

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI 3

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: 2018 • Sayı: 2 • Ay: Mart - Nisan

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: 39 SAYI: 2 YIL: 2018

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

Zihinsel Yetersizliğe Yaklaşım..... 121

Dr. Gülen Eda UTİNE

Down Sendromunda Hasta İzlemi..... 135

Dr. Gizem ÜREL DEMİR

Dr. Gülen Eda UTİNE

Akondroplazide Hasta İzlemi 157

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Fragil X Sendromunda Hasta İzlemi 173

Dr. Gülen Eda UTİNE

Cinsiyet Gelişimi ve Cinsiyet Farklılaşmasının

Moleküler Temeli..... 191

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Sık Görülen Arıdsık Gen Sendromları..... 243

Dr. Gülen Eda UTİNE

ISSN 1300 - 4336

ZİHİNSEL YETERSİZLİĞE YAKLAŞIM

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Zihinsel yetersizlik (ZY) 18 yaşın altındaki kişilerde zekâ bölümü (*intelligence quotient* – IQ) ile ölçülen entelektüel işlev düzeyinin 70 veya daha düşük olması ve bunun yanı sıra uyumla ilgili iletişim, kişisel bakım, sosyal/kişilerarası beceriler, iş/meslek ve akademik beceriler ve benzeri işlevlerin en az ikisinde kişinin yaşına ve kültürel düzeyine göre beklenen standardın altında bulunması olarak tanımlanır. ZY tanımına uygun olması için bir kişinin hem entelektüel işlevlerinin, hem de uyumla ilgili işlevlerinin etkilenmesi ve bu etkilenmenin 18 yaşından önce başlamış olması gereklidir. Önceden yaygın olarak kullanılan mental retardasyon terimi artık yerini zihinsel yetersizlik [*intellectual disability* (ZY)] terimine bırakmıştır.

Gelişimsel becerilerin güvenilir ve geçerli standart bir ölçümünün yapılamadığı beş yaş altı çocuklarda, ZY yerine ‘global gelişimsel gecikme’ terimi kullanılır. Bu durum kaba/ince motor, dil/konuşma, kavrama, sosyal/kişisel ve günlük yaşam aktiviteleri gibi gelişimsel alanlardan en az ikisinde en az iki standart sapma düzeyinde önemli gecikme saptanmasıyla tanınmaktadır. Gelişimsel gecikme öğrenme veya adaptasyondaki zorlukları gösterebilir ve gelecekteki ZY’nin habercisi olabilir; ancak hafif gecikmeler geçici de olabilir ve ZY’ye ilerlemeyebilir.

ZY ise IQ skoruna göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak dört sınıfta değerlendirilir. IQ değeri kişinin içinde yaşadığı kültürde yaşına göre kendisinden beklenen zihinsel işlevin ne kadarını gerçekleştirebildiğini gösteren bir yüzdeye karşılık gelir. Buna göre uygun ve geçerli psikometrik testlerle ölçülen IQ en az 70 ise zekâ düzeyi normal kabul edilir, 70’in altındaki değerlerde ZY varlığından bahsedilir. ZY entelektüel işlev düzeyi 50-69 arasında ise “hafif”, 35-49 arasında ise “orta”, 20-34 arasında ise “ağır”, 20’nin altında ise “çok ağır” olarak sınıflanır. IQ 70-85 arasında ise sınır zekâ kabul edilir. Prevalans

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

rakamları kullanılan tanı kıstaslarına ve toplumlara göre değişik bulunabilirse de Amerikan Psikiyatri Derneği (*American Psychiatric Association, APA*)’nın yukarıda bahsedilen kıstasları temel alındığında ZY toplumda %2-3 sıklıkta görülür. Orta-ağır dereceli yetersizliğin toplumdaki sıklığı ise %0,3-0,5 kadardır.

Etiyoloji

Embriyolojik dönemden başlayarak gelişimin çeşitli basamaklarındaki farklı evrelerde, gelişmekte olan sinir sistemine etki eden genetik özellikler, doğal ve çevresel etkenler ZY’de rol oynar. Kromozom anomalileri, genetik sendromlar, çeşitli sistemleri ilgilendiren birçok tek gen hastalığı ve yapısal sentral sinir sistemi anomalileri en sık genetik nedenler arasında, hipoksik-iskemik etkilenmeler, intrauterin enfeksiyonlar, toksinler, teratojenler, prematürite ve komplikasyonları, çevresel, nutrisyonel ve teratojenik nedenler ile sosyokültürel sorunlar da en sık çevresel nedenler arasında sayılabilir.

ZY genetik temeli bakımından iki ayrı hastalık grubu gibi değerlendirilebilir. Birincisi her biri küçük etkilere sahip birden fazla çevresel ve genetik etkenin birbirleriyle karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır; bu etkiler genellikle toplumdaki sıklığı nedeniyle de yaygın hastalık sayılması gereken hafif düzeydeki yetersizliklere yol açar. İkincisi ise kromozom veya tek gen hastalığı gibi tek bir genetik faktörün erken başlangıçlı ciddi etkisi nedeniyle ortaya çıkan bir nadir hastalıklar topluluğudur; bu grupta ağır ZY daha sık görülür. Ancak ZY genetik temellerinin aydınlatılması konusunda ki çalışmalarda ortaya çıkan bu ayırım, klinikte böyle keskin sınırlı değildir. Örnek olarak çevresel bir etiyolojiye bağlı perinatal hipoksi erken başlangıçlı ciddi bir etkiyle ağır yetersizliğe ya da bir kromozom hastalığı olan Klinefelter sendromu erken başlangıçlı etkisine karşın hafif yetersizliğe yol açabilir.

Etiyolojik yönden çok heterojen olan ZY’de sorumlu genetik ve/veya çevresel nedenlerin aydınlatılabilme oranı farklı merkezler ve hasta grupları arasında çok değişkenlik gösterir. Hasta grubundaki etkilenmenin şiddetine göre ve inceleyen merkezin o sıradaki teknolojik olanaklarına göre çeşitli çalışmalarda etiyolojik verim %10-81 arasında değişmektedir. Henüz daha on yıl önce altta yatan nedenin hafif ZY’de %75-80, ağırda ise %20-50 oranında saptanama-

yacağı yaygın olarak kabul edilmekteyse de günümüzdeki teknolojik yöntemlerle etiyojik verim belirgin biçimde artmıştır.

Hafif ZY'nin önemli bir kısmının ailesel veya çevresel olduğu kabul edilir. Hafif düzeydeki yetersizlik, ailelerinde sınırda veya hafif ZY bulunan çocuklarda diğerlerine göre 4 kat daha fazla görülür. Bu durum hem multifaktöriyel genetik özelliklerin etkisiyle hem de sosyoekonomik düzeyin böyle ailelerde daha elverişsiz olmasıyla ilişkili olabilir. Bu tür ailesel / sosyokültürel etkenler beslenme eksikliklerini, kültürel yoksunluğu ve uyaran eksikliğini veya temel sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi pek çok etkeni de yansıtabilir. Biyolojik bir neden hastaların yarısından azında saptanabilir; en sık olarak düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilgili komplikasyonlar; prenatal, perinatal veya postnatal dönemdeki serebral hipoksik etkilenmeler ya da intrauterin TORCH [*Toxoplasmosis, Others (syphilis, varicella zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*] veya neonatal sepsis gibi enfeksiyöz hastalıklar; antenatal, maternal veya hastanın kendisinde gelişimsel yönden duyarlı olduğu diğer dönemlerdeki besin eksiklikleri; minör konjenital anomalilerin eşlik ettiği genetik sendromlar; fetal dönemde maternal alkol ya da diğer madde ve ilaç kullanımına bağlı etkilenmeler ve cinsiyet kromozomu anomalileri suçlanır. ZY çevresel ve edinilmiş nedenlere bağlı olduğunda, özellikle prematürite, asfiksi ve ailesel yatkınlık gibi nedenlere bağlı ise, eşlik eden fiziksel anomaliler de bulunmayabilir.

Buna karşılık ağır ZY'nin en az dörtte üçünde biyolojik bir neden saptanabilir, beşte birinden kromozomal bozukluklar, diğer bir beşte birinden de genetik sendromlar sorumludur. Biyolojik etkilerin çoğu prenatal dönemle ilgilidir, daha erken etkiler daha ağır sonuçlara yol açar. Kromozom hastalıkları ve genetik sendromlar dışında gelişimsel beyin anomalileri, metabolik veya nörodejeneratif hastalıklar, konjenital enfeksiyonlar ile perinatal ve postnatal çeşitli hastalıklar da diğer nedenler arasındadır.

Klinik Yaklaşım

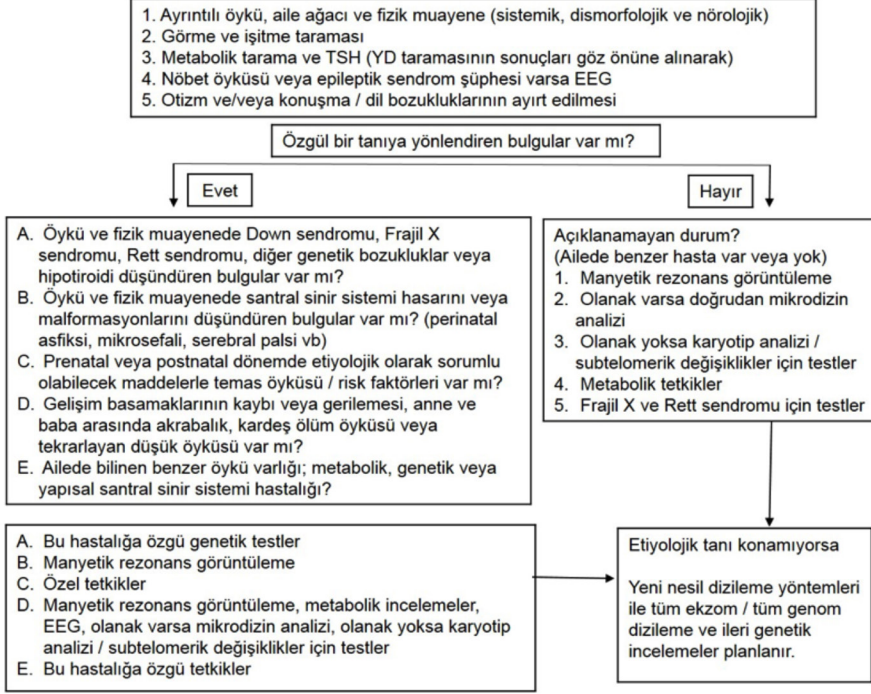
ZY etiyojisinin belirlenmesi hastalığın seyrinin, tedavi seçeneklerinin ve prognozunu ortaya konması için gerekli olduğu kadar aileye kesin bir açıklama yapılabilmesi, gereksiz incelemelerin önlenmesi, gereksinim duyulan desteğin

ve tekrarlama riski konusunda uygun genetik danışmanın aileye verilebilmesi için de çok önemlidir. Etiyolojik nedeni saptamaya yönelik güncel yaklaşım, öykü, fizik muayene bulguları ve aile öyküsünün yönlendirdiği incelemeler ve bunların yönlendirdiği doğrultuda uygun seçilmiş birtakım genetik tetkikleri içermektedir (**Şekil 1**). Değişik testlerin tanısal verimliliği öykü ve fizik muayene özelliklerine ve ZY şiddetine göre değişeceği için, hastanın ve uygulanacak testlerin bazı özellikleri göz önüne alınarak klinik duruma en uygun algoritma izlenmelidir. Teknolojik olanakların artmasına ve toplum taramalarının yaygınlaşmasına karşın klinikteki ZY tanısal yaklaşımındaki birinci ve vazgeçilmez basamağın hekimin klinik değerlendirmesi olduğu unutulmamalıdır.

Hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü ile nörolojik, dismorfik ve davranışsal özelliklerin değerlendirileceği ayrıntılı fizik muayene, hemen ilk değerlendirmede doktoru olası nedenlere yönlendirebilir. Tıbbi öykü prenatal ve perinatal etkilenmeye neden olan prematürite ve asfiksi öyküsünü; maternal hastalıkları, ilaç ve madde kullanımını; fetal veya postnatal dönemdeki enfeksiyonları, travma ve vasküler olayları kapsamalıdır. En az üç kuşaklı soyağacı çizilerek aile öyküsü benzer veya ilişkili hastalıklar ve olası taşıyıcılıklar yönünden sorgulanmalıdır. Dismorfik, nörolojik ve davranışsal bulgular birçok nörolojik, sistemik ve genetik hastalıkların tanısını düşündürülebilir. Eşlik eden otistik bulguların, epilepsinin, özel öğrenme güçlüklerinin ve davranış problemleri gibi sorunların iyi analiz edilmesi özgül tanıyı kolaylaştırabilir, ayrıca tedavi başarısı için odaklanmak gereken ek morbiditeleri gösterir. Psikometrik değerlendirme de gecikmeli gelişim alanlarının profilinin çıkarılmasını sağlayarak hem tanısal süreçte hem tedavi sürecinde değerlendirilmesi gereken özel alanları belirler.

Bu sorgulama ile belirli bir ön tanıya ulaşılamayan hastalarda metabolik hastalıklar, epileptik sendromlar, görme veya işitme engeli, yapısal santral sinir sistemi hastalıkları ve hipotiroidi gibi klinik durumların araştırılması düşünülmelidir. Görece sık karşılaşılan bu nedenler de dışlandıktan sonra sıra genetik incelemelere gelmelidir.

Zihinsel Yetersizlik / Global Gelişme Geriliği olan Hastaya Tanısal Yaklaşım



Şekil 1. Zihinsel yetersizlik veya global gelişimsel gecikme nedeniyle incelenen hastaya tanısal yaklaşım algoritması (30 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Genetik İncelemeler

ZY'nin genetik nedenlerine yönelik tetkikler, öncelikle klinik özelliklerin yönlendirdiği doğrultuda planlanır. İyi bir değerlendirme sonrası dismorfik, nörolojik ve davranışsal klinik özelliklerin işaret ettiği Wolf-Hirschhorn, Angelman, Prader-Willi, Williams sendromları gibi özgül kromozom hastalıkları veya Rett sendromu, Kabuki sendromu, frajil X sendromu gibi tek gen hastalıkları uygun genetik testlerle doğrudan araştırılır.

Özgül bir ön tanı bulunmadığı durumlarda geleneksel olarak, dismorfik bulgular her zaman eşlik etmese bile, çeşitli genetik teknikler belirli bir algoritma izlenerek ve çözünürlük düzeyine göre sıralanarak uygulanırlar. Çözünürlüğü en az olan yöntemle gösterilemeyen genomik değişikliklerin, çözünürlüğü bir derece daha yüksek olan sıradaki yöntemle araştırılması, sonuç alma hızının

ve fayda-maliyet analizinin de tetkik ve teknik seçiminde dikkate alınması önerilir. Günümüzde ise teknolojinin giderek ucuzlaması nedeniyle çözünürlüğü yüksek testlerin maliyetleri azalmış ve özgül ön tanının yokluğunda mikrodizin yöntemleri birinci basamak tarama testleri haline gelmiştir.

Kromozomal Anomaliler

Kromozomal anomaliler, genetik materyalin eksikliğini, fazlalığını ve yeniden düzenlenmelerini 5-10 Mb gibi düşük bir çözünürlükle saptayabilen standart sitogenetik incelemeyle araştırılır. Kromozom anomalileri değişik çalışmalarda %2,93-34,1 arasında ZY nedeni olarak bildirilmiştir. En sık Down sendromu olmak üzere otozomal kromozomları ilgilendiren sayısal veya yapısal anöploidiler özellikle orta-ağır yetersizlik bulunan kişilerde sık görülür ve bazıları bunun dışındaki diğer bulgularıyla klinikte tanınabilir. Cinsiyet kromozomu anöploidileri ise kromozom hastalıkları arasında ZY'nin daha nadir nedenlerindendir ve hafif yetersizlikte daha sık görülür. Bu nedenle her düzeydeki ZY için kromozom analizi planlanmalıdır. Bununla birlikte, en az iki dismorfik bulgusu olan hastalarda sitogenetik incelemelerin tanısal verimi %20'ye kadar yükselebilir. Mikrodizin analizi kromozomların tamamına ve ayrıca submikroskopik segmentlerine dair yüksek çözünürlüklü bilgi sağladığı için klinikte doğrudan uygulanabilir, ancak klinik bulgular karyotip analiziyle gösterilebilecek bir hastalığa işaret ediyorsa, düşük maliyetinden dolayı kromozom analizi tercih edilmelidir.

Submikroskopik Kromozom Anomalileri

Daha küçük (1-5 Mb) DNA segmentlerini ilgilendiren değişiklikler mikroskopa yapılan standart karyotip analizinde saptanamaz. Submikroskopik kromozom anomalileri arasında mikrolezyon ve mikroduplikasyon sendromları, görünürde dengeli olan translokasyonlardaki submikroskopik denge-sizlikler ve subtelomerik yeniden düzenlenmeler sayılabilir. Birbirine komşu genleri içeren segmentlerin kopya sayısında delesyon yoluyla kayıplar veya duplikasyon nedeniyle artışlar klinikte tanınabilir hastalıklara yol açtığında bunlara **ardışık gen sendromları** adı verilir. Geçtiğimiz 10-15 yılda yaygınlaşan mikrodizin analizi gibi teknolojik yöntemlerle günümüzde iyi bilinen

ve klinikte tanınabilen birçok ardışık gen sendromu tanımlanmıştır. Henüz iyi tanımlanmamış birçok submikroskopik kopya sayısı değişiklikleri de mikrodizin yöntemleriyle saptanabilir.

Küçük olmaları veya bantların benzer boyanma özellikleri nedeniyle rutin kromozom analizi teknikleriyle gösterilemeyen kriptik **subtelomerik kromozom değişikliklerinin** ZY'nin önemli bir nedeni olduğu 1993'ten sonra anlaşılmıştır. Subtelomerik bölgeler çok gen içeren bölgelerdir ve klinik fenotiplere yol açan yeniden düzenlenmeler tüm kromozomlarda bildirilmiştir. Subtelomerik bölge analizinin ZY'deki verimi 1995-2004 arasında yapılan 32 ayrı çalışmada %0,5 ile %16,3 arasında, 1998-2002 arasında yapılan 21 ayrı çalışmada %0-29,4 arasında bulunmuştur. Genel olarak hafif etkilenmede %0,5-1,1 ve orta-ağır etkilenmede %6,8-7,4 oranında kabul edilir.

Kriptik **interstisyel kromozom anomalileri** ZY'nin diğer bir önemli nedenidir. 2006'da yayınlanmış bir çalışmada 600 hastanın %3,2'sinde ZY'nin segmental anözomilere bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir; bunlar arasında delesyonlar (%1,3), duplikasyonlar (%0,7), mozaik delesyon ve duplikasyonlar (%0,2), dengesiz resiprokal translokasyonlar (%0,8) ve dengesiz insersiyonlar (%0,2) bulunmaktadır. Aynı çalışmada hastaların %1,3'ünde ardışık gen mikrodilesyon sendromları bulunmuştur. Klinikte tanınabilen bu hastalıklardan 22q11.2 ve 1p36 mikrodilesyonları, Williams, Prader-Willi ve Angelman sendromları en sık görülenler arasındadır.

Kopya sayısı değişiklikleri (*Copy Number Variation; CNV*) olarak bilinen submikroskopik değişiklikler, referans genomla karşılaştırıldığında kopya sayısı değişikliği gösteren en az 1 kb uzunluğundaki DNA segmentlerini ilgilendirir. Her zaman hastalıkla sonuçlanmazlar ve insanlar arası bir çeşitlilik oluştururlar. CNV'ler kodlayan dizileri veya düzenleyici elemanları etkilediğinde gen dozajını değiştirebilirler: biyolojik etkileri etkilenen bölgeye göre hiç olmayabilir veya mutasyonlar kadar ciddi de olabilir. Son 10-15 yılda submikroskopik kopya sayısı değişikliklerinin tüm genomda taranarak yüksek çözünürlüklü verilerin elde edilmesini sağlayan mikrodizin teknikleriyle araştırılarak, CNV'lerin önemli bir ZY nedeni olduğu gösterilmiştir. Özel mikrodizin setleri hem submikroskopik kopya sayısı değişikliklerini hem de kopya sayısı değişikliği içermeyen uniparental dizomileri belirleyebilir. Çözünürlük teknik olanaklara göre 600 kb kadar yüksek olabilir ve tanısal verim de hasta grubuna

ve çözünürlük düzeyine göre %20'ye çıkabilir. Yüksek çözünürlüklü ve yüksek verimli mikrodizin temelli bu yöntemlerin son yıllarda yaygınlaşması ve ucuzlamasıyla, verimi ve çözünürlüğü daha düşük olan sitogenetik yöntemlerin yerini alması ve klinikte kuşku duyulan özgül bir fenotip bulunmadığında ilk basamak genetik tetkik olması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir.

Imprinted Genlerin Düzenlenmesiyle İlgili Bozukluklar

Genomik *imprinting* bir genin seçici olarak, anneden ve babadan gelen allellerin sadece birinden eksprese edilmesini ifade eder. Bazı genlerde görülen bu 'allele özgü ekspresyon' sitozin metilasyonu, histon asetilasyonu ve metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla olur. Günümüzde epigenetik modifikasyonun düzenlenmesinde hata olduğu durumlarda oluşan çeşitli hastalıklar bilinmektedir; ZY nedeni olan en sık hastalıklar Prader-Willi ve Angelman sendromlarıdır. Bu hastalıklar aynı etkiye yol açan birkaç farklı mekanizma ile ortaya çıkabilir; sorumlu genetik mekanizmaların ortak etkisi 15q11q13 bölgesinde, Prader-Willi sendromunda paternal, Angelman sendromunda da maternal ekspresyonunun kaybıdır. Prader-Willi sendromunda paternal, Angelman sendromunda maternal olmak kaydıyla, her iki hastalıkta da yaklaşık %75 oranında 4 Mb büyüklüğünde mikrolelesyon vardır. Ayrıca epigenetik düzenlenmenin bozulmasıyla veya diğer sitogenetik mekanizmalarla oluşan uniparental dizomi de hastalığa neden olabilir; Prader-Willi sendromunda %20 oranında maternal uniparental dizomi, Angelman sendromunda da %2-3 oranında paternal uniparental dizomi görülür.

Tek Gen Hastalıkları

ZY ile ilgili olduğu belirlenen genlerin sayısı arttıkça, bu fenotipin hücresel işlevlerdeki birçok farklı süreci düzenleyen ortak yollardaki sorunların ortak bir sonucu olduğu açıkça görülmektedir. *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) kataloğu günümüzde ZY ile ilgili yayınlanmış 2500'den fazla geni ya da fenotipi kapsamaktadır. Ayrıca en az 700 gendeki mutasyonların ZY ile ilişkili olduğu, 100'den fazla X'e bağlı genin ZY ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Günümüzde yeni nesil dizileme yöntemleri sorumlu genlerin bulunmasını oldukça hızlandırmıştır.

Tüm ekzom dizilemesi (*whole exome sequencing*; WES) hastalık nedeni olduğu düşünülen genlerin %85'inin ekzonlarda olması ve ekzonların tüm genomun sadece %1-2 kadarını kapsaması nedeniyle 2010'dan sonra hızla klinik uygulamaya girmiştir. Ekzonların yanı sıra translayona uğramayan bölgeleri ve türler arasında korunmuş kodlamayan DNA dizilerini de içermek üzere kapsamı genişletilebilen bu yöntem, günümüzdeki olanaklarla her zaman ekzomun tamamını inceleyemeyebilir; genel olarak tüm ekzonların %85-92'sini ve yaklaşık 20.000 kadar geni inceler. Platforma dahil tüm bölgelerin aynı anda dizilenmesini, dizi değişikliklerinin belirlenmesini ve yapılacak biyoinformatik analiz sonrasında da hastalık nedeni olabilecek değişikliklerin saptanmasını olanaklı kılar.

2010 yılından itibaren biriken veriler WES yönteminin tanısal veriminin- kullanılan diğer genetik testlere ilave olarak- %20-30 arasında olduğunu, bazı hasta gruplarında %55 kadar yüksek olabildiğini göstermiştir. Halen yüksek maliyetli olmakla ve bazı özel tanısal kısıtlılıklar içermekle birlikte hem tanısal verim yüksektir hem de hastalıklarla ilgili yeni genlerin bulunması ve bilinen genlerin farklı klinik sonuçlarının belirlenmesi olanağı sunar. Daha önce insan hastalığı ile ilişkilendirilmemiş yeni genler bulunduğu durumda bunun ZY ile ilişkilendirilmesi zor olabilir ve fonksiyonel çalışmalar yapılmasını gerektirebilir. Alternatif olarak, biyoinformatik veri tabanlarında benzer hastaların tanımlanıp tanımlanmadığı yakın izlenmelidir. Son yayınlar tanı konamamış hastalara ait WES verilerinin yıllık olarak yeniden değerlendirilmesi halinde kohorttaki tanı alma oranının her yıl %3-4 kadar artacağını göstermektedir.

ZY'den sorumlu olan ve otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren gen mutasyonları genellikle *de novo* olarak ortaya çıkarlar ve etkilenmiş bireyler ağır yetersizlik nedeniyle çocuk sahibi olmazlar. Dolayısıyla, birden fazla etkilenmiş bireyi kapsayan ve otozomal dominant kalıtım kalıbı gösteren geniş aileler bulunmaz. Bu genler ya geleneksel olarak dengeli görünen bir translokasyon, inversiyon, duplikasyon saptanan hastalarda kromozomal kırık noktalarının incelenmesiyle ya da moleküler karyotiplemeyle keşfedilebilir. Buna karşılık *de novo* nokta mutasyonlarının aslında nadir görülmediği, otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren genlerin sporadik hastalıktan yüksek oranda sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yeni nesil dizileme teknikleri otozomal dominant özellikteki birçok genin saptanmasını sağlamıştır, henüz bulunma-

mış olanlarla birlikte bu özellikteki genlerin sayısının toplamda yaklaşık 500 kadar olduğu tahmin edilmektedir.

Otozomal resesif kalıtım birçok nörolojik ve metabolik hastalıkta görüldüğü gibi sendromik olmayan ZY'nin de yaklaşık dörtte birinden sorumlu kabul edilir. 2006'ya kadar bu son gruptan sadece üç otozomal gen bulunmuşken, 2010'a kadar 30'dan fazla gen bulunmuştur. 2010'dan sonra yeni nesil dizileme yöntemlerinin bu grupta da yüksek etiyolojik verim sağladığı izlenmektedir; 2015 yılının sonuna doğru gelindiğinde sendromik özellikler göstermeyen otozomal resesif ZY'den sorumlu 428 gen bulunmuştur, 2017'de yaklaşık 570 otozomal resesif genin ZY'den sorumlu olduğu bilinmektedir. Tüm genler bulunduğu toplam sayının 2000 civarında olacağı tahmin edilmektedir.

X'e bağlı ZY (*X-linked intellectual disability - XLID*), ZY'nin iyi çalışılmış bir etiyolojik grubudur. 1938'de ZY'nin toplumda erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğünün fark edilmesinden beri geçen zaman içerisinde, erkeklerde ZY'nin yaklaşık %10-12'sinin X'e bağlı olduğu anlaşılmıştır. Erkeklerde XLID sıklığı binde 1,66'dır ve bunun en az üçte ikisi (binde 0,9-1,4) sendromik özellikler taşımaz. Kalıtsal ZY'nin en sık nedeni olan frajil X sendromu tek başına XLID'nin %20'sinden, genel olarak da erkeklerdeki ZY'nin %2-3 kadarından sorumludur. Günümüze kadar XLID ile ilişkisi bulunan 100'den fazla genin hiçbirisi, XLID grubunun bu kadar büyük bir kısmından tek başına sorumlu bulunmamıştır. *MECP2* genindeki mutasyonlar da erkeklerdeki XLID'nin %1-1,5'inden sorumludur ve böylece hastalığa neden olma sıklığı açısından *MECP2* geni *FMRI* geninden sonra ikinci sırada gelir. *MECP2* mutasyonları kızlarda ise 10.000'de birden daha yüksek bir sıklıkta izlenen Rett sendromuna yol açarlar.

