

## PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

**Bilimsel Etkinliklere Katılım (BEK) Desteđi, Fikri Mülkiyet ve Patent Desteđi (MPD) ile Bilimsel Yayınları Teşvik Desteđi (BYP) İçin Bu Formu Kullanmayınız.**

Bu destekler için sonuç raporu yerine ilgili **GERİ BİLDİRİM FORMU** doldurularak sistem üzerinden Birime sunulmalıdır.

### Tez Projeleri Sonuç Raporu Yazımında Dikkat Edilecek Hususlar

- Araştırmacılar ilgili enstitü veya uzmanlık eğitiminin yapıldığı fakültenin belirlediği kurallara göre yazılmış tezlerinin Dış ve İç Kapak sayfaları, Jüri tarafından onaylanmış Tez Onay Sayfası, Türkçe ve Yabancı dilde hazırlanmış ve çalışmanın İ.Ü. BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklendiğinin ifadenin de yer aldığı özet kısımlarının pdf formatında elektronik ortamda birime sunulmalıdır.
- Tezin Enstitü veya ilgili Birimim Yönetimi tarafından tezin kabul edildiğine dair onay yazısının pdf formatı sisteme yüklenmek zorundadır.
- Hazırlanan tezlerde çalışmanın İ.Ü. BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklendiğine dair bir ibareye yer verilmesi zorunludur.
- Proje çalışmasından elde edilen veriler veya sonuçlar kullanılarak üretilmiş yayınlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yayınlar sistem üzerinden ayrıca birime sunulmalıdır.
- Araştırmacılar sonuç raporunu sisteme yüklerken Türkçe ve İngilizce kısa özet girilmesi de zorunludur.

### Diğer Projeler İçin Sonuç Raporu Yazımında Uyulması Gereken Kurallar

Proje sonuç raporu yazımında A4 ebadında kağıt alanı kullanılmalı, sayfalardaki sağ, sol ve alt boşluk 2.5 cm, üst boşluk ise 3 cm olmalıdır.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir pdf dosyası** olarak proje süreçleri yönetim sistemi üzerinden birime sunulmalıdır. Dosya isimleri aşağıdaki formata uygun olmalı ve isim verilirken Türkçe karakter kullanılmamalıdır:

projeno\_sonucrapor.pdf

(örnek: 1236\_sonucrapor.pdf)

**Proje sonuç raporu içeriği aşağıda belirlenen düzende olmalıdır:**

**KAPAK:** KAPAK: Projenin başlığı numarası türü, yürütücüsü, yardımcı araştırmacıların listesi, çalışmanın yürütüldüğü yer/yerler ve tarih bilgisi bulunmalıdır.

## **İÇİNDEKİLER**

### **TEŞEKKÜR**

### **TABLO VE ŞEKİL LİSTELERİ**

**KISALTMALAR LİSTESİ:** Yazım sırasında raporda kullanılan dünyaca kabul görmüş kısaltmalar ve araştırmacıların kendilerinin oluşturduğu kısaltmalar bu bölümde belirtilmeli ve metin içinde de ilk kullanım yerinde açık şekilleri ile yer almalıdır.

**1. PROJE ÖZET BİLGİLERİ:** Türkçe Özet ve İngilizce "Abstract" şeklinde hazırlanmalıdır. Projedeki faaliyetlerin kısa özetini içermeli ve 500 kelimeyi geçmemelidir.

**2. LİTERATÜRDEKİ BİLGİ:** Proje konusunda proje teklifi sırasında kullanılmış ve kabul edildikten sonraki dönem içinde dünya literatüründe gerçekleşen yenilikler ve çıkmış olan makaleler konusunda bilgi verilmeli, eğilimler ve proje konusu ile ilgili gelişmeler bu bölümde irdelenmelidir.

**3. TEKNİK BÖLÜM:** Gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç bölümlerinden oluşur. Sonuç bölümünün önerileri de kapsamı gerekmektedir.

**3.1. Gereç ve Yöntem:** Projede öngörülen iş paketleri özelinde faaliyetler ele alınmalı ve

**3.1.1. İş Paketleri:** Proje teklifinde önerilmiş olan iş paketleri sırasıyla ele alınmalı ve proje takvimi ile karşılaştırılmalı olarak gerçekleştirilen faaliyetler rapor edilmelidir. Verilen bilgilerde iş paketlerinde gerçekleştirilmiş olan faaliyetler detay olarak belirtilmelidir.

**3.2. Bulgular:** Yine proje teklifinde belirtilmiş olan iş paketleri kapsamında yürütülen faaliyetler sıralaması ile elde edilen bulgular verilmelidir. Elde edilen bulgular gerekiyorsa tablo ve grafik olarak verilmelidir. Varsa istatistik sonuçlar, ara çıktılar ifade edilmelidir.

**3.3. Tartışma ve Sonuç:** Projede elde edilen bulgular ve değerlendirmeleri sonucunda bir hüküm oluşturulmalı ve literatür verileri ile karşılaştırılmalıdır. Proje kapsamında varsa yöntemde gerekli görülen veya gerçekleştirilen değişiklikler gerekçeleri ile beraber bu bölümde ifade edilmeli ve sonucunda hedeflenen noktaya ulaşıp ulaşılmadığı hükmüne bağlanmalıdır.

**3.4. Yapılan Bilimsel Etkinlikler:** Proje kapsamında bilimsel toplantı, tanıtım ve eğitim toplantıları düzenlenmiş ise bu bölümde takvimlendirerek sıralı bir şekilde verilmeli ve katılımcılar hakkında bilgi verilmelidir.

