

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI 1

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2017 • Sayı: 6 • Ay: Kasım - Aralık

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Temmuz 2019 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 38 SAYI: 6 YIL: 2017

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Merve ERDEM

Dr. Kübra CEBECİ

Dr. Görkem ABDİKAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Doç. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz Doğru ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Genetik ve Çocuk Hastalıkları..... 493

Dr. Koray BODUROĞLU

Soyağacı 497

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Kalıtım Kalıpları ve Risk Hesabı..... 505

Dr. Gülen Eda UTİNE

Konjenital Anomaliler 521

Dr. Gülen Eda UTİNE

Konjenital Anomalilere Klinik

Genetik Yaklaşım 531

Dr. Gülen Eda UTİNE

Genetik Hastalıklarda Tanı Testleri ve

Yeni Teknikler..... 537

Dr. Sümeysa OĞUZ

Dr. Mehmet ALİKAŞİFOĞLU

Kromozom Hastalıkları..... 551

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Prenatal Tanı ve Genetik Danışma 577

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

ISSN 1300 - 4336

GENETİK VE ÇOCUK HASTALIKLARI

Dr. Koray BODUROĞLU*

Genetik bilimi, içinde yaşadığımız yıllarda, sayılı tıp alanlarında görülen ve geleceğin tıbbını şekillendirmekte olan çok hızlı ve büyük bir gelişme döneminden geçmektedir. Yirminci yüzyılın başında otozomal resesif kalıtmımlı dört hastalığın *Sir Archibald Garrod* tarafından tanımlanmasından ve 1959'da Down sendromunun trizomi 21 nedeniyle ortaya çıktığının anlaşılmasından bu yana tıp alanında genetiğin yeri, bazı hastalıkların temelinde yatan bir mekanizma olduğu anlayışından, sağlığın, hastalığın, gelişimin ve tüm yaşam döngüsünün düzenleyicisi olduğu ve yavaş yavaş tedavinin de odağına yerleştiği bir anlayışa evrilmiştir.

Genetik bilimindeki ilerlemeler daima teknolojik olanakları izlemiş, genetik hastalıklar üzerine bilgi birikimimizin en büyük kısmı teknolojik gelişmelerin laboratuvara yansıdığı 21. yüzyılda oluşmuştur. Özellikle **İnsan Genom Projesi**'nin 2003 yılında tamamlanmasıyla insan genlerinin hemen tamamına ve genomun büyük bir kısmına dair gerçeğe çok yakın bir anlayış geliştirilmiş, genlerin yapısı, düzenlenmesi ile farklı toplumlardaki çeşitliliği hakkında bilgi edinilmiştir. Bu proje ve ardından gelen dünya çapındaki diğer büyük projeler gen yapısının, genetik düzenlenmenin ve toplumsal çeşitliliğinin sağlığa ve hastalığa nasıl katkıda bulunduğunu önemli ölçüde aydınlatmıştır. Günümüzde teknolojik gelişmelerin hızlanan seyri ve genom bilimine olanak tanınması, gelişimsel süreçlerin ve moleküler patofizyolojinin her geçen gün daha ayrıntılı anlaşılmasını sağlamaktadır. Moleküler patofizyolojinin anlaşılmasıyla önceden bilinmeyen birçok moleküler aktör hedef alınarak gen tedavisiyle çok çeşitli genetik hastalıkların bertaraf edilmesi, morbiditenin çeşitli yönlerinin önlenmesi ve ayrıca yaşama daha sağlıklı bir başlangıcın olanaklı hale getirilmesi için çalışmalar tasarlanmakta ve sürdürülmektedir.

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Bugünkü bilgilerimiz hastalıkların hemen tümünde genetik bileşen bulunduğu yönündedir. Hastalıkların hemen tamamı çevresel ve genetik etkenlerin farklı ağırlıklardaki ortak etkileriyle oluşur. Hastalıklar altta yatan genetik temel bakımından geleneksel olarak üç grupta ele alınır.

- *Birincisi*, **kromozom hastalıkları** grubudur, bu grupta bir kromozomun tamamını veya bir kısmını ilgilendiren büyük kopya sayısı değişiklikleri ele alınır. Kromozom hastalıkları her bin canlı doğumda yedi bebeği etkiler, ama aralarında en sık görülen tüm toplumlarda ortalama 1/800 gibi bir sıklıkla ortaya çıkan Down sendromudur. Toplumda sık görülen diğer kromozom hastalıkları arasında Turner sendromu, Klinefelter sendromu, trizomi 13 ve trizomi 18 gibi hastalıklar sayılabilir. Günümüzde mikroskopik düzeyde görülemeyen, daha küçük segmentlerin kopya sayısı değişikliklerini saptayabilen mikrodizin yöntemleri ile kolaylıkla incelenen ve bazıları da mikrodizinden önce uzun yıllardır kullanılan sitogenetik ve moleküler genetik diğer yöntemler yardımıyla tanımlanmış olan çok sayıda kromozom hastalığı bilinmektedir. Mikrodizin yöntemlerinin, yeni hastalıkların keşfi ve bu hastalıkların genomik bölgelerle ve bu bölgelerdeki genlerle eşleştirilmesi konularındaki eşsiz yeri, son zamanlarda submikroskopik düzeyde giderek artan sayıda kromozom hastalığının tanımlanmasını ve bunların **genomik hastalıklar** adında bir alt başlık haline gelmesine neden olmuştur. Komşu genlerin delesyon veya duplikasyon sonucunda etkilendiği ve özgül fenotipler oluşturduğu **ardışık gen sendromları** dışında translokasyon kromozomları da çeşitli tanısal, prognostik ve terapötik yönleriyle klinikte artık tanınmaktadır. Genomik hastalıklar etkilenen genom segmentinin büyüklüğü, yerleşimi, kişinin diğer genom bölgelerindeki değişken özellikleri gibi çok çeşitli faktörler nedeniyle geniş varyasyon gösterir.
- *İkincisi*, klinik fenotipin çok büyük ölçüde tek bir gendeki değişiklik nedeniyle olduğu **tek gen hastalıkları** grubudur. Genlerde çeşitli mutasyon tipleri ile oluşabilen, gen ürününe miktar değişikliğine ya da işlevsel sonuçlara yol açan, ailelerde kalıtım kalıpları sergileyen genetik değişiklikler bu grupta ele alınır. Çok sayıda geni ilgilendiren bu hastalıklar tek tek nadir görülür ancak grup olarak görece büyük bir toplum kesimini etkiler. Tek gen hastalıklarının en kapsamlı kataloğu olan OMIM (*Online Mend-*

lian Inheritance in Man) kataloğunda 2018 yılının başı itibariyle yaklaşık 24.500 tek gen hastalığı yer almaktadır. Ciddi tek gen hastalıklarının çocukluk yaş grubunu 300 canlı doğumda bir gibi bir sıklıkla etkilediği, ancak tüm yaşam boyunca her 50 kişiden birini etkilediği hesaplanmaktadır. Kalıtım özellikleri, mutasyon çeşitleri, diğer genetik, çevresel ve tesadüfi faktörlerin fenotipe etkileri gibi değişkenler nedeniyle tek gen hastalıkları da kendi içinde önemli fenotipik çeşitlilik (yani, değişken *ekspresivite*) gösteren hastalıklardır.

- *Üçüncü grup*, birden fazla genetik ve birden fazla çevresel faktörden, ayrıca bunlar arası etkileşimden kaynaklanan ve karmaşık kalıtım özellikleri gösteren **multifaktöriyel hastalıklar** grubudur. Toplumda en sık görülen multifaktöriyel hastalıklar arasında bazı konjenital anomaliler, kanserler, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve koroner arter hastalığı gibi yaygın hastalıklar sayılabilir. Multifaktöriyel hastalıkların pediatrik yaş grubunu %5 oranında, tüm toplumu %60 oranında etkilediği tahmin edilir. İnsan toplulukları arasındaki genetik ve çevresel çeşitliliğin, ailelerde ve ikiz çiftlerinde etkilenmiş ve etkilenmemiş bireylerin genetik özelliklerinin incelenmesi, bu hastalık grubunda moleküler patofizyolojinin aydınlatılmasını olanaklı kılmaktadır. Bu durum hem diğer iki hastalık grubunun patofizyolojisinin aydınlatılmasına hem gelişimsel düzenleme yollarının anlaşılmasına hem de yeni tedavi olasılıklarının gündeme gelmesine büyük katkıda bulunur.

Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de tıpta genetik alanı, geçmişte başlıca olarak çocuk hekimleri tarafından ele alınmıştır. Bunun nedeni yaşamın hemen başında bulgu veren konjenital anomalilerin, özel kalıtım kalıplarına sahip ve her organ sistemine ait tek gen hastalıklarının ve yukarıda özetlenen her üç genetik hastalık grubundan çeşitli sendromların bu yaş grubunda daha sık izlenmesi ve hastalıkların zemininde yatan genetik temele dikkat çekmesi olmuştur. Günümüzde ise teknoloji ve tıp alanındaki geniş yelpazedeki gelişmeler, genetik hastalıklardan etkilenmiş kişilerin erişkin yaşama ve normal yaşam sürelerine daha büyük oranda ulaşmalarını sağlamaktadır. Hemen tüm branşlardan hekimler ilgilendikleri alanda tanıda, tedavide, korunmada yararlanacakları genetik gelişmeleri izlemekte ve beklemektedirler. Genetik bilimi daha bu yıllarda bile birçok branşın günlük uygulamalarında yerini bulmuştur.

Genetik bilimi hem tüm branşları ilgilendirmesi ve hem de hasta yaklaşımının tanı, tedavi, tekrarlama riski gibi önemli kısımlarında yer alması nedeniyle, hekimler, hemşireler, genetik danışmanlar başta olmak üzere sağlık hizmeti sunan büyük bir grup tarafından uygulanmaktadır.

Genetik çalışmaların yöneldiği başlıca başlıklar arasında hızlı, kesin ve kişiselleştirilmiş tanı yöntemlerinin geliştirilmesi; yeni geliştirilmekte olan tanı ve tarama yöntemlerinin ehliyetli kişiler tarafından doğru yorumlanmasının sağlanması; hasta ve ailelerine uygun danışma verilmesi sağlanarak genetik özelliklere göre doğru hasta yaklaşımlarının ve izlem kurallarının yerleştirilmesi; tanısal olduğu kadar prognostik ve terapötik karar verme süreçlerinin belirlenmesi ve bu süreçlerin kar-zarar analizlerinin yapılması; kanser, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, santral sinir sistemi vasküler olayları gibi toplumda yaygın görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıklarda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi; genetik hastalıkların yaşamın başlangıcında önlenerek sağlıklı nesillerin dünyaya gelmesinin sağlanması; ve birçok üreme sorunlarını bertaraf edecek yeni tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi sayılabilir. Önümüzdeki yıllarda yaşanacak gelişmelerin bu sorunlarımızdan bazılarını çözüme ulaştıracığı ve bundan sonra daha yeni ufuklar açarak tıp uygulamalarını bambaşka alanlara taşıyacağı açıktır. Günümüzdeki ve gelecekteki tıp uygulamalarında genetiğin yeri ve önemi nedeniyle, temel genetik kavramlarla klinikte karşılaşılan durumların genetik temeli konusunda hem çocuk hekimlerinin ve hemşirelerinin hem de tüm branş hekimlerinin yeterli ve güncel bilgi düzeyine sahip olması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics. New York: Oxford University Press, 2017: 4-7.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). Thompson and Thompson Genetics in Medicine (8th ed). Canada: Elsevier, 2016: 1-2.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). Thompson and Thompson Genetics in Medicine (8th ed). Canada: Elsevier, 2016: 283-308.
4. Turnpenny P, Ellard S. Congenital abnormalities, dysmorphic syndromes, and learning disability. Emery's Elements of Medical Genetics (15th ed). China: Elsevier, 2017: 215-235.

SOYAĞACI

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Genetik bilim dalı, aile öyküleri ile yakından ilgilenen bir bilim dalıdır. Soyağaçları temel olarak genetik ilişkileri içeren bilgilerin basit bir şekilde özetlenmesidir. Bu konuda en ünlü soyağaçlarından bir tanesi Avrupa kraliyet ailesinin “hemofili” soyağacıdır. Hemofili aynı zamanda insanda cinsiyete bağlı geçişin gösterildiği ilk genetik özelliktir. Aile öyküsünün öğrenilmesi ve soyağacının değerlendirilmesi sadece kalıtsal hastalıklar için değil genel olarak bütün hastalıkların klinik yaklaşım ve tanısal süreçlerinde önemli ve kritik bir basamaktır. Özellikle insan genomunun haritalandırılmasıyla, hastaların değerlendirilmeleri sırasında elde edilen verilerin kayıt edilmesi ve yorumlanması bütün sağlık çalışanları için standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Soyağacı, genetik ve medikal bilginin kayıt edilmesi sırasında kullanılan çok değerli bir araçtır.

Soyağacı çizimi sırasında özellikle uluslararası kabul görmüş sembollerin ve ortak bir dilin kullanılması esastır. Soyağacı çizimi sırasında dikkate alınması gereken bazı önemli noktalar vardır. Özellikle ailenin her iki tarafının da kapsamlı bir şekilde ve varsa akrabalığın yargılayıcı olmayan bir tavırla sorgulanması, spontan düşük, ölü doğum ve infertilite öyküsü, evlat edinilen veya evlatlık verilen bireylerin varlığı, aile içinde diğer hasta ve/veya eksitus olmuş bireylerin özellikle sorgulanması gerekir. Her zaman akılda tutulması gereken bir nokta; soyağacı çizimi sırasında o an için sorgulanan ve şikayet ile ilişkisi olmayan, fakat diğer birtakım önemli sağlık sorunlarına işaret edebilecek, bazı tıbbi bilgilerin elde edilebilecek olmasıdır. Böyle bir durum karşısında bu şikayet ve bulgular hastanın sonraki takipleri sırasında mutlaka ayrıca değerlendirilmelidir. Özellikle tek gen hastalıklarının aile içindeki geçiş şekillerini ve aynı aile içinde risk altında bulunan diğer aile bireylerini saptayabilmek ve akrabalık ilişkilerini gözden geçirilebilmek amacıyla aile öyküsünün detaylı bir şekilde alınıp soyağacının çizilmesi önemli bir yaklaşımdır.

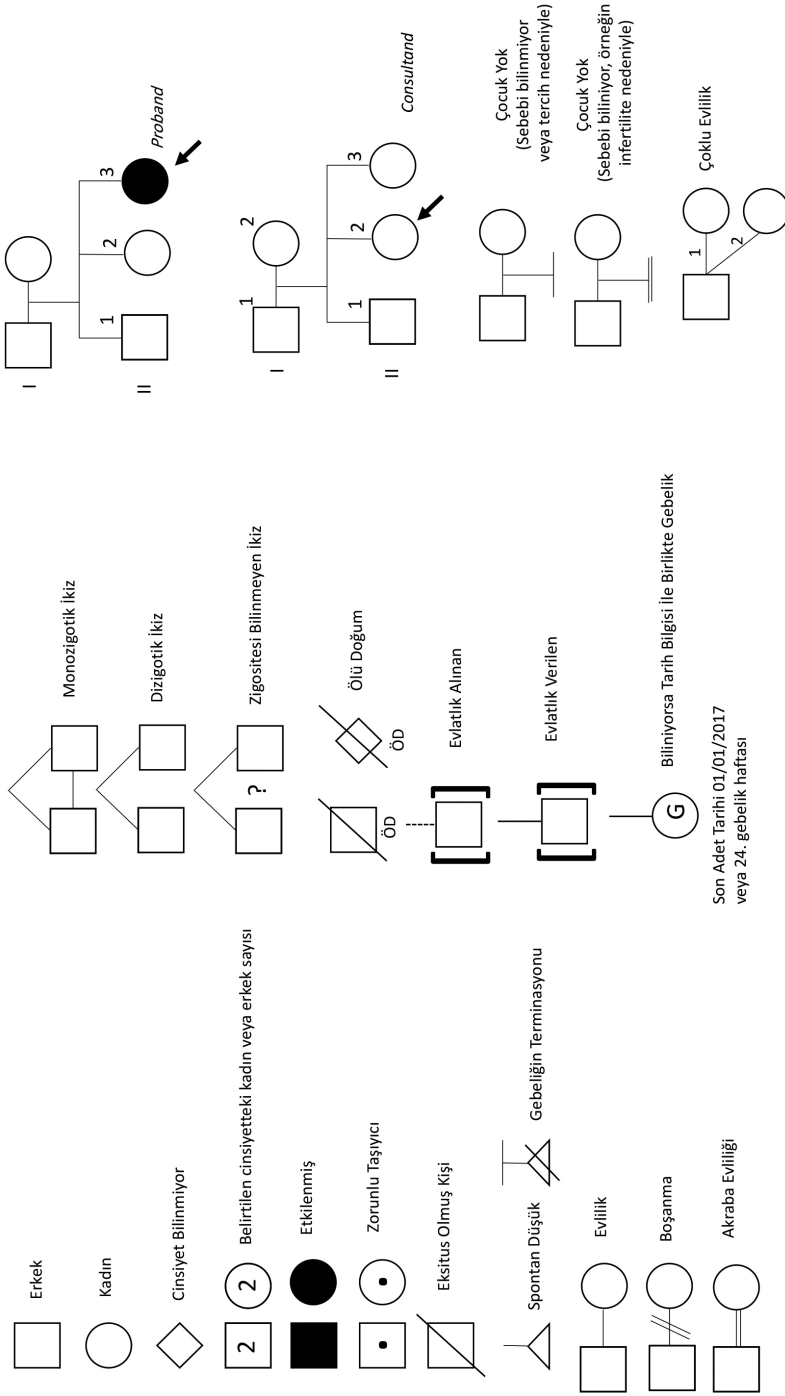
* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Bir ailedeki genetik hastalığın, bir genetik uzmanının dikkatine ilk kez gelmesine neden olan, etkilenmiş aile bireyine **proband**, **propositus** veya **indeks vaka** adı verilir. Bir genetik uzmanına başvurarak, genetik hastalığı olan bir aileyi dikkate getiren kişiye ise **consultand** adı verilir. Bu kişi bahsedilen genetik hastalık ile etkilenmiş veya probandın etkilenmemiş bir akrabası olabilir.

Soyağacı çizimi *proband*, *probandın* kardeşleri ve ebeveynleri ile başlar ve mümkün olan her durumda en az üç nesil içeren bir soyağacı çizilir. Soyağacında erkekler kare, kadınlar yuvarlak şekil ile, çocuklar ebeveynlerin daha aşağısında yer alacak şekilde yani bir sonraki nesilde gösterilirler. Erkek eşler ilişki çizgilerinde mümkün olduğu durumlarda kadın eşlerin solunda yer alırlar. Kardeşler soldan sağa doğru, kronolojik olarak sıralanırlar. İlişki çizgisinde “kırık” olması o ilişkinin artık devam etmediği (boşanma) anlamına gelir. Çok eşli olan durumlarda genetik değerlendirmeyi etkileyen bir durum olmadığı sürece her bir eşin ayrı ayrı gösterilmesi gerekmez. Akrabalık derecesi soyağacı üzerinden tam olarak gösterilemiyorsa (örneğin, üçüncü derece kuzen evliliği), bu durum ilişki çizgisinin üzerinde belirtilmelidir. Soyağacı çizimi sırasında sık kullanılan semboller **Şekil 1**’de gösterilmiştir.

En az üç nesil içeren bir soyağacından elde edilecek tipik bilgiler kapsamında; aile bireylerinin yaşı veya doğum yılı, vefat eden bireylerin ölüm yaşı ve nedeni, herbir ebeveynin doğum yeri ve etnik kökeni, bazı antropometrik ölçüm bilgilerini içerecek şekilde sağlık bilgileri (örneğin, boy ve vücut ağırlığı), aile içinde tanı almış hastalıklar ve teşhis yaşları, daha önce sağlanan genetik danışma ve/veya yapılan genetik testler sırasında elde edilen bilgiler ve daha önce yaşanan gebeliklerle ilgili bilgiler (ölü doğum, infertilite, spontan düşük, komplikasyonlar, prematürite) elde edilir. Soyağacı çizimi sırasında alınan aile öyküsü ile; aile içinde etkilenmiş akraba sayısı, proband ile olan akrabalık derecesi, hastalık başlangıç yaşı, en az etkilenmiş cinsiyet ve ilişkili hastalıklar gözden geçirilebilir. Pozitif aile öyküsünün alınması durumunda soyağacı yardımıyla kalıtım şekli ile ilgili bir fikir edinilebilmektedir.

Hasta ve ailesi ile yapılan görüşme sırasında birtakım sorular sorularak oluşturulan soyağacının genetik açıdan ilişkili kişiler arasındaki biyolojik ilişkileri doğru bir şekilde yansıtmayı ve sorgulanan özelliğin poligenik özellikte mi yoksa tek gen hastalığı özelliğinde mi olduğu gözden geçirilmelidir.



Şekil 1. Soy ağacı çizimi sırasında sık kullanılan semboller.

Bir özelliğin dominant veya resesif olduğunun saptanması özellikle önemlidir. Dominant özellik soyağacı incelemesi sırasında kolaylıkla farkedilebilir. Özelliğin dominant olması durumunda her etkilenmiş çocuğun etkilenmiş bir ebeveyni olacaktır ve özellik genellikle soyağacının üst kuşaklarında da devamlı bir şekilde takip edilebilecektir. Buna ek olarak etkilenmemiş kişilerin çocukları o özellik açısından normal olacaktır. Etkilenmiş bir çocuğun fenotipik olarak normal ebeveynleri varsa ve özellik sık bir şekilde nesil atlıyorsa bu durum dominant geçiş ile uyumlu olmayabilir. Bununla beraber böyle bir durumda inkomplet penetrans gibi ek faktörler de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Nadiren nesil atlar gibi gözüken dominant bir özellik aslında ailedeki o etkilenmiş bireyde *non-penetrant* olup, genel olarak yapılan görsel değerlendirme sırasında tespit edilmemiş olabilir.

Dominant özelliklerle ilgili bir başka göz önünde bulundurulması gereken nokta değişken *ekspresivitedir*. Bir sendrom aynı aileden farklı aile bireylerindeki farklı bulgulara neden olabilir. Bunun altında yatan neden *non-penetrance* nedenlerine benzerdir. Diğer genler, çevresel faktörler veya sadece şansın semptomların gelişimi üzerinde bazı etkileri olabilir. Çok nadiren de olsa *non-penetrance* ve değişken *ekspresivite* bazı resesif özelliklerde de görülebilir. Yine de genel bir kural olarak resesif durumlar dominant durumlara göre çok daha az değişkendir.

Bir başka dikkat edilmesi gereken konu bazı geç başlangıçlı hastalıklarda görülen yaşa bağlı penetranstır. Azalmış penetrans özellikle geç başlangıçlı bazı hastalıklarda önemli bir konudur. Genetik hastalıklar her zaman doğumda saptanabilir olmayabilirler. Her ne kadar genotip konsepsiyon sırasında belirlense de fenotip erişkin döneme kadar belirgin olmayabilir. Böyle bir durumda penetrans yaşa bağlıdır. Huntington hastalığı (progresif nörodejenerasyon, MIM 143100) bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu hastalık, zararlı maddenin yavaş birikimi nedeniyle genellikle geç-başlangıçlıdır.

Sık görülen resesif bir durum da soyağacı analizi sırasında dominant soyağacı özellikleri sergileyebilir. Bir toplumda bazı resesif özelliklerin yaygın görülmesi (0 kan grubu), bu özelliğin birbirini takip eden nesillerde saptanmasına neden olabilir.

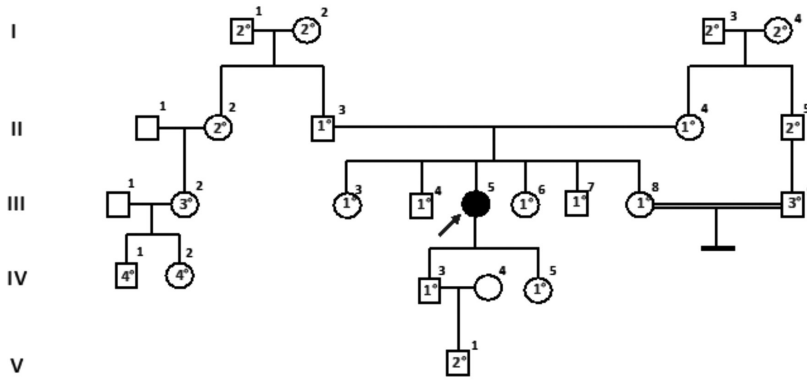
Soyağacı analizi sırasında belirli bir özelliğin cinsiyet-ilişkili olup olmadığının da değerlendirilmesi gerekir. Cinsiyet-ilişkili geçiş ile ilgili istisnai bir

durumun saptanması durumunda otozomal geçiş ihtimali tekrar gözden geçirilmelidir. Hem babanın hem de oğlunun dominant bir özelliği sergilediği bir durumda, bir özelliğin toplumda yaygın olduğu veya ailenin her iki tarafının da o özelliği taşıdığı durumlarda da ayrıca dikkatli olmalıdır. Baba ve oğlu cinsiyet-ilişkili bir durumla etkilenmiş olabilir ama oğlu bu durumu babadan değil anneden kalıtmış olabilir. Resesif cinsiyet-ilişkili özellikler için etkilenmiş bir annenin bütün erkek çocukları özelliği ifade edeceklerdir. Cinsiyet-ilişkili bir özelliğin resesif olduğu bir durumda bu özellik soyağacında sıklıkla ve muhtemelen istisnasız bir şekilde erkeklerde gözükecektir. Erkekler sadece bir X kromozomuna sahip olmaları nedeniyle kadınlarda dominant veya resesif kalıtım gösteren bir özelliği her şekilde ifade edeceklerdir. Ancak cinsiyet-ilişkili bir özellik dominant ise toplumun büyük bir kısmının taranması durumunda kadınlarda bu özellik bir dereceye kadar daha fazla gözükebilir. Bunun nedeni basit bir şekilde bütün X kromozomlarının 2/3'ünün kadınlarda bulunmasıdır.

Soyağacı analizi sırasında tipik geçiş paternlerinin yanısıra istisnai durumlar mutlaka akılda tutulmalıdır. Burada önemli olan bir diğer nokta kalıtım paterninin incelenmesinden elde edilen bilgilerin, fenotipik özelliklerin incelenmesinden elde edilen bilgiler ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğidir. Bu nedenle soyağacı analizi bütün parçaların bir araya getirildiği bir çeşit yapboz oyunu gibi düşünülebilir.

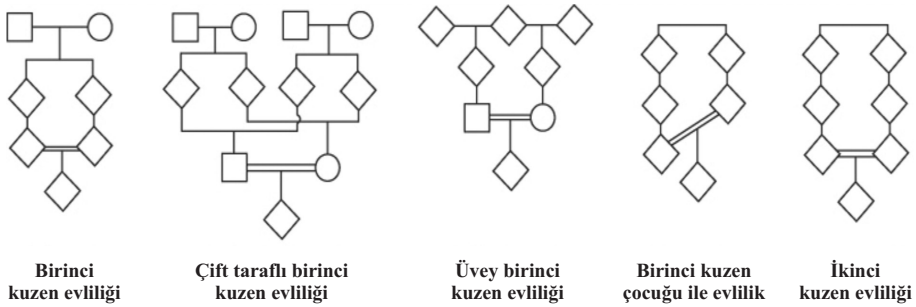
Akrabalık

Bir veya daha fazla ortak atası bulunan eşler arasında “akrabalık” söz konusudur. Akrabalar, soyağacı üzerinde iki akraba arasındaki basamak sayısına göre birinci derece (probandın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları), ikinci derece (anneanne, babaanne, dedeler, torunlar, amca, hala, dayı, teyze ve yeğenler) veya üçüncü derece (birinci kuzenler) olarak adlandırılırlar (**Şekil 2**). Birinci kuzen çocukları ikinci kuzen, ikinci kuzen çocukları ise üçüncü kuzen olurlar. Teorik olarak üçüncü kuzen ve daha uzak akrabalarda genetik ilişki (*genetic relatedness*) “göz ardı edilebilir” kabul edilse de Türkiye gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde böyle bir durum geçerli değildir.



Şekil 2. Akrabalık derecelerinin gösterildiği örnek bir soyağacı.

Bugün batıda pek çok toplumda akraba evliliği insidansı düşüken (yaklaşık olarak 1-10/1000 evlilik), Hindistan'ın bazı kırsal bölgeleri, bazı Asya ülkeleri ve Orta Doğu'nun bazı etnik gruplarında akraba evliliği oranı %20-60 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ise güncel verilere göre akraba evliliği oranı %23'tür. En sıklıkla birinci derece kuzen evlilikleri söz konusudur. Farklı akraba evliliği çeşitleri **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Akraba evlilik çeşitleri.

Akraba evlilikleri nadir otozomal resesif hastalıkların insidansına orantısız katkı sağlarlar. Bu nedenle yüksek akraba evliliği oranı olan ülkelerde otozomal resesif hastalıklar literatürde bildirilenden çok daha yüksek bir sıklıkta görülebilir. Otozomal resesif hastalığı olan bireyler mutantallel için homo-

zigotya da bileşik heterozigot olabilirler. Otozomal resesif hastalık ile etkilmiş bir kişi, aynı mutant alleli ebeveynleri arasındaki akrabalık nedeniyle kalıtmış olabilir. Bu nedenle genetik hastalığı olan bir kişinin ebeveynleri arasında akrabalık olması, bu durumun otozomal resesif kalıtılmış olabileceğine dair kesin olmasa da önemli bir ipucu sağlayabilir. Toplumda rastgele eşleşen iki kişinin aynı nadir hastalık için şans eseri taşıyıcı olmaları ihtimali, bu iki kişinin aynı ortak atadan köken almaları nedeniyle aynı mutant alleli taşıyor olmaları ihtimaline göre pek muhtemel değildir. Bu nedenle akrabalık bulgusu çok nadir görülen otozomal resesif hastalıklara göre biraz daha sık görülen otozomal resesif hastalıklarda daha sıklıkla karşımıza çıkabilir. Bu duruma örnek olarak *xeroderma pigmentozum* verilebilir. DNA tamir mekanizmalarının çok nadir otozomal resesif hastalığı olan *xeroderma pigmentozum* vakalarının %20'den fazlası birinci kuzen evliliği yapan kişilerin çocuklarında görülür. Kistik fibrozis gibi daha sık görülen otozomal resesif hastalıkların çoğu, birbirleri ile ilişkisi veya akrabalığı olmayan fakat yüksek heterozigot frekans nedeniyle her iki ebeveynin de aynı mutant allel için taşıyıcı olduğu eşleşmeler sonucunda görülebilir.

Aralarında akrabalık olan kişilerin eşleşmelerinden doğacak çocukların genetik hastalıklar açısından taşıdıkları risk her zaman tahmin edildiği kadar yüksek olmayabilir. Birinci kuzen evliliklerinde; bilinen otozomal resesif hastalıklar, ölü doğum, yenidoğan ölümü ve konjenital malformasyonları da içerecek şekilde anomalili çocuk riski yaklaşık %3-5 olarak bildirilmektedir. Bu oran aralarında herhangi bir akrabalık bulunmayan eşlerden doğacak çocukların sahip oldukları risk olan %2-3'ün yaklaşık iki katıdır. Kardeş ve üvey kardeş arasındaki fark, akraba evliliğinin varlığı ve derecesi aileler tarafından zaman zaman göz ardı edilebilir. Bu nedenle hastaya yaklaşımda; hastanın soyağacının kapsamlı ve doğru bir şekilde çıkarılması, ebeveynler arasındaki akrabalığın yargılayıcı olmayan bir şekilde sorgulanması, varsa akrabalık derecesinin belirlenmesi özellikle önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* (2008) 17:424-433.

2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), “2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması”. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
3. *Thompson & Thompson Genetics In Medicine* 8. Baskı, Bölüm 7, Tek Gen Kalıtım Şekilleri, Sayfa 107-133, 2016, Elsevier.

KALITIM KALIPLARI VE RİSK HESABI

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Belirli bir klinik özelliğin veya bir hastalığın genetik temeli olup olmadığının anlaşılmasında geleneksel bazı yöntemler kullanılır. Aile ağacı çizilerek hastalığın aile içindeki tekrarlamaya örüntüsü belirlenebilir. Aile çalışmaları ile hastalığın dizigotik ve monozigotik ikizlerdeki *konkordansı* karşılaştırılabilir veya *rölatif risk*, yani hastalığın akrabalarda genel topluma göre daha sık tekrarlayıp tekrarlamadığı hesaplanabilir.

Hastalığın aile içindeki tekrarlamaya örüntüsüne, yani kalıtım kalıbına göre genetik hastalıkların tek gen hastalığı veya multifaktöriyel hastalık olduğu tahmin edilebilir ve tek gen hastalıkları da çeşitli alt gruplara sınıflanabilir. Kalıtım kalıplarının anlaşılmasına yönelik bu yaklaşım klinikte hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılmasında, tanıyı doğrulamada öncelikli olan moleküler testlerin seçilmesinde veya bilinmeyen hastalık genlerinin araştırılması için uygun yöntemin belirlenmesinde kullanılır. Kalıtım kalıbının doğru belirlenmesi aileye genetik danışma verilmesinde, danışma almaya gelen çekirdek ailede tekrarlamaya riskinin hesaplanmasında ve genişletilmiş ailede risk altında olan bireylerin saptanmasında temel önem taşır. Kalıtım kalıbı belirlemede zorunlu ilk basamak aile ağacının doğru çizilmesidir.

Kalıtım kalıpları klasik olarak mendelyen ve mendel dışı olarak ikiye ayrılır. Mendelyen kalıtım kalıpları tek gen hastalıkları için, genomik veya kromozomal hastalıklar için söz konusudur. Günümüzde 16.000'den fazla tek gen hastalığı bilinmektedir. Tek gen hastalıkları önce otozomal kromozomlar veya cinsiyet kromozomları ile ilgili olmalarına göre ikiye ayrılır. Daha sonra da genin belirlediği özelliğin *manifest* olabilmesi için etkilenmiş olması gereken allel sayısına göre dominant veya resesif olarak sınıflanır. Mendel dışı kalıtım kalıpları ise bu sınıflamayla tam olarak anlaşılamaz.

