Martsolf Sendromuna sebep olabilmektedir. Temel ayırım nörogelişimsel tutulumun ağırlığına dayanmaktadır (119). Borck ve ark. daha önce Türk kökenli bir olguda homozigot *RAB3GAP2* varyantının WARBM2 sendromuna sebep olduğunu göstermiştir (120). Çalışmamızda da bir olguda *RAB3GAP2* c.1276C>T (p.Arg426Cys) varyantı homozigot ve olası patojenik olarak saptanmıştır. Bu olguda konjenital katarakta hipotoni, gelişme geriliği, mikroftalmi gibi bulgular eşlik etmesi hastanın klinik olarak WARBM2 ile uyumlu olabilecek bir fenotip kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Bu nedenle *RAB3GAP1* ve *RAB3GAP2* varyantları, çalışmamızda yalnızca yeni nesil dizilemenin moleküler tanı koymada değil, sendromik olguların ayırt edilmesi ve hastaların izlemlerine yön verilmesi açısından katkısını gösteren önemli örnekler olarak gösterilebilir. Bu grupta dikkat çeken bir diğer bulgu, katarakta belirgin nörogelişimsel bulguların eşlik ettiği iki kardeşte *MED27* varyantının saptanmasıdır.

MED27 geni 9q34.3 kromozomunda yer almakta ve Mediator multiprotein kompleksinin 27. alt birimini kodlamaktadır. Mediator kompleksi, RNA polimeraz II aracılığıyla gerçekleşen gen transkripsiyonunun temel düzenleyicisi olarak işlev

görmekte çoğu protein kodlayan genin transkripsiyonunu kontrol etmektedir (121). Homozigot *MED27* varyantları, OR kalıtlı nadir bir hastalık olan spastisite, katarakt ve serebellar atrofi ile seyreden nörogelişimsel bozukluğa (NEDSCAC) sebep olabilmektedir (122).

Meng ve ark. 2021 yılında yayımladıkları çalışmada 11 farklı aileden 16 hastada homozigot *MED27* varyantları saptanmış ve hastaların tamamında global gelişme geriliği, %93'ünde hipotoni, %86'sında serebellar hipoplazi ve %60'ında epilepsi bildirmiştir, konjenital katarakt ise hastaların %67'sinde görülmüştür (122). Maroofian ve ark. yaptığı 30 aile ve 57 hastanın değerlendirildiği daha geniş bir çalışmada hastaların tamamında global gelişme geriliği, %89'unda bilateral katarakt, %74'ünde infantil hipotoni, %62'sinde mikrosefali, %50'sinde epilepsi ve %63'ünde serebellar ataksi saptanmıştır. Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde tüm hastalarda serebellar atrofi, %76,4'ünde beyaz madde hacim kaybı ve %47,2'sinde pontin hipoplazi görülmüş (123).

Çalışmamızda akraba evliliği öyküsü olan bir ailenin iki kardeşinde aynı homozigot *MED27* c.220_231del varyantı olası patojenik olarak saptanmıştır. Bu çerçeveye kaymasına neden olmayan 12 bazlık delesyon, protein düzeyinde dört amino asidin kaybına (p.Ser74_Val77del) yol açmaktadır. Her iki kardeşte de konjenital katarakt, nörogelişimsel gerilik, serebellar hipoplazi, mikrosefali ve epilepsi bulguları izlenmekte olup bu klinik tablo NEDSCAC kliniğini kuvvetle destekler niteliktedir.

Maroofian ve ark. yaptıkları çalışmada *MED27* c.220_231del (p.Ser74_Val77del) varyantı bir ailede homozigot olarak bildirilmiştir (123). Bununla birlikte, çalışmamızda aynı varyantın akraba evliliği olan bir ailenin iki kardeşinde homozigot saptanması ve her iki olguda da konjenital katarakt, nörogelişimsel gerilik, mikrosefali, epilepsi ve serebellar bulguların bulunması, *MED27* ilişkili NEDSCAC fenotip spektrumunu destekleyen ek bir aile katkısı sunmaktadır. Sendromik kataraktın çalışmamızdaki bir diğer yönü ise bağ dokusu, işitme ve vitreoretinal bulgularla ilişkili *COL11A1* olgularında izlenmiştir.

COL11A1 geni 1p21.1 kromozomunda yer almakta ve tip 11 kollajenin $\alpha 1$ zincirini kodlamaktadır. Bu gendeki heterozigot patojenik varyantlar otozomal dominant Stickler Sendromu Tip 2'ye sebep olmakta ve yüksek miyopi, vitreus dejenerasyonu, işitme kaybı, dejeneratif eklem hastalığı gibi bulgular izlenmektedir. Polson ve ark. 31 hastalık serisinde hastaların %87'sinde miyopi, %64'ünde katarakt saptanmış ve işitme kaybının *COL2A1* mutasyonlarına göre daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (124).

Çalışmamızda akraba evliliği olan bir ailenin üç kardeşinde *COL11A1* c.4944C>G (p.Cys1648Trp) varyantı homozigot olarak saptanmış ve olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bialelik *COL11A1* mutasyonlarının çoğunluğunun infantil dönemde ölümcül seyreden bir iskelet displazisi olan fibrokondrojenez yol açtığı bilinmektedir. Ancak biallelik yanlış anlamlı varyantların, fonksiyon kaybı varyantlarına kıyasla rezidüel protein fonksiyonunu daha fazla koruyarak daha hafif bir fenotipe yol açabileceği düşünülmektedir (125). Çalışmamızdaki bu üç olguda saptanan fenotip değerlendirildiğinde, üç kardeşin tamamında

konjenital katarakt, dejeneratif miyopi, skolyoz, ikisinde işitme kaybı, glokom, nistagmus ve bir tanesinde retina dekolmanı saptanmış olup Nixon ve ark. daha önce tanımladığı biallelik *COL11A1* ilişkili OR Stickler fenotipine uymaktadır (126). Ayrıca bu üç olguda da *HSF4* geninde heterozigot c.959C>G p.Ala320Gly varyantı saptanmış olup, ACMG sınıflamasına göre VUS olarak değerlendirilmiştir. *HSF4* geni ısı şoku transkripsiyon faktörü 4'ü kodlamakta olup lens gelişiminde önemli bir rol üstlenmektedir. Mutasyonları sıklıkla OD lamellar katarakta sebep olurken, akraba evliliği olan ailelerde OR formu da bildirilmiştir (30).

Üç kardeşin tamamında da heterozigot *HSF4* VUS varyantın ek olarak saptanması dikkat çekici bir bulgudur. *COL11A1* ve *HSF4* farklı kromozomlarda lokalize olduğundan iki varyantın bağlantılı kalıtımı beklenmemekle birlikte, akraba evliliği olan ailelerde her iki ebeveynin de farklı nadir varyantlar için taşıyıcı olması ve bu varyantların çocuklarda bir arada görülmesi mümkündür. Bu bağlamda *HSF4* mutasyonunun *COL11A1* tarafından açıklanan katarakt tablosunu modifiye eden ek bir etken ya da tesadüfi bir bulgu olup olmadığını anlamak için ebeveynlerin segregasyon analizi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Sendromik ve nörogelişimsel fenotiplerle ilişkili genlerin yanı sıra, çalışmamızda konjenital kataraktın metabolik veya sistemik hastalıkların oküler bulgusu olarak ortaya çıkabileceğini gösteren *MSMO1*, *RDH11* ve *GALK1* genlerinde de homozigot patojenik ve olası patojenik varyantlar saptanmıştır. Bu genlerin ortak özelliği OR kalıtım göstermeleri ve kataraktın yalnızca izole bir lens opasitesi olarak değil, daha geniş bir metabolik, nörogelişimsel veya sistemik hastalığın bir parçası olarak değerlendirilmesini gerektirmeleridir.

MSMO1 geni, kolesterol biyosentez yolağında görevli metilsterol monooksijenaz 1 enzimini kodlamaktadır. Bu enzimin işlev kaybı, metilsterol birikiminin yanı sıra lens membranı için gerekli olan kolesterol biyosentezinin bozulmasına yol açmakta ve lens membran dengesini etkileyerek katarakt gelişimine katkıda bulunabilmektedir (127,128). Literatürde az sayıda olgu bildirilmiş olmakla birlikte, hastalığın fenotipik spektrumunun nörogelişimsel gerilik, büyüme geriliği, dermatolojik bulgular, alopesi, polidaktili ve değişken sistemik tutulumla gidebildiği bildirilmiştir (129).

Çalışmamızda olgu 8’de homozigot *MSMO1* c.731A>G (p.Tyr244Cys) varyantı olası patojenik olarak saptanmıştır. Bu varyantın daha önce *MSMO1* ilişkili mikrosefali, konjenital katarakt, psoriasiform dermatit sendromu kapsamında bildirilmiş olması, varyantın klinik anlamını desteklemektedir (128). Olgumuzda konjenital katarakta otizm ve mental motor retardasyonun eşlik etmesi, hastanın *MSMO1* ilişkili sistemik, nörogelişimsel hastalık spektrumu içinde değerlendirilmesini güçlendirmektedir.

RDH11 geni, retinoid metabolizmasında görev alan 11-cis retinol dehidrojenazı kodlamakta olup, biallelik *RDH11* varyantları retinitis pigmentoza, juvenil katarakt, büyüme geriliği, kısa boy ve entelektüel yetersizlik ile karakterize otozomal resesif bir sendromla ilişkilendirilmiştir (130). İlk tanımlanan olgularda katarakt ve retinal distrofi birlikteliği ön planda iken, daha sonraki yıllarda literatüre bildirilen olgularda nöromüsküler tutulumun da fenotipik spektruma eşlik edebileceği gösterilmiştir (131).

Çalışmamızda olgu 9'da homozigot *RDH11* c.706C>T (p.Gln236*) varyantı olası patojenik olarak saptanmıştır. Bu spesifik varyant için mevcut literatürde ve erişilebilir veri tabanlarında daha önce bildirilmiş bir kayıt saptanmamış olup, olası yeni bir *RDH11* varyantı olarak değerlendirilebilir. Olgumuzda konjenital katarakta atipik yüz görünümü ve nöromusküler gelişme geriliğinin eşlik etmesi, *RDH11* ilişkili sendromik fenotip açısından dikkat çekicidir. Her ne kadar olgunun mevcut klinik kayıtlarında retinitis pigmentosa bulgusu ön planda olmasa da *RDH11* ilişkili retinal distrofinin yaşa bağlı olarak ilerleyen dönemde belirginleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

GALK1 geni, galaktoz metabolizmasının ilk basamağında görev alan galaktokinaz enzimini kodlamaktadır. Bu enzimin işlev kaybı galaktitolün lens içinde birikmesine yol açmakta ve artan osmotik stres sonucunda infantil dönemde katarakt gelişimi ortaya çıkmaktadır (79). *GALK1* ilişkili kataraktın klinik açıdan en önemli yönü, erken tanı konulduğunda galaktoz, laktoz kısıtlı diyet ile galaktitol birikiminin azaltılabilmesi ve hastalığın seyrinin etkilenebilmesidir (79).

Çalışmamızda olgu 10'da homozigot *GALK1* c.1144C>T (p.Gln382*) varyantı patojenik olarak saptanmıştır. Bu bulgu, konjenital katarakt olgularında genetik tanının yalnızca etiyolojik açıklama sağlamadığını, aynı zamanda tedavi edilebilir metabolik hastalıkların belirlenmesi açısından da doğrudan klinik önem taşıdığını göstermektedir. Metabolik hastalıklarla ilişkili bu olguların yanı sıra, bazı genlerde başlangıç fenotipi izole kataraktla sınırlı görünse de ilerleyen dönemde sistemik bulgular gelişebilmektedir. Bu açıdan *WFS1* varyantları çalışmamızda uzun dönem izlem gerektiren genetik bulgular arasında yer almaktadır.

WFS1 geni, 4p16.1 kromozomunda yer alır ve transmembran bir protein olan Wolframini kodlamaktadır. Biallelik *WFS1* mutasyonları diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve işitme kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalık olan Wolfram Sendromuna sebep olurken, heterozigot *WFS1* mutasyonları çok daha geniş ve değişken bir aralıkta klinik bulgular ile karşımıza gelebilmektedir (132,133). Bu spektrum içinde izole sensörinöral işitme kaybı, Wolfram-like sendromu, izole diyabetes mellitus, sendromik olmayan optik atrofi ve izole konjenital katarakt yer almaktadır (133,134).