**3.5. Darboğazlar ve çözüm önerileri:** Takvim ve iş paketleri kapsamında karşılaşılan (varsa) olumsuzlukları ve/veya riskler ifade edilmeli, bu darboğazları gidermek için alınan önlemler ve gerçekleştirilen faaliyetler bu bölümde belirtilmelidir.

**3.6. İş-Zaman Çizelgesi:** Proje önerisinde oluşturulmuş olan iş zaman çizelgesi ele alınarak her bir iş paketinin tamamlama ve hedefe ulaşma durumları grafik olarak belirtilmelidir.

**3.7. Proje Tamamlanma Tabloları:** İş paketlerinde gerçekleştirilen faaliyetler göz önünde bulundurularak ilerleme tablosu oluşturulmalıdır. Bunun için genel değerlendirmede iş paketlerinin ne kadarının tamamlandığını ifade etmek için %... şeklinde tamamlanmış şeklinde sayısal ifade kullanılmalıdır. İş paketlerinin hedefe ulaşma durumları irdelenmelidir.

**3.8. Çalışma Planı Değişiklikleri:** Proje Çalışma Takvimine Uygun Yürütülemediği veya iptal edilmiş, değişiklik yapılmış olan iş paketleri varsa Gerekçeleri ve yapılan değişikliklerin hedefine ulaşp ulaşmadığı iş paketleri bazında gerekçeleri açıklanmalıdır.

## **4. İDARİ BÖLÜM**

**4.1. Proje Yönetimi ile İlgili Karşılaşılan, Risklerin Değerlendirilmesi ve Çözüm Önerileri:** Proje kapsamında faaliyetlerin yürütülmesi sırasında idari olarak karşılaşılan sorunlar ele alınmalıdır. Proje işleyişi ile ilgili veya malzeme temininde yaşanan sıkıntılar ve nedenleri konusu bu bölümde ele alınmalıdır. Karşılaşılan problemler özelinde varsa çözüm önerileri ifade edilmelidir.

**4.2. Personel Değişiklik Tablosu:** Yürütücü değişikliği, yardımcı araştırmacı değişikliği veya eklenmesi gerekçeleri ile belirtilmelidir.

## **5. MALİ BÖLÜM**

**5.1. Bütçe:** Projede yapılan harcamalar ve bütçe durumu bu bölümde ele alınmalı ve bütçenin son hali tablo şeklinde verilmelidir.

**5.2. Harcan(a)mayan Kalemlere İlişkin Açıklamalar:** Projede öngörölmüş ama gerçekleşmemiş harcamaların neden gerçekleştirilemediği konusunda bilgi verilmelidir.

**5.3. Harcamalara İlişkin Zorluklar:** Harcamalarda karşılaşılan sorunlar ve nedenleri ifade edilmeli ve varsa çözüm önerileri belirtilmelidir.

**6. EKLER:** Proje faaliyetleri sırasında yapılmış makale, kongre bildirisi, teknik rapor, patent başvurusu gibi çıktılar belirtilmeli ve künyeleri ile hem akademik veri yönetim sistemine proje atıf edilerek işlenmeli hem de bu bölümde listelenmelidir. Yapılmış makalelere alınmış atıflar var ise bu bölümde bunlarda gösterilmelidir.

RAPOR İÇİN AŞAĞIDAKİ FORMATI KULLANINIZ.

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( YÜKSEK LİSANS )

DUCHENNE TİPİ KAS DİSTROFİSİ (DMD) / BECKER TİPİ KAS  
DİSTROFİSİ (BMD) HASTALARINDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

ADEM KOCAMAN

DANIŞMAN  
PROF. DR. NİHAN ERGİNEL-ÜNALTUNA






GENETİK ANABİLİM DALI  
GENETİK PROGRAMI

İSTANBUL-2011

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Genetik Yüksek Lisans Programında Adem KOCAMAN tarafından hazırlanan Duchenne Tipi Kas Distrofisi (DMD) / Becker Tipi Kas Distrofisi (BMD) Hastalarında Genotip Fenotip İlişkisi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

27 / 07 / 2011

Tez Sınav Jürisi				İmzası
Ünvanı	Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)			
1.Prof. Dr. Nihan ÜNALTUNA	İÜ	DETAE	Genetik Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	İÜ	CTF	Fizyoloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Ü. Bora BARUTÇU	İÜ	CTF	Biyofizik Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Seval AYDIN	İÜ	CTF	Biyokimya Anabilim Dalı	
5.Doç. Dr. Nerses BEBEK	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



**PROJE BAŞLIĞI**

**Proje No:17074**

Proje Türü

Duchenne Tipi Kas Distrofisi (DMD) / Becker Tipi Kas Distrofisi (BMD)  
hastalarında genotip fenotip ilişkisi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Nihan Ünaltuna

Genetik- Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Adem Kocaman

Genetik- Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Haziran 2011

İSTANBUL

Tez konunun belirlenmesinde ve deneyler esnasında verdiği bilgiler, akademik kariyerimde bir adım olan yüksek lisans eğitimimin her aşamasında gösterdiği destek, açtığı kapılar için, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna'ya,

Bu çalışmada verdikleri fikirler ve gösterdikleri destek için, Burcu Dursun, Hülya Aydođan, Nihal Yiğitbaşı, Abdullah Özdemircan'a

Gösterdikleri anlayış ve destek için tüm DETAE Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Bu tez projesi İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 17074 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