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Kalıtım kalıbının bilinmesi hastalığın aile içinde tekrarlaması yönünden bireylerin taşıdıkları riski hesaplamada kullanışlıdır. Risk hesabında ayrıca temel istatistik kuralları olan toplama ve çarpma kurallarından yararlanılır. **Toplama kuralına** göre bir olay birbirinden tamamen ayrılmış iki olasılıktan biri ile gerçekleşiyorsa, bu iki olasılıktan ya birinin ya da diğerinin gerçekleşmesi olasılığı ikisinin toplamıdır (örn., ikizler ya monozigotik ya da dizigotiktir, ikizlerin bu iki olasılıktan ya biri ya da diğeri olmaları olasılıkları toplamı 1 eder). **Çarpma kuralına** göre iki olay birbirinden tamamen bağımsızsa, her ikisinin birlikte gerçekleşmesi olasılığı, ikisinin olasılıklarının çarpımına eşittir (örn., bir ailenin iki çocuğunun erkek olması olasılığı $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ 'tür). Gündelik yaşamda klinik uygulamalarda karşılaşılan birçok risk hesabı bu temel kurallarla çözümlenebilir; örneğin otozomal resesif bir hastalık için her ikisi de taşıyıcı olan ve iki çocuk sahibi olmayı planlayan bir çiftin en az bir çocuklarının hasta doğması olasılığı bu kurallarla hesaplanabilir. Ancak daha karmaşık durumlar için **Bayes teoreminin** ince ayrıntılı hesaplamalarına başvurmak gerekir.

Mendelyen Kalıtım Kalıpları

Otozomal Dominant Kalıtım

Tek gen hastalıklarından bazıları otozomlar üzerinde taşınan genlerdeki mutasyonlarla oluşur. Otozomal bir tek gen hastalığının klinik olarak manifest olabilmesi için tek bir allelde mutasyon bulunması yani heterozigot olması yeterliyse, bu özelliğe otozomal dominant özellik adı verilir.

Otozomal dominant özellikler her iki cinsiyetten bireyler tarafından her iki cinsiyetten çocuklarına aktarılabilirler (**Şekil 1**). Böyle bir özellik taşıyan bir kişi her gebelikte, taşıdığı iki allelden birini fetüse aktaracağı için, bebeğin mutant alleli alarak etkilenme riski her gebelikte %50'dir. Otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren hastalıklardan etkilenmiş bireylerin ya annesi ya da babası aynı özellikten etkilenmiştir, aile ağacında her kuşakta etkilenmiş bir kişi bulunması nedeniyle bu kalıtım kalıbında genetik özelliğin vertikal kalıtım gösterdiği söylenir. Ancak bu özellikler kalıtım yoluyla edinilmemiş, bunun yerine etkilenmiş tek bir kişide *de novo* mutasyonla ortaya çıkmış da olabilir.

Erkekler üzerinden, yani baba oğul arasında vertikal kalıtımın gözlenmesi otozomal dominant kalıtımı doğrular. Ancak *de novo* mutasyonlar ve bunun dışındaki birkaç özellik daha, otozomal dominant hastalıkların aile ağacındaki

kalıtım kalıbını etkileyebilir. Bunlar pleiotropi, eksik penetrans, değişken ifadelilik (ekspresivite) ve eşbaskınlıktır.

Pleiotropi

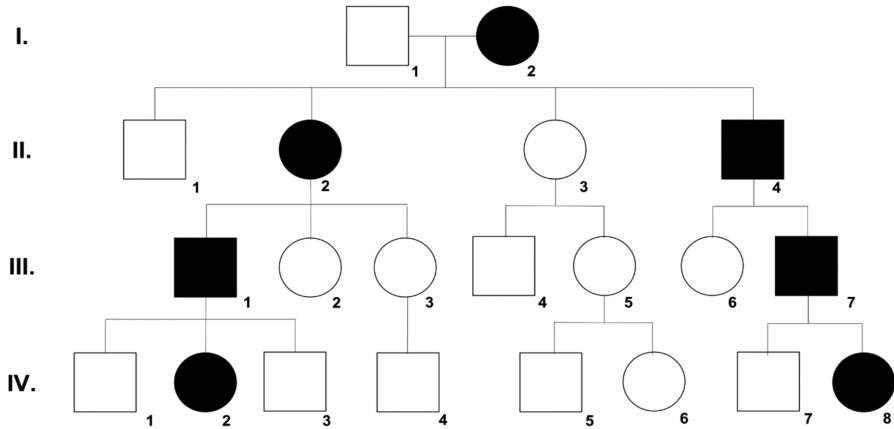
Nörofibromatozis, tuberosklerozis gibi bazı otozomal dominant hastalıklar farklı dokularda farklı bulgular oluşmasına neden olabilir. Pleiotropi adı verilen bu özellik etkilenmiş kişilerde farklı bulgu kombinasyonlarına yol açabilir. Pleiotropi özelliği göz ardı edildiğinde, aile bireylerindeki farklı klinik tablolar nedeniyle bir hastalığın kalıtım kalıbı gözden kaçabilir.

Eksik penetrans

Bazen bir mutasyon, bir kişide bulunduğu halde hiçbir fenotip oluşturmayabilir. Bu mutasyon aile içinde otozomal dominant biçimde aktarılmasına karşın, penetrans eksikliği görülen bu kişi nedeniyle, ilgili fenotip bir kuşak atlamış gibi görünür. Eksik penetranstan modifiye edici genler, çevresel etkenler veya henüz bilinmeyen nedenler sorumlu olabilir.

Değişken ifadelilik

Bazı mutasyonlar bazı kişilerde farklı özelliklere neden olabilir. Değişken ifadelilik de pleiotropinin, eksik penetransın, modifiye edici genlerin ve çevresel etkenlerin bir sonucu olabilir.



Şekil 1. Otozomal dominant kalıtım kalıbı. Etkilenmiş her bireyin annesi ya da babası da özellikten etkilenmiştir (ancak hastalık de novo mutasyonla ortaya çıkmış da olabilir). Her kuşakta etkilenmiş bir kişi bulunur (vertikal kalıtım). Baba (II.4) ve oğul (III.7) arasında aktarım olması otozomal dominant kalıtımı doğrular.

Eşbaskınlık

Eşbaskınlık heterozigot durumdaki her iki allelin de ifade edilebildiği durumları nitelendirir. AB kan grubu eşbaskınlığın en güzel örneğidir.

Risk Hesabı

Otozomal dominant kalıtımda risk hesabı mutant alleli heterozigot olarak taşıyan bireyin, her gametle bu alleli aktarma olasılığının %50 olmasına dayanır. Allelin otozomal bir kromozom üzerinde bulunması nedeniyle de bu risk fetüsün cinsiyetinden bağımsızdır. Otozomal dominant bir özellikten etkilenmiş iki kişi eşleştiğinde, fetüs %25 olasılıkla normal alleli homozigot durumda, %50 olasılıkla normal ve mutant allelleri heterozigot durumda, %25 olasılıkla mutant alleli homozigot durumda bulunduracaktır; hastalığın özelliğine göre kişi %25 olasılıkla sağlıklı ve %50 olasılıkla etkilenmiş olur, homozigot mutant allelin bulunduğu %25 olasılıkla ise, her hastalıkta olmamakla birlikte, çok ağır etkilenme ve hatta ölüm söz konusu olabilir.

Otozomal Resesif Kalıtım

Otozomlar üzerinde taşınan tek gen hastalıklarının klinik olarak manifest olabilmesi için her iki allelde mutasyon bulunması (yani kişinin homozigot veya bileşik heterozigot olması) gerekliyse, bu özelliğe resesif özellik adı verilir.

Otozomal resesif özelliklere sahip bireylerin hem anneleri hem babaları o özelliği heterozigot olarak taşırlar (Şekil 2). Etkilenmiş bireylerin her iki cinsiyetten çocukları %100 taşıyıcı olur. Eğer bu kişinin eşi taşıyıcı ise her iki cinsiyetten çocukların yarısı hasta, yarısı taşıyıcı olacaktır. İki taşıyıcı evlendiğinde, her iki cinsiyetten çocuklar %25 olasılıkla etkilenmiş, %25 olasılıkla homozigot sağlıklı ve %50 oranında taşıyıcı olurlar. Taşıyıcı bir bireyin her iki cinsiyetten çocukları ise %50 oranında taşıyıcı olurlar. Kişi homozigot olmadan hastalık manifest olmadığı için ve taşıyıcı çiftlerin her gebelikte aynı riski oluşturmaları nedeniyle, otozomal resesif hastalıkların (yanlış bir isimlendirmeye) horizontal kalıtım gösterdikleri söylenir.

Otozomal resesif hastalıklarda aile ağacı akraba evliliğinden, lokus heterojenitesinden, allelik heterojeniteden ve yalancı baskınlıktan etkilenir.

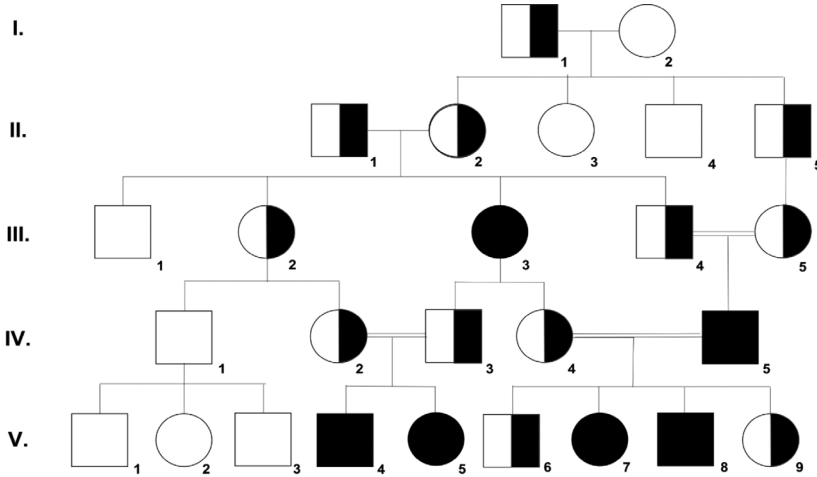
Akraba evliliği

Otozomal resesif özelliklerin taşıyıcı bir ortak atadan kalıtım yoluyla alınmasına bağlı olarak, akraba evlilikleri otozomal resesif hastalıkların toplum

sıklığını artırır. Toplumda belirli bir oranda taşıyıcılığı bulunan kistik fibrozis ve fenilketonüri gibi bazı hastalıkların toplum insidansı akraba evlilikleriyle çok fazla artmayabilirse de toplumda nadir görülen resesif hastalıkların sıklığı akraba evliliği oranlarından etkilenebilir. Bir hastalığın toplumda sıklığı ne kadar düşüğe, etkilenmiş bir kişinin annesi ve babası arasında akrabalık bulunması olasılığı o kadar yüksektir. Akraba evliliği yapmış bir çiftin aile ağacındaki diğer kişilerin taşıyıcı olmaları olasılığı nedeniyle, akraba evliliği yapan diğer akrabalardaki risk de hesaplanmalıdır.

Lokus heterojenitesi

Otozomal resesif hastalıkların bazılarında fenotiple ilişkili birden fazla genomik lokus bulunabilir. Sensörinöral işitme kaybı bunun en yaygın örneğidir. Otozomal resesif bir hastalıktan etkilenmiş iki kişi eşleştiğinde tüm çocuklarının etkilenmesi beklenir. Farklı lokuslardaki homozigot mutasyonlar nedeniyle etkilenmiş iki kişi eşleştiğinde ise tüm çocuklar her iki lokusta birden heterozigot olurlar (**çift heterozigot**). Etkilenmiş anne ve baba eğer sağlıklı çocuk sahibi oluyorsa bu durum lokus heterojenitesine bağlanmalıdır.



Şekil 2. Otozomal resesif kalıtım kalıbı. Taşıyıcı bir bireyin (I.1) her iki cinsiyetten çocukları %50 oranında taşıyıcı olur. Etkilenmiş (homozigot) bireylerin (III.3, IV.5, V.4 ve V.5) hem anneleri hem babaları o özelliği heterozigot olarak taşırlar. İki taşıyıcı evlendiğinde (II.1 ve II.2), her iki cinsiyetten çocuklar %25 olasılıkla etkilenmiş, %25 olasılıkla homozigot sağlıklı ve %50 oranında taşıyıcı olurlar. Etkilenmiş bireylerin (III.3) her iki cinsiyetten çocukları %100 taşıyıcı olur. Eğer etkilenmiş kişinin (IV.5) eşi (IV.4) taşıyıcı ise her iki cinsiyetten çocukların yarısı hasta, yarısı taşıyıcı olacaktır; yanlış olarak otozomal dominant kalıtım sanılabilecek bu duruma yalancı baskınlık adı verilir.

Allelik heterojenite

Allelik heterojenite bir gende tanımlanmış çok sayıda mutasyon olabileceğini anlatır. Örneğin kistik fibrozis geni (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) ile ilgili 1900'den fazla mutasyon bildirildiği için bu hastalıkta allelik heterojenite bulunur. Otozomal resesif bir hastalıktan etkilenmiş ve iki allelde ayrı mutasyonlar saptanmış kişiler **bileşik heterozigot** olarak adlandırılır. Akraba evliliği olmayan ailelerde otozomal resesif hastalıktan etkilenmiş bireylerin, genellikle toplumda taşıyıcılığı yüksek hastalıklardan etkilenmiş bileşik heterozigotlar oldukları görülür.

Yalancı baskınlık

Otozomal resesif bir hastalıktan etkilenmiş bir kişi aynı hastalık için taşıyıcı olan biriyle eşleşirse, her gebelikte %50 olasılıkla etkilenmiş bir çocukları olur. Farklı kalıtım kalıpları olan veya kalıtım şekli henüz bilinmeyen hastalıklarda bu durum yanlışlıkla otozomal dominant kalıtımı çağrıştırabilir (**Şekil 2**).

Risk Hesabı

Otozomal resesif kalıtımda risk hesabı mutant alleli taşıyan bireyin heterozigot veya homozigot olmasından, eşinin durumundan ve özelliğın resesif olmasından, yani ancak homozigot olduğunda ifade edilmesinden etkilenir (Şekil 2). Allelin otozomal bir kromozom üzerinde bulunması nedeniyle riskler fetüsün cinsiyetinden bağımsızdır.

Heterozigot bireyler özelliğı %50 olasılıkla aktarırlar. Eşlerden biri etkilenmiş ancak diğeri homozigot sağlıklı ise tüm çocuklar sağlıklı taşıyıcı olurlar. Her iki eşin heterozigot taşıyıcı oldukları durumda fetüs %25 oranında homozigot normal allel edinir ve sağlıklı olur, %50 oranında heterozigot sağlıklı taşıyıcı olur ve %25 oranında da homozigot mutant allel edinerek özellikten etkilenir. Otozomal resesif bir özellikten etkilenmiş iki kişi eşleştiğinde, fetüs %100 olasılıkla homozigot mutant allel edinerek etkilenmiş olur. Eşlerden biri etkilenmiş, diğeri taşıyıcı ise çocuklar %50 olasılıkla etkilenmiş, %50 olasılıkla taşıyıcı olurlar. Yalnızca tek bir eşin heterozigot taşıyıcı olduğı durumda çocuklarının yarısı taşıyıcı yarısı homozigot normal olur.

Eşlerden birinin taşıyıcı olduğı bilindiğinde ancak diğeri durumunu bilinmediğinde gebelikteki riskin hesaplanabilmesi için, durumu bilinmeyen eşin taşıyıcılık olasılığı o hastalığın toplumdaki taşıyıcılık oranı olarak alınmalıdır.

X'e Bağlı Kalıtım

Bir genetik özellik X kromozomu üzerindeki bir lokusta yerleşik genler tarafından aktarılıyorsa, aile ağacında X'e bağlı kalıtım kalıbı izlenir. Özelliğin manifest olabilmesi için mutasyonun heterozigot durumda bulunması yeterliyse X'e bağlı dominant, homozigot olması gerekiyorsa X'e bağlı resesif olduğu söylenir.

X'e bağlı hastalıklarda aile ağacında farklı kalıplar izlenebilir (Şekil 3 ve 4). Resesif özellik gösteren durumlarda sadece erkeklerin etkilendiği, bu erkeklerin birbirlerine taşıyıcı kadınlar aracılığıyla bağlantılı oldukları izlenir (Şekil 3). Dominant özelliklerde ise etkilenmiş kadınlar da izlenir ancak kadınlar X inaktivasyonu mekanizması nedeniyle hem daha hafif etkilenirler hem de daha az sıklıkta etkilenirler (Şekil 4). Dominant veya resesif, X'e bağlı özelliklerin hiçbirinde babadan oğula geçiş yoktur ve bu durum kalıtım kalıbını otozomal dominant kalıptan kolaylıkla ayırt ettiren bir özelliktir.

X'e bağlı hastalıklarda aile ağacı özelliğin dominant veya resesif özellikte oluşundan, X kromozomu inaktivasyonundan, X kromozomunun sayısal değişikliklerinden veya eşlik eden sitogenetik düzenlenmelerinden etkilenir. Bu faktörler X'e bağlı hastalıklarda iki cinsiyet arasında klinik tablo, kalıtım kalıbı ve tekrarlamaya riski bakımından önemli farklılıklar oluşmasına da yol açar.

X inaktivasyonu mekanizması (Lyonizasyon)

Kadınlarda iki X kromozomu, erkeklerde tek X kromozomu bulunması nedeniyle cinsiyetler arasında oluşan dozaj farklılıklarını dengeleyen **rastgele X inaktivasyonu mekanizması** kadınlarda X kromozomu üzerinde aktif kalan mutant allel oranını rastgele etkiler ve ailede farklı kuşaklarda X'e bağlı özelliği taşıyan bireyleri gizleyebilir. Bunun aksine X'e bağlı resesif bir özellik bir kadında, sapma gösteren bir X inaktivasyonu örüntüsü nedeniyle manifest olabilir.

X kromozomunun eşlik eden sitogenetik anormallikleri

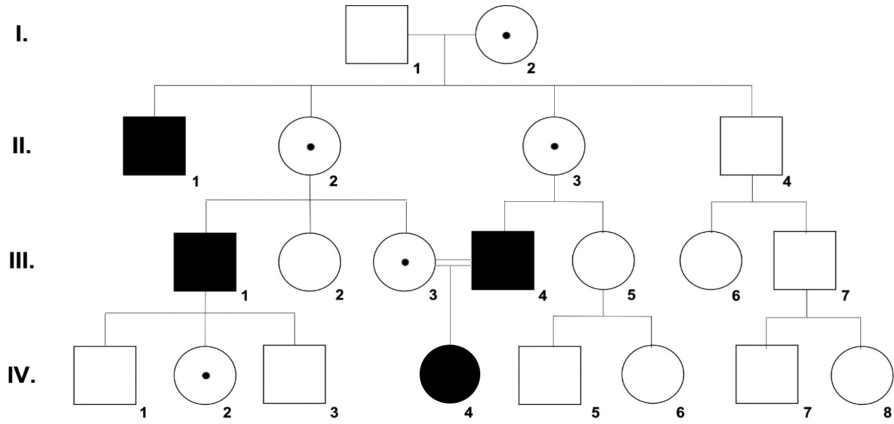
Monozomi X bulunan kız hastalarda resesif özellikte mutasyon bulunan alleller çekinik özellikleri manifest hale getirebilir. Hemofili A ve Duchenne musküler distrofisi gibi hastalıklarda bunun örnekleri bildirilmiştir. X kromozomu ve bir otozom arasındaki translokasyonlarda da kırık noktasında bulunan genlerin etkilenmesi veya X inaktivasyonunda sapma oluşması gibi mekanizmalarla fenotip ve aile ağacı değişebilir.

Risk Hesabı

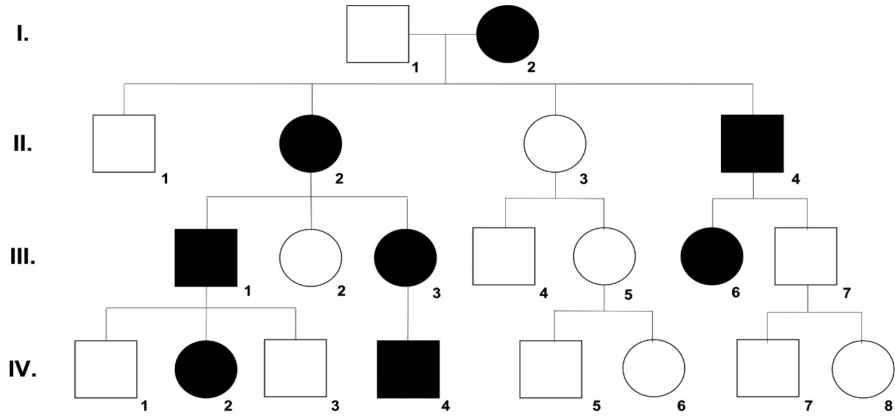
X'e bağlı özellik eğer resesifse (**Şekil 3**) taşıyan erkekler özellikten etkilenirler, etkilenmiş erkeklerin kız çocuklarının tümü sağlıklı taşıyıcı, erkek çocuklarının tümü sağlıklı olur. X'e bağlı resesif bir özellik bir kadında sessiz taşınır, taşıyıcı kadınların erkek çocuklarının yarısı hasta, kız çocuklarının yarısı taşıyıcı olur. X'e bağlı resesif bir özellik kadınlarda ancak homozigot durumda manifest olur, bu durumda da erkek çocukların tümü hasta, kız çocukların tümü sessiz taşıyıcı olurlar.

X'e bağlı özellik eğer dominantısa (**Şekil 4**), etkilenmiş erkeklerin tüm oğulları sağlıklı ancak kız çocuklarının tümü hasta olur. Buna karşılık X'e bağlı dominant özellikten etkilenmiş olan bir kadınsa, kız ve erkek çocuklarının yarısı etkilenmiş, yarısı sağlıklı olur.

X'e bağlı dominant hastalıklarda X inaktivasyonu oranına göre kız hastalardaki fenotip daha hafif olabilir. Böyle durumlarda prenatal tanı vermek, X inaktivasyonu örüntüsü bilinemeyeceğinden, çok zordur.



Şekil 3. X'e bağlı resesif kalıtım kalıbı. Bu özellikten sadece hemizigot erkeklerin etkilendiği, bu erkeklerin birbirlerine taşıyıcı kadınlar aracılığıyla bağlantılı oldukları izlenir. X'e bağlı özelliklerin hiçbirinde babadan oğula geçiş yoktur. Etkilenmiş erkeklerin (III.1) kız çocuklarının tümü sağlıklı taşıyıcı, erkek çocuklarının tümü sağlıklı olur. Özellik kadınlarda sessiz taşınır, taşıyıcı kadınların (I.2) erkek çocuklarının yarısı hasta, kız çocuklarının yarısı taşıyıcı olur. Üreme uyumunu etkilemeyen X'e bağlı resesif bir özellik kadınlarda ancak homozigot durumda manifest olur (IV.4), bu durumda da erkek çocukların tümü hasta, kız çocukların tümü sessiz taşıyıcı olurlar.



Şekil 4. X'e bağlı dominant kalıtım kalıbı. Dominant özelliklerde etkilenmiş kadınlar izlenir. Etkilenmiş erkekler birbirlerine kadınlar aracılığıyla bağlıdır; X'e bağlı özelliklerin hiçbirinde babadan oğula geçiş yoktur. Etkilenmiş erkeklerin (II.4, III.1) tüm oğulları sağlıklı ancak kız çocukların tümü hasta olur. Etkilenmiş kadınların (I.1), kız ve erkek çocuklarının yarısı etkilenmiş, yarısı sağlıklı olur.

Mendel Dışı Kalıtım Kalıpları

Bazı kalıtım kalıpları klasik mendelyen kalıplara uymaz. Topluca mendel dışı kalıtım kalıpları olarak adlandırılan bu grupta *genomik imprinting*, *mitokondriyal kalıtım*, *üçlü tekrar artışları*, *mozaizm* ve *multifaktöriyel kalıtım* bulunur.

Genomik Imprinting

Otozomlar üzerinde bulunan genlerin büyük çoğunluğu her iki allelden birden ifade edilir. İnsan genomunda 100-150 kadar lokusta ise, allelin anneden veya babadan gelmesine göre belirlenen monoallelik bir *ekspresyon* vardır. Gen ifadesindeki bu özellik, yeni oluşacak organizmada maternal veya paternal aktarım nedeniyle normal koşullarda ifade edilmeyecek olan allelin, gametogenezis sırasında çeşitli epigenetik mekanizmalar aracılığıyla metillenerek susturulması ile sağlanır.

Bu bölgelerde yerleşmiş allellerin ifadesi, hem cinsiyete özgü *imprint* (mühür) yerleştirilmesi süreci nedeniyle hem de daha sonra monoallelik ekspresyona bağlı olarak mendelyen kalıplardan farklıdır. Bu bölgelerle ilişkili hastalıklar da aile ağacında mendelyen kalıtım kalıplarına uymayan kalıtım özellikleri gösterir. Bu hastalıkların moleküler temeli birkaç belli başlı mekanizmayla oluşur. İlgili allellere normal gametogenezis sırasında, kişinin kendi annesinden veya babasından aktarılırken yerleştirilen *imprintin* kaldırılması ve kendi

cinsiyetine göre maternal veya paternal *imprint* yerleştirilmesi gerekir. Bunun doğru yapılamadığı durumlarda embriyoda ilgili gen(ler)in tam ifade kaybı veya biallelik ifadesi gözlenebilir. Normal durumda ifade edilmesi gereken allel mutasyon veya delesyon nedeniyle işlev kaybına uğrarsa, diğer allel de *imprint* yoluyla susturulduğu için, yine ekspresyon kaybıyla sonuçlanabilir. Gametogenezis sırasındaki segregasyon hataları ve bunu izleyen trizomiden kaçış mekanizması sonucunda uniparental dizomi görülmesi de bu bölgelerdeki allellerin ifadesinde sorunlara yol açabilir.

İnsanlarda böyle düzenlenen genomik bölgelerin sayısının yüzden fazla olduğu düşünülmeyle birlikte, klinikte bu mekanizmaların yol açtığı az sayıda hastalık görülür. Bunlar arasında başlıca olarak Prader-Willi, Angelman, Silver-Russell ve Beckwith-Wiedemann sendromlarıyla, uniparental dizomi 7, 14, 20 gibi durumlar sayılabilir. Her bir hastalıkta risk hesabı etkilenmiş veya taşıyıcı olan bireydeki özgül epigenetik değişikliğe (*imprint* bozukluğu, delesyon, uniparental dizomi vb.) ve kişinin cinsiyetine göre yapılır.

Mitokondriyal Kalıtım

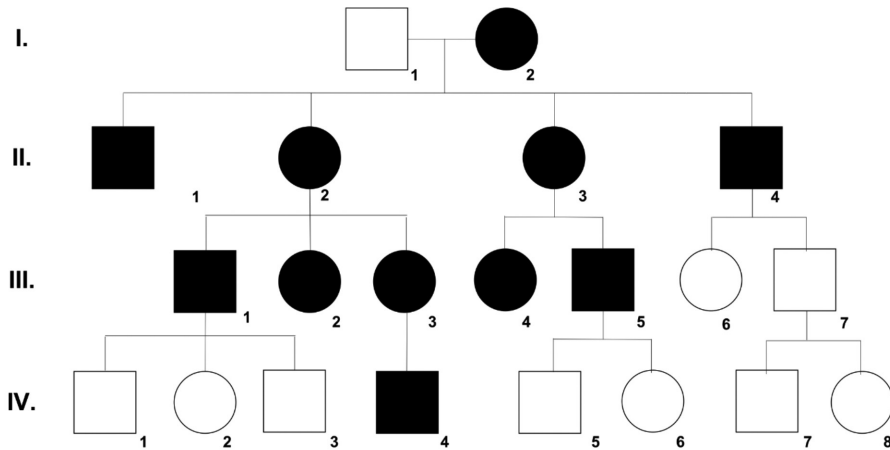
Genler hücrede çekirdek dışında ayrıca mitokondrilerde de bulunur ve gametler içinde yeni organizmaya aktarılış özellikleri nedeniyle taşıdıkları genetik bilginin kalıtımı mendelyen kalıplardan farklı bir kalıp izler.

Özellikle enerji gereksinimi yüksek olan dokularda hücre içinde çok sayıda mitokondri bulunur. Bir hücredeki tüm mitokondriler ortak bir genetik yapıya sahip kopyalar olduğunda buna **homoplazmi**, farklı genetik kopyalar olduğunda ise **heteroplazmi** adı verilir. Mitokondriler enerji gereksinimine göre ve hücre bölünmesinden bağımsız biçimde rastgele çoğalırlar, ayrıca mutasyon hızları nükleer genlerden farklıdır. Bundan dolayı farklı dokularda ve bir dokudaki farklı hücreler arasında, ayrıca zaman içinde belli bir dokuda veya hücrede, mitokondri sayısı ve mitokondri kopyaları değişkendir. Enerji gereksinimine göre hücrenin ve dokunun mitokondri içeriği belli bir oranda mutant ise, mitokondriyal hastalık ortaya çıkar.

Oositler içindeki metabolik süreçlerin devamı ve zigot oluşumundan sonraki enerji gereksinimi nedeniyle, oositlerde çok sayıda mitokondri bulunur. Dolayısıyla her embriyoya önemli bir maternal mitokondri katkısı vardır. Buna karşın sperm hareketini sağlamak üzere spermelerde bulunan mitokondriler, fertilizasyon sırasında zigota aktarılmazlar. Bu özellikten dolayı mitokondriyal genom anneler aracılığıyla tüm embriyolara değişken bir içerik halinde

aktarılrken, paternal mitokondriyal genom aktarımı olmaz. Mitokondriyal kalıtım bu nedenle **maternal (matrilineal) kalıtım** kalıbı olarak da anılır. Heteroplazmi gösteren oositler, embriyoda hangi dokuya hangi oranda mutant mitokondrilerin dağıldığına göre, değışken şiddette ve değışken örüntüde mitokondriyal hastalıklara yol açarlar. Bunlar arasında klinikte tanınabilen mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, *stroke* (inme) benzeri ataklar (ME-LAS), miyoklonik epilepsi ve düzensiz kırmızı lifler sendromu [*myoclonus epilepsy with ragged-red fibers* (MERRF)], Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON) gibi mitokondriyal hastalıklar bulunduğu gibi, belli bir örüntü göstermeyen mitokondriyal hastalıklar da söz konusu olabilir.

Mitokondriyal hastalıklar mitokondriyal genomdan kodlandıkları böyle durumlarda şiddetinin ve örüntüsünün öngörölmesi mümkün olmayan, ancak oositlerinde mutant mitokondri bulunduran bir annenin tüm çocuklarına aktaracağı bir kalıtım şekli izler. Mutant mitokondri bulunduran kadınlar hastalığı tüm çocuklarına aktarırlarken, erkekler hiçbir çocuklarına hastalık aktarmazlar (**Şekil 5**). Bunun dışında otozomal resesif kalıtım kalıbına uygun olarak kuşaklar arası aktarılan çok sayıda mitokondriyal hastalık da vardır. Bunun nedeni mitokondri genomunda sadece 37 gen kodlanması ve mitokondri gibi çok karmaşık bir yapıya ve işlevlere sahip bir organelde görev yapan çok sayıda proteinin nükleer genomdan kodlanmasıdır. Bu genlerle ilgili hastalıklarda otozomal resesif kalıtım özellikleri izlenir.



Şekil 5. Maternal (matrilineal) kalıtım kalıbı. Mutant mitokondri bulunduran kadınlar (I.2, II.2, II.3, III.3) hastalığı tüm çocuklarına aktarırlar, ancak erkekler (III.1, III.5, II.4) hiçbir çocuklarına hastalık aktarmazlar. Şekilde gösterilen bu ailede mitokondriyal hastalığın üremeye engel bir hastalık olmadığı varsayılmıştır.

Üçlü tekrar artışları

Genomda bazı bölgeler dinükleotid, trinükleotid veya tetranükleotid tekrarları içerir. Bu tekrar dizileri içerdikleri kopya sayısına göre replikasyon, transkripsiyon veya translasyon süreçlerinde oluşan hatalarla gen ifadesinde sorunlara yol açabilir. Tekrar artışı nedeniyle ortaya çıkan ve sayıları zamanla artan onlarca hastalık tanınmaktadır.

Tekrar artışı hastalıklarının mendelyen kalıtım kalıbından ayrı özellikler göstermeleri herşeyden önce dinamik mutasyonlarla oluşmalarına bağlıdır. Tekrar artışı gösteren dizilerin tümünde kuşaktan kuşağa aktarımda tekrar sayısı artışına (**ekspansiyon**) yatkınlık getiren bir premutasyon aralığı ve gen işlevini bozarak hastalığa yol açan *full* mutasyon vardır, bu aralık her hastalıkta diğerinden farklıdır. Kuşaklar ilerledikçe hastalık ailelerde daha erken ve daha ağır gözlenir (**antisipasyon**). Bu aile ağacı özellikleri aslında tek gen hastalığı olan bu hastalıklarda mendelyen kalıtım kalıbının izlenmesine engel olabilir.

Bu hastalıklarda farklı genlerin farklı bölgelerinde yerleşmiş diziler farklı moleküler sonuçlar doğurur. Ekzonlarda yer alan tekrar dizileri proteinde aminoasit dizisini değiştirerek toksik işlev kazanımına (örneğin, Huntington hastalığında uzun poliglutamin dizileri nedeniyle nöronal agregatlar oluşumu yoluyla nörodejenerasyon gözlenir), kodlamayan bölgelerde yer alan tekrar artışları ise mRNA işlev kaybına veya işlev kazanımına neden (örneğin, fragil X sendromunda *FMRI* geninin 5' ucunda bulunan CGG tekrarı artışı transkripsiyonu durdurarak genin sessizleştirilmesine yol açarken, myotonik distrofide 19q13.3 bölgesindeki *DMPK* geninde 3'UTR CTG tekrarı toksik RNA işlevine yol açar).