Tüm genomun üçte birinin insan beyinde ifade edildiği ve ayrıca günümüzde nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen genlerin aslında toplamın oldukça az bir kısmını temsil ettiği düşünülmektedir. Nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili genlerin kodladıkları proteinlerin işlevlerine göre değerlendirilmesiyle, altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar da anlaşılmaya başlanmıştır. Günümüzde bilinen genler saptanabilen işlevlerine göre kromatin düzenlemesi; transkripsiyonda, translasyonda ve gen ekspresyonunu düzenleyen diğer basamaklarda işlev gören çeşitli proteinlerin düzenlenmesi; protein modifikasyonu; aktin hücre iskeleti yapısı ve nörit büyümesi; enerji metabo-

lizması; küçük molekül transportu; RNA ile ilgili işlemler ve ubiquitinasyon gibi çok çeşitli hücresel süreçlerde rol oynayabilirler. Sinaptik veziküllerin transportu ve diğer işlevleriyle ilgili proteinleri kodlayan genler; reseptörler, hücre adezyon molekülleri gibi sinaps yapısında yer alan veya işlev gören proteinleri kodlayan çok çeşitli genler de nöron işlevi ve dolayısıyla ZY ile ilişkili olabilir.

ZY'nin moleküler etiyojisini oluşturan bu aşamalarda rol oynayan genlerin bulunmasında genetik laboratuvarı araçlarının tümünün katkısı olmuştur. Kromozomlardaki kırık noktalarında yer almaları sayesinde bulunan; mikrodelsiyonlar içinde yer alan ve tek gen hastalığına yol açtığı daha sonra anlaşılan; homozigosite haritalaması veya bağlantı analizi gibi yöntemlerle aday gen olarak saptanan birçok gen günümüzde ZY nedeni olarak bilinmektedir. WES yöntemi ZY'deki moleküler etiyojiyi aydınlatmak ve bilinen genlerin sayısını artırmak dışında, bir fenotipe yol açan birden fazla sayıdaki genin keşfedilmesini ve dolayısıyla hücreler arası etkileşim ve hücre içi sinyal mekanizmalarının ve yollarının anlaşılmasını sağlar; yeni sendromların tanımlanmasını sağlar; sendromların atipik formlarının ya da daima aynı sendromik fenotipe yol açmayan genlerle ilişkili diğer klinik tabloların anlaşılmasını sağlar; ayrıca bunların yüksek verimli ve hızlı bir şekilde yapılmasına olanak tanır. Çok yakın gelecekte klinikte birinci basamak test olarak WES kullanılacağını öngören ve bunu öneren çalışmalar da vardır.

ZY bulunan hastalarda genetik testler için önerilen sıralama aralıklı olarak güncellenmektedir. AAP 2014 rehberine göre klinik değerlendirmeye belli bir tanıya yönelik özgül bir kuşku yoksa ilk olarak, tek başına en yüksek tanısal verime sahip olan mikrodizinin incelemesi yapılmalıdır. Bundan sonra, akraba evliliğinin sık olmadığı toplumlarda dahi, tedavi edilebilme olasılığı göz önüne alınarak, metabolik incelemeler yapılmalıdır. Bu ilk basamak incelemelerle tanı almayan her iki cinsiyetten hastalarda frajil X incelemesi mutlaka yapılmalı, daha sonra eğer etkilenmiş hasta kız ise *MECP2*, erkekse ve soyağacı X'e bağlı hastalık düşündürüyorsa XLID genleri incelenmelidir. Baş çevresi büyüklüğüyle ilgili anormallikler veya nörolojik bulgular eşlik ediyorsa kraniyal görüntüleme yapılmalıdır.

ZY'nin neden olduğu ciddi ve yaşam boyu süren özel gereksinimler, etkilenmiş kişilerin aileleri ve toplum üzerinde ağır yük oluşturmaktadır. Etiyolojisi

aydınlatılmadığında, çeşitli ZY nedenleri için tekrar tekrar tetkik yapılmasıyla emek, zaman ve maddi kaynak harcanmaktadır. Tedavi seçeneklerinin belirlenmesinin ve olası seyrin öngörülmesinin yanı sıra, önemli bir diğer klinik yaklaşım hastalığın tekrarlamasının önlenmesi olduğundan, etiyolojik tanının bir an önce konarak yeni gebeliklerde aileye prenatal tanı verilmesi de amaçlanmalıdır. Hastaları klinikte gören çocuk hekimlerinin altta yatan etiyolojik neden ve ayırıcı tanı konusunda duyarlı, güncel teknolojik gelişmeler konusunda da bilgi sahibi olmaları, hem hastaların ve ailelerin gereksinimlerini karşılayabilmeleri için, hem de bu alandaki bilimsel gelişmelere katkıda bulunabilmeleri için yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV, text revision). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
2. Basel-Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non-syndromic mental retardation: recent advances. *Clin Genet* 2007; 72: 167-174.
3. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C, 3-14.
4. Biesecker LG, Biesecker BB. An approach to pediatric exome and genome sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:639-645.
5. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 669-680.
6. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-477.
7. de Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003; 40: 385-398.
8. de Vries BBA, White SM, Knight SJL, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-150.
9. Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13: 310-316.
10. Frints SGM, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 2002; 62: 423-432.

11. Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the etiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 360-362.
12. Harripaul R, Vasli N, Mikhailov A, ve ark. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry* (2018) 23, 973–984.
13. Hu H, Haas SA, Chelly J, et al. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 2015. doi: 10.1038/mp.2014.193.
14. Hu H, Kahrizi K, Musante L, ve ark. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry* 2018 Jan 4. doi: 10.1038/s41380-017-0012-2.
15. Knight SJL, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-1681.
16. Koolen DA, Pfundt R, Leeuw N, et al. Genomic microarrays in mental retardation: A practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2009; 30: 283-292.
17. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995;127:193–199.
18. Mehrjoo Z, Akbari MR, Abedini SS, et al. Carrier testing in known autosomal recessive intellectual disability genes in an Iranian healthy individual using exome sequencing. *Arch Iran Med* 2015; 18: 643-669.
19. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a First-Tier Clinical Diagnostic Test For Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86 (5), 749–764.
20. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, et al. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child* 2017;102:1071–1076.
21. Moeschler J, Shevell M, and AAP Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-e918.
22. Musante L, Ropers HH. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet* 2014; 30: 32–39.
23. Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* 2011; 478: 57-63.
24. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, ve ark. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genetics in Medicine*, advance online publication 2 November 2017. doi:10.1038/gim.2017.162.
25. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet* 2006; 140 A: 2063- 2074.

26. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012; 380: 1674-82.
27. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444-454.
28. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mut* 2004; 23:17-21.
29. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, et al. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. *Ann Neurol* 2013;74(2):164-70. doi: 10.1002/ana.23950.
30. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurol* 2003; 60: 367-380.
31. Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett syndrome. *Mol Syndromol* 2011; 2: 113-27.
32. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 46 Pt 2: 161-74.
33. Stevenson RE, Procopio-Allen AM, Schroer RJ, Collins JS. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 29-32.
34. Stevenson RE, Schwartz CE. X-Linked Intellectual Disability: Unique Vulnerability of the Male Genome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15 (4), 361–368.
35. Stromme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 76-86.
36. Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet* 2016; 89: 700–707.
37. van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet* 2011; 45, 81–104.
38. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016;17:9–18.
39. Wright CF, McRae JF, Clayton S, et al. Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders advance online publication 11 January 2018. doi:10.1038/gim.2017.246

DOWN SENDROMUNDA HASTA İZLEMİ

Dr. Gizem ÜREL DEMİR*, Dr. Gülen Eda UTİNE**

Down sendromu toplumda en sık görülen kromozom hastalığı olup zihinsel yetersizliğe eşlik eden yapısal ve işlevsel anormalliklerle karakterizedir. Down sendromu tüm toplumlarda ortalama 1/800 sıklığında görülür. Down sendromu başta çocuk hekimleri olmak üzere birçok branş hekimini ilgilendirir, bunun nedenleri arasında toplumdaki sıklığının yüksek olması, önceden yaşamı daha büyük oranda sınırlandıran konjenital malformasyonların günümüzde tedavi edilebilmesi, çeşitli organları ve sistemleri ilgilendiren özel hastalıklara yatkınlık ve zihinsel yetersizlik görülmesi bulunur.

Down sendromlu bireylerde otozomal trizomilerin çoğunda görüldüğü gibi prenatal başlayan ve postnatal devam eden büyüme geriliği, gelişimsel gerilik ve zihinsel yetersizlik, çeşitli malformasyonlar ve dismorfik bulgular izlenir. Başlıca morbidite nedenleri iştih kaybı (%75), obstrüktif uyku apnesi (%50-79), otitis media (%50-70), göz problemleri (%60), konjenital kalp hastalıkları (%50), nörolojik disfonksiyon (%1-13), gastrointestinal atreziler (%12), kalça dislokasyonu (%6), tiroid hastalıkları (%4-18), nöbetler (%1-13), geçici myeloproliferatif hastalık (%4-10), çölyak hastalığı (%5), atlantoaksiyal instabilite (%1-2), lösemi (%1), Hirschsprung hastalığı (<%1) ve otizm (%1) olarak sayılabilir. Down sendromlu bireylerin klinik takibinde büyümenin izlemi, bu sayılan tıbbi ve gelişimsel durumların yaşlara göre izlemi ve tedavisi, ayrıca ailelere sosyal destek, eğitim ve genetik danışma verilmesi de önemli yer tutar.

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

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

Gelişimsel Gecikme ve Zihinsel Yetersizlik

Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik hastaların tamamında bulunur. Yaşamın hemen başında hipotoni nedeniyle motor becerilerde gecikme gözlenir. Bilişsel bozukluklar bunu izler, ancak gelişimin tüm alanlarını kapsamayabilir. Down sendromundaki nörokognitif ve nörodavranışsal profil, benzer zihinsel yetersizlik düzeyindeki diğer bireylerden ayrılan özgün bir profildir. Özellikle sosyal alan görece korunmuş olabilir. Bireysel gelişim özelliklerini göz önüne alarak verilecek eğitim maksimum yararı sağlayacaktır. İlgili hekimlerin Down sendromuna özgü güçlü ve zayıf yönleri aşına olmaları ve yaşamın tüm dönemlerinde göz önüne almaları, bilişsel ve davranışsal gelişimin uygun biçimde desteklenmesi bakımından önemlidir.

Hastalarda IQ değeri 30-70 arasında olabilir, ortalama 50 hesaplanır. Sözel olmayan öğrenme ve bellek sözel becerilere göre daha güçlüdür. Anlama da ifade edici dile göre daha iyidir. Hastalar dil becerilerini önce giderek arttırabilirler ancak ergenlik döneminde beceriler azalır ve erişkinlikte belirgin kayıp gözlenir. Buna karşın sözel olmayan öğrenme becerileri giderek artar. Dikkat, algılama hızı, reaksiyon süresi ve yürütücü işlevlerde de çocuklukta başlayan ve yaşla artan bozukluklar vardır. Problem çözümü, planlama ve organizasyon, devam eden bir süreçte işleme ya da dikkat odağını değiştirme becerileri zayıftır.

Down sendromlu çocuklar karakteristik olarak neşeli, cana yakın, sosyal davranış özellikleri gösterirler. Benzer düzeylerde zihinsel yetersizliği bulunan diğer çocuklara göre psikopatoloji riski daha azdır (%18-38), daha az stresli ve daha olumludurlar. Hastaların büyük çoğunluğunda davranış sorunları bulunmaz. Davranış özellikleri arasında sık görülen uyumsuzluk, inatçılık, rutinin korunmasında ısrarcılık gibi sorunlar eğitimle çözülebilir. Erişkinlikteki duygusal ve davranışsal işlevler de tipik olarak nörodejenerasyonla ilişkilidir, Alzheimer tipi demans riski Down sendromunda toplum geneline göre 2-3 kat daha sıktır.

Kardiyak Hastalıklar

Down sendromlu hastalarda görülen en sık doğumsal malformasyon konjenital kalp hastalıkları (KKH) olup, sıklığı yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir.

KKH kalp yetmezliği, pulmoner vasküler hastalık, pnömoni ve büyüme geriliği gibi komplikasyonlara yol açabilir ve Down sendromlu hastalarda hayatın ilk 2 yılındaki mortalitenin en önemli nedenidir.

Down sendromunda en sık görülen KKH atriyoventriküler septal defektidir (AVSD). Down sendromlu hastaların normal öploid popülasyonla karşılaştırıldığında AVSD görülme riskinin 2000 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Diğer sık görülen KKH arasında *ventriküler septal defekt*, *atriyal septal defekt* ve *patent duktus arteriyozus* yer almaktadır. Soldan sağa şanta ikincil gelişen pulmoner konjesyona bağlı olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık artar. Soldan sağa şanta bağlı gelişen diğer bir komplikasyon pulmoner vasküler hastalık olup Down sendromlu hastalarda daha sık ve erken dönemde oluşmaktadır. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları içerisinde ise en sık görülen Fallot tetralojisidir.

Görülme sıklığının ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle Down sendromlu yenidoğanlara rutin ekokardiyografik değerlendirme önerilmektedir. İleri yaşta ise kapak hastalıkları ve endokardit görülme riski arttığından düzenli kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Endokrin Sistem Sorunları

Down sendromlu bireyler hipotiroidi, azalmış kemik mineral dansitesi, diyabet, boy kısalığı, obezite ve infertilite gibi endokrin sorunlar açısından artmış risk altındadırlar.

Hipotiroidi

Down sendromlu bireyler konjenital hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalıkları açısından artmış risk taşırlar. Tiroid hastalıklarının Down sendromlu hastalarda yaşam boyu prevalansı %13-63 arasında bildirilmiştir.

En sık görülen tiroid disfonksiyonu geçici TSH yüksekliğidir. Konjenital hipotiroidi sıklığının Down sendromunda normal popülasyona göre arttığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda Down sendromunda konjenital hipotiroidi prevalansı %1,5-6,1 oranında bildirilmiş olup, bir çalışmada insidansın 28 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doğumda, 6 aylıkken, 1 yaşında

ve sonrasında yılda bir olmak üzere tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları prevalansının çocukluk çağında ve erişkin dönemde yüksek olduğu bilinmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları ve hipotiroidi gelişimi tiroid peroksidaz antikor pozitifliği ile iyi korelasyon göstermektedir, ancak antikor pozitifliği olan hastalarda aşıkâr hipotiroidi gelişme zamanı konusunda net veri bulunmamaktadır.

Subklinik hipotiroidi de Down sendromlu hastalarda oldukça sık gözlenmekte ve prevalansı %25,3-60 oranında bildirilmektedir. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte otoimmün tiroid hastalıkları, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatürasyonu, TSH sekresyonunda ve regülasyonunda anormallik, interferon reseptörlerini kodlayan genlerin fazla ekspresyonuna bağlı interferona aşırı duyarlılık gibi nedenler ileri sürülmektedir. Subklinik hipotiroidinin büyüme, puberte ve zihinsel gelişime olan etkileri ile tedavi başlama stratejileri tartışmalı olup genellikle TSH >10 mU/L olan hastalara tedavi başlanması önerilmektedir.

Osteoporoz

Vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, serum kalsiyum ve vitamin D düzeyleri, kas kütlesi, güneş ışığı görme olanağı, malabsorbsiyon ve antiepileptik ilaç kullanımı gibi faktörler kemik mineral dansitesini etkilemektedir. Down sendromlu bireylerdeki kemik mineral dansitesinde azalma çeşitli araştırmalarda, artmış kemik rezorbsiyonu veya azalmış kemik formasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kontrol grubu ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında belirgin fark bulunmadığı gösterilmişse de Down sendromlu bireylerde kontrol grubuna kıyasla paratiroid hormon düzeylerinin daha yüksek ve vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Kilo kontrolü, egzersiz, kalsiyum ve vitamin D takviyesi ile kemik mineral dansitesinde artış sağlandığı bildirilmiştir. Bu nedenle Down sendromlu bebeklerin günlük alması gereken D vitamini miktarının rutin uygulanan 400 IU'den fazla olabileceği de belirtilmiştir.

Puberte ve Fertilite

Down sendromlu bireylerde follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzeylerinde yükseklikle karakterize hipergonadotropik hi-

pogonadizm görülmektedir. Bu durumun erkeklerde Sertoli ve Leydig hücre disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak gonadal disfonksiyona rağmen Down sendromlu bireylerde pubertal süreç yaşatları ile benzer zamanda başlamaktadır. Hipogonadizm, infertilite ve çocuk sahibi olma konusundaki riskler ile ilgili ailelere bilgi verilmelidir. Down sendromlu erkek hastaların çoğu infertilken kadınlarda az sayıda gebelik bildirilmiş, bu gebeliklerin yarısında Down sendromu görülmüştür.

Boy Kısıtlığı ve Obesite

Down sendromlu hastalar için ilk olarak 1988 yılında özel büyüme eğrileri yayınlanmıştır. Bu eğrilerde normal popülasyona oranla boyun daha kısa, vücut ağırlığının ise daha fazla olduğu gözlenmiştir. 2015 yılında revize edilen büyüme eğrilerinde 36 aydan küçük hastaların kilo alımında ve 2-20 yaş arası erkeklerin boy uzunluğunda iyileşme saptandığı, fazla kilolu hastaların oranının ise benzer olduğu görülmüştür. Ülkemizde de Down sendromlu hastaların büyüme eğrilerini belirleyen ve kullanıma sunan çalışmalar yapılmıştır.

Hematolojik Sorunlar

Down sendromunda makrositoz, sayısal trombosit anormallikleri, geçici myeloproliferatif hastalık, akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi hematolojik problemlerin görülme sıklığı artmıştır.

Fetal dönemdeki hematopoez bozukluklarına bağlı olarak Down sendromlu yenidoğanların yaklaşık %80'inde nötrofili, %66'sında trombositopeni ve %34'ünde polisitemi görüldüğü bildirilmiştir. Bu anormallikler genellikle 1-3 hafta içerisinde normale döner ve makrositoz ve trombositoz ile seyreden geçici bir dönem görülebilir. Down sendromlu çocukların yaklaşık %60-80'inde T ve B lenfosit sayılarında düşüklük gözlenir. T lenfosit sayısı zamanla normale dönerken B lenfosit sayısındaki düşüklük devam eder.

Geçici myeloproliferatif hastalık (GMH) Down sendromlu infantlara özgü bir durum olup 3 aydan küçük bebeklerde periferik kanda myeloid blastların artışı ile karakterizedir. GMH, geçici anormal myelopoez veya geçici lösemi olarak da adlandırılmaktadır. En sık gözlenen belirtileri hepatosplenomegali,

kanama diyatezi ve efüzyonlardır. Periferik kanda çok sayıda megakaryoblast saptanırken değişen derecelerde lökositoz, trombositopeni veya trombositoz görülür. Down sendromlu infantların %3-10'unda gözlenen GMH ortalama postnatal 7. günde (1-65 gün) ortaya çıkar ve %60'ı 3 ay içerisinde tam remisyona girer. Hastaların %15-20'sinde ise hidrops fetalis veya ilerleyici hepatik fibrozis ile birlikte fatal seyrettiği bildirilerek, hayatı tehdit eden ciddi semptomları olan hastalara düşük doz sitarabin uygulaması önerilmektedir. GMH'da saptanan blastların tümünde normal eritroid ve megakaryositik gelişim için kritik olan bir transkripsiyon faktörünü kodlayan ve X kromozomunda yerleşik *GATA1* geninde somatik mutasyonların bulunduğu gösterilmiştir.

Lösemi

Down sendromlu bireylerde lösemi görülme riskinin normal popülasyona oranla 10-20 kat yüksek olduğu bilinmektedir. GMH'nın düzelmesinin ardından ortalama 20 ay civarında 6 aydan büyük çocukların %13-29'unda akut megakaryoblastik lösemi geliştiği gözlenmiştir. Down sendromu ilişkili ALL ortalama 4 yaşta, AML ise ortalama 2 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Down sendromuyla ilişkili akut lösemiler normal karyotipli çocuklardaki lösemilere benzer sitopeni bulguları gösterir, ancak ALL'de trombosit sayısının daha düşük ve hemoglobin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu, AML'de ise lökopeninin daha ağır olduğu da gösterilmiştir. Çocukluk çağında ALL görülme sıklığı AML'den daha yüksek olduğundan Down sendromlu hastalarda da ALL, AML'ye oranla 1,7 kat daha sıktır. Down sendromlu çocuklarda görülen ALL'nin %90'ından fazlası prekürsör B hücreli ALL olup, prekürsör T hücreli ALL nadirdir. Hiperdiploidi ve t(12;21) gibi olumlu prognostik özellikler Down sendromlu hastaların yalnızca %20'sinde gözlenir. ALL görülen Down sendromlu hastalarda remisyon şansı %60-70 olmakla birlikte Down sendromu olmayanlara oranla prognoz kötü ve tedaviye bağlı toksisite riski yüksektir.

AML riski Down sendromlu bireylerde 5 yaş altında 150 kat, AML M7 riski ise 500 kat artmıştır. Down sendromu ilişkili AML'de belirgin lökopeni görülürken meningeal tutulum olması beklenmez. Lösemik hücrelerin neredeyse tamamında transkripsiyon faktörü *GATA1*'de somatik mutasyon bulunur. Ayrıca 21. kromozom üzerinde yer alan *AML1*, *ETS2* ve *ERG1* gibi genlerin myeloid lösemi gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Down send-

romlu bireylerde AML remisyon oranı %80 olarak bildirilmektedir ve kemo-terapötik ilaçlara özellikle de sitarabine duyarlıdır. Ancak tedaviye bağlı toksisite riski ve ölüm oranının yüksek olduğu bilinmektedir.

Down sendromunda retinoblastom ve germ hücreli tümörler dışında solid tümör görülme riskinin azaldığı gösterilmiştir.

Solunum Sistemi Sorunları

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları

Down sendromlu hastalarda bebeklikten itibaren hipotoniye bağlı beslenme sorunları, gastroözefageal reflü, konjenital kardiyak anomaliler, kronik akciğer hastalıkları ve nadiren hava yolu anomalileri gibi nedenlerle tekrarlayan akciğer enfeksiyonları riski artmıştır. Ailelere bu enfeksiyonları erken tanıyarak hastaneye başvurmaları için klinik ipuçları konusunda bilgi verilmelidir. Etkilenen bebeklerde IgG alt grupları ve IgA düzeyleri bakılmalıdır.

Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi uyku sırasında üst havayolu tıkanıklığına bağlı gelişmektedir. Yetersiz ventilasyon, kan gazı anormallikleri ve uyku düzensizliklerine neden olmaktadır. Belirtileri horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali olmasıdır. Tanısı polisomnografi ile konulmaktadır.

Down sendromlu bireylerde uyku apnesi sıklığı çeşitli çalışmalarda %31-79 arasında bildirilmiştir. Uyku apnesi sıklığını artıran faktörler arasında orta yüz hipoplazisi, dar nazofarenks yapısı, makroglossi gibi anatomik özelliklerin yanı sıra obesite, hipotonisite, santral sinir sistemi immatürasyonu gibi eşlik eden problemler yer almaktadır. Çeşitli araştırmalarda Down sendromlu bireylerin ailelerinin obstrüktif uyku apnesi semptomlarını fark etmediği veya bu bulguları hastalığa özgü bir durum olarak nitelendirdiği için paylaşmadığı gösterilmiştir. Down sendromlu bireylerin normal gelişim gösteren çocuklarla kıyaslandığında, uyku apnesi varlığında benzer semptomlar gösterdikleri ancak kan gazı anormalliklerinin daha şiddetli olduğu ve polisomnografide daha şiddetli uyku apnesi bulgularının tespit edildiği gözlenmiştir. Bir çalışmada uyku apnesi varlığında Down sendromlu bireylerin sözel IQ puanlarında 9

puanlık bir düşüş gözleendiği bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı Down sendromlu bireylerin uyku çalışması yapılarak obstrüktif uyku apnesi açısından değerlendirilmesi rutin tarama programına dahil edilmiştir.

Gastrointestinal Sorunlar

Down sendromlu yenidoğanların dörtte üçünden fazlasında beslenme güçlükleri veya gelişimsel anomalilerden kaynaklanan gastrointestinal problemler görülebilmektedir. Özefageal, duodenal, intestinal atreziler ve stenozlar, anüler pankreas, imperfore anüs ve Hirschsprung hastalığı gibi gastrointestinal anomaliler Down sendromlu bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Down sendromunda en sık gözlenen yapısal gastrointestinal defekt duodenal atrezidir. Beslenme sırasında ve sonrasında oluşan rahatsızlık durumlarında gastroözefagial reflüden şüphelenilmelidir. Hastalar hipotoniden ve alt özefagus sfinkter basıncındaki yetersizlikten dolayı reflü oluşumuna yatkındırlar. Ayrıca enterik sinir sistemindeki gelişimsel bozuklukların da reflü gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir. Down sendromlu çocuklar kabızlık şikâyeti ile başvurduğunda öncelikle hipotiroidi, çölyak hastalığı ve Hirschsprung hastalığı açısından değerlendirme yapılmalıdır. Down sendromlu erişkin bireylerde ise reflü, konstipasyon, diyare ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi gastrointestinal sorunlara yatkınlık mevcuttur.

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi) genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday başta olmak üzere gluten içeren tahıllarla beslenme sonucu tetiklenen, bağırsak harabiyeti ve emilim bozukluğuna neden olan otoimmün bir hastalıktır. Klinik tablo genellikle kusma, ishal, kabızlık, karın ağrısı, karında şişkinlik, büyüme geriliği gibi belirtilerle ortaya çıkarken gastrointestinal sistem dışı tutulum da gözlenebilmektedir. Down sendromu ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki gösterilmiş ve sıklığı %0-18,6 olarak bildirilmiştir.

Semptomatik çölyak hastalığı bulunan Down sendromlu çocuklarda en sık olarak büyüme geriliği, anemi, ishal, kusma ve kabızlık şikayetleri saptanmıştır. Hastalığın tanısında gecikme büyüme geriliğine, anemiye, osteoporoza ve lenfomaya yol açabilmektedir. Çeşitli kılavuzlarda Down sendromlu birey-

lerde çölyak hastalığı taramasıyla ilgili farklı görüşler yer almaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından ishal, uzun süren kabızlık, yavaş büyüme, açıklanamayan büyüme geriliği, anemi, karın ağrısı, karında şişkinlik, dirençli gelişimsel ve davranışsal problemler gibi belirtiler gösteren hastalara çölyak hastalığı taraması yapılması önerilmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü birinci basamak taramanın doku transglutaminaz IgA (*tissue transglutaminase immunoglobulin A*; tTG IgA) ile yapılmasını, anti endomisyum IgA (EMA IgA) düzeyinin ise sadece tTG IgA zayıf pozitif saptandığı durumlarda bakılmasını önermektedir. Avrupa Down Sendromu Derneği tarafından 1 yaşında ve sonrasında yıllık, Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği tarafından ise 3 yaşından sonra periyodik olarak tarama testleri yapılması önerilmektedir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ise birinci basamak taramanın HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 analiziyle yapılmasını, negatif olan hastalara ek serolojik inceleme yapılmamasını, pozitif olanlara ise tTG IgA ölçümü yapılmasını önermekte, antikorun negatif saptanması durumunda ise her 2-3 yılda bir tekrarlanması gerektiğini savunmaktadır.

Kulak Burun Boğaz Sorunları

Orta Kulak Sorunları

Down sendromlu bireylerde kronik kulak enfeksiyonları ve işitme kaybı sıklığı artmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonları immün sistemin immatürasyonuna ve üst hava yolu darlığına bağlı olarak sık görülmektedir. Östaki tüpünün yapısı daha farklıdır ve daha kolay kapanır. Dar olan dış kulak yolu buşon ile daha kolay tıkanabilir ve kollapsı işitme kaybına yol açabilir. Ek olarak dış kulak yolunun dar olması timpanik membranın görüntülenmesini zorlaştırarak tanısız hatalara neden olabilmektedir.