<a href="#">TEZ ONAYI</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">BEYAN</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">İTHAF</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">TEŞEKKÜR</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">İÇİNDEKİLER</a> .....	8
<a href="#">TABLOLAR LİSTESİ</a> .....	10
<a href="#">ŞEKİLLER LİSTESİ</a> .....	11
<a href="#">SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">ÖZET</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">ABSTRACT</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">1. GİRİŞ VE AMAÇ</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">2. GENEL BİLGİLER</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
<a href="#">2.1. Müsküler Distrofiler</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2. Distrofinopatiler</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.1. Tarihçe</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.2. Distrofinin İşlevi ve Anormal Yapısının Sonuçları</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.3. Duchenne Kas Distrofisi</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.3.1. Sıklık</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.3.2. Kalıtım</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.3.3. Klinik Bulgular</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.3.4. Tanı</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.4. Becker Kas Distrofi</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.2.5. Distrofinopatilerde Taşıyıcılar</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.3. Hastalığın önlenmesi ve Genetik danışma</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">2.4. Tedavi</a> .....	Error! Bookmark not defined.
<a href="#">3. GEREÇ VE YÖNTEM</a> .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.



<a href="#">3.1. Gereçler</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.1. Hasta Örnekleri</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.2. Kullanılan Kimyasallar</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.3. Kullanılan Sarf Malzemeler</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.4. Kullanılan Cihazlar</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.5. Kullanılan Yazılımlar</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.1.6. Kullanılan Tampon Ve Çözeltiler</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2. Yöntemler</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.1. DNA İzolasyonu</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2. MLPA Çalışması</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2.1. DNA Denatürasyonu ve Prob Miks ile Hibridizasyonu</a>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2.2. Ligasyon</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2.3. PZR Çalışması</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2.4. Kapiler Elektropherez Cihazına Yükleme</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">3.2.2.5. Fragman Analizi</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">4. BULGULAR</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">4.1. Genel Özellikler</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">4.1.1. Kontrol Grubu Sonuçları</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">4.1.2. Araştırma Grubu Sonuçları</a> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<a href="#">5. TARTIŞMA</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">KAYNAKLAR</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">FORMLAR</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">ETİK KURUL KARARI</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">PATENT HAKKI İZİNİ</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">TELİF HAKKI İZİNİ</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<a href="#">ÖZGEÇMİŞ</a> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>



## TABLULAR LİSTESİ

[Tablo 3-1: MLPA'nın PZR programının tabloda gösterimi.](#)**Error! Bookmark not defined.**

[Tablo 4-1: Çalışılan hastalarda PZR ve MLPA sonuçlarının detaylı bir şekilde gösterimi.](#)**Error! Bookmark not defined.**

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- [Şekil 2-1: Distrofin proteinin hücre içerisindeki işlevsel yapısı.](#)**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 2-2: Distrofin proteinin şematiksel yapısı.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 2-3: Gowers Belirtisi \(25 No'lu kaynaktan alıntı\).](#)..**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 2-4: MLPA yönteminin şematiksel anlatımı.](#).....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 3-1: MLPA yönteminin Denatürasyon ve Hibridizasyon aşamalarının şematiksel anlatımı.](#)  
.....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 3-2: MLPA yönteminin Ligasyon aşamalarının şematiksel anlatımı.](#)**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-1: 11414, 11424, 11435,11503,11349 ve 11596 numaralı hastaların Multiplex PZR sonuçlarını gösteren şekil.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-2: 117, 1121, 11237, 11273, 11297 ve 11339 numaralı hastaların Multiplex PZR sonuçlarını gösteren şekil.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-3: 11617, 11651, 11658 ve 11670 numaralı hastaların Multiplex PZR sonuçlarını gösteren şekil.](#).....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-4: 11718, 11314, 10001, 10002, 11358 ve 10005 numaralı hastaların Multiplex PZR sonuçlarını gösteren şekil.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-5: Olgu 1' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#)**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-6:Olgu 1' in P035 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#)**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-7: Olgu 2' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-8: Olgu 2' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-9: Olgu 3' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-10: Olgu 3' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**
- [Şekil 4-11: Olgu 4' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği.](#) .....**Error! Bookmark not defined.**

[Şekil 4-12: Olgu 4' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-13: Olgu 5' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-14: Olgu 5' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-15: Olgu 6' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-16: Olgu 6' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-17: Olgu 7' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-18: Olgu 7' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-19: Olgu 8' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. Error! Bookmark not defined.](#)

[Şekil 4-20: Olgu 8' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-21: Olgu 9' un P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-22: Olgu 9' un P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-23: Olgu 10' nun P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-24: Olgu 10' nun P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-25: Olgu 11' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-26: Olgu 11' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-27: Olgu 12' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-28: Olgu 12' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-29: Olgu 13' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-30: Olgu 13' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-31: Olgu 14' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-32: Olgu 14' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-33: Olgu 15' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-34: Olgu 15' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-35: Olgu 16' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-36: Olgu 16' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-37: Olgu 17' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-38: Olgu 17' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-39: Olgu 18' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-40: Olgu 18' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-41: Olgu 19' un P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-42: Olgu 19' un P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-43: Olgu 20' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-44: Olgu 20' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-45: Olgu 21' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-46: Olgu 21' in P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-47: Olgu 22' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-48: Olgu 22' nin P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-49: Olgu 23' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

[Şekil 4-50: Olgu 23' ün P034 prob seti ile yapılan çalışmanın analiz baz grafiği. ....Error!](#)

**Bookmark not defined.**

## **KISALTMALAR LİSTESİ:**

aCGH: Microarray-based Comparative Genomic Hybridization

BMD: Becker müsküler distrofisi

CNV: Copy Number Variation; Kopya Sayısı Değişiklikleri

DMD: Duchenne müsküler distrofisi

DNA: Deoksiribonükleik asit

EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

LGMD: Kav ak tipi kas distrofisi ("Limb-Girdle müsküler distrofi")

MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification

NLB: Nükleer lizis tamponu

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

SDS: Sodyum dodesil sülfat

SNP: Single Nucleotide Polymorphism; tek nükleotid polimorfizmi

TBST: Tris-tuz-tween 20 zltisi ("Tris-buffered saline Tween 20")

TE: Tris hidroklorür ve sodyum EDTA

XLMR: X'e bağlı mental retardasyon

$\alpha$ : Alfa

$\beta$ : Beta

**1. PROJE ÖZET BİLGİLERİ:** Türkçe Özet ve İngilizce “Abstract” şeklinde hazırlanmalıdır. Projedeki faaliyetlerin kısa özetini içermeli ve 500 kelimeyi geçmemelidir.

Türkçe Özet:

Duchenne Tipi Kas Distrofisi (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) 3500' de bir görülen, X'e bağlı çekinik kalıtım özelliği gösteren bir tek gen hastalığıdır. Hastalık, distrofin adı verilen ve 79 eksondan oluşan proteini kodlayan genin normal diziliminin bozulmasına neden olan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar.

Becker Tipi Kas Distrofisi (Becker Muscular Dystrophy, BMD) ise aynı gen bölgesinde bulunmaktadır ve burada meydana gelen mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkar, ancak BMD hastalarında eksik fakat işlevsel bir protein sentezlenir. BMD'de semptomlar daha geç yaşlarda kendini belli eder ve hastalığın seyri (Prognozu) çok daha yavaştır. DMD hastalarında ise sentezlenen protein işlevsizdir ve sistem tarafından tamamen yok edilir.

DMD hastalarının %65'inde görülen delesyon ve %7-10'unda görülen duplikasyonların yaklaşık %70'i ekson 45-55 arasında, yaklaşık %23'ü ise ekson 2 ile 20 arasındadır. Nokta mutasyonları ise gen üzerinde herhangi bir noktada bulunabilirler.

Çalışmamızın amacı DMD/BMD hastalarında detaylı genetik analiz yaparak MLPA yöntemi ile konvensiyonel “multiplex” PCR tanı testlerinin tanı amaçlı kullanım alanlarını belirlemektir.

Yabancı Dilde Özet:

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is one of the most common inherited pediatric neuromuscular disorders, affecting 1 in 3500 live male births. It is an X-linked disorder caused by mutations in the DMD gene, one of the largest known human genes covering 2.4 Mb, encoding a 14 –kb mRNA and 8 tissue specific promoters and contains 79 exons.

Mutations leading to a truncated protein cause the severe phenotype of DMD, whereas mutations retaining the mRNA reading frame cause the more mild phenotype of Becker muscular dystrophy ( BMD).

Mutations in this large gene generally result in a disturbance of the open reading frame during dystrophin protein production that either leads to the synthesis of a truncated , degraded protein molecule. Approximately 65% of the dystrophin mutations in the DMD gene are the most common intragenic deletions. Point mutations, insertions and nucleotide changes together account 25-30% and duplications account for 5-10% that appears to be evenly distributed throughout the gene.

Our aim in this study is to identify best practice guidelines for genetic diagnostics of DMD/BMD



patients using detailed genetic analyses comparing the MLPA and the conventional multiplex PCR methodologies.

**2. LİTERATÜRDEKİ GELİŞMELER:** Proje konusunda proje teklifi sırasında kullanılmış ve kabul edildikten sonraki dönem içinde dünya literatüründe gerçekleşen yenilikler ve çıkmış olan makaleler konusunda bilgi verilmeli, eğilimler ve proje konusu ile ilgili gelişmeler bu bölümde irdelenmelidir.

Müsküler distrofiler, iskelet kas hücrelerinin yıkım ve tamir süreçlerinin sonucunda meydana gelen, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kaybıyla karakterize olmuş kalıtsal bir hastalık grubudur. Bazıları doğumda belirti verip hızla ilerleyerek ölümle sonuçlanırken bazıları da yavaş gidişat gösterip geç erişkin döneme kadar belirti vermeyebilir. Duchenne müsküler distrofisi (DMD) ve Becker müsküler distrofisi (BMD) bu grup içerisinde yer alır.

Müsküler distrofiler (MD) diğer nöromüsküler hastalıklardan genetik geçişli primer miyopati olması, kas liflerinde dejenerasyon ve ölümün olması ile ayrılırlar. Yaş, hastalığın ilerleme hızı, kalıtım şekli, etkilediği kas grubu, genetik sebep ve etkilendiği gen müsküler distrofileri sınıflandırmada kullanılmaktadır .

Müsküler distrofileri kalıtsal özelliklerine göre otozomal baskın (OD), otozomal çekinik (OR) ve X'e bağlı çekinik (XR) olarak 3 gruba ayrılır. Ancak bazı hastalıkların birden fazla kalıtım şekli göstermeleri nedeniyle klinik özelliklerine göre iki grupta da incelenebilir.

Distrofin genindeki mutasyona bağlı olarak gelişirler ve X resesif geçişlidirler. Distrofin geni X kromozomunun kısa kolunun 21 numaralı bandında yerleşmiştir. 79 eksonludur ve insandaki bilinen en büyük gendir. Distrofinopatilerde bu gende delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyonu olduğu için distrofin ya hiç üretilmez yada üretimi çok azdır veya bozuktur.