Mozaisizm

Bir organizmada farklı genetik yapılar taşıyan hücre dizileri bulunmasına mozaizizm adı verilir. Mozaizizm kromozom yapısıyla ilgili olabileceği gibi, tek gen düzeyinde de olabilir. Somatik veya germ hücre düzeyinde oluşuna göre mozaizizm hem fenotipik bulgularda veya klinik özelliklerde hem de aile ağacında birtakım sonuçlara yol açabilir.

Somatik hücreleri ilgilendiren mozaizizm segmental hastalıklara yol açar. Bu yönüyle hastalık bazen pleiotropik veya değişken ifadeli bir otozomal dominant hastalık gibi de düşünülebilir. Böyle hastalıkların kliniğinin, mozaik ol-

mayan duruma göre daha hafif olması beklenebilirse de Proteus sendromu, Pallister Killian sendromu, Goltz sendromu, inkontinentia pigmenti veya Rett sendromu gibi birçok hastalık, etkilenmiş bireyde somatik mozaizizm bulunmadığında yaşamla bağdaşmaz. Mozaizizm germ hücrelerini ilgilendirmedeği sürece aile ağacında sporadik hastalık izlenir.

Germ hücrelerini ilgilendiren mozaizizm ise aile ağacında mendel dışı bir kalıtım kalıbı oluşumuna yol açar. İlgili hastalığın kromozom veya tek gen hastalığı olmasından, ayrıca resesif veya dominant özelliğinden bağımsız olarak, bilinen kalıtım kalıbına ve beklenen risk hesabına uymayan bir tekrarlamaya şekli gözlenir. Germ hücre mozaizizmi bulunduğu dominant hastalıklar için ampirik %2-5 tekrarlamaya riski verilir.

Multifaktöriyel Kalıtım

Multifaktöriyel hastalıklar da mendelyen kalıplara uymayan kalıtım özellikleri gösterir. Bu hastalıklar birden fazla genetik ve birden fazla çevresel etkenin ortak etkileriyle oluşur. Bu etkenlerin her biri tek başına mendelyen veya mendel dışı kalıtım kalıbı özellikleri gösterebilirler ve özelliğin ortaya çıkması için yeterli olabilirler, ancak multifaktöriyel hastalıkların ortaya çıkmasında diğer etkenlerin etkileri de fenotipe katkıda bulunur.

Multifaktöriyel hastalıklar niceliksel (kantitatif) veya niteliksel (kalitatif) olabilirler. Niceliksel özellikler boy, vücut ağırlığı, kan basıncı gibi ölçülebilen ve ölçüm değeri, düzey, konsantrasyon cinsinden ifade edilebilen, bu değerler yönünden bir süreklilik ve toplumda da normal dağılım gösteren özellikleri kapsar. Bu dağılıma, ortalama değerine ve standart sapmasına birden fazla genetik ve birden fazla çevresel etken etki eder. Niteliksel özellikler ise yarı damak, obezite, kanser gibi belirli bir niteliğin bireydeki varlığına veya yokluğuna göre tanımlanan, bir veya birkaç grupta toplanabilen özellikleri kapsar. Bu özellikler süreklilik veya normal dağılım göstermiyor gibi görünebilirler, ancak aslında çoklu genetik ve çevresel etkenlerin ortak etkisinin belli bir eşik değeri aşmasıyla ortaya çıktığı düşünüldüğünde, süreklilik gösteren bir spektrumun belli bir ucunu, bir eşik değer üzerinde kalan kısmını temsil ederler.

Multifaktöriyel hastalıklara katkıda bulunan etkenlerin bazıları diğerlerinden daha önemli, daha baskın, daha belirleyici olabilir. Bazıları için etkilerin toplamı söz konusuysa, diğerleri birbirlerinin etkilerini katlayabilir. Bu

özelliklerde aile içinde kuşaktan kuşağa aktarılan, hastalığın ya da özelliğin kendisi değil, değişik etki derecelerine sahip birtakım yatkınlık faktörleridir. Bu genetik yatkınlık faktörlerinin yanı sıra aileler ortak çevresel faktörleri de paylaşırlar. Ancak etki gösteren faktörler ailenin tüm bireylerinde tamamen aynı olamayacağı için, aile ağacında mendelyen kalıplardan birine uyan bir kalıtım yerine, **ailesel yığılım** adı verilen bir özellik görülür. Akrabalık derecesi arttıkça genetik yapı farklılaşır, paylaşılan genetik özellikler ve ortak çevresel temaslar azalır. Buna göre hastalık aile bireylerini, genetik ve çevresel etkenleri daha yüksek oranda paylaşan aile bireylerinde (örn., monozigotik veya dizigotik ikizler, birinci derece akrabalar) daha sık ve benzer şiddette, daha az oranda paylaşanlarda biraz daha nadir ve farklı şiddette olmak üzere etkiler. Bir bireyin ailesinde etkilenmiş kişilerin sayısı ve şiddeti arttıkça o kişinin yatkınlığı o kadar artar. Bunun dışında bazı özellikler belli bir cinsiyetten bireyleri daha sık ya da belli bir diğer özelliği barındıranları daha şiddetli etkileyebilir. Bazı özellikler yatkınlık faktörlerinin anneden veya babadan aktarılmasına göre de değişkenlik gösterebilir.

Günümüzde birçok multifaktöriyel özellik için çok sayıda genetik ve çevresel etken saptanmış olmakla birlikte, aralarında obesite, kanser, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı da bulunan birçok yaygın hastalıkta yeni çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır. Multifaktöriyel özelliklerde belli bir çevresel veya genetik faktör fenotipten büyük ölçüde sorumlu tutulabilirse buna göre bir tekrarlama riski verilir ve tekrarlama önlemenin yolları incelenir. Ancak gerçekten multifaktöriyel ortaya çıkan durumlarda gerçek ve kesin bir tekrarlama riski günümüzde hesaplanamaz. Böyle hastalıklar için genel geçerli tekrarlama riski ampirik %2-5 olarak söylenir.

Epidemiyolojik veriler yaygın hastalıkların bazılarında etkilenmiş diğer aile bireylerinin varlığında ampirik riskin nasıl değiştiğini gösteren, risk hesabında kullanışlı bilgiler sunmaktadır. Örneğin yarı damak dudak izlenen bir probandin ailesinde tekrarlama riskinin ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça şu şekilde yükselmektedir: Eğer indeks vaka ailede etkilenmiş tek birey ise kardeşinde tekrarlama riski %3-5 arasındadır, ancak etkilenmiş diğer bir birinci derece akraba varlığında risk %10-20'ye, anne ve babanın birlikte etkilenmiş olduğu durumda %20-50'ye yükselir. Sadece anne veya sadece baba etkilendiyse risk %2,5 kadardır, beraberinde etkilenmiş bir kardeş daha varsa

risk yaklaşık %10'a, iki kardeş daha varsa risk yaklaşık %18'e çıkar. Annenin ve babanın birlikte etkilendiği durumda risk %24, ayrıca bir kardeş de etkilendiyse risk %32, anne, baba ve iki kardeş etkilendiyse risk %38'e yükselir. İndeks vakanın kız olması, erkek olmasına göre, kardeşte tekrarlama riskini daha fazla artırır.

KAYNAKLAR

1. Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics. New York: Oxford University Press, 2017: 1-52.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). Thompson and Thompson Genetics in Medicine (8th ed). Canada: Elsevier, 2016: 107-132.
3. Tolarova M, Ph.D. Thesis, Charles University, Prague, Czechoslovakia, 1984.
4. Tolarova M. Empirical recurrence risk figures for genetic counselling of clefts. *Acta Chir Plast (Praha)* 1972; 14: 234-235.
5. Tolarova M. A study of incidence, sex ratio, laterality and clinical severity in 3,660 probands with facial clefts in Czechoslovakia. *Acta Chir Plast (Praha)* 1987; 29: 77-87.
6. Turnpenny P, Ellard S. Patterns of inheritance. Emery's Elements of Medical Genetics (15th ed). China: Elsevier, 2017: 66-82.

KONJENİTAL ANOMALİLER

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Doğumdan itibaren bireyde bulunan yapısal bozukluklara konjenital anomali adı verilir. Gelişmiş ülkelerde, gebeliğin 28. haftası ve postnatal yaşamın ilk haftası arasındaki bebek ölümlerini kapsayan perinatal mortalite rakamlarının %25-30 kadarı konjenital anomalilerle ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılındaki son istatistiklerde bebek mortalite hızı 1000 canlı doğumda 5,96 olarak hesaplanmış ve bunun %21'inin konjenital anomalilere bağlı olduğu görülmüştür. Konjenital anomalilerin yaklaşık %80'inde genetik etkenlerin rol oynadığı tahmin edilir.

Konjenital anomalili bir yenidoğana anomalinin gerektirdiği tıbbi yaklaşım yapılırken, bir yandan da dismorfolojik yönden yaklaşılmalıdır. Dismorfoloji hastanın bedeninin bir ya da daha fazla parçasının biçimini normal anatomik yapıya göre değiştiren konjenital defektlerin çalışıldığı alandır. Dismorfoloji hekiminin amaçları hastaya kapsayıcı ve açıklayıcı bir tanı konması, tanıya göre eşlik etmesi beklenebilecek tüm sorunların araştırılması, manifestasyonların veya komplikasyonların ele alınması için plan yapılması, anomali nedeninin, tedavi seçeneklerinin, prognozunun ve tekrarlama risklerinin aile tarafından anlaşılmasının sağlanması ve ailenin gereksinim duyulacak tıbbi bakım ve sosyal destek gruplarına yönlendirilmesidir.

Majör ve Minör Anomaliler

İşlevsel bozukluğa yol açan veya sosyal yönden kabul edilmesi güç anomaliler majör, önemli işlevsel bozukluğa yol açmayan ve sosyal yönden kabul edilebilir anomaliler minör olarak sınıflanır.

Majör yapısal anomaliler canlı doğan bebeklerin %2-3'ünde bulunur ve bunların binde 7'sinde birden fazla majör konjenital anomali bir aradadır. İlk beş

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

yaşta çocukların %2-3 kadarında doğumda saptanmamış anomaliler tespit edilebilir ve böylece konjenital anomaliler tüm çocukların %4-6'sını etkiler. Majör anomaliler erken gebelik haftasındaki embriyolarda ise %15 kadar yüksek sıklıkta bulunabilir ve ağır etkilenmiş embriyoların önemli bir kısmı gebeliğin ilk 6-8 haftası içinde düşükle kaybedilir. Majör yapısal anomaliler perinatal mortalitenin yanı sıra, çocukluk çağındaki tüm ölümler arasında da önemli yer tutar; yine gelişmiş ülkelerde bebek ölümlerinin yaklaşık %20-25'i, 1-10 yaş arasındaki ölümlerin %20 kadarı ve 10-15 yaş arası ölümlerin yaklaşık %7,5'i bunlara bağlıdır.

Minör konjenital anomaliler yenidoğanların yaklaşık %10-15'inde görülür. Bu anomaliler işlev bozukluğu veya estetik sorunlara yol açmadıkları halde klinik olarak önemlidirler; çünkü tanınal ipuçları verebilirler veya majör anomalilerin varlığına işaret edebilirler. Tek minör anomalisi olan hastaların %3'ünde, iki minör anomalisi olan hastaların %10'unda, üç veya daha fazla minör anomalisi olan hastaların %20'sinden fazlasında majör anomaliler bulunabilir. Tanınal ipucu olarak ise minör anomalilerin tümü aynı derecede önemli değildir; toplumda %4'ten daha yüksek bir sıklıkta görülen minör anomaliler yaygın varyantlar olarak adlandırılır. Bazı dismorfik bulgular her koşulda anormaldir ve daha önemli tanınal ipuçlarıdır (örn., pigmenter mozaizm, kraniyal sütür sinostozu), ancak bazıları ailesel veya etnik bir özellik ya da yaygın varyant (örn., yukarı eğimli palpebral aralıklar, kemerli burun) olabilir.

En sık görülen konjenital anomaliler, kardiyak malformasyonlar (özellikle septal defektler), santral sinir sistemi malformasyonları (özellikle nöral tüp defektleri ve hidrosefali), yarı damak dudak, üriner sistem anomalileri (özellikle konjenital hidronefrozis ve multikistik renal displazi), iskelet anomalileri (özellikle pes ekinovarus, gelişimsel kalça displazisi ve polidaktili) ve hipospadiastır.

Konjenital Anomalilerin Sınıflandırılması

Konjenital anomalili bir bebeğin klinik değerlendirmesinin doğru ve eksiksiz yapılabilmesi ve uygun genetik danışma verilebilmesi için, üç önemli sorunun doğru yanıtlanması gerekir. Bunlar etiyolojik nedenin saptanması, kalıtım şeklinin belirlenmesi ve tekrarlama riskinin hesaplanmasıdır.

Etiyolojik nedenin saptanması prognozun öngörülebilmesi için olduğu kadar, kalıtım şeklinin belirlenmesi ve tekrarlama riskinin hesaplanması için de temel bir öneme sahiptir. Gelişmiş ülkelerde başta trizomi 21, 18 ve 13 olmak üzere kromozom anomalileri konjenital anomalilerin yaklaşık %25'inden sorumludur. Mikrodizin analizinin yaygınlaşmasıyla submikroskopik kopya sayısı değişikliklerinin konjenital anomalilerde %10 oranında saptanabildiği görülmüştür. Anomalilerin yaklaşık %20 kadarı tek gen hastalıklarına bağlı ortaya çıkmaktadır ve %5 kadarı da ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasallar, alkol ve radyasyon gibi çevresel etkilere ve diabetes mellitus ya da fenilketonüri gibi maternal hastalıklara bağlanır. Yine konjenital anomalilerin %40'ının nedeni multifaktöriyel özelliklerdir; etiyolojik neden(ler) günümüzde tam olarak açıklanamaz.

Etiyolojik nedenin belirlenebilmesi için öncelikle anomalinin doğru tanımlanmasına ve diğer bulguların eşlik edip etmediğine dikkat edilir. Bu kısımdaki değerlendirme “Konjenital Anomalilere Klinik Genetik Yaklaşım” bölümünde anlatılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda bazı anomalilerin veya anomali gruplarının etiyolojik tanısına kolaylıkla ulaşılabilir. Ulaşılamadığı durumlarda bir sonraki basamak anomalilerin oluşma zamanının tahmin edilmesine yöneliktir. Konjenital anomalilerin oluşumu ve örüntüsü, genetik veya çevresel etkenlerin, morfogenezin veya matürasyonun hangi aşamasında etki ettiklerine bağlıdır. Embriyogenezin erken evreleri organ sistemlerinin teratojenlere daha duyarlı olduğu kritik dönemlerdir. Embriyonik dönemde oluşan majör malformasyonlar hem daha ciddi sonuçlara hem de sekonder ve tersiyer anomalilere neden olarak malformasyon sekanslarına yol açabilir. Fetal dönemde ortamda bulunan teratojenler ise malformasyonlardan daha çok, somatik büyüme ve doku matürasyonu üzerine etki gösterebilirler. Bir grup anomalinin intrauterin gelişimin hangi döneminde oluştuğunun tahmin edilebilmesi, olası etiyolojik neden konusunda ipucu sağlayabilir.

Toplumda en yaygın görülen konjenital anomaliler karmaşık multifaktöriyel hastalıklar olup, çok sayıda genetik ve çevresel etkenin ortak etkileriyle ortaya çıkarlar. Bu etkenlerden bazıları anomalinin oluşmasına tek başına neden olacak kadar güçlü etkiler de gösterebilir. Bunlar arasında kromozom anomalileri ve tek gen defektleri gibi genetik etkenlerle, ilaçlar, enfeksiyon ajanları, kimyasallar, mekanik etkenler gibi çevresel etkenler bulunabilir.

Kromozom Hastalıkları

Canlı doğanlarda konjenital anomalilerin kromozomal nedenleri arasında en başta Down sendromu, daha sonra da Turner sendromu, trizomi 18 ve trizomi 13 gelir. Gebeliğin 10-14. haftalarından itibaren fetal ultrasonografi ile bu sendromlardaki birçok anomali görüntülenebilir. Bunların başında Down sendromunun en güçlü fetal ultrasonografik bulgusu kabul edilen ense kalınlığı artışı vardır. Ense kalınlığı artışı izlenen fetüslerde, artışın derecesine bağlı olarak, kromozom anomalileri %60'ın üzerinde bulunabilir. Bu ölçümdeki artış yalnızca fetal kromozom anomalisi saptanması olasılığını arttırmaz; aynı zamanda normal karyotipe sahip fetüslerde çeşitli anomaliler, genetik sendromlar, metabolik hastalıklar, gebelik kayıpları ve postnatal gelişme gerilikleri bulunabilir. Nukal kalınlık artışı en sık olarak fetal kardiyak defektlerle birlikte görüldüğünden, geçici bir kalp yetmezliğinin nukal bölgede fazla sıvı birikimine neden olduğu tahmin edilmektedir. Down sendromlu fetüslerde ilk trimesterde nazal kemik hipoplazisi ve ayrıca sonraki trimesterlerde “*soft*” belirleyiciler olarak bilinen bazı anomaliler (bağırsak ekojenitesinde artış, kısa humerus ve kısa femur, intrakardiyak ekojenik odakların varlığı ve renal pelviste genişleme) daha sık görülür.

İlk trimester ultrasonografisiyle ensefalosel, hidrosefali, hidranensefali, holoprosensefali, Dandy-Walker malformasyonu gibi majör santral sinir sistemi malformasyonları, çeşitli kardiyak anomaliler, diyafram hernileri, omfalosel ve gastroşizis gibi abdominal defektler ve renal agenezis, kistik böbrek hastalıkları ve megasistis gibi üriner sistem anomalileri de görüntülenebilir. Trizomi 13 santral sinir sisteminin, kalbin, böbreklerin, gözlerin, damağın ve ekstremitelerin ağır malformasyonlarıyla giden bir kromozom hastalığı olduğu için fetal ultrasonografide çok bulgu verebilir. Trizomi 18'de ise başlıca fetal büyüme geriliği, mikrosefali ve kardiyak anomaliler izlenebilir. Turner sendromunda nukal kalınlık artışı, kistik higroma, kardiyak ve renal anomaliler fetal ultrasonografide görüntülenebilir. Genel olarak, fetal ultrasonografide saptanan farklı anomaliler kromozom hastalığı riskini farklı oranlarda artırır, ancak ultrasonografide saptanan her tür anomali fetal kromozom hastalığını işaret edebilir.

Tek Gen Hastalıkları

Tek gen hastalıkları tek bir genin işlevini bozan mutasyonlara bağlı olarak or-

taya çıkar. Bunların bir kısmı kalıtım yoluyla aileden aktarılan mutasyonlara bağlı görülürken, bir kısmı da radyasyon, kimyasal maddeler ve bilinmeyen mutajenik ajanlar nedeniyle *de novo* oluşur. Tek gen hastalıkları, ilgili genin işlevinin sürmesinde diğer allelin oynadığı rol de göz önüne alınarak fenotipik ekspresyon ve kalıtım özelliklerine göre sınıflanır. Bugünkü bilgileri-mize göre 16.000’den fazla tek gen hastalığı vardır. Tek tek seyrek görülen bu hastalıklar bir hastalık grubu olarak toplumda sık görülürler. Konjenital anomalilerin %20’si tek gen hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkar. Tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde ise toplumun %2’sinin tek gen hastalıklarından etkilendiği hesaplanır. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık yapılması nedeniyle otozomal resesif hastalıkların insidansının batı ülkelerinden biraz daha yüksek olduğu söylenebilir, akraba evlilikleri özellikle toplumda taşıyıcılığı düşük olan nadir otozomal resesif hastalıkların riskini artırır. Günümüzde bu gruptaki hastalıkların ancak bir kısmı için biyokimyasal incelemeyle veya DNA analiziyle prenatal tanı yapılabilir.

Multifaktöriyel Hastalıklar

Tüm konjenital anomalilerin %80-85’inin genetik faktörlerin etkisiyle oluştuğu kabul edilir ve en sık görülen anomaliler genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanırlar (multifaktöriyel kalıtım). Anomalinin oluşmasına doğrudan yol açmayan ancak belli bir yatkınlık oluşturan çeşitli genetik ve çevresel etkenler, bir arada etki gösterdiklerinde bu anomalilerin oluşumu için gerekli bir eşik değerin aşılmasına neden olabilir ve anomaliyi ortaya çıkarabilirler. Multifaktöriyel hastalıkların tüm toplumu %60 oranında, çocukluk yaş grubunu ise %5 oranında etkilediği tahmin edilmektedir. Bu hastalık grubunda çevresel, kültürel, coğrafi, sosyoekonomik etkenlerdeki farklılıkların bir sonucu olarak insidans, toplumlar arasında değişkenlik gösterebilir.

Multifaktöriyel özellikler genellikle tek majör anomali halindedirler (yarık dudak, nöral tüp defekti, konjenital kalp anomalileri, pılör stenozu veya gelişimsel kalça displazisi gibi). Klinik değerlendirme sırasında en önemli nokta, bu anomalilerin tek gen hastalığı, kromozomal anomaliler veya teratojen etkisi nedeniyle de görülebileceğini unutmamak ve bu olasılıkları iyi değerlendirmektir. Bunun bir nedeni indeks vakanın klinik izlemi sırasında izlenecek

yolun belirlenmesi, diğeri de söz konusu anomalinin multifaktöriyel kalıtıma bağlı olarak ortaya çıktığı düşünüldüğünde hesaplanacak tekrarlama riskinin diğer durumlardan farklılık göstermesidir.

Teratojenler

Gelişmekte olan embriyo veya fetüste konjenital anomalilere yol açan her türlü çevresel ajan teratojen olarak adlandırılır. Anomali kalıplarını, oluşma nedenlerini ve mekanizmalarını inceleyen bilim dalına da **teratoloji** adı verilir. Teratolojideki temel kuramlardan biri, embriyolojik gelişimin belirli dönemlerinin anomalilerin oluşumuna daha elverişli olmasıdır. Embriyolojik gelişim sırasında vücut kısımları belli bir sırayı ve zamanlamayı izleyerek oluşurlar. Gelişmekte olan organlar ve dokular, teratojenlere özellikle büyümenin ve farklılaşmanın hızlı olduğu dönemlerde duyarlıdır. Organogenezisin büyük bir hızla devam ettiği ilk sekiz haftalık gebelik dönemi en duyarlı dönemdir. Erken gebelik dönemlerinde karşılaşılan teratojenler gebeliğin sonlanmasına da neden olabilir. Bununla beraber belirli bir gelişim evresinde embriyogenezise zarar veren bir etken, başka bir evrede zararsız olabilir. Her bir etken etki ettiği özgün biyokimyasal, metabolik, gelişimsel, işlevsel basamağa göre değişik sonuçlara yol açar. Bazı vücut kısımları birbiriyle direk bağlantı göstermeden eşzamanlı bir gelişim gösterdiklerinden etkenin özellikleri ve zamanlaması değişik anomali örüntülerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Teratojenlerin embriyo üzerindeki etkileri teratojenle temas sırasındaki gelişim dönemi dışında teratojen etkisinden kuşkulanan maddenin dozuna, ayrıca fetal ve maternal genetik yapıya da bağlıdır. Aynı dozda ilaç kullanan annelerin bebeklerinde yapısal anomalilerin ancak belli oranlarda görülmesi ve şiddetin değişken olması buna örnektir. Özellikle ilaç metabolizması, enfeksiyonlar ve diğer maternal hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda, konjenital anomalilerin ortaya çıkmasında fetal genetik yapı kadar maternal genetik yapı da önemlidir.

İntrauterin hayatta fetüsün dış etkenlerden etkilenebileceği, 1940'lı yıllarda konjenital rubella sendromunun, 1960'lı yıllarda da fetal talidomid sendromunun tanımlanmasıyla anlaşılmıştır. Sık karşılaşılan teratojenik ajanlar ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar, radyasyon, maternal hastalıklar, çevresel kimyasallar ve mekanik faktörlerdir.

İlaçlar en sık rastlanan teratojenik ajanlardandır. Gebelikte en az bir ilaç kullanan kadınların %40-90 kadar sık olduğu, bunların yarısının ilk trimesterde ilaç kullandığı ve bir kısmının da çoklu ilaç kullandığı bildirilmiştir. Buna karşılık ilaçların teratojenik etkilerinin çok değişken olması nedeniyle tüm konjenital anomalilerin %2'den daha azının ilaçlar ve kimyasallara bağlı olduğu kabul edilir. Teratojenik etkisi en iyi bilinenler arasında antibiyotikler, antikoagülanlar, antikonvülsanlar, antineoplastik ajanlar, retinoik asit türevleri, hormonlar, psikoaktif ilaçlar, alkol ve sigara bulunur.

Teratojenik etkiye sahip oldukları bilinen enfeksiyöz ajanlar rubella, sitomegalovirus, varisella, toksoplazma, sifiliz ve diğerleridir. Maternal diabetes mellitus, maternal fenilketonüri gibi enfeksiyöz olmayan diğer hastalıklar da fetus üzerinde teratojenik etkiye sahiptir. Uterin malformasyonlar, amniyon sıvısının az olması, amniyotik bantların varlığı ve benzeri mekanik kuvvetler de fetal konjenital anomalilere neden olabilir. Endüstriyel ve tarımsal kimyasal ajanların bazılarının da iyi bilinen teratojenik etkileri vardır. Bunlar arasında cıva, kurşun, endüstriyel çözücüler gibi bazı maddeler sayılabilir. Radyasyon ve hipertermi teratojenik etki gösteren diğer fiziksel ajanlardır.

Günümüzde birçok ilaç, kimyasal vb. teratojenler için embriyo gelişimini engelleyici etki mekanizmaları iyi bilinmemektedir. Bu mekanizmalar hücre içindeki, hücre yüzeyindeki, ekstraselüler matriksteki veya fetusun içinde bulunduğu ortamdaki birtakım değişiklikleri kapsayabilir. Bazı teratojenler farklı genetik, moleküler, biyokimyasal etkilere veya bunların değişik kombinasyonlarına sahip olabilir. Birtakım etkiler farklı biyokimyasal yolların, metabolik süreçlerin veya morfogenezin farklı basamaklarına yönelik de olabilir. Bazen de farklı teratojenik etkiler aynı biyokimyasal, metabolik, morfolojik veya gelişimsel sonuca yol açabilir.

Teratojenik ajanların öneminin anlaşılmasıyla, bunların belirlenmesi, özelliklerinin bildirilmesi, etkilerinin ölçülmesi ve önleyici ölçütler geliştirilmesi için büyük çaba gösterilmiştir. TERIS (*Teratogen Information System*) ve Reprotox (*Reproductive Toxicology Center*) gibi geniş veritabanları klinisyenler ve araştırmacılar için kurulmuştur ve düzenli olarak güncellenmektedir. OTIS (*Organization of Teratogen Information Specialists*), CDC (*Centers for Disease Control*), NIH (*National Institutes for Health*) ve MOD (*March of Dimes*) gibi gruplar teratojenik anomalilerin anlaşılmasında ve önlenmesinde önemli çalışmalar yapmaktadır.

Kayıt Sistemlerinin Önemi

1979'da Avrupa'da kurulan *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) ve ABD'de 1997'den beri veri toplayan *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS) çeşitli doğum defektleri konusunda epidemiyolojik veri toplayarak prevalans çalışmaları yürüten, birincil korunma ve prenatal tanı olanaklarını izleyen, kapsamlı veri tabanları oluşturan ve anomalilere sebep olan çevresel ajanların erken tespit edilmesi için çalışmalar yapan büyük programlardır. Başlıca amaçlardan ikisi yeni teratojenik temaslarda ilk uyarının kolaylaştırılması ve hızlandırılması ile birincil korunma ve prenatal tarama politikalarının ve uygulamalarının toplum düzeyindeki etkinliğinin değerlendirilmesidir. Toplum, sağlık çalışanları ve yöneticileri için bilgi ve diğer kaynakların merkezi olarak, temaslara, risk faktörleri ve benzeri etiyolojik nedenlerin belirlenmesinde, önleme ve tedavi için yapılacak araştırmalarda kolay ve hazır işbirliği ağı ve altyapısı oluşturur. Ülkemizde konjenital anomalilerin sıklığını araştıran birkaç büyük çalışma yapılmış olmakla birlikte, konjenital anomalilerin izlemi için oluşturulmuş böyle düzenli ve dinamik bir kayıt sistemi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* (4th ed). China: Churchill Livingstone, 2002: 763-826.
2. Developmental genetics and birth defects. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). *Thompson and Thompson Genetics in Medicine* (8th ed). Canada: Elsevier, 2016: 283-308.
3. EUROCAT Website Database: <http://www.eurocatnetwork.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
4. Firth HV, Hurst JA. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 2017.
5. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densum J, and a EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT Statistical Monitoring: Identification and Investigation of Ten Year Trends of Congenital Anomalies in Europe. *Birth Defects Research (Part A)* 2011; 91: S31-S43.
6. Maizels M, Cuneo B, Sabbagha RE. *Fetal Anomalies: Ultrasound Diagnosis and Postnatal Management*. New York: Wiley-Liss, 2002: 21-29.

7. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004; 66: 426–436.
8. Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 211-230.
9. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
10. National Center for Health Statistics: Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. Hyattsville MD, 2014.
11. Öztarhan K, Gedikbaşı A, Yıldırım D, Arslan O, Adal E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Ceylan Y. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in Turkey: Differences between the prenatal and postnatal periods. *Congenital Anomalies* 2010; 50: 221-225.
12. Persaud TVN. *Environmental Causes of Human Birth Defects*. Springfield, Charles C Thomas, 1990.
13. Schaefer GB, Thompson Jr, JN. The Organization of Development (Ch 3). In: *Medical Genetics: An Integrated Approach*. China: McGraw-Hill 2014; 49-75.
14. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005–1021.
15. Tunçbilek E, Alikasıfoğlu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye’de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Ankara: Tübitak Matbaası, 1996: 56.
16. Turnpenny P, Ellard S. Congenital abnormalities, dysmorphic syndromes, and learning disability. *Emery’s Elements of Medical Genetics* (15th ed). China: Elsevier, 2017: 215-235.
17. Twining P. First-trimester detection of fetal anomalies. In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW (eds). *Textbook of Fetal Abnormalities* (2nd ed). China: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 41-74.

KONJENİTAL ANOMALİLERE KLİNİK GENETİK YAKLAŞIM

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Doğumdan itibaren bireyde bulunan yapısal bozukluklara **konjenital anomali** adı verilir. İşlevsel bozukluğa yol açan veya sosyal yönden kabul edilmesi güç anomaliler **majör**, önemli işlevsel bozukluğa yol açmayan ve sosyal yönden kabul edilebilir anomaliler **minör** olarak sınıflanır. Morfogenezdeki anormallikler anlamında genel bir tanımlama olan dismorfizm terimi hem majör hem minör anomalileri anlatabilirse de günlük kullanımda yaygın olarak majör anomalilere malformasyon, minör anomalilere dismorfik bulgu denmektedir.

Konjenital anomalileri olan hastalarda pediatri hekimlerinin ve çocuk genetik hastalıkları uzmanlarının görevi, hastaları cerrahi düzeltme ve tıbbi tedavi seçenekleri konusunda uygun disiplinlere yönlendirmenin yanı sıra, etiyolojik nedenin saptanmasını, kalıtım şeklinin belirlenmesini ve tekrarlama riskinin hesaplanmasını da kapsar. Bunlardan etiyolojik nedenin saptanması basamağı, diğer iki nokta için de zorunlu öneme sahip olması nedeniyle önceliklidir.

Bir hastada yapısal anomaliler saptandığında çocuk genetik hastalıkları uzmanını anomalinin anlamını açıklayabilmek için birçok ek bilgiye gereksinim duyar. Hasta yaklaşımı bir pediatri hekiminin kapsamlı ve ayrıntılı değerlendirmesinin tamamını içermelidir. Özgeçmiş sorgulaması gebeliğin seyrini ve süresini, annenin yaşını ve hastalıklarını (diyabet, fenilketonüri gibi), gebelikte geçirdiği hastalıkları ve uygulanan tedavileri, gebelikte karşılaşılan kimyasal, toksik veya enfeksiyöz ajanları ve ilaçları, prenatal tarama için yapılan tetkiklerin değerlendirilmesini, uterus malformasyonlarının varlığını, fetüsün pozisyonunu, fetal hareketlerin başlangıcını, sıklığını ve gücünü, amniyon sıvısının miktarını, plasentanın ve göbek kordonunun yapısını kapsamalıdır. Natal öykü doğum biçimini, bebeğin doğum ölçülerini, doğum odasında, yenidoğan

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

servisinde veya yoğun bakımda yapılan girişimleri içermelidir. Postnatal dönemin rutin öyküsüne; gelişimsel basamakların, davranışsal özelliklerin, geçirilen hastalıkların, tıbbi tedavilerin ve cerrahi girişimlerin ayrıntılı öyküsüyle birlikte görme, işitme, görüntüleme incelemeleri yapıp yapılmadığı, hastanın tarama programlarına dahil edilip edilmediği sorgulaması eklenmelidir. Soygeçmiş sorgusu için en az üç kuşaklı ayrıntılı bir soyağacı çizilmeli ve akrabalarda benzer veya önemli bütün hastalıklar soyağacı üzerinde gösterilmelidir. Anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı soyağacı çiziminde dikkatle işaretlenmelidir.

Fizik muayene hastanın antropometrik ölçümlerinin alınması ve değerlendirilmesiyle birlikte, tam bir nörolojik muayene ve dismorfolojik muayeneyi mutlaka kapsamalıdır. Dismorfolojik muayene diğer vücut kısımlarının ölçümünü ve persentil eğrilerine göre değerlendirilmesini gerektirebilir. Hastanın bir bakışta tanınabilen bir hastalığı olabilir, bu nedenle anomaliye odaklanmadan önce genel bir gözlem yapmak ve hastanın dil ve sosyal becerilerinin de gözlenebilmesi için muayeneye kooperasyon sağlamaya çalışmak yardımcı olabilir. İlk olarak anomalinin şiddeti, izole ya da diğer anomalilerle birlikte olması değerlendirilir. Bu basamak sıklıkla çeşitli görüntüleme tetkiklerini ve işlevsel değerlendirmeleri içerir. Hastanın önceki fotoğraflarının ve aile bireylerinin fotoğraflarının görülmesi gerekebilir.