İşitme Kaybı

Down sendromunda işitme kaybı sıklığı çeşitli çalışmalarda %38-78 olarak bildirilmiştir. Sinirsel tip işitme kaybı nadiren görülürken, en sık saptanan işitme kaybı iki taraflı hafif ileti tipi işitme kaybıdır. Down sendromlu bireylerde

gözlenen işitme kayıpları mental gelişimi ve dil becerilerini olumsuz yönde etkileyeceğinden erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Bu nedenle Down sendromlu bireyler yenidoğan işitme taramasından geçirilmeli, 6 aylıkken od-yolojik inceleme tekrarlanmalıdır. Eğer işitme normal olarak saptanmışsa 1-5 yaş arası bilateral kulak spesifik test uygulaması ile işitmenin normal olduğu gösterilene kadar davranışsal odyogram ve timpanometri 6 ayda bir tekrarlanmalı, eğer kulak spesifik testler ile normal işitme saptanmışsa davranışsal odyogram yılda bir olacak şekilde tekrarlanmalıdır.

Oftalmolojik Sorunlar

Down sendromlu bireylerde refraksiyon kusurları, şaşılık, katarakt, ambliyopi, kapak anomalileri, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, nistagmus, keratokonus, glokom, iris hipoplazisi, optik disk ve retina anomalileri gibi çeşitli göz bulgularının sıklığında artış bildirilmiştir. Bu nedenle Down sendromlu hastaların 6 aylıkken ve sonrasında yılda bir olmak üzere göz muayenesinden geçirilmesi önerilmektedir.

Nörolojik Sorunlar

Down sendromlu çocuklar servikal spinal instabilite, nöbet, moyamoya hastalığı ve inme gibi nörolojik problemler açısından artmış riske sahiptir.

Servikal İnstabilite

Down sendromlu bireylerde görülen servikal instabilitenin önemli bölümü atlantoaksiyal eklemdedir ve hastaların %10-30'unu etkilemektedir. Ancak bu hastaların sadece %1,5 kadarına cerrahi stabilizasyon gerekmektedir. Atlantoaksiyel instabilite (AAİ) atlas ve aksis arasındaki eklemin aşırı hareketine bağlı oluşmaktadır ve direk grafide anterior atlanto-odontoid mesafede artış saptanır. Anterior atlanto-odontoid mesafe için çeşitli araştırmacılar tarafından farklı limitler bildirilmiş olup Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 1980 yılında sınır 4,5 mm olarak belirlenmiştir. AAİ'nin yaş ile birlikte azalma eğiliminde olduğunun kaydedilmesinin ardından, atlanto-odontoid mesafe için sınırın 15 yaşından küçük çocuklarda 4 mm, 15 ya-

şından büyüklerde ise 3 mm olması gerektiği savunulmuştur. AAİ bulguları genellikle entübasyon altında genel anestezi uygulanması sonrası, juvenil romatoid artrit ve dejeneratif vertebra hastalıklarının varlığında ortaya çıkmaktadır. Down sendromunda AAİ gelişiminde önemli olduğu bilinen bir faktör dens aksisin hareketini kısıtlayan transvers atlantal ligamentin laksitesidir. Odontoid hipoplazi, odontoid displazi ve kas tonusundaki azalma diğer nedenler arasında yer almaktadır. Cerrahi girişim gerektiren instabilite, odontoid çıkıntının aksisin gövdesinden ayrılması ile karakterize *os odontoideum* anomalisinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. AAİ taranmasındaki asıl amaç cerrahi uygulamalar ve sportif faaliyetler sırasında oluşabilecek spinal kord hasarını önlemektir. Araştırmalar sonucu direk radyografilerin AAİ için risk belirlemedeki başarısının düşük olduğu ve normal radyografik bulgulara sahip olmanın ileride AAİ gelişmeyeceğine dair garanti sağlamadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle asemptomatik hastalara rutin servikal görüntüleme önerilmemektedir. Ailelerin myelopati semptomları açısından bilgilendirilmesi ve servikal yaralanma riski olan sporlardan kaçınılması sağlanmalıdır. Boyun ağrısı, kas gücünde kayıp, spastisite, kas tonusunda değişiklik, yürüyüş bozukluğu, hiperrefleksi, mesane ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gibi myelopati semptomları mevcut olan hastaların nötral pozisyonda düz servikal grafi ile değerlendirilmesi, radyografik anormallik saptanan hastaların ileri inceleme-ye gerek duyulmaksızın beyin cerrahisi veya ortopedi bölümlerine yönlendirilmesi, nötral pozisyonda çekilen direk grafide instabilite bulgusu olmayan hastaların ise fleksiyon ve ekstansiyon grafileri ile tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Epilepsi

Down sendromunda epilepsi prevalansı %0-13 (ortalama %5,5) olarak bildirilmektedir. Hastaların %40'ında ilk bir yaş içerisinde, diğer %40'ında ise 3. dekatta epilepsinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Erken yaşta infantil spazm ve tonik-klonik nöbetler, ileri yaşta ise parsiyel epilepsi ve tonik-klonik nöbetler sık görülmektedir. Down sendromlu hastaların beyinlerinde inhibitör karakterdeki GABA içeren granüler hücrelerde azalma, dendritik çıkıntılarda disgenезis ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamat düzeyindeki artış epilepsi gelişiminden sorumlu mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür.

Moyamoya Hastalığı ve Serebrovasküler Olaylar

Moyamoya hastalığı Willis poligonundaki ana dalların ve supraklinoid internal karotis arterin kronik ilerleyici stenoz veya oklüzyonları sonucunda beyinde ince vasküler ağların belirginleşmesi ile karakterize bir serebrovasküler hastalıktır. Çocukluk çağında iskemik semptomlar ön plandadır. Moyamoya hastalığı görülme sıklığının Down sendromlu hastalarda yaklaşık 26 kat arttığı bilinmektedir. Down sendromunda kardiyak hastalık görülme sıklığının da yüksek olmasından yola çıkarak hastalıktaki genetik defektin vasküler yapıların oluşumu ile ilgili bozukluklara neden olduğu savunulmaktadır. Ayrıca Down sendromunda otoimmün hastalık sıklığındaki artış nedeniyle Moyamoya hastalığının immünolojik temeli olabileceği düşünülmüştür. Kromozom 21 Moyamoya hastalığına yol açan gen için aday bölge olarak gösterilmiş olup kollajen VI alfa zincirlerini kodlayan genleri içermektedir. Serebrovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiş olan kollajen VI kodlayan genlerin aşırı ekspresyonu Moyamoya hastalığının bazı formlarındaki aşırı vasküler kalınlaşmayı açıklayabilir. 21. kromozomda yer alan arteriyel fizyoloji üzerinde etki gösteren çeşitli proteinleri kodlayan genlerin aşırı ekspresyonunun da arteriyel daralmaya neden olarak vasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Down sendromlu bireylerde Moyamoya hastalığının daha ileri yaşta ortaya çıktığı, daha yüksek oranda semptomatik olduğu ve daha sıklıkla nöbetin eşlik ettiği bildirilmiştir. Cerrahi revaskülarizasyon Down sendromlu hastalarda daha yüksek risk taşımaktadır, ancak Down sendromlu hastalarda gözlenen Moyamoya hastalığına bağlı serebrovasküler olayların iyi klinik düzelme ile sonuçlandığı dikkat çekmektedir.

Moyamoya hastalığı dışında serebrovasküler olay gelişiminde etkili olan diğer faktörler arasında Down sendromuna eşlik eden konjenital kalp hastalıkları, antifosfolipid antikor pozitifliği, protein C eksikliği gibi hiperkoagülan durumlar ve enfeksiyonlara yatkınlık yer almaktadır.

Alzheimer Hastalığı ve Demans

Alzheimer hastalığının erken dönem bulguları kısa süreli hafıza, öğrenme yeteneği ve dilsel akıcılıkta kayıptır. Orta evrede uzun süreli hafızada kayıp ile birlikte davranış problemleri ortaya çıkar. Geç evrede ise hasta tamamen ba-

kıcısına bağımlı hale gelerek hareket etme, yemek yeme gibi temel işlevlerini yitirir ve ciddi psikiyatrik sorunlar ortaya çıkar.

Down sendromlu bireyler Alzheimer hastalığına benzer klinik bulgular gösteren erken başlangıçlı demans açısından 2-3 kat artmış riske sahiptir. Dördüncü dekattan sonra görülür. Kromozom 21 üzerinde APP (*amyloid beta precursor protein*) geni başta olmak üzere demans gelişimi ile ilişkili olabilecek bazı genler tanımlanmıştır. Alzheimer hastalığının karakteristik patolojik bulgusu beyinde oluşan amiloid beta içeren senil plaklardır. Üç-72 yaş arası Down sendromlu bireyler ile yapılan bir çalışmada santral sinir sisteminde amiloid beta birikiminin bir hastada 12 yaşındayken gözleendiği ve 31 yaşına gelindiğinde ise tüm hastalarda rastlandığı ortaya konulmuştur.

Down Sendromlu Hastaların İzlemi

Down sendromlu hastaların prenatal dönemden itibaren klinik izlemleri **Tablo I**'de özetlenmiştir.

Yenidoğan Dönemi

İlk değerlendirmede prenatal, antenatal öykü alınmalı, soyağacı çizilerek önceki gebelikler ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Daha önceden Down sendromlu kardeş veya tekrarlayan düşükler varsa anne veya baba dengeli taşıyıcılık için tetkik edilmelidir. Kromozom analizi yapılarak klinik tanı doğrulanmalı ve sitogenetik mekanizma aydınlatılmalıdır. Prenatal dönemde tanı alan hastalarda da tanı postnatal örneklerde doğrulanmalı ve amniyon hücreleri ya da koryon villus dokusu ile ilgili karyotip anormallikleri ve mozaicism dışlanmalıdır.

Fizik incelemede Down sendromunun fenotipik özelliklerinin yanında antropometrik ölçümleri ve kas tonusu değerlendirilmeli, beslenme durumu sorgulanmalıdır. Hipotoni nedeniyle beslenme güçlükleri, hava yolu anomalileri nedeniyle beslenirken öksürük veya morarma, sağlıklı bebeklere göre daha sık oranda gastroözefageal reflüler görülebilir. Down sendromlu bireylerin yaklaşık yarısında görülmesi nedeniyle konjenital kalp hastalığı açısından ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Beslenme sorunları ve kardiyak ano-

maliler nedeniyle tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları izlenebilir. Yenidoğan iştme taramasından geçirilmeli, katarakt açısından gözlerde kırmızı refle varlığı incelenmelidir. Gastrointestinal atrezi varlığı öykü ve fizik inceleme ile değerlendirilmelidir. Havayolu anomalileri açısından stridor, hışıltı veya hırıltılı solunum sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Özellikle uykuda olan solunum problemlerine dikkat çekilmelidir. Lökomooid reaksiyon ve geçici myeloproliferatif hastalık varlığı tam kan sayımı yapılarak değerlendirilmelidir. Down sendromlu bireylerin %10'unda bildirilen geçici myeloproliferatif hastalık genellikle hayatın ilk 3 ayında kendiliğinden düzelmektedir, ancak ileride %10-30 oranında lösemi gelişme riski nedeniyle aileler bilgilendirilmelidir. Konjenital hipotiroidi varlığı TSH ve serbest T4 düzeyleri ölçülerek değerlendirilmelidir.

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına olan yatkınlık nedeniyle koruyucu önlemler alınmalı, eşlik eden kalp ve solunum yolu anomalisi varlığında enfeksiyonların acil tedavisi yapılmalıdır. Servikal instabilite riski nedeniyle aşırı fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinden kaçınılması gerektiği anlatılmalı, hastaneden ayrılırken araba koltuğu temin edilmelidir. Ailelere özellikle beslenme, solunum ve boyun hareketleri üzerine bilgi verilirken, Down sendromlu çocukların gelişim özelliklerine dair güçlü yönlerine ve ailedeki olumlu deneyimlere dikkat çekilmeli, gereksinim varsa aileye psikiyatrik destek önerilmelidir.

Tablo 1. Down sendromlu hastaların prenatal dönemden itibaren klinik izlemleri

	Prenatal	0-1 ay	1 ay-1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş
Gebelikte tarama testleri ve görüntüleme sonuçlarıyla danışmanlık						
Doğum planı						
Genetik doktoruna başvuru						
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması						
Down sendromu bulguları için fizik inceleme						
Kromozom analizi						
Tekrarlama riskinin değerlendirilmesi						

	Prenatal	0-1 ay	1 ay-1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş
Kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografi						
Radyografik yutma değerlendirmesi ¹						
Göz muayenesi				Y		3Y
İşitme taraması			6. ve 12. ay	Y		
Duodenal ve anorektal atrezi açısından sorgulama ve fizik inceleme						
Tam kan sayımı (geçici myeloproliferatif hastalık ve polisitemi açısından)		2 ayda bir				
Gecikmiş ve düzensiz diş sürmesi ile diş eksikliği konusunda bilgilendirme						
Kabızlık varlığında değerlendirme ²		H				
Tam kan sayımı ³				Y		
TSH			6. ve 12. ay	Y		
Solunum yolu enfeksiyonu açısından değerlendirme						
Apne, bradikardi ve oksijen desatürasyonu açısından değerlendirme ⁴						
Tamamlayıcı ve alternatif tedavileri değerlendirme		H				
Servikal omurga pozisyonunu değerlendirme ⁵		H				
Myelopati belirtilerini ve bulgularını değerlendirme ⁶		H				
Myelopati belirtileri ve bulguları üzerine bilgilendirme ve eğitim verilmesi ⁷			H			
Uyku apnesi semptomlarının belirlenmesi, semptom varsa uyku çalışması				H		
Uyku çalışması (semptom yoksa bile 4 yaşında bir defa)						
Göz muayenesi (şaşıklık, katarakt ve nistagmus açısından)						
Down sendromu ile ilgili deneyime sahip göz doktoruna yönlendirme				Y	2Y	3Y
Konjestif kalp yetmezliği değerlendirilmesi (konjenital kalp hastalığında)		H				
Ailede duygusal durumun ve aile içi ilişkilerin değerlendirilmesi		H				
Çölyak hastalığı yönünden değerlendirme ⁸				H		

	Prenatal	0-1 ay	1 ay-1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş
Fizik tedavi, ergoterapi, konuşma terapisi açısından değerlendirme				H		
Okul öncesi eğitime geçiş değerlendirmesi, bireysel eğitim planı yapılması				30. ayda		
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi				H		
Özbakım becerileri, DEHB, OKB ve ortaöğretime geçiş değerlendirmesi ⁹					H	
Kronik kalp ve akciğer hastalığında 23-valanlı pnömokok aşısı uygulaması				> 2 yaş		
Gecikmiş ve düzensiz diş sürmesine ilişkin bilgilendirme						
Uygun beslenme ve egzersiz düzeninin geliştirilmesi				H		
Dermatolojik sorunların değerlendirilmesi						
Puberte dönemindeki fiziksel ve psikososyal değişimlerin değerlendirilmesi						
Cinsel gelişim ve davranış değerlendirmesi; kontrasepsiyon, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve Down sendromu tekrarlama riski bilgilendirmesi						H
Vesayet, finansal planlama, davranış problemleri, öğrenim programları, mesleki eğitim, bağımsız kişisel hijyen ve bakım, bakım evleri ve çalışma düzenlemelerine ilişkin değerlendirme						H
İlk olarak bu yaşta uygula						
Daha önce yapılmadıysa uygula						
Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol; 3Y, üç yılda bir kontrol						

¹ Belirgin hipotoni, beslenme güçlüğü, aspirasyon, tekrarlayan veya persistan solunum yolu semptomları veya büyüme geriliği varlığında

² Sınırlı sıvı ve gıda alımı, hipotoni, hipotiroidi, gastrointestinal anomaliler ve Hirschsprung hastalığı açısından sorgulama ve muayene

³ Demir eksikliği risk artışında veya hemoglobin <11 g/dl ise CRP ve ferritin ya da retikülosit, gerektiğinde tekrarlama

⁴ Kardiyak cerrahi sonrası ve hipotoni varlığında

⁵ Özellikle anestezi uygulaması, cerrahi veya radyolojik prosedürler öncesinde

⁶ Myelopati belirti ve bulgularının varlığında nötral pozisyonda servikal omurga görüntülemesi; normal ise fleksiyon-ekstansiyon grafipleri ile değerlendirme ve gerektiğinde beyin cerrahisi veya ortopedi uzmanına yönlendirme

⁷ Yürüyüşte, el ve kol kullanımında değişiklik, mesane ve bağırsak fonksiyonunda değişiklik, boyun ağrısı, tortikollis ve yeni başlangıçlı güçsüzlük durumunda hekime başvurusu konusunda ve ayrıca temas sporları ve trambolin kullanımı riski konusunda

⁸ Semptom varlığında doku transglutaminaz IgA ve kantitatif IgA ile değerlendirme

⁹ DEHB, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; OKB, obsesif kompulsif bozukluk

1 Ay-1 Yaş Arası Dönem

Her kontrolde antropometrik ölçümler yapılarak ve Down sendromlu bireyler için geliştirilmiş özel büyüme eğrilerine not edilerek büyüme hızı değerlendirilmelidir. Seröz otitis media riski artmıştır (%50-70), yenidoğan işitme taramasını geçen hastaların 6 aylık olduklarında işitme testi yenilenmelidir. Obstrüktif uyku apnesi açısından solunum güçlüğü, horlama, sık uyanma, olağan dışı uyku pozisyonları, uyku düzeninde bozukluk, gündüz uyku hali, apne varlığı ve davranış problemleri sorgulanarak semptomu olanlara uyku çalışması yapılmalıdır. Servikal omurganın nötral pozisyonunun korunması konusunda ailelere her kontrolde bilgi verilmeli, spinal kord hasarını engellemek için girişimler esnasında pozisyona dikkat edilmesinin önemi anlatılmalıdır. Myelopati bulguları konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Hayatın ilk 6 ayı içinde katarakt, strabismus ve nistagmus varlığı göz muayenesi ile değerlendirilmelidir. Lakrimal kanal tıkanıklığı varlığında, 9-12 aya kadar düzelme görülmez ise cerrahi girişim açısından yönlendirilmelidir. Edinsel hipotiroidi riski nedeniyle 6. ve 12. aylarda, sonrasında da yıllık olarak tiroid fonksiyonu ölçümleri tekrarlanmalıdır. Bir yaş kontrolünde ve sonrasında da yılda bir olmak üzere tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. Down sendromlu bireylerin %45 kadarında ortalama eritrosit hacmi (MCV) yüksekliği bildirilmiştir. MCV'nin düşmesi anemi ile aynı sıralarda gözlenmekte olup demir eksikliği, talasemi, kurşun zehirlenmesi gibi durumlarda tarama için kullanışlı değildir. Demir eksikliği anemisinin ferritin düzeyiyle tetkik edilmesi daha uygun olup, bunun da enflamasyon veya enfeksiyon dönemleri dışında bakılması gerekmektedir. Nöbet riski sağlıklı çocuklara göre artmıştır (%1-13) ve Moyamoya hastalığı dahil diğer nörolojik durumlar değerlendirilmelidir. Hastalar ek bir kontrendikasyon olmadığı sürece rutin aşı programına uygun şekilde aşılanmalıdır.

1-5 Yaş Arası Dönem

Öykü ve fizik inceleme mutlaka gelişimsel basamakların değerlendirilmesini ve antropometrik ölçümlerle büyüme eğrisinin gözden geçirilmesini kapsamalıdır. Yaklaşık %50-70 oranında seröz otitis media görülme riski nedeniyle işitme kaybı açısından inceleme yapılmalıdır. Üç ve beş yaşlar arasında ambliyopiye yol açan kırma kusurlarının yaklaşık %50 oranında bildirilmesi nedeniyle yılda bir göz muayenesi tekrarlanmalıdır.

Atlantoaksiyal subluksasyon için artmış risk bulunması nedeniyle pozisyon önlemleri alınması her kontrolde aileye hatırlatılmalı ve myelopati semptomları sorgulanmalıdır. Servikal omurganın uygun değerlendirilmesi yeterli vertebral mineralizasyonun ve epifiz gelişiminin sağlandığı 3 yaş civarında mümkün olmaktadır. Düz grafiler omurga problemi gelişme riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle asemptomatik hastalara rutin radyografik vertebra incelemesi önerilmemektedir. Travmaya yol açabilecek temas sporlarından ve trambolinden kaçınılması önerilmelidir. Boyun ağrısı, kas gücünde kayıp, spastisite, kas tonusunda değişiklik, yürüyüş bozukluğu, hiperrefleksi, mesane ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gibi myelopati semptomları mevcut olan hastalar nötral pozisyonda düz servikal grafi ile değerlendirilmeli, radyografik anormallik saptanan hastalar ileri incelemeye gerek duyulmaksızın beyin cerrahisi veya ortopedi bölümlerine yönlendirilmelidir. Nötral pozisyonda çekilen direk grafide instabilite bulgusu olmayan hastalar ise fleksiyon ve ekstansiyon grafileri ile tekrar değerlendirilmelidir.

Tiroid fonksiyonları yılda bir olmak üzere kontrol edilmelidir. İshal, kabızlık, büyüme geriliği, anemi, karın ağrısı gibi çölyak hastalığı açısından şüphe uyandıran semptomlar varlığında doku transglutaminaz IgA ve eş zamanlı serum IgA seviyesi ölçülmelidir. Asemptomatik bireylerde rutin çölyak hastalığı taramasının faydasına dair ise yeterli kanıt yoktur. Her kontrolde obstrüktif uyku apnesi açısından belirtiler sorgulanmalıdır. Bununla birlikte öykü ile polisomnografi sonuçları arasında iyi korelasyon olmadığı gözlemlendiğinden 4 yaşından itibaren tüm Down sendromlu bireylere rutin uyku çalışması yapılması önerilmektedir. Konjenital kalp hastalığı saptanan hastalara kardiyak lezyonlar ile pulmoner hipertansiyon gelişimini izlemek için ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Yılda bir defa tam kan sayımı kontrolü yapılmalıdır. Otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve diğer davranış problemleri açısından değerlendirme yapılmalıdır. İnfluenza aşısı yılda bir tekrarlanmalı, 2 yaş ve üzeri kronik kalp ve akciğer hastalığı olan hastalar 23 valanlı pnömokok aşısı ile aşılanmalıdır. Gecikmiş ve bozuk diş sürmesi ile diş eksikliği açısından aileler bilgilendirilmelidir.

5-13 Yaş Arası Dönem

Her kontrolde öykü ve fizik inceleme ile hastaların büyüme ve gelişme du-

rumları değerlendirilmelidir. Obesiteyi önlemek ve sağlıklı beslenmeyi teşvik etmek için diyet önerileri sağlanmalıdır. Yılda bir işitme taraması, iki yılda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Yılda bir tam kan sayımı ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli, öyküde demir alım eksikliği olan ya da anemi şüphelenen bireylere serum ferritin düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Glutenli gıda ile beslenen bireyler her kontrolde çölyak hastalığı belirtileri açısından sorgulanmalı, gereken durumlarda laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Myelopati semptomları sorgulanmalı, spinal travma riski yaratan sporlardan kaçınılması gerektiği vurgulanmalı, tanıya ve tedaviye yönelik girişimler esnasında spinal pozisyona dikkat edilmesi gerektiği hatırlatılmalıdır. Obstrüktif uyku apnesi belirtileri, davranış problemleri, nörolojik fonksiyonlar ve özellikle nöbet öyküsü sorgulanmalıdır. Cilt kuruluğu hipotiroidi bulgusu olabildiği gibi başka nedenlere bağlı olarak da Down sendromunda sık görülür ve sorgulanmalıdır. Pubertal gelişimin yaşlıları ile benzer olması beklenmekle birlikte puberte ve sorunlarının yönetimi konusunda ailelere bilgi ve destek sağlanması gerekmektedir.

13-21 Yaş Arası Dönem

Yılda bir tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve işitme taraması tekrarlanmalıdır. Obstrüktif uyku apnesi ve çölyak hastalığı belirtileri sorgulanarak gerek görülmesi durumunda ek incelemeler yapılmalıdır. Myelopati semptomları sorgulanmalı, servikal omurga pozisyonu önlemlerinin önemi aileye vurgulanmalı, anestetik, cerrahi ve radyografik işlemlerde spinal pozisyona dikkat edilmesi gerektiği ve spinal travma riski yaratan sporlardan kaçınılması gerektiği hatırlatılmalıdır. Nörolojik disfonksiyon ve nöbet varlığı araştırılmalıdır. Her üç yılda bir oftalmolojik inceleme yapılmalıdır. Yılda bir edinsel mitral ve aortik kapak hastalıkları açısından fizik inceleme yapılmalı; çabuk yorulma, nefes darlığı, efor dispnesi gibi semptomlar veya anormal fizik muayene bulgusu varlığında ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Erken yaşlanma komplikasyonları ve Alzheimer hastalığı riski hakkında aileler bilgilendirilmelidir. Kontrasepsiyon yöntemleri ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar için alınması gereken önlemler hakkında bilgi sağlanmalıdır. Erkek hastaların genellikle infertil olduğu, kızların ise gebelik durumunda Down sendromu için %50 tekrarlamaya riskine sahip olduğu belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abbag Fuad I. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi medical journal* 2006;27.2:219-222.
2. Al-Biltagi MA. Echocardiography in children with Down syndrome. *World journal of clinical pediatrics*.2013;2(4):36.
3. Breslin J, Spanò G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, Edgin J. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:657–664.
4. Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *European journal of pediatrics*.2012;171(9):1301-1307.
5. Bull MJ and the Committee on Genetics. Clinical Report – Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
6. Fan Z, Ahn M, Roth HL, Li L, Vaughn BV. Sleep apnea and hypoventilation in patients with Down syndrome: Analysis of 144 polysomnogram studies. *Children*. 2017;4 doi: 10.3390/children4070055.
7. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Jun;169(2):135-49.
8. Holmes G. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench*. 2014;7:6–8.
9. Hwang SW, Jea A. A review of the neurological and neurosurgical implications of Down syndrome in children. *Clinical pediatrics*. 2013;52.9:845-856.
10. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: Part I. *Journal of Pediatric Health Care*.2014; 28(1):105-110.
11. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: Part II. *Journal of Pediatric Health Care*. 2014;28(3):280-284.
12. King K, O’Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 2014;183:1–6.
13. Kłosowska A, Ćwiklińska A, Kuchta A, Berlińska A, Jankowski M, Wierzbza J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Developmental period medicine*. 2017;21(1):69-73.
14. Lee B. Down syndrome and other abnormalities of chromosome number. (Chapter 81.2) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th Ed. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III, JW, Schor NF, Behrman RE (Eds.) Canada; Elsevier 2016; 610-614.
15. Lin SC, Davey MJ, Horne RSC, Nixon GM. Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2014;165(1):117–122.
16. Marder L, Tulloh R, Pascall E. Cardiac problems in Down syndrome. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(1):23-29.

17. Myśliwiec A, Posluszny A, Saulicz E, et al. Atlanto-Axial Instability in People with Down's Syndrome and its Impact on the Ability to Perform Sports Activities – A Review. *Journal of Human Kinetics*. 2015;48:17-24.
18. Nanda L, Adarsh, V.K. Srivastava, Nithisha T M, Shivakumar M, Garima Yadav. Ocular manifestations in Down's syndrome. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2016;3(5):1332-1335.
19. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome-Old and new dilemmas. *World journal of clinical cases*.2017;5(7):264.
20. Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, Blondis TA. Hearing loss in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1993;123:S9–S12.
21. See AP, Ropper AE, Underberg DL, Robertson RL, Scott RM, Smith ER. Down syndrome and moyamoya: clinical presentation and surgical management. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*.2015;16(1): 58-63.
22. Shott, SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*.2001;61(3):199-205.
23. Tüysüz B, Göknaar NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(11):2656-64.
24. Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, Mulder BJM. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2009;53(5):419-425.
25. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*.2018;25(1):61-66.
26. Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica*. 2010;95(7):1043-1045.