WFS1 geninin izole konjenital katarakt ile ilişkisi ilk kez Berry ve ark. tarafından tanımlanmış olup İrlandalı bir ailede yaptıkları çalışmada heterozigot *WFS1* c.1385A>G varyantı OD nükleer katarakta sebep olmuş ancak etkilenen bireylerin hiçbirinde Wolfram Sendromu ile ilişkili sistemik bulgu izlenmemiş (132). Krutish ve ark. bildirdiği olguda da *de novo* heterozigot *WFS1* c.1243G>T varyantı tespit edilmiş ve hastada konjenital katarakt dışında bulgu izlenmemiş (135).

Çalışmamızda da izole konjenital kataraktı olan iki olguda heterozigot c.1508T>G (p.Val503Gly) ve c.1165G>T (p.Asp389Tyr) *WFS1* varyantları tespit edilmiş ve her iki varyantta ACMG kriterlerine göre değerlendirildiğinde olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Her iki olgunun da klinik kayıtlarında Wolfram Sendromu ile ilişkili sistemik bulgu izlenmemiştir. Bu tablo literatürdeki izole konjenital katarakt olguları ile uyum göstermektedir.

WFS1 ilişkili OD hastalıklarda değişken ekspresivite ve azalmış penetransın belirgin bir şekilde ön plana çıkması, bu olgulardaki klinik yönetim açısından önem

arz etmektedir. İzole katarakt tablosuyla başvuran bir heterozigot *WFS1* varyant taşıyıcısında ilerleyen yaşlarda erken başlangıçlı diyabetes mellitus, optik atrofi veya sensorinöral işitme kaybı gelişimi literatürde raporlanmıştır (133,134). Bu nedenle bu olguların endokrinolojik, nörolojik ve odyolojik açıdan düzenli takip edilmeleri gerekmektedir. Türkyılmaz ve ark. yaptığı çalışmada da Türk popülasyonunda *WFS1* geninde yeni varyantlar bildirerek bu genin Türk popülasyonundaki sendromik olmayan konjenital katarakt etiyojisine katkısını ortaya koymuştur (51). Sendromik ve metabolik genlerin yanı sıra, çalışmamızda klasik izole konjenital katarakt genlerinde de önemli bulgular elde edilmiştir. Bu genler, lens saydamlığını sağlayan temel biyolojik mekanizmalar üzerinden değerlendirildiğinde kristalin proteinleri, hücreler arası bağlantılar, membran proteinleri ve hücre iskeleti proteinleri olmak üzere birkaç alt başlıkta ele alınabilir.

Kristalin genleri, lens proteinlerinin çözünürlüğü, stabilitesi ve yüksek konsantrasyonda düzenli organizasyonu açısından konjenital katarakt genetiğinin merkezinde yer almaktadır. Çalışmamızda altı farklı kristalin geninde (*CRYAA*, *CRYBA1*, *CRYBA2*, *CRYBB1*, *CRYBB2*, *CRYBB3*) toplam sekiz olguda varyant saptanması, kristalin genlerinin konjenital kataraktın genetiğindeki önemli rolünü gösterir niteliktedir. *CRYAA*, *CRYGD*, *CRYBB2* tüm kristalinler arasında mutasyonların %50'sinden sorumlu olup bu genler lens saydamlığının korunmasında kritik öneme sahiptirler (57). Çalışmamızda da kristalin genlerinde saptanan varyantlar, özellikle izole konjenital katarakt olgularında bu gen grubunun tanısallık değerlendirilmede öncelikli olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda olgu 14'te saptanan heterozigot *CRYAA* c.347G>A (p.Arg116His) varyantı ACMG sınıflamasına göre patojenik olarak değerlendirilmiştir. *CRYAA* geni, α A-kristallini kodlamakta olup α -kristallin kompleksinin şaperon benzeri fonksiyonu sayesinde lens proteinlerinin agregasyonunu önlemede önemli rol oynamaktadır. Arg116 pozisyonu *CRYAA* için iyi tanımlanmış bir mutasyon bölgesi olup, bu pozisyonadaki değişimlerin α A-kristallinin şaperon aktivitesini bozarak protein agregasyonuna ve lens saydamlığının kaybına yol açabileceği fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir (136,137).

Olgu 13'te saptanan *CRYAA* c.410_411del (p.Gly137Aspfs81*) varyantı, ACMG'ye göre olası patojenik olarak sınıflanmıştır. Bu iki baz delesyonu *CRYAA* geninin üçüncü ve son kodlanan ekzonunda yer almakta ve 137. kodonda okuma çerçevesini kaydırarak 81 kodonluk yeni bir dizi oluşumunun ardından stop koduna yol açmaktadır. Bu durum α A-kristallinin 173 aminoasitlik bir protein yerine C terminalinden farklılaşmış ve uzamış yeni bir mutant protein olarak üretilmesine sebep olmaktadır. Daha önce Marakhonov ve ark. bildirdiği iki olguda *CRYAA* dur kodonunu etkileyen ve C terminal uzamasına yol açan mutasyonların konjenital katarakt ile birlikte, ön segment gelişim bozukluğu, mikroftalmi gibi ek fenotipik bulgularla birlikte seyredebileceği de gösterilmiştir (138). α A-kristallinin C terminal bölgesi, oligomerizasyon ve şaperon fonksiyonu açısından önemli bir alandır. Bu nedenle olgu 13'te saptanan çerçeve kayması varyantının C terminal yapısını bozarak α A-kristallinin stabilitesini ve şaperon aktivitesini olumsuz etkileyebileceği; bunun da lens protein agregasyonu ve saydamlık kaybı ile katarakta sebep olabileceği düşünülebilir. Bu varyantın daha önce bildirilmemiş yeni bir varyant olması

nedeniyle ebeveyn segregasyon analizi ile *de novo* oluşumun veya aile içi segregasyonun gösterilmesi, varyantın patojenite yorumunu güçlendirecektir.

Çalışmamızdaki olgu 15'te saptanan heterozigot *CRYBA1* c.215+1G>A splice bölgesi varyantı ACMG'ye göre patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyantın farklı etnik kökenlerden bağımsız ailelerde bildirilmiş tekrarlayan bir mutasyon olması, patojenitesini destekleyen önemli bir bulgudur (139). Olgumuzdaki lamellar katarakt morfolojisi de bu varyantla ilişkili daha önce bildirilen fenotipik spektrumla uyumludur (139).

β -kristallin grubunda ise olgu 17'de *CRYBB1* c.558_559insT (p.Lys187*), olgu 18'de *CRYBB2* c.173C>T (p.Pro58Leu) varyantları olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Olgu 19'da ise *CRYBB2* c.83A>C (p.Gln28Pro) mevcut literatür ve veri tabanlarında daha önce raporlanmamış yeni bir olası patojenik varyant olarak tespit edilmiştir. Her iki *CRYBB2* varyantı da β B2-kristallinin ilk beta/gama kristallin domaini içinde yer almaktadır. Bu bölge protein katlanması ve stabilitesi açısından önemli olmakla birlikte, mevcut literatürde bu bölgedeki mutasyonların diğer *CRYBB2* bölgelerine göre daha sık katarakta yol açtığını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Olgu 16'da *CRYBA2* c.278T>C (p.Leu93Pro) varyantı homozigot VUS, *CRYBB3* c.505C>T (p.Arg169Cys) varyantı ise heterozigot VUS olarak eş zamanlı saptanmıştır. *CRYBA2* ilişkili kataraktlar çoğunlukla OD kalıtım ile bildirilmiş olmakla birlikte, bu olguda akraba evliliği öyküsü bulunmaksızın varyantın homozigot saptanması ebeveyn segregasyon analizi ile doğrulanmayı gerektirmektedir.

Aynı olguda iki farklı β -kristallin geninde varyant bulunması, fenotipe katkıda bulunabilecek olası ek genetik etkileri düşündürmekle birlikte, mevcut verilerle bu durumun kesin bir digenik kalıtım modeli olarak yorumlanması mümkün değildir. Bu nedenle aile içi segregasyon analizi ve gerekirse fonksiyonel çalışmalar, bu varyantların klinik anlamının netleştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Lens saydamlığının korunması yalnızca kristallin proteinlerinin stabilitesine değil, lens fiber hücreleri arasındaki iyon, su ve metabolit geçişinin düzenlenmesine de bağlıdır. Bu açıdan *GJA8* varyantları çalışmamızda hücreler arası iletişim bozukluğunu temsil eden temel genetik bulgulardan biridir.

GJA8 geni, lens gap junction kanallarının temel bileşeni olan konneksin 50'yi kodlamakta olup, konjenital katarakt etiolojisinde geniş bir mutasyon spektrumu barındıran genlerden bir tanesidir (57). Li ve ark.'nın yayımladıkları fonksiyonel çalışmada farklı *GJA8* yanlış anlamlı varyantlarının birbirinden farklı mekanizmalar aracılığıyla işlev bozukluğuna yol açarak katarakt oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (140).

Çalışmamızda dört olguda *GJA8* varyantı saptanmış olup, olgu 22'de tespit edilen heterozigot c.263C>T (p.Pro88Leu) varyantı patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyant, *GJA8* tarafından kodlanan konneksin 50 proteininin ikinci transmembran bölgesinde yer almakta olup, Merepa ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada de novo olarak bildirilmiş ve bilateral konjenital katarakt ile hafif mikroftalmi fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada p.Pro88Leu varyantının daha önce izole konjenital kataraktlı bireylerde de bildirildiği, ancak fenotipin katarakt mikroftalmi spektrumuna genişleyebileceği vurgulanmıştır. Bu bulgular, *GJA8* varyant-

larının yalnızca lens saydamlığını değil, oküler büyüme ve gelişimi de etkileyebileceğini desteklemektedir (141).

Olgu 21’de saptanan heterozigot *GJA8* c.64G>T (p.Gly22Cys) varyantı olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde aynı pozisyonu etkileyen c.64G>C (p.Gly22Arg) varyantı konjenital kataraktlı bir ailede bildirilmiş, fonksiyonel ve deneysel çalışmalarla bu bölgedeki değişikliklerin gap junction oluşumunu bozabileceği desteklenmiştir (142). Bu nedenle olgu 21’de saptanan c.64G>T varyantının da aynı kritik aminoasidi etkilemesi, patojenite yorumunu destekleyen dolaylı bir kanıt olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca iki olguda ACMG’ye göre VUS olarak sınıflandırılan *GJA8* varyantları tespit edilmiş olup, Olgu 24’te *GJA8* c.638C>T (p.Ala213Val) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. *GJA8* tipik olarak OD kalıtım örüntüsü göstermekle birlikte literatürde OR kalıtım ile bildirilen olgular da mevcuttur (143). Her iki VUS olgusunda da segregasyon analizi ve fonksiyonel çalışmalar yeniden sınıflandırma için gereklidir. Gap junctiona ek olarak bazı genler lens fiber hücrelerinin membran bütünlüğü, su dengesi ve hücre iskelet organizasyonu üzerinden lens saydamlığının korunmasına katkı sağlamaktadır. Bunlar klasik izole katarakt patogenezinin yapısal bileşenlerini temsil etmektedir.

MIP, *LIM2*, *VIM* ve *BFSP1* genleri bu grupta değerlendirilmekte olup, lens fiber hücrelerinde membran dengesi ve hücre iskeletinde görevli yapısal proteinleri kodlamaktadırlar. Çalışmamızda bu genlerde 4 olguda varyant saptanmıştır.

MIP geni, lens fiber hücrelerinin en sık bulunan membran proteini olan ve su kanalı işlevi gören akuaporin 0'ı kodlamaktadır. Guo ve ark.'nın sistematik derlemesinde, *MIP* varyantlarının punktat katarakt fenotipiyle ilişkili olduğu ve punktat katarakt olgularının %24'ünde *MIP* varyantlarının saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada *MIP* varyantlarında arjinin, sistein değişimlerinin öne çıktığı vurgulanmıştır (106). Çalışmamızda olgu 26'da heterozigot *MIP* c.607-1G>C splice bölgesi varyantı olası patojenik olarak saptanmış olup mevcut veri tabanlarında ve literatürde daha önce raporlanmamış yeni bir varyant niteliği taşımaktadır. Splicing üzerine etkisinin doğrulanması için RNA analizi veya in silico splicing araçlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

LIM2 geni, lens fiber hücrelerinin en sık ikinci integral membran proteini olan MP19'u kodlamaktadır. MP19, hücreler arası bağlantılara katkı sağlamakta ve lens fiber hücrelerinin yapısal bütünlüğünü desteklemektedir. *LIM2* ilişkili kataraktlar başlangıçta otozomal resesif kalıtım gösteren olgularla tanımlanmış olmakla birlikte, daha sonraki çalışmalarda heterozigot varyantların da otozomal dominant izole konjenital katarakta yol açabileceği gösterilmiştir (144,145). Çalışmamızda olgu 25'te heterozigot *LIM2* c.388C>T (p.Arg130Cys) varyantı patojenik olarak saptanmış olup bu varyant literatürde daha önce Berry ve ark. tarafından Avrupalı ailelerde OD izole konjenital katarakt ile ilişkili olarak bildirilmiştir (144).