Distrofinopatiler, X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösterdiği için erkeklerde görülen bir hastalıktır. Kadınlar hastalığın taşıyıcısı olabilmektedir. Fakat nadir de olsa kadınlarda da kas zaafı görülebilmektedir. Bunun nedenlerinden bir tanesi mutasyonlu distrofin geni taşıyan kadının normal X kromozomunun inaktivasyonudur. Diğer bir neden ise mutasyonsuz distrofin geni taşıyan X kromozomunun otozomal bir kromozomla translokasyon yapmasıdır. Ayrıca tek X kromozomu taşıyan Turner sendromlu kadınlarda da Duchenne müsküler distrofisi hastalığı görülebilmektedir.

Son yüzyıl içerisinde genetik bilimi alanında yaşanan gelişmeler ve insanlık tarihinin en önemli buluşları arasına giren gen haritasının çıkarılması ile bilim dünyasında inanılmaz buluşlara yol açabilecek kapılar aralanmış oldu. Özellikle, informatik alanındaki devrimsel nitelikteki ilerlemelerin genetik alanında işlevsel hale gelmesiyle, yapılan bilimsel çalışmalar hız kazanmıştır.

Günümüzde kalıtsal faktörlerin temelinde nükleik asitler olduğunu ve nükleik asitlerin kalıtsal nitelikleri kuşaktan kuşağa aktarılmasını sağladığını bilmekteyiz. Birçok hastalığın temelinde kalıtsallık olduğu için Genetik bilimi doğrudan sağlık alanına girmiştir.

Genetik bilimi; tıpta bilinmeyenlerin giderek azalmasını ve genetik kökenli hastalıkların tedavisini beraberinde getirecek olan buluşlar ile özünde insan sağlığının korunmasını amaçlamaktadır. Kalıtsal hastalıkların altında yatan mutasyonların belirlenmeye başlanması ile hastalıkların tanısına yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır.

Nöroloji biliminin bir kolu olan sinir kas hastalıkları içerisinde yer alan müsküler distrofiler, iskelet kas dokusu tutuluşuna bağlı anormal kas güçsüzlüğü ile karakterize olan bir grup kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın etkilediği kas grubu, kalıtım şekli ve başlama yaşı müsküler distrofileri gruplandırmak için kullanılan kriterlerdir. Kalıtım şekline göre otozomal dominant, otozomal resesif ve X kromozomuna bağlı geçiş gösteren yaklaşık kırk beş müsküler distrofi çeşidi bulunmaktadır .

Müsküler distrofiler içinde en sık görülen X'e bağlı çekinik kalıtım gösteren Duchenne ve Becker Müsküler Distrofi'leridir (DMD / BMD). Bu hastalıklar distrofin adı verilen 427 kDa'luk distrofin proteinini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Xp21.2 bölgesinde yerleşmiş distrofin geninde meydana gelen delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonları nedeni ile kas dokusunda hücre dışı matriks ve hücre iskeleti arasındaki bağlantıyı sağlayan distrofin proteinin yapısı bozulur ve işlevsel olamaz. Duchenne müsküler distrofisi hastalığı çocukluk çağında ortaya çıkmakta olup hastaların iskelet dokusunda distrofin proteini yoktur. Becker müsküler distrofisi hastalarında ise düşük seviyede ve yapısı değişmiş distrofin proteini bulunur. Duchenne müsküler distrofisinin daha geç başlangıçlı ve daha hafif seyreden formudur.

Günümüzde teknolojinin sağlık alanına hakim olmasıyla beraber ilerlemelerin hızlanmış olması, bu hasta ve ailelerine ümit vermekle beraber hastalığı ortadan kaldıracak kesin bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Bu noktada koruyucu tedavi yaklaşımlarının önemi ortaya çıkmakta ve hastalığın kalıtsal oluşu ve etkin tedavisinin olmayışı nedeniyle etkilenmiş çocukların ailelerindeki taşıyıcı kadınların belirlenebilmesi önem taşımaktadır.

Duchenne ve Becker Müsküler Distrofileri ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmış, gen bölgesi belirlenmiş, mutasyonlar tespit edilmiş, tanı amaçlı moleküler tanı testleri geliştirilmiştir. Mutasyonların PZR yöntemiyle tespit edilmesi bu amaçla kullanılan en yaygın yöntemdir. Fakat PZR ile yapılan analizlerde en sık gözlemlendiği varsayılan sadece 18-22 eksona bakılabilmekte olup, duplikasyon ve nokta mutasyonları tespit edilememektedir. Ve en önemlisi doğum öncesi erken tanı amaçlı taşıyıcılığın tespiti için yetersiz kalmaktadır. Yeni bir yöntem olan MLPA (Multiple ligation Dependent Probe) ile eş zamanlı 45' e yakın hedef dizi amplifikasyonu ile gen delesyon ve duplikasyonlarının tespiti mümkündür. Distrofin geninde ise 79 eksonun incelenmesi ve delesyon tespitinin yanısıra gen duplikasyonları ve kadınlarda taşıyıcılık belirlenmesi mümkün olabilmektedir.

Bu araştırma kapsamında MLPA (Multiple ligation Dependent Probe) metodu konvansiyonel multipleks PZR metodları birbirleri ile karşılaştırılacak ve hastalığın tanısı için en uygun yolak belirlenecektir. Ayrıca, çalışmamızda, hastalarda delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyonları ile fenotip arasında yapılacak olan karşılaştırmalar neticesinde hastalık ile ilgili yeni bilgilere ulaşılması hedeflenmiştir.

### 3. TEKNİK BÖLÜM:

Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşur. Sonuç bölümünün önerileri de kapsamı gerektirir.