AKONDROPLAZİDE HASTA İZLEMİ

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Akondroplazi, postnatal yaşamla bağdaşan ve iskeletin genetik hastalıkları arasında en sık görülen iskelet displazisidir. Bununla beraber akondroplazili hastaların izlemi konusunda geniş kitleler tarafından kabul edilmiş, standart bakım rehberleri bulunmamaktadır. Bu yazı akondroplazili hasta izlemi sırasında ulusal ve uluslararası merkezler tarafından kullanılması önerilen kaynaklar referans alınarak hazırlanmıştır.

Akondroplazi literatürde ilk kez 1878 yılında rapor edilmiş, kısa ekstremiteli boy kısalığı yapan bir genetik hastalıktır. Bu iskelet displazisi iskeletin genetik hastalıkları arasında en sık görülenidir. Dünya üzerinde yaklaşık olarak 250.000 kişinin etkilenmiş olduğu, insidansın ise yılda 1/10.000-30.000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir. Erkek ve kadınlar benzer sıklıkta etkilenirler.

Akondroplazide boy kısalığı prenatal başlangıçlıdır. Ultrasonografik kriterlerin kullanılarak yapıldığı prenatal tanı, kemik boyundaki kısalığın genellikle 20-24. gebelik haftasından sonra saptanabilmesi nedeniyle zordur. Bununla beraber akondroplazinin postnatal klinik ve radyografik tanı kriterleri oldukça iyi tanımlanmıştır.

Yenidoğan döneminde yüz bulguları karakteristiktir; frontal *bossing*, makrosefali, orta yüz *retrüzyonu* (daha önceden orta yüz hipoplazisi olarak adlandırılırdı) ve düz nazal köprü gibi bulgular vardır. Diğer fizik muayene bulguları arasında; özellikle rizomelik kısalık olmak üzere orantısız boy kısalığı (kısa ekstremiteli), tipik olarak distale doğru deviasyonun olduğu “trident” konfigürasyonundaki kısa parmaklar ve dar toraks yer alır. Klinik tanıdan şüphe edildiği bireylerde radyografik değerlendirme ve ardından genetik analiz ile tanı doğrulanabilir. Erişkin dönemde ortalama boy erkek için 131±5,6 cm; kadın için 124±5,9 cm’dir.

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

Akondroplazinin diğer kısa ekstremiteli boy kısalıklarından ayırt edilmesinde yardımcı bulgular arasında; küçük kafa tabanı ve foramen magnum, interpediküler mesafenin lumbal vertebrada genişleme yerine daralması, vertebral cismin küçük olması (süt çocukluğu döneminde saptanmaz), iliyak kanatların kare, asetabulumun düz olması, sakrosiyatik çentiğin daralması, proksimal femurda karakteristik radyolusens görünüm, kısa ve kalın uzun kemikler, geniş metafiz, kısa proksimal ve orta falanks bulguları yer alır. Ayırıcı tanıda; hipokondroplazi, tanatoforik displazi, kıkırdak-saç-hipoplazisi, psödoakondroplazi ve diğer metafizyel displaziler yer alır.

Akondroplazi *Fibroblast Growth Factor Receptor Type 3* (FGFR3) genindeki fonksiyon kazanımı mutasyonlardan kaynaklanır. Vakaların %90'ında saptanan mutasyon Gly380Arg yer değiştirmesidir. En sık 1138G>A transizyonu, daha nadiren ise G>C transversiyonu görülür. Bu mutasyonlar sonucunda endokondral kemik gelişimi anormal şekilde gerçekleşir ve akondroplazi fenotipi ile sonuçlanır. Akondroplazi etiyojisi ile ilgili diğer bozukluklar arasında; hipokondroplazi, FGFR-ilişkili kraniyosinostozis, tanatoforik displazi (tip I ve II) ve SADDAN (*severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans*) displazisi yer alır.

Akondroplazi otozomal dominant geçiş gösteren bir tek gen hastalığı olsa da vakaların çoğu (%80) sporadiktir. Otozomal dominant geçiş göstermesi nedeniyle etkilenmiş bireylerin yavrularının etkilenme riski %50'dir. Akondroplazide penetrans %100'dür. Akondroplazinin genetik geçişinin anlaşılmasında bazı faktörlerin akılda tutulmasında fayda vardır. Bunlardan birincisi; akondroplazi otozomal dominant geçiş gösterse de çoğu vaka yeni mutasyonlardan kaynaklanır. Yani akondroplazili bireylerin çoğunun ebeveynleri ortalama boydadırlar. Yeni mutasyonların meydana gelme sıklığı, ileri baba yaşı ile korelasyon gösterir. İkincisi nadiren de olsa etkilenmemiş ebeveynlerin akondroplazi ile etkilenmiş birden fazla çocuğu olabilir. Bu durum muhtemelen babadaki *germinal* mozaizimden kaynaklanır. Böyle bir durumda tekrar etme riski genel olarak <%1'dir. Akondroplazili iki bireyin çiftleşmesi %25 ihtimalle homozigot akondroplazi ile sonuçlanabilir. Bu durum genellikle ölümcüldür (dar toraks, solunum yetmezliği, servikomedüller stenoz ve nörolojik bulgular nedeniyle) ve radyografik bulgular akondroplazinin radyografik bulgularından farklıdır. Akondroplazili gebe kadınların doğum şekli pelvis boyutlarının küçük olması nedeni ile sezeryan doğum şeklinde planlanmalıdır.

Büyüme, Gelişme ve Diğer Bulguların İzlenmesi

Akondroplazili bireylerin izlemi akondroplazi normlarına göre yapılmalı, vücut ağırlığı, boy ve baş çevre takipleri sırasında akondroplazili bireylere yönelik hazırlanmış özel çizelgeler kullanılmalıdır. Akondroplazili çocukların motor ve mental gelişim basamaklarını kazanımlarının zamanlaması diğer çocuklardan farklılık gösterir. Bu nedenle sergiledikleri gelişim buna göre değerlendirilmelidir. Akondroplazili bireylerde baş çevresi fizyolojik olarak daha büyük olup düzenli bir şekilde izlenmelidir (Yaşamın ilk bir yılı içinde aylık takip, ikinci yılda her üç ayda bir olacak şekilde). Baş çevre ölçümlerinde olağan dışı bir hızlanma, nadir ancak potansiyel olarak ağır bir komplikasyon olan hidrosefali için uyarıcı bir işaret olabilir. Kaba motor gelişim basamaklarının kazanılması, akondroplazinin anatomik ve biyomekanik özelliklerinin (baş çevresinin büyük olması, kısa ekstremiteler ve eklem hipermobilitesi) bir sonucu olarak genellikle gecikmelidir. İnce motor ve beslenme becerilerinde genellikle bir gecikme yoktur. Dil gelişiminde gecikme değişken olup bu bireylerde zihinsel yetersizlik genellikle görülmez. Akondroplazili bireylerin takipleri multidisipliner şekilde çeşitli takip çizelgeleri kullanılarak yapılmalıdır (**Tablo I** ve **Tablo II**).

Tablo I. Akondroplazi Takibinde Farklı Yaşlarda Yapılan Değerlendirmeler

Yaş	Komplikasyon/ Konular	İzleme/İnceleme	Yönlendirme Endikasyonları
0-1 yaş	Tanı	Klinik ve radyografik değerlendirme. Gerekli durumlarda DNA analizi yapılabilir.	Genetik servislerine yönlendirme
	Büyüme ve Gelişme	Uygun büyüme çizelgeleri kullanılarak yapılmalıdır. Baş çevresi takibi ilk iki yıl boyunca en azından her üç ayda bir ölçüm yapılacak şeklinde planlanmalıdır.	Açıklanamayan gelişme geriliği veya baş çevresinde hızlı artış varsa nöroloji/beyin cerrahisi servislerine yönlendirme
	Otitis media	İşitmenin düzenli olarak değerlendirilmesi	İşitmede anormallik saptanması durumunda Kulak-Burun-Boğaz (KBB) uzmanına yönlendirme
	Uyku apnesi	Bir yaşından önce polisomnografi; semptomatik olması durumunda daha sonra da yapılabilir.	Obstrüktif uyku apnesi saptanması durumunda KBB uzmanına, santral apne saptanması durumunda beyin cerrahisine yönlendirme
	Kifoz	Klinik takip yapılmalıdır. Desteksiz oturmaya karşı danışma verilmeli	Kifoz ilerleyici veya agresif ise ortopedi yönlendirmesi
	Hidrosefali	Düzenli baş çevresi takibi	Baş çevresi ölçümleri hızlı artış gösterirse veya üst persentilin dışına çıkarsa beyin cerrahisi yönlendirmesi
	Servikomedüller kompresyon	Klinik değerlendirme, büyüme ve gelişmenin izlenmesi (akondroplazi normallerine göre), kraniyal görüntüleme	Sonuçların nöroloji/nöroradyoloji/ beyin cerrahisi ile tartışılması
	Aile desteği	Mevcut organizasyonlar ile ilgili olarak akondroplazili birey ve ailenin bilgilendirilmesi	Genetik Bölümü
	Genetik danışma	Akondroplazili birey ve ailesine uygun genetik danışmanın verilmesi	Genetik Bölümü

Yaş	Komplikasyon/ Konular	İzleme/İnceleme	Yönlendirme Endikasyonları
1-5 yaş	Büyüme ve gelişme	Uygun büyüme çizelgeleri kullanılarak yapılmaya devam edilir.	Açıklanamayan gelişme geriliği veya baş çevresinde hızlı artış varsa nöroloji/beyin cerrahisi servislerine yönlendirme
	Otitis media	Konuşma gelişimi ile ilgili endişenin olması durumunda değerlendirmenin tekrar yapılması gerekir.	İşitmede anormallik saptanması durumunda KBB uzmanına yönlendirme
	Uyku apnesi	Horlamada kötüleşme, gün içinde yorgunluk veya gelişim basamaklarında ilerlemede yavaşlama saptanması durumunda polisomnografi tekrar edilmelidir.	Obstrüktif uyku apnesi saptanması durumunda KBB uzmanına, santral apne saptanması durumunda beyin cerrahisine yönlendirme
	Kifoz	Kifoz bulgusu yerine yürümenin başlamasıyla hiperlordozis bulgusu gelişmelidir.	Kifoz bulgusunun devam etmesi durumunda ortopedi uzmanına yönlendirme
	Tibial “bowing”	Ağrının, yürümede bozulmanın veya lateral itilmenin devam etmesi durumunda düzeltme girişimleri dikkate alınmalıdır.	Düzeltilme girişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla ortopedi uzmanına yönlendirme
	Hidrosefali	Uygun baş çevresi takip çizelgeleri ile takibe devam edilmesi	Baş çevresi ölçümleri hızlı artış gösterirse veya üst persentilin dışına çıkarsa beyin cerrahisi yönlendirmesi
	Servikomedüller kompresyon	Servikal miyelopati, santral apne veya gelişme geriliği saptanması durumunda kraniyal görüntülemenin tekrar edilmesi gerekir.	Sonuçların nöroloji/nöroradyoloji/ beyin cerrahisi ile tartışılması
5-10 yaş	Aile desteği / çevrenin adaptasyonu	Akondroplazili çocuğun sorduğu sorulara cevap verilmesi ve okul/ hemşirelik bakımı ile ilgili tartışmalarda destek sağlanması	Oturma ve adaptasyonun değerlendirilmesine yardım etmesi amacıyla iş terapistine yönlendirmeyi dikkate alın.
	Büyüme ve gelişme	Uygun büyüme çizelgeleri kullanılarak yapılmaya devam edilir. Obesitenin önlenmesi açısından uygun vücut ağırlığı kazanımı üzerinde özellikle durulur.	Diyet yönlendirmesi
	Otitis media	Konuşma gelişimi ile ilgili endişenin olması durumunda değerlendirmenin tekrar yapılması gerekir.	İşitmede anormallik saptanması durumunda KBB uzmanına yönlendirme
	Uyku apnesi	Horlamada kötüleşme, gün içinde yorgunluk veya gelişim basamaklarında ilerlemede yavaşlama saptanması durumunda polisomnografi tekrar edilmelidir.	Obstrüktif uyku apnesi saptanması durumunda KBB uzmanına, santral apne saptanması durumunda beyin cerrahisine yönlendirme
	Tibial “bowing”	Ağrının, yürümede bozulmanın veya lateral itilmenin devam etmesi durumunda düzeltme girişimleri dikkate alınmalıdır.	Düzeltilme girişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla ortopedi uzmanına yönlendirme
	Aile desteği	Akondroplazili birey ve ailesi arasında gerçekleşen tanı ile ilgili tartışmaların desteklenmesi	Genetik Bölümü

Yaş	Komplikasyon/ Konular	İzleme/İnceleme	Yönlendirme Endikasyonları
10-16 yaş	Büyüme ve gelişme	Uygun büyüme çizelgeleri kullanılarak yapılmaya devam edilir. Obesitenin önlenmesi açısından uygun vücut ağırlığı kazanımı üzerinde özellikle durulur.	Diyet yönlendirmesi
	Uyku apnesi	Horlamada kötüleşme, gün içinde yorgunluk veya gelişim basamaklarında ilerlemede yavaşlama saptanması durumunda polisomnografi tekrar edilmelidir.	Obstrüktif uyku apnesi saptanması durumunda KBB uzmanına, santral apne saptanması durumunda beyin cerrahisine yönlendirme
	Tibial “bowing”	Ağrının, yürümede bozulmanın veya lateral itilmenin devam etmesi durumunda düzeltme girişimleri dikkate alınmalıdır.	Düzeltilme girişimlerinin değerlendirilmesi amacıyla ortopedi uzmanına yönlendirme
	Lumbar spinal stenoz	Lumbar kanal stenoz semptomlarının ve sırt bakımının öneminin tartışılması	Semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi durumunda ortopedi / beyin cerrahisi uzmanına yönlendirme
	Aile desteği	Tanı, psikososyal adaptasyon, uzun dönem prognoz, üreme konuları ile ilgili tartışmaların desteklenmesi ve destek organizasyonlarının, aileden çok bireyler için olan rolünün yeniden vurgulanması	Genetik Bölümü

Tablo II. Akondroplazide Koruyucu Tıbbi Takip

Yenidoğan dönemi	Kraniyal USG, iskelet sisteminin değerlendirilmesi; Genetik Bölümüne yönlendirme
1 ay	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresi takibi, iskeletin, kas tonusunun, otitin değerlendirilmesi; aile desteğinin sağlanması*
2 ay	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresi takibi, işitme, görme, iskeletin, kas tonusunun değerlendirilmesi; erken müdahale programları açısından izlem**, genetik danışma, anestezi uygulanması konusunda dikkat edilmesi
4 ay	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresi takibi, işitme, görme, iskeletin, kas tonusunun ve otitin değerlendirilmesi; erken müdahale programları açısından izlem**
6 ay	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresi takibi, işitme, görme, iskeletin, kas tonusunun, uyku apnesinin değerlendirilmesi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)***; aile desteğinin sağlanması*, beyin cerrahisine yönlendirme***
9 ay	Odyolojik değerlendirme, otit değerlendirmesi; anestezi uygulanması konusunda dikkat edilmesi
12 ay	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresi takibi, işitme, görme, iskeletin, kas tonusunun, uyku apnesinin ve otitin değerlendirilmesi, kraniyal ve omurga MRG çekimi***; aile desteğinin sağlanması*, erken müdahale programları açısından izlem**, genetik, ortopedi, nöroloji ve KBB*** bölümlerine yönlendirme

0-1 yaş arasında özellikle makrosefali, kronik otit, işitme kaybı, kısa boy, dental anomaliler, apne, ani ölüm, kifo, gelişme geriliği, hidrosefali, foramen magnumda stenoz, hipotoni ve eklem laksitesi açısından dikkat edilmelidir.

15 ay	İşitmenin değerlendirilmesi; aile desteğinin sağlanması* ve erken müdahale programları açısından izlem**
18 ay	İşitmenin, iskeletin, kas tonusu ve uyku apnesinin değerlendirilmesi
2 yaş	İşitmenin, iskeletin, kalçaların, kas tonusu ve uyku apnesinin değerlendirilmesi; Genetik Bölümüne yönlendirme, ev adaptasyonunun*** (tuvalet, beslenme vs) değerlendirilmesi
3 yaş	İşitmenin, büyümenin, baş çevresinin değerlendirilmesi, odyolojik değerlendirme; iskeletin, kalçaların, kas tonusunun ve uyku apnesinin değerlendirilmesi; aile desteğinin sağlanması*, ortopedi, nöroloji*** ve kulak burun boğaz*** bölümlerine yönlendirme
4 yaş	İşitmenin, büyümenin, baş çevresinin değerlendirilmesi; iskeletin, kalçanın ve yürüyüşün değerlendirilmesi, <i>bowing</i> açısından değerlendirme, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; aile desteğinin sağlanması*, genetik, ortopedi***, fizik tedavi ve rehabilitasyon*** ve nöroloji*** bölümlerine yönlendirme
5 yaş	İşitmenin değerlendirilmesi, odyolojik değerlendirme; iskelet, omurga, yürüyüşün değerlendirilmesi, <i>bowing</i> açısından değerlendirme, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; ortopedi***, fizik tedavi ve rehabilitasyon*** bölümlerine ve diyetisyene*** yönlendirme
6 yaş	Büyüme, baş çevresi, işitme ve görmenin değerlendirilmesi; iskelet, omurga, yürüyüşün değerlendirilmesi, <i>bowing</i> açısından değerlendirme, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; aile desteğinin sağlanması*, ortopedi, nöroloji***, endokrinoloji*** bölümlerine yönlendirme

1-6 yaş arasında özellikle makrosefali, kronik otit, işitme kaybı, kısa boy, dental anomaliler, kifoz, hipotoni, eklem laksitesi, gelişme geriliği, hidrosefali, foramen magnum stenozu açısından dikkat edilmelidir.

8 yaş	İskeletin değerlendirilmesi, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; genetik ve endokrinoloji*** bölümlerine yönlendirme, diyet ve egzersiz konuları, anestezi uygulamaları açısından dikkatli olunması
10 yaş	Büyüme, baş çevresinin takibi, işitme ve görmenin değerlendirilmesi, iskelet ve obesitenin değerlendirilmesi; ortopedi*** ve nöroloji*** bölümleri ile diyetisyene yönlendirme
12 yaş	İskeletin ve pubertal gelişimin değerlendirilmesi, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; aile desteğinin sağlanması*, diyet ve egzersiz konuları ve genetik bölümüne yönlendirme
14 yaş	Büyümenin değerlendirilmesi, baş çevresinin takibi, iskeletin ve pubertal gelişimin değerlendirilmesi (menstrüasyon?); ortopedi*** ve nöroloji*** bölümlerine yönlendirme, beslenmenin*** değerlendirilmesi
16 yaş	İşitme ve görmenin değerlendirilmesi, iskeletin ve pubertal gelişimin değerlendirilmesi, nörolojik muayenenin gözden geçirilmesi; Genetik bölümüne yönlendirme, diyet ve egzersiz konuları
18 yaş	Büyüme ve baş çevresinin değerlendirilmesi, üreme konularında danışma verilmesi***
20 yaş	İşitme ve görmenin değerlendirilmesi, skolyoz, spinal sinirler, artrit ve menstrüasyonun değerlendirilmesi; aile desteğinin sağlanması*, ortopedi***, nöroloji*** bölümlerine yönlendirme, diyet ve egzersiz konuları, diyetisyene*** yönlendirme

6 yaşından sonra özellikle; obezite, işitme kaybı, dental kalabalık, spinal sinir kompresyonu, alt seviyede spinal kord kompresyonu, skolyoz, uterin fibroidler, menoraji ve artrit konularına dikkat edilmelidir.

* Ebeveyn grupları, aile/kardeşler, ekonomik durum, davranış ile ilgili konular

**Gelişimsel izlem ve motor/konuşma terapileri de dahil olmak üzere

***Klinik bulgular doğrultusunda endikasyon varsa

Akondroplazide boy kısalığı prenatal başlangıçlıdır. Boy kısalığına yönelik büyüme hormonu tedavisinin etkinliği farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Genel olarak büyüme hormonu verilmesiyle başlangıçta büyümede hafif bir hızlanma gözlenmekle beraber zamanla bu etki azalmaktadır. Erişkin boy üzerinde hafif bir etkisinin olabileceği düşünülse de akondroplazi tedavisinde rutin bir şekilde büyüme hormonu önerilmemektedir. Akondroplazi tedavisinde, FGFR3 aktivasyonunun doğrudan bloke edildiği veya kondrosit proliferasyonu ve farklılaşmasını kontrol eden diğer sinyalizasyon yollarının düzenlendiği farmakolojik yaklaşımlarla ilgili çalışmalara devam edilmektedir. Bugün, C-tipi natriüretik peptidin stabilize edilmiş formu olan BMN-111 ile ilgili çalışmalar Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalar şeklinde devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada vosoritide günlük tek doz subkutanöz şekilde uygulanması genel olarak iyi tolere edilmiş ve 42 aya kadar devam eden yıllık büyüme hızında sürdürülebilir bir artış ile sonuçlanmıştır.

Boy kısalığına yönelik farklı tekniklerin kullanıldığı ekstremitte uzatma cerrahileri bazı merkezler tarafından yapılmaktadır. Çok sayıda cerrahiden oluşan bu girişimlere 6-8 yaş kadar erken zamanlarda başlanabilmektedir. Bununla beraber çok sayıda pediatrist, klinik genetik ve etik uzmanı bu cerrahilerin, bireylerin kendi kararlarını verebilecekleri yaşlara gelinceye kadar ertelenebileceğini savunmaktadır.

Kraniyoservikal bileşke nörolojik öykü ve muayene, görüntüleme yöntemleri ve polisomnografi ile aralıklı değerlendirilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre bütün akondroplazili bireylere ilk bir yıl içinde temel bir değerlendirme oluşturması bakımından bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile nörogörüntüleme yapılmalıdır. Nörogörüntüleme sonuçları nöroloji, beyin cerrahisi ve nöroradyoloji ile beraber değerlendirilmelidir. Spondiloepifizyal displazi konjenita gibi diğer iskelet displazilerinde görülen servikal omurga instabilitesi akondroplazide sık görülmese de tarif edilmiştir. Servikal miyelopati bulguları açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Alt ekstremitelerde hiperrefleksi veya klonus, polisomnografide santral hipopne veya foramen magnumda artan daralma durumlarında suboksipital dekompresyona ihtiyaç duyulabilir. Semptomatik kompresyon endikasyonunun çok açık olduğu durumlarda dekompresyon cerrahisi için zaman kaybedilmemelidir. Hidrosefalinin gelişmesi durumunda, üçüncü ventrikülostomi yerine ventriküloperitoneal şant uygulanması daha uygun bir yaklaşımdır.

Orta yüz *retrüzyonu*, dar hava yolları, lenfatik halka hipertrofisi ve havayolu kas yapısının muhtemelen anormal inervasyonu bulgularının neden olduğu obstrüktif uyku apnesi hem çocuklarda hem de erişkinlerde sık görülür. Polisomnografi ile uyku apnesi açısından değerlendirme mutlaka planlanmalıdır. Uyku apnesinin saptanması durumunda tedavide adenotonsillektomi, kilo verme ve CPAP (*continuous positive airway pressure*) göz önünde bulundurulmalıdır. Bu uygulamalar uyku bozukluğu ve nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağlayabilir. Bununla beraber nadiren de olsa obstrüksiyonun şiddetli olduğu durumlarda trakeostomi gerekebilir. Teşhis edilmemiş obstrüktif uyku apnesi, sabah baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, okul performansında düşme gibi bazı açıklanmamış semptomların altında yatan faktör olabilir. Bu nedenle bu gibi durumlarda polisomnografi tekrarı için eşğin düşük tutulmasında fayda vardır.

Yenidoğan taramasının yanısıra her akondroplazili çocuk yaklaşık olarak bir yaşında timpanometrik ve davranışsal odyometrik değerlendirmeden geçirilmelidir. Orta kulak veya işitme problemleri olan çocuklar çocukluk çağı boyunca dikkatli takip edilmelidir. Orta kulak enfeksiyonları, orta kulakta persistan sıvı bulunması ve işitme kaybının saptanması durumunda rutinde yapıldığı şekilde bir yaklaşım sergilenmelidir. Yapılan taramalarda herhangi bir şüphe olması durumunda konuşma değerlendirmesi iki yaşında planlanmalıdır.

Akondroplazili bireylerin yaklaşık olarak %50'si 9. ayda desteksiz oturabilir, %50'den biraz fazlası 18. ayda bağımsız yürümeyebilir. Akondroplazili çocuklarda yeterli baş ve gövde kontrolü sağlanmadan desteksiz şekilde oturmalarına izin verilmesinin şiddetli kifoz ile ilişkili olduğu yönünde önemli kanıt vardır. Bu nedenle çocukların, kendi başlarına desteksiz bir şekilde oturabildikleri zamana kadar, mutlaka sırtlarından desteklenerek oturmaları sağlanmalıdır.

Akondroplazili bireylerin %90-95'inde torakolumbar bileşkede kifoz vardır. Bunların %10'unda bu durum kendiliğinden gerilemez ve ciddi nörolojik sekele neden olabilir. Bu konuda koruyucu önlemler cerrahi girişime olan ihtiyacı azaltabilir. Akondroplazili bireyler, kifoz açısından özellikle üç yaşına kadar her altı ayda bir değerlendirilmeli, şiddetli kifozun gelişmesi durumunda radyolojik değerlendirme yapılmalı ve ortopedi bölümüne danışılması mutlaka planlanmalıdır.

Bowing ve/veya internal tibial torsiyon değerlendirmesi her fizik muayenenin bir parçası olmalıdır. Herhangi bir girişim yapılmayan erişkinlerin >%90'ında ve 5 yaşına kadar çocukların %10'unda değişen derecelerde *bowing* saptanır.

Bowing, lateral *bowing*, internal tibial torsiyon ve dizdeki dinamik instabiliteden meydana gelen karmaşık bir deformitedir. Vakaların çoğunda *bowing* ilerleyicidir. Bu bulgunun etiyojisi hakkında tartışmalar devam etmekte olup, fibular aşırı büyümenin tibial *bowing* gelişmesindeki rolü tartışmalıdır. Tekrar eden diz veya ayak bileği ağrısı, yürümede bozulma, düşme veya yürüme sırasında yükün taşındığı dizde istemsiz laterale doğru hareket ettirilmesi gibi bulguların saptanması durumunda hasta düzeltici cerrahi açısından değerlendirilmelidir. Varus deformitesinin ilerleyici ve şiddetli olması durumunda çeşitli girişimler yapılabilir (valgus oluşturan ve derotasyonel osteotomiler, büyüme 8-plaka kullanılarak rehberlik edilmesi gibi).

Yaş ilerledikçe, odak noktası servikal omurgadan lumbar omurgayı etkileyen komplikasyonlara kayma gösterir. Özellikle erişkin akondroplazili bireylerde spinal stenoz riski yüksektir. Semptomlar; intermitan, geri dönüşümlü ve egzersiz ile indüklenen topallamadan, daha ciddi, geri dönüşümsüz, bacak fonksiyon anormallikleri arasında değişkenlik gösterir. Lumbar spinal stenoz açısından akondroplazili bireyler 10-16 yaş aralığında özellikle değerlendirilmeli, erişkin akondroplazili bireylerde ise bu değerlendirme klinik öykü ve nörolojik muayene ile birlikte en azından her 3-5 yılda bir mutlaka yapılmalıdır. Akondroplazili bireylerin yaklaşık olarak %20'sinde 20. yaş ile beraber bacaklarda anormal nörolojik bulgular saptanır, bu oran 6. dekatta %80'lere çıkar. Bu durum ile ilişkili semptomlar arasında en sık yürüyüş sonrasında olan ve istirahat ile gerileyen veya düzelen bacaklarda uyuşukluk veya zayıflık yer alır. Bu semptomlar yıllar içinde değişken bir hız ile günden güne daha da ilerleme gösterir. Dekompresif laminektomiye çocuklarda nadiren ihtiyaç duyulsa da bu semptomlarla beraber barsak veya mesane disfonksiyonunun gelişmesi veya nörolojik fonksiyonlarda hızlı bozulma olması durumunda acil nöro-cerrahi açısından değerlendirme gerekir.