BFSP1 geni, lens fiber hücrelerine özgü ara filaman proteini olan filensini kodlamakta olup *BFSP2* ile lens hücre iskeletinin yapısal unsuru olan boncuklu filamanları oluşturmaktadır. *BFSP1* mutasyonunun insanda konjenital katarakt ile ilişkisi Ramachandran ve ark. tarafından ilk kez tanımlanmış olup OR kalıtım örün-

tüsü bildirilmiştir (146). Çalışmamızda olgu 29’da homozigot *BFSP1* c.271C>T (p.Gln91*) varyantı LP olarak saptanmıştır. Bu varyantın erken dur kodonu oluşturan anlamsız bir değişiklik olması, *BFSP1* proteininin ciddi biçimde kısalmasına veya ilgili transkriptin yıkılmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Olgunun akraba evliliği olan bir aileden gelmesi ve varyantın homozigot saptanması, OR *BFSP1* ilişkili katarakt modeliyle uyumludur. Bu nedenle p.Gln91* varyantı, katarakt gelişimine yol açabilecek olası hastalık ilişkili bir değişiklik olarak değerlendirilebilir.

VIM geni, lens fiber hücrelerindeki tip III ara filaman proteini vimentini kodlamakta olup lens hücre iskeletinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İnsanlarda *VIM* ilişkili konjenital katarakt oldukça nadir bildirilmiş olup, literatürde az sayıda hastalık ilişkili varyant tanımlanmıştır. İlk insan olgularında *VIM* varyantlarının vimentin filament organizasyonunu bozarak lens saydamlığını etkileyebileceği gösterilmiş; transgenik fare modelleri de mutant vimentinin protein agregasyonu ve katarakt gelişimine katkıda bulunabileceğini desteklemiştir (63,106,147).

Çalışmamızda olgu 28’de heterozigot *VIM* c.1388A>G (p.Asp463Gly) varyantı VUS olarak saptanmıştır. Aynı varyantın konjenital kataraktı bulunan annede de heterozigot olarak gösterilmesi, OD kalıtım modeli ve fenotiple segregasyon açısından patojenite lehine destek sağlamaktadır. Ancak varyantın, daha önce bildirilen hastalık ilişkili *VIM* varyantlarından farklı olarak C terminal kuyruk bölgesine yakın yerleşimli olması ve fonksiyonel kanıt bulunmaması nedeniyle mevcut verilerle VUS sınıfında değerlendirilmesi daha uygundur. Bu varyant, aile içi segregas-

yonun genişletilmesi ve fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesi halinde yeniden sınıflandırılabilir aday değişikliklerden biri olarak değerlendirilebilir.

Yapısal lens proteinlerinin yanı sıra, lens fiber hücrelerinin olgunlaşması sırasında organellerin uzaklaştırılması, protein kalitesinin korunması ve hücresel temizlik mekanizmaları da lens saydamlığı için kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda *FYCO1*, *TDRD7* ve *HSF4* gibi genlerde saptanan varyantlar bu biyolojik süreçte işaret etmekle birlikte, bu gruptaki varyantların önemli bir kısmı VUS düzeyinde kaldığından daha temkinli yorumlanmalıdır.

FYCO1 geni 3p21.3 kromozomunda yer almakta ve otofajik vezikül taşımasında görevli bir proteini kodlamaktadır. Lens lif hücrelerindeki organellerin programlı olarak uzaklaştırılması lens saydamlığının korunmasında büyük önem taşımaktadır, *FYCO1* fonksiyon kaybı bunu bozarak OR sendromik olmayan konjenital katarakta yol açabilmektedir (64,148). Iqbal ve ark. çalışmalarında Pakistan kökenli OR konjenital katarakt olgularının yaklaşık %15'ini *FYCO1* mutasyonu ile ilişkilendirmesi bu genin akraba evliliği sık olan toplumlarda etiyolojik olarak önemli olduğunu göstermektedir (149).

Çalışmamızda da iki olguda *FYCO1* c.265C>T varyantı homozigot olarak saptanmış ve VUS olarak değerlendirilmekte olup her iki olguda da izole bilateral konjenital katarakt izlenmiştir. Bu varyant protein düzeyinde p.Arg89Cys yanlış anlamlı değişikliğine yol açmaktadır. Shirzadeh ve ark. dört İranlı akraba evliliği olan konjenital kataraktli ailelerde WES ve Sanger DNA dizi analizi ile iki farklı varyant saptamış ve c.265C>T (p.Arg89Cys) varyantını İran popülasyonunda ilk

kez bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bu varyantın in silico tahmin yazılımları ile zararlı olarak değerlendirildiği gösterilmiştir. Üç ailede c.265C>T varyantına ek olarak aynı kodonda c.267C>A polimorfizminin eşlik ettiği görülmüş ve bu durumun protein düzeyinde p.Arg89* şeklinde erken dur kodonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (150). Çalışmamızdaki iki olguda ek varyant tespit edilmemiştir. Ancak çalışmamızdaki iki olgunun da etnik olarak Türkiye'nin güneydoğusundan olması dikkat çekicidir. Türkiye'nin güneydoğusu ile İran ve çevre bölge popülasyonları arasındaki coğrafi yakınlık göz önüne alındığında, söz konusu c.265C>T varyantının bölgesel popülasyonlarda görülebilen nadir bir *FYCO1* ilişkili katarakt varyantı olabileceği düşünülebilir.

TDRD7 geni 9q22.23 kromozomunda kodlanmakta olup *TDRD7* proteini- nin lens gelişimi için önemli olan mRNA'ların transkripsiyon sonrası düzenlenmesi ve otofagozom olgunlaşmasını yöneterek lens fiber hücrelerinde hasarlı protein, organellerin uzaklaştırılmasına katkı sağlamak gibi görevleri vardır. Bu süreçlerin bozulması lens saydamlığının bozulmasına ve katarakt gelişimine zemin hazırlamaktadır (151,152).

TDRD7 genindeki bialelik mutasyonlar OR konjenital katarakta yol açmakta olup bu kalıtım örüntüsü ilk kez Lache ve ark. tarafından tanımlanmıştır (152). Bu çalışmada akraba evliliği olan bir ailenin dört kardeşinde homozigot c.1852_1854del (p.Val618del) varyantı saptanmış ve *Tdrd7* yoksun farelerde katarakt, glokom ve spermatogenezin durmasının bir arada olması genin lens ve testis gelişimindeki rolünü göstermektedir (152). Tan ve ark. ise iki akraba evliliği olan

ailede homozigot kayıp fonksiyon mutasyonlarının konjenital katarakt ve obstrüktif olmayan azospermi tablosuna sebep olduğunu bildirmişlerdir (153).

Çalışmamızda iki kardeşte *TDRD7* c.901G>A (p.Ala301Thr) varyantı heterozigot olarak saptanmış ve ACMG kriterlerine göre VUS olarak sınıflandırılmıştır. Bu bulgular *TDRD7*'nin bilinen OR kalıtım örüntüsüyle değerlendirildiğinde klinik olarak çok anlam ifade etmeyebilir. Bu tablo birkaç olası mekanizma ile değerlendirilebilir.

Birinci ihtimal bileşik heterozigotluktur. Ebeveynlerin her birinin farklı bir *TDRD7* varyantı taşıdığı; çocuklarda ise c.901G>A aleli ile NGS'nin kapsam sınırları dışında kalan derin intronik bir varyant, kopya sayısı değişikliği (CNV) ya da başka bir ikinci allel mutasyonunun bir arada bulunduğu varsayılabilir. Bu durumda yalnızca c.901G>A tespit edilebilecekken gerçek genotip bileşik heterozigot olacaktır. Bu hipotezin doğrulanması için ebeveyn segregasyon analizi ve tüm genom dizileme yapılması gerekmektedir. İkinci ihtimal ise doz duyarlılığı (haploinsufficiency) mekanizmasıdır. Bu mekanizma bir genin tek işlevsel kopyasının normal biyolojik fonksiyon için yeterli olmadığı durumu tanımlamaktadır ve bu koşulda heterozigot bireyler de klinik fenotip sergileyebilmektedir. Lache ve ark. *TDRD7* geninin tek allel düzeyinde işlevini yitirmesinin de katarakta yol açmak için yeterli olabileceğini göstermiş; bu bulgu *TDRD7*'nin doza duyarlı bir gen olduğuna işaret etmektedir (152). Çalışmamızdaki p.Ala301Thr yanlış anlamlı değişikliğinin *TDRD7* protein işlevini kısmen bozarak benzer bir mekanizmayla lens saydamlığını etkileyip etkilemediğini kanıtlamak için geniş aile segregasyon analizleri, ikinci alelin araştırılması ve fonksiyonel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Ayrıca olgu 37’de ikincil tablo olarak raporlanan *DNMBP* c.1268del (p.Asn423Thrfs*27), homozigot LP varyantı etiyolojik açıdan daha güçlü bir aday olarak öne çıkmaktadır. *DNMBP*, hücrel bağlantı konfigürasyonunu düzenlemekte olup Ansar ve ark. bialelik *DNMBP* kayıp işlev mutasyonlarının OR infantil katarakta yol açtığını göstermiştir (154). Olgu 36’da ise *TDRD7* varyantına ek olarak ikincil *GJA3* c.949G>C (p.Gly317Arg), heterozigot VUS varyantı saptanmış olup bu bulgu kardeşler arasındaki genotipik çeşitliliği daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle her iki olgunun ebeveyn segregasyon analizi ve olgu 36’da *DNMBP* varyantının araştırılması, gerçek etiyolojinin ortaya konulması açısından öncelikli olarak önerilmektedir. Diğer izole konjenital katarakt genleri içinde *HSF4*, *EPHA2* ve *SIPA1L3* varyantları da ayrıca değerlendirilmiştir.

HSF4 geni, 16q22.1 bölgesinde yer almakta ve ısı şok transkripsiyon faktörü 4’ü kodlamaktadır. Bu ve ark., *HSF4*’ün DNA bağlanma bölgesini etkileyen heterozigot mutasyonların otozomal dominant katarakta yol açtığını bildirmiştir. Fors-hew ve ark. ise akraba evliliği olan konjenital katarakt ailelerinde otozomal resesif homozigot *HSF4* mutasyonları saptayarak, *HSF4* ilişkili kataraktlarda kalıtım paterninin değişken olabileceğini göstermiştir (66,67). Çalışmamızda olgu 35’te heterozigot *HSF4* c.988del varyantı LP olarak saptanmıştır. Bu tek baz delesyonu çerçe ve kaymasına ve erken dur kodonuna yol açmakta olup mevcut literatür ve veri tabanlarında daha önce raporlanmamış yeni bir varyant niteliği taşımaktadır. Olguda izole OD konjenital katarakt dışında ek sistemik bulgu saptanmaması, *HSF4* mutasyonlarının ağırlıklı olarak izole katarakt ile ilişkili olduğu literatür bilgisiyle örtüşmektedir. Ebeveyn segregasyon analizi ile varyantın de novo oluşumunu gös-

termek patojenite yorumunu güçlendirecektir. Bunun yanında çalışmamızda, konjenital katarakt fenotipini doğrudan açıklamak için yeterli bulunmayan ancak hastaların uzun dönem izlemi açısından klinik önem taşıyan bazı ek genetik bulgular da saptanmıştır.

Çalışmamızda olgu 38’de *EPHA2* (OD) c.1679G>A (p.Arg560His) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. *EPHA2* geni lens epitel hücre göçü, lens fiber hücre organizasyonu ve lens saydamlığının korunmasında görevli efrin tip A reseptör 2’yi kodlamaktadır. Literatürde *EPHA2* mutasyonları hem otozomal dominant hem de otozomal resesif katarakt olgularında bildirilmiştir (155,156). Çalışmamızda olgu 38’de heterozigot *EPHA2* varyantı VUS olarak saptanmıştır. Varyantın daha önce yeterli klinik kanıtla raporlanmamış olması ve fonksiyonel veri eksikliği nedeniyle kesin patojenite yorumu yapılamamakta; segregasyon analizi ve ek fonksiyonel kanıtlar gerekmektedir.