Bütün bu bilgiler tamamlandıktan sonra anomaliler çeşitli özelliklerine dayanarak sınıflanır ve altta yatan anlam bulunmaya çalışılır. Anomalinin tek başına olması veya başka anomalilerle birlikte bulunması bu sınıflamaların ilkidir. Eşlik eden anomaliler yine yapısal anomaliler şeklinde bulunabileceği gibi, bebeğin büyüme parametreleriyle ilgili bulgular veya herhangi bir sistemin işlevsel anormallikleri olabilir.

Bir konjenital anomali tek başına bulunuyorsa buna **tek primer defekt** adı verilir. Tek yapısal defektlerden en sık görülenler arasında konjenital kalp defektleri, nöral tüp defektleri, yarık damak ve/veya dudak, gelişimsel kalça displazisi ve pes ekinovarus sayılabilir. Tek primer defektler daha sonra patogenetik mekanizmaya göre sınıflanmaya çalışılır. Tek primer defektler patogeneze göre **malformasyon, deformasyon, disrupsiyon** veya **displazi** olarak sınıflanır.

Malformasyonlar vücut yapılarının tamamen ya da kısmen yokluğunu veya normal anatomik yapıda oluşmamasını (yarık damak, konjenital kalp anoma-

lileri gibi) tanımlar; bir yapının yokluğu, tam oluşmaması, normalden küçük ya da normal anatomik yapıdan farklı olması, en büyük olasılıkla intrauterin yaşamın üçüncü ile sekizinci haftaları arasındaki embriyogenezis (organogenezis) sırasında, vücut yapılarının *oluşumu henüz devam etmekteyken* olabilir. Malformasyonlar morfogenezin bu erken dönemindeki sorunlara bağlı ortaya çıkarlar, bu sorunlar *genetik ve/veya çevresel etkenlere* bağlı olabilir.

Deformasyonlar normal anatomik yapıda ve büyüklükte olmuş, bu oluşumunu tamamlamış, genetik olarak normal yapıların, normal koşullar altında ortamda bulunmaması beklenen dış etkilerle distorsiyonuna bağlı olarak oluşurlar (pes ekinovarus, konjenital kalça çıkığı gibi). *Vücut yapılarının oluşumu tamamlandıktan sonra etki eden bu dış etkenler* oligohidramniyos, çoğul gebelik, uterin myomatozis gibi fetüsü sıkıştıran çeşitli mekanik nedenleri kapsayabilir.

Disrupsiyonlar genetik yönden sağlıklı olan ve potansiyel olarak normal gelişebilme özelliği taşıyan vücut yapılarının *oluşumu henüz devam etmekteyken* enfeksiyöz, vasküler, mekanik ve benzeri destrüktif *dış etkenler* nedeniyle, doku kaybına ikincil ortaya çıkan anomalilerdir (amniyotik banda bağlı bir amputasyon, rubella embriyopatisi gibi).

Displaziler ise belli bir dokunun *özel bir genetik bozukluğuna* bağlı oluşan histolojik veya işlevsel bozukluklarını ifade eder (kemik displazileri, ektodermal displaziler gibi). Özel bir genetik bozukluğa sahip bu dokularda displaziler *henüz gelişim devam etmekteyken* oluşur ve ilgili yapının gelişimi normal olarak tamamlanamaz.

Saptanan anomali tek başına değilse sıradaki basamak anomalilerin tanınabilir bir örüntü oluşturup oluşturmadığının belirlenmesidir. Bir anomali örüntüsünün klinikte tanınması, kesin tanıya giden en kestirme yoldur. Toplumdaki sıklığının yüksek olması nedeniyle, tanınabilir anomali örüntüleri sıklıkla kromozom hastalıklarına işaret eder. Kromozom hastalıkları dışında da sık görülen ve iyi bilinen tanınabilir örüntülere neden olan durumlar *sekans, sendrom, alan defekti* veya *assosiasyonlardır*. Sendromlar belirli tek bir ortak nedene bağlı olarak (örn. trizomi 21, *FGFR3* mutasyonu vb.) bir arada bulunan anomali gruplarını ifade eder. Sekans terimi bir grup anomalinin başlangıçtaki tek bir anomaliye ikincil olarak oluştuğunu belirtir (örn. mikrognatiye bağlı olarak, dilin fetal ağız içinde yüksekte kalmasıyla damak raflarının kapa-

namaması ve yarık damak oluşması; Pierre-Robin sekansı). Alan defektleri bir gelişim bölgesindeki bir bozuklukla ilgili olarak ortaya çıkan anomaliler grubunu ifade eder (örn., birinci ve ikinci brankiyal ark anomalileri). Assosiasyonlar ise, aralarında saptanabilen bir ilişki olmadığı halde, iki veya daha fazla anomalinin rastlantıyla açıklanamayacak kadar yüksek bir sıklıkla bir arada bulunduğu durumlardır (örn. VACTERL assosiasyonu). Günümüzde assosiasyon olarak adlandırılan klinik tablolarda anomalilerin oluşumundan ne sendromlardaki gibi ortak bir bozukluk, ne de sekanslardaki gibi başlangıçtaki tek bir yapısal anomali sorumlu tutulabilir. Ancak altta yatan neden aydınlatıldığında assosiasyonlar isim değiştirebilirler; örneğin yakın zamana kadar CHARGE (*C-Coloboma, H-Heart defects, A-Atresia of the choanae, R-Retarded growth and development, G-Genital hypoplasia, E-Ear anomalies*) assosiasyonu olarak tanımlanan klinik tablodan *CHD7* geninin sorumlu olduğu bulunduktan sonra, bu tablo CHARGE sendromu olarak anılmaya başlamıştır.

Tek yapısal anomalilerin izlendiği bazı durumlarda klinik örtüşmeler görülebilir veya isimlendirmede farklı görüşler bulunabilir. Ayrıca belirli bir anomalinin genetik veya çevresel fenokopileri de söz konusu olabilir. Örnek olarak sık görülen anomalilerden Pierre Robin anomalisi, kimi zaman bir malformasyon sendromunun (22q11.2 delesyonu, Stickler sendromu gibi), kimi zaman bir disrupsiyon sekansının (teratojenler, amniyotik bant vb) sonucu olabilir. Mikrosefali, konjenital kalp anomalileri ve katarakt konjenital rubella enfeksiyonuna bağlı bir disrupsiyon sendromu ya da Fanconi anemisi, Rubinstein Taybi sendromu, rizomelik kondrodisplazi punktata veya birçok farklı etiyo-lojiye bağlı bir malformasyon sendromu olabilir.

Bir sonraki basamak anomalilerin oluşma zamanının tahmin edilmesine yöneliktir. Konjenital anomalilerin oluşumu ve örüntüsü, genetik veya çevresel etkenlerin morfogenezin veya matürasyonun hangi aşamasında etki ettiklerine bağlıdır. Anomalilerin gelişimin hangi döneminde hangi genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimiyle ortaya çıktıkları bazı durumlarda klinikte tahmin edilebilir. Örneğin, embriyogenezin erken evreleri organ sistemlerinin viral veya kimyasal teratojenlere daha duyarlı olduğu kritik dönemlerdir. Bu dönemde oluşan majör malformasyonlar hem daha ciddi olabilir hem de sekonder ve tersiyer anomalilere neden olarak malformasyon sekanslarına yol açabilir. Fetal dönemde ortamda bulunan teratojenler ise malformasyonlardan çok somatik büyüme ve doku matürasyonu üzerine etki gösterebilirler.

Ailenin değerlendirilmesi sadece özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri basamaklarında sorgulanmakla bırakılmayarak, aile bireylerinin fizik muayenesini de kapsamı gerekebilir. Bu basamak hastanın genetik doktorunun karşısına aile öyküsü nedeniyle değil, anomali nedeniyle geldiği durumlarda, yani ailenin aile öyküsünden haberdar olmadığı durumlarda ayrı bir önem taşır. Aile öyküsünde anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı, gebelikte anomaliden sorumlu olabilecek çevresel faktörlerin varlığı (bu faktörler teratojenik ajanların varlığını veya folik asit gibi besin eksikliklerini kapsar), ailede benzer veya ilgili olabilecek hastalıkların varlığı, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü ve kalıtım şeklini ortaya koyacak bir örüntü gösterip göstermediği, hastalığın veya anomalinin genokopilerini ve çevresel fenokopilerini ayırt etmede çok kullanışlı olabileceği için, anomalinin değerlendirilmesi tamamlanmadan önce tekrar bütüncül şekilde gözden geçirilmelidir.

Bir genetik hastalığın kesin tanısı daima tüm bu basamaklardan elde edilen bulguların ortaya koyduğu örüntünün tanınmasına bağlıdır. Elde edilen bilgilerle belirli bir örüntü hemen tanımlanamıyorsa, çocuk genetik hastalıkları uzmanının yapılmasını isteyebileceği ek incelemeler (ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, direk radyografi, otopsi gibi) bulunabilir. Genetik hastalıkların tek tek nadir olması ve teknolojik ilerlemeler sonucunda çok hızlı şekilde sayıları giderek artması nedeniyle, genetik hastalıklar için hazırlanmış kataloglar ve klinik veri tabanları da hemen her zaman sürece alınmalıdır.

Bu değerlendirmeler sonunda bir tanıya ulaşılabiliriyorsa hastalığın tanısı gerekli laboratuvar incelemesiyle doğrulanarak kesinleştirilir, ancak tüm bu çalışmalar sonucunda örüntü yine de kesin olarak tanımlanamıyorsa, hasta gelişim ve büyüme sırasında çıkabilecek diğer tıbbi sorunlar yönünden yakın olarak izlenmelidir. Bu izlem sırasında dismorfoloji literatürü de güncel olarak izlenmeli, yeni tanımlanan genetik hastalıklar ya da yeni genetik tanı ve tarama yöntemleri yönünden hastanın değerlendirilmesine devam edilmelidir.

Kesin tanı konduğunda aileye hastalık hakkında bilgi verilmesi, kesin genetik bir tanı olmasa bile saptanan tıbbi sorunların tedavisi konusunda aileye bilgi verilerek gerekli yönlendirmelerin yapılması, anomalili bebek henüz fetal dönemdeyse tedavi imkanları ile prognoz hakkında bilgi ve gebeliğin sonlandırılması seçeneği üzerine danışmanlık verilmesi, hastalığın tekrarla-

ma riski, prenatal tanı imkanları, sağlıklı çocuk sahibi olmak yolunda ailenin başvurabileceği diğer olanaklar (preimplantasyon genetik tanı gibi) hakkında ailenin bilgilendirilmesi, ayrıca ailede risk altındaki diğer bireylerin belirlererek onlara danışmanlık verilmesi ve nihayetinde hastalığın tekrarlamasının önlenmesi genetik doktorunun görevleridir.

KAYNAKLAR

1. Developmental genetics and birth defects. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). Thompson and Thompson Genetics in Medicine (8th ed). Canada: Elsevier, 2016: 283-308.
2. Farndon PA. Fetal anomalies: the geneticist's approach. In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW (eds). Textbook of Fetal Abnormalities (2nd ed). China: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 523-543.
3. Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics. 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 2017.
4. Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 211-230.
5. Moore KL, Persaud TVN. Congenital anatomic anomalies or human birth defects. In: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (8th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 457-487.
6. Tunçbilek E, Alikasıfoğlu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Ankara: Tübitak Matbaası, 1996: 56.
7. Turnpenny P, Ellard S. Congenital abnormalities, dysmorphic syndromes, and learning disability. Emery's Elements of Medical Genetics (15th ed). China: Elsevier, 2017: 215-235.

GENETİK HASTALIKLARDA TANI TESTLERİ VE YENİ TEKNİKLER

Dr. Sümeyra OĞUZ*, Dr. Mehmet ALİKAŞİFOĞLU**

Günümüzde teknolojiadaki ilerlemeler sayesinde birçok genetik hastalık için tanı imkanları artmıştır. Kalıtım kalıplarının Mendel tarafından belirlenmesinin ardından günümüze kadar geçen süre içerisinde genetik alanındaki asıl ilerlemeler 1953'te DNA'nın çift sarmal yapısının Watson ve Crick tarafından aydınlatılmasının ardından 1970'lerin sonunda Sanger'in kendi adı ile anılan dizi analizi yöntemini bulması ve 1980'lerde polimeraz zincir reaksiyonunun (*polymerase chain reaction*, PCR) keşfiyle olmuştur. Son olarak 2000'lerden sonra İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte yeni nesil dizileme yöntemlerinin geliştirilmesiyle ilerlemeler katlanarak çok hızlı bir şekilde artmıştır. Bu sayede her geçen gün yeni bir nadir hastalık tanımlanmaktadır ve benzer fenotipik özellikleri nedeniyle karışabilen birçok hastalık moleküler testler sayesinde birbirinden ayırt edilebilmektedir. Yeni teknolojiler sayesinde nadir hastalıklar yanında toplumda sık görülen multifaktöriyel özellik gösteren birçok kompleks hastalık için de patogenezi daha anlaşılır hale gelmiştir. Bu durum günümüz tıbbı için genetik testlerin önemini ve popülaritesini artırmıştır.

Genel yaklaşım açısından genetik testleri 3 grup genetik hastalık temelinde incelemek faydalı olacaktır.

Kromozomal Hastalıklar

Kromozomal anomaliler yaklaşık olarak %1 canlı doğumda ve birinci trimester spontan düşüklerin yarısında görülmektedir. Kromozomal anomalileri

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

** Tıbbi Genetik Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

saptamada kullanılan yöntemlerin tümü sitogenetik çalışmalar olarak adlandırılmaktadır. Sitogenetik çalışmalar prenatal ve postnatal olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır. Prenatal olarak koryon villüs örnekleme (*chorion villus sampling*, CVS), amniyosentez veya kordosentez ile elde edilen fetal hücreler; postnatal olarak ise periferik kandan elde edilen lökositler veya fibroblast hücreleri kültür işlemine tabi tutulurlar ve sonrasında metafaz aşamasında bölünmeleri durdurularak kromozomlar *harvest* işlemleri adı verilen çeşitli basamaklardan sonra elde edilmiş olur. Sayısal ve yapısal kromozomal anomalileri saptamada rutin olarak 400-550 bant çözünürlükte G-bantlama ile karyotip analizi yapılmaktadır. Bu düzeydeki bir çözünürlük ile minimum 5 Mb (megabaz) büyüklüğündeki değişiklikler saptanabilmektedir. 5 Mb'den küçük olan ve rutin kromozom analizi ile saptanamayan delesyon veya duplikasyonlar (mikrodelesyon veya mikroduplikasyon sendromları) için ise FISH (floresan *in situ* hibridizasyon) tekniği kullanılmaktadır.

Klasik sitogenetik çalışmalarda kültür gerekmesi hem teknik hem zaman açısından sıkıntı oluşturmaktadır. Yeterli materyal sağlanamaması durumunda sonuç verilmesi zorlaşmaktadır. Hızlı sonuç verme amacıyla QF-PCR (*Quantitative*, kantitatif PCR) ile sık görülen anöploidiler olan trizomi 13, 18 ve 21 ve cinsiyet kromozom hastalıkları için hızlı tanı imkanı bulunmaktadır. Mikrosatellit DNA'lar olarak da bilinen kısa ardışık tekrar (*short tandem repeat*, STR) denilen kişiler arasında farklı tekrar sayısı içeren bölgelerin analizine dayanmaktadır. 13, 18, 21, X ve Y kromozomları sayısal anomalileri için 72 saatte ve yüksek doğrulukla sonuç verilebilmektedir.

Moleküler Sitogenetik Testler

Moleküler sitogenetik alanında kullanılan FISH (floresan *in situ* hibridizasyon) tekniği ile kilobaz düzeyindeki delesyon veya duplikasyonlar saptanabilmektedir. Belli bir bölgenin floresan işaretli problarla hibridize edilmesine dayanan bir yöntemdir. Hedef bölge o bölgeye spesifik problarla hibritlenir ve floresan mikroskobu altında sinyaller incelenir. Homolog kromozomların her iki kromatidinde elde edilmiş sinyaller değerlendirilerek mikrodelesyon ve mikroduplikasyonların yanında translokasyonlar ve inversiyonlar da saptanabilir. Genellikle spesifik belli bir bölgenin durumu hakkında bilgi verdiğinden ön tanı gerektirmektedir. Sık görülen ve fenotipik olarak kolay tanınabilen

DiGeorge veya Angelman sendromu gibi mikrodelesyon sendromlarını saptamada kullanışlı ve maliyet etkindir.

Prob spesifik FISH dışında *multicolor* FISH (M-FISH), *multicolor spectral karyotyping* (SKY), multipleks FISH gibi farklı teknikler de bulunmaktadır. Bu yöntemler daha çok tümör sitolojisinde kullanılmaktadır.

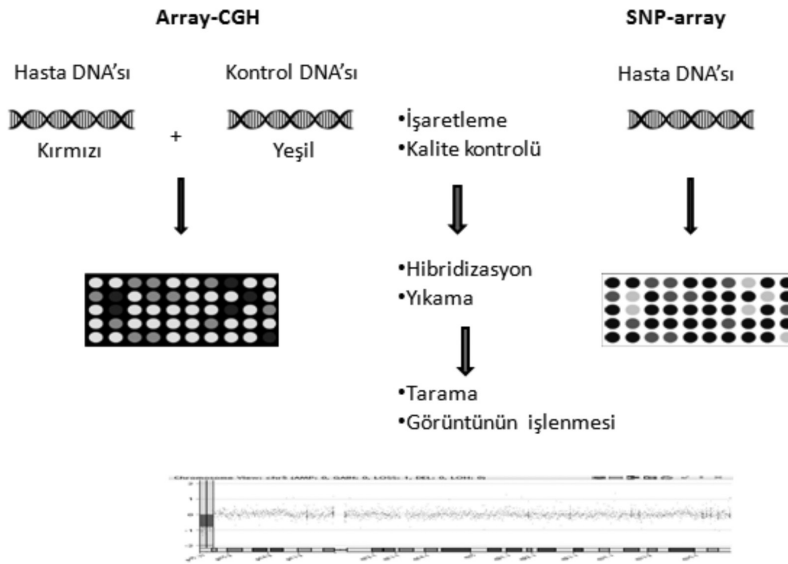
Array Teknolojileri

İlk olarak solid tümör hücreleri için kullanılan Komperatif Genomik Hibridizasyon (*Competative Genomic Hybridization*, CGH) 1992'de Kallioniemi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. FISH temelli bir yöntem olmasına karşın M-FISH, SKY veya multipleks FISH tekniğinde her kromozom için farklı floresan işaretlenmiş DNA dizileri kullanılmaktayken CGH'de sağlıklı birey metafazları ile hasta bireyin metafazları iki farklı renkte floresan boyalarla işaretlendikten sonra karşılaştırmalı olarak hibridize edilir. Hibridizasyon sonrası iki floresan boya sinyalleri karşılaştırılmakta ve kopya kazanımı veya kayıpları tespit edilmektedir. Metafaz hücresi dolayısıyla kültür gerektirmesi bir dezavantaj olan bu yöntem daha sonra cam bir yüzey üzerine sabitlenmiş, hasta ve kontrol DNA örnekleri ile bağlanacak binlerce tamamlayıcı kısa DNA dizileri içeren *array* olarak adlandırdığımız platform olarak *array* CGH (aCGH) tekniği şeklinde geliştirilmiştir. Bu tamamlayıcı kısa DNA dizileri özellikle sık görülen kopya sayısı değişiklikleri (*copy number variation*, CNV)'ni kapsayacak şekilde geliştirildiklerinden daha yüksek çözünürlük sağlanmıştır. Teknik olarak içerdikleri prob sayısına göre adlandırılmaktadırlar (60K=60.000 prob, 180K=180.000 prob). 60K veya 180K olarak adlandırılan *array* platformları çalışma prensipleri açısından özdeş olmalarına karşın genomda kapsadıkları bölge açısından farklıdırlar. Bu nedenle 180K olarak adlandırılan *array* platformu 60K'ya göre 3 kat daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca aCGH sayesinde ilgili gen bölgesinin kromozom üzerindeki kesin lokalizasyonunun tespiti de mümkün olmuştur.

Tek Nükleotid Polimorfizm Array (Oligonükleotit array)

Tek nükleotid polimorfizm (*Single nucleotide polymorphism*, SNP) *array* yönteminde ise *array* CGH'ten farklı olarak karşılaştırma için kontrol DNA'sı

kullanılmayıp daha otomatize kapalı sistemler kullanılmaktadır (**Şekil 1**). Bu yöntemde hasta DNA'sı ile çip üzerinde bulunan ve çözünürlüğün çok daha yüksek olmasını sağlayan sentetik oligonükleotitler hibridize edilir. Hibridizasyon sonrası elde edilen veriler birçok kontrolden elde edilmiş referans DNA sonuçları ile karşılaştırılmaktadır. Bu oligonükleotitler SNP olarak adlandırılan bölgeleri de saptayacak şekilde tasarlanmışlardır. Bu durum farklı allellerin karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır ve böylelikle aCGH ile saptanamayan triploidi, tetraploidi, mozaizm, heterozigosite kaybı gibi durumlar da saptanabilir hale gelmiştir. Genotiplendirmenin olanaklı hale gelmesiyle geniş hasta gruplarında bağlantı analizlerine imkan sağlamış ve SNP'lerin multifaktöriyel hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasını kolaylaştırmıştır.



Şekil 1. Array-kompetatif genomik hibridizasyon ve tek nükleotid polimorfizm-array karşılaştırması (CGH: Competative Genomik Hybridization, SNP: Single nucleotide polymorphism).

Array Sonuçlarının Yorumlanması

aCGH veya SNP array ile saptanan değişiklikler bilgisayar yazılımları aracılığıyla analiz edilecek varyantlar halinde listelenir. Analiz eden kişi tarafından tüm varyantlar internet üzerinde kullanıma açık olan çeşitli veritabanları

[*University of California, Santa Cruz (UCSC) genome browser, Database Genomic Variants (DGV), DECIPHER* gibi] sayesinde değerlendirilir. Veritabanlarında değerlendirme öncesi *inhouse* veri olarak adlandırılan laboratuvarın önceki sonuçlarının kaydının tutulmasıyla elde edilen verilerle karşılaştırma büyük önem taşımaktadır. O toplum için sık görülen kopya sayısı değişiklikleri bu sayede kolaylıkla ayırt edilebilir. Tüm değerlendirmelere karşın yeterli verinin bulunmadığı kopya sayısı değişikliklerini yorumlamak güç olmaktadır ve klinik etkisi bilinmeyen bu değişiklikler çoğu zaman kafa karıştırıcı olmaktadır.

Genel olarak *array* teknolojileri karşılaştırma temelli olması nedeniyle genomdaki kromozomal ve subkromozomal kazanım veya kayıpları saptamasına karşın dengeli translokasyon, inversiyon gibi kopya kazanımı veya kaybı olmayan durumları saptayamamaktadır. Bu nedenle dengeli değişiklikleri saptamak için konvansiyonel sitogenetik çalışmalar gerekmektedir.

Subkromozomal düzeyde birçok değişikliğin saptanabilmesi sayesinde *array* teknolojileri ile birlikte tanı oranları büyük ölçüde artmıştır. Özellikle nedeni açıklanamamış zihinsel yetersizlik için konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle tanı yüzdesi %3 iken *array* teknolojileri ile bu oran %15'lere kadar çıkmıştır. Ayrıca kromozom analizi normal saptanan çoklu anomalisi olan hastalar veya otizm gibi kopya sayısı değişikliklerinin bildirildiği durumlar için de tanı oranları artmıştır.

Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu

Kopya sayısı değişikliklerini saptamada kullanılan diğer bir yöntem olan multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) çoklu PCR yöntemlerinden birisidir. Bilinen bir bölgede ya da gende kopya sayısı değişikliği aranıyorsa MLPA kullanılabilir. MLPA yönteminde hedef bölgeyi başından ve sonundan sınırlayan ve diziye tamamlayıcı olan iki adet prob kullanılır. Hedef bölge hasta DNA'sında mevcutsa her iki proba da tam bağlanma gerçekleşmekte ve problemlerin birbirine ligasyonu ile tam dizi oluşmaktadır. Daha sonra hasta DNA'sı değil birbirine bağlanmış olan problemlerin amplifikasyonu gerçekleşir. Reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin rölatif miktarı hedef bölgenin rölatif kopya sayısını yansıtmaktadır. Bilgisayar programı aracılığıyla eğri

yükseklikleri ve eğri altında kalan alanlar hesaplanır ve hasta sonucu kontrol DNA sonucuyla karşılaştırılarak kopya sayısı değişiklikleri saptanır. Distrofin (*DMD*), *SMN1* geni gibi gen içi ekzonik kopya sayısı değişikliklerinin hastalıkla ilişkili olduğu durumlarda sıklıkla bu teknik kullanılmaktadır. Ayrıca Angelman ve Prader-Willi sendromları gibi uniparental dizomilerin metilasyon tiplerini saptamada kullanılan metilasyon spesifik MLPA (MS-MLPA) tekniği de bulunmaktadır.

Tek Gen Hastalıkları

DNA'da protein kodlayan fonksiyonel en küçük birimler gen olarak adlandırılmaktadır. İnsan genomunda yaklaşık 22.000 gen olduğu tahmin edilmektedir. Genler intron ve ekzonlardan (proteini kodlayan kısım) oluşmaktadır. Tek gen hastalıkları olarak adlandırılan ve Mendel kalıtım paternine uyan hastalıkların %80'inin genlerin kodlayan kısımlarından yani ekzonlarının mutasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

1970'lerin başlarında *restriksiyon* enzimlerinin keşfiyle birçok genetik hastalığın tanısı konulabilir hale gelmiştir. *Restriksiyon endonükleaz* olarak da adlandırılan bu enzimler, DNA'ya belli tanıma bölgelerinden (*palindrom* diziler) bağlanıp DNA'yı keserler. Bakteriler yabancı bir DNA ile karşılaştıklarında koruma mekanizması olarak bu enzimler ile DNA molekülünü keserler.

Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP) tekniği ile restriksiyon haritalarının elde edilmesinde, *mutant* canlıların oluşturulmasında, popülasyon genetiğinde bu enzimlerden yararlanılmaktadır. Normalde insanlarda yaklaşık olarak 200 nükleotitte bir nükleotit fark olduğu kabul edilir. Bu farklı nükleotit restriksiyon enziminin tanıma bölgesinde de olabilir. Dolayısıyla enzim bu farklılıktan dolayı DNA'ya bağlanıp kesemez ve farklı bireyler için farklı uzunlukta DNA parçaları oluşur. Buna restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi denilir. Farklı uzunluktaki bu DNA parçaları agaroz jel elektroforezinde yürütülerek görünümlenebilir ve belli bir hastalık veya mutasyon için heterozigot veya homozigot durum saptanabilir.

1980'lere gelindiğinde ise PCR keşfi dönüm noktası olmuştur. İlk kez 1986'da Mullis ve arkadaşları tarafından orak hücre anemisinin tanısı için geliştirilmiştir.

İlk zamanlar *manuel* olarak döngüler gerçekleştirilmekteyken zamanla teknoloji-
jideki ilerlemeler sayesinde otomatik sistemler (*thermal cycler*) geliştirilmiştir.

2000'lerden sonra insan genom projesinin bitmesiyle birlikte moleküler dü-
zeyde tanı yöntemleri yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu alanda başlıca DNA dizi
analizleri kullanılmaktadır. Dizi analizi için bilinen iki yöntem bulunmaktadır
ve 1977'de geliştirilmişlerdir. Maxam ve Gilbert kimyasal dizileme yöntemi
DNA'nın kimyasal modifikasyonunu takiben belli bölgelerden kırılması pren-
sibine dayanan bir yöntemdir. İkinci yöntem ve günümüzde yaygın bir şekilde
kullanılanı ise *Sanger-Coulson*'un zincir sonlanma yöntemi ile dizilemedir.

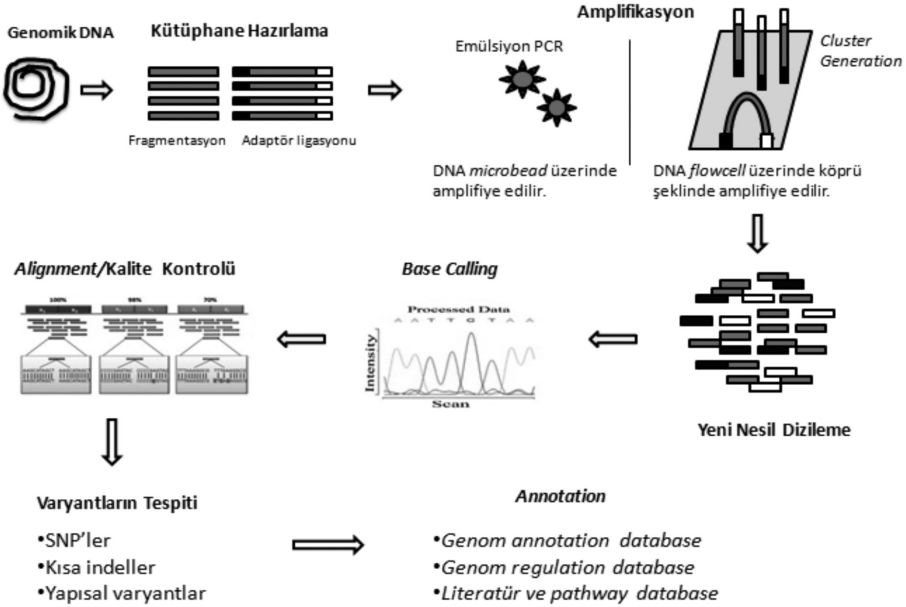
Sanger ile Dizi Analizi

Bu yöntemde DNA zincir büyümesini sonlandıran floresan boya ile işaretli
dideoksi ribonükleotid trifosfatlar (*dideoxyribonucleotide triphosphate*, dide-
oksi NTP) kullanılır. Reaksiyon sonunda reaksiyon tüpünde çeşitli uzunlukta
sonlanmış DNA dizileri bulunur. Bu diziler daha sonra otomatik dizi analizi
cihazlarında kapiller elektroforezde yürütülürler. Yürütülme esnasında flore-
san işaretlerine göre *dedektör* tarafından alınan sinyaller kaydedilir ve bilgis-
yar programları aracılığıyla grafiksel olarak bilgisayarlara aktarılır. Daha son-
ra bu grafiksel kayıtlar referans dizi ile karşılaştırılarak okunur ve mutasyon
olup olmadığı tespit edilir. Sanger yöntemi günümüzde dizi analizi için altın
standart kabul edilmektedir. Altın standart olmasına karşın yöntemin nispeten
uzun ve maliyetli olması yeni yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri

Yeni nesil dizileme (*Next-Generation Sequencing*, NGS) teknolojileri '*high
throughput sequencing*' olarak da bilinen yüksek çıktılı modern dizileme tek-
nolojilerini tanımlamak için kullanılır. Bu yeni yöntemler kısaca, DNA dizisi
çıkartılması hedeflenen türün genomunun *restriksiyon* ya da *sonikasyon* yөн-
temi ile parçalara ayrılarak bir DNA kütüphanesinin oluşturulması ve ardından
yüksek üretim hacmine sahip dizileme ekipmanları ile DNA parçalarının ayrı
ayrı yüksek kapasitede dizilenmesi, takiben de tüm bu dizilerin bir araya geti-
rilmesi şeklinde özetlenebilir.

Genomik DNA parçalara ayrıldıktan sonra spesifik sentetik DNA dizilerinin (adaptör ve barkod dizileri) uçlarına eklenmesinin ardından aynı anda tüm bu fragmanların amplifiye edilmesi sağlanır (**Şekil 2**).



Şekil 2. Yeni nesil dizileme metodolojisi

Amplifikasyon sırasında her yeni bazın eklenmesi ile ortaya çıkan ışık, pH veya iyon dengesinin değişimi kimyasal ve fotosensörler sayesinde algılanarak hangi bazın eklendiği belirlenmekte ve kaydedilmektedir. İndeksleme ve kütüphanelendirme yapıldıktan sonra elde edilen milyonlarca fragman referans diziyeye göre dizilir. Aynı bölgeyi kapsayan 10-20 adet dizileme reaksiyonu sonucu üst üste getirilmekte böylece yöntemin doğruluğu artırılmaktadır. Yüksek çıktılı bu teknolojilerin analizinde ise biyoinformatik analizler kullanılır. Bu analizler bilgisayar programları yardımıyla saptanmış olan varyantların çeşitli filtreleme yöntemleri ile filtrelenmesi sonucu aday varyantlardan fenotipi açıklayan değişikliğin bulunmasını sağlayan analiz yöntemlerinin bütünüdür. Tüm ekzom dizileme (*Whole Exom Sequencing*, WES) ile elde edilen varyantlar biyoinformatik analizde; intronik ve intergenik bölgelerin elenmesi, allel frekansı, mutasyonun proteine etkisi, kalıtım kalıbına uygunluk gibi değerlendirme basamaklarına tabi tutulur. Saptanmış bir varyantın yorumlanmasında

internet üzerinden erişime açık pek çok veritabanlarının kullanımı gerekmektedir [*The Exom Aggregation Consortium (ExAC)*, *The Genom Aggregation Database (gnomAD)*, *The Human Gene Mutation Database (HGMD)*, Clin-Var vb]. Tüm bu biyoinformatik analizleri kolaylaştırma adına ‘*trio*’ olarak ifade edilen anne-baba-çocuk şeklinde tüm ekzom dizileme çalışmaları önerilmektedir. Fakat maliyeti artırmasından dolayı sıklıkla uygulanamamaktadır.

Tüm ekzom (WES) veya tüm genom (*Whole Genom Sequencing*, WGS) dizileme imkanı sunan bu yeni teknolojiler birçok hastalığın moleküler tanısının konulmasını ve geni bilinmeyen hastalıklarda yeni genlerin bulunmasını sağlamıştır. Şu an dünyada yaygın olarak yapılan WES ülkemizde son birkaç yıldır büyük merkezlerde yapılmaktadır. Özellikle akraba evliliğinin ülkemizde sık olması nedeniyle görülen nadir hastalıklar için tanı imkanını artırmıştır.