Akondroplazide eklem hipermobilitesi çok yaygın görülen bir özelliktir. Bu durumun iki istisnası dirsek ve kalça eklemleri olup, bu iki eklemden sıklıkla fleksiyon kontraktürleri gelişir. Dirsek kontraktürü kemik konfigürasyonu sonucunda gelişir ve fizyoterapi ile iyileşme göstermez. Azalmış kol uzunluğu özellikle günlük yaşamda pratik zorluklara neden olur. Kalçadaki fleksiyon kontraktürü fizyoterapi ile iyileşme gösterebilir. Kalça hizalanmasındaki iyileşmenin erişkin dönemde görülen spinal stenoz ile ilgili semptom şiddetini azalttığı ileri sürülmektedir.

Komplikasyonlar

Akondroplazi ile ilgili komplikasyonlar özellikle akondroplazide görülen anatomik özelliklerden kaynaklansa da genel olarak nörolojik, ortopedik, kulak-burun-boğaz, diş, solunum, büyüme ve gelişme, günlük yaşam ile ilgili komplikasyonlar görülebilir. Nörolojik, ortopedik, kulak-burun-boğaz, diş, solunum ve büyüme-gelişme komplikasyonlarının üzerinde durulması özellikle önemlidir. Akondroplazide görülebilen komplikasyonlar **Tablo III**'te gösterilmiştir.

Kas hipotonisi ve ligament laksitesi nedeniyle, özellikle ayakta durma ve bağımsız yürüme basamaklarında gecikme olmak üzere motor basamaklarda gecikme beklenmektedir. Dizdeki hipermobilité de instabiliteye ve yürümede gecikmeye neden olabilir. Bununla beraber yaşamın ilk yılları içinde herhangi bir deformiteye ve ağrıya neden olmaz. Doğru postürlerin kazanılmasında ve bağımsız yürümenin gerçekleşmesinde fizyoterapi faydalıdır.

Tablo III. Akondroplazide komplikasyonlar

Nörolojik

Foramen magnum kompresyonu (%5-10)
Kraniyoservikal instabilite (nadiren)
Semptomatik hidrosefali (%6)

Ortopedik

İlerleyici ve gerilemeyen torakolumbar kifoz
Azalmış hareket aralığı (dirsek ve kalça)
Tibial *bowing* (%10)
Semptomatik lumbal spinal stenoz (%20)

Kulak-Burun-Boğaz

Tekrar eden otit media (%89)
Adenotonsillar hipertrofi (%25)

Diş

Dişlerin kalabalık olması (>%50)

Respiratuvar

Uyku apnesi (%75)

Büyüme

Kısa boy
Artmış vücut kitle indeksi

Gelişme

Motor basamaklarda gecikme
Konuşmada gecikme (%25)
İletim tipi işitme kaybı (%40)

Günlük yaşam ile ilgili aktiviteler

Kısıtlıdır (Boy kısalığı ve rizomelik kısalık nedeniyle)

Çocuk ve aile üzerindeki psikososyal etkiler

Akondroplazili bireylerin yarısından fazlasında, lumbur lordozis, uyku apne ve *genua vara* gibi komplikasyonlar ile ilişkili morbiditeyi arttıracak şekilde, erken dönemde obesite gelişir.

En sık görülen komplikasyonlar arasında üst solunum yolları ile ilgili konular yer alır. Üst hava yolları anatomik olarak dardır ve bunun sonucunda orta kulak efüzyonları ve enfeksiyonlar sık görülür. Bu durum bazen iletim tipi işitme kaybına ve konuşmada gecikmeye neden olur. Özellikle obstruktif uyku apnesi durumunda olmak üzere, havayolu obstruksiyonunun azaltılmasına yönelik tonsilektomi ve adenoidektomi işlemleri gerekebilir. Küçük havayolları, hipotoni ve orta yüz retrüzyonu ile karakterize akondroplazide hastaların yaklaşık olarak %50'den fazlasında obstruktif uyku apnesi görülür. Hastaların özellikle 1-4 yaş arasında bir KBB uzmanı tarafından periyodik olarak bu açıdan klinik değerlendirilmesi önerilmektedir.

Pulmoner komplikasyonlar nadir olmakla beraber restriktif pulmoner hastalık özellikle yüksek rakımlarda yaşayan kişilerde görülebilir. Azalmış torasik hacim nedeniyle 2 yaşından küçük çocuklarda restriktif akciğer hastalığı tanımlanmıştır.

Akondroplazide en korkulan komplikasyon ani ölümdür. Akondroplazili bireylerin çoğunda yaşam beklentisi normal olsa da bazı bireylerde artmış erken ölüm riski söz konusudur. 25-35 yaş arasındaki akondroplazili bireylerde kalp hastalığı ile ilişkili mortalite genel topluma göre 10 kat yüksektir. Akondroplazili bireylerde genel topluma göre yaşam beklentisi yaklaşık 10 yıl düşüktür. Süt çocukluğu döneminde ani ölüm riski yaklaşık olarak %7,5 olarak bildirilmiştir. Ani ölüme solunum kontrol merkezi hasarı ile ilişkili santral apnenin neden olduğu düşünülmektedir. Bu oranın akondroplazili her çocuğun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve selektif nöroşirürjik girişim yapılarak azaltılabileceği düşünülmektedir. Akondroplazili çocuklara kraniyoservikal bileşkede cerrahi dekompresyon yapılmasıyla, nörolojik fonksiyonların anlamlı bir şekilde iyileşme gösterdiği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre akondroplazide bir yaş altında mortalite genel topluma göre 6 kat fazladır. Mortalite muhtemelen stenotik foramen magnuma sekonder servikomedüller bileşkedeki spinal kord veya alt beyin sapı basısına bağlı olarak gelişmektedir. Santral uyku apnesi ve foramen magnum stenozu arasında tam bir korelasyon henüz gösterilmemiş olsa da uyku bozukluklarının mortaliteye katkı sağladığı düşünülmektedir.

Foramen magnum stenozu ile ilişkili olarak, foramen magnum seviyesindeki bozulmuş beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımının bir sonucu olarak ventrikü-lomegali bulgusu akondroplazili bireylerde sık görülse de akut intrakraniyal hipertansiyonun neden olduğu gerçek hidrosefali nadirdir. Bazı merkezlerde MRG ve elektrofizyolojik uyku çalışmaları doğumdan itibaren yaşamın ilk bir yılı içinde periyodik olarak yapılmaktadır. Bununla beraber bu uygulama ile ilişkili olarak bazı güçlükler yaşanmaktadır. Örneğin, spinal ve kraniyal MRG işlemi genel anestezi gerektirmektedir. Bunun yanı sıra *somato-sensory evoked* potansiyeller presemptomatik dönemde herhangi bir değişiklik saptamayabilirler. Son olarak akondroplazili bütün bebeklerde foramen magnum dardır ve bu darlık yaş ile beraber iyileşme gösterir ve hangi asemptomatik bireylerde foramen magnumun profilaktik dekompresyonunun faydalı olacağı ile ilgili kanıta dayalı bir strateji yoktur. Bu nedenle akondroplazide kraniyal görüntülemenin sadece semptomatik (klinik nörolojik bulguları olan ve/veya patolojik polisomnografisi olan) kişilerde yapılması önerilmektedir. Akondroplazili bireylerin izleminde; hipotoninin genel olarak artması, osteotendinöz reflekslerde değişiklikler (hiperrefleksi, klonus, asimetri) ve intrakraniyal hipertansiyon bulguları (belirgin fontanel, baş çevresinde hızlı artış) özellikle takip edilmelidir. Bu bulguların aynı hekim tarafından her iki ayda bir gözden geçirilmesi özellikle önerilmektedir. Bazı merkezlerde uyku çalışmaları önerilmektedir. Bununla beraber uyku apnesi ve foramen magnum stenozu arasındaki korelasyonun zayıf olduğu düşünülmektedir.

Ortopedik komplikasyonlar herhangi bir yaşta görülebilir. Yaşamın ilk yılında alt torasik ve lumbal bölgede her zaman bir miktar kifoz vardır. Bu durum hiperlordozis ile karakterize olunan ayakta durma pozisyonu kazanılana kadar devam eder. Akondroplazili bebeklerin ilk aylarında, sırtı desteklemeyen ve kifotik postüre yatkınlık oluşturmaları nedeniyle bebek bezi kullanılmaması önerilmektedir. Akondroplazili bebeklerde kas gücü kendi kendine oturmaya izin verecek düzeye gelmeden oturma pozisyonu uygulanmamalıdır. *Bracing* özellikle bebek oturma pozisyonundayken kifoza yönelik faydalı şekilde kullanılabilir. Bazı çocuklarda aşırı hipermobilite nedeniyle kendiliğinden oturma ve ayakta durma pozisyonları çok geç kazanılır. Bu durumda kifozun sabit hale gelmesinin önlenmesi amacıyla uygun *bracing* ve dorsolumbar omurganın desteklendiği koltuklar kullanılabilir. Kifozun şiddetli olduğu durumlarda, nörolojik komplikasyonların önlenmesinde spinal cerrahi gerekebilir.

Yaşla beraber yürümeye başlanmasıyla alt ekstremitede açılanma deformiteleri gelişebilmektedir. *Genua vara* deformitesinin çok belirgin olması durumunda ortopedik girişim gerekebilir. Kalçada eksternal rotasyon sıktır ve genellikle çocuk yürümeye başladıktan sonra kendiliğinden çözülür. Ortopedik deformiteler ve eklem komplikasyonları için obesite ilave bir risk faktörüdür. Boy 75 cm'ye ulaştıktan sonra vücut ağırlığı/boy oranı monitorize edilmeli ve gerekli durumlarda beslenme danışmanlığı sağlanmalıdır. Akondroplazili bireylerde vücut kitle indeksi standardize edilmediği için takip sırasında bu parametrenin kullanılması yanlış sonuçlara neden olabilmektedir. Erişkinlerde en önemli ortopedik komplikasyon, dar spinal kanal ve kısa vertebral ark nedeniyle gelişen ve periferik sinir sıkışması ile sırt ağrısına neden olabilen L1 ve L4 arasındaki lomber stenozdur. Spinal stenoz akondroplazili erişkinlerin yaklaşık olarak %10'unda gelişir ve genç erişkinlerde dekompresyon cerrahisine gerek duyulabilir. Akondroplazili bireylerde ortalama sağkalım genel topluma göre yaklaşık 10 yıl daha azdır. Kraniyoservikal bileşkeyi yaralama riski bulunan aktivitelerden (çarpmalı sporlar, trambolin kullanımı, dalma sporlarında yüksekten atlama, jimnastik sporlarında sıçrama, oyun alanlarında diz veya ayaktan yukarı aşağı asılmak) özellikle kaçınılmalıdır.

Günlük Yaşam

Kısa ekstremiteli boy kısalığı olan akondroplazili bir birey günlük yaşam içinde pek çok problem ile karşı karşıya kalır (halka açık ortamlarda toplu taşımaların kullanımı ve tuvaletlere erişim, kendi öz bakım ihtiyaçlarının yerine getirilmesi). Bu nedenle özellikle okul yaşlarından itibaren iş terapisinin başlatılmasının önemi büyüktür.

Akondroplazili bireylerin çoğunda sosyal fonksiyonlar normaldir. Akondroplazi ve diğer pek çok iskeletin genetik hastalıklarında psikososyal yük birtakım kişisel, ailesel, etnik ve kültürel faktörlere bağlıdır. Bazı ailelerde bu durum ağır bir özrürlük olarak algılanırken bazı ailelerde bu durum önemli bir problem olarak algılanmamaktadır. Akondroplazili bireylere ve ebeveynlerine, izlemleri sırasında eğitim rehberliği yapılması özellikle önemlidir. Aşırı koruyucu tutumlardan, otonominin kısıtlanmasından ve aşırı endişe yaşamalarına sebep olmaktan uzak durulmalıdır. Akondroplazili bireylere sağlanan uygun psikolojik destek ile; bu durumun kişiler tarafından kabul edilmesine,

destek grupları ve sağlık personeli ile uygun ve etkili bağların kurulmasına, günlük yaşam içinde farklı bir görünüme sahip olsalar da etkili, özgüveni yerinde bireyler olarak yer almalarına yardımcı olunabilir.

Akondroplazili bireylerin sosyalleşmesinde destek grupları özellikle faydalıdır. Bu konuda dünya genelinde çok sayıda organizasyon vardır. Örnek olarak; İngiltere’de “*Restricted Growth Association*” ve “*The Dwarf Sports Association and the Child Growth Foundation*”, Amerika Birleşik Devletleri’nde “*Little People of America*” ve Avusturalya’da “*Short Statured People of Australia*” verilebilir. Bu tür organizasyonlar akran desteği, kişisel örnekler ve sosyal farkındalık programları aracılığıyla akondroplazili birey ve ailelerine özellikle sosyalleşme ve okula uyum konularında yardımcı olurlar.

Sonuç olarak akondroplazi, postnatal yaşamla bağdaşan, iskeletin genetik hastalıkları arasında en sık görülen iskelet displazisidir. Bugün için rutin uygulamada olan bir tedavisi olmasa da bu konuda ümit verici çalışmalar devam etmektedir. Akondroplazili hastaların nörolojik, ortopedik, solunum yolları ve büyüme-gelişme ile ilgili gelişebilecek komplikasyonlar açısından izlenmeleri özellikle önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath*. 2011;15:755–61.
2. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:3–18.
3. Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, Rigamonti D, Ain MC. Laminectomy in patients with achondroplasia: the impact of time to surgery on long-term function. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:886–92.
4. Erdinçler P, Dashti R, Kaynar MY, Canbaz B, Ciplak N, Kaday C. Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia. *Childs Nerv Syst*. 1997;13:345–8.
5. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2227–35.
6. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2227–35.

7. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370: 162–72.
8. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978;93:435–8.
9. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–25.
10. Ireland PJ, Ware RS, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Pacey V, Ault J, Savarirayan R, Sil-
lence D, Thompson E, Townshend S, Johnston LM. The effect of height, weight and head
circumference on gross motor development in achondroplasia. *J Paediatr Child Health*.
2013;49:E122–7.
11. Julliand S, Boule M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, Zerah M, di Roc-
co F, Lemerrer M, Cormier-Daire V, Fauroux B. Lung function, diagnosis, and treatment
of sleep-disordered breath- ing in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*.
2012;158A:1987–93.
12. Mogayzel Jr PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Sle-
ep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr*. 1998;132:667–71.
13. Parrot JM. Sur les malformations achondroplasiques et le dieu Ptah. *Bull Anthropol Paris*.
1878;1:196.
14. Pauli R. M. (1993) Achondroplasia. In *GeneReviews* (R) (Pagon, R. A., Adam, M. P.,
Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Fong, C. T.,
Mefford, H. C., Smith, R. J. H., and Stephens, K., eds), Seattle (WA).
15. Richard M. Pauli. Achondroplasia. In; *Management of Genetic Syndromes*, Third Edition,
Edited by Suzanne B, Cassidy and Judith E. Allanson, 2010, John Wiley and Sons Inc.
16. Richard M. Pauli. Achondroplasia. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors.
GeneReviews Internet. (Seattle, WA):.University of Washington, Seattle; 1993-2018.
17. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone*
Spine. 2008;75:125–30.
18. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, Song
KL&, Divkson P, Harmatz P, Philips J, Owen N, Cherukuri A, Jayaram K, Jeha GS, Lari-
more K, Chan ML, Labeled AH, Day J, Hoover-Fong J. C-type Natriuretic Peptide Analogue
Therapy in Children with Achondroplasia. *NEJM* 2019; 10.1056/NEJMoa1813446.
19. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with
achondroplasia: revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100:247–9.
20. Steinbok P, Hall J, Flodmark O. Hydrocephalus in achondroplasia: the possible role of
intracranial venous hypertension. *J Neurosurg*. 1989;71:42–8.
21. Trotter TL, Hall JG, and American Academy of Pediatrics Committee on, G. Health super-
vision for children with achondro- plasia. *Pediatrics*. 2005;116:771–83.
22. Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigatioanl Therapies in Achondroplasia.
Curr Osteoporos Rep. 2017 Apr;15(2):53-60. doi: 10.1007/s11914-017-0347-2. Review.

23. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2385–9.
24. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ, Hoover-Fong J, Mackenzie W, Parnell SE, Raggio C, Rapoport DM, Spencer SA, Savarirayan R. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A*. 2016;170A:42–51.
25. White KK, Parnell SE, Kifle Y, Blackledge M, Bompadre V. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet A*. 2016;170A:32–41.
26. Wilson GN, Cooley WC: *Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes*, Cambridge University Press, 2000.
27. Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child* 2012; 97: 129-134.

FRAJİL X SENDROMUNDA HASTA İZLEMİ

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Zihinsel yetersizliğin en yaygın kalıtsal türü ve otistik spektrum bozukluklarının da en sık görülen monogenik hastalığı olan frajil X sendromu (FXS), postsinaptik nöronlarda çok sayıda mRNA'nın translasyonunu düzenleyen RNA-bağlayıcı protein FMRP (*fragile X mental retardation protein*)'nin yokluğuyla oluşan, klinikte tanınabilir bir sendromdur. FXS erkeklerde 4000'de bir, kadınlarda 7000'de bir görülür.

Hastalıkta eksikliği görülen FMRP proteini normalde Xq27.3 bölgesine yerleşik *FMR1* geni (*fragile X mental retardation 1 gene*) tarafından kodlanır. *FMR1* geninin 5' ucundaki translasyona uğramayan (5'UTR) bölgesinde yer alan CGG tekrarının sayısı 200 ve üzerine artış gösterdiğinde, genin *promoter* bölgesinde bulunan bu dizi metilasyon yoluyla susturulur ve gen transkripsiyona kapanır. Sağlıklı bireylerde bu bölgedeki CGG tekrar sayısı 6-45 arasındadır, 45-54 arasındaki tekrar sayıları ***gri zon***, 55-199 arasındaki tekrar sayıları ***premutasyon***, 200 ve üzerindeki tekrar sayıları ise ***full mutasyon*** adlarıyla anılır. Premutasyon aralığındaki tekrarlar *promoter* metilasyonuna yol açarak genin sessizleştirilmesine neden olmaz, ancak gametogenez sırasındaki DNA replikasyonunda uzun tekrar dizilerinin şablon dizi üzerinde kayarak yanlış eşleşmesine yol açabilir; sonuçta oluşan gametlerde başlangıçtaki tekrar sayısına göre artışlar bulunur (***dinamik mutasyon***) ve premutasyon dizilerindeki bu ***instabilite*** kuşaktan kuşağa tekrar sayısının artmasıyla, yani ***tekrar dizisi ekspansiyonu*** ile son bulur. Tüm üçlü tekrar hastalıklarında olduğu gibi ekspansiyon olasılığı nedeniyle instabil olduğu söylenen premutasyon tekrarları, taşıyıcıların etkilenmiş çocukları olmasına, kuşaklar boyunca tekrar dizilerinin giderek ekspansiyonu sonucu her kuşakta giderek artan sayıda hastanın

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

daha ağır etkilendiği soyağacı örüntülerine neden olur; soyağacında izlenen bu özellik **antisipasyon (Sherman paradoksu)** olarak adlandırılır. Premutasyon taşıyıcısı olan her iki cinsiyetten bireylerin bunlar dışında da klinikte tanınabilen fenotipik özellikleri bulunur. Gri zonda bulunan tekrar sayıları (**intermediate alleles**) genellikle artış göstermezler, ancak bazı moleküler özelliklere sahip olduklarında instabilite görülebildiği için gri zon olarak anılırlar.

Full mutasyon bulunduran hastalar bilişsel, davranışsal ve fiziksel fenotipleri yönünden incelendiğinde, klinikte tanınabilir özgül bir sendrom olan FXS izlenir. En belirgin özelliği orta-ağır düzeyde zihinsel yetersizliktir. Özellikle dil/konuşma alanı ve sosyal alan etkilenmiştir, ayrıca eşlik eden psikiyatrik morbidite ve davranışsal sorunlar temel bulgulardır. Yüz özellikleri yönünden, hastalar yaşla giderek belirginleşen şekilde uzun yüzlüdür, alın geniş ve yüksek, çene büyük ve kare şekillidir. Kulaklar normalden daha uzun, belirgin ve öne dönüktür. Strabismus ve ortodontik bozukluklar sık görülür. Ayrıca hastalığın bir diğer kardinal bulgusu olan bağ dokusu displazisi nedeniyle birçok sistemi ilgilendiren fenotipik özellikler gözlenir. Ortopedik yönden bebek doğduğunda gelişimsel kalça displazisi veya pes ekinovarus bulunabileceği gibi, erken çocukluktan itibaren pes planus ve geç çocukluktan itibaren skoliyoz geliştiği izlenebilir. Bağ dokusu gevşekliği hastaların üçte birinde gastroözefageal reflüye, 5 yaşından itibaren mitral kapak prolapsus oluşumuna, üreter dilatasyonuna ve veziköüreteral reflüye, hatta östaki tüpü disfonksiyonu nedeniyle tekrarlayan veya tedaviye iyi yanıt vermeyen otitis mediaya yatkınlık yaratır.

Frajl X sendromu tanısının konması hasta ve aile için yararlıdır. Herşeyden önce tanısız arayışlar ve tekrarlayan tetkikler sonlanır, hastanın potansiyelini tam kullandırmaya yönelik tedavi stratejileri ile birlikte özel eğitim vakit kaybetmeden başlanır. Yakın zamanda hastalığa özgü medikal tedavilerin geliştirilmesi de beklenmektedir. Ayrıca ailede risk altındaki bireyler ve taşıyıcılar saptanabilir, genetik danışma verilerek hem frajl X sendromu hem de premutasyon taşıyıcılığının getirdiği riskler konusunda taşıyıcılar bilgilendirilir. Fetal örneklerden moleküler incelemeyle prenatal tanı da olanaklı olduğu için ailede hastalığın tekrarlaması önlenebilir.

Çocuk hekimlerinin FXS hakkında yeterli bilgi sahibi olmaları hem ailelerin tanınması için hem de gelişimsel gecikme / zihinsel yetersizlik ve davranışsal

sorunların yanı sıra bağ dokusu gevşekliği ve diğer özelliklerin yol açtığı sistemik tıbbi sorunların ele alınması ve tedavideki koordinasyonun sağlanması için çok önemlidir.

Gelişimsel Gecikme ve Zihinsel Yetersizlik

Gelişimsel gecikme hafif bir hipotoni nedeniyle bebeklikten itibaren dikkat çekebilirse de asıl olarak 2-3 yaş civarında sosyal, dil ve konuşma alanındaki gecikmeyle aşikâr olan bilişsel gecikme gözlenir. Sözcük dağarcığı ve sözdizimi normal olabilir, ancak otistik özelliklerin de etkisiyle konuşmayla iletişim çok sınırlıdır.

Frajil X sendromlu hastalarda zihinsel yetersizlik ağırdır. Tam metillenmiş *full* mutasyon bulunan erkek hastalarda ortalama IQ 40 civarındadır, *full* mutasyon tekrarlarının tam metillenmediği durumda IQ biraz daha yüksek olabilir. Hastanın yaşı büyüdükçe bilişsel işlevlerin edinilmesi yavaşlar.

Full mutasyon bulunan kız hastalarda bilişsel profil erkek hastalara benzerdir, ancak kızlar rastgele X-inaktivasyonunun etkisiyle normal IQ ile ağır yetersizlik arasında geniş bir spektrumda bulunabilirler. Aile öyküsü veya erkek indeks vaka yoksa, kız hastalarda frajil X sendromunu tanımak için klinikte kuşku düzeyinin daha yüksek olması gereklidir.

Davranışsal ve Psikiyatrik Sorunlar

Davranış sorunları hastaların en az yarısında bulunur. Genellikle hastaların IQ düzeyiyle korelasyon göstermez, benzer zihinsel yetersizlik düzeyindeki diğer hastalara göre de daha şiddetlidir. Özellikle duyu bütünlüğü sorunları nedeniyle bebeklik döneminden başlayan irritabilite ve huzursuzluk ön planda olabilir.

FXS hastalarında çok çeşitli davranışsal sorunlar bulunabildiği için birkaç grup halinde sınıflanabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastaların %80'ini etkiler; hiperaktivite, dikkat eksikliği, kısa dikkat süresi, huzursuzluk ve sakin olamama, dürtüsellik gibi bulgular izlenir. Otistik spektrum bozukluğu hastaların %50'sinde bulunur, göz temasının ve sosyal etkileşimin sınırlı olduğu, dilin iletişim amacıyla kullanılmadığı, anlamsız kelime tekrarları ve

ekolali bulunduğu gözlenir. Anksiyete ilişkili davranış sorunları karşı gelme bozukluğunu, ayrılık anksiyetesini, obsesif kompulsif bozukluğu, sosyal fobi ve diğer fobileri içerebilir. Hastalarda dış uyaranlara aşırı duyarlılık, duyuşal diskriminasyon ve modülasyon bozuklukları sık görülür, özellikle aşırı işitsel, görsel ve dokunsal uyaranların varlığında kolaylıkla tahammül kaybı, ajitasyon ve agresyon izlenir. Özellikle bu anlarda stereotipik hareketler, kanat çırpma hareketleri ve el ısırma davranışı görülebilir. Duygusal labilite ve öfke nöbetleri sıktır. Tik bozuklukları da FXS’de %16 oranında bildirilmiştir, tikler antikonvülsan, antidepresan veya uyarıcı ilaçların yan etkisi nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir. Son olarak hastaların yaklaşık %10’unda psikotik semptomlar görülebilir; sıklıkla ağır paranoya ile seyreden bu durum saldırgan davranışa yol açabilir.

Rastgele X inaktivasyonunun etkisiyle kız hastalardaki davranışsal ve psikiyatrik sorunlar da hafiften ağıra kadar değişebilir. Özellikle *full* mutasyon bulunan kız hastalarda duygusal sorunlar genel topluma göre daha sık görülür; hafif etkilenme nedeniyle dikkatten kaçabilen bu hastalar utangaçlık, sosyal kaçınma, sosyal kaygılar, duygudurum labilitesi ve depresyonla kliniğe gelebilirler.

Tuvalet eğitimi hastaların yaklaşık yarısında bulunan önemli bir gelişimsel – davranışsal sorundur. Hastalarda mesane ve bağırsak kontrolünün sağlanmasında, temizlik davranışının edinilmesinde ve tuvalet eğitimine uyum sağlamada zorluklar yaşanır. FXS hastalarının işlevsel becerilerini inceleyen bir çalışma tuvalet becerilerinin kızlarda 11-15 yaşa, erkeklerde 15-20 yaşa kadar geciktiğini göstermiştir. Ailelere bebek 1 yaşına geldiğinde tuvalet eğitimi üzerine ayrı bir danışma verilmelidir; eğitimin çocuğun kronolojik yaşına değil gelişimsel yaşına göre başlanacağı ve en önemli basamağın çocuğun buna hazır duruma gelmesi olduğu vurgulanmalı, tuvalet eğitiminin tüm çocuklardaki temel ilkeleriyle çocuğun eğitime hazır olduğunun nasıl anlaşılacağı açıklanmalıdır. Ayrıca FXS’de tuvalet eğitimi geciktirecek *duyuşal entegrasyon* sorunları, öğrenme güçlüğü ve kaygı gibi özel sorunların bulunabileceği aileye açıklanmalıdır. Bunlar dışında tuvalet eğitimi sağlıklı çocuklarda kullanılan yöntemlerle ve stratejilerle verilir.