SIPA1L3 geni lens epitel hücrelerinin morfolojisi, polaritesi, hücre adezyonu ve aktin sitoiskelet organizasyonu açısından önemli rol oynayan bir proteini kodlamaktadır. Literatürde *SIPA1L3* ilişkili katarakt hem heterozigot/*de novo* değişikliklerle katarakt ve ön segment anomalileri şeklinde, hem de homozigot fonksiyon kaybı yapan varyantlarla izole otozomal resesif konjenital katarakt şeklinde bildirilmiştir (157,158). Çalışmamızda da olgu 39’da heterozigot *SIPA1L3* varyantı VUS olarak saptanmıştır. Bu durum, literatürde bildirilen heterozigot *SIPA1L3* olguları ile değerlendirildiğinde etiyolojik açıdan aday olarak ele alınabilir; ancak varyantın VUS sınıfında olması nedeniyle tek başına tanısız kabul edilmesi uygun değildir. Ebeveyn segregasyonu ve mümkünse fonksiyonel çalışmalar patojenite yorumunu

güçlendirebilir. İzole konjenital kataraktla ilişkili klasik genlerin yanı sıra, çalışmamızda katarakt fenotipiyle ilişkisi daha sınırlı kanıta dayanan ancak klinik açıdan dikkate alınması gereken bazı varyantlar da saptanmıştır. Bu grupta OPA1 varyantı, konjenital katarakt için kesin etiyolojik neden olarak değerlendirilmemekle birlikte, OPA1 ilişkili hastalık spektrumunda nadiren kataraktın da bildirilmiş olması nedeniyle olası katkısı tamamen dışlanamayan bir bulgu olarak ele alınmıştır.

Çalışmamızda olgu 27’de *OPA1* geninde c.2990_2993del varyantı patojenik olarak saptanmıştır. *OPA1* geni mitokondriyal iç membran dinamiği ve mitokondriyal DNA bütünlüğünü düzenleyen bir GTPazı kodlamaktadır ve heterozigot mutasyonları genellikle otozomal dominant optik atrofi ile ilişkilendirilmektedir (159). Otozomal dominant optik atrofi, retina ganglion hücrelerinin ilerleyici kaybıyla karakterize olup katarakt temel bulgularından değildir (160). Ancak Lee ve ark. konjenital katarakt, optik atrofi, ataksi ve sensorimotor nöropati bulguları olan bir olguda birleşik heterozigot *OPA1* mutasyonu tespit etmiş ve *OPA1* ile ilişkili klinik spektrumun genişleyebileceğini bildirmiştir (161). Hastamızda henüz optik atrofi ile ilişkili bir bulgu saptanmamış olup, bu durum hastalığın sinsi ve ilerleyici klinik seyri ile uyumlu olabilir. *OPA1* taşıyıcılarında fenotipik değişkenlik nedeniyle bulguların daha geç ortaya çıkabildiği ve aynı aile içinde dahi belirgin klinik heterojenlik gözlemlenebildiği bilinmektedir (160). Bu olguda ayrıca *SLC16A12* c.831T>G (p.Phe277Leu) heterozigot varyantı VUS olarak saptanmıştır. Kloeckner-Gruissem ve ark. tarafından bu gendeki heterozigot anlamsız mutasyonların OD juvenil katarakt, mikrokornea ve renal glukozüri ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (162). Olgumuzda hem *OPA1* hem de *SLC16A12* varyantlarının eş zamanlı bulun-

ması etiyolojik değerlendirmeyi karmaşık hale getirmektedir. *OPA1* c.2990_2993del varyantı hastanın optik atrofi açısından izlenmesini gerektiren klinik olarak anlamlı bir bulgu olmakla birlikte, mevcut fenotipte optik atrofinin bulunmaması ve kataraktın *OPA1* ilişkili hastalığın temel bulgularından biri olmaması nedeniyle, konjenital kataraktın doğrudan bu varyantla açıklanması temkinli değerlendirilmelidir. *SLC16A12* varyantı ise katarakt fenotipi açısından aday bir bulgu olmakla birlikte, VUS sınıfında kalması nedeniyle patojenite yorumu için aile segregasyon analizi, fenotip uyumu ve fonksiyonel kanıtlarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada VUS olarak sınıflandırılan 11 olgunun büyük bölümünde mevcut kanıt düzeyi LP eşiğine yakın olmakla birlikte, segregasyon verisi eksikliği ve fonksiyonel çalışma bulunmaması kesin sınıf yükseltmeyi engellemektedir. Tüm VUS olgularında ebeveyn segregasyon analizi, uzun okuma dizileme ile ikinci allel araştırması ve gene özgü fonksiyonel çalışmalar yeniden sınıflandırma için gereklidir, bu sayede elde edilecek yeni veriler ile çalışmamızın gerçek tanısal verimi daha yüksek seviyelere çıkabilir.

Çalışmamızda sekiz olguda (%15,1) benign ve olası benign varyantlar dışında, tanısal değeri olan varyant saptanmamıştır. Bu durumun birden fazla açıklanması olabilir.

Birincisi, çalışmada primer değerlendirme çerçevesi olarak 70 genlik konjenital katarakt hedef gen listesinin ve mevcut analiz yaklaşımının teknik sınırlılıklarıdır. Her ne kadar hastalara tüm ekzom dizileme yapılmış olsa da retrospektif

değerlendirme ağırlıklı olarak hedef gen listesi ve mevcut klinik genetik raporları üzerinden yürütülmüştür. Bu yaklaşım derin intronik varyantları, bazı yapısal varyantları, kopya sayısı değişikliklerini, tekrar bölgelerindeki değişimleri yeterli duyarlılıkla saptamayabilir (51). Nitekim Ma ve ark., daha önce panel veya WES ile tanı konulamayan olgularda tüm genom dizileme uygulandığında tanısal verimin %62'den %77'ye yükseldiğini ve bu artışın önemli bölümünün yapısal varyantlar ile tekrar bölgelerindeki değişimlerin saptanmasından kaynaklandığını bildirmiştir (107). Bu nedenle çalışmamızdaki bu olguların WGS, CNV analizi gibi yaklaşımlarla yeniden değerlendirilmesi ek tanısal katkı sağlayabilir.

İkincisi, konjenital katarakt ile ilişkili genetik spektrumun oldukça geniş ve hala genişlemekte olmasıdır. Çalışmamızda 70 genlik hedef liste primer değerlendirme çerçevesi olarak kullanılmış olsa da bu listenin dışında kalan ancak konjenital katarakt veya eşlik eden sendromik bulgularla ilişkili olabilecek genler bulunabilir. Güncel veri tabanları ve literatürde kataraktla ilişkili gen/lokus sayısının giderek artması hem sendromik hem de sendromik olmayan konjenital katarakt etiyolojisinin henüz tam olarak aydınlatılamadığını göstermektedir (57). Ayrıca düşük oranlı mozaik varyantlar veya standart analiz akışında gözden kaçabilecek kompleks varyantlar da bu olguların bir bölümünü açıklayabilir.

Üçüncü olarak, bazı olgularda genetik dışı etiyolojiler de değerlendirilmelidir. Prenatal enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, annenin ilaç kullanımı veya çevresel faktörler özellikle aile öyküsü bulunmayan olgularda konjenital katarakt gelişimine katkıda bulunabilir.

Çalışmanın güçlü yönlerine bakacak olursak, Türk toplumunda bilateral konjenital kataraktlı 53 olgunun WES temelli genetik değerlendirme sonuçlarını klinik fenotip ile ele alan çalışmalardan bir tanesi olmasıdır. Çalışmamızın 2014–2025 yıllarını kapsayan geniş bir zaman aralığında yapılmış olması, izole ve sendromik konjenital katarakt olgularını içermesi ve tüm hastalarda klinik endikasyon ile yapılmış genetik değerlendirme verilerinin bulunması, çalışmanın tanısal ve fenotipik kapsamını artırmaktadır.

Bu çalışmada konjenital kataraktla ilişkili 70 genlik hedef gen listesi primer değerlendirme çerçevesi olarak kullanılmış olup önceki klinik genetik değerlendirmelerde WES kapsamında tespit edilen ve hastanın fenotipiyle ilişkili olduğu düşünülen hedef liste dışı varyantlar da moleküler tanı kapsamında değerlendirilmiştir. Bu durum, çalışmamızın sadece bir panel verimi olarak değil, retrospektif klinik, genetik tanı oranı olarak yorumlanmasını sağlamaktadır.

Varyantların ACMG 2015 kriterlerine uygun olarak değerlendirilmesi, sınıflandırmaların standart ve karşılaştırılabilir olmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda yeni saptanan varyantların tanımlanması, Türk popülasyonuna özgü mutasyon spektrumuna katkı sunmaktadır. Bu varyantların uluslararası veri tabanlarına bildirilmesi, benzer fenotipe sahip olgularda varyantların yorumlamasına fayda sağlayabilir. Ayrıca *RAB3GAP1/2*, *MED27* ve *COL11A1* gibi nadir sendromik katarakt veya kataraktla ilişkili sistemik hastalık genlerinde varyantların saptanması, akraba evliliği oranı fazla olan toplumlarda otozomal resesif ve sendromik genetik hastalık yükünün önemini göstermektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Bu nedenle bazı olgularda klinik veriler eksik veya değişken olup, tüm hastalarda standart bir oftalmolojik ya da sistemik değerlendirmenin yapıp yapılmadığı kesin olarak bilinmemektedir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıklardan bir tanesi ise olguların büyük bölümünde ebeveyn segregasyon analizinin yapılmamış olmasıdır. Bu durum özellikle VUS olarak değerlendirilen varyantların yeniden sınıflandırılmasını güçleştirmekte ve patojenik/olası patojenik varyant oranının gerçek değerinin altında kalmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca *de novo* varyantların doğrulanamaması, heterozigot varyantların klinik anlamının değerlendirilmesini sınırlamaktadır.

Çalışmadaki tüm hastalara WES yapılmış olmakla birlikte bu çalışmanın primer analizi 70 genlik konjenital katarakt hedef listesi ve mevcut genetik değerlendirme raporları üzerinden yapılmıştır. Bu nedenle derin intronik varyantlar, bazı CNV'ler, yapısal değişiklikler, tekrar bölgelerindeki değişimler ve düşük oranlı mozaiik varyantlar değerlendirilememiş olabilir. Fonksiyonel çalışmaların olmaması, özellikle yeni varyantların patojen olarak değerlendirilebilmesini zorlaştırmaktadır. Tek merkezli tasarım ve örneklem büyüklüğünün 53 olgu ile sınırlı kalması, nadir genler için istatistiksel gücü azaltmakta ve bulguların genel toplum açısından değerlendirilmesini kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız, bilateral konjenital kataraktlı hastalarda genetik değerlendirmenin sadece etiyolojik tanı koymaya yönelik bir test olmaktan çok hastaların oküler ve sistemik bulgularının, uzun dönem izlem gereksiniminin birlikte

değerlendirilmesini sağlayan önemli bir klinik araç olduğunu göstermektedir. Özellikle akraba evliliğinin yüksek görüldüğü toplumlarda OR ve sendromik katarakt genlerinin daha fazla görülebileceği, bu nedenle bilateral konjenital kataraktlı her hastada ayrıntılı aile öyküsü, sistemik sorgulama ve gerektiğinde multidisipliner yaklaşım ile değerlendirme gerekmektedir. İlerleyen dönemlerde daha geniş hasta serilerinde ebeveyn segregasyon analizlerinin, CNV değerlendirmelerinin, WGS gibi daha geniş dizileme yöntemlerinin ve fonksiyonel çalışmaların dahil edilmesi hem moleküler tanı konulamayan olguların aydınlatılmasına hem de Türk popülasyonuna özgü konjenital katarakt genetik spektrumunun daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada 53 bilateral konjenital katarakt olgusunun 28'inde (%52,8) patojenik veya olası patojenik varyant saptanmıştır. Fenotiple uyumlu VUS sınıfındaki varyantlar da değerlendirildiğinde, genetik bulgu oranı %73,6'ya ulaşmıştır. Buna karşılık sekiz olguda (%15,1) yalnız benign/olası benign varyant saptanmış, altı olguda (%11,3) ise tanısal kabul edilmeyen ek varyantlar belirlenmiştir. Çalışmamız, konjenital kataraktın genetik etiyojisinin oldukça heterojen olduğunu ve izole konjenital kataraktan sendromik, nörogelişimsel ve metabolik hastalıklara kadar geniş bir hastalık spektrumunun yer alabileceğini göstermektedir.

Çalışmadaki patojenik veya olası patojenik varyant saptanan olguların oranı, genetik değerlendirmenin bilateral konjenital kataraktlı hastalarda yüksek tanısal katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sendromik ve otozomal resesif kalıtımla ilişkili genlerin belirgin şekilde öne çıkması dikkat çekicidir. Özellikle *RAB3GAP1*, *RAB3GAP2*, *MED27*, *COL11A1*, *MSMO1*, *RDH11*, *GALK1* ve *WFS1* gibi genlerde saptanan varyantlar, konjenital kataraktın bazı hastalarda sistemik hastalıkların erken ve belirgin bir oküler bulgusu olabileceğini göstermektedir.