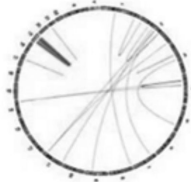
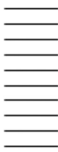
Tüm bu gelişmelere rağmen maliyeti yüksek bir teknolojidir. Fakat yaygın kullanımla maliyetin azalacağı öngörülmektedir. Maliyet sıkıntısı yanında tüm ekzom dizileme yetersiz okuma nedeniyle tek alleldeki delesyonları, trinükleotid tekrar sayısı hastalıklarını (Frajil X, Friedreich ataksisi, Huntington hastalığı gibi), kopya sayısı değişikliklerini ve kodlamayan bölgelerdeki değişiklikleri saptayamamaktadır. Ayrıca tüm ekzom olarak adlandırılmasına karşın genomun tüm bölgeleri için aynı kalitede okuma sağlanamadığı için kapsanamayan bölgeler kalmaktadır.

Tüm ekzom analizi yapılmasına karşın fenotipin açıklanamadığı hasta gruplarının bulunması nedeniyle kodlamayan bölgelerdeki değişiklikleri de saptama adına dünyada yeni yönelim WGS şeklindedir. Tüm ekzom dizileme ile tanı oranı resesif hastalıklar için daha fazla olmakla birlikte genel olarak %40’tır. Tüm genom dizileme (*non-coding*) ile bu oranın artacağı öngörülmektedir. Fakat *non-coding* olarak adlandırılan kodlamayan bölgelerdeki varyantları yorumlamada hala önemli sorunlar bulunmaktadır. Ayrıca kodlayan bölgeler genomun %1-2’lik kısmıdır dolayısıyla tüm genomun dizilenmesiyle elde edilen veriler çok büyük boyutlara (1-2 terabayt) ulaşmakta, verilerin saklanması ve analizinde ciddi sorunlar oluşturmaktadır.

Paneller

Tüm bu analiz basamaklarını kolaylaştırmak ve daha yüksek kalitede veri almak amacıyla fenotipin belli bir gruba oturtulduğu hastalarda ilgili fenotip ile

ilişkili genlerin yer aldığı paneller geliştirilmiştir. Bu hedeflenmiş dizileme çalışmaları ile daha hızlı ve verimli sonuçlar alınmaktadır (**Şekil 3**). Bu amaçla geliştirilmiş panellerin başında hematoloji panelleri, kardiyoloji panelleri, kalıtsal kanser panelleri, immünoloji panelleri, nöromusküler hastalık panelleri, nefroloji panelleri, metabolik hastalık panelleri gelmektedir.

Hedeflenmiş paneller	Tüm ekzom dizileme (WES)	Tüm genom dizileme (WGS)
40-400 gen 	22,000 gen 	Tüm genler, translokasyonlar ve kodlamayan bölgeler 
Yüksek kapsayıcılık 	Orta düzeyde kapsayıcılık 	Düşük düzeyde kapsayıcılık 
•Hızlı (birkaç gün) •Yüksek doğruluk •Az sayıda gen	•Daha yavaş (birkaç hafta) •İyi derecede doğruluk •Birçok gen	•Daha da yavaş (haftalar) •Düşük doğruluk •Tüm mutasyonların tespiti

Şekil 3. Panel, WES ve WGS karşılaştırması

Son olarak günümüzde NGS teknolojilerindeki maliyet, doğru ve uzun okuma sorunlarına çözüm amacıyla 3. ve 4. nesil dizileme teknolojileri geliştirilmektedir. Bu teknolojilerin ortak özelliği PCR basamağını ortadan kaldırarak kısa zamanda tüm genomu az maliyetle, uzun ve doğru okuma olarak dizilemeyi hedeflemeleridir.

Multifaktöriyel Hastalıklar

Multifaktöriyel hastalıklar genetik temelin yanında epigenetik, çevresel birçok faktörün etkisiyle meydana gelen ve toplumda sık görülen kompleks

hastalıklardır. Bu hastalıklar hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyen, hastalık sürecini hızlandıran veya yavaşlatan çeşitli çevresel faktörlerle bir ya da daha fazla lokustaki genetik özelliklerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkarlar.

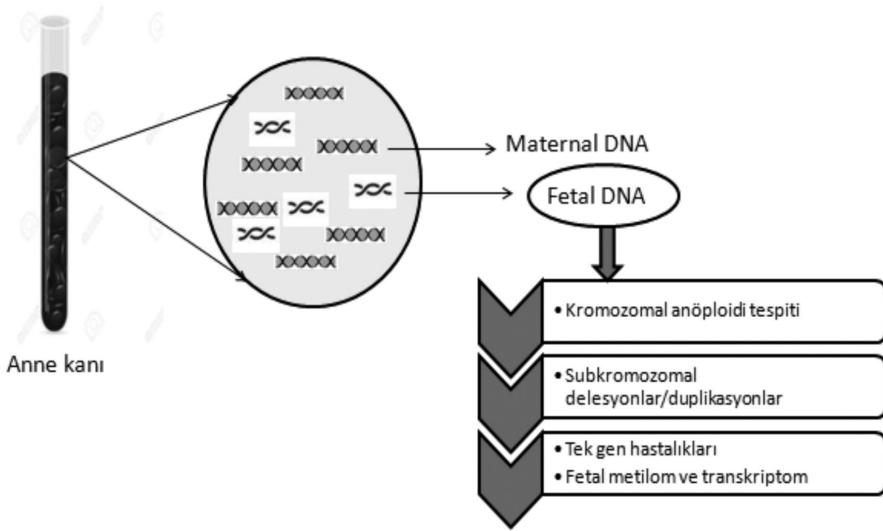
Multifaktöriyel hastalıkların genetik temelini açığa çıkarmada genom boyu *asosiyasyon* çalışmaları (*genome-wide association studies*, GWAS) yapılmaktadır. Monozigotik ikiz çalışmaları ile başlayan bu çalışmalar şu an birçok etnik kökene ait verilerin toplanmasına varan boyuta ulaşmıştır. *Asosiyasyon* çalışmaları sayesinde kompleks hastalıkların moleküler patogenezi görev alan genler tanımlanarak ilgili hastalığa ait yollar belirlenmeye çalışılmaktadır. Başta hastalık temelini multifaktöriyel olması ve genetik açıdan heterojenitenin yüksek olması nedeniyle çok merkezli çalışmaların meta-analizlerini gerektirmektedir ki bu durum da ileri biyoistatistik ve biyoinformatik analizler gerektirmektedir. Günümüzde özellikle koroner kalp hastalıkları, diyabet, kanser, nöropsikiyatrik ve otoimmün hastalıklar için yaygın olarak bu tür çalışmalar yapılmaktadır.

Özellikle tüm genom çalışmalarının da yaygınlaşması ve kodlamayan bölgelerdeki varyantların da değerlendirilmesiyle patogenezi aydınlatılamamış birçok durumun açığa çıkarılması beklenmektedir. Epigenetik mekanizmalar ve faktörlerin de saptanmasıyla artık sadece genom boyutunda değil transkriptom ve proteom düzeyinde mekanizmalar açığa kavuşacaktır. Tüm bunların yanı sıra metabolom, mikrobiyom ve ekspozom gibi tüm faktörlerin de değerlendirilmesiyle hassas tıp (*precision medicine*) ve kişiye özel ve en uygun tedavi imkanı sağlanabilecektir. Bu amaçla geliştirilmiş nanorobotlar gibi hedeflenmiş spesifik tedavi modalitelerinin adını sıklıkla duyacağımız günler yakın görünmektedir.

Prenatal Alanda Yeni Gelişmeler

İnvazif girişim (koryon villus örnekleme, amniyosentez gibi) sonrası kromozom analizi yanında günümüzde anne kanından elde edilen *cell-free* fetal DNA ile *non-invazif* olarak prenatal tarama testleri (NIPT) geliştirilmiştir. Bu amaçla günümüzde sık görülen trizomiler içinde özellikle Down sendromu için sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olması nedeniyle tarama amaçlı kullanılmaktadır. Bu testler şu an için tarama testi olarak kabul edilmesine karşın

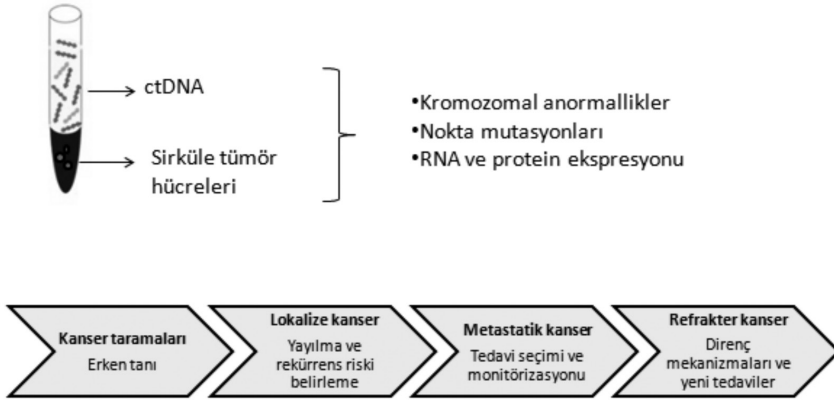
yakın bir gelecekte tanı testi olarak kullanılmaya başlanması beklenmektedir. Fetal DNA eldesinden sonra sadece sık görülen kromozomal hastalıklar için değil daha moleküler düzeyde saptanabilen mikrodelsiyonlar/duplikasyonlar ve hatta tek gen hastalıkları için de tanı testi olarak kullanılabileceklerdir (**Şekil 4**). Günümüzde özellikle Çin gibi doğum sayısı fazla olan ülkelerde NIPT teknolojileri hızla gelişmekte ve moleküler düzeyde tanı çalışmaları yapılmaktadır.



Şekil 4. NIPT ve prenatal tanıda gelecek.

Kanserde Güncel Yaklaşımlar

Kanser alanında ise likid biyopsi denilen kanda serbest dolaşan tümör dokusuna ait DNA'nın ve tümör hücrelerinin eldesiyle tümör dokusunun genotip profillemesi yapılmaktadır. Bu sayede prognoz tayini ve tedavi seçimi yapılabilmektedir. Tümör dokusundan cerrahi biyopsiye göre çok daha kolay olarak genotiplemenin yapılması en büyük avantajıdır. Ayrıca gerektiği durumlarda kolay tekrarlanabilmesi nedeniyle tedavi altında iken gelişen yeni mutasyonların saptanabilmesi daha dinamik bir izlem ve kişiye özel tedavi olanağı sunmaktadır. Bu sayede kanser dokusunun evrimsel gelişimini belirlemek, tedaviye direnç veya duyarlılık geliştiren mutasyonları tespit etmek mümkün olmaktadır (**Şekil 5**).



Şekil 5. Likid biyopsinin kanser tanı ve tedavisindeki yeri (ctDNA: circulating deoxyribonucleic acid, dolaşımdaki tümör DNA'sı)

KAYNAKLAR

1. Brady P, Brison N, Van Den Bogaert K, et al. Clinical implementation of NIPT – technical and biological challenges. Clin Genet 2016; 89: 523-530.
2. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. 2013; 10: 472-484.
3. Çoğulu Ö. Tıbbi Genetik Laboratuvar ve Klinik. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2017: 53-206.
4. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri (Türkiye Milli Pediatri Derneği). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 183-251
5. <http://blog.metagenomiks.org/2017/10/20/yeni-nesil-sekanslama/>
6. https://www.researchgate.net/publication/285370978_Bilimde_Yeni_Bir_Cag_Yeni_Nesil_Dizileme_Teknolojileri_Next_Generation_Sequencing_Technologies_NGS.
7. Nayariseri A, Yadav M, Bhatia M, et al. Impact of Next-Generation Whole-Exome sequencing in molecular diagnostics. Drug Invention Today 2013; 5: 327-334.
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier, 2016: 57-74.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier, 2016: 133-153.
10. Oral M, Bodur T. Bilimde Yeni Bir Çağ: Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri (Next Generation Sequencing Technologies, NGS).
11. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: 1971-1983.

KROMOZOM HASTALIKLARI

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

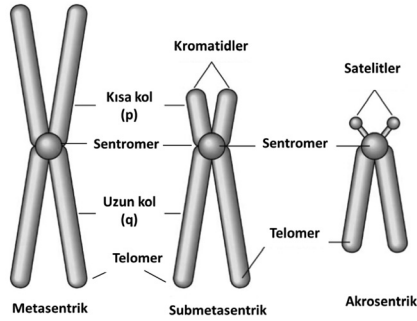
Kromozomlar büyüme ve farklılaşma için gerekli olan genetik bilginin büyük bir kısmını içerirler. Genomik bilgi kromozomlarda yer alan yaklaşık 25000 gen tarafından kodlanır. Gametlerin dışında normal insan hücre çekirdeklerinde 23 çift olmak üzere 46 kromozom bulunur. Bunlardan 22 çiftine otozom adı verilir. Kromozomlar büyüklüklerine göre numaralandırılırlar. Kromozom 1 en büyük, kromozom 22 en küçük kromozomdur. Buna ilave olarak dişilerde iki X, erkeklerde bir X ve bir Y olmak üzere iki cinsiyet kromozomu bulunur. Bir kromozom çiftinin iki üyesine homolog kromozom adı verilir. Her bir kromozom çiftinin bir homoloğu maternal (yumurtadan gelen), diğer homoloğu ise paternal (spermden) kökenlidir. Yumurta ve spermin her birinde 23 kromozom vardır (haploid hücreler). Zigotun oluşumu sırasında bu yapılar birleşerek 46 kromozomlu bir hücre meydana gelir (diploid hücre).

Klinik sitogenetik, kromozomların yapısını ve kalıtım özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Kromozomların sayı ve yapılarındaki birtakım değişikliklerinin bazı önemli klinik sonuçları vardır. İnsan kromozomlarının tanımlanmasında uluslararası bir isimlendirme sistemi olan ve belirli aralıklarla bu alandaki uzmanlar tarafından güncellenip geliştirilen *International System for Human Chromosome Nomenclature (ISCN)* kullanılır. *ISCN* kullanılarak kromozomlar, kromozom varyant ve anomalileri standart bir terminoloji ile tanımlanabilirler.

Kromozomlar hücre siklusunun S fazında meydana gelen DNA replikasyonu sonucunda birbirinin aynısı iki iplikçik (kromatidler veya kardeş kromatidler) şeklinde görünürler. Kromatidler sentromer adı verilen bir primer konstraksiyonda birleşirler. Sentromerde kromozomların hücre bölünmesi sırasında hareketinden sorumlu, yüzlerce kilobaz tekrar eden DNA dizisi bulunur. Sent-

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

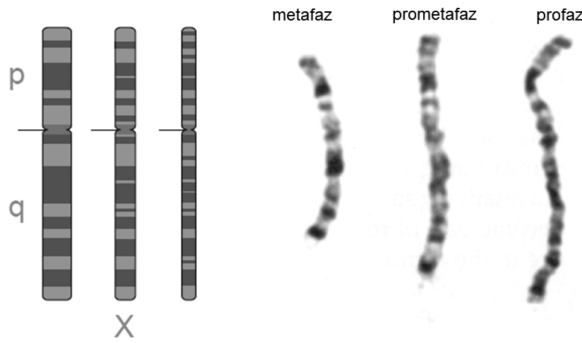
romer ile kromozom kısa (p=petite) ve uzun (q= 'g' grande) kola bölünür. Her bir kromozom kolunun ucuna telomer adı verilir. Telomerler kromozomun yapısal bütünlüğünün sağlanması ve idame ettirilmesinde kritik rol oynarlar. Telomerler evrim boyunca oldukça yüksek seviyede korunmuş olup insanda TTAGGG tekrar dizisinden oluşurlar. İnsan kromozomları, morfolojik olarak sentromerin lokalizasyonuna göre; metasentrik (sentromer santral yerleşimli), submetasentrik (sentromer intermediate yerleşimli) veya akrosentrik (sentromer distal yerleşimli) kromozom olabilirler (**Şekil 1**). Akrosentrik kromozomların (kromozom 13, 14, 15, 21 ve 22) satelit adı verilen, kromozomun kısa koluna dar uzantılarla (sekonder konstriksiyon) bağlanan, küçük ve ayırt edilebilir kromatin kitleleri vardır. Bu beş kromozom çiftinde bu uzantılar ribozomal RNA'yı ve bazı tekrar dizilerini kodlayan yüzlerce gen kopyası içerirler. Down sendromu patogeneğinde akrosentrik kromozomlar özellikle önemlidir.



Şekil 1. Morfolojik olarak kromozom çeşitleri.

Kromozom analizi yapabilmek için hücreler kültür ortamında çoğalabilmelidir. Bu analiz için en sık lenfosit gibi çekirdekli hücreler kullanılır. Bu amaç doğrultusunda bir miktar periferik kan örneği alınır, pıhtılaşmanın önlenmesi için heparinle karıştırılır, sentrifüj işlemi sonrasında beyaz küreler toplanarak doku kültürü ortamına aktarılır ve bölünmeleri uyarılır. Periferik kan örneği dışında, cilt biyopsisinden elde edilen fibroblastlar, amniyon sıvısı veya koryon villüs örneklemeinden elde edilen fetal hücreler de kültür ortamında çoğaltılıp çeşitli sitogenetik, biyokimyasal veya moleküler analizlerde kullanılabilirler. Kromozom analizi yapabilmek için bölünmekte olan bu hücrelerin, mitotik içcik oluşumuna engel olan kimyasallar kullanılarak metafaz aş-

masında durdurulması ve hipotonik bir çözeltiye maruz bırakılması gerekir. Metafaz dışında profaz, prometafaz ya da interfaz gibi hücre siklusunun farklı evrelerinde elde edilen kromozomlar kullanılarak, daha yüksek-çözünürlüklü analizler elde edilebilir. Standart kromozom analizinde çözünürlük 450-500 bant arasında olup, bu çözünürlük düzeyi bazı yapısal anomalilerin saptanabilmesi için yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda yüksek çözünürlüklü bantlamaya ihtiyaç vardır. Kromozomlar profaz veya prometafaz evresinde G-bantlama sırasında daha fazla sayıda alt bant görülebilecek şekilde daha uzun görünürler (850-100 bant) (Şekil 2).



Şekil 2. Aynı kromozomun hücre siklusunun farklı evrelerinde farklı çözünürlüklerde morfolojik görünümü.

Bölünme işleminin durdurulmasının ardından kromozomları içeren materyal bir lam üzerine yayılarak sabitleştirilir ve uygun bir boya ile boyanır. İnsan genomunda bulunan 24 çeşit kromozom bazı, özel boyama teknikleri (G, Q, C, Nor bantlama gibi) kullanılarak sitolojik düzeyde belirlenebilirler. Bunlar arasında en sık kullanılanı Giemsa'dır (G bantlama). Boyama sonrasında kromozom preparatı incelemeye hazır hale gelmiştir. Kromozom bantlama yönteminin geliştirilmesiyle her bir kromozomun kesin doğrulukla tanınması mümkün hale gelmiş ve kromatin yapısının (DNA ve histon proteinlerinin kombinasyonu) ökromatin (gen ifadesinin aktif olduğu daha açık renkli boyanan kısım) ve heterokromatin (gen ifadesinin olmadığı, tekrar eden DNA dizilerinden oluşan, daha koyu boyanan kısım) olmak üzere 2 farklı durumda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır.

KROMOZOM HASTALIKLARI

Kromozomların sayı ve/veya yapıları ile ilgili önemli klinik durumlara neden olan değişikliklere **kromozom hastalıkları** adı verilir. Sayısal ve/veya yapısal kromozom hastalıkları genetik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturur. Kromozom anomalileri sayısal ve/veya yapısal olabilir; otozom kromozomlarını ve/veya cinsiyet kromozomlarını ilgilendirebilir. Olgun gamet hücreleri haploid (n) sayıda kromozoma, somatik hücreler ise diploid ($2n$) sayıda kromozoma sahiptir. Haploid kromozom sayısının (n) katları şeklinde artmasıyla poliploidiler (triploidi, tetraploidi) görülür. Poliploid gebelikler genellikle yaşamla bağdaşmazlar. Bununla beraber poliploidler bazen yaşama izin verecek şekilde mozaik şekilde de olabilirler (diploid/triploid). Üç set kromozomu olan hücreye triploid denir. Haploid sayısının tam katları olmayan patolojiler anöploidi olarak tanımlanırlar. Anöploidiler klinik önemi olan kromozom anomalileri arasında en sık görülenlerdir. Spontan gebelik düşüklerinin, konjenital malformasyonların ve zihinsel yetersizliğin önemli bir kısmında etiyolojide kromozom hastalıkları yer alır. Bunun yanı sıra kanser patogeneğinde de kromozomal değişiklikler önemli rol oynarlar. Kromozom analiz endikasyonları **Tablo I**'de gösterilmiştir.

Tablo I. Kromozom analizi endikasyonları.

Prenatal ve/veya postnatal büyüme problemleri	Kromozom anomalilerinde sıklıkla büyüme geriliği, gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları, multipl malformasyonlar, boy kısalığı, şüpheli genitalya ve zihinsel yetersizlik görülür.
İleri anne yaşının olduğu gebelikler	>35 yaş kadınların gebeliklerinde kromozom anomalileri için artmış risk vardır.
Ölü doğum ve yenidoğan ölümü	Ölü doğumlarda (~%10) canlı doğumlardan (~%0,7) daha fazla sıklıkla kromozom anomalisi saptanır. Yenidoğan döneminde ölen bebekler arasında da kromozom anomali sıklığı yüksektir (~%10).
Fertilite problemleri	Amenore, infertilite, tekrar eden düşük öyküsünde kromozom analizi endikedir. İnfertil olan ya da en az iki düşüğü bulunan vakaların önemli bir kısmında (%3-6) ebeveynlerden birinde kromozom anomalisi bulunur.
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalar arasında bilinen bir kromozom anomalisi olması durumunda.
Neoplaziler	Hemen hemen bütün kanserler, bir veya daha fazla kromozom anomalisi ile ilişkilidir. Kanser tanısı ve prognozun belirlenmesinde tümör dokusunun veya kemik iliğinin kromozom yapısının değerlendirilmesi yararlı bilgiler sağlar.

Bütün spermatozoaların %10'unda ve matür oositlerin %25'inde kromozom anomalisi vardır. Bütün gebeliklerin %15-20'si spontan düşük ile sonuçlanır. Spontan gebelik düşüklerin yaklaşık %50'sinde kromozom anomalisi vardır. Morfolojik olarak normal embriyoların yaklaşık %20'sinde kromozom anomalisi vardır. Yüksek çözünürlüklü tekniklerin kullanıldığı platformlarda in vitro fertilizasyon amacıyla oluşturulan embriyoların yaklaşık %80'inde genomik dengesizlikler vardır. Bu nedenle kromozom anomalileri insanda meydana gelen spontan gebelik kayıplarının büyük bir kısmından sorumludur. Spontan düşüklerde saptanan kromozom anomalileri **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Tablo II. Spontan Düşüklerde Saptanan Kromozom Anomalileri Sıklığı.

Anomali	İnsidans (%)
Trizomi 13	2
Trizomi 16	15
Trizomi 18	3
Trizomi 21	5
Diğer Trizomiler	25
Monozomi X	20
Triploidi	15
Tetraploidi	5
Diğer	10

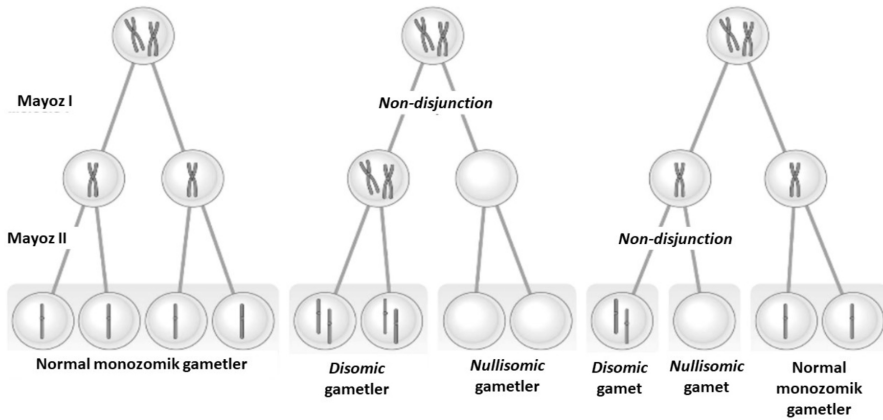
İmplantasyonu takiben kromozom anomali insidansı hızlı bir şekilde düşüş gösterir. Canlı doğumda kromozom anomali sıklığı %0,5-1'dir. Bununla beraber ölü doğan bebeklerde %5 sıklıkta kromozom anomalisi saptanır. Sık görülen tanınabilir anöploidi sendromları da yüksek bir oranda spontan gebelik kaybına neden olabilir (**Tablo III**).

Tablo III. Sık Görülen Anöploidi Sendromlarında Spontan Gebelik Kayıpları.

Kromozom Hastalığı	Spontan Gebelik Kaybı İle Sonuçlanan Oranı (%)
Trizomi 13	95
Trizomi 18	95
Trizomi 21	80
Monozomi X	98

Monozomi bir diğer anöploidi şeklidir. Monozomilerin genel olarak trizomilere göre daha olumsuz etkileri vardır. Otozomal monozomiler genellikle embriyonik dönemde kaybedilirler. Kısmi monozomi, genellikle dengeli translokasyon taşıyıcısı olan kişilerin çocuklarında görülür. Monozomi X dışında komplet monozomiler, genellikle yaşamla bağdaşmazlar. Komplet trizomilerden kromozom 13, 18, 21, X ve Y için olanlar yaşamla bağdaşırlar. Kısmi anöploidide fenotip; dengesiz segmentin büyüklüğü, genomun hangi bölgesinin etkilenmiş olduğu ve hangi genlerin dahil olduğu, dengesizliğin monozomik veya trizomik olması da dahil olmak üzere bazı faktöre bağlıdır.

Anöploidi nedenleri henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da en sık görülen kromozom mekanizması mayotik *nondisjunction* (anormal kromozom segregasyonu). Mayoz I ve mayoz II sırasında meydana gelen *nondisjunction* durumunun farklı genomik sonuçları vardır. Mayoz I’de bölünme hatası sonucunda gametlerde bir kromozom çiftinin her homolog kopyası bulunurken, mayoz II’deki bir bölünme hatası sonucunda bir kromozom çiftinin homolog kromozomlarından birinin iki kopyası bulunur (**Şekil 3**).



Şekil 3. Mayoz I ve mayoz II sırasında meydana gelen *nondisjunction* ve meydana gelen gametler.

Nondisjunction olayı gelişmekte olan zigotta meydana gelen erken mitotik bölünmeler sırasında da meydana gelebilir. Bu durum mozaikizm adı verilen iki veya daha fazla farklı hücre hattının bulunması durumu ile sonuçlanır.

Anöploidiye neden olan mayoz bölünme hatalarında parental köken ile ilgili örnekler **Tablo IV**'te gösterilmiştir.

Tablo IV. Anöploidiye neden olan mayoz bölünme hatalarında parental kökenler.

Kromozom anomalisi	Paternal (%)	Maternal (%)
Trizomi 13	15	85
Trizomi 18	10	90
Trizomi 21	5	95
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

Nondisjunction nedeni tam olarak bilinmemektedir. En sık yapılan açıklama primer oosit üzerine olan yaşlanma etkisidir. İleri anne yaşı ve Down sendromu insidansı arasındaki ilişki oldukça iyi dökümente edilmiştir. İleri anne yaşı ile trizomi 13 ve trizomi 18 arasında da benzer bir ilişki söz konusudur. Neden ve oluş mekanizması tam olarak bilinmese de fetal overlerde homolog kromozomlar arasında rekombinasyonun olmayışı ve yıllar sonra *spindle* oluşumu sırasında bir anormallığın olması gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Klinik anlamı olan kromozom hastalıklarına neden olan diğer mekanizmalar arasında; genomik *hot spots* içeren delesyon ve duplikasyonların olduğu tekrar eden kromozomal sendromlar, genellikle *de novo* idiopatik kromozomal anomaliler, dengesiz ailesel kromozomal anomaliler ve *genomik imprinting* bölgelerini ortaya çıkaran kromozomal değişiklikler yer alır.

Yapısal kromozomal değişiklikler; delesyon, duplikasyon, marker kromozom, halka kromozom, translokasyon, inversiyon, izokromozom ve disentrik kromozom şeklinde olabilir.

Delesyon, kromozomda dengesizliğe yol açan kromozom segmentinin kaybını tanımlar. Bir delesyon bir kromozomun ucunda (**terminal**) veya bir kromozomun kolu boyunca (**interstisyel**) meydana gelebilir. Bir kromozom delesyonu taşıyıcısı (biri normal homolog diğeri delesyona uğramış olan homolog), normal homolog kromozomun karşılık gelen segmentinde taşınan genetik bilgi

için monozomik durumdadır. Bu durumun yol açtığı klinik sonuçlar genellikle haployetersizlikle açıklanır. Delesyonda klinik şiddet delesyona uğramış olan segmentin büyüklüğü, dahil olan gen sayısı ve fonksiyonunun bir yansımasıdır. Sitogenetik olarak saptanabilir otozomal delesyonların insidansı yaklaşık olarak 7000 canlı doğumda 1'dir. Submikroskopik delesyonların görülme sıklığı daha fazladır.

Duplikasyon, genel olarak genetik materyelin iki kopyadan fazla olması durumudur. Genel olarak duplikasyonlar delesyonlara göre daha az zarar verirler. Yine de gametteki bir duplikasyon kromozomal dengesizlik (örneğin, kısmi trizomi) ile sonuçlanacağı ve meydana gelen kromozom kırıkları bazı genleri bozabileceği için duplikasyon genellikle bazı fenotipik anormalliklere neden olmaktadır. Delesyon ve duplikasyonlar genellikle mayoz bölünmede “*crossing over*” sırasında oluşurlar.

Marker kromozom, Çok küçük ve tanımlanmamış kromozomlara marker kromozom adı verilir. Bu tür kromozomlar genellikle kromozom preparatlarında sıklıkla da mozaik bir durumda saptanırlar. Bu kromozomlar genellikle normal kromozom setine ilave olarak bulunurlar ve bu nedenle de *supernumerary* kromozomlar veya ekstra yapısal anormal kromozom olarak adlandırılırlar. Prenatal dönemde *de novo supernumerary* marker kromozom sıklığının yaklaşık olarak 2500'de 1 olduğu tahmin edilmektedir. Küçük ve belirsiz boyutları nedeniyle, hassas tanımlama için genellikle daha yüksek çözünürlüklü genom analizi yöntemleri gerekir.

Halka kromozom, nadir olarak izlenir. Kromozomun her iki ucunda delesyon olduğunda, iki uç birbirine yapışarak halka şeklinde bir kromozom meydana getirir.

Translokasyon, iki kromozom arasındaki kromozom segmentlerinin değişimi anlamına gelir. Translokasyonlar; karşılıklı olan (*resiprokal*) ve karşılıklı olmayan (*nonresiprokal*) olmak üzere iki tiptir.

Resiprokal translokasyonlar, bu tür yeniden düzenlenmeler, homolog olmayan kromozomları içeren kırılma sonucunda veya rekombinasyon sırasında kopan ve rekombinan bölümlerin karşılıklı değişimleri sonucunda meydana gelirler. Translokasyonlarda genellikle sadece iki kromozom yer alır ve değişim karşılıklıdır. Bu nedenle toplam kromozom sayısında bir değişiklik

olmaz. Bu translokasyonlar fenotipik etki göstermezler. Bununla birlikte, diğer dengeli yapısal düzenlenmelerde olduğu gibi, dengesiz gamet oluşumu ve anormal nesiller için yüksek bir risk ile ilişkilidirler. Dengeli translokasyonlar, iki veya daha fazla spontan düşüğü olan çiftlerde ve infertil erkeklerde genel popülasyonda görüldüğünden çok daha sık görülürler.

Robertsonyan translokasyonlar, İnsan türünde en sık görülen kromozom yeniden düzenlenmesi Robertsonyan translokasyonudur. Bu tip translokasyon iki akrosentrik kromozomu içerir. Bu akrosentrik kromozomlar kısa kollarını kaybederek sentromer bölgesine yakın bir bölgede füzyona uğramışlardır. Bu translokasyonlar *nonresiprokal*dir. Ortaya çıkan karyotipte, akrosentrik iki kromozomun uzun kollarından oluşan translokasyon kromozomunu da içeren 45 kromozom vardır. İki akrosentrik kromozomun kısa kolunun kaybı zararlı olmayıp bu durum dengeli bir durumdur. Bununla beraber bir Robertsonyan translokasyon taşıyıcısı, fenotipik olarak normal olsa da dengesiz gametler ve dolayısıyla dengesiz yavrular için artmış tekrar etme riski söz konusudur. Bu risk kadının taşıyıcı olması durumunda %12-15, erkeğin taşıyıcı olması durumunda %5'tir.

Robertsonyan translokasyonlar, akrosentrik kromozomların farklı kombinasyonlarını içerebilirler. Rob(13;14)(q10;q10) ve rob(14;21)(q10;q10) kombinasyonları özellikle yaygındır. Kromozom 13q ve 14q içeren translokasyon sıklığı 1/1300'dür. Bu durum insanda en sık rastlanan tekli kromozom yeniden düzenlemesi olarak kabul edilir. Translokasyonlar *de novo* oluşabilirler veya anne veya babada mevcut olan dengeli bir translokasyondan kaynaklanabilirler. Segregasyon kurallarına göre translokasyon taşıyıcılarının gametleri; 1/3 oranında normal, 1/3 oranında taşıyıcı ve 1/3 oranında dengesiz bir yeni yapı gösterir. Dengesiz kromozomlara sahip gametler fertilizasyonu takiben monozomik/trizomik fetüslere neden olurlar. Monozomik fetüsler genellikle düşük ile sonuçlanırlarken trizomik fetüslerde trizomi 21, 13, 14, 15, 22 görülebilir. Bunların da önemli bir kısmı düşük ile sonuçlanır.