Ailelere ilk muayenelerden itibaren aşırı duyuşal uyaranların sınırlandırılması yönünden eğitim verilmelidir. Kalabalık ve gürültülü yerlerden kaçınılmalıdır. Çocuğu uygun biçimde sakinleştirmenin yolları aranmalıdır, örneğin dış uya-

ranların aşırı olduğu kalabalık yerlerde kulaklıklarla sevdiği müziği dinlemesi sağlanabilir. Davranış sorunları tüm yaş gruplarında psikiyatri hekimlerinin izlemine, psikofarmakolojik tedavileri, duyu bütünlüğü eğitimi ve iş uğraşı terapisini gerektirebilir. İlaç tedavisi altındaki hastalar uygun aralıklarla ilaç yan etkileri yönünden değerlendirilmelidir.

Büyüme Özellikleri

Tüm çalışmalar tarafından desteklenmemişse de FXS hastalarında doğum ağırlığının ortalamanın hafifçe üzerinde olduğu; boy, ağırlık ve baş çevresi persentillerinin doğumda ve çocukluk döneminde yaşıtlara göre ileride olduğu ve boy uzamasının da sağlıklı çocuklardan daha hızlı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak büyüme hızı adölesan dönemde yavaşlar; boy erişkin erkek hastaların %25 kadarında 5 persentilin altında bulunabilir.

Kulak Burun Boğaz Sorunları

Hastalardaki en sık tıbbi sorunlardan biri otitis media'dır; hastaların %85'inin en az bir kez otitis media tanısı aldığı bildirilmiştir. Her pediatri kontrolünde timpanik zarlar mutlaka görülmelidir. Hastaların kulak ağrısından yakınma konusunda sağlıklı çocuklardan farklı davranabilecekleri göz önüne alınarak kuşku düzeyi yüksek tutulmalı, herhangi bir davranış değişikliği veya yeni uyku sorunları belirdiğinde, ayrıca ateş, kusma, baş ağrısı gibi semptomlarda akla otit olasılığı gelmelidir. İtmede akut azalmalar olabileceği ve akut sinüzit gelişebileceği, ayrıca hastaların yarısında otit rekürrensi olacağı unutulmamalı ve otit tedavisi etkin biçimde yapılmalıdır. Otitis media geçiren hastalara tedavi sonrası odyometrik değerlendirme ve/veya timpanogram yaptırılmalıdır.

Otitis medianın önlenmesi için aileye hastalardaki bağ dokusu gevşekliğinden, östaki tüpünün bundan etkilenecek kolayca kapanabildiğinden, aşıların uygun şekilde yapılması gerektiğinden söz edilmelidir. Anne sütüyle en az altı ay beslenmenin otitis media ataklarının sayısını azalttığı, buna karşın sigara dumanıyla karşılaşmanın atak sayısını artırdığı gösterilmiştir ve aileye bu bilgiler de verilmelidir.

Hastaların yaklaşık %23'ünde ayrıca tekrarlayan sinüzit atakları olduğu bildirilmiştir. Bunun kraniyofasiyal yapı ve bağ dokusu displazisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Uyku Sorunları

FXS hastalarında %26-47 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir. Uykuya dalma, uykudan sık uyanma, çok erken uyanma veya parasomni şeklinde sorunlar görülebilir. Her klinik ziyarette uyku özellikleri yönünden öykü yenilenmeli ve gerekli davranışsal veya farmakolojik tedaviler yönünden değerlendirilmelidir. Verilen ilaçların sık yan etkilerinin yanı sıra davranış sorunları üzerindeki etkileri de gözden geçirilmelidir.

Obstrüktif uyku apnesi nörogelişimsel hastalıklarda olduğu gibi FXS hastalarında da artmış sıklık gösterebilir. Farklı çalışmalarda %7-32 arasında rakamlar bildirilmiştir. Kraniyofasiyal yapıyla, adenoid hipertrofisiyle, yüz ve farenks kaslarının hipotonisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uyku apnesi gün içinde uyku hali ve konsantrasyon güçlükleri nedeniyle öğrenme güçlüklerini artırabilir ve bilişsel işlevleri azaltabilir. Standart tanısal yöntem olan polisomnografi sonrası hastalar gastroözefageal reflü ve hipertrofik tonsiller yönünden incelenerek tedavi edilmeli, gereksinim halinde ilaç tedavisi ve sürekli pozitif havayolu basıncı sağlayan tedaviler yönünden de değerlendirilmelidir.

Ortopedik Sorunlar

Bağ dokusu gevşekliğinin yol açtığı deformasyonlar hastalarda her yaşta ve sıklıkla görülebilir. Hastalar gelişimsel kalça displazisiyle veya pes ekino-varus deformitesiyle doğabilir, bu yüzden ilk kontrol yenidoğan döneminde yapılmalıdır. Tekrarlayan diz ve omuz çıkıkları ile birlikte gelişimsel kalça displazisi hastaların yaklaşık %3'ünü, pes ekino-varus deformitesi yaklaşık %1-2'sini etkiler. Çocuk hastaların %70'ten fazlasında metakarpofalangeal eklem elastikiyeti vardır, erişkinlerde sıklık %30'a düşer. Pes planus genç erkeklerde yaklaşık %80, erişkinlerde %60 oranında görülebilir. Adölesan yaşlardan itibaren hastaların %20'sinde skolyoz saptanabilir, skolyoz tipik olarak hafiftir ve özel tedavi gerektirmeyebilir.

Kardiyolojik Sorunlar

Bağ dokusu gevşekliği nedeniyle gelişerek geç çocukluk çağından itibaren gözlenen mitral kapak prolapsusu (MVP) etkilenmiş erkeklerde %50, kadınlarda %20 oranında ekokardiyografik incelemeyle saptanabilir. Yıllık kontrollerde mutlaka kardiyak oskültasyon yapılmalı, klasik MVP üfürümü duyulmaya çalışılmalıdır. Apeks üzerindeki midsistolik klik ve ardından gelen geç sistolik üfürüm duyulursa kardiyoloji hekimlerine yönlendirilerek hastalara ekokardiyografi yapılması sağlanmalıdır. Asemptomatik hastalarda genellikle tedavi gerekli değildir; nadiren aritmi veya disotonomi saptanırsa beta blokörler verilebilir, çok nadiren ağır mitral yetmezlik nedeniyle kapak replasmanı gerekebilir. MVP’de enfektif endokardit riski artmış bildirilse de Amerikan Kalp Birliği’nin 2007’den sonraki rehberlerinde riski artıran diğer kardiyak durumlar söz konusu değilse profilaksi verilmesi gerekmediği belirtilmektedir.

Erişkin yaşa ulaşan hastalarda yılda bir kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. FXS’de hipertansiyon görülmesinin vasküler yapılarıdaki anormal elastin liflerle ve klinikte kaygı uyandıran ortamla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Nöbetler

FXS nöbetlere artmış bir yatkınlık nedenidir; farklı yayınlarda %12-20 arasında bildirilmiştir. Nöbet sıklığındaki artışın dendrit yapısındaki anormalliklerle, sinaptik trafikteki bozukluklarla, inhibitör ve eksitator nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Her türlü nöbet görülebilir, kompleks parsiyel nöbetlerin baskın nöbet tipi olduğu gözlenmektedir. Nöbetler genellikle şiddetli değildir ve çocukluk çağıyla sınırlıdır, ancak erken başlangıçlı olduğunda gelişimsel ve davranışsal morbiditeyle ilişkilidir.

Ailelere nöbetlerin tanınmasıyla ilgili bilgi verilmelidir. Kuşku düzeyi yüksek tutulmalı, uyku ve uyanıklık EEG’si çekilmelidir. Genel olarak karbamazepin ve valproik asit tedavisi ile kontrol altına alınabilir, alınamadığında ikinci seçenek olarak lamotrijin önerilir. Antikonvülsan kullanan hastalar kan sayımı, elektrolitler ve karaciğer fonksiyonları ile ilaç düzeyi yönünden gerektiği biçimde izlenmeli, genel sağlık sorunlarının yanı sıra ilaçların hiperaktivite, uyku düzeni ve tikler gibi diğer davranış sorunları üzerine etkileri de değerlendirilmelidir.

Gastrointestinal Sorunlar

Gastroözefageal reflü ve diyare FXS hastalarını yaklaşık %10 oranında etkiler. Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında da bu bulgular sıktır. Hastalardaki bağ dokusu özellikleri nedeniyle gastroözefageal reflünün görülebileceği, ancak beslenme ve pozisyon önerileriyle önlenebileceği hakkında aileye bilgi verilmelidir. İletişim problemleri de göz önüne alınarak, davranış ve uyku değişiklikleri gözlenen, kilo alımı ve büyümesi yavaşlayan, gevşek dışkılaması olan hastaların gastroenteroloji hekimlerine yönlendirilmeleri ve uygun biçimde tedavi almaları sağlanmalıdır. Özefageal pH ölçümü tanıda ve baryumlu grafiler de tedavi değerlendirmesinde kullanılabilir.

Göz Sorunları

Strabismus FXS hastalarında oküler motilitenin bozukluğu sonucu ortaya çıkan karakteristik bir bulgudur. Son yayınlar prevalansı %4,4-17,5 olarak bildirmektedir. En çok ekzotropeya olarak görülür. Geç fark edilmesi ambliyopiye ve görme keskinliğinin kaybına yol açabileceği için yaşamın başından itibaren korneal ışık refleksi, açma kapama ve eş zamanlı kırmızı refle testleriyle taranmalı ve pediatrik oftalmoloji hekimlerine yönlendirilmelidir. Dört yaşına kadar tüm FXS hastaları ayrıntılı bir göz muayenesinden geçirilmelidir. Hipermetropi ve astigmat gibi kırma kusurları da hastaların %13-50 kadarında görülebilir. Kırma kusurlarının tedavisi de kaymaların tedavisine katkıda bulunur. Oküler egzersizler ve cerrahi de nadiren gerekli görülebilir. Ptozis ve nistagmus bulunabileceği de bildirilmiştir.

Genitoüriner Sorunlar

Makroorşidizm FXS erkek hastalarda görülen en sık genital anomali. Adölesan ve erişkin hastaların %80'inde bulunur, ortalama testis hacmi sağlıklı erkeklerde 25 mL olmasına karşın, FXS hastalarında ortalama 50 mL'dir. Peripubertal başlangıçlıdır, ancak bu bulgu pubertenin başladığı anlamına gelmez. Cinsel gelişimde veya işlevde bir etkisi bulunmadığı gibi başka komplikasyonlarla da ilişkili değildir, ancak testis hacminin ve ağırlığının çok artmasının bağ dokusu gevşekliğiyle beraber inguinal hernilere yatkınlık oluşturduğu

kabul edilir. İnguinal herniler erkek FXS hastalarında yaklaşık %15 sıklıkta bildirilmektedir.

Her iki cinsiyetten hastalar fertildir. *Full* mutasyon taşıyan birkaç kız hastada puberte prekoks bildirildiği için kız hastaların rutin kontrollerinde bu yönden de dikkat edilmelidir. Bunun dışında cinsel gelişimle ilgili veya endokrinolojik sorunlar bulunmaz.

Premutasyon Taşıyıcıları

Premutasyon taşıyıcılarının kendilerine özgü bazı sağlık sorunları vardır. Bunlar arasında en başta frajil X-ilişkili tremor ataksi sendromu (FXTAS) ve frajil X-ilişkili prematür over yetmezliği (FXPOI) gelir. Bu hastalıkların her ikisi de hücrede yeterli FMRP üretilmesi için normale göre daha fazla mRNA transkripsiyonu yapılmasından kaynaklanır. Fazla mRNA transkriptleri hücresel kompartmanlarda birikerek inklüzyon cisimleri oluşturur, bunlar da zamanla nöron ve oosit dejenerasyonuna yol açar. FXS'de FMRP işlev kaybıyla sonuçlanan tekrar artışı mekanizmasından ayrı olarak, FXTAS ve FXPOI bazı üçlü tekrar hastalıklarında görülen toksik işlev kazanımı mekanizmasının birer örneğidir.

Progresif nörodejeneratif bir hastalık olan FXTAS 50 yaşın üzerindeki erkek taşıyıcılarda yaklaşık %40, kadın taşıyıcılarda yaklaşık %16 oranında görülür ve insidans izleyen her on yılda giderek artar. Bilişsel gerilemenin yanı sıra intensiyonel tremor, serebellar ataksi ve periferik nöropati başlıca bulgulardır. İnkontinans, impotans ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları; disinhibisyon, anksiyete, duygudurum labilitesi, irritabilite, depresyon ve izolasyon gibi psikolojik bulgular ve parkinsonizm bulguları da eşlik eder.

Kadın taşıyıcılara özgü bir manifestasyon olan FXPOI ise oositlerde ve grannüloza hücrelerinde biriken inklüzyonlar nedeniyle erken oosit dejenerasyonu ve 40 yaşından önce menstrüel döngülerin sonlanmasıdır. Prematür over yetmezliğinin genel toplumdaki %1 oranına karşılık, kadın premutasyon taşıyıcılarında %15-24 arasında sıklıklar bildirilmiştir, Hacettepe'nin serisinde ise %34,2 oranında FXPOI görülmüştür. FXPOI kadın taşıyıcılarda erken yaşta osteoporoza ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olacağından, FXS indeks vakasının izlemi sırasında taşıyıcı annenin sağlık sorunları da göz ardı edilmeyerek sorgulanmalıdır.

Bunlardan başka premutasyon taşıyıcılarında depresyon, anksiyete, duygusal labilite gibi psikiyatrik morbidite, ayrıca hipertansiyon, huzursuz bacak sendromu, uyku apnesi, migren, fibromyalji ve hipotiroidi sağlıklı topluma göre daha sık görülür.

Frajl X Sendromlu Hastanın İzlemi

Frajl X sendromunda izlem basamakları özet halinde **Tablo I**'de sunulmuştur. Güncel tedavi semptoma yönelik ve destekleyicidir. Davranış yönetimine yardımcı olmak için formal değerlendirme araçlarının yanı sıra davranış sorunlarına yönelik psikofarmakolojik tedavilere de başvurulabilir. Konuşma terapisi, iş ve uğraşı terapisi, özel eğitim hizmetleri gibi destek stratejileri uygulanır. Uyumsal davranışları ve bilişsel becerileri artırmak, ayrıca davranış sorunlarını en aza indirmek için çevresel düzenlemeler yapmak da önerilebilir.

FXS sendromu izleminde en önemli bölümlerden biri ailedeki taşıyıcıların, hafif etkilenme nedeniyle gözden kaçan hastaların ve sağlık sorunları arka planda kalan veya göz ardı edilebilen taşıyıcıların saptanması amacıyla soyağacı çizilerek incelenmesi ve bunun her klinik ziyarette güncellenmesidir. Soyağacı özellikleri ve ailedeki etkilenmiş kişilerin klinik tabloları, üçlü tekrar hastalıklarının bir özelliği olan antisipasyondan, X'e bağlı kalıtım şeklinin genel özelliklerinden, ayrıca kadın hastaların klinik bulguları da rastgele X inaktivasyonu mekanizmalarından etkilenir. Bundan başka premutasyon taşıyan bireylerin etkilenmiş çocuk sahibi olma riski dışında, başta FXTAS ve FXPOI olmak üzere çeşitli sağlık sorunları bulunur; bilişsel ve davranışsal problemler, nörolojik ve immün-aracılıklı hastalıklar, prematür over yetmezliğinin kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi komplikasyonları sorgulanmalıdır.

Prenatal dönem, tanı konmasını sağlayan testlerin sonuçları gözden geçirilerek aileye frajl X sendromunun nedeni ve tekrarlama özelliği üzerine bilgi verilmeli, soruları yanıtlanmalıdır. Sendromun klinik özellikleri ve değişkenliği ile uzun dönem seyri ve prognozu üzerine ayrıntılı bilgi verilir. Güncel tedavi yöntemleri, bunların başarısı, olası komplikasyonları, yan etkileri, maliyeti ve aileye yükü de tartışılmalıdır. Ailenin etkilenmiş bir çocuğu büyütürken bulaabileceği olanaklar, kolaylıklar ve zorluklar onlarla birlikte gözden geçirilmeli, seçenekler konusunda yol gösterilmelidir. Gerektiği durumda sosyal hizmet uzmanlarından yardım almak üzere yönlendirilmelidir.

Tablo 1. *Fragil X Sendromu Klinik İzlem Şeması*

	Prenatal	0-1 ay	1-6 ay	6-12 ay	1-5 yaş	5-12 yaş	13-21 yaş
Moleküler test sonuçlarıyla aileye danışmanlık verilmesi	*	*	◇	◇	◇	◇	◇
Aile iletişimi ve psikososyal değerlendirme	*	*	*	◇	◇	◇	◇
Destek gruplarına katılım sağlanması	*	*	*	◇	◇	◇	◇
Soy ağacının çizilmesi ve güncellenmesi		*	-	-	*	*	*
Aile bireylerinin taşıyıcılık testi veya tanısı test için çağırılması		-	-	*	◇	◇	◇
Premutasyon taşıyan annenin sağlık sorunlarının izlenmesi		*	*	*	*	*	*
Büyümenin izlemi		*	H	H	Y	2Y	2Y
Gelişimsel basamakların ve zihinsel düzeyin değerlendirilmesi		*	H	H	Y	2Y	2Y
Davranış sorunları yönünden değerlendirme		*	H	H	Y	2Y	2Y
Fizik tedavi, özel eğitim, diğer eğitimler		*	*	*	Y	2Y	2Y
Göz muayenesi (strabismus ve kırma kusurları)		*	H	H	Y	2Y	2Y
Nörolojik muayene		*	H	H	Y	2Y	*
Beslenme ve gastroözefageal reflü değerlendirmesi		*	H	H	Y	2Y	*
Uyku sorunlarının değerlendirilmesi		*	H	H	Y	2Y	*
Kulak burun boğaz muayenesi (tekrarlayan, kronik, seröz otit)		-	H	H	Y	2Y	*
İşitme testi		*	H	H	Y	2Y	2Y
Ortopedik değerlendirme (kalça dislokasyonu, pes ekinovarus)		*	-	-	-	-	-
Ortopedik değerlendirme (pes planus ve skolyoz)		-	-	-	Y	2Y	2Y
Kardiyolojik değerlendirme (mitral kapak prolapsusu)		-	-	-	Y	2Y	2Y
İnguinal herni muayenesi		-	-	-	Y	2Y	2Y
Dental ve ortodontik değerlendirme		-	-	-	Y	2Y	2Y
Nöbetler yönünden değerlendirme		-	-	*	Y	2Y	2Y
Vezikoüreteral reflü varlığının değerlendirilmesi		-	-	-	*	◇	◇
Tuvalet eğitimi konusunda bilgilendirme ve değerlendirme		-	-	-	*	*	◇
Peripubertal fiziksel ve psikososyal değerlendirme, + testis hacmi		-	-	-	-	2Y	2Y

* Bu aralıkta bir defa yapılmalıdır.

◇ Gereksinim duyulduğu sıklıkta tekrarlanmalıdır.

Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol.

Yenidoğan dönemi: Bu dönemde tanı ancak aile öyküsü varlığında veya prenatal dönemde moleküler test yapılarak konmuş olabilir. Aileye test sonuçları ve tanı hakkında açıklama yapılmalıdır. Yenidoğan bebekte fragil X sendromunun tipik fenotipi bulunmayacaktır, ancak bebek ortopedik anormallikler bakımından, özellikle konjenital kalça displazisi ve pes ekinovarus yönünden dikkatle muayene edilmelidir. Strabismus varlığı kontrol edilmeli, aile göz muayenesine yönlendirilmelidir. Baş çevresinin büyüme hızı değerlendirilmelidir. Klinik özellikler, büyüme ve gelişme profili konusunda aileye bilgi verilmeli, beslenme güçlükleri ve gastroözefageal reflü semptomları anlatılmalıdır. Varsa destek gruplarının iletişim bilgileri aileye sağlanmalıdır. Aile bireylerine ve arkadaşlara hastalıktan nasıl söz edebilecekleri ve gereksinim duyduklarında çeşitli tıbbi birimlere, sosyal destek kurumlarına nasıl ulaşabilecekleri aileyle birlikte gözden geçirilmelidir. Tekrarlama riskleri, prenatal ve preimplantasyon tanı olanakları ve ailede risk altında bulunan diğer bireyler ve taşıyıcılık durumu hakkında bilgi ve danışma verilmelidir.

1 ay-1 yaş dönemi: Erken büyüme parametreleri genellikle normaldir ancak nörolojik sorunlar ve gelişme basamaklarında gecikme belirmiş olabilir. Hipotoni hafif bir motor gecikmeye neden olacaktır. Duyusal sorunlara, örneğin taktil aşırı duyarlılığa bağlı *irritabilite* görülebilir. Beslenme sorunları bebeklikte sıktır, aile gastroözefageal reflüye bağlı kusmalardan yakınabilir. Özel beslenme tedavisi veya reflünün tedavi edilmesi gerekebilir. Kronik veya tekrarlayan otitis media konusunda aileye beslenme önerileriyle birlikte enfeksiyon ve işitme kaybı semptomlarına yönelik eğitim verilmelidir. Hasta ilk altı ayda ve ikinci altı ayda birer kez kulak burun boğaz hekimi muayenesine, birer kez de göz hekimi muayenesine yönlendirilmelidir. Nörolojik muayene her rutin vizitte mutlaka tekrarlanmalıdır. Özel eğitim için gerekli hazırlıklar yapılmalı, gerekli raporlar hazırlanmalı, aile ihtiyaçlar doğrultusunda yönlendirilmelidir.

1-5 yaş dönemi: Bağ dokusu displazisi manifestasyonları, öğrenme güçlüğü ve davranış sorunları açısından çok yakın takip gerektiren bir yaş grubudur. Ayrıca büyüme parametreleri yakın takip edilmeli ve sağlıklı çocukların büyüme hızına erişilmesi sağlanmalıdır. Tüm klinik ziyaretlerde kalp oskültasyonu ve kan basıncı ölçümü yapılmalı ve üfürüm ya da klik duyulursa çocuk kardi-yolojisine yönlendirilmelidir.

Strabismus ve kırma kusurları için göz hekimi kontrolü, tekrarlayan otitis media ve iletim tipi işitme kaybı için kulak burun boğaz hekimi kontrolü yıllık olarak yaptırılmalıdır. Eklem gevşekliliği muayene edilmeli, skolyoz açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Skolyoz kuşkusunda ortopedi hekimine yönlendirilmelidir. Üç yaş sonrasında inguinal hernilerin varlığı kontrol edilmelidir.

Nöbetler ve boş bakma atakları sorgulanmalı ve varsa elektroensefalografi çekilmesi sağlanmalıdır. Bu yaş grubunda mutlaka IQ ölçümünü de kapsayan psikometrik değerlendirme yaptırılmalıdır. İki yaş civarında dil gelişimindeki gecikme aşikâr olur, hastaların muhakkak dil, motor ve bilişsel becerileri destekleyen erken özel eğitim almaları sağlanmalıdır. Alıcı ve ifade edici dil gelişimi yakın takip edilmelidir, dil ve konuşma terapisi gereksinimi olabilir. İş ve uğraşı terapisi ve duyu bütünlüğü eğitimi de mutlaka eklenmelidir.

Duygusal ve davranışsal durum değerlendirmesi düzenli yapılmalıdır. İkinci yaşta öfke nöbetleri ve hiperaktivite genellikle gelişir. Özellikle değişken veya aşırı duygusal uyaranlar bunu pekiştirir. Kaygı bozukluğu, depresyon, agresyon, obsesif kompulsif davranışlar, karşı gelme bozukluğu bu dönemde gelişebilir. Otizm bulguları, zayıf göz teması, stereotipik davranışlar, sosyal becerilerde eksiklik ve ortak dikkat yokluğu gibi bulgular 3 yaş civarında belirir. Dış uyaranları sınırlamak için önlemler, davranışsal girişim teknikleri, psikofarmakolojik girişimler yarar sağlayabilir, bunlar için çocuk ruh sağlığı hekimlerinin, psikologların ve ilgili diğer uzmanların değerlendirmesine başvurulmalıdır. Tuvalet eğitiminde gecikme bu yaş grubunda sıktır, buna yönelik davranışsal girişimler de planlanabilir.

Frajl X sendromunun yüz özellikleri bu yaş aralığında belirmeye başlar. Bu özellikler ortodontik sorunlara ve maloklüzyona yol açabileceği için diş hekimliği kontrolleri önerilmelidir. Taktıl uyaranlara aşırı duyarlılık nedeniyle diş fırçalamada da sorunlar olabilir. Fasiyal özellikler, bağ dokusu displazisi ve yüz kaslarının hipotonisi nedeniyle bazen hastalarda obstrüktif uyku apnesi görülebilir. Horlama, rahatsız uyuma ve gün içinde uykulu olma hali varlığında adenoid doku muayenesi ve polisomnografiyle uyku profili değerlendirmesi önerilmelidir.

5-12 yaş dönemi: Bağ dokusu displazisi ve zihinsel yetersizliğin yeni manifestasyonlarının izlendiği bir yaş grubudur. Tam metillenmiş *full* mutasyon bulunan erkek hastaların çoğu için ortalama IQ 40 civarındadır. Metilasyonun

tam olmadığı durumda IQ biraz daha yüksek olabilir. *Full* mutasyon bulunan kız hastalarda ise zihinsel yetersizlik %50 oranında görülür, IQ 70-84 aralığındadır. Bilişsel, motor, dil ve konuşma yönünden gelişimsel eksiklikler belirlenmelidir. Bilişsel yetersizliklerin ve uyumsal işlev bozukluklarının saptanarak günlük okul yaşamını desteklemek ve çocuğun gereksinimlerini karşılamak için uygun destek hizmetleri araştırılmalıdır.

Hiperaktivite *full* mutasyon bulunan erkek hastaları %70-80, kız hastaları da %30-50 oranında etkiler. Obsesif kompulsif bozukluk, kaygı bozukluğu, sosyal fobi varsa saptanmalı ve uygun şekilde yaklaşım yapılmalıdır.

Bağ dokusu gevşekliğine bağlı olarak bu yaş aralığında skolyoz gelişebilir ve her kontrolde muayene edilmelidir. Gecikmiş tuvalet eğitimi nedeniyle enürezis sık görülür. Bununla beraber üreterlerde dilatasyon ve vezikoüreteral reflü görülebilir ve bu durum hastalardaki bağ dokusu gevşekliğine bağlanır. Bağ dokusu displazisi inguinal herniye de yol açabilir (erkek hastalarda %15), inguinal herni varlığı özellikle peripubertal başlangıçlı makroorşidizm bulunan hastalarda dikkatle muayene edilmelidir. Ortalama 9 yaş civarında gözlenen bu bulgu aslında puberte başlangıcı anlamına gelmez. Kız hastalarda ise puberte prekoks bildirilmiştir, bu yüzden bu yönden de izlenmelidirler.

13-21 yaş dönemi: Hastalar psikososyal ve davranışsal sorunlar yönünden değerlendirmeye tekrar yönlendirilmelidir. Ergenlik döneminde hiperaktivite azalabilir ancak dikkat eksikliği ve dürtüsel davranışlar genellikle devam eder. Bu sorunların davranışsal ve tıbbi girişimlerle tedavisine devam edilmesi gerekebilir. Nöbetlerin de bu dönemde azalması beklenmekle birlikte, özellikle zihinsel düzeyde gerileme varsa atipik nöbetler araştırılmalıdır.

Adölesan dönemdeki büyüme atağı normal zamanlamayla gerçekleşir, ancak sağlıklı yaşlılara göre daha hafif olabilir. Makroorşidizm devam eder, ancak cinsel işlevle ilgili olmadığı ve fertilitenin, özellikle mozaik olanlarda, sağlıklı erkeklerden daha az olmakla birlikte olanaklı olduğu aileye anlatılmalıdır. *Full* mutasyon bulunan kız hastalarda fertilite korunmuştur, premutasyon taşıyan kızların da FXPOI yönünden taşıdıkları risk aileye anlatılmalıdır.