Kristalin genleri, çalışmamızda izole konjenital katarakt etiyojisinde önemli bir yer tutmuştur. *CRYAA*, *CRYBA1*, *CRYBA2*, *CRYBB1*, *CRYBB2* ve *CRYBB3* genlerinde saptanan varyantlar, lens protein stabilitesi ve şeffaflığının konjenital katarakt patogenezindeki merkezi rolünü desteklemektedir. Bunun yanında *GJA8*, *MIP*, *LIM2*, *BFSP1* ve *VIM* gibi konneksin, membran ve lens hücre

iskeletiyle ilişkili genlerdeki varyantlar, lens saydamlığının yalnız kristallin proteinleriyle değil, hücreler arası iletişim, membran bütünlüğü ve hücre iskeletiyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

VUS sınıfındaki varyantların önemli bir kısmının nadir katarakt genlerinde veya literatürde sınırlı sayıda bildirilen genlerde olması, konjenital katarakt genetiğinde varyant yorumlamasının halen önemli bir güçlük olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bilateral konjenital kataraktlı hastalarda yeni nesil dizileme tabanlı genetik değerlendirme, yüksek tanısal katkı sağlayan, klinik fenotipi açıklamaya yardımcı olan ve hasta yönetimini etkileyen önemli bir yaklaşımdır. Özellikle akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda ve sendromik bulguların eşlik ettiği olgularda genetik analizlerin erken dönemde yapılması; tanı, prognoz, aile danışmanlığı, sistemik izlem ve tedavi edilebilir hastalıkların belirlenmesi açısından önemli katkılar sunmaktadır. Çalışmamız, Türk toplumunda bilateral konjenital kataraktın genetik çeşitliliğine katkı sağlamak ve bu hasta grubunda multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Foster A, Gilbert C, Rahi J. Epidemiology of cataract in childhood: a global perspective. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23 Suppl 1:601–4.
2. Jacobson SG, Mohindra I, Held R. Development of visual acuity in infants with congenital cataracts. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(10):727–35.
3. Taylor D, Vaegan, Morris JA, Rodgers JE, Warland J. Amblyopia in bilateral infantile and juvenile cataract. Relationship to timing of treatment. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962). 1979;99(1):170–5.
4. Jain IS, Pillay P, Gangwar DN, Dhir SP, Kaul VK. Congenital cataract: etiology and morphology. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1983;20(6):238–42.
5. Zetterström C, Lundvall A, Kugelberg M. Cataracts in children. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2005;31(4):824–40.
6. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010;11(1):31–46.
7. Musleh M, Ashworth J, Black G, Hall G. Improving diagnosis for congenital cataract by introducing NGS genetic testing. *BMJ Qual Improv Report*. 2016;5(1):u211094.w4602.
8. Fuhrmann S. Eye Morphogenesis and Patterning of the Optic Vesicle. In: *Current Topics in Developmental Biology*. Elsevier; 2010. p. 61–84.
9. Cvekl A, Tamm ER. Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *BioEssays*. 2004;26(4):374–86.
10. SMELSER GK. Embryology and Morphology of the Lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965;4(4):398–410.
11. Wormstone IM, Wride MA. The ocular lens: a classic model for development, physiology and disease. *Phil Trans R Soc B*. 2011;366(1568):1190–2.
12. Hejtmancik JF, Shiels A. Overview of the Lens. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier; 2015. p. 119–27.
13. Bassnett S, Šikić H. The lens growth process. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017;60:181–200.

14. American Academy of Ophthalmology. Lens physiology. In: Basic and Clinical Science Course. Section 11: Lens and Cataract. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2021. p. 17–26.
15. Hejtmancik JF, Riazuddin SA, McGreal R, Liu W, Cvekl A, Shiels A. Lens Biology and Biochemistry. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:169–201.
16. Bassnett S. On the mechanism of organelle degradation in the vertebrate lens. *Exp Eye Res*. 2009;88(2):133–9.
17. Li J, Xia C hong, Wang E, Yao K, Gong X. Screening, Genetics, Risk Factors, and Treatment of Neonatal Cataracts. *Birth Defects Res*. 2017;109(10):734–43.
18. American Academy of Ophthalmology. Congenital cataract. In: Basic and Clinical Science Course. Section 11: Lens and Cataract. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2021. p. 40.
19. Chan WH, Biswas S, Ashworth JL, Lloyd IC. Educational paper: Congenital and infantile cataract: aetiology and management. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):625–30.
20. Yu T, Dahan E. Bilateral uneven cataracts in children: amblyopia management by sequential intraocular lens implantation. *Eye*. 2009;23(6):1451–5.
21. Wu X, Long E, Lin H, Liu Y. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):28564.
22. Wirth MG, Russell-Eggitt IM, Craig JE, Elder JE, Mackey DA. Aetiology of congenital and paediatric cataract in an Australian population. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):782–6.
23. Rahi JS, Dezateux C, British Congenital Cataract Interest Group. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1444–8.
24. Holmes JM, Leske DA, Burke JP, Hodge DO. Birth prevalence of visually significant infantile cataract in a defined U.S. population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003;10(2):67–74.
25. Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC, Rosenberg T, Melbye M. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2292–8.

26. Rahi JS, Dezateux C. Congenital and infantile cataract in the United Kingdom: underlying or associated factors. British Congenital Cataract Interest Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2108–14.
27. Amaya L, Taylor D, Russell-Eggitt I, Nischal KK, Lengyel D. The morphology and natural history of childhood cataracts. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):125–44.
28. Lin H, Lin D, Liu Z, Long E, Wu X, Cao Q, et al. A Novel Congenital Cataract Category System Based on Lens Opacity Locations and Relevant Anterior Segment Characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):6389–95.
29. Liu Y, editor. *Pediatric Lens Diseases* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2017 [cited 2026 Mar 29]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-2627-0>
30. Bell SJ, Oluonye N, Harding P, Moosajee M. Congenital cataract: a guide to genetic and clinical management. *Ther Adv Rare Dis.* 2020;1:2633004020938061.
31. Fakhoury O, Aziz A, Matonti F, Benso C, Belahda K, Denis D. [Epidemiologic and etiological characteristics of congenital cataract: study of 59 cases over 10 years]. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(4):295–300.
32. Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(6):427–58.
33. François J. Genetics of cataract. *Ophthalmologica.* 1982;184(2):61–71.
34. Merin S, Crawford JS. The etiology of congenital cataracts. A survey of 386 cases. *Can J Ophthalmol.* 1971;6(3):178–82.
35. Mets MB. Eye manifestations of intrauterine infections. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001;14(3):521–31.
36. Singh MP, Ram J, Kumar A, Khurana J, Marbaniang M, Ratho RK. Infectious agents in congenital cataract in a tertiary care referral center in North India. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(4):477–81.
37. Lambert SR. Congenital rubella syndrome: the end is in sight. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(11):1418–9.
38. Baldwin A, Risma J, Longmuir S. Transient leopard spot corneal endothelial staining with trypan blue during cataract surgery in a child with congenital rubella syndrome. *J AAPOS.* 2013;17(6):629–31.

39. Khokhar S, Gupta S, Yogi R, Gogia V, Agarwal T. Epidemiology and intermediate-term outcomes of open- and closed-globe injuries in traumatic childhood cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(1):124–30.
40. Kumar D, Lim JC, Donaldson PJ. A link between maternal malnutrition and depletion of glutathione in the developing lens: a possible explanation for idiopathic childhood cataract? *Clin Exp Optom*. 2013;96(6):523–8.
41. Shore RE, Neriishi K, Nakashima E. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. *Radiat Res*. 2010;174(6):889–94.
42. Ilarslan E, Aydin B, Kabatas EU, Beken S, Dilli D, Zenciroglu A, et al. Cataract in a preterm newborn: a possible side effect of linezolid therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24 Suppl 3:S281-283.
43. Khokhar SK, Pillay G, Dhull C, Agarwal E, Mahabir M, Aggarwal P. Pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12):1340–9.
44. Lloyd IC, Ashworth J, Biswas S, Abadi RV. Advances in the management of congenital and infantile cataract. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1301–9.
45. Hejtmancik JF. Congenital cataracts and their molecular genetics. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2008;19(2):134–49.
46. Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(2):136–42.
47. Pichi F, Lembo A, Serafino M, Nucci P. Genetics of Congenital Cataract. In: Nucci P, editor. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [cited 2026 Mar 26]. p. 1–14. Available from: <https://karger.com/chapter/doi/10.1159/000442495>
48. Yahalom C, Anteby I, Hendler K, Harel T, Eilat A, Macarov M. Genetics of bilateral pediatric cataract in the Israeli and Palestinian populations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(10):3385–91.
49. Fernández-Alcalde C, Nieves-Moreno M, Noval S, Peralta JM, Montaña VEF, Del Pozo Á, et al. Molecular and Genetic Mechanism of Non-Syndromic Congenital Cataracts. Mutation Screening in Spanish Families. *Genes*. 2021;12(4):580.
50. Deng H, Yuan L. Molecular genetics of congenital nuclear cataract. *European Journal of Medical Genetics*. 2014;57(2–3):113–22.
51. Türkyılmaz A, Kaplan AT, Öskan Yalçın S, Sağer SG, Şimşek Ş. Identification of novel variants in Turkish families with non-syndromic congenital cataracts using whole-exome sequencing. *Int Ophthalmol*. 2023;43(12):4573–83.

52. Ma AS, Grigg JR, Ho G, Prokudin I, Farnsworth E, Holman K, et al. Sporadic and Familial Congenital Cataracts: Mutational Spectrum and New Diagnoses Using Next-Generation Sequencing. *Hum Mutat.* 2016;37(4):371–84.
53. Delaye M, Tardieu A. Short-range order of crystallin proteins accounts for eye lens transparency. *Nature.* 1983;302(5907):415–7.
54. Vendra V, Thangapandian M. The importance of the fourth Greek key motif of human γ D-crystallin in maintaining lens transparency—the tale told by the tail. *Mol Vis.* 2024;30:37–48.
55. Slingsby C, Clout NJ. Structure of the crystallins. *Eye (Lond).* 1999;13 (Pt 3b):395–402.
56. Berry V, Ionides A, Pontikos N, Georgiou M, Yu J, Ocaka LA, et al. The genetic landscape of crystallins in congenital cataract. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):333.
57. Shiels A. Through the Cat-Map Gateway: A Brief History of Cataract Genetics. *Genes.* 2024;15(6):785.
58. Lin N, Song H, Zhang Y, Chen F, Xu J, Wu W, et al. Truncation mutations of CRYGD gene in congenital cataracts cause protein aggregation by disrupting the structural stability of γ D-crystallin. *Int J Biol Macromol.* 2024;277(Pt 2):134292.
59. Shi Y, Li X, Yang J. Mutations of CX46/CX50 and Cataract Development. *Front Mol Biosci.* 2022;9:842399.
60. Jones JL, Burdon KP. Evaluating gap junction variants for a role in pediatric cataract: an overview of the genetic landscape and clinical classification of variants in the *GJA3* and *GJA8* genes. *Expert Review of Ophthalmology.* 2023;18(1):71–95.
61. Chepelinsky AB. Structural function of MIP/aquaporin 0 in the eye lens; genetic defects lead to congenital inherited cataracts. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(190):265–97.
62. Francis P, Berry V, Bhattacharya S, Moore A. Congenital progressive polymorphic cataract caused by a mutation in the major intrinsic protein of the lens, MIP (AQP0). *Br J Ophthalmol.* 2000;84(12):1376–9.
63. Müller M, Bhattacharya SS, Moore T, Prescott Q, Wedig T, Herrmann H, et al. Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation. *Hum Mol Genet.* 2009;18(6):1052–7.