#### 3.1. Gereç ve Yöntem: Projede öngörülen iş paketleri özelinde faaliyetler ele alınmalı

**3.1.1. İş Paketleri:** Proje teklifinde önerilmiş olan iş paketleri sırasıyla ele alınmalı ve proje takvimi ile karşılaştırılmalı olarak gerçekleştirilen faaliyetler rapor edilmelidir. Verilen bilgilerde iş paketlerinde gerçekleştirilmiş olan faaliyetler detay olarak belirtilmelidir.

Araştırılacak olgular; İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'ne klinik tanısı konarak gelmiş hastalardan seçilmiştir. Çalışma başlatılmadan önce İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır. Çalışmada kas dokusu örnekleri kullanılan tüm hastalara çalışmayı detayları ile anlatan bilgilendirilmiş gönüllü hasta onay formu imzalatılmıştır. Çalışmanın deneysel işlemleri İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Toplanan kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. MLPA çalışması için pipetasyon işlemi gereken basamakların çok hızlı yapılması gerekmektedir. Bunun için uygun sıcaklıkta bekletme seçeneğini içeren PZR protokolü cihaz hafızasına alınarak işlemlerin hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi sağlanmalıdır. Elde edilen PZR ürünleri kapiler elektroforez cihazına yüklendi ve fragman analizi gerçekleştirildi.

İş paketi 1 kapsamında örneklerin toplanması, DNA izolasyonu ve MLPA PZR'a tabi tutulması yer almaktadır. İş

paketi 2 kapsamında sonuçların eldesi, yorumlanması ve düzenlenmesi yer almaktadır.

**3.2. Bulgular:** Proje teklifinde belirtilmiş olan iş paketleri kapsamında yürütülen faaliyetler sıralaması ile elde edilen bulgular verilmelidir. Elde edilen bulgular gerekiyorsa tablo ve grafik olarak verilmelidir. Varsa istatistik sonuçlar, ara çıktılar ifade edilmelidir.

Çalışmamıza DMD/BMD tanısı amacıyla İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı'na 2009-2011 yılları arasında başvuran hastalardan alınmış 30 adet kan örneği dahil edilmiştir.

Ana Bilim Dalı'mız tarafından bu kan örneklerine rutin olarak uygulanan Multiplex PZR analiz sonuçları "gerçek durum, referans" olarak belirlendi ve bu sonuçlar kontrol grubu sonuçlarını oluşturdu. Aynı kan örneklerine uyguladığımız MLPA yöntemi ile elde edilen sonuçlar araştırma grubu sonuçlarını oluşturdu.

Kontrol grubu sonuçları ile araştırma grubu sonuçları karşılaştırılarak MLPA yönteminin güvenilirliği gözlenip; Multiplex PZR ile tespit edilemeyen delesyon ve duplikasyonların tespiti gerçekleşti. Yöntem farklılığı ile ele geçen zengin veriler ile genotip fenotip karşılaştırması yapıldı.

**3.3. Tartışma ve Sonuç:** Projede elde edilen bulgular ve değerlendirmeleri sonucunda bir hüküm oluşturulmalı ve literatür veriler ile karşılaştırılmalıdır. Proje kapsamında varsa yöntemde gerekli görülen veya gerçekleştirilen değişiklikler gerekçeleri ile beraber bu bölümde ifade edilmeli ve sonucunda hedeflenen noktaya ulaşıp ulaşılmadığı hükme bağlanmalıdır.

DMD/BMD, toplumda 3500' de 1 görülen, etkin tedavisi olmayan, ölümcül klinik seyreden, X'e bağlı çekinik kalıtım gösteren bir kas hastalığıdır. Bu nedenlerle DMD/BMD tanısı almış çocuğu olan ailelere, doğum öncesi genetik tanı önerilir. İzole olgularda, annenin taşıyıcılık olasılığı 2/3'tür (%66). Bu yüzden gebelik için genetik danışma alınması gereklidir. Ve olası gebeliklerde genetik tanı konması doğacak olan bebek için hayati önem taşıyabilir. İzole olguların 1/3'ü yeni mutasyon sonucu olduğundan, anne ve diğer kadın akrabalarda da taşıyıcılık durumu olmaz. Böyle ailelerde anne dışındaki kadın akrabalarda doğum öncesi tanıya gerek yoktur. Ancak annede germinal mozaizm dışlanmaması gerektiğinden, her hamilelikte doğum öncesi tanı önerilmelidir. Doğum öncesi tanı önerisinin doğru yapılabilmesi, olguların ailelerindeki kadınların taşıyıcılık durumlarının doğru tespit edilmesine bağlıdır.

Çalışmamıza DMD/BMD tanısı amacıyla İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı'na 2009-2011 yılları arasında başvuran hastalardan alınmış 30 adet kan örneği dahil edilmiştir.

DMD/BMD hastalarında büyük oranda gen delesyon (%60-65) ve duplikasyon (%10-15) mutasyonları gözlenmektedir. Günümüzde mutasyonların en sık gözleendiği eksonların incelendiği 2 aşamalı Multiplex PZR yöntemi rutin tanı amaçlı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Delesyon ve duplikasyon tipi mutasyonların yaklaşık %98'i genin, "Hot spot" olarak adlandırılan, 5' ucu ve merkez bölgelerinde yoğunlaşmıştır. Hot spot bölgede yer alan eksonlar 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60 ve PM bölgesidir. Ve bu bölgelere PZR ile bakılarak tanı konmaya çalışılmaktadır. Distrofin geni içerisinde bulunan 79 ekzon içerisinden sadece 18 ekzona bakılabildiği için arada kalan delesyonların saptanması mümkün olmamaktadır. Bu durum neticesinde hastalık sahibi olan fakat moleküler test ile tanı konulamayan hastalar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca DMD/BMD' ye yol açabilen duplikasyonların gösterilebilmesi olanaksızdır. PZR yönteminin bir diğer dezavantajı da taşıyıcılık tespiti yapamamasıdır. Bu nedenle hayati önem taşıyan genetik danışma; ailelerde taşıyıcılık bakılamadığı için verilememekte ancak bir sonraki gebelikte fetus için genetik tanı konmaya çalışılabilmektedir.