İnversiyon, tek bir kromozom üzerinde iki kırığın meydana gelmesi ve kırıkların arasındaki segmentin inversiyona uğrayarak kırığın yeniden yapılandırılması inversiyon olarak tanımlanır. İnversiyonlar parasentrik veya perisentrik olabilirler. Parasentrik inversiyonda her iki kırık da aynı kol üzerinde meydana gelmiştir; perisentrik inversiyonda ise her bir kol üzerinde bir kırık vardır.

Bir inversiyon dengeli bir yeniden düzenleme olduğu için genellikle taşıyıcılarda anormal bir fenotipe neden olmaz. Bu durumun tıbbi önemi sonraki nesiller içindir. Herhangi bir tipte inversiyon için taşıyıcı olan bir kişi, dengesiz yavrulara neden olabilecek anormal gametlerin meydana gelmesi açısından risk altındadır. Genel olarak, perisentrik inversiyon taşıyıcısı olan bir kişinin dengesiz karyotip teşekküllü bir çocuğa sahip olma riskinin %5-10 olduğu tahmin edilmektedir.

İzokromozom, bir izokromozom, kromozomun bir kolunun eksik olduğu ve diğer kolun ayna görüntüsü biçiminde duplikasyona uğradığı bir kromozomdur. Bu nedenle, bir izokromozom taşıyan 46 kromozomlu bir kişide, bir kolda taşınan genetik materyalin tek bir kopyası (kısmi monozomi), diğer kolda taşınan genetik materyalin üç kopyası (kısmi trizomi) bulunur. En yaygın izokromozom, Turner sendromlu bireylerin bir kısmında görüleni (X)(q10)'dur.

Disentrik kromozom, disentrik kromozom, her birinin bir sentromere sahip olduğu iki kromozom segmentinin uç uca füzyona uğradığı nadir bir anormal kromozom tipidir.

Mozaisizm, aynı genetik kökenden ve aynı tek bir zigottan köken alan iki veya daha fazla farklı kromozom yapısının/hücre hattının aynı kişide/dokuda bulunmasına mozaisizm adı verilir. Mozaisizmin en sık nedenlerinden biri erken postzigotik mitoz bölünme sırasında meydana gelen *nondisjunction* olayıdır. Mozaisizmin lenfosit, kültür edilmiş hücre hatları veya prenatal örneklerde saptanması durumunda bunun ne anlama geldiğini değerlendirmek güçtür. Bu durum gerçek mozaisizmi yansıtabildiği gibi laboratuvar koşullarında meydana gelmiş bir psödomozaisizm anlamına da gelebilir.

Dengeli kromozomal yeniden düzenlenmelerin görülme sıklığı 1/500, dengesiz kromozomal yeniden düzenlemelerin görülme sıklığı 1/1600 canlı doğumdur. Dengeli yeniden düzenlemeler fenotipik bir etkiye neden olmasalar da sonraki nesiller için risk oluşturabilirler (dengesiz karyotipli yavrular). Spesifik yeniden düzenlemeye bağlı olarak bu risk %1-20'dir. Yapısal yeniden düzenlemeler dengeli veya dengesiz olabilirler. Yeniden düzenlemelerin bazıları yüksek çözünürlüklü-bantlama düzeyinde "dengeli", kromozomal mikrodizin veya DNA dizi analizi gibi daha yüksek çözünürlüklü analizler düzeyinde "dengesiz" olabilirler. Çok sayıda genin delesyonu veya duplikasyonu veya bazı durumlarda hem delesyonu hem de duplikasyonu genellikle

le anormal fenotipe neden olur. Kromozomun bir parçasının duplikasyonu o segmentte bulunan genler açısından kısmi trizomiye; delesyonu ise kısmi monozomiye neden olur. En az birkaç megabaz büyüklüğündeki dengesizlikleri içeren büyük yapısal yeniden düzenlemeler rutin kromozom bantlama düzeyinde tespit edilebilirken, daha küçük değişikliklerin tespit edilebilmesi için genellikle FISH veya kromozomal mikrodizin analizi gibi daha yüksek çözünürlüklü analizler gerekir. Kromozom anomalisi görülme sıklığı yaklaşık 1/154 canlı doğum'dur. Kromozom anomalileri sayısal veya yapısal olabilirler, bir veya daha fazla otozomu veya cinsiyet kromozomunu veya her ikisini birden içerebilirler.

En sık görülen sayısal anomaliler trizomilerdir. Trizomiler, herhangi bir kromozomun 3 kopya olarak ifade edilmesidir. Sıklıkla mayoz bölünmenin ilk evresinde *meiotic nondisjunction* sonucunda meydana gelirler. Herhangi bir kromozomun tamamının veya bir kromozomun bir segmentinin üç kopya olması durumu trizomi olarak adlandırılır. Kromozomun tek kopya olması durumuna monozomi denir. Trizomide olduğu gibi monozomi de bütün bir kromozomu veya bir kromozomun bir segmentini içerebilir. *Meiotic nondisjunction* veya anafaz lag nedeniyle meydana gelir. Otozomal kromozomların monozomisi genellikle yaşamla bağdaşmaz, bununla beraber mozaik formlarının hayatta kalma şansı olabilir.

Down Sendromu

En sık görülen ve en iyi bilinen kromozom anomalisidir. Zihinsel yetersizliğin en sık genetik nedenidir. İlk kez 1866 yılında Dr. Langdon Down tarafından tanımlanmıştır. İnsidansı 1/850 canlı doğum'dur. Otuzbeş yaş ve üzeri annelerin gebeliklerinde Down sendromu görülme sıklığı daha yüksektir. Down sendromlu gebeliklerin sadece %20-25'i terme ulaşır. Down sendromu oluş mekanizmasına göre 3 çeşittir;

Regüler tip

Down sendromunun en sık (%95) görülen tipidir (**Şekil 4**). Yirmibirinci kromozomun üç kopya (trizomik) olmasıdır. Karyotip analizi; 47,XX,+21 ya da 47,XY,+21 şeklindedir. Meydana gelme nedeni en sıklıkla maternal mayoz I bölünme sırasında meydana gelen mayotik *nondisjunction*'dır. İki tane 21.

kromozom içeren gametle, bir tane 21. kromozom içeren normal bir gametin birleşmesi sonucunda meydana gelir. Vakaların yaklaşık %90'u maternal mayoz I'de meydana gelirken, %10 vakada paternal mayoz II *nondisjunction* söz konusudur.

Robertsonyan translokasyon tipi

Down sendromlu vakaların yaklaşık %4'ünde 46 kromozom vardır. Bu kromozomlardan bir tanesi en sıklıkla kromozom 21q ile diğer akrosentrik kromozomlardan birinin (genellikle 14 veya 22) uzun kolu arasında meydana gelen robertsonyan translokasyon kromozomudur. Bu translokasyonu taşıyan Down sendromlu hastanın karyotipi 46;XX;rob(14;21)(q10;q10)+21



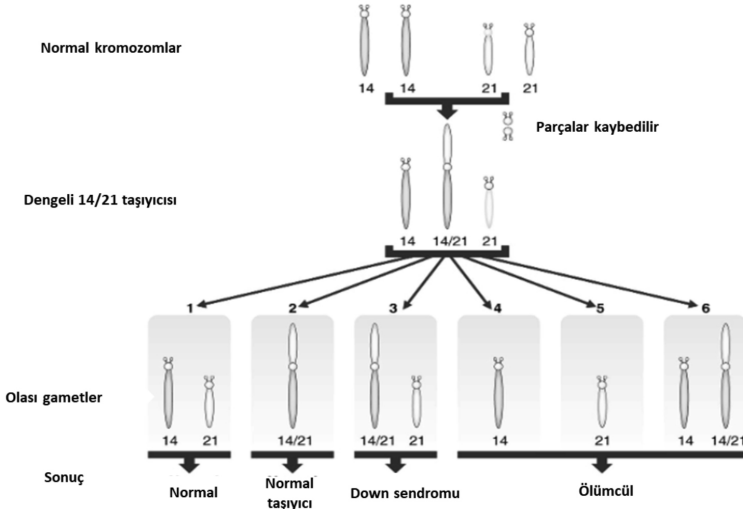
Şekil 4. Trizomi 21; karyotip analizi 47,XX,+21.

veya 46;XY;rob(14;21)(q10;q10)+21 şeklindedir. Hasta 21q üzerinde yer alan bütün genler için trizomiktir. Robertsonyan translokasyon tipi Down sendromunda ileri anne yaşı nedensel bir faktör değildir. Ancak ebeveynlerin translokasyon taşıyıcısı olmaları durumunda, daha sonraki gebeliklerde tekrar etme açısından artmış risk söz konusudur. Bu nedenle Robertsonyan translokasyonlu Down sendromlu hastaların ebeveynlerine mutlaka karyotip analizi yapılması ve genetik danışma verilmesi gerekir. Robertsonyan translokasyon taşıyıcılarında sadece 45 kromozom vardır. Robertsonyan translokasyon kro-

mozomu sıklıkla kromozom 14 ve kromozom 21'i içerir. Bu kişide sadece bir kromozom 14 ve bir kromozom 21 vardır. Böyle bir taşıyıcının oluşturabileceği gametler **Şekil 5**'te gösterilmiştir. 21q21q translokasyonu nadir görülen bir anomali olup, özel bir durum ile sonuçlanır. Bu translokasyonu taşıyan sağlıklı bireylerin sağlıklı çocukları olmayacaktır. Taşıyıcı bireylerin çocukları ya trizomi 21 ya da yaşamla bağdaşmayan monozomi 21 karyotipine sahip olacaktır.

Mozaisizm

Down sendromlu hastaların %1'inde görülür. Bu kişiler normal ve trizomik hücrelerin bir arada bulunduğu bir karyotip yapısına sahiptir. Mozaik Down sendromluların, mozaik olmayanlara göre klinik olarak daha az etkilenmiş oldukları düşünülmektedir.



Şekil 5. 14q21q Robertsonyan translokasyonun oluşumu ve bu kişinin oluşturabileceği gamet çeşitleri.

Kısmi Trizomi 21: Down sendromu çok nadiren kromozom 21'in uzun kolunun sadece bir kısmının *triplikasyonu* olması durumunda görülebilir. Bu tür hastaların Down sendromu fenotipinden sorumlu bölgelerin ortaya çıkarmasında özel bir yeri vardır. Down sendromlu hastaların yaklaşık olarak

%40'ında görülen konjenital kalp hastalıklarından sorumlu 2 Mb'den daha küçük bir kritik bölgenin ortaya çıkarılması bu karyotipe sahip Down sendromlu hastalar sayesinde olmuştur. Down sendromlu bireylerin karakteristik görünümü ve ilişkili malformasyonların gelişiminden, 21q22 üzerinde yer alan bazı genlerin rölatif dozaj etkilerinin sorumlu oldukları düşünülmektedir. Down sendromunun bazı genlerin ifadesindeki artıştan kaynaklanan bir sendrom olduğu bilinmektedir.

Ailede trizomi 21 veya diğer otozomal trizomilerden biri ile doğan bir çocuktan sonra, bir sonraki gebelikte benzer bir çocuğun doğma riski yaklaşık olarak %1'dir. Bu risk 30 yaşından küçük kadınlarda %1,4'tür. Daha ileri yaşı kadınlarda risk yaş ile ilişkili riske benzerdir. Daha genç kadınlarda görülen bu artmış riskin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Translokasyon tipi Down sendromunda ileri anne yaşı bilinen bir risk faktörü değildir. Down sendromu riski prenatal dönemde yapılan bazı maternal serum tarama testleri (ikili test, kombine test, üçlü test, dördü test) ile saptanabilir. Bu testler tarama testleridir ve trizomi 21'li gebelikleri değişen duyarlılıklarda ve genel olarak %5 yanlış pozitif oranı ile birlikte saptayabilirler. Bu tarama testlerinde yüksek risk saptanan gebelere fetal karyotip analizi yapılabilir. Fetal karyotip analizi için koryonik villüs örnekleme, amniyosentez veya kordosentez yöntemleri kullanılabilir. Prenatal dönemde Down sendromu maternal plazmadaki fetal DNA aracılığıyla invazif olmayan bir yöntem (*cell free fetal DNA*) ile de taranabilir. Prenatal dönemde yapılan fetal ultrasonografi (US)'de saptanan; burun kemik yokluğu, intrakardiyak ekojenik odak, barsakta ekojenite artışı, artmış nükkal kalınlık gibi bulgular Down sendromu açısından uyarıcı olabilir.

Bir yenidoğanda ilk 24 saat içinde Down sendromu tanısının en hassas yöntemi dikkatli bir fizik muayenedir. Down sendromlu bir yenidoğanda; zayıf Moro refleksi (%85), hipotoni (%80), eklem laksitesi (%80), ensede artmış gevşek cilt kalınlığı (%80), düz yüz profili (%90), yukarı eğimli palpebral aralık (%80), kulak anomalisi (%60), pelvis displazisi (%70), beşinci parmakta orta falanks displazisi (%60) ve tek palmar çizgi (%45) saptanabilir. Avuç içinde tek yatay palmar çizgi bulgusunun toplum içinde sağlıklı bireylerin %2-3'ünde görülebileceği unutulmamalıdır. Parmaklar kısa ve geniştir; orta falanks hipoplazisi izlenir. Ayakta birinci ve ikinci parmak arasında boşluk (*sandal gap*) ve ayak tabanında proksimale doğru uzanan derin cilt oluğu gö-

rülebilir. Dismorfik yüz bulguları arasında; brakisefali, burun kökü basıklığı, düz oksiput, epikantal katlantı, küçük ve düşük yerleşimli kulaklar ve *Brushfield* lekeleri görülür. Hafif-orta şiddetli zihinsel yetersizlik vardır.

Down sendromlu bütün hastaların yaklaşık 1/3'ünde konjenital kalp hastalığı vardır. En sıklıkla endokardiyal yastık defekti, ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriozus (PDA), atrial septal defekt (ASD) ve aberan subklaviyan arter görülür. Yaş ile beraber mitral, aortik ve triküspit kapak ile ilgili patolojiler saptanabilir.

Gastrointestinal sistem anomalileri arasında; trakeaözofagial fistül, duodenal atrezi, omfolasel, pilor stenozu, annular pankreas, Hirschprung hastalığı, safra kanal azlığı ve gastroözefageal reflü yer alır. Gastrointestinal sistem patolojilerine bağlı semptom ve bulgular doğumdan aylar sonrasına kadar farkedilmeyebilir. Kronik ishal veya kabızlık görülebilir, çölyak hastalığı Down sendromlu bireylerin %5-12'sinde olup hastaların yaklaşık 1/3'ü asemptomatiktir.

Down sendromlu çocukların yarısından fazlasında mikst ya da sensörinöral tipte işitme kaybı vardır. Stapes malformasyonu ve iç kulak anomalileri saptanabilir. Dişlerde hipoplazi, düzensiz yerleşimli dişler ve periodontal hastalıklar görülebilir. Mikropenis ve testis volümünde düşüklük izlenebilir. Akut lösemi [hem Akut lenfoblastik lösemi (ALL), hem Akut miyeloblastik lösemi (AML)] görülme sıklığı 1-10 yaş arasındaki Down sendromlu çocuklarda, normal popülasyona göre oldukça artmıştır (15-18 kat). Down sendromlu bireylerin %1,7-2,1'inde ALL görülür. ALL dışındaki lösemilerin yaklaşık yarısı AML'dir (Akut megakaryoblastik lösemi M7). Down sendromlu popülasyonda AML görülme sıklığı normal popülasyonun yaklaşık 500 kat üzerindedir. Üç yaşından sonra ALL'nin ALL dışındaki lösemilere oranı popülasyondaki olağan dağılıma paralel hale gelir.

Down sendromlu yenidoğanların yaklaşık %10'unda geçici lökomoid reaksiyon (geçici miyeloproliferatif bozukluk) görülür. Bu durumun sadece trizomi 21 hücre hattına sahip kişilerde görüldüğü, bugüne kadar normal kromozom yapısına sahip sadece bir kişide rapor edildiği bildirilmektedir. Bu geçici lökomoid reaksiyon genellikle üçüncü ayın sonunda düzelir. Bununla beraber bazı hastalarda erken hayatı tehdit eden hastalık gelişir ve bunların yaklaşık %25'inde akut megakaryositik lösemi (AML-M7) gelişir. Bu nedenle Down sendromu olup geçici lökomoid reaksiyon geçirmiş çocukların hematolojik

bulgularının 18-24 aya kadar takip edilmesi önerilmektedir. Löseminin aksine, Down sendromlu bireylerde diğer solid tümörler (nöroblastoma, nefroblastoma, gastrointestinal, uterus ve santral sinir sistemi tümörleri) daha az sıklıkta görülür.

İmmün sistemde; immünoglobulin düzeyleri, spesifik antikor cevabı, fagositik ve kemotaktik cevaplar, sitokin üretimi, T, B ve NK hücre yanıtları ile ilgili olmak üzere çeşitli anormallikler görülebilir. Down sendromlu bireylerde enfeksiyonlara artmış bir yatkınlık olabilir. Bununla beraber bu bireylerin immünolojik değerlendirmesi rutin olarak yapılan bir uygulama değildir.

Down sendromlu çocuklarda nöbet normal popülasyona göre daha sık görülebilir. Nöbet yaklaşımı benzerdir. İlerleyen yaş ile beraber, Alzheimer hastalığının karakteristik nöropatolojik bulgularının (kortikal atrofi, ventriküler dilatasyon, nörofibrillar *tangles*) gözleendiği erken demans riski artmıştır. Down sendromunda Alzheimer hastalığının yüksek sıklıkla görülmesi muhtemelen 21. kromozomda yer alan amiloid prekürsör geninin gen-doza etkisine bağlıdır. Alzheimer hastalığının geliştiği Down sendromlu bireylerde diğer Alzheimer hastalıklı bireylere göre nöbet geçirme sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir.

Atlantoaksiyel instabilite Down sendromlu bireylerin yaklaşık %12-20'sinde görülür. Bununla beraber spinal kord kompresyonu nadiren bildirilmiştir. Atlantoaksiyel instabilite genellikle asemptomatik olsa da hastaların klinik izlemleri sırasında bu yönden değerlendirilmeleri kritiktir. Atlantoaksiyel instabilitenin gösterilmesi ve hastalardaki nörolojik sonuçların öngörülmesinde radyografik çalışmaların gerekliliği ile ilgili literatür çelişkili olsa da barsak veya mesane fonksiyonlarında değişiklik, hipotonisitede artış, ambulatuvar becerilerin kaybı, boyun posturunda değişiklik, derin tendon reflekslerinde değişiklik ve patolojik reflekslerin varlığı durumlarında bu bireyler mutlaka radyografik tetkikler ile değerlendirilmelidirler.

Down sendromlu bireyler uyku apnesi açısından özellikle sorgulanmalıdırlar. Polisomnografik çalışmalar sonucunda gerekli görülmesi durumunda hastalara *continuous positive airway pressure* (CPAP) veya diğer invazif olmayan solunum desteği seçeneklerinden birisi uygulanabilir.

Tiroid ile ilgili bazı patolojiler Down sendromlu bireylerin klinik seyirleri sı-

rasında görülebilir. Down sendromlu bireylerin %20-40'ında hipotiroidizm, %2,5'unda hipertiroidizm görülür. Anti-tiroid antikorları 8 yaşın altında sık değildir. Down sendromlu kadınların nadiren fertil olabildikleri bildirilmiş olsa da erkekler infertildir.

Down sendromlu bireylerin kas tonusları yaşla beraber gelişme gösterirken gelişme geriliği neredeyse değişmez bir kuraldır. Down sendromlu çocukların %92'si yürümeye 36. ay itibarıyla başlarlar. Genellikle mutlu, arkadaş canlısı, cana yakın ve iyi huylu bireylerdir. Erken mortalitenin en önemli nedeni konjenital kalp hastalığıdır. Pnömoni ya da diğer enfeksiyonlara bağlı gelişen mortalite, genel popülasyondan daha yüksektir.

Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

İlk kez 1960 yılında Edwards ve arkadaşları tarafından çoklu malformasyonu olan çocuklarda ilave bir kromozom 18'in saptanmasıyla tanımlanmıştır. Çoklu malformasyon sendromları arasında ikinci sıklıkta yer alır. İnsidansı 1/6.000-8.000 canlı doğum'dur. Kız/erkek oranı 3:1'dir. Trizomi 18'li gebeliklerin yaklaşık %95'i spontan düşükle sonuçlanır. Bu sendrom, 18. kromozomun tümünün ya da büyük bir bölümünün trizomisi sonucunda oluşur. Vakaların çoğunda tam trizomi 18 vardır. Oluş mekanizması anormal kromozom segregasyonudur. İleri anne yaşı bir risk faktörüdür. Trizomi 18 ile sonuçlanan gebeliklerde ortalama maternal yaş 32'dir. Kromozom kırığının neden olduğu translokasyon vakaları da görülebileceği için bu hastalarda mutlaka karyotip analizi yapılmalıdır. Bir translokasyonun saptanması durumunda ebeveynlere de mutlaka dengeli taşıyıcılık açısından kromozom analizi yapılmalıdır. Bir trizomi 18'li gebelik sonrasında takip eden gebeliklerde de normal popülasyona göre artmış trizomi 18 riski söz konusudur. Bu risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda daha yüksektir. Mozaik trizomi 18 durumlarında yaşam süresi daha uzundur.

Trizomi 18'li bireylerin 1/3'ü prematür diğer 1/3'ü postmatür olarak doğarlar. Fetal aktivitede azlık, polihidramnios, küçük plasenta, tek umbilikal arter, düşük doğum ağırlığı, büyüme ve gelişme geriliği, yenidoğan döneminden sonra başlayan hipertonsite, iskelet kası, subkutanöz ve adipoz dokunun hipoplazisi görülür. Trizomi 18'in bulguları arasında; zayıf ağlama, belirgin oksiput,

bifrontal çapın darlığı, düşük yerleşimli ve katlantı anomalili kulaklar, kısa palpebral aralık, mikrogнатia ve küçük ağız yer alır. İkinci parmağın üçüncü parmak üzerine, beşinci parmağın dördüncü parmak üzerine bindiği *clenched hand* bulgusu, *rocker bottom feet*, tırnak hipoplazisi, kısa sternum, inguinal ya da umbilikal herni ve/veya diastezis rekti, küçük pelvis, kalça abduksiyonunda kısıtlılık, erkeklerde kriptorşidizm, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt ve patent duktus arteriozus trizomi 18'li bireylerin yarısından fazlasında görülür. Bugüne kadar trizomi 18'de 130'dan fazla farklı anomali rapor edilmiştir. Trizomi 18'de yaşam süresi genellikle sınırlıdır. Hastaların %50'si birinci hafta içinde, diğer kalanların çoğunluğu ise birinci yıl içinde kaybedilirler. Ortanca sağkalım süresi 14,5 gündür. Hastaların sadece %5-10'u birinci yılı tamamlayabilirler.

Kromozom 18'in kısa kolunun trizomisinde spesifik olmayan klinik özellikler ile hafif zihinsel yetersizlik veya normal zeka izlenebilir. Bu hastalarda nöbet görülebilir. Uzun kolun trizomisinin neden olduğu klinik tablo trizomi 18'in neden olduğu klinik tablodan ayırt edilemez.

Trizomi 13 (Patau sendromu)

Muhtemelen ilk kez Bartholin tarafından 1657'de tanımlanmış olsa da trizomik etiyoloji Patau ve arkadaşları tarafından 1960'da ortaya çıkarılmıştır. İnsidansı 1/12.000-20.000 canlı doğum'dur. İleri anne yaşı ile ilişkilidir, 13. kromozomun tümünün ya da büyük bir bölümünün trizomisi sonucunda oluşur. Bir trizomi 13'lü gebelik sonrasında takip eden gebeliklerde de normal popülasyona göre artmış trizomi 13 riski söz konusudur. Bu risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda daha yüksektir. Mozaik trizomi 13 durumlarında yaşam süresi daha uzun olabilir. Down sendromu ve trizomi 18'de olduğu gibi trizomi 13 klinik tanısının ardından mutlaka kromozom analizi yapılmalıdır. Böylece nadir de olsa görülebilecek olan translokasyon vakaları saptanabilecektir. Bu durumda ebeveynlerden birinde olabilecek olan dengeli translokasyon taşıyıcılığın ortaya çıkarılması kritiktir. Trizomi 13 en sıklıkla mayotik *nondisjunction* sonucunda oluşur. Translokasyon tipinde en sıklıkla 14. kromozom olmak üzere, diğer akrosentrik kromozomlar arasında translokasyon söz konusudur.

Proksimal segment içeren kısmi trizomi 13 (13pter→q14)'te büyük burun, kısa üst dudak, beşinci parmakta klinodaktili ve ağır zihinsel yetersizlik görülür.

Distal segment içeren kısmi trizomi 13'te (13q14→qter) karakteristik bir fenotip vardır. Ağır zihinsel yetersizlik, frontal kapiller hemanjiom, ucu kalık kısa burun, uzun filtrum, sinorfis, belirgin kaş, uzun ve kıvrıkcık kirpik ve belirgin antiheliks ve bazen trigonosefali ve arhinensefali görülebilir.

Trizomi 13 klinik bulguları arasında; mikrosefali, polidaktili, oküler anomaliler, yarık dudak (%60-80) ve/veya damak, santral sinir sistemi malformasyonları (holoprosensefali) ve konjenital kalp hastalıkları (%80'inde VSD) yer alır. Trizomi 13'lü bireylerde ortanca yaşam süresi 7 gündür. Vakaların yaklaşık %90'ı birinci yıl içinde kaybedilir. Sağ kalan hastalarda ağır zihinsel yetersizlik, nöbet ve büyüme geriliği görülür.

Otozomal Delesyon ve Duplikasyon Sendromları: Klinik olarak tanımlanabilen ve bazı belirgin bulgularla karakterize olan sendromlardır. Örnek olarak; 3p delesyonu, 3q duplikasyonu, 4p delesyonu, 4q delesyonu, 5p delesyonu, 9p delesyonu, 9p duplikasyonu ve 11q delesyonu verilebilir. Bunlar arasında 4p delesyonu ve 5p delesyonu uzun zamandır iyi bilinen otozomal delesyon sendromları arasında yer alır.

5p delesyonu (Cri du cat sendromu): İlk defa 1963 yılında Lejeune ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnsidansı 1/15.000-1/50.000 arasındadır. Kromozom 5'in kısa kolunun kısmi delesyonu sonucunda meydana gelir. Laringeal gelişim anomalisi nedeni ile hastalarda anormal bir ağlama sesi vardır. Bu bulgu ilerleyen yaş ile beraber geriler. Vakaların yaklaşık %85'inde *de novo* bir delesyon görülürken; %15'i parental bir translokasyonun anormal segregasyonundan kaynaklanır. Klinik bulgular delesyona uğrayan bölgenin yerine, büyüklüğüne ve içerdiği genlere göre değişkenlik gösterir. Anormal ağlama sesi ile ilgili kritik bölge 5p15.3 bandında yer alırken, diğer özellikler 5p15.2 bandındaki delesyonla ilişkilendirilmiştir. Delesyonun sadece 5p15.3 bandını içermesi durumunda hastada anormal ağlama sesi saptanırken, gelişme geriliği ve yüz bulguları çok daha hafif olacaktır.

5p delesyonunda klinik bulgular arasında; pre ve postnatal büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, yaşamın ilk bir yılı içinde anormal ağlama sesi (kedi miyavlaması şeklinde) ardından seste kısıklık, süt çocukluğu döneminde hipo-

toni, daha sonraları hipertoni ve hiperaktivite yer alır. Yüz bulguları arasında; yuvarlak yüz, metopik sütünün belirgin olması, hipertelorizm, epikantal katlantı, aşağı eğimli palpebral katlantı, strabismus, kısa filtrum, mikrognati, düşük yerleşimli kulaklar ve fasiyal asimetri yer alır. Konjenital kalp hastalıkları arasında en sık VSD, ASD ve PDA görülür.

4p delesyonu (Wolf-Hirschhorn sendromu): 4p delesyonu, 5p delesyon sendromunun tanımlanmasının ardından, 5p delesyonundaki tipik ağlamanın olmadığı ancak diğer bazı özelliklerin olduğu bir grup hastada tanımlanmıştır. Bu sendrom 4. kromozomun kısa kolunun (4p16.3 bölgesinin) kısmi delesyonu sonucu meydana gelir. Wolf-Hirschhorn sendromunda kritik bölge 4p16.3 bölgesinde yer alan D4S3327 ile D4S98-D4S168 lokusları arasında yaklaşık 300-600 kb'lık bölgedir. Vakaların %87'sinde *de novo* delesyon, %13'ünde dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerden birinin dengesiz segregasyonu sonucunda meydana gelir. Ailesel translokasyon vakalarında 4p delesyonu maternal kaynaklı iken, *de novo* delesyon vakalarının %80'i paternal kaynaklıdır.

Wolf-Hirschhorn sendromunda; prenatal dönemde başlayan ağır gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, hipotoni, epilepsi, kraniyofasiyal anomaliler, ekstremité anomalileri (talipes ekinovarus deformitesi, dermal çizgilenmede azalma) ve kardiyak anomaliler (ASD, pulmoner stenoz, VSD ve PDA) başlıca bulgular arasında yer alır. Mikrosefali, yüksek alın, belirgin glabella, oküler hipertelorizm, epikantus, kısa filtrum ve mikrognatia, yarık dudak/damak, pitozis, egzoftalmus, nistagmus, Rieger anomalisi, glokom, polidaktili, elektrodaktili ve klinodaktili görülebilir. Genellikle ağır zihinsel yetersizlik görülür.

Geniş delesyonların çoğu rutin karyotip analizi ile saptanabilirken diğer idiyopatik delesyonların saptanabilmesi daha detaylı analiz (mikrodizin analizi) gerektirir. Bu durum özellikle rutin kromozom bantlaması sırasında iyi görüntülenemeyen subtelomerik bantların dahil olduğu kromozom anomalileri için geçerlidir. Kromozom 1p36 delesyon sendromu bu duruma güzel bir örnek oluşturur. İnsidansı 1/5.000'dir. Kromozom 1p36 delesyonu, kromozom 1p'nin 10 Mb terminal bölgesi içinde farklı kırık noktalarını içerebilir. Vakaların %95'i *de novo* meydana gelir. Bu kromozom anomalisi yüksek çözünürlüklü karyotip analizi ile bazen saptanabilse de tanı için genellikle FISH analizi veya mikrodizin analizi gerekir. Delesyonun büyüklüğü karakteristik klinik özelliklerin sayısı ile korelasyon göstermez.

Cinsiyet Kromozom Anormallikleri

X ve Y kromozomları cinsiyet kromozomlarıdır ve yapıları birbirinden tamamen farklıdır. İki cinsiyet kromozomunun ortak özelliği cinsiyetin belirlenmesinde rol oynamalarıdır. Cinsiyet kromozom anormalliklerinin genel olarak insidansı 1/400 canlı doğum'dur. Otozomal kromozom anormalliklerinde olduğu gibi sayısal veya yapısal olabilirler, bütün hücrelerde olabilirler veya mozaik formda bulunabilirler. Cinsiyet kromozom hastalıkları, istisnaları olmakla beraber, genellikle belirli bir yatkınlık yaratıcı faktör olmadan izole şekilde ortaya çıkarlar. Pubertenin gecikmesi, primer veya sekonder amenore, infertilite ve şüpheli genitalya durumlarında kromozom analizi mutalaka yapılmalıdır. En sık görülen cinsiyet kromozom anormallikleri arasında; X ve/veya Y kromozom anöploidileri yer alır. Cinsiyet kromozom anöploidileri ile ilişkili fenotipler, otozomal kromozom anöploidileri ile ilişkili fenotiplere göre, X kromozomu inaktivasyonu ve Y kromozomundaki düşük gen sayısı içeriği nedeniyle daha az şiddetlidir. Trizomik cinsiyet kromozom anomalileri (XXY, XXX ve XYY) en yaygın görülen cinsiyet kromozom anomalileridir. Bununla beraber spontan düşüklüklerde en sık bildirilen kromozom anomalisi monozomi X'tir. Genel olarak cinsiyet kromozom anöploidisi olan kişiler; akranlarına göre azalmış düzeyde psikososyal adaptasyon, eğitim kazanımı, mesleki performans, ekonomik bağımsızlık ve zeka (IQ) testlerinde hafif bir düşüklük sergilerler. X kromozomu anöploidileri en sık görülen sitogenetik anomaliler arasında yer alır. İnsan gelişiminin X kromozom anöploidilerine karşı olan rölatif toleransı, dişilerde iki X kromozomunun birinin üzerinde bulunan genlerin çoğunun epigenetik olarak sessizleştirildiği X kromozomu inaktivasyonu ile açıklanabilir. X kromozomu inaktivasyonundaki prensip; normal dişilerde (normal erkeklerde değil) somatik hücrelerde bulunan bir X kromozomunun gelişmesinin erken safhasında inaktif hale getirilmesi, böylece her iki cinsiyette de X kromozomu üzerinde bulunan genlerin ekspresyonlarının dengelenmesidir. Normal dişi gelişiminde, hangi X kromozomunun inaktive edileceğinin seçiminin tesadüf, sürdürülmesinin ise klonal olması nedeniyle dişiler X'e bağlı gen ekspresyonu bakımından mozaiktirler. Fazla X kromozomu olan hastalarda (erkek veya dişi olsun), birden fazla olan herhangi bir X kromozomu inaktive edilir. Bu nedenle hem erkek hem de dişilerdeki tüm diploid somatik hücreler, mevcut X veya Y kromozomlarının toplam sayısına bakılmaksızın tek bir aktif X kromozomuna sahiptirler. Sıklıkla izle-

nen cinsiyet kromozom anomalileri arasında; 45,X (Monozomi X), 47,XXY (Klinefelter sendromu), 47,XXX (Trizomi X) ve 47,XYY yer alır.