Kardiyak muayene her vizitte tekrarlanmalı, üfürüm ya da klik duyulduğunda kardiyolojiye yönlendirilmelidir. Bağ dokusu gevşekliği nedeniyle gelişebilecek sorunlar için ortopedi, kulak burun boğaz, göz ve üroloji hekimlerine

yönlendirilebilir. Erişkin tıbbi bakım birimlerine uygun şekilde yönlendirilmeli, hastalar gereksinime göre gelişimsel sorunları olan hastaların bakımıyla ilgilenen günlük bakım programlarına, kişisel yardım sağlayan birimlere veya hemşirelik bakımına yönlendirilmelidir.

Erişkinlik dönemi: Etkilenmiş erişkinlerin yaklaşık yarısında mitral kapak prolapsusu izlenir. Hipertansiyon sık görülür. Hafif aort kökü dilatasyonu da bildirilmiştir. Bu nedenle erişkin dönemde hastalar kardiyologlar tarafından izlenmelidir.

Etkilenmiş kadınlarda duygusal sorunlar daha sık görülür. Menstrüel dönem, menopoz veya postpartum dönemler özellikle hormonal dalgalanmaların da katkısıyla daha duyarlı dönemlerdir. Premutasyon taşıyan kadınlar %15-34 oranında FXPOI geliştirirler. İkiz gebelikler premutasyon taşıyıcılarında artmıştır. FXTAS riski premutasyon taşıyan hastalarda, özellikle de erkeklerde, 50 yaşından sonra giderek yükselir. Bu duruma dair bilgi verilerek hastaların semptom ve bulgular yönünden yakın izlenecekleri nöroloji kontrolleri önerilir.

Frajl X sendromu için özgün tedaviler klinik uygulamalara girene kadar izleyen hekimlerin birincil görevi tıbbi, gelişimsel ve davranışsal izlemin ve girişimlerin entegrasyonu ve uygun biçimde yönetimidir.

KAYNAKLAR

1. Alanay Y, Ünal F, Turanlı G, et al. A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51(Pt 2):151-161.
2. Bailey DB, Raspa M, Holiday D, Bishop E, Olmsted M. Functional skills of individuals with fragile X syndrome: A lifespan cross-sectional analysis. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009; 114:289-303.
3. Berry-Kravis E, Raspa M, Loggin-Hester L, Bishop E, Holiday D, Bailey DB. Seizures in fragile X syndrome: Characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010; 115:461-472.
4. Brondum Nielsen K. Growth pattern in boys with fragile X. *Am J Med Genet* 1988; 30:143-147.
5. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium on Clinical Practices: Physical Problems in Fragile X Syndrome. 2012. <https://fragilex.org/treatmentintervention/consensus-on-clinical-practices/>

6. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics* 1997; 100:E7.
7. Equit M, Piro-Hussong A, Niemczyk J, Curfs L, von Gontard A. Elimination disorders in persons with Prader-Willi and Fragile-X syndromes. *Neurol Urodyn* 2013; 32:986-992.
8. Garcia-Nonell C, Ratera ER, Harris S, ve ark. Secondary medical diagnosis in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *Am J Med Genet A* 2008; 146a:1911-1916.
9. Gross C, Hoffmann A, Bassell GJ, Berry-Kravis EM. Therapeutic Strategies in Fragile X syndrome: From bench to bedside and back. *Neurotherapeutics* 2015; 12:584-608.
10. Hagerman RJ, Altshul-Stark D, McBogg P. Recurrent otitis media in the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1987; 141:184-187.
11. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, ve ark. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3, 17065.
12. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE ve ark. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123:378-390.
13. Hagerman RJ. Fragile X Syndrome and Premutation-Associated Disorders. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 397-411.
14. Hagerman RJ. The physical and behavioral phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman PJ (eds). *Fragile X syndrome. Diagnosis, Treatment and Research* (3rd ed). Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2002: 3-110.
15. Hare EB, Hagerman RJ, Lozano R. Targeted treatments in fragile X syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014; 2:531-541.
16. Hazlett HC, Poe MD, Lightbody AA, ve ark. Trajectories of early brain volume development in fragile X syndrome and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:921-933.
17. Hersh JH, Saul RA and Committee on Genetics. Clinical Report-Health Supervision for Children with Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 2011;127(5);994-1006.
18. Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, ve ark. Panel 1: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(4 Suppl):e1-e 25.
19. Ilıcalı OC, Keleş N, Değer K, Savaş İ. Relationship of passive cigarette smoking to otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:758-762.
20. Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB Jr. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. *Sleep* 2010; 33:679-687.
21. Kronk R, Dahl R, Noll R. Caregiver reports of sleep problems on a convenience sample of children with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009; 114:383-392.

22. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23:189-194.
23. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5(3):145-157.
24. Mota DM, Barros AJ. Toilet training: Methods, parental expectations and associated dysfunctions. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84:9-17.
25. Partington MW. The fragile X syndrome II: Preliminary data on growth and development in males. *Am J Med Genet* 1984; 17:175-94.
26. Richdale AL. A descriptive analysis of sleep behaviour in children with Fragile X. *J Intellect Disabil Res* 2003; 28:135-144.
27. Sreeram N, Wren C, Bhate M, Robertson P, Hunter S. Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome. *Br Heart J* 1989; 61:289-291.
28. Stadtler AC, Gorski PA, Brazelton TB. Toilet training methods, clinical interventions, and recommendations, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 2):1359-1368.
29. Utari A, Adams E, Berry-Kravis E, ve ark. Aging in fragile X syndrome. *J Neurodev Disord* 2010; 2:70-76.
30. Utine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Akgün-Doğan Ö, Ürel-Demir G, Alanay Y, Aktaş D, Boduroğlu K, Tunçbilek E, Alikashiğlu M. Fragile X-associated premature ovarian failure in a large Turkish cohort: Findings of Hacettepe Fragile X Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Feb; 221: 76-80.
31. Wilson GN, Cooley WC. Preventive management of fragile X syndrome. In: Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. United Kingdom: Cambridge University Press, 2000, 174-178.
32. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2007; 138:739-745, 747-760.

CİNSİYET GELİŞİMİ VE CİNSİYET FARKLILAŞMASININ MOLEKÜLER TEMELİ

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Memelilerde cinsiyet gelişimi iki farklı ve ardışık evreden meydana gelir. 1) Cinsiyet belirlenmesi (*Sex determination*); 2) Cinsiyet farklılaşması (*Sex differentiation*). Cinsiyet belirlenmesi; organizmada bulunan cinsiyet kromozomu tarafından belirlenir ve tek bir farklılaşmamış bipotansiyel gonaddan, erkek veya dişi gonad yönünde özelleşmeye neden olan mekanizmaları içerir. Cinsiyet belirlenmesi konsepsiyonda kromozomal cinsiyetin belirlenmesinden, gonadın over veya testis dokusu olacak şekilde tam olarak farklılaşmasına kadar geçen süreci içerir. Yani gonadal cinsiyetin belirlenmesi fertilizasyon ile başlar ve zigotta bulunan cinsiyet kromozomlarının sayısı ve tipine bağlıdır. Cinsiyet farklılaşması ise gonadal cinsiyetin belirlenmesinden, sekonder cinsiyet karakterlerin tam oluşumu ve fertilitenin olgunlukla kazanılmasına kadar geçen süreci içerir. Erkek ve dişide cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet farklılaşmasında meydana gelen başlıca olaylar Şekil 1’de gösterilmiştir.



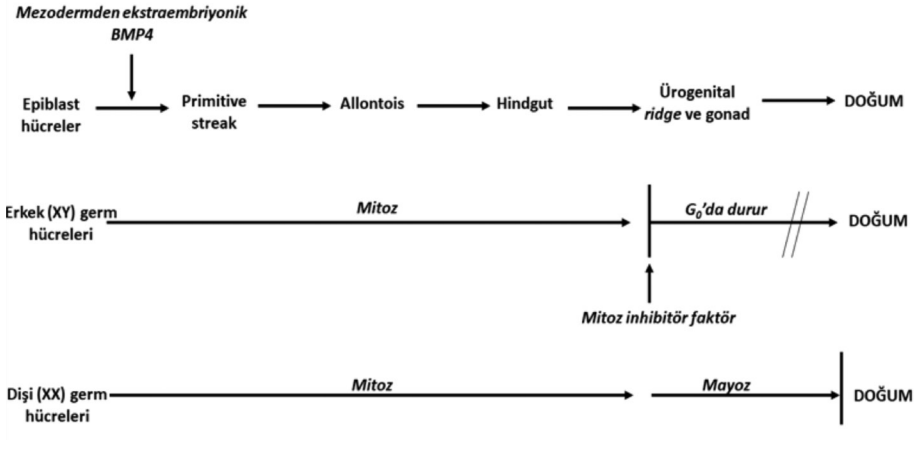
Şekil 1. Erkek ve dişide cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet farklılaşmasında meydana gelen başlıca olaylar (SRY: Sex-determining region Y gene, MIS: Mullerian inhibiting substance).

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

Üreme Sisteminin Embriyolojisi

Omurgalılarda gonadogenezin en erken bulgusu genital *ridge* oluşumudur. Genital *ridge* tek katlı *coelomic* epitelin “somatik hücreler kümesine” transformasyonu ile meydana gelir. Bu süreçte *coelomic* epitelin proliferasyonu ve *basement* membran disintegrasyonu gerçekleşir. Gestasyonun yaklaşık 4-5. haftasında mesonefros ventromedial yüzey mezenkimin dışarıya doğru bir çıkıntı oluşturmasıyla meydana gelen ürogenital *ridge* oluşumunda; *WT1*, *LIM-1*, *GATA-4*, *EMX-2* ve *SF-1* ekspresyonları kritiktir.

Germ hücreler öncelikli olarak ekstraembriyonik ektoderm kaynaklı *bone morphogenetic protein 4* (BMP4) tarafından aktive edildikleri epiblastta (embriyonun dış ektodermal katı) tespit edilirler. Migrasyon primitif çizgiden, alkalen fosfataz-pozitif hücrelerin saptanabildiği *allantois* tabanına ve gonad yapısının olduğu ürogenital *ridge*’e doğru gerçekleşir. 46,XY ve 46,XX germ hücreleri mitoz ve mayoz bölünme sırasında farklı şekilde gelişirler (**Şekil 2**).



Şekil 2. Embriyonik ve fetal hayatta germ hücrelerin migrasyon ve proliferasyonu.

Gestasyonun 6. haftasına kadar gelişmekte olan gonad yapısı, kromozom yapısı XX veya XY olmasından bağımsız olacak şekilde belirsizdir. Over veya testis yönünde gelişim; Y kromozomu yokluğunda ve ikinci bir X kromozomu varlığında over, Y kromozomu varlığında testis olacak şekilde bir dizi genin

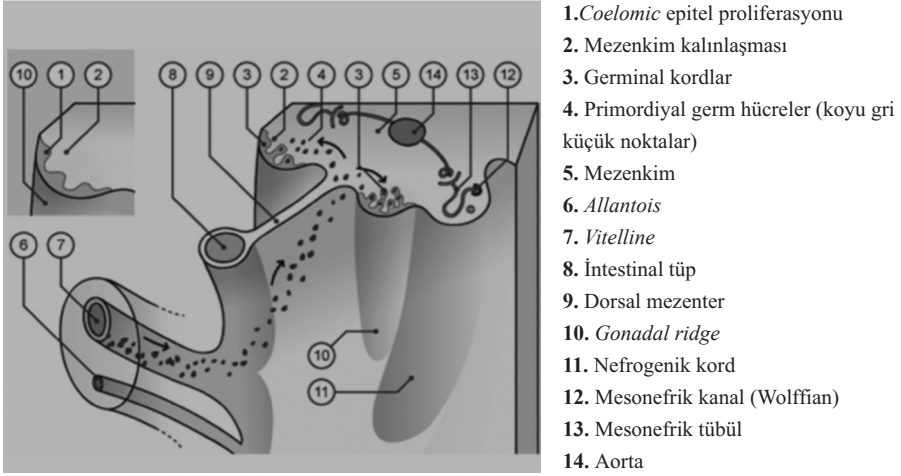
koordineli çalışması ve eşgüdümüyle belirlenir. Y kromozomu üzerinde yer alan ve *testis-determining* faktör (TDF) olarak da adlandırılan gen (*sex-determining region Y, SRY*), gelişimi erkek yönünde yönlendirmedikçe gelişim over yönünde ilerleme gösterecektir.

Farklılaşmamış gonadın iki önemli bileşeni somatik hücreler ve primordiyal germ hücrelerdir. Erken genital *ridge* çoğalmakta olan *coelomic* epitelden kaynaklanan somatik SF 1-pozitif hücre kütesinden (gonadal öncü hücreler) meydana gelir. Primordiyal germ hücreler genital *ridge* yapısından bağımsız olarak *coelomic* epitele göç ederler. Genital *ridge* oluşumu primordiyal germ hücrelerden bağımsız bir şekilde gerçekleşir. Genital *ridge*'e ulaştıktan sonra primordiyal germ hücreler *coelomic* epitelden köken alan somatik hücreler tarafından çevrilirler. Bunu takiben cinsiyet-belirleyici genlerin ekspresyonu ile bipotansiyel gonad testis veya over yönünde farklılaşmaya başlar. *Coelomic* epitelden köken alan gonadal öncü hücreler; Leydig hücreleri, foliküler hücreler ve peritübüler miyoid ve steroidogenik hücreler gibi somatik destek hücrelerine dönüşürler.

Primitif germ hücreler *yolk sac* dorsal endoderminde ilk olarak gestasyonun 3-4. haftasında saptanabilirler. Bu hücreler endodermden *hindgut* epiteline doğru göç ederler ve *hindgut* mezenter ve vücut duvarı mezenkimi boyunca dorsal yayılım göstererek, birtakım kemotaktik işaretlere cevap olarak ürogenital *ridge* üzerinde primitif gonadda toplanırlar. Bu süreç boyunca *cadherin*-aracılı adezyon ve ekstrasellüler matriks gradientleri rol oynar. Ürogenital *ridge*'e ulaşamayan germ hücreler apoptozise uğrayarak hızlıca kaybolurlar. Bu hücre kalıntılarının ekstragonadal bölgelerde bulunmalarının teratomaların kaynağı olabileceği yönünde bir düşünce vardır. *Yolk sac* endoderminden ürogenital *ridge*'e olan göç sırasında germ hücreler aktif olarak çoğalırlar ve epitel hücreler tarafından çevrenirler. Bipotansiyel gonadda bulunan germ hücre sayısı cinsiyet-spesifik farklılaşma meydana gelmeden 3.000'den 10.000'e artış gösterir.

Germ hücrenin *yolk sac* dorsal mesoderminden gonadlara migrasyonunun zamanlaması cinsiyet açısından dimorfiktir. Germ hücreler 6. gestasyon hafta itibarıyla testis kordlarına, 12. hafta itibarıyla da overe doğru göç ederler. Bu dimorfik paternin nedeni tam olarak anlaşılmış olmasa da testisin göç etmekte olan germ hücrelerini biyokimyasal olarak çektiği ileri sürülmektedir. Y kromozomu üzerinde *SRY* ekspresyonundan önce 46, XX ve 46, XY embriyoların-

da; bipotansiyel gonad, aynı dış genital yapılar ve Wolffian ile Müllerian kanal sistemleri bulunur. Bipotansiyel embriyonik gonad, gestasyonun 6. haftasında, transkripsiyon faktörleri olarak davranan otozomal ve cinsiyet kromozom gen ürünlerinin etkisi altında farklılaşmaya başlar. Gestasyonun 5-6. haftasında gerçekleşen primordiyal germ hücrelerin genital *ridge* göçü **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Gestasyonun 5-6. haftasında gerçekleşen primordiyal germ hücrelerin genital ridge (ürogenital ridge) göçü.

İnsan testisinin gelişiminde en önemli kritik faktörlerden bir tanesi *SRY*'dir. Y kromozomu varlığı bipotansiyel gonadın testis-spesifik farklılaşmasına ve erkek-spesifik gonad oluşumuna neden olur. Erkek cinsiyet belirlenmesinde Y kromozomu üzerinde yer alan *SRY*'nin ekspresyonu Sertoli hücrelerinde bazı genlerin eksprese edildiği bir kaskadı başlatarak, testisin morfolojik olarak farklılaşmasını gerçekleştirir. Cinsiyet farklılaşmasında testosteron, dihidro-testosteron ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) gibi endokrin ve lokal faktörlerin testis tarafından salgılanması erkek iç ve dış genital gelişimine (prostat, vas deferens, penis, skrotum) ve dişi iç genital yapıların (fallop tüpü, uterus ve vajen) prekürsörlerinin karşılıklı bir şekilde regresyonuna neden olur (Şekil 1). Testis gelişiminde esas olan diğer gen ürünleri; SOX9, WT1, SF-1, FGF-9, LHCGR, StAR ve DAX-1'dir.

Y kromozom yokluğu ise dişi-spesifik gonad olan over dokusu gelişimine neden olur. Over gelişiminde dahil olan genler biraz daha az anlaşılmıştır. Müllerian yapıların ve dişi dış genital yapıların farklılaşması, sadece erkek determinasyon genlerinin yokluğunu gerektirse de over dokusunun belirlenmesinde kritik bazı diğer faktörler belirlenmiştir. *DAX-1* ve *WNT-4* over morfogenezinde yer alırlar ve *SRY* ekspresyonunun antagonize edilmesinde kısmen fonksiyon gösterirler.

Gonadal cinsiyetin belirlenmesinin tamamlanmasının ardından, iç kanalların ve dış genital yapıların farklılaşması süreci başlar. Primordiyal germ hücrelerin genital *ridge*'e göçleri sırasında meydana gelen kalınlaşma, gonadda spesifik hücreler tarafından üretilen hormonların etkisi altında gelişmekte olan genital kanal ve mezonefrik (Wolffian) ve paramezonefrik (Müllerian) kanallara işaret eder. Gestasyonun 8-10. haftalarında Sertoli hücreleri tarafından Müllerian *inhibiting substance* (MIS), 9. haftasında ise Leydig hücreleri tarafından testosteron sekresyonu başlar. MIS, Müllerian kanalların; fallop tüpü, uterus, serviks ve vajen üst 1/3'e gelişmelerini inhibe eder. Testosteron ise Wolffian kanalların; vas deferans, epididimis ve seminal veziküller şeklinde büyümesini ve gelişimini uyarır. Testosteron aynı zamanda MIS aktivitesini potansiyalize eder ve Müllerian yapıların tam regresyonu için de gereklidir. Fonksiyonel testis dokusu yokluğunda MIS ve testosteron üretilemez, Wolffian yapılar regresyona uğrarlar ve Müllerian yapılar devam ederler. Bu durum fenotipik olarak dişi iç genital yapı ile sonuçlanır.

Kanal oluşumu genellikle gebeliğin 3. ayında tamamlanmış olur. Erken dönemde bir embriyoda dış genital bölge genital tüberkül, labioskrotal şişlik ve üretral katlantıdan oluşur. Bu farklılaşmamış durumdan erkek dış genital yapılar gebeliğin yaklaşık 12. haftasında androjenlerin etkisi altında gelişir. Testis veya daha spesifik olarak androjen yokluğunda dişi dış genital yapılar over dokusunun varlığından bağımsız bir şekilde gelişme gösterirler.

Dış genital yapıların tam virilizasyonu; uygun miktarda testosteron düzeyi ve testosteronun 5α -redüktaz-2 ile dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşümünü gerektirir. Labioskrotal füzyon uteroveziküler septumun tam oluşumunun ardından gerçekleşmeyecektir. Bu septum, ayrı bir dış üretral açıklık meydana getirir ve gestasyonun 12. haftasında ürogenital sinüsü obliterasyona uğratır. Bu zamandan sonra androjen maruziyeti fallus büyüklüğünü arttırsa da la-

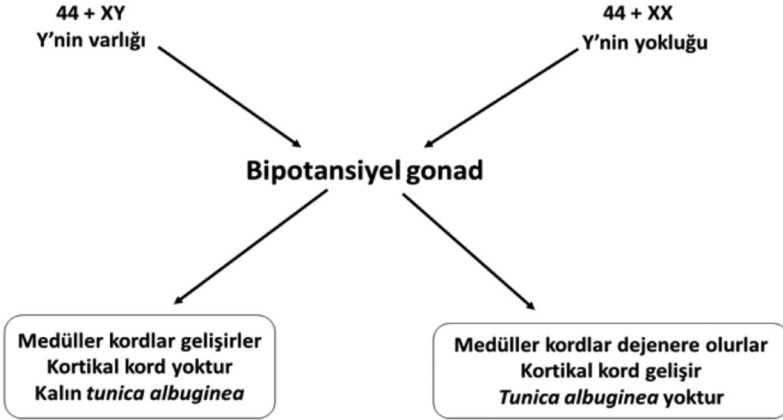
bioskrotal füzyona neden olmayacak ve sağlam bir penil üretra tam olarak oluşamayacaktır.

Y kromozomunun olmaması durumunda, gebeliğin 8. haftası kadar erken bir dönemde başlayan ve birkaç hafta devam eden bir sürede, gonad over oluşturmak yönünde farklılaşma gösterir; korteks gelişir, medüller yapı gerileme gösterir ve foliküller içerisinde *oogonia* adı verilen yapılar gelişmeye başlar (**Şekil 4**). Yaklaşık 3. aydan itibaren, *oogonia* mayoz I bölünmeye girer, ancak bu süreç yıllar sonra ovulasyon başlayana kadar profaz I'de *dictyotene* aşamasında durdurulur. Bu evrede yaşayan germ hücreler tek bir sıra somatik granülosa hücreleri tarafından sarılırlar. Farede stimülatör *adenilsiklaz* oositleri bu primordiyal foliküler durumda kalmasını sağlar. Oositler ve çevreleyen granülosa hücreleri arasındaki iletişim; istirahat halinde olan primordiyal foliküller puberte sırasında folikül *stimulating* hormon (FSH) etkisi altında primer, sekonder ve preovulatör folikül olarak büyümeleri uyarılınca gerçekleşir. Bunun yanı sıra, oositin sürdürülmesi ve ovülasyonun kontrol edilmesinde, Sertoli hücrelerinden salınanlara benzer şekilde, *oocyte-derived* büyüme ve farklılaşma faktörü 9 ve BMP15 (*Bone morphogenetic protein*) ile beraber zona pellusida proteinleri 1, 2 ve 3 granüloza hücre ürünleriyle sinerjik olarak hareket ederler.

Normal bir Y kromozomu varlığında, medüller dokudan seminifer tübülleri ve plasentadan salınan koryonik gonadotropin uyarısıyla androjen salgılayabilen Leydig hücreleri ile beraber tipik testis dokusu meydana gelir. Primordiyal germ hücrelerinden ardışık mitoz bölünmeler sonucunda meydana gelen spermatogonia, seminifer tübüllerin duvarlarında sıralanır ve burada destek sağlayan Sertoli hücreleri ile beraber spermatogeneze başlamak için pubertenin başlamasını beklerler. Sertoli hücreleri germ hücrelerini beslerler. Germ hücrelerinde pitüiter bezden salınan FSH ve *luteinizing hormone* (LH) gibi gonadotropinlerin etkisiyle spermatogenez pubertede tamamlanır. Bu süreç sırasında Sertoli hücreleri tarafından salınan; sitokinler, MIS, inhibin, aktivin ve *insulin-like growth* faktör I gibi proteinler önemlidir.

Primordiyal germ hücrelerin kaderini belirleyen faktörler yapılan fare çalışmalarında ortaya çıkarılmıştır. Bu fare çalışmalarında elde edilen sonuçlar doğrultusunda farklılaşmakta olan germ hücrelerine özgü iki gen; *Fragilis* ve *Stella*'dır. *Fragilis* ilk olarak proksimal epiblastta saptanmıştır. Burada ger-

çekleşen *Fragilis* ekspresyonu *BMP4* tarafından etkilenir. Ardından *allantois* tabanında *Stella* ekspresyonu gerçekleşir. Germ hücrenin genital *ridge* göçünün ardından, *Fragilis* ekspresyonu azalırken *Stella* ekspresyonu devam eder. *BMP4* inaktivasyonu *Stella* ve *Fragilis* ekspresyonunun inhibisyonu ile ilişkilidir ve germ hücrelerin yokluğu ile sonuçlanır. Bu genler germ hücre oluşumu ve gelişimi için gereklidir. *Fragilis*, antiproliferatif sinyallerin iletilmesinde ve adezyon sürecinde fonksiyon gösteren interferon ile indüklenebilir transmembran proteinler ailesi üyesidir. *Stella*, ribo-nükleik asitin (RNA) işlenmesinde ve kromatin modifikasyonunda rolü olabilecek yeni bir proteini kodlar. Bu protein göç etmekte olan primordiyal germ hücrelerin pluripotent durumlarını, somatik hücrelere spesifik genlerin transkripsiyonun sessizleştirerek idame ettirir. Öngörülen gonadal bölgeye varabilen germ hücreleri farklılaşırlar ve hayatta kalırlar. Bu bölgenin dışında kalan germ hücreleri apoptozise uğrarlar. Yine de bu germ hücrelerden bazıları kaçır ve sonradan germ hücreli tümör oluştururlar.



Şekil 4. Primordial germ hücrelerin bipotansiyel gonad üzerine etkileri

İnsanda ürogenital kanalların oluşumu için gerekli olan moleküler ve hücrel etkileşimler, diğer organ sistemlerinin embriyonik gelişimine benzer şekilde, birtakım *homeobox* ve *patterning* genlerin belirli bir sıra içinde ve geçici olarak eksprese edilmelerini gerektirir. Başlangıçta ürogenital *ridge* farklılaşmamıştır ve lokal hormonal çevreye bağlı olarak erkek veya dişi iç üreme kanallarına gelişme potansiyeline sahiptir. Wolffian kanal bipotansiyel gonad

formlarının oluşumundan önce de pronefritik boşaltıcı kanalın kaudal uzantısı olarak farkedilebilir. Gonadogenez sırasında Müllerian kanallar, *coelomic* epitelin invajinasyonu ile mezenkimal hücreler tarafından çevrelenen bir tüp oluşturarak Wolffian kanala yakın meydana gelirler.

Bipotansiyel gonadın oluşumu için gerekli ve kritik olan genler ürogenital *ridge* oluşumu için de gereklidir. *Lim1*, *Lhx9* ve *Emx2*'de *null* delesyon oluşturulan fare çalışmalarında ürogenital *ridge* oluşumunda önemli defektler gelişir ve gonadlar izlenmez (**Tablo I**). *Pax2* olmayan farede gonadlar normal şekilde oluşurlar ancak genital kanallar gelişim göstermezler. Bu nedenle *Pax2*'nin geninin *intermediate* mesodermine farklılaşmasında fonksiyon gösterdiği ileri sürülmektedir. Genital yolların gelişiminin geç evrelerinde *Pax2*'nin Wolffian kanala lokalize olması, *Pax2*'nin Wolffian kanal farklılaşmasında sekonder bir rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. *Wnt* ve *Hoxa*, Müllerian kanalların oluşumu ve farklılaşmasında önemli rol oynarlar. *Wnt7*, *Hoxa11*, *Hoxa13* delesyonu olan farelerde uterus gelişimi defektif olurken, *Wnt4* delesyonu olan farelerde Müllerian kanal oluşumu izlenmez.

Tablo I. Farede cinsiyet farklılaşması erken dönemde fonksiyon gösteren kritik genlerin *null* mutasyonları ile ilişkili reproduktif fenotipler.