MLPA yöntemi, diğer analiz yöntemleriyle karşılaştırıldığında önemli avantajlara sahiptir. Nokta mutasyonlarını gösteren sekans analizi ve DHPLC gibi yöntemler kopya sayısı değişikliklerini gösteremez.

Southern blot, birçok değişimi gösterebilse de, küçük delesyonları her zaman yakalayamaz ve rutin bir analiz yöntemi olarak güvenilir bir şekilde kullanılamaz. İyi tanımlanmış delesyonlar PCR ile gösterilebilirler, ancak delesyonların çoğunda kopma noktası kesin olarak bilinemez ve duplikasyonlar gözlenemez.

MLPA'nın multipleks bir teknik olması ve 50-70 baz kadar küçük dizileri analiz edebilmesi FISH tekniğine oranla daha ayrıntılı analiz imkanı sağlar. MLPA pürifiye edilmiş DNA ile yapılır ve aCGH yöntemine göre çok daha kolay ve maliyeti uygundur. MLPA yöntemi genom-boyu araştırmalar için uygun olmasa bile, bir çok rutin uygulama için mikrodizin temelli tekniklere alternatif bir yöntemdir. Multipleks olması nedeniyle bir deneyde 40-45 hedef bölgeye yönelik sonuç verebilir ve klinik sorunun türüne göre tek bir MLPA deneyi tanısal yeterliliğe sahip olabilir. MLPA deneyleri uygulaması kolay ve zahmetsizdir. Çok sayıda örneğin aynı anda çalışmasına fırsat verir. MLPA yönteminin duyarlılığı yüksektir. Kitteki problemlerin lokalizasyonuna göre rezolüsyon yükselir ve bir genin hangi eksonlarında kopya sayısı değişikliği bulunduğu ayrt edilebilir. Kısa dizileri gösterebildiği için tek bir eksonun kopya sayısı değişikliğini yakalayabilir. Kazanımlardaki kopya sayısı (örn., 2 yerine 3 kopya) güvenilir olarak saptanabilir.

Lai ve arkadaşları da MLPA tekniğini klasik çoklu PZR ile karşılaştırmıştır. Bu amaçla 45 DMD tanılı ve 20 BMD tanılı olguda her iki yöntemin de mutasyon saptamadaki gücünü karşılaştırmışlar, MLPA'nın çoklu PZR'den daha fazla delesyon saptayabildiğini belirtmişlerdir. MLPA yönteminin 2 olguda tek ekson delesyonu için yanlış sonuç verdiğini ve tek ekson delesyonlarının mutlaka PZR ile doğrulanması gerektiğini bildirmişlerdir.

Hasta grubumuzun önemli bir kısmı delesyon gözlenmeyen hastalar arasından seçildi. Klinik olarak DMD / BMD kliniğine uygun hastaların atlanma olasılığı ve konulan tanıların doğruluk oranlarını arttırmak için MLPA yönteminin seçilmesi tanısal verimi artıracak, günlük klinik uygulamalarda tetkik seçimi aşamasında mutlaka yapılması gereken fayda-maliyet analizi yönünden de daha avantajlı olacaktır.

Sonuçların karşılaştırılması neticesinde MLPA'nın multiplex PZR'a göre delesyon yakalama kapasitesinin daha yüksek olduğu ve duplikasyonların tespiti ile ayırıcı tanıyı güçlendirdiği ortaya konmuştur. Böylelikle çıkan sonuçların kesinliği ile genotip-fenotip ilişkilendirmesi için daha net veriler elde edilmeye başlanmıştır. Delesyon ve duplikasyonların neden olduğu fenotiplerin kıyaslanması ve ilerleyen zamanlarda başarılması muhtemel olan ekzon atlama yöntemlerinin uygulanabilmesi için detaylı veriler toplanmaya başlanmıştır. Annelerde taşıyıcılık tespiti ile DMD/BMD hastalığının tedavisi olmasa da önlenilmesi hedefi ile artık sadece hasta bireye tanı koymayı değil ailede taşıyıcıların tespiti de daha kolay hale gelmiştir .

Optimizasyon çalışmaları neticesinde MLPA'nın kullanıma başlanması ile laboratuvarın tanısal teste vermiş olduğu doğruluk oranı artırılarak, iş ve maliyet yükü hafifletilmiştir. Ayrıca bireyin sağlığı ön plana çıkarılarak insanlara daha yüksek sağlık standartlarında hizmet verilebilmesi sağlanmıştır.

**3.4. Yapılan Bilimsel Etkinlikler:** Proje kapsamında bilimsel toplantı, tanıtım ve eğitim toplantıları düzenlenmiş ise bu bölümde takvimlendirerek sıralı bir şekilde verilmeli ve katılımcılar hakkında bilgi verilmelidir.

Herhangi bir bilimsel etkinlik çıktısı olmamıştır.