Turner Sendromu

Kısa boy ile over gelişim bozukluğu arasındaki ilişki ilk kez 1922 yılında Rossle tarafından farkedilmiş ve bu durum “*sexagen dwarfism*” adı altında sınıflanmıştır. Ardından bu klinik bulguların daha geniş bir şekilde tanımlanması ise ilk kez Turner tarafından 1938 yılında yapılmıştır. Barr cisminin yokluğu 1954, bu durumun sitogenetik bir anomali olduğu ise ilk kez 1959 yılında bildirilmiştir. Konsepsiyon ve spontan düşükler sırasında sık rastlansa da canlı doğan dişiler arasında insidansı düşüktür. Turner sendromu insidansı 1/5000-10000 canlı dişi doğum olduğu tahmin edilmektedir. Turner sendromluların yaklaşık yarısında 45,X karyotipi izlenirken; kalan diğer grupta mozaik karyotip (45,X/46,XX), X kromozom uzun veya kısa kolunun izokromozomunu [i(Xp) veya i(Xq)], *ring* kromozom veya delesyon içeren karyotipler izlenir (**Tablo V**).

Turner sendromu sporadiktir. İleri anne yaşı risk faktörü oluşturmaz. Monozomi X vakalarının %80’inde cinsiyet kromozomlarından birinin (X veya Y) paternal mayoz bölünme sırasında kaybı söz konusudur. Turner sendromu spontan düşüklerin yaklaşık %20’sinde ve kromozom anomalili canlı doğumların %1’inde görülür. Turner sendromlu bireylerin; %15’i doğumda, %20’si çocukluk döneminde, %25-27’si pubertede ve yaklaşık %38’i erişkin dönemde tanı alırlar.

Tablo V. Turner sendromunda görülen kromozom yapıları.

Karyotip	Sıklık (%)
Monozomi X (45,X)	50
Mozaizm (45,X/46,XX)	20
İzokromozom (46,X,i(Xq))	15
Halka (46,X,r(X))	5
Delesyon (46,X,del(Xp))	5
Diğer	5

Klinik özellikler

Konjenital lenfödem doğumda veya erken süt çocukluğu döneminde saptanabilir (>%80). Bununla beraber prenatal dönemde jeneralize ödem (hidrops) ve ense kalınlığının artması (*nuchal* kist veya *nuchal* kalınlaşma) şeklinde bulgu verebilir. Doğumda Turner sendromlu bebekler tamamen normal olabilirler. Bununla beraber bazı bebeklerde intrauterin ödemin bir kalıntısı olarak el ve ayak sırtında lenfödem görünümü dikkat çekebilir. Turner sendromunun diğer klinik bulguları arasında; boy kısalığı (genellikle doğumda saptanır), over disgenezisi (>%90), meme başlarının birbirinden ayrık olduğu geniş göğüs kafesi (>%80), yele boyun (%50), boyunda kısalık (%80), saç çizgisinin düşüklüğü, kubitus valgus (%70) ve 4. ve 5. metakarpalarda kısalık (%50) yer alır. Konjenital lenfödem bulgusu özellikle büyüme hormonu ve/veya östrojen tedavisinin başlanması ile ilişkili olabilir.

Turner sendromlu bireylerde iki önemli problem boy kısalığı ve over yetmezliğidir.

Doğumdan 3 yaşına kadar kemik maturasyonu geri olsa da büyüme hızı normaldir. Üç-12 yaş arasında kemik yaşındaki ilerleme normal olup, “*height velocity*” azalır. Oniki yaşından sonra ise büyüme hızında düşme, kemik yaşı ilerlemesinde yavaşlama ve vücut ağırlığında rölatif artış gözlenir. Büyüme hormonu tedavisi almayan Turner sendromlu kişilerde ortalama nihayi boy 143 cm’dir. Bu boy uzunluğu genel dişi popülasyonun yaklaşık 20 cm altındadır. Büyüme hormonu tedavisinin genel olarak nihayi boy üzerinde anlamlı bir iyileşmeye neden olduğu kabul edilmektedir.

Büyüme hormonu tedavisine verilen cevabın özellikle; genç yaş, düşük kemik yaşı/kronoloji yaş oranı, düşük bazal vücut ağırlığı ve tedavi başlangıcında bazal boy ölçümünün uzun olması gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Boy kısalığı, psödootozomal bölgede yer alan SHOX geninin kopya sayısı yetersizliği nedeniyle oluşur. Over yetmezliği intrauterin yaşamın ikinci döneminde başlar ve daha sonra primer amenore ve infertiliteye neden olur. Turner sendromluların çok azında (%2-5’inde) menstruasyon ve spontan gebelik görülür. Sekonder cinsiyet karakterlerin gelişimi ve osteoporozun uzun dönemde engellenebilmesi için adölesan döneminde östrojen replasman tedavisi önerilmektedir.

Turner sendromlarının yaklaşık %45’inde konjenital kalp anomalisi, en sıklıkla da aort koarktasyonu ve biküspid aort kapağı izlenir. Hipertansiyon ve obezite artan yaşla birlikte sıkça izlenir. Turner sendromunda hipotiroidizm, tip 1 ve tip 2 diyabet, sensörinöral işitme kaybı ve çöliyak hastalığı sık görülür. Turner sendromlu hastaların uzaysal algılama, algısal motor organizasyonu ya da ince motor hareketlerinde kısıtlılık vardır.

Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu klinik olarak ilk kez 1942 yılında tanımlanmıştır. Etiyolojisinde ilave X kromozomunun varlığı ise ilk kez 1959 yılında gösterilmiştir. İnsidansı 1/500-1000 canlı erkek doğum’dur. Az sayıda (%15) vakada mozaizim (46,XY/47,XXY) saptanabilir. Daha nadir görülmekle birlikte, Klinefelter sendromlu hastalarda 47,XXY dışında 48,XXXY, 48,XXYY ve 49,XXXXY gibi karyotipler de saptanabilir. Bununla beraber bu hastalarda daha fazla dismorfik bulgu ve ağır zihinsel yetersizlik vardır. Klinefelter sendromunda ilave X kromozomunun maternal veya paternal kalıtılmış olması hemen hemen eşittir. Vakaların yaklaşık yarısı, *psödootozomal* bölgede bulunan normal Xp/Yp rekombinasyonunun başarısızlığından dolayı paternal mayoz I *nondisjunction* nedeniyle meydana gelir. Maternal kaynaklı vakaların çoğu maternal mayoz I hatalarından kaynaklanır. Bu tür vakalarda maternal yaş artmıştır. Bununla birlikte maternal mayoz II ya da mozaizme neden olan postzigotik mitotik bölünme hatası sonucunda da oluşur. Klinefelter hastalarının yaklaşık olarak %15’inde, en sıklıkla 46,XY/47,XXY olmak üzere mozaik karyotip vardır. Mozaizim vakalarında (46,XY/47,XXY); XXY şeklindeki embriyonun bir X kromozomunu erken postzigotik bölünme sırasında kaybettiği görülür ve mozaizim oluşur.

Bir grup olarak mozaik hastaların değişken fenotipleri vardır ve bazıları normal testiküler gelişim gösterebilirler. Klinefelter sendromu cinsel gelişim bozuklukları arasında sınıflandırılır.

Klinik özellikler

Klinefelter sendromlu bireyler hemen hemen her zaman infertildirler. Bu hastalar kliniğe sıklıkla infertilite nedeniyle başvururlar. Klinefelter sendromu, infertil erkeklerde (yaklaşık % 4) veya oligospermi veya azospermi olan er-

keklerde (yaklaşık % 10) daha sık görülür. Erişkinlerde kalıcı androjen eksikliği, kas tonusunda azalma, libido kaybı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile sonuçlanabilir.

Klinefelter sendromunda bireyler uzun boylu, ince ve alt ekstremiteleri nispeten daha uzundur. Puberteye kadar gelişimleri normaldir. Androjen üretimindeki azalma ile birlikte sekonder cinsiyet karakterleri tam olarak gelişemez. Önükoid görünüm ve jinekomasti gelişir. Jinekomasti vakaların %56-88'inde izlenir. Azoospermi nedeniyle infertilidirler ve testisleri küçüktür. Testis volumü postpubertal olarak 10 ml'den azdır. Bazı vakalarda testiküler sperm aspirasyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulamalarıyla fertilitte sağlanabilmiştir.

Klinefelter sendromunda sözel anlama ve sözel yetenek 46,XY erkeklere göre düşüktür. Özellikle okuma alanında eğitim müdahalesi gerektirebilecek öğrenme güçlüğü riski birkaç kat artmıştır. Dil alanındaki güçlükler, utangaçlık, açıklığa kavuşturulamama, belirgin immatürite ve depresyon için yüksek risk oluşturabilir. Çoğu Klinefelter erkeği normal yetişkin ilişkiler yaşasalar da etkilenmiş erkeklerin çoğunun psikososyal açıdan zayıf dengeleri vardır. Adolesan dönemde daha pasif ve kendilerinden daha az emindirler. Ciddi duygusal ve davranışsal zorluklar çekerler, depresyon ve bipolar bozukluklar tanımlanmıştır.

Klinefelter sendromunda vasküler yetmezlik, bacak ülserleri, derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansı artmıştır. Bacak ülserlerinde altta yatan neden androjen eksikliği ve vasküler anomalilerdir. Artmış osteoporozis ve meme kanseri riski vardır. Pubertede testesteron tedavisi sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi ve uzun dönemde osteoporozis engellenmesi için faydalı olmaktadır. Androjen replasman tedavisinin 12 yaş civarında başlaması önerilmektedir. Bu tedavinin infertilite, jinekomasti ve küçük testis problemleri üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte davranış ve iş performansında genel iyileşme sağlar ve osteoporozis, otoimmün hastalıklar ve meme kanseri riskini azaltır.

47,XXX (XXX Dişi): İnsidansı 1/1000 canlı dişi doğum'dur. Karyotip teşekkülü; 47,XXX şeklindedir. Fiziksel anomalileri yoktur, ancak baş çevresi ölçümleri düşük olabilir ve buna entellektüel becerilerde hafif düşüklük eşlik edebilir. Bu durum nadiren de olsa özel eğitim desteği gerektirebilir. İlave

X kromozomu vakaların %95'inde maternal kökenli olup maternal mayoz I bölünme hatasından kaynaklanır. Bu bireyler genellikle fertildirler ve normal karyotipe sahip çocukları olur. İkidenden fazla X kromozomuna sahip erkeklerde olduğu gibi, dişilerde de X kromozomu sayısının üçten fazla olması durumunda öğrenme güçlüğü insidansı artış gösterir.

47, XYY (XYY Erkek): Yenidoğan çalışmalarında belirlenen insidans 1/1000 canlı erkek doğum'dur. Bununla beraber öğrenme güçlüğü veya antisosyal suç davranışı sergileyen erkekler arasındaki sıklığı %2-3 olarak bulunmuştur. Yine de 47,XYY erkeklerin çoğunda öğrenme güçlüğü veya suç kaydının olmayacağını vurgulanması önemlidir. Karyotip teşekkülü 47,XYY şeklindedir. İlave Y kromozomu paternal kaynaklı olup mayoz II'deki bölünme hatasından veya postzigotik bir hata sonucu gelişir. Bu bireylerde okul başarısı düşük olabilir. Zeka hafif bir şekilde etkilenmiş olabilir. Fertil bireylerdir. Fizik görünüşleri normal, boyları genellikle ortalamanın üzerindedir. Klinik bulguları arasında; iri diş, asimetrik ve uzun kulaklar, artmış testiküler volüm ve normal testesteron düzeyleri, radioulnar sinostoz, kriptorşidizm, küçük penis, hipospadias, elektroensefalografi (EEG) anomalileri, Dandy-Walker malformasyonu, korpus kallozum agenezisi ve geniş ventrikül yer alır.

KAYNAKLAR

1. Emery's Elements of Medical Genetics (15th ed). Philadelphia: Elsevier, 2017.
2. ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds). Basel: S Karger, 2013.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson. Genetics In Medicine. 8th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier. 2016.
4. Oxford Desk Reference Clinical Genetics And Genomics, Second Edition, 2017.
5. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations (7th ed). Philadelphia: Saunders, 2013.

PRENATAL TANI VE GENETİK DANIŞMA

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

PRENATAL TANI

Prenatal tanı tanım olarak genetik bir hastalık açısından artmış risk altında olduğu bilinen bir fetüsün, hastalık ile etkilenmiş olup olmadığını tespit etmek üzere intrauterin dönemde test edilmesidir. Prenatal tanı klasik olarak sadece bir gebeliğin devam ettirilmesi veya sonlandırılması amacıyla bazı testlerin yapıldığı bir süreç olarak görülmemelidir. Prenatal tanının hedefleri aşağıda sıralanmıştır;

1. Hastalıklı çocuk sahibi olma riski yüksek olan çiftleri bilgilendirerek farklı seçenekler sunmak.
2. Özellikle yüksek risk (önceki çocukta hastalık olması, aile öyküsü, pozitif parental taşıyıcılık testi veya prenatal tarama testlerinde artmış risk saptanması) grubundaki kişilere güvence sağlamak, endişelerini azaltmak.
3. Tekrar çocuk sahibi olmaya cesaret edemeyecek, belirli bir doğumsal anomalili veya kalıtsal genetik hastalıklı çocuk sahibi olma riski yüksek olan çiftleri, hastalığın tanısının intrauterin konulabileceği konusunda bilgilendirmek. Böylece çiftlere yeni bir gebeliğe başlama imkanı tanımak.
4. Genetik bir hastalıklı çocuk sahibi olacak çiftlere, psikolojik olarak hazırlanma, gebeliğin, doğumun ve doğum sonrası sürecin en optimum koşullarda yaşanmasına imkan sağlamak.
5. Etkilenmiş fetüsün mümkün olan zamanlarda prenatal tedavisine olanak sağlamak.

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Prenatal tanı sıklıkla fetal hücre, amniyon sıvısı veya kord kanında analizi gerçekleştirmek için koryon villüs örnekleme (CVS), amniyosentez veya kordosentez gibi invazif bir işlem gerektirir. Prenatal tanı sonucunun mümkün olduğu kadar net olması gerekir. Prenatal tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, gebelik sırasında tanı konulması eşleri ve hekimleri uyarabilir. Bunun yanı sıra, doğum sonrasında etkilenmiş bir çocuğun doğumunu takiben, ailenin psikolojik hazırlığı, gebelik, doğum ve doğum sonrası sürecin yönetiminin uygun planlanabilmesine olanak sağlar. İnvaziv prenatal tanı yöntemlerinin bütün olası fetal anormallikleri dışlamak için kullanılamayacağının vurgulanması önemlidir. Prenatal tanı, kullanılan tanı testinin yöntemi ile fetüsün, saptanabilen spesifik bir durumla etkilenip etkilenmediğini belirlemekle sınırlıdır.

Prenatal Tanı Endikasyonları

1. Önceki gebelikte *de novo* kromozom anöploidisi veya diğer genomik dengesizlik olması.
2. Ebeveynlerden birinde yapısal kromozomal veya genomik anomali olması.
3. Ailede biyokimyasal veya DNA dizi analizi ile tanı konulabilen veya dışlanabilen genetik bir bozukluk öyküsünün olması.
4. Ailede spesifik prenatal tanısal bir testin olmadığı X'e bağlı bir bozukluk öyküsü. X'e bağlı bir bozukluktan etkilenen bir çocuğun ebeveynleri, tekrarlama riski bir sonraki gebelikte % 25 kadar yüksek bir değer olabileceği için, alternatif yöntem bulunmadığında, gebeliği sonlandırma veya devam ettirmeye karar vermelerine yardımcı olması amacıyla fetusun cinsiyet tayini yöntemini kullanabilirler. Duchenne kas distrofisi ve hemofili A ve B gibi prenatal tanının mümkün olduğu X'e bağlı bozukluklarda, öncelikle fetüsün cinsiyeti belirlenir ve daha sonra fetüsün erkek olduğu durumlarda DNA analizi yapılır.
5. Nöral tüp defekti riski (NTD). NTD'li hastaların birinci derece akrabalarında NTD'li bir çocuğa sahip olma riski yüksektir.
6. Maternal serum tarama testleri, ultrason incelemesi ve hücresiz DNA (cell-free DNA) şeklindeki noninvazif prenatal tarama testi ile belirlenen artmış risk.
7. İnvazif test yaptırmak isteyen gebe kadın veya eşler.

İleri anne yaşı (>35), Down sendromu ile ilişkisi en iyi bilinen risk faktörüdür. Down sendromu regüler tip (Trizomi 21), trizomi 13 ve trizomi 18 insidansı ileri anne yaşı ile artış gösterir. Bu nedenle, prenatal tanı eski zamanlarda en sıklıkla ileri anne yaşı nedeniyle yapıldı. Bununla birlikte bugün geçerli olan klinik yönergelere göre, noninvaziv tarama yöntemlerinden biri veya daha fazlası ile risk değerlendirmesi yapılmasının ardından, yüksek risk saptanan durumlarda invazif test yapılmasını önerilmektedir.

Bu faktörlerin dışında “ileri paternal yaş” faktörünün de üzerinde durulması gerekir. İleri paternal yaşı (>35), etiyolojisinde *de novo* mutasyonların olduğu, genellikle otozomal dominant geçiş gösteren bazı genetik hastalıkların görülme sıklığını, sperm hücrelerinde artmış mutasyon hızı ile ilişkili bir şekilde arttırdığı bilinmektedir. Bu duruma örnek olarak iskeletin en sık görülen genetik hastalığı olan akondroplazi verilebilir. Bu nedenle aile öyküsü olmasa da ileri paternal yaş olan eşlerin bu açıdan artmış risk taşıdıkları mutlaka bilgilendirilmelidir.

Fetal kromozom anormalliklerinin dışında, genetik testlerin yapılabildiği 2000’den fazla genetik hastalık vardır. Amniyosentez veya CVS gibi prenatal testler, bu bozuklukların herhangi biri için risk altında olduğu bilinen eşlere genetik danışma eşliğinde önerilebilir. Genetik danışma sırasında; eşlerin fetüsün anlamlı bir risk altında olduğunu göz önünde bulundurup bulundurmadığı, bu durumun invazif bir girişimi haklı çıkarıp çıkarmayacağı iyice anlaşılmalıdır. Yapılan prenatal test sonrasında etkilenmiş bir fetüs ile karşı karşıya kalındığında gebelik sonlandırma kararı çok kişisel bir karardır. Bu nedenle her bir çift kendi kararını kendi vermelidir. Böyle bir durumda, hekimlere düşen herhangi bir yönlendirme yapmadan konu ile ilgili doğru, güncel ve anlaşılır bilgilendirme yapmaktır.

Geleneksel klinik yaklaşımda prenatal tanı sırasında kullanılan yöntemler özellikle aile öyküsü veya pozitif tarama testi sonucu olan veya diğer iyi tanımlanmış risk faktörleri ile spesifik bir durum için fetüsün artmış risk altında olduğu gösterilen gebeliklere önerilmektedir. Anöploidi riski dökümanate edilmiş gebelikler için invaziv testlerin yapılması, Kanada Obstetrik Doktorları ve Jinekologlar Derneği’nin (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) 2011 Pratik Rehberi ve Uluslararası Prenatal Tanı Derneği (*International Society for Prenatal Diagnosis*) tarafından desteklenmektedir. Buna karşın, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (*American*

College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) ise amniyosentez veya CVS'in yaş ve artmış riske işaret eden herhangi bir ön tarama testi sonucundan bağımsız olarak bütün kadınlara yapılmasını önermektedir.

Prenatal Tanı Yöntemleri

İnvazif yani girişimsel yöntemler arasında koryon villus örneklemesi, amniyosentez, kordosentez ve preimplantasyon genetik tanı yer alır.

Koryonik Villus Örneklemesi

Koryonik Villus Örneklemesi (CVS) ilk defa Çin'de geliştirilmiş bir yöntemdir. Genellikle **gebeliğin 10-13. haftaları** arasında, koryon villus dokusundan transservikal veya transabdominal olarak alınan biyopsi işlemidir. İşlem ultrasonografi rehberliğinde yapılır. Koryonik villus trofoblast kökenlidir ve biyopsi işlemi için fetal dokuyu temsil eder. CVS ile ilgili en önemli avantaj gebeliğin erken haftalarında yapılması ve erken sonuç elde edilmesidir. Etkilenmiş bir gebelikte terminasyon kararı CVS ile ilk trimesterde alınabilir. Amniyosentezden farklı olarak amniyon sıvısı AFP [*Amnion fluid alpha-fetoprotein*; AFAFP] bu aşamada ölçülemez. Bu nedenle, muhtemel bir açık NTD değerlendirmesi için, maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) taraması, amniyosentez ile AFAFP düzey ölçümü ve ultrasonografi gerekecektir. CVS'de kromozom analizinin başarısı, amniyosentez ile aynıdır (% 99'dan fazladır). Bununla beraber CVS örneklemelemlerinin yaklaşık % 1'inde kromozomal mozaizizm (gerçek mozaizizm ve psödomozaizizm dahil olmak üzere) sonrasında belirsiz sonuçlar ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda fetüste kromozom anomalisi olup olmadığını belirlemek amacıyla amniyosentez ile takip yapılması önerilir.

Komplikasyonlar: CVS yapılması açısından deneyimli prenatal tanı merkezlerinde fetal kayıp oranı, gebeliğin 7-12. haftalarının bazal fetal kayıp riski olan %2-5'ten sadece hafifçe yüksektir. Bu risk amniyosentez ile görülen yaklaşık 1/300-1/500 riske yaklaşıp. CVS işlemi sonrasında ekstremitte redüksiyon defektleri gibi birtakım doğum defektlerinin sıklığının arttığı yönünde ilk raporlar olsa da, bu artış deneyimli hekimler tarafından gebeliğin 10. haftasından sonra yapılan CVS işlemlerinin değerlendirildiği geniş serilerde doğrulanmamıştır.

Amniyosentez

Amniyosentez, amniyon kesesine bir iğnenin batırılması ve transabdominal bir şekilde bir miktar amniyotik sıvı örneğinin steril koşullar altında alınmasını içeren bir işlemdir. Amniyon sıvısı tanısal testlerde kullanılmak üzere kültür edilebilecek fetal kökenli hücreleri içeren bir sıvıdır. Amniyotik sıvıdaki hücreler; amniyon, fetal cilt ve idrar yolu epitelinden dökülen hücrelerdir. Canlı olmasalar da bazıları büyüyebilir. Amniyosentez öncesinde; fetüsün canlılığı, gestasyonel yaş, fetüs sayısı, amniyon sıvısının hacmi, fetal anatomik yapıların normal olup olmadığının değerlendirilmesi ve fetüs ve plasentanın iğne girişinin optimum pozisyonda olabilmesine imkan sağlaması için ultrasonografik tarama rutin bir uygulamadır. Amniyosentez işlemi poliklinik koşullarında tipik olarak son menstrüel siklusun ilk gününden sonraki 16-20. haftalar arasında yapılır. Fetal kromozom analizine ek olarak amniyon sıvısındaki AFP konsantrasyonu, açık NTD saptanmasında kullanılabilir.

AFP fetal bir glikoproteindir ve temel olarak karaciğerde sentezlenir, fetal dolaşıma katılır ve böbrekler aracılığıyla amniyon sıvısına boşalır. AFP plaseenta, amniyotik membranlar ve maternal-fetal dolaşım ile maternal kan dolaşımına katılır. Bu nedenle amniyon sıvısında veya maternal serumda çalışılabilir. Her iki çalışma da açık NTD riskinin ve diğer nedenlerin değerlendirilmesi sırasında faydalıdır. AFAFP değerinin artmış olması (o gestasyon yaşı için normal beklenen aralığa göre artmış değer), açık NTD ve NTD dışındaki diğer nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Amniyon sıvısında potansiyel olarak anormal yüksek AFP konsantrasyonlarına neden olan faktörler **Tablo I**'de gösterilmiştir.

Tablo I. *Nöral Tüp Defekti Dışında Amniyotik Sıvıda Yüksek Alfa-Fetoprotein Düzeylerine Neden olan Durumlar:*

Fetal kan kontaminasyonu

Fetal ölüm

İkiz gebelik

Ön karın duvar defektleri (omfalosel veya gastroşizis) konjenital nefrozis ve diğer fetal anomaliler

Gestasyonel yaşın normalin üzerinde tahminine bağlı yanlış-pozitif yükseklik

AFAFP çalışması 18-19. haftada ultrasonografik tarama ile birlikte değerlendirildiğinde, açık spina bifida olan fetüslerin yaklaşık %99'unu, anensefali olan fetüslerin ise hepsini tespit edilebilmektedir. Herhangi bir nedenden dolayı amniyosentezin yapılması durumunda, hem açık NTD taramak amacıyla amniyotik sıvıda AFP konsantrasyon ölçümü, hem de kromozomal ve diğer genomik anormallikleri taramak amacıyla amniyotik sıvı hücrelerinden kromozom analizi yapılmalıdır. Elde edilen amniyon sıvısı ile özellikle sık görülen kromozom anöploidilerinin (Kromozom 13, 18,21, X, Y) doğrudan DNA analizi (*Quantitative Fluorescent PCR*) mümkündür. Diğer testler sadece spesifik endikasyonlar için gerçekleştirilmelidir.

Komplikasyonlar: Gebeliğin 16-20. haftalarında yapılan *midtrimester* amniyosentez ile ilişkili en büyük komplikasyon, gebeliğin bu aşamasında herhangi bir gebelik için yaklaşık % 1-2 olan bazal gebelik kaybı riski üzerine 1/300-1/500 risk ile düşük yapmanın indüklenmesi riskinin eklenmesidir. Amniyotik sıvı sızıntısı, enfeksiyon ve iğnenin enjeksiyonu sırasında fetüsün yaralanması gibi diğer komplikasyonlar nadirdir. Amniyotik sıvı sızıntısı riskinde artış, spontan düşük riskinde üç kat artış ve *talipes equinovarus (clubfoot)* riski için %0,1-0,3 olan popülasyon riskinin yaklaşık 7-8 kat artması nedeniyle 10-14. haftalar arasında yapılan erken amniyosentez işlemi artık önerilmemektedir. Erken amniyosentez işlemi yerini koryonik villus örneklemesine bırakmıştır. Koryonik villus örnekleme, amniyosentez ve kordosentez arasındaki farklılıklar **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

	Koryonik villus örnekleme	Amniyosentez	Kordosentez
Gestasyon haftası	9-13. haftalar	16-20. haftalar	>20. hafta
Fetal kayıp	%0,2 (beklenen fetal kayıp %2-5)	%0,1 (beklenen fetal kayıp %2-3)	%2-3
Mozaisizm	%1-2	%0,2-0,5	%0,3
Başarısız kültür	%2	%1,7	-
Maternal hücre kontaminasyonu	Doğrudan preparat (-) Hücre kültürü (+)	+	++
Tanısal doğruluk	%99,9	%99,9	%99,9

Şekil 1. İnvazif prenatal tanı yöntemleri.

Preimplantasyon Genetik Tanı

Preimplantasyon genetik tanı (PGD), in vitro fertilizasyon (IVF) işlemi sırasında embriyoların uterusu transfer edilmeden önce spesifik bir genetik durum açısından test edilmesi ve o genetik durumu içermeyen embriyoların seçilerek uterusu transfer edilmesi işlemine denir. Bu yöntem spesifik bir genetik bozukluk veya anöploidi açısından artmış riski olan ve düşük yaptırılacak çiftlerle alternatif bir seçenek oluşturması amacıyla geliştirilmiştir. En sık kullanılan iki yaklaşım; tek blastomer biyopsisi ve blastosist biyopsisidir.

Blastomere biyopsisinde, IVF'den 3 gün sonra, 8-16 hücre aşamasında, embriyodan tek bir hücre çıkarılır. Blastosist biyopsisi için döllenmiş yumurtdan bir blastosist gelişene kadar 5-6 gün boyunca kültür edilir ve trofoektodermden yaklaşık beş hücre alınır. Bir dizi tek gen bozukluğu için polimeraz zincir reaksiyonu ile tanı konulabilir. Kromozom anormallikleri FISH veya kromozomal mikrodizin analizi kullanılarak tespit edilebilir. Söz konusu genetik anormalliği taşımadığı tespit edilen embriyolar IVF sonrasında rutin yapıldığı gibi aktarılabilir ve implantasyona bırakılabilirler. Bu teknoloji ile ilgili mevcut veriler, biyopsi yapılan embriyolar için zararlı etkilerin olmadığı yönündedir.

PGD yöntemi ile ilgili bazı tartışmalar vardır. Tek bir hücrenin moleküler analizi teknik açıdan zordur; doğruluk oranı değişkendir, yanlış pozitif oran yaklaşık %6 ve yanlış negatif oran yaklaşık %1'dir. Bu oranlar CVS veya amniyosentez ile elde edilen örneklerin analizindeki oranlardan anlamlı derecede yüksektir.

Daha yakın geçmişte geliştirilen blastosist biyopsi yöntemi ile, görünüşte daha yüksek doğrulukla hücre içeriği daha fazla materyal elde edilir. Ancak yine de konu ile ilgili kapsamlı çalışmalar devam etmektedir. PGD yöntemi etkilenmiş fetüslerin olduğu gebeliklerin sonlandırılmasıyla ilgili etik, dini ve psikolojik zorlukları önlemek amacıyla geliştirilmiş olsa da etkilenen embriyoların kürtaja benzer bir şekilde atıldığını düşünen kişiler için hala birtakım etik kaygılar vardır. Bugün preimplantasyon genetik tanının mümkün olduğu bazı hastalık örnekleri **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Prenatal Tarama

Prenatal taramanın yaygın olarak yapılmaya başlanması, artmış MSAFP ile NTD'ler arasındaki ilişkinin ortaya çıkarıldığı 1970'li yılların ilk zamanlarına dayanır. İzleyen yıllarda serum AFP düzey ölçümü giderek daha yaygın bir şekilde klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bir sonraki önemli gelişme önce ultrasonografi ve ardından 1980'li yıllarda Down sendromuna yönelik maternal serum biyokimyasal belirteçlerin geliştirilmesiyle yaşanmıştır.

Tablo II. Preimplantasyon genetik tanının mümkün olduğu bazı hastalık örnekleri.

Kalıtım şekli	Hastalık
Otozomal dominant	Charcot-Marie-Tooth
	Familial adenomatous polipozis
	Huntington hastalığı
	Marfan sendromu
	Miyotonik distrofi
	Nörofibromatosis
	Osteogenezis imperfekta
	Tuberous skleroz
Otozomal resesif	Beta talasemi
	Kistik fibrozis
	Epidermolizis bülloza
	Gaucher hastalığı
	Orak hücreli anemi
	Spinal musküler atrofi
	Tay-sachs hastalığı
X'e bağlı	Alport sendromu
	DMD
	Hunter sendromu
	Kennedy sendromu
	Frajl X sendromu
Mitokondrial	MELAS
Kromozomal	Robertsonian translokasyon
	Resiprokal translokasyon
	Anöploidi taraması
	İnversiyonlar, delesyonlar

Prenatal tarama geleneksel olarak, doğum defekti veya genetik bir bozukluk açısından artmış risk altında olduğu bilinmeyen gebeliklere, kromozomal anöplidiler, NDT'leri ve diğer yapısal anomaliler açısından test yapılmasıdır. Tarama testleri, sıklıkla bilinen herhangi bir yüksek riski olmayan, bu nedenle de prenatal tanının yapılmadığı gebeliklerde doğum defektlerinin saptanması nedeniyle geliştirilmiştir. Tarama testleri tipik olarak invazif olmayıp maternal kan örneğinin alınmasına veya ultrasonografi veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bir görüntülemenin yapılmasına dayanır.

Prenatal tanının amacı, çiftlere çocuklarının belirli doğum defektleri veya genetik bozuklukları açısından sahip oldukları risk hakkında bilgi vermek ve söz konusu riskin nasıl yönetileceği konusunda eşlere bilinçli seçimler sağlamaktır. Bunun aksine, prenatal taramanın amacı, prenatal tanı testlerinin önerilmesi gereken gebelikleri belirlemektir. Tarama testleri yanlış-pozitif oranlarını % 5'in altında tutabilmek için tanısız bir test için kabul edilebilir oranlardan çok daha yüksek yanlış-negatif oranlara izin verirler.

Prenatal tarama ultrasonografik, ekokardiyografik veya MRG ile inceleme ve maternal serumda seviyeleri değişen çeşitli belirteçlerin ölçülmesi yöntemi-ne dayanır. Maternal serum sadece prenatal tarama sırasında kullanılabilecek yararlı birtakım belirteçler değil aynı zamanda belirli bir fraksiyonunun fetüs kökenli olduğu hücresiz DNA da içermektedir. Bugün hücresiz DNA teknolo-jisinin kullanımı ile geleneksel maternal serum tarama testlerine kıyasla daha hassas ve doğru tarama yapılması mümkün hale gelmiştir.

Down Sendromu ve Diğer Anöplidilerde Tarama

Büyük otozomal trizomileri olan bütün çocukların %70'inden fazlası, ileri maternal yaş da dahil olmak üzere, bilinen risk faktörlerini olmayan kadınlardan doğarlar.

Daha sonradan özellikle trizomi 18 ve trizomi 21 olmak üzere otozomal trizomilerin ortaya çıkarıldığı gebeliklerde, MSAFP konsantrasyonunun beklen-medik şekilde azaldığının farkedilmesi ile ilk defa bu soruna bir çözüm ileri sürülmüştür. MSAFP konsantrasyonunun bir tarama testi olarak tek başına kullanımı, etkilenmemiş gebelikler ve Down sendromlu gebelikler arasında çok fazla örtüşme göstermesi nedeniyle uygun olmasa da diğer bazı maternal

serum protein belirteçleri ile beraber kullanımı (US ile beraber) oldukça faydalı olmaktadır. Bu testler kesin tanı için değil ama maternal yaştan bağımsız, tüm gebeliklerin birinci ve ikinci trimesterinde invazif olmayan tarama testi olarak önerilmektedirler.

Birinci-Trimester Taraması

Birinci trimester taraması ideal olarak gebeliğin 11-13. haftaları arasında yapılır ve maternal serumdaki belirli belirteçlerin seviyelerinin ultrasonografik muayene ile birlikte ölçülmesi temeline dayanır. Kullanılan belirteçler; gebelikle-ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) ve gerek toplam hCG gerek serbest β altbirimi olmak üzere insan koryonik gonadotropin hormonudur (hCG). PAPP-A, bütün trizomilerde normal aralığın altındadır; hCG (veya serbest β -hCG), trizomi 21’de yükselir, ancak diğer trizomilerde düşer (**Tablo III**). Gebeliğin ilk trimesterinde β -HCG ve PAPP-A düzeyleri ölçülerek yapılan ikili tarama testinin %5 yanlış pozitiflik oranı için %72 oranında duyarlılığı vardır. PAPP-A’nın MoM değerinin ölçümünün yapıldığı gebelik haftasına göre ortanca değerin %35-62’sine kadar düşmüş olması Down sendromu için artmış riski işaret eder.