64. Chen J, Ma Z, Jiao X, Fariss R, Kantorow WL, Kantorow M, et al. Mutations in FYCO1 cause autosomal-recessive congenital cataracts. *Am J Hum Genet.* 2011;88(6):827–38.
65. Min JN, Zhang Y, Moskophidis D, Mivechi NF. Unique contribution of heat shock transcription factor 4 in ocular lens development and fiber cell differentiation. *Genesis.* 2004;40(4):205–17.
66. Forshew T, Johnson CA, Khaliq S, Pasha S, Willis C, Abbasi R, et al. Locus heterogeneity in autosomal recessive congenital cataracts: linkage to 9q and germline HSF4 mutations. *Hum Genet.* 2005;117(5):452–9.
67. Bu L, Jin Y, Shi Y, Chu R, Ban A, Eiberg H, et al. Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marner cataract. *Nat Genet.* 2002;31(3):276–8.
68. Niceta M, Barbuti D, Gupta N, Ruggiero C, Tizzano EF, Graul-Neumann L, et al. Skeletal abnormalities are common features in Aymé-Gripp syndrome. *Clin Genet.* 2020;97(2):362–9.
69. Niceta M, Stellacci E, Gripp KW, Zampino G, Kousi M, Anselmi M, et al. Mutations Impairing GSK3-Mediated MAF Phosphorylation Cause Cataract, Deafness, Intellectual Disability, Seizures, and a Down Syndrome-like Facies. *Am J Hum Genet.* 2015;96(5):816–25.
70. Berry V, Ionides A, Pontikos N, Moore AT, Quinlan RA, Michaelides M. Variants in PAX6, PITX3 and HSF4 causing autosomal dominant congenital cataracts. *Eye (Lond).* 2022;36(8):1694–701.
71. Addison PKF, Berry V, Ionides ACW, Francis PJ, Bhattacharya SS, Moore AT. Posterior polar cataract is the predominant consequence of a recurrent mutation in the PITX3 gene. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):138–41.
72. Haseeb A, Huynh E, ElSheikh RH, ElHawary AS, Scelfo C, Ledoux DM, et al. Down syndrome: a review of ocular manifestations. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022;14:25158414221101718.
73. Bermudez BEBV, de Souza do Amaral ME, da Silva Gomes C, Novadzki IM, de Oliveira CM, Serpe CC. Ophthalmological abnormalities in Down syndrome among Brazilian patients. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2020;182(11):2641–5.
74. Puri BK, Singh I. Prevalence of cataract in adult Down's syndrome patients aged 28 to 83 years. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3(1):26.
75. Apple DJ, Holden JD, Stallworth B. Ocular pathology of Patau's syndrome with an unbalanced D-D translocation. *Am J Ophthalmol.* 1970;70(3):383–91.

76. Pe'er J, Braun JT. Ocular pathology in trisomy 18 (Edwards' syndrome). *Ophthalmologica*. 1986;192(3):176–8.
77. Moshirfar M, Parsons MT, Lau CK, Chartrand NA, Ronquillo YC, Hoopes PC. Turner Syndrome: Ocular Manifestations and Considerations for Corneal Refractive Surgery. *J Clin Med*. 2022;11(22):6853.
78. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(3):325–42.
79. Cordeiro C, Garcia P, Coelho D, Oliva M. Galactokinase deficiency: a treatable cause of bilateral cataracts. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e242227.
80. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:179.
81. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*. 1991;266(12):7779–83.
82. Ma X, Ning K, Jabbehdari S, Prosseda PP, Hu Y, Shue A, et al. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe: Survey of ophthalmic presentations and management. *European Journal of Ophthalmology*. 2020;30(5):966–73.
83. Shalaby AK, Emery-Billcliff P, Baralle D, Dabir T, Begum S, Waller S, et al. Identification and functional analysis of a novel oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL) gene variant in two pedigrees with varying phenotypes including isolated congenital cataract. *Mol Vis*. 2018;24:847–52.
84. Zin OA, Neves LM, Motta FL, Junior DC, Cunha DP, Agonigi BNS, et al. Genotype-Phenotype Correlations of Nance-Horan Syndrome in Male and Female Carriers of a Novel Variant. *Genes (Basel)*. 2025;16(1):91.
85. Craig JE, Clark JB, McLeod JL, Kirkland MA, Grant G, Elder JE, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: prevalence, lens morphology, spectrum of mutations, and clinical presentations. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1753–61.
86. Morris-Rosendahl DJ, Segel R, Born AP, Conrad C, Loeys B, Brooks SS, et al. New RAB3GAP1 mutations in patients with Warburg Micro Syndrome from different ethnic backgrounds and a possible founder effect in the Danish. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(10):1100–6.
87. Handley MT, Carpanini SM, Mali GR, Sidjanin DJ, Aligianis IA, Jackson IJ, et al. Warburg Micro syndrome is caused by RAB18 deficiency or dysregulation. *Open Biol*. 2015;5(6):150047.

88. Méjécase C, Malka S, Guan Z, Slater A, Arno G, Moosajee M. Practical guide to genetic screening for inherited eye diseases. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12:2515841420954592.
89. Gabriel LAR, Traboulsi EI. Genetic diagnostic methods for inherited eye diseases. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(1):24–9.
90. Rossen JL, Bohnsack BL, Zhang KX, Ing A, Drackley A, Castelluccio V, et al. Evaluation of Genetic Testing in a Cohort of Diverse Pediatric Patients in the United States with Congenital Cataracts. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):608.
91. Gillespie RL, O’Sullivan J, Ashworth J, Bhaskar S, Williams S, Biswas S, et al. Personalized Diagnosis and Management of Congenital Cataract by Next-Generation Sequencing. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2124-2137.e2.
92. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol*. 2018;122(1):e59.
93. Chen D, Yang T, Zhu S. Novel Likely Pathogenic Variants Identified by Panel-Based Exome Sequencing in Congenital Cataract Patients. Oishi A, editor. *Journal of Ophthalmology*. 2021;2021:1–10.
94. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Human Immunology*. 2021;82(11):801–11.
95. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333–51.
96. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016;107(1):1–8.
97. National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome [Internet]. [cited 2026 Apr 18]. Available from: <https://www.genome.gov>.
98. Mandlik JS, Patil AS, Singh S. Next-Generation Sequencing (NGS): Platforms and Applications. *J Pharm Bioallied Sci*. 2024;16(Suppl 1):S41–5.
99. Astiazarán MC, García-Montaña LA, Sánchez-Moreno F, Matiz-Moreno H, Zenteno JC. Next generation sequencing-based molecular diagnosis in familial congenital cataract expands the mutational spectrum in known congenital cataract genes. *American J of Med Genetics Pt A*. 2018;176(12):2637–45.
100. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, MacCumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E, et al. Recommendations for Genetic Testing of Inherited Eye Diseases: Report of the American Academy of Ophthalmology Task Force on Genetic Testing. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2408–10.

101. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1502–11.
102. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemssen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511(7509):344–7.
103. 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*. 2015;17(5):405–24.
104. Fan F, Luo Y, Wu J, Gao C, Liu X, Mei H, et al. The mutation spectrum in familial versus sporadic congenital cataract based on next-generation sequencing. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):361.
105. Zhai Y, Li J, Yu W, Zhu S, Yu Y, Wu M, et al. Targeted Exome Sequencing of Congenital Cataracts Related Genes: Broadening the Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in 27 Chinese Han Families. *Sci Rep*. 2017;7(1):1219.
106. Guo D, Jiang Y, Zheng Y, Li S, Jin G, Xiao X, et al. Genetic architecture of congenital cataracts: correlation of pathogenic variants with morphology and clinical outcomes. *Prog Retin Eye Res*. 2025;107:101373.
107. Ma A, Grigg JR, Flaherty M, Smith J, Minoche AE, Cowley MJ, et al. Genome sequencing in congenital cataracts improves diagnostic yield. *Hum Mutat*. 2021;42(9):1173–83.
108. Wang Q, Wang D, Qin T, Zhang X, Lin X, Chen J, et al. Early Diagnosis of Syndromic Congenital Cataracts in a Large Cohort of Congenital Cataracts. *Am J Ophthalmol*. 2024;263:206–13.
109. Zhang H, Li F, Liu Z, Chang P, Wang D, Zhao Y, et al. Genetic spectrum of congenital cataract with optional ocular and multisystem abnormalities. *BMC Med Genomics*. 2025;18(1):189.
110. Hansen L, Mikkelsen A, Nürnberg P, Nürnberg G, Anjum I, Eiberg H, et al. Comprehensive mutational screening in a cohort of Danish families with hereditary congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3291–303.
111. Kaplan S, Pinar G, Kaplan B, Aslantekin F, Karabulut E, Ayar B, et al. The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in Turkey: A national survey. *J Biosoc Sci*. 2016;48(5):616–30.

112. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci.* 2008;40(1):137–48.
113. Ozguc Caliskan B, Uslu K, Sinim Kahraman N, Erkilic K, Oner A, Dundar M. Beyond the phenotype: Exploring inherited retinal diseases with targeted next-generation sequencing in a Turkish cohort. *Clin Genet.* 2024;106(3):258–66.
114. Aligianis IA, Johnson CA, Gissen P, Chen D, Hampshire D, Hoffmann K, et al. Mutations of the catalytic subunit of RAB3GAP cause Warburg Micro syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(3):221–3.
115. Warburg M, Sjö O, Fledelius HC, Pedersen SA. Autosomal recessive microcephaly, microcornea, congenital cataract, mental retardation, optic atrophy, and hypogenitalism. Micro syndrome. *Am J Dis Child.* 1993;147(12):1309–12.
116. Handley MT, Aligianis IA. RAB3GAP1, RAB3GAP2 and RAB18: disease genes in Micro and Martsolf syndromes. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(6):1394–7.
117. Handley MT, Morris-Rosendahl DJ, Brown S, Macdonald F, Hardy C, Bem D, et al. Mutation spectrum in RAB3GAP1, RAB3GAP2, and RAB18 and genotype-phenotype correlations in warburg micro syndrome and Martsolf syndrome. *Hum Mutat.* 2013;34(5):686–96.
118. Tasdemir S, Sahin I, Morris-Rosendahl DJ, Marzioglu E, Cayir A, Yuce I, et al. Recurrent RAB3GAP1 mutations in the Turkish population. *Genet Couns.* 2015;26(4):415–23.
119. Abdel-Hamid MS, Abdel-Ghafar SF, Ismail SR, Desouky LM, Issa MY, Effat LK, et al. Micro and Martsolf syndromes in 34 new patients: Refining the phenotypic spectrum and further molecular insights. *Clinical Genetics.* 2020;98(5):445–56.
120. Borck G, Wunram H, Steiert A, Volk AE, Körber F, Roters S, et al. A homozygous RAB3GAP2 mutation causes Warburg Micro syndrome. *Hum Genet.* 2011;129(1):45–50.
121. Li X, Yiliyaer N, Guo T, Zhao H, Lei Y, Gu S. The indispensable role of Mediator complex subunit 27 during neurodevelopment. *Cell Biosci.* 2025;15(1):83.
122. Meng L, Isohanni P, Shao Y, Graham BH, Hickey SE, Brooks S, et al. MED27 Variants Cause Developmental Delay, Dystonia, and Cerebellar Hypoplasia. *Ann Neurol.* 2021;89(4):828–33.

123. Maroofian R, Kaiyrzhanov R, Cali E, Zamani M, Zaki MS, Ferla M, et al. Biallelic MED27 variants lead to variable ponto-cerebello-lental degeneration with movement disorders. *Brain*. 2023;146(12):5031–43.
124. Poulson AV, Hooymans JMM, Richards AJ, Bearcroft P, Murthy R, Baguley DM, et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(8):e107.
125. Hufnagel SB, Weaver KN, Hufnagel RB, Bader PI, Schorry EK, Hopkin RJ. A Novel Dominant COL11A1 Mutation Resulting in a Severe Skeletal Dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(10):2607–12.
126. Nixon T, Richards AJ, Lomas A, Abbs S, Vasudevan P, McNinch A, et al. Inherited and de novo biallelic pathogenic variants in COL11A1 result in type 2 Stickler syndrome with severe hearing loss. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):e1354.
127. Hassas N, Drackley A, Ivanisevic J, Ralay Ranaivo H, Kurup SP. Infantile Cataracts Associated with a Homozygous Missense MSMO1 Variant-Case Report and Literature Review. *Reports (MDPI)*. 2026;9(1):45.
128. He M, Smith LD, Chang R, Li X, Vockley J. The role of sterol-C4-methyl oxidase in epidermal biology. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):331–5.
129. Tkemaladze T, Bratland E, Bregvadze K, Shatirishvili T, Tatishvili N, Abzianidze E, et al. MSMO1 deficiency: a potentially partially treatable, ultrarare neurodevelopmental disorder with psoriasiform dermatitis, alopecia and polydactyly. *Clin Dysmorphol*. 2023;32(3):97–105.
130. Xie YA, Lee W, Cai C, Gambin T, Nõupuu K, Sujirakul T, et al. New syndrome with retinitis pigmentosa is caused by nonsense mutations in retinol dehydrogenase RDH11. *Hum Mol Genet*. 2014;23(21):5774–80.
131. Liu YD, Huang SS, Li M, Lek M, Song DY, Tan DD, et al. A new phenotype of syndromic retinitis pigmentosa with myopathy is caused by mutations in retinol dehydrogenase 11. *Clin Genet*. 2022;101(4):448–53.
132. Berry V, Gregory-Evans C, Emmett W, Waseem N, Raby J, Prescott D, et al. Wolfram gene (WFS1) mutation causes autosomal dominant congenital nuclear cataract in humans. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(12):1356–60.
133. Abu-El-Haija A, McGowan C, Vanderveen D, Bodamer O. Autosomal-dominant WFS1-related disorder-Report of a novel WFS1 variant and review of the phenotypic spectrum of autosomal recessive and dominant forms. *Am J Med Genet A*. 2021;185(2):528–33.
134. Grzybowska-Adamowicz J, Gadzalska K, Jakiel P, Juścińska E, Gorządek M, Skoczylas S, et al. Patients with a Wide Range of Disorders Related to WFS1

Gene Variants: Novel Mutations and Genotype–Phenotype Correlations. *Genes*. 2024;15:1592.