**3.5. Darboğazlar ve çözüm önerileri:** Takvim ve iş paketleri kapsamında karşılaşılan (varsa) olumsuzlukları ve/veya riskler ifade edilmeli, bu darboğazları gidermek için alınan önlemler ve gerçekleştirilen faaliyetler bu bölümde belirtilmelidir.

Yoktur.

**3.6. İş-Zaman Çizelgesi:** Proje önerisinde oluşturulmuş olan iş zaman çizelgesi ele alınarak her bir iş paketinin tamamlama ve hedefe ulaşma durumları grafik olarak belirtilmelidir.

### İŞ-ZAMAN ÇİZELGESİ

İş Paketi Adı/Tanımı	Projenin Dönem ve Ayları																																			
	1. 6 aylık dönem						2. 6 aylık dönem						3. 6 aylık dönem						4. 6 aylık dönem						5. 6 aylık dönem						6. 6 aylık dönem					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
İş paketi 1: Örneklerin toplanması	x	x	x	x	x	x	x	x																												
İş paketi 2: Sonuçların yorumlanması															x	x	x	x																		

NOT: Tablodaki satırlar iş paketi sayısına ve ihtiyaca göre azaltılıp çoğaltılabilir. İş paketlerinin tamamlandığı ayları belirlemek için ayların karşılığına gelen gözleri koyu gri ile doldurunuz.

Yazım alanları gerektiği kadar uzatılabilir

**3.7. Proje Tamamlanma Tabloları:** İş paketlerinde gerçekleştirilen faaliyetler göz önünde bulundurularak ilerleme tablosu oluşturulmalıdır. Bunun için genel değerlendirmede iş paketlerinin ne kadarının tamamlandığını ifade etmek için %... şeklinde tamamlandı şeklinde sayısal ifade kullanılmalıdır. İş paketlerinin hedefe ulaşma durumları irdelenmelidir.

İş Paketleri	Gerçekleşme oranı
Örneklerin Toplanması	%100
Sonuçların yorumlanması	%100

**3.8. Çalışma Planı Değişiklikleri:** Proje Çalışma Takvimine Uygun Yürütülememişse veya iptal edilmiş, değişiklik yapılmış olan iş paketleri varsa Gerekçeleri ve yapılan değişikliklerin hedefine ulaşip ulaşmadığı iş paketleri bazında gerekçeleri açıklanmalıdır.

Yoktur.

#### 4. İDARİ BÖLÜM

**4.1. Gelişme Dönem İçindeki Proje Yönetimi ile İlgili Gelişmeler, Risklerin Değerlendirilmesi ve Çözüm Önerileri:** Proje kapsamında faaliyetlerin yürütülmesi sırasında idari olarak karşılaşılan sorunlar ele alınmalıdır. Proje işleyişi ile ilgili veya malzeme temininde yaşanan sıkıntılar ve nedenleri konusu bu bölümde ele alınmalıdır. Karşılaşılan problemler özelinde varsa çözüm önerileri ifade edilmelidir.

Yoktur.

**4.2. Personel Değişiklik Tablosu:** Yürütücü değişikliği, yardımcı araştırmacı değişikliği veya eklenmesi gerekçeleri ile belirtilmelidir.

PROJE PERSONELİ DEĞİŞİKLİK TABLOSU					
T.C. Kimlik No.	Adı, Soyadı	Katılma Tarihi	Ayrılış Tarihi	Projedeki Görevi	Ayrılma/Katılma Nedeni

**4.3. Proje ek süre ihtiyacının belirlenmesi:** Proje işleyişi sırasında çıkan aksaklıklara bağlı olarak alınan ek süre ve gerekçeleri ayrıntılı olarak bu bölümde ifade edilmelidir. Hedefe ulaşmada katkısı vurgulanmalıdır.

Yoktur.
---------

## 5. MALİ BÖLÜM

**5.1. Bütçe:** Projede yapılan harcamalar ve bütçe durumu bu bölümde ele alınmalı ve bütçenin son hali tablo şeklinde verilmelidir.

Harcama Kalemi	Öngörölmüş Maliyet	Gerçekleşen Harcama	Kalan Bütçe
Demirbaş	-	-	-
Bilgisayar ve Bilgisayar Parçası alımları	-	-	-
Tüketime Yönelik Malzeme	-	-	-
Kırtasiye Alımları ve Fotokopi	-	-	-
Yolluk Yevmiye	-	-	-
Hizmet Alımı	-	-	-
Bakım Onarım	-	-	-
Canlı Hayvan ve Yem Alımı	-	-	-

**5.2. Harcan(a)mayan Kalemlere İlişkin Açıklamalar:** Projede öngörölmüş ama gerçekleşmemiş harcamaların neden gerçekleştirilemediği konusunda bilgi verilmelidir.

Bap'tan gelen kaynaktan herhangi bir harcama yapılmamıştır.
---



**5.4. Harcamalara İlişkin Zorluklar:** Harcamalarda karşılaşılan sorunlar ve nedenleri ifade edilmeli ve varsa çözüm önerileri belirtilmelidir.

Yoktur.

## **6. PROJE ÇIKTILARI ve EKLER**

**6.1 Dönem İçinde Yayımlanan ve Toplantılarda Sunulan Yayınlar/Bildiriler:** Proje faaliyetleri sırasında yapılmış makale, kongre bildirisi, teknik rapor, patent başvurusu gibi ara çıktılar belirtilmeli ve künyeleri ile hem akademik veri yönetim sistemine proje atıf edilerek işlenmeli hem de bu bölümde listelenmelidir. Yapılmış makalelere alınmış atıflar var ise bu bölümde bunlar da gösterilmelidir.

Yoktur.