Gebeliğin 11-13. haftalarında ultrasonografi ile ölçülen NT (*nuchal translucency*, nukkal kalınlık) dördü test ile birleştirildiğinde testin duyarlılığını %84,8’e kadar yükseltir (Bakınız **Şekil 2**).

NT, cilt ile fetal boyunun subkutanöz ödeminden kaynaklanan, servikal omurganın dorsal yüzeyi üzerine gelen yumuşak doku arasındaki eko-içermeyen alan kalınlığı olarak tanımlanır. NT ölçümü sadece ilk trimester sonlarında yol gösterici olmakla birlikte ultrasonografi bulguları arasında Down sendromu için en güçlü tek göstergedir. NT optimum olarak gebeliğin 11-13. haftaları arasında ölçülmelidir. NT’deki artış, trizomi 21, trizomi 13 ve trizomi 18’de ve 45,X fetüslerde yaygın olarak görülür. NT fetüsün yaşına göre değişkenlik göstereceği için, gebelik haftasına referansla belirlenmelidir. Artmış NT ile ilişkili fetal anomaliler **Tablo IV**’te gösterilmiştir. Anne serumundan yapılan biyokimyasal ölçümlerin %5 yanlış pozitiflik kabul edildiğinde ve 1:250 *cut-off* değerinde Down sendromu için saptama oranları **Şekil 2**’de gösterilmiştir. Testlerin uygun haftalarda yapılarak kombine edilmesi daha yüksek saptama oranları sağlamaktadır.

İkinci-Trimester Taraması

İkinci trimester taraması kapsamında; MSAFP, konjüge edilmemiş estriol ve inhibin A olmak üzere üç farklı belirteç ile birlikte β -HCG ölçümü ile gerçekleştirilir. Üçlü test; β -HCG, MSAFP ve konjüge edilmemiş estriol kombinasyonundan oluşur. Gebeliğin 14-18. haftaları arasında yapılır. Bu belirteçlerin düzeyleriyle her gebeye özgü risk belirlenir. Değerlendirmede anne yaşı, vücut ağırlığı, ırk, insülin tedavisi gerektiren diyabet hastalığının varlığı da göz önüne alınır. Trizomi 21'deki β -HCG artışı dışında tüm trizomilerde bütün belirteçler normal aralığın altına düşer.

İnhibin A düzeyleri Trizomi 21'de artış gösterirken diğer trizomilerde anlamlı bir şekilde etkilenmez (**Tablo III**). İnhibin A düzeyinin 13. gebelik haftasından sonra anne kanında ortalama değerin iki katına kadar artmış olması Down sendromu için bir göstergedir. Tarama testinin duyarlılığı inhibin A eklendiğinde (dörtlü test olarak da bilinir) %72,6'ya yükselir (**Şekil 2**). Çok düşük seviyelerde konjüge olmamış estriol, steroid sülfataz eksikliği veya Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi nadir görülen genetik durumların bir göstergesi olabilir.

Maternal serum tarama testlerinin %5 yanlış pozitiflik ve 1:250 «cut-off» değeri için Down sendromu saptama yüzdeleri	Saptama yüzdesi (%)
<i>Birinci trimester</i>	
PAPP-A + serbest β -hCG	72,1
PAPP-A + serbest β -hCG + AFP	73,9
PAPP-A + serbest β -hCG + uE3	74,1
PAPP-A + serbest β -hCG + uE3 + AFP	75,7
<i>İkinci trimester</i>	
hCG + AFP	62,6
hCG + uE3 + AFP	64,4
hCG + uE3 + AFP + İnhibin A	69,6
serbest β -hCG + AFP	66,8
serbest β -hCG + uE3 + AFP	68,7
serbest β -hCG + uE3 + AFP + İnhibin A	72,6
<i>Ardışık değerlendirme</i>	
NT (13. hafta), PAPP-A, β -hCG , uE3, AFP (12. hafta)	82
NT (13. hafta), inhibin A, β -hCG , uE3, AFP (14. hafta)	84,8
NT ve PAPP-A (12. hafta), inhibin A, β -hCG, AFP (14. hafta)	86,2

Şekil 2. Çeşitli tarama testlerinin Down sendromunu saptama yüzdeleri.

Tablo III. Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testlerinde Kullanılan Parametreler

	Birinci-Trimester Tarama			İkinci-Trimester Tarama			
	Ense Kalınlığı	PAPP-A	Serbest Beta-hCG	uE ₃	AFP	hCG	İnhibin A
Trizomi 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Trizomi 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-
Trizomi 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-
Nöral tüp defekti	-	-	-	-	↑↑	-	-

Tablo IV. Artmış nükkal kalınlık ile ilişkili fetal anomaliler.**SIK DURUMLAR**

Kardiyak anomaliler, diyafram hernisi, eksomfalos, *body-stalk* anomalisi

NADİR DURUMLAR

İskelet displazileri: Akondrojenesis, kamptomelik displazi, akondroplazi, tanatoforik displazi, kısa kosta polidaktili sendromu, elektrodaktili-ektodermal displazi, Jeune torasik displazi

Genetik sendromlar: Noonan sendromu, Smith-Lemni-Opitz sendromu, Joubert sendromu, Zellweger sendromu, miyotonik distrofi, spinal müsküler atrofi, Fryn's sendromu, hidrolethalus sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Roberts sendromu

Nöral Tüp Defektlerinde Tarama

İnsan embriyosu konsepsiyondan sonra her biri 2-3 gün süren 23 evreyi tamamlayacak şekilde bir gelişim gösterir. Bu gelişimin farklı evrelerinde meydana gelen disrupsiyonun farklı sonuçları olmaktadır (**Tablo V**). Santral sinir sistemi iki farklı süreç sonrasında meydana gelir. Birinci evrede nöral yapılar bir tüp şeklinde oluşum gösterirler. Bu sürece primer nörolasyon adı verilir ve bu sürecin sonunda beyin ve spinal kord oluşur. Sekonder nörolasyon adı verilen bir sonraki evrede alt spinal kord meydana gelerek lumbal ve sakral ögeleri oluşturur. Nöral plate 8. evrede, nöral katlantı 9. evrede oluşur. Ardından nöral katlantıların füzyonu ise 10. evrede meydana gelir.

Spinal kord malformasyonları spinal disrafizm olarak adlandırılır. Bu malformasyonlar genellikle gastrulasyon (2-3. hafta), primer nörolasyon (3-4. hafta) ve sekonder nörolasyon (5-6. hafta) gibi erken embriyolojik evrelerinde meydana gelen defektlerden kaynaklanırlar. Saptanabilir en sık fetal malformasyonlar arasında özellikle spina bifida olmak üzere spinal anomaliler yer alır.

Anensefali ve spina bifida en sık görülen nöral tüp defektleri arasında olup tüm NTD'lerin %95'ini oluştururlar. Görülme sıklıkları yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1'dir. Tarihsel olarak bakıldığında en yüksek NTD prevalansı Birleşik Krallık ve İrlanda'da görülür. Folik asit takviyesine başlanmadan önce İrlanda %1 sıklık ile dünya üzerindeki en yüksek NTD insidansına sahip ülkesiydi. İngiltere'de ise son 30 yıl içinde NTD insidansında anlamlı bir düşme izlenmiş bugün insidansın tüm doğumların 8/10.000'i şeklinde olduğu bildirilmektedir. Prenatal saptanma oranı arttıkça spina bifidanın doğum prevalansı düşüş göstermektedir.

Tablo V. *Gelişimin farklı evrelerinde meydana gelen disrüpsiyonun farklı sonuçları.*

Gestasyonun günü	Meydana gelen fetal malformasyon
0-18	Ölüm veya bilinmeyen etki
18	Ön orta hat defekti
22-23	Hidrocefali (18-60 gün)
24-26	Anensefali
26-28	Kranium bifidum, spina bifida sistika, spina bifida okküta
32	Mikrocefali (30-130 gün), migrasyon anomalileri
33-35	Holoprosensefali
70-100	Korpus kallozum agenezisi

İlk kez 1972 yılında açık NTD olan gebeliklerin çoğunun 16. gebelik haftasında MSAFP düzeyi ile saptanabileceği farkedilmeye başlanmıştır. AFP fetal kanda çok önemli bir proteindir. Fetüste açık NTD olması durumunda AFP düzeyleri, hem maternal serumda hem de amniyotik sıvıda yükselir. Açık NTD oldukça ciddi bir bozukluktur. Anensefali hemen hemen her zaman ölümcüldür.

Açık lumbosakral lezyon ile hayatta kalan az sayıdaki hastanın neredeyse %80-90'ı ise özürliüdür. Bununla beraber MSAFP malesef açık NTD taramasında %100 spesifik ve %100 sensitive değildir. MSAFP yüksekliği yapan diğer nedenler **Tablo VI'**te gösterilmiştir.

Tablo VI. *Maternal Serumda Artmış Alfa-Fetoprotein Konsantrasyonu Nedenleri*

Gestasyonel yaştan hesaplanan yaştan büyük olması
Sakrokoksigeal teratomalar
Spina bifida
Anensefali
Konjenital cilt defektleri
Pilonidal kistler
Abdominal duvar defektleri
Gastrointestinal defektler
Obstrüksiyon
Kistik higroma
Kloakal ekstrofi
Renal anomaliler
Üriner obstrüksiyon
Polikistik böbrek
Böbrek yokluğu
Konjenital nefrozis
Düşük doğum ağırlığı
Oligohidramnios
Çoklu gebelik
Maternal vücut ağırlığında azalma

AFAFP testi, açık NTD riskinin yüksek olduğu bilinen ve amniyosentez yapılan gebeliklerde endikedir. Bununla birlikte, NTD'li bebeklerin yaklaşık olarak %95'inin böyle bir malformasyon öyküsü olmayan ailelere doğması nedeniyle, invaziv olmayan MSAFP testi gibi nispeten basit bir tarama testi prenatal tanı, önleme ve yönetim için önemli bir araç teşkil etmektedir.

Açık NTD'i olan bir fetüste MSAFP konsantrasyonu normalden daha yüksektir. Bu gözlem, açık NTD'lerinde tarama testi olarak 16. haftada MSAFP ölçümünün kullanılmasının temelini oluşturur. MSAFP'nin normal aralığı ile fetüste açık NTD'i olduğu zaman saptanan konsantrasyon aralığı arasında önemli bir örtüşme vardır. Yüksek MSAFP konsantrasyonu açık NTD'li gebelik için hiçbir şekilde spesifik olmasa da yükselmiş MSAFP konsantrasyonuna neden olabilecek pek çok diğer sebep fetal ultrasonografi ile ayırt edilebilir (**Tablo V**).

MSAFP düzey değerlendirmesi istatistiksel olarak tanımlanmış *cut off* değer-

lerine bağı olarak değerlendirildiği için çok hassas bir test değildir. AFP konsantrasyonunu artırabilecek herhangi bir anormallik bulunmayan gebeliklerde medyan değerin iki katındaki AFP konsantrasyonu yüksek konsantrasyon olarak tanımlanması durumunda açık NTD'li fetusların yaklaşık %20'sinin tespit edilemeyeceği tahmin edilmektedir. MSAFP ölçümünün detaylı ultrasonografi ile beraber kombine kullanımının, açık NTD saptanmasındaki doğruluk oranının, AFAFP ölçümü ve ultrasonografinin beraber kullanılmasındaki doğruluk oranına yakın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle NTD'li hastaların birinci veya ikinci dereceden akrabaları, 16. haftada amniyosentez yaptırmak yerine, 18. haftada MSAFP testi ve ayrıntılı ultrasonografi ile beraber değerlendirilebilirler.

Hücresiz Fetal DNA Analizi İle *Noninvazif* Prenatal Tarama

Genomiks alanında yaşanan biri biyolojik diğeri teknolojik iki önemli ilerleme ile invazif olmayan bir prenatal tarama yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem *noninvasive prenatal screening (NIPS)* veya *noninvasive prenatal testing (NIPT)* olarak adlandırılmaktadır.

Testin dayandığı biyolojik ilerleme, gebeliğin 7. haftasından sonra maternal dolaşımda serbestçe yüzen hücresiz fetal DNA'nın saptanmasıdır. Anne kanındaki hücresiz DNA'nın yaklaşık %2-10'u plasental trofoblastlardan türemiştir ve bu nedenle fetal kökenlidir. Bu hücresiz fetal DNA, maternal orijinli DNA ile karışmış olmasına rağmen, invazif bir işlem gerektirmeden analiz için kullanılabilen fetal genomdan bir örnek sağlar. Testin dayandığı teknolojik ilerleme ise bir karışımında bulunan milyonlarca DNA molekülünün, *high-throughput* dizileme metodunun geliştirilmiş olmasıdır.

19. yüzyılın sonlarına doğru fetal hücrelerin maternal dolaşıma ulaştıkları biliniyor olsa da plasental trofoblast dokudan köken alan hücresiz fetal DNA'nın (*cell-free fetal DNA*) maternal serumda olduğunun doğrulanması 1997'ye kadar gerçekleşmemiştir. Aslında bu gerçek, fetal cinsiyetin belirlenmesinde gebeliğin 6-7. haftası kadar erken bir zamanda Y kromozom DNA dizilerinin ve fetal *Rhesus D* geninin belirlenmesi şeklinde klinik pratikte uygulama alanı bulmuştur. Fetal cinsiyetin erken belirlenmesi özellikle X'e bağıli resesif hastalık ve konjenital adrenal hiperplazi açısından riskli gebeliklerde faydalıdır.

NIPS, trizomi 21 için *sensitivite* ve *spesifisitenin* % 99'a yaklaştığı, sık görülen otozomal ve cinsiyet kromozom anöploidileri açısından gebeliklerin son derece doğru, invazif olmayan bir şekilde taranmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Maternal serumda hücresiz fetal DNA, fetüsün Rh lokusunun genotiplendirilmesi ve cinsiyetin belirlenmesi için de kullanılmıştır. Hücresiz DNA analizinin daha da geliştirilmesiyle, gelecekte tedavinin mümkün olabileceği pek çok tek gen hastalığı da dahil olmak üzere birçok genetik bozukluk için *noninvazif* testler yapılabilecektir. Her ne kadar *NIPS*, özellikle trizomi 21 ve cinsiyet kromozom anöploidileri olmak üzere fetal trizomilerin saptanmasında, *sensitivite* ve *spesifisitede* önemli bir iyileşmeye neden olmuşsa da bu test bir tarama testidir, **tanı testi değildir**. *NIPS*, fetal cinsiyetin belirlenmesi amacıyla, maternal serum üzerinden Y kromozom dizilerini saptamak için de kullanılabilir; test % 1 ve % 2 aralığında olmak üzere yanlış-pozitif ve yanlış-negatif oranlara sahiptir.

Ardışık Tarama Stratejileri

Özellikle trizomi 21 olmak üzere otozomal trizomili gebeliklerin saptanma sıklığını arttırmak amacıyla birinci ve ikinci trimester test sonuçlarının birleştirildiği çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejilerin, yalnızca birinci trimester testi temel alınarak risklerin önemli ölçüde arttığı tespit edilen çiftlere, ikinci trimester taramayı beklemek ve amniyosentezi kullanmak yerine, erken invaziv test olarak CVS'in seçilmesine olanak sağlamak gibi bir avantajı vardır. Bununla birlikte yine de en yaygın strateji, birinci ve ikinci trimester tarama testlerinden saptanan riski ardışık bir şekilde birleştirmektir. Bu aşamalı sıralı stratejide (*stepwise sequential strategy*), ultrasonografi muayenesi fetal yaşı doğruladığında ve tahmin edilen riskin yüksek olduğu tespit edildiğinde, çiftler Down sendromu için "pozitif" olarak tanımlanırlar. Daha sonra, serum belirteç taraması ile artmış risk sergileyen çiftlere, *NIPS* veya prenatal kromozom analizi yapılabilir. *NIPS* olmadan, bu strateji yaklaşık %5 yanlış pozitiflik oranı ile birlikte Down sendromlu vakaların %95'ine kadarını saptayabilir. *NIPS*'nin eklenmesi durumunda ise trizomi 21 için *sensitivite*, %1'den daha düşük yanlış pozitiflik oranı ile %99'dan daha yüksek bir değere ulaşır. Diğer trizomiler için *sensitivite* %90-95 aralığında olmakla beraber %1'den daha düşük yanlış pozitiflik oranı ile bu durum oldukça anlamlıdır. Çeşitli prena-

tal tarama metodlarının trizomi 21 saptanmasında sensitivite ve yanlış-pozitif oranları **Tablo VII**'da gösterilmiştir.

NIPS nispeten yeni bir yöntem olmasına ve daha fazla veriye ihtiyaç duyulmasına rağmen, NIPS için başlangıçtaki sensitivite ve yanlış pozitiflik oranı, mevcut standart serum belirteç taramaları ile karşılaştırıldığında iyileştirilmiş tarama parametreleri sağlar. Bu sensitivite ve spesifisite nedeniyle *anöplodilerin saptanmasında NIPS'in serum belirteçleri ile taramanın yerini alabileceği* düşünülmektedir. NTD'leri için ise MSAFP taramasına devam edilecektir. Çiftler, tarama testlerinin sık görülen trizomiler, cinsiyet kromozom anöplodileri, mosaicism veya tek gen bozuklukları dışındaki kromozom anormalliklerini güvenilir şekilde tespit edemeyecekleri bilgisi mutlaka verilmelidir. Son olarak, tarama testi sonuçlarının "negatif" olduğu düşünülen kadınlara, Down sendromlu veya diğer bir başka anöplodili çocuğa sahip olma risklerinin düşük olmasına rağmen sıfır olmadığı konusunda mutlaka bilgi verilmelidir.

Tablo VII. Çeşitli Prenatal Tarama Metodlarının Trizomi 21 Saptanmasında Sensitivite ve Yanlış-pozitiflik yüzdesi.

Tarama testi	Sensitivite	Yanlış pozitiflik yüzdesi
Birinci trimester üçlü tarama	≈%85	%5
İkinci trimester dördü tarama	≈%81	%5
Kombine birinci ve ikinci trimester	≈% 95	%5
Noninvazif prenatal tarama	>% 99	<%1

Ultrasonografi İle Prenatal Tanı

Yüksek çözünürlüklü ve gerçek zamanlı ultrasonografik tarama, fetal yaşın, çoğul gebeliklerin ve fetüs canlılığının genel değerlendirilmesi için yaygın kullanılan *noninvazif* bir yöntemdir. Uzun dönem takip değerlendirmeleri, ultrasonografinin fetese veya anneye zararlı olduğuna dair herhangi bir kanıt sağlamamıştır. Bugün rutin ultrasonografiyle birçok malformasyon saptanabilmektedir.

İlk trimesterin sonlarında artan sayıda yapısal fetal anomali saptanabilir. Ultrasonografi incelemesinde saptanabilen bazı fetal anormallikler; trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13, 45,X ve diğer birçok anormal karyotipi içeren kromozomal anöplodiler ile ilişkilidir.

Ultrasonografi muayenesinde fetal bir anormallik tespit edildiğinde kromozomal olarak anormal bir fetüs olma ihtimali çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Normal fetüs bulgusu temkinli bir şekilde rahatlatıcı olabilirken, anormalliği olan bir fetüsün saptanması, çifte uygun gebelik ve doğum yönetimi veya gebelik sonlandırma seçeneklerinin sunulmasına olanak sağlar. Ultrasonografi veya MRG ile multipl doğumsal anomalilerin bulunması durumunda, klinik genetik veya perinataloji bölümleri ile konsültasyon başlatılmalı ve daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Anensefali, *body-stalk* anomali, eksomfalos, gastrosizis, megasistis, alobar holoprosensefali gibi malformasyonlar hemen hemen her zaman ilk trimester içinde saptanırlar. Spina bifida, fasiyal yarıklanma, polidaktili, renal agenezisi gibi malformasyonlar genellikle ilk trimester içinde saptanabilirler. Bununla beraber mikrosefali ve korpus kallozum agenezisi ise genellikle ilk trimester içinde saptanmazlar.

Fetal ultrasonografide saptanan; intrakardiyak ekojenik odak, ventrikülo-megali, artmış NT, ekojenik barsak, hafif hidronefrozis, kısa humerus, kısa femur, aberan sağ subklaviyan arter, nazal kemiğin hipoplazik olması veya olmaması gibi bulgular bazı kromozom anöploidilerine işaret edebilir. Bazı tek gen bozukluklarında prenatal tanı ultrasonografi yararlı olabilir (**Tablo VIII**). Örneğin konjenital kalp hastalığı beraberinde el anomalileri ile karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan Holt-Oram sendromu riskinin % 50 olduğu bir gebelikte ultrasonografi muayenesiyle saptanan anormal fetal el bulgusu tanı açısından önemlidir. Bunun yanı sıra ailelerde tekrar edebilen, multifaktöriyel kalıtıma sahip olduğuna inanılan ve aralarında NTD'nin de olduğu bazı izole anomaliler ultrasonografiyle tanımlanabilirler. Konjenital kalp hastalığı riski olan gebeliklerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi bugün pek çok merkezde fetal ekokardiyografi ile mümkündür.

Fetal cinsiyet ultrasonografi ile gebeliğin en erken 13. haftasında belirlenebilir. Cinsiyetin belirlenmesi, artmış risk altında olduğu tespit edilen kadınlarda, bazı X'e bağlı resesif bozuklukların (örneğin, Hemofili) prenatal tanısında önemli bir başlangıçtır. Ultrasonografik inceleme ile fetüsün dişi cinsiyette (ve bu nedenle muhtemelen etkilenmemiş) olduğunun belirlenmesiyle bir çift invazif testlerle devam etmeme kararı alabilir.

Tablo VIII. Prenatal Tanısal Ultrasonografi İle Teşhis Edilebilen veya Olmadığı Gösterilebilen Fetal Anomali Örnekleri

Tek gen bozuklukları: Holoprosensefali, İnfanıl polikistik böbrek hastalığı, *Meckel-Gruber* sendromu (ensefalosel, polidaktili ve polikistik böbrek ile karakterize otozomal resesif bozukluk), *Fryns* sendromu (yüz, diyafram, ekstremiteler, genitoüriner sistem, merkezi sinir sistemi anomalileri ile karakterize otozomal resesif bozukluk)

Genellikle multifaktöriyel olduğu düşünülen bozukluklar; Yarık dudak ve diğer yüz malformasyonları, *clubfoot*, konjenital kalp hastalığı, nöral tüp defektleri

Bir sendromun göstergesi olabilecek anomaliler; Anormal genital, kistik higroma, polidaktili, omfalosel, radial ray defekti

PRENATAL TANIDA LABORATUVAR TESTLERİ

Hem amniyosentez hem de CVS yöntemleri ile karyotip analizi, biyokimyasal testler veya DNA analizi için fetal hücreler elde edilebilir. Koryonik villus örneğinin kısa-sürelili inkübasyonu sonrasında karyotip analizi yapılabilir de, amniyotik sıvı veya koryonik villus örneğinden elde edilen hücrelerin kültüründen kromozom hazırlığı ve analizi yaklaşık 7-10 gün sürer. Villöz sitotrofoblast dokusunun hızlı metafaz analizi kullanılarak kısa süreli inkübasyonu daha hızlı sonuç verse de, detaylı analiz için gereken bant analizi çözünürlüğü yetersiz, nispeten kötü kalitede preparatlara ve daha yüksek bir oranda mozaizme yol açar. Bazı laboratuvarlarda her iki teknik de kullanılır, ancak eğer sadece bir tanesi kullanılacaksa, mezenkimal çekirdek hücrelerinin uzun dönem kültürü bugün tercih edilen yöntemdir. *Floresan in situ hibridizasyon* yöntemi amniyosentez veya CVS'den hemen sonra fetal hücrelerin interfaz çekirdeklerinde 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının sık görülen anöploidleri için taramayı mümkün kılar. Prenatal sitogenetik değerlendirmede bu yaklaşım 1-2 gün sürer ve hızlı anöploidi testi endike olduğunda kullanılabilir.

Prenatal tanıda bugün bazı durumlarda karyotip analizi yerini kromozomal mikrodizin analizi yapılmaktadır. Duplikasyon, triplikasyon ve delesyonlar gibi kopya sayısı değişiklikleri (*copy number variants*, CNVs) yüksek çözünürlüklü karyotip analizi ile elde edilenden çok daha yüksek bir çözünürlükte kromozomal mikrodizin analizi ile saptanabilir. Bugün, ultrasonografik inceleme sonucunda fetal anomali tespit edilen durumlarda karyotip analizi yerine kromozomal mikrodizin analizinin ilk basamak test olarak yapılması çeşitli merkezler tarafından önerilmektedir.

Doğrudan mutasyon taramasında kullanılan herhangi bir teknik prenatal tanı için de kullanılabilir. Bu teknikler arasında; alel-spesifik veya gen-spesifik testlerden tüm ekzom veya tam-genom dizilemeye kadar farklı teknikler yer alır. Bir mutasyonun doğrudan saptanması mümkün olduğunda, teşhis kesinliği derecesi %100'dür, ancak hastadaki bozukluğun aranılan mutasyondan farklı bir mutasyondan kaynaklanması durumunda, test başarısız olacaktır.

Mitokodriyal DNA mutasyonlarının neden olduğu mitokondriyal bozukluklar, özellikle prenatal tanı açısından zorlayıcıdır. Çünkü bu mutasyonlar hemen her zaman heteroplazmiktir ve fetüsün defektif mitokondriyal genomun ne kadar bir kısmını kalıtacağına tahmin edilmesi güçtür. Anneden fetüse aktarılabilecek heteroplazminin derecesine ilişkin belirsizlik olmasına rağmen, fetüsten CVS veya amniyosentez ile elde edilen örneklerin DNA analizi, fetüsdeki heteroplazminin genel derecesini yansıtabilir ve bu nedenle fetüste patojenik mitokondriyal mutasyonların yükünün güvenilir bir göstergesidir.

GENETİK DANIŞMA

Genetik danışma, hastalığın doğal seyrinin yanı sıra kalıtım şekli, ampirik risk figürleri ve özellikle moleküler genetik ve genomik testler olmak üzere tıbbi test sonuçları temel alınarak, diğer aile bireylerinde hastalık riskinin belirlenmesi tartışmalarını içerir. Danışmanlık, kalıtsal hastalık riskini yatıştırmak veya azaltmak için mevcut yaklaşımlarla ilgili bir tartışmayı da içerir. Sonunda danışman, tanının hasta ve aile üzerinde yarattığı psikolojik ve sosyal etkileri dikkatli bir şekilde değerlendirir ve ailenin kalıtsal bir durumun varlığı ile baş etmesine yardımcı olmak için çalışır.

Genetik danışma kapsamında; bilginin toplanması (aile öyküsü, kişisel öykü, yapılan test ve değerlendirmelerin sonuçları); değerlendirme (fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik tetkikler) ve mümkün olan durumlarda tanının konulması ve doğrulanması; danışma (Hastalığın doğal seyri ve beklenen sonuçlar); tekrar etme riski (daha ileri veya gelecekte yapılabilecek testler); karar verme (diğer uzmanlara, sağlık ajanslarına ve destek gruplarına yönlendirme); özellikle herhangi bir tanının konulamadığı durumlarda klinik değerlendirmeye devam edilmesi ve psikososyal destek mutlaka sağlanmalıdır.

Genetik danışma sırasında arka plandaki konjenital anomali veya konjenital hastalık riski ile ilgili mutlaka bilgi verilmelidir. Kişinin bireysel olarak sahip olduğu riskler anlatılmalıdır (ileri maternal yaş gibi). Prenatal genetik tanı seçenekleri ve kısıtlılıkları, saptanabilecek hastalıklar, ilgili testlerin taşıdıkları risk, prenatal tanı ile ilgili çelişkili kısımlar ve alternatif seçenekler hakkında mutlaka bilgi verilmelidir. Etnik köken, pozitif bir aile öyküsünün yokluğunda bile, prenatal tanı testi yapılmadan önce ailelerde taşıyıcılık testlerinin yapılmasına duyulan ihtiyacı gösterebilir.

Genetik danışma prenatal tanı öncesinde ve sonrasında mutlaka planlanmalıdır. Farklı testlerin yapılabilir olması (tarama testleri ile tanı testleri arasındaki ayırım da dahil olmak üzere), farklı ailelerde farklı endikasyonlarda testlerin yapılması, test sonuçlarının yorumlanmasının incelikleri ve üreme konusunda karar verme sürecinde göz önünde bulundurulacak kişisel, etik, dini ve sosyal konular nedeniyle meydana gelen karışıklıkların hepsi, prenatal tanı servislerinin sağlanmasını, danışmanlar için zorlu bir alan haline getirmektedir.

Prenatal tanı yaptıracak adaylara verilen genetik danışmanlık kapsamında şu noktalar önemlidir; fetüsün etkilenmiş olma riski; spesifik problemin doğası ve muhtemel sonuçları; yapılacak olan işlemlerin risk ve kısıtlılıkları; bir rapor düzenlenebilmesi için ihtiyaç duyulan zaman ve başarısız girişim nedeniyle tekrarlanan bir işleme muhtemelen ihtiyaç duyulması. Buna ek olarak çiftlerin, bir sonucun yorumlanmasının zor olabileceği, daha ileri test ve konsültasyon gerektirebileceği, elde edilen sonuçların kesin olmayabileceği konusunda bilgilendirilmeleri önemlidir.

Prenatal tanının başlıca avantajının topluma değil aileye yönelik olduğu mutlaka vurgulanmalıdır. Ciddi bir anomalisi olan bir çocuğa sahip olma riski altında olan ebeveynler, gebeliğin erken bir döneminde fetüste anomali olup olmadığını öğrenecekleri, gebeliğe devam edip etmeme konusunda bilgilendirilecekleri ve bilinçli bir karar verebilecekleri bilgisiyle, başka şekilde risk almayacakları gebeliklerde bulunabilirler. Prenatal tanının büyük çoğunluğu güven içinde sonuçlansa da anormallik durumunda (gebeliğin sonlandırılması yalnızca bir seçenek olduğunda) ebeveynlerin kullanabileceği seçenekler mutlaka tartışılmalıdır. Her şeyden önce, prenatal tanı yapıldığında ve bir anormallik tespit edildiğinde, ebeveynlerin hamileliği sona erdirmekle yükümlü olmadıklarını anlamaları gerekmektedir. Prenatal tanıda amaç, fetüsün

sözü geçen rahatsızlıktan etkilenip etkilenmediğini belirlemektir. Etkilenmiş bir fetüsün tanısı, en azından, ebeveynlerin bozukluğu olan bir yenidoğanın tedavisi için duygusal ve tıbbî olarak hazırlanmasına izin verebilir.

Genetik danışma endikasyonları bazı benzerlikler olsa da prenatal danışma endikasyonlarından farklıdır. Genetik danışma endikasyonları aşağıda sıralanmıştır;

1. Önceki çocukta multipl konjenital anomali, zihinsel yetersizlik, izole doğum defekti (NTD, yarık dudak ve damak gibi) olması,
2. Kistik fibrozis, fragil X sendromu, konjenital kalp hastalığı, kalıtsal kanser veya diyabet gibi kalıtsal genetik hastalık açısından aile öyküsü veya kişisel öykü,
3. Kromozomal veya kalıtsal hastalık açısından riskin yüksek olduğu gebelik öyküsü,
4. Akraba evliliği,
5. Teratojen maruziyeti,
6. Tekrar eden gebelik kaybı, infertilite öyküsü,
7. Yeni tanı konulan anomali veya genetik hastalık öyküsü,
8. Genetik test yapılmadan önce ve genetik test sonuçları alındıktan sonra, özellikle geç başlangıçlı hastalık yatkınlığının test edildiği durumlarda (kalıtsal kanser veya nörolojik hastalık), genetik danışma özellikle önemlidir. “Pozitif” saptanan bir tarama test sonucu, birinci veya ikinci trimester tarama test sonuçları, hücresiz fetal DNA testi veya fetal ultrasonografi sonuçlarının da genetik danışma eşliğinde verilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis, *Obstet Gynecol* 122:1374–1377, 2009.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy, *Obstet Gynecol* 120:1532–1534, 2012.
3. Bodurtha J, Strauss JF: Genomics and perinatal care, *N Engl J Med* 366:64–73, 2012.
4. Cuckle H. Integrating antenatal Down syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 175-181.

5. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD, et al: Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies, *J Obstet Gynaecol Can* 33:736–750, 2011.
6. Duncan A, Langlois S, SOGC Genetics Committee, et al: Use of array genomic hybridization technology in prenatal diagnosis in Canada, *J Obstet Gynaecol Can* 33:1256–1259, 2011.
7. Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis, *N Engl J Med* 367:2249–2251, 2012.
8. Emery's Elements of Medical Genetics, Peter Turnpenny, Sian Ellard, 15th Edition, 2017.
9. Fan HC, Gu W, Wang J, et al: Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome, *Nature* 487:320–324, 2012.
10. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, 4th Ed, New York, 2011, Oxford University Press.
11. Gregg A, Gross SJ, Best RG, et al: ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, *Genet Med* 15:395–398, 2013.
12. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First-trimester and secondtrimester screening, or both, for Down's Syndrome, *N Engl J Med* 353:2001–2011, 2005.
13. Nussbaum, McInnes, Willard. Thompson and Thompson Genetics In Medicine 8th Edition, Elsevier, 2016.
14. Utine GE, Boduroğlu K. Genetik Hastalıklarda Perinatal Dönemde Yaklaşım. In. Prenatal Pediatri. Editörler; Murat Yurdakök, Özgür Deren, Şule Yiğit, Özgür Özyüncü, Ayşe Korkmaz. Bölüm 23. 2012, Güneş Tıp Kitabevleri. 331-337.
15. Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, et al: Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample, *N Engl J Med* 367:2226–2232, 2012.
16. Twining's Textbook of Fetal Abnormalities. 2015, Churchill Livingstone, Elsevier.