135. Krutish A, Elmore J, Ilse W, Johnston JL, Hittel D, Kerr M, et al. A novel WFS1 variant associated with isolated congenital cataracts. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2023;9(1):a006259.
136. Beby F, Commeaux C, Bozon M, Denis P, Edery P, Morlé L. New phenotype associated with an Arg116Cys mutation in the CRYAA gene: nuclear cataract, iris coloboma, and microphthalmia. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(2):213–6.
137. Gu F, Luo W, Li X, Wang Z, Lu S, Zhang M, et al. A novel mutation in AlphaA-crystallin (CRYAA) caused autosomal dominant congenital cataract in a large Chinese family. *Hum Mutat*. 2008;29(5):769.
138. Marakhonov AV, Voskresenskaya AA, Ballesta MJ, Konovalov FA, Vasilyeva TA, Blanco-Kelly F, et al. Expanding the phenotype of CRYAA nucleotide variants to a complex presentation of anterior segment dysgenesis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):207.
139. Yu Y, Li J, Xu J, Wang Q, Yu Y, Yao K. Congenital polymorphic cataract associated with a G to A splice site mutation in the human beta-crystallin gene CRY β A3/A1. *Mol Vis*. 2012;18:2213–20.
140. Li Z, Deng X, Cao Y, Xu H, Wang J, Yuan L, et al. Different GJA8 missense variants reveal distinct pathogenic mechanisms in congenital cataract. *Life Sci*. 2025;371:123596.
141. Merepa SS, Reis LM, Damián A, Bardakjian T, Schneider A, Trujillo-Tiebas MJ, et al. GJA8-associated developmental eye disorders: a new multicentre study highlights mutational hotspots and genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet*. 2025;33(7):860–9.
142. Wang X, Wang D, Wang Q, Huang W, Dongye M, Zhang X, et al. Broadening the Mutation Spectrum in GJA8 and CHMP4B: Novel Missense Variants and the Associated Phenotypes in Six Chinese Han Congenital Cataracts Families. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713284.
143. Ponnamm SPG, Ramesha K, Tejwani S, Ramamurthy B, Kannabiran C. Mutation of the gap junction protein alpha 8 (GJA8) gene causes autosomal recessive cataract. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr06.2009.1995.
144. Berry V, Pontikos N, Dudakova L, Moore AT, Quinlan R, Liskova P, et al. A novel missense mutation in LIM2 causing isolated autosomal dominant congenital cataract. *Ophthalmic Genet*. 2020;41(2):131–4.

145. Ponnampalnam SP, Ramesha K, Tejwani S, Matalia J, Kannabiran C. A missense mutation in LIM2 causes autosomal recessive congenital cataract. *Mol Vis.* 2008;14:1204–8.
146. Ramachandran RD, Perumalsamy V, Hejtmancik JF. Autosomal recessive juvenile onset cataract associated with mutation in BFSP1. *Hum Genet.* 2007;121(3–4):475–82.
147. Bornheim R, Müller M, Reuter U, Herrmann H, Büsow H, Magin TM. A dominant vimentin mutant upregulates Hsp70 and the activity of the ubiquitin-proteasome system, and causes posterior cataracts in transgenic mice. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 22):3737–46.
148. Pankiv S, Alemu EA, Brech A, Bruun JA, Lamark T, Overvatn A, et al. FYCO1 is a Rab7 effector that binds to LC3 and PI3P to mediate microtubule plus end-directed vesicle transport. *J Cell Biol.* 2010;188(2):253–69.
149. Iqbal H, Khan SY, Zhou L, Irum B, Ali M, Ahmed MR, et al. Mutations in FYCO1 identified in families with congenital cataracts. *Mol Vis.* 2020;26:334–44.
150. Shirzadeh E, Piryaee F, Naddaf H, Barabadi Z. Two New Variants in FYCO1 Are Responsible for Autosomal Recessive Congenital Cataract in Iranian Population. *Cell J.* 2022;24(9):546–51.
151. Tu C, Li H, Liu X, Wang Y, Li W, Meng L, et al. TDRD7 participates in lens development and spermiogenesis by mediating autophagosome maturation. *Autophagy.* 2021;17(11):3848–64.
152. Lachke SA, Alkuraya FS, Kneeland SC, Ohn T, Aboukhalil A, Howell GR, et al. Mutations in the RNA granule component TDRD7 cause cataract and glaucoma. *Science.* 2011;331(6024):1571–6.
153. Tan YQ, Tu C, Meng L, Yuan S, Sjaarda C, Luo A, et al. Loss-of-function mutations in TDRD7 lead to a rare novel syndrome combining congenital cataract and nonobstructive azoospermia in humans. *Genet Med.* 2019;21(5):1209–17.
154. Ansar M, Chung HL, Taylor RL, Nazir A, Imtiaz S, Sarwar MT, et al. Biallelic Loss-of-Function Variants in DNMBP Cause Infantile Cataracts. *Am J Hum Genet.* 2018;103(4):568–78.
155. Zhou Y, Bennett TM, Ruzycski PA, Shiels A. Mutation of the EPHA2 Tyrosine-Kinase Domain Dysregulates Cell Pattern Formation and Cytoskeletal Gene Expression in the Lens. *Cells.* 2021;10(10):2606.

156. Zhang T, Hua R, Xiao W, Burdon KP, Bhattacharya SS, Craig JE, et al. Mutations of the EPHA2 receptor tyrosine kinase gene cause autosomal dominant congenital cataract. *Hum Mutat.* 2009;30(5):E603-611.
157. Greenlees R, Mihelec M, Yousoof S, Speidel D, Wu SK, Rinkwitz S, et al. Mutations in SIPA1L3 cause eye defects through disruption of cell polarity and cytoskeleton organization. *Hum Mol Genet.* 2015;24(20):5789–804.
158. Evers C, Paramasivam N, Hinderhofer K, Fischer C, Granzow M, Schmidt-Bacher A, et al. SIPA1L3 identified by linkage analysis and whole-exome sequencing as a novel gene for autosomal recessive congenital cataract. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1627–33.
159. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):81–114.
160. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1538–46, 1546.e1.
161. Lee J, Jung SC, Hong YB, Yoo JH, Koo H, Lee JH, et al. Recessive optic atrophy, sensorimotor neuropathy and cataract associated with novel compound heterozygous mutations in OPA1. *Mol Med Rep.* 2016;14(1):33–40.
162. Kloeckener-Gruissem B, Vandekerckhove K, Nürnberg G, Neidhardt J, Zeitze C, Nürnberg P, et al. Mutation of solute carrier SLC16A12 associates with a syndrome combining juvenile cataract with microcornea and renal glucosuria. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3):772–9.

8. ÖZET

KONJENİTAL KATARAKTIN MOLEKÜLER SPEKTRUMU: YENİ NESİL DİZİLEME TABANLI TEK MERKEZ DENEYİMİ

Konjenital katarakt, çocukluk çağında önlenebilir görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. Pek çok hastalıkla ilişkili olabilmesi nedeniyle özellikle bilateral olgularda moleküler etiyojinin ortaya konulması klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu çalışmada, bilateral konjenital katarakt tanısıyla takip edilen olgularda WES tabanlı genetik değerlendirme sonuçlarının incelenmesi, saptanan varyantların klinik fenotip ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve Türk toplumundaki genetik spektruma katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Ocak 2014–Aralık 2025 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi ve Çocuk Genetik Bilim Dalı’nda takip edilen 53 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. WES yapılmış olgularda konjenital kataraktla ilişkili 70 genlik hedef gen listesi kullanıldı. Varyantlar ACMG 2015 kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Genetik değerlendirmede 28 olguda (%52,8) fenotip ile uyumlu patojenik veya olası patojenik varyant saptandı. 11 olguda (%20,8) fenotiple uyumlu ancak patojenite ölçütlerini tam karşılamayan VUS sınıfında varyant tespit edildi. Patojenik/olası patojenik varyantlar ve fenotiple uyumlu VUS’lar birlikte değerlendirildiğinde klinik açıdan anlamlı genetik bulgu oranı %73,6’ya ulaştı. Literatürde ve mevcut veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş 9 yeni varyant tespit edildi.

Patojenik/olası patojenik varyant saptanan olgular içinde sendromik katarakt genleri en sık grubu oluşturdu. Kristallin genleri ikinci sıklıkta yer almakta olup, membran proteinleri, hücre iskelet proteinleri, gap junction genleri ve daha nadir katarakt genlerinde varyantlar tespit edildi. Akraba evliliği bildirilen olgularda otozomal resesif kalıtım modeliyle uyumlu homozigot patojenik/olası patojenik varyantların belirgin şekilde daha sık olduğu görüldü.

Bulgular, bilateral konjenital kataraktın genetik açıdan heterojen olduğunu ve WES tabanlı değerlendirmenin etiyolojik tanı, genetik danışmanlık ve sistemik izlem açısından önemli katkı sağladığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Konjenital katarakt, tüm ekzom dizileme, genetik tanı

9. SUMMARY

MOLECULAR SPECTRUM OF CONGENITAL CATARACT: A NEXT GENERATION SEQUENCING BASED SINGLE CENTER EXPERIENCE

Congenital cataract is an important cause of preventable visual impairment in childhood. Since it may be associated with various disorders, identifying the molecular etiology is clinically important, particularly in bilateral cases. This study aimed to evaluate WES based genetic findings in patients with bilateral congenital cataract, assess genotype-phenotype relationships, and contribute to the genetic spectrum in the Turkish population.

Fifty-three patients followed between January 2014 and December 2025 at the Pediatric Ophthalmology Unit and the Division of Pediatric Genetics, Gazi University Faculty of Medicine, were retrospectively evaluated. In patients who had undergone WES, a 70-gene target list associated with congenital cataract was used, and variants were classified according to the ACMG 2015 criteria.

Genetic evaluation identified phenotype compatible pathogenic/likely pathogenic variants in 28 patients (52.8%). In 11 patients (20.8%), phenotype-compatible variants of uncertain significance that did not fully meet pathogenicity criteria were detected. When these variants were evaluated together, the clinically significant genetic finding rate reached 73.6%. Nine previously unreported variants were identified.

Among patients with pathogenic/likely pathogenic variants, syndromic cataract genes constituted the most frequent group. Crystallin genes were the second

most frequent group, while variants were also detected in membrane protein, cytoskeletal protein, gap junction, and rarer cataract genes. Homozygous pathogenic/likely pathogenic variants compatible with autosomal recessive inheritance were more frequent in patients with reported consanguinity.

These findings show that bilateral congenital cataract is genetically heterogeneous and that WES based evaluation contributes to etiological diagnosis, genetic counseling, and systemic follow-up.

Keywords: Congenital cataract, whole exome sequencing, genetic diagnosis.

10. EKLER

Ek Tablo 1. Hastalara göre saptanan tüm raporlanabilir varyantların klinik-genetik sınıflaması

Olgu No	Klinik-Genetik Öncelikli Varyantlar	İkincil/Ek Varyantlar	Benign/Olası Benign Varyantlar
1	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1471C>T (p.Arg491*), HOM, P	<i>CLPB</i> (OD/OR) c.1570C>T (p.Arg524Trp), HET, VUS	-
2	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1471C>T (p.Arg491*), HOM, P	-	-
3	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.258_261del (p.Gly88Argfs*5), HOM, P	-	<i>ZBTB20</i> (OD) c.2070C>A (p.Thr690=), HET, B
4	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1009C>T (p.Arg337*), HOM, P	-	-
5	<i>RAB3GAP2</i> (OR) c.1276C>T (p.Arg426Cys), HOM, LP <i>RAB3GAP2</i> (OR) c.1047G>T (p.Trp349Cys), HOM, VUS	<i>CRYBA2</i> (OD) c.475C>T (p.Arg159*), HET, VUS	-
6	<i>MED27</i> (OR) c.220_231del (p.Ser74_Val77del), HOM, LP	-	-
7	<i>MED27</i> (OR) c.220_231del (p.Ser74_Val77del), HOM, LP	-	-
8	<i>MSMO1</i> (OR) c.731A>G (p.Tyr244Cys), HOM, LP	<i>INTS1</i> (OR) c.3898G>A (p.Gly1300Arg), HET, VUS <i>CRYBB3</i> (OD/OR) c.224G>T (p.Arg75Leu), HET, VUS	-
9	<i>RDH11</i> (OR) c.706C>T (p.Gln236*), HOM, LP	<i>FYCO1</i> (OR) c.89A>C (p.Glu30Ala), HET, VUS <i>INTS1</i> (OR) c.185C>T (p.Ala62Val), HET, VUS <i>MED27</i> (OR) c.371G>A (p.Arg124Lys), HET, VUS <i>DNMBP</i> (OR) c.4115C>A (p.Pro1372His), HET, VUS	-
10	<i>GALK1</i> (OR) c.1144C>T (p.Gln382*), HOM, P	<i>CLPB</i> (OD/OR) c.285_287del (p.Lys95del), HET, VUS	-
11	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1508T>G (p.Val503Gly), HET, LP	-	-
12	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1165G>T (p.Asp389Tyr), HET, LP	-	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1268C>G (p.Pro423Arg), HET, LB <i>INTS1</i> (OR) c.6282G>A (p.Ser2094=), HET, B
13	<i>CRYAA</i> (OD/OR) c.410_411del (p.Gly137Aspfs*81), HET, LP	<i>P3H2</i> (OR) c.904G>A (p.Glu302Lys), HET, VUS	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1506C>T (p.Ser502=), HET, LB
14	<i>CRYAA</i> (OD/OR) c.347G>A (p.Arg116His), HET, P	-	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1268C>G (p.Pro423Arg), HET, B <i>EPHA2</i> (OD) c.1896G>A (p.Leu632=), HET, B <i>WFS1</i> (OD/OR) c.2124C>T (p.Arg708=), HET, B <i>WFS1</i> (OD/OR) c.2452C>T (p.Arg818Cys), HET, B <i>GCNT2</i> (OD/OR) c.305C>G (p.Thr102Ser), HET, B
15	<i>CRYBA1</i> (OD) c.215+1G>A, HET, P	<i>DKC1</i> (XB) c.1490_1491insAAG (p.Thr497_Lys498ins-Ser), HEM, VUS <i>ABHD12</i> (OR) c.451A>C (p.Asn151His), HET, VUS	<i>AGK</i> (OR) c.55C>T (p.Leu19Phe), HET, B <i>GEMIN4</i> (OR) c.3004T>C (p.Tyr1002His), HET, B <i>NACCI</i> (OD) c.1206C>T (p.Leu402=), HET, LB
16	<i>CRYBA2</i> (OD) c.278T>C (p.Leu93Pro), HOM, VUS <i>CRYBB3</i> (OD/OR) c.505C>T (p.Arg169Cys), HET, VUS	-	-
17	<i>CRYBB1</i> (OD/OR) c.558_559insT (p.Lys187*), HET, LP	<i>GEMIN4</i> (OR) c.2924C>A (p.Ala975Asp), HET, VUS	<i>GEMIN4</i> (OR) c.1299C>T (p.Phe433=), HET, B <i>GCNT2</i> (OD/OR) c.517A>G (p.Arg173Gly), HET, B <i>INTS1</i> (OR) c.154G>A (p.Gly52Ser), HET, LB

Olgu No	Klinik-Genetik Öncelikli Varyantlar	İkincil/Ek Varyantlar	Benign/Olası Benign Varyantlar
18	CRYBB2 (OD) c.173C>T (p.Pro58Leu), HET, LP	<i>GCNT2</i> (OD/OR) c.203C>T (p.Thr68Ile), HET, VUS	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.2052G>A (p.Ala684=), HET, B <i>NACCI</i> (OD) c.207G>A (p.Leu69=), HET, B
19	CRYBB2 (OD) c.83A>C (p.Gln28Pro), HET, LP	-	<i>FYCO1</i> (OR) c.2037G>A (p.Ala679=), HET, LB <i>INTS1</i> (OR) c.795C>T (p.Ser265=), HET, B
20	CRYBB3 (OD/OR) c.613C>T (p.Arg205Trp), HET, VUS	-	-
21	GJA8 (OD) c.64G>T (p.Gly22Cys), HET, LP	<i>CRYBB3</i> (OD/OR) c.581_582del (p.Val194Alafs*5), HET, VUS	<i>INTS1</i> (OR) c.154G>A (p.Gly52Ser), HET, LB <i>LSS</i> (OR) c.1548C>T (p.Asn516=), HET, B
22	GJA8 (OD) c.263C>T (p.Pro88Leu), HET, P	-	<i>EPHA2</i> (OD) c.2919G>A (p.Gly973=), HET, B <i>INTS1</i> (OR) c.2996C>T (p.Ser999Leu), HET, LB
23	GJA8 (OD) c.697C>T (p.Arg233Trp), HET, VUS	<i>GCNT2</i> (OD/OR) c.586C>G (p.Pro196Ala), HET, VUS	-
24	GJA8 (OD) c.638C>T (p.Ala213Val), HOM, VUS	-	-
25	LIM2 (OD/OR) c.388C>T (p.Arg130Cys), HET, P	-	-
26	MIP (OD) c.607-1G>C, HET, LP	-	-
27	OPA1 (OD) c.2990_2993del (p.Val997Glufs*25), HET, P	<i>SLC16A12</i> (OD) c.831T>G (p.Phe277Leu), HET, VUS <i>GEMIN4</i> (OR) c.2140C>A (p.Leu714Ile), HET, VUS	<i>GEMIN4</i> (OR) c.1299C>T (p.Phe433=), HET, B <i>GCNT2</i> (OD/OR) c.305C>G (p.Thr102Ser), HET, B
28	VIM (OD) c.1388A>G (p.Asp463Gly), HET, VUS	-	-
29	BFSPI (OD/OR) c.271C>T (p.Gln91*), HOM, LP	<i>SLC16A12</i> (OD) c.893G>A (p.Ser298Asn), HET, VUS <i>SIPAIL3</i> (OR) c.2614G>T (p.Ala872Ser), HET, VUS	-
30	FYCO1 (OR) c.265C>T (p.Arg89Cys), HOM, VUS	<i>TRPM3</i> (OD) c.1183G>A (p.Val395Met), HET, VUS	<i>EPHA2</i> (OD) c.714G>C (p.Pro238=), HET, B <i>RAB3GAP1</i> (OR) c.411C>T (p.Asp137=), HET, LB
31	FYCO1 (OR) c.265C>T (p.Arg89Cys), HOM, VUS	-	-
32	COL11A1 (OD/OR) c.4944C>G (p.Cys1648Trp), HOM, LP	<i>HSF4</i> (OD) c.959C>G (p.Ala320Gly), HET, VUS	-
33	COL11A1 (OD/OR) c.4944C>G (p.Cys1648Trp), HOM, LP	<i>HSF4</i> (OD) c.959C>G (p.Ala320Gly), HET, VUS	-
34	COL11A1 (OD/OR) c.4944C>G (p.Cys1648Trp), HOM, LP	<i>HSF4</i> (OD) c.959C>G (p.Ala320Gly), HET, VUS	-
35	HSF4 (OD) c.988del (p.Gln330Argfs*66), HET, LP	-	<i>INTS1</i> (OR) c.3022_3024del (p.Glu1008del), HET, B
36	TDRD7 (OR) c.901G>A (p.Ala301Thr), HET, VUS	<i>GJA3</i> (OD) c.949G>C (p.Gly317Arg), HET, VUS	<i>FTL</i> (OD) c.319C>T (p.Leu107=), HET, LB
37	TDRD7 (OR) c.901G>A (p.Ala301Thr), HET, VUS	<i>DNMBP</i> (OR) c.1268del (p.Asn423Thrfs*27), HOM, LP	<i>PAX6</i> (OD) c.501C>T (p.Thr167=), HET, LB
38	EPHA2 (OD) c.1679G>A (p.Arg560His), HET, VUS	-	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1153G>A (p.Glu385Lys), HET, LB
39	SIPAIL3 (OR) c.4209-3C>T, HET, VUS	-	<i>SIPAIL3</i> (OR) c.877G>A (p.Gly293Ser), HET, LB <i>RAB3GAP1</i> (OR) c.913A>G (p.Ile305Val), HET, B
40	-	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.943C>T (p.Arg315*), HET, LP <i>LMNA</i> (OD/OR) c.808A>C (p.Lys270Gln), HET, LP	<i>GCNT2</i> (OD/OR) c.517A>G (p.Arg173Gly), HOM, B <i>NACCI</i> (OD) c.1386C>T (p.Asp462=), HET, B
41	-	<i>PANK4</i> (OD) c.854-7T>G, HET, VUS <i>DNMBP</i> (OR) c.3410G>A (p.Arg1137Gln), HET, VUS	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1294C>G (p.Leu432Val), HET, B
42	-	<i>GLS</i> (OD/OR) c.263C>G (p.Thr88Arg), HET, VUS <i>COL18A1</i> (OD/OR) c.907A>C (p.Thr303Pro), HET, VUS	<i>EPHA2</i> (OD) c.648C>T (p.Ala216=), HET, B <i>RAB3GAP1</i> (OR) c.1268C>G (p.Pro423Arg), HET, B
43	-	<i>GEMIN4</i> (OR) c.911C>T (p.Ser304Leu), HET, VUS	<i>GEMIN4</i> (OR) c.1712A>G (p.Asn571Ser), HET, B

Olgu No	Klinik-Genetik Öncelikli Varyantlar	İkincil/Ek Varyantlar	Benign/Olası Benign Varyantlar
44	-	<i>IMPG1</i> (OD/OR) c.488T>G (p.Phe163Cys), HET, VUS	<i>NHS</i> (XB) c.3215C>T (p.Thr1072Ile), HEM, B <i>WFS1</i> (OD/OR) c.2452C>T (p.Arg818Cys), HET, B <i>INTS1</i> (OR) c.4254C>T (p.Gly1418=), HET, B <i>TDRD7</i> (OR) c.2051G>A (p.Arg684His), HET, LB <i>GEMIN4</i> (OR) c.1667A>G (p.His556Arg), HET, B
45	-	<i>CENPE</i> (OR) c.3015A>C (p.Lys1005Asn), HOM, VUS	<i>INTS1</i> (OR) c.5388C>A (p.Gly1796=), HET, B
46	-	-	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.913A>G (p.Ile305Val), HET, B <i>WFS1</i> (OD/OR) c.577A>C (p.Lys193Gln), HET, B <i>INTS1</i> (OR) c.4207G>A (p.Val1403Met), HET, B
47	-	-	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.41A>G (p.Gln14Arg), HET, B
48	-	-	<i>BFSP2</i> (OD) c.246T>C (p.Ser82=), HET, LB <i>GEMIN4</i> (OR) c.1299C>T (p.Phe433=), HET, B <i>CRYBB3</i> (OD/OR) c.38C>G (p.Alala13Gly), HET, B
49	-	-	<i>INTS1</i> (OR) c.6282G>A (p.Ser2094=), HET, B <i>INTS1</i> (OR) c.154G>A (p.Gly52Ser), HET, B <i>GEMIN4</i> (OR) c.1667A>G (p.His556Arg), HET, B <i>GEMIN4</i> (OR) c.165G>A (p.Ser55=), HET, LB <i>ABHD12</i> (OR) c.1176G>A (p.Ser392=), HET, B
50	-	-	<i>SLC25A4</i> (OD/OR) c.567T>C (p.Alala189=), HET, B
51	-	-	<i>RAB3GAP1</i> (OR) c.2463C>T (p.Phe821=), HET, B
52	-	-	<i>GALK1</i> (OR) c.356-32C>T, HOM, B <i>OPA3</i> (OD/OR) c.231T>C (p.Alala77=), HET, B
53	-	-	<i>WFS1</i> (OD/OR) c.1294C>G (p.Leu432Val), HET, B <i>GALK1</i> (OR) c.657C>T (p.Alala219=), HET, LB

Not: Koyu yazılan varyantlar; ACMG sınıflaması, zigosite, kalıtım modeli, fenotip uyumu ve aynı olguda saptanan diğer varyantlar birlikte değerlendirilerek klinik-genetik açıdan öncelikli kabul edilen varyantları göstermektedir. İkincil/ek varyantlar mevcut verilerle birincil hastalık nedeni olarak değerlendirilmemiştir. Benign ve olası benign varyantlar klinik-genetik yorumda tanısal olarak kullanılmamıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Berkay

Soyadı: Ulaş

Doğum yeri ve tarihi:

Eğitimi

İhtisas eğitimi: Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD

Üniversite: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Lise: Ankara Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Üyelikleri: Türk Oftalmoloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Yayınlar

1) Düzenli T, Uysal BS, Ulaş B, Kayhan G. Geleophysic dysplasia and Weill-Marchesani syndrome: *ADAMTSL2* a possible common gene. *Ophthalmic Genet.* 2024 Oct;45(5):499-505. doi: 10.1080/13816810.2024.2358973. Epub 2024 Jul 24. PMID: 39044700.