Gen	Knock-out farede fenotip	İlişkili bulgular
Lhx9	Gonad agenezisi (E ve D)	Yok
Lim1	Gonad agenezisi (E ve D)	Renal agenezisi, anterior aks defektleri (anormal kafa oluşumu)
Pax2	Müllerian veya Wolffian kanal yoktur (E ve D)	Göz, kulak, beyin defektleri, renal agenezisi
EMX2	Gonad agenezisi (E ve D), Müllerian veya Wolffian kanal yoktur (E ve D)	Renal ve dorsal telensefalon defektleri
Wnt7a	Anormal uterus ve bez gelişimi (D)	Dorsal ekstremité defektleri, anterior-posterior <i>paterning</i>
Wnt4	Maskülinize over (D), Müllerian kanal yoktur (E ve D)	Renal tübüler defekt, anormal meme bezleri
Hoxa11	Uterus <i>paterning</i> defektleri (D)	Yok
Hoxa13	Müllerian kanallar yoktur (D)	Ekstremité anomalileri

E: Erkek; D: Dişi

Sonuç olarak bir embriyoda testis veya overlerin düzgün gelişebilmesi ve kromozomal, gonadal ve anatomik cinsiyetin birbiri ile uyumlu olabilmesi için çok sayıda gen ve transkripsiyon faktörlerinden meydana gelen, karmaşık ve sıkı bir şekilde düzenlenen bir ağ, diğer bir deyişle bir *network* gereklidir. Bu süreçte meydana gelen ve testis veya over gelişimini veya endokrin ve lokal faktörlerin gonad dışı dokulara olan etkilerini bozan, başta genetik mutasyonlar olmak üzere birtakım nedenler sonucunda cinsiyet gelişim bozuklukları (*Disorders of Sex Development, DSD*) meydana gelir.

Gonadal Cinsiyetin Belirlenmesi

Cinsiyet belirlenme süreci birbirinden ayrı fakat birbirleri ile ilişkili bazı basamaklardan meydana gelir. Bu basamaklar; 1) Fertilizasyon sırasında kromozomal cinsiyetin belirlenmesi (örneğin, XY veya XX); 2) Gonadal cinsiyetin farklılaşması ile ilişkili yolağın başlatılması 3) İç ve dış genital yapıların cinsiyete özgü farklılaşmasına devam edilmesi; 4) Özellikle puberteden sonra, dişi veya erkek cinsiyete karşılık gelen fenotipik özelliklerin ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesi olarak özetlenebilir.

Testis Gelişimi

Testis belirlenmesinde özellikle *SRY*, *SOX9*, *SFI*, *WT1*, *DAX1*, *DMRT1*, *FGF9* ve *CBX2*'nin kritik önemi vardır. Normal insan erkek ve dişi hücrelerinin farklı cinsiyet kromozom yapısı 50 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. XX/XY cinsiyet belirlenme sisteminin temel altyapısı yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Klinefelter sendromlu bireylerde iki X kromozomu, bir Y kromozomu ve toplamda 47 kromozom bulunurken (karyotip 47,XXY), Turner sendromlu bireylerin çoğunda tek bir X kromozomu ve toplamda 45 kromozom vardır (karyotip 45,X). Bu bulgular, Y kromozomunun normal erkek gelişimindeki belirgin rolünü açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Sorumlu dizinin ortaya çıkarılması amacıyla yapılan çalışmalar özellikle Y kromozomunun küçük parçalarının transloke olduğu 46,XX karyotipli erkek bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Moleküler çalışmalar sonucunda Y kromozomundan X kromozomuna transloke olan, *SRY* adlı gen ortaya çıkarılmıştır. Bu keşfin ardından çok sayıda 46,XY dışında *SRY* nok-

ta mutasyonları saptanmış ve *SRY*'nin testis belirlenmesindeki kritik rolü ile ilgili ek kanıt elde edilmiştir. Özellikle 46,XX ve 46,XY *sex-reversal olan* hastalarında pozisyonel klonlama yöntemi ile bu genin testis belirlenmesindeki rolü anlaşılmaya başlanmıştır. *SRY*'nin erkek gelişiminde kritik önemi ile ilgili son kanıt ise transgenik fare çalışmalarında *SRY*'nin tek başına eklenmesinin XX farelerin erkek yönünde gelişmeleri için yeterli olduğunun gösterilmesi ile elde edilmiştir. 46,XX testiküler DSD'nin yaklaşık %90'ından *SRY* translokasyonları; 46,XY gonadal disgenezis vakalarının %15'inden *SRY* nokta mutasyonları sorumludur.

İnsanda *SRY* tek bir ekzondan oluşurken, protein ürünü büyüklük açısından değişkenlik gösterebilir. *SRY*, *High Mobility Group* (HMG) domain içeren Sox transkripsiyon faktörleri ailesi üyesidir. HMG domain deoksiribo-nükleik asit (DNA) bağlayan bir motiftir ve *SRY*'nin türler arasında yüksek düzeyde korunmuşluğa sahip tek domainidir. Bu domain dışında *SRY*'nin türler arasındaki dizi korunmuşluğu sınırlıdır. Bu durum bu domainin özellikle erkek yolağın başlatılmasında esas olduğunu düşündürmektedir. DSD'li hastalarda saptanan *SRY* mutasyonlarının çoğu bu domain içerisinde yer alır. Farede ise C-terminal CAG tekrar domain (İnsanda *SRY*'de bulunmaz) erkek cinsiyet belirlenmesi için gereklidir. *SRY* HMG domaini, *SRY*'yi transkripsiyon düzenlenmesinde rol oynadığı tahmin edilen çekirdeğe yönlendiren işaret dizilerini içerir. Bu domain aynı zamanda *SRY*'nin DNA'ya dizi-spesifik şekilde bağlanmasına ve kromatin konformasyonunun değişmesine olanak sağlar. İnsanlarda *SRY* 41. embriyonik günden (E) itibaren eksprese edilir, bundan kısa bir süre sonra zirve yapar, ardından embriyogenez sonrasında düşük seviyelerde kalmaya devam eder. Bunun tersine farelerde *SRY* ekspresyonu geçici olup, genital *ridge* 'de E10.5-12.5 arasında eksprese edilir.

Y kromozomu üzerinde olan ve bir transkripsiyon faktörünü kodlayan *SRY*'nin keşfedilmesi ve özelliklerinin anlaşılmasıyla cinsiyet belirlenmesine dahil olan genlerin tanımlanması hız kazanmıştır. İnsanlarda ürogenital *ridge* *SRY* mRNA seviyeleri konsepsiyondan sonraki 7. haftada artış göstererek bipotansiyel gonadı 46,XY bireylerde testis oluşumuna yönlendirir. Translasyonun ardından *SRY* çekirdeğe transloke olur ve Sertoli hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu ve testis tübül organizasyonunun gerçekleşebilmesi için *SOX9 enhancer* bölgelerine bağlanır.

SRY insanda erkek cinsiyet belirlenmesinde başlatıcı bir faktördür. Bu durum ile ilgili kesin kanıt, *SRY* ekspresyonunun zamanlamasını veya düzeyini değiştiren, *SRY*'nin DNA bağlama bölgelerini bozan, *missense* veya *nonsense* mutasyonlar ile *SRY*'nin 5' veya 3' regülatör bölgelerindeki delesyonların, 46,XY gonadal disgenezise neden olduğunun ortaya çıkarılmasının anlaşılmasıyla elde edilmiştir.

SRY'nin pre-Sertoli somatik hücrelerde eksprese edilmesiyle proliferasyon uyarılır ve primordiyal germ hücreleri saran Sertoli hücrelerine doğru farklılaşmaları indüklenir. Sertoli hücrelerinden salınan MIS veya AMH farklılaşmanın erken bir işaretidir. *Sry* aynı zamanda peritübüler miyoid ve endotel hücrelerinin mesonefrosdan *ridge*'e doğru göç etmelerini indükler. Bu süreç testis kordlarının oluşumu için gereklidir. *Sry*'nin Sertoli hücrelerinin farklılaşmasını başlatmasının hemen ardından gonadın erkek-spesifik vaskülarizasyonu gerçekleşir ve testiküler kordların arasındaki interstisyel mezenkimal hücrelerden Leydig hücreler farklılaşırlar ve androjen üretmeye başlarlar. Bu süre zarfında testiküler kordların içinde yer alan primordiyal germ hücreler farklılaşmaya ve çoğalmaya devam ederler ve gestasyonun 9. haftası itibarıyla sayıları 3.000'den 30.000'e artış gösterir. Over gelişiminden farklı olarak testiküler morfogenezin devam etmesi için germ hücreler gerekli değildir.

SRY'nin spesifik gen hedefi tam olarak bilinmese de en muhtemel aday bir başka HMG box geni olan *SOX9*'dur. *SOX9*, testiküler belirlenme sırasında çok kritik bir rol oynar. Bu gen *SRY*-ilişkili transkripsiyon faktörü olan *SOX9* adlı proteini kodlar. *SOX9*, *SRY*-ilişkili HMG box protein ailesi üyesidir. *SOX9*'un testis gelişimindeki rolü ilk defa, 46,XY gonadal disgenezisi ve kampomelik displazili bireylerde *SOX9* mutasyonunun saptanmasıyla 1994 yılında ileri sürülmüştür. İnsanlarda *SOX9* otozomal dominant mutasyonları kampomelik displazi ve 46,XY DSD'ye neden olur. Burada dış genital yapılar ambiguis genitalyadan dişi fenotipe kadar değişen bir aralıkta olabilir. *SOX9*'u içine alan bir duplikasyon 46,XX DSD'li bir bireyde de saptanmıştır.

XY fare embriyosunun gelişmekte olan gonadında *Sox9*'un *knock-out* edilmesi over gelişimine, XX fare embriyosunun *Sox9*'unun fazla eksprese edilmesi ise testis gelişimi ile sonuçlanmıştır. *SOX9* ekspresyonu testis belirlenmesi için gereklidir. *SRY* ve SF1 transkripsiyon faktörü ile beraber *SOX9* kendi promotoruna bağlanır ve bunun sonucunda pozitif bir geribildirim döngüsü meydana gelerek *SOX9* ekspresyonu yüksek seviyelerde tutulur. Fgf 9-Fgfr2

aktivasyonu ve prostaglandin D2 (PGD2) sinyalizasyon yolları ile yüksek *Sox9* mRNA ekspresyonunun sağlandığı yapılan fare çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanda *FGFR2* mutasyonları ile ilgili bazı iskelet displazileri ve klinik sendromlar tanımlanmıştır. Bununla beraber insanda FGF9-FGFR2 veya PGD2 sinyalizasyon yolak bileşenlerinin mutasyonları gonadal disgenezisi ve DSD’de henüz saptanmamıştır. Bu durumun altında yatan neden mutasyonların neden olduğu fenotiplerin embriyonik ölüm ile sonuçlanması veya bu genlerin cinsiyet belirlenmesinde gerekli olan “ağ”larda az fonksiyon göstermeleri olabilir.

SRY ve *SOX9* dışında testis belirlenmesinde rol oynayan diğer bir transkripsiyon faktörü *SF1*’dir (NR5A1, steroidogenik faktör 1). Bu transkripsiyon faktörü hem gonadal hem de adrenal gelişimde rol oynar. SF1 hipotalamik-pitüiter-gonadal-adrenal aksın gelişiminde önemli rolü olan bir nüklear reseptördür. Gelişmekte olan hipotalamus ve pitüiter bezin yanı sıra ürogenital *ridge*’de eksprese edilir. *SF1* mutasyonları 46,XY gonadal disgenezisi ve adrenal yetmezliğe neden olur. 46,XX bireylerde ise *SF1* mutasyonları 46,XX gonadal disgenezisi veya primer over yetmezliği şeklinde farklı klinik durumlara neden olabilir. *SF1*, bipotansiyel gonadda *SRY*’den önce eksprese edilir ve *SRY* ekspresyonunu artırabilir. *SF1*’in farklılaşma sonrası gonad-spesifik fonksiyonları da vardır. *SF1*, *SOX9* ile beraber MIS/AMH ekspresyon düzeyini kontrol eder. Bunun yanı sıra gonad gelişimi ile ilişkili diğer genler de, kısmen *SF1* tarafından düzenlenirler.

WT1, *Zinc finger-containing* transkripsiyon faktörüdür. Embriyogenez sırasında ürogenital *ridge*, gonad ve mesonefros da dahil olmak üzere mesodermden köken alan dokularda eksprese edilir. *Wt1* mutasyonu olan bir fare modelinde gonad ve böbrekler gelişmemiş ve embriyonik *letalite* görülmüştür. *WT1* mutasyonları ilk olarak Wilms tümürlü çocuklarda saptanmıştır. Bu tümör aynı zamanda diğer klinik bulguları arasında aniridia, genitoüriner anomaliler ve zihinsel yetersizlik olan WAGR sendromunun (MIM 194072) bir parçasıdır. Bu sendrom WT1 ve PAX6 genlerini içeren kromozom 11p13 bölgesinde meydana gelen bir ardışık gen delesyon sendromudur. Bu sendromda hipospadias, kriptorşidizm ve uterus malformasyonları ile Wilms tümörü ve renal yetmezlik görülebilir. *WT1* mutasyonlarının görüldüğü diğer bozukluklarda benzer gonadal anomaliler görülebilir. Örneğin, Denys-Drash sendromunda (MIM 194080) gonadal anomaliler ve renal yetmezlik veya Frasier sendromunda (MIM

136680) 46,XY gonadal disgenezisi ile beraber glomerulopati görülebilir. Bu hastalarda WT1'in, +KTS tipi adı verilen spesifik bir isoform kaybı vardır. Bu isoformda, üçüncü ve dördüncü *zinc finger* arasında üç amino asit (K-*Lysine*; T-*Threonine*; S-*Serine*) yer alır. Farklı isoformlar gelişim sırasında farklı rol oynarlar; -KTS isoformu *SRY* promotor bölgesine bağlanarak genin transaktivasyonuna neden olur. -KTS isoformu *Sf1*'in promotorunda yer alan dizilere de bağlanabilir. +KTS isoformu *Sry* transkript miktarının düzenlenmesinde de muhtemelen rol oynar. Farede özellikle bu isoformun *knock-out* edilmesi *Sry* düzeyinde azalmaya neden olur. Bu durum, +KTS isoformun RNA afinitesi olduğunun gösterilmiş olması nedeniyle *Sry* mRNA stabilitesi üzerindeki bir etkiden kaynaklanabilir. Bu isoformun *Sf1* ile beraber fonksiyon göstererek, dişi ilişkili Müllertian yapıların gelişiminin inhibe edilmesinde esansiyel olan MIS/AMH ekspresyonunu arttırabileceği yönünde kanıt vardır.

NROB1 (*Dosage-Sensitive Sex-Reversal, Adrenal Hypoplasia Critical Region, X Chromosome Gene* (*DAX1*) olarak da bilinir), X kromozomu üzerinde yer alır. *Sf1* gibi memelilerde cinsiyet belirlenmesinde rol oynayan bir nükleer reseptörü kodlar. İnsanda *NROB1*'i içine alan duplikasyonlar veya farelerde *Nrob1* transgenik fazla ekspresyonu doz bağımlı XY gonadal disgenezisi ve dişi fenotip ile sonuçlanır. XY bireylerde bu genin sadece bir kopyası olması nedeniyle *NROB1* fazla ekspresyonu ile sonuçlanan bir duplikasyon testis belirlenmesinin bloke olması için yeterlidir. *Nrob1* için transgenik olan XY farelerde ortaya çıkarılan moleküler mekanizma; *Sf1*-aracılı *Sox9* transkripsiyonunun doğrudan inhibisyonudur. 46,XX dişilerde *NROB1*'in iki fonksiyonel kopyasının olması testis oluşumunun önlenmesinde çok gereklidir. *NROB1*'de fonksiyon kaybı mutasyonları veya delesyonlar konjenital adrenal hipoplaziye neden olabilir. Bunun yanı sıra azalmış steroidogenez hayatı tehdit edecek erkek genital gelişim anomalilerine de neden olabilir.

DAX1'in pro-testis, anti-testis veya her iki rolünün de olması ile ilgili çelişkili veriler vardır. İnsanda *DAX1*'i içine alan bir duplikasyon anti-testis fonksiyonunu destekler şekilde 46,XY DSD ile sonuçlanır. Bunun yanı sıra fonksiyon kaybı mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizm ve konjenital adrenal hipoplaziye neden olur, testis gelişimi üzerine bir etki görülmez. Normal koşullar altında farede *Dax1*; hipotalamik, adrenal ve gonadal gelişim sırasında eksprese edilir. *Dax1* gelişmekte olan testis ve overde eksprese edilmektedir, testiste ekspresyonu *down-regule* edilirken, overde ekspresyonu korunmak-

tadır. *Dax1*'in *knock-out* edilmesinin over gelişimi üzerine bir etkisi yokken, testis gelişiminde bazı defektler görülür. *Dax1*'in ekspresyonunun fazla olması XY farede gonadal anomalilere neden olur. Bu anomaliler fare türüne ve *Sry* ekspresyon düzeyine göre değişkenlik gösterir.

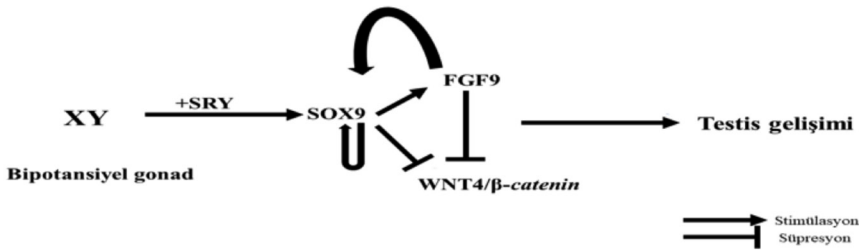
DMRT1 kromozom 9p'nin ucunda yer alır. Bu bölgede delesyonu olan bireylerde gonadal anomaliler ile beraber farklı klinik bulgular görülebilir. Gonadal fenotip için en iyi aday *DMRT1*'dir. Bununla beraber bugüne kadar bu gende herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Memelilerde *DMRT1*'in fonksiyonunun aynı aile içinden *DMRT3* tarafından kısmen kompanse edilebileceği ileri sürülmektedir. *Dmrt1*'in XY farede *knock-out* edilmesi testis gelişimine engel olmasa da postnatal testis farklılaşması ile ilgili anomalilere neden olur. Testis farklılaşması içinde *DMRT1*, Sertoli hücrelerinin kaderinin idamesinde kritik önemi vardır. Testis şeklinde bir kader belirlendikten sonra testis içindeki heterojen diğer hücrelerin fenotiplerinin de aktif bir şekilde idame ettirilmesi gerekir. Farede *Dmrt1*'in postnatal ekspresyonu, yüksek *Sox9* seviyelerini idame ettirerek simultan bir şekilde Sertoli hücreleri içerisinde testis-spesifik gen ekspresyonunu sağlamakta, over-spesifik granülosa hücre farklılaşmasını baskılamaktadır. Postnatal fare testisinde Sertoli hücrelerinden *Dmrt1* kaybı, bu hücrelerin granülosa hücrelerine doğru *trans-differensiasyonu* ile sonuçlanmaktadır.

FGF9, pek çok gelişimsel süreçlerde yer alan bir büyüme faktörüdür. Embriyonik gelişim sırasında hücre proliferasyonu, sağkalımı, göçü ve farklılaşması gibi farklı süreçlerde yer alır. Bipotansiyel gonadda *fgf9* ekspresyonu, *Sry*'yi takiben hemen başlar. *Knock-out Fgf9* fare modellerinde Sertoli hücrelerinin bozulmuş gelişimi ile ilişkili erkek-dişi *sex-reversal* ile ilişkilidir. *Fgf9* yokluğunda, *Sox9* ekspresyonu devam etmez, Sertoli hücreleri farklılaşmaz, testis gelişimi sona erer, sonuçta somatik hücreler over ve dişi gelişim yolağı için karakteristik olan genleri eksprese ederler. *Sry* pozitif bir feedback loop başlatır; *Sox9* ekspresyonunu artırır, bu durum *Fgf9* ekspresyonunu artırır, bu durum da *Sox9* ekspresyonunu artırır ve gonad testis yolağında ilerler. *Fgf9*'un, progenitor Sertoli hücrelerinin plazma membranında bulunan FGF reseptörler aracılığıyla sinyalizasyonu gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. *Fgfr2*, gelişmekte olan testiste Sertoli hücre proliferasyonu ve farklılaşması için kritiktir. Sonuç olarak, henüz rapor edilmiş olmasa da insanda *FGFR2* mutasyonları DSD'nin bazı açıklanmamış vakalarından sorumlu olabilir.

CBX2, faredeki *M33*'ün insandaki homologudur. *Knock-out M33* farelerin hem XX hem XY embriyolarında genital *ridge* gelişimi etkilenir. Bu durum genin, *Sry*'nin *upstreaminde* fonksiyon gösterdiğini düşündürmektedir. XY farelerin çoğunluğunda *sex-reversal*, XX'lerde ise over gelişiminde bozulma görülür.

GATA4 ve *ZFPM2 (FOG2)* testis gelişimi için kritik transkripsiyon faktörleridir. Fare modellerinde *Gata4-Zfpm2* arasındaki ilişkiyi bozan mutasyonlar anormal testis gelişimine neden olurlar. *Gata4* veya *Zfpm2* mutasyonları *Gata4* ve *Zfpm2* proteinleri arasında azalmış etkileşime, bu da her iki genin hedef genlerin (*Amh*, *Sry*, *Sox9*) transkripsiyonlarında azalmaya neden olur.

Kromozom 16 üzerinde yer alan *WWOX*'in (*WW domain-containing oxidoreductase*) testis gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. *WWOX* geninde multiekszonik delesyonu olan bir bireyde 46,XY gonadal disgenezisi saptanmıştır. Bu kişinin gonadlarının patolojik incelemesi sonucunda; immatür testis ve premalignant gonadal germ hücreler saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında *WWOX*'in de *DMRT1* ile aynı gelişimsel yolda olacak şekilde Sertoli hücrelerinin somatik hücre farklılaşması ve germ hücrelerin idamesinde fonksiyon gösterebileceği düşünülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Hipomorfik *Wwox* alleli için homozigot olan XY farelerde testiküler atrofi ve azalmış fertilité saptanmıştır. Bipotansiyel gonadın testis yönünde gelişimi ile ilgili bazı yollar **Şekil 5**'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Gonadal farklılaşmada antagonistik yollar vardır. XY bireylerde *SRY* bipotansiyel gonada geçici olarak eksprese edilir. Bu durum *SOX9* ekspresyonunda artışa neden olur. Bunun sonucunda *FGF9* stimülasyonu gerçekleşir. Hem *FGF9* hem de *SOX9* pozitif geribildirim döngüsünde beraber etki ederek *WNT4*'ü baskırlarlar ve testis-spesifik bir yolağın oluşmasına neden olurlar.

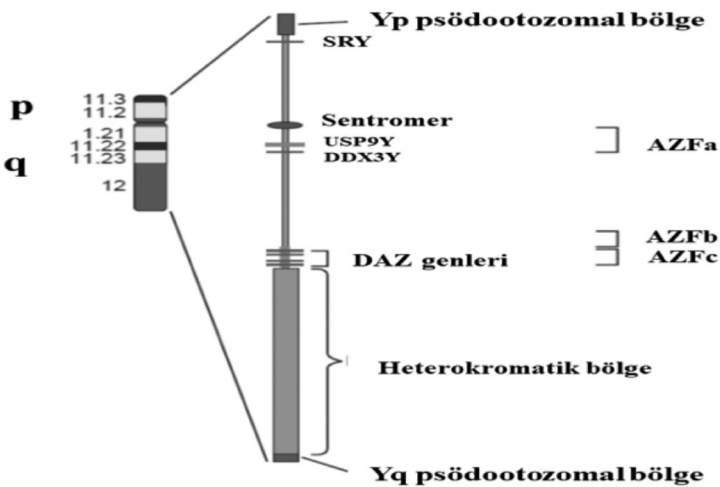
Y kromozomu

Y kromozomunun yapısı, cinsiyet gelişiminde üstlendiği rol moleküler ve genomik seviyelerde belirlenmiş durumdadır. Y kromozomu üzerinde bulunan gen sayısı 100'ün altındadır. Bu genlerden bazıları multigenik ailelere aittir. Y kromozomu üzerinde bulunan genlerin büyük bir kısmı gonad ve genital dokuların gelişiminde fonksiyon gösterirler. *SRY*, majör testis-belirleyen gendir. Y kromozomunun erkek cinsiyetinin belirlenmesindeki fonksiyonu ilk olarak sitogenetik çalışmalar ile tanımlanmıştır. Bununla beraber Y kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan primer testis-belirleyici bölgenin önemi zaman içinde anlaşılmıştır. Genetik rekombinasyon, normal koşullar altında mayoz I bölünme sırasında Xp/Yp psödootozomal bölgede meydana gelirken, bazen bu olay psödootozomal bölgenin dışında gerçekleşebilir. Bu durum; 46,XX erkek veya 46,XY dişi gibi nadir ve anormal bir duruma neden olabilir. Böyle bir durumda kromozomal ve gonadal cinsiyetler arasında tutarsızlık vardır. *SRY*, Y kromozomu üzerinde psödootozomal sınırın yakınında bulunur (**Şekil 6**). *SRY*, 46,XX erkeklerin çoğunda bulunurken 46,XY dişilerin bir bölümünde delesyon veya mutasyona uğramıştır. Bu durum *SRY*'nin normal erkek cinsiyet belirlenmesindeki önemini kuvvetli bir şekilde vurgulamaktadır. *SRY* gelişimin erken evrelerinde, testis farklılaşmasından hemen önce, germinal *ridge* hücrelerinde sadece kısa bir süreliğine eksprese edilir.

SRY'nin bir DNA-bağlanma proteinini kodlayan bir transkripsiyon faktörü olduğu, ambipotent bir gonadda testis farklılaşmasına neden olan *SOX9* gibi anahtar otozomal bir genin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. *SRY*, Y kromozomu üzerindeki TDF genine eşdeğer bir gendir. *SRY*'nin yokluğunda veya düzgün fonksiyon göstermemesi durumunda dişi cinsiyet yönünde bir farklılaşma ortaya çıkar. Genel erkek toplumunda Y kromozomu delesyon ve mikrolelesyon prevalansı yaklaşık 2000-3000 erkekte 1'dir. Bununla birlikte, Yq'nin erkek-spesifik kısmındaki mikrolelesyonlar, obstrüktif olmayan azoospermia vakalarından (semende sperm saptanmaması) şiddetli oligospermia vakalarına (<5 milyon/ml; normali 20-40 milyon/ml) kadar değişen bir aralıktaki bulgulara neden olabilir. Yq mikrolelesyonları sendromik olmayıp normal erkeklerde meydana gelen spermatogenezdeki bir kusurdan sorumludurlar. *Azoospermi faktörleri* (AZF) delesyonlarında yer alan bütün genler sadece

testis dokusunda eksprese edilirler ve diğer dokularda veya hücre tiplerinde hiçbir fonksiyonları yoktur.

Y kromozomu üzerinde *AZF* olarak adlandırılan çeşitli genlerin yer aldığı üç bölge (*AZF*a, *AZF*b ve *AZF*c) tanımlanmıştır (Şekil 6). *AZF*c delesyon bölgesi yaklaşık 3,5-Mb büyüklüğündedir ve yalnızca testiste eksprese edilen yedi farklı gen ailesini içerir. Bu gen aileleri arasında; sadece testisin premayotik germ hücrelerinde eksprese edilen, RNA-bağlayıcı proteinlerle neredeyse aynı proteinleri kodlayan *DAZ* genlerinin (azoospermide delesyona uğrayan) dört kopyası da yer alır. *AZF*c'nin *de novo* delesyonları yaklaşık 4000 erkekte 1 ortaya çıkar ve azoospermik erkeklerin yaklaşık %12'sinde, şiddetli oligospermisi olan erkeklerin yaklaşık %6'sında saptanır. Dört *DAZ* geninden sadece ikisinin delesyonu hafif oligospermi ile ilişkilendirilmiştir. Daha nadir olsa da *AZF*a ve *AZF*b delesyonları da görülebilir. Sağlıklı erkeklerin yaklaşık % 2'si sperm üretiminde ciddi kusur olması nedeniyle infertilidir. Bu kişilerin önemli bir bölümünden, Yq üzerinde meydana gelen *de novo* delesyon veya gen mutasyonları sorumludur. Dolayısıyla, idiyopatik infertiliteli bütün erkeklere mutlaka karyotip analizi ve Y kromozomuna yönelik moleküler testler yapılmalıdır. İnfertiliteye neden olan Yq mikrodelesyonunun yavrulara aktarılma riski nedeniyle bu hastalara intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile yardımcı üreme tekniklerine başlamadan önce mutlaka uygun genetik danışma verilmelidir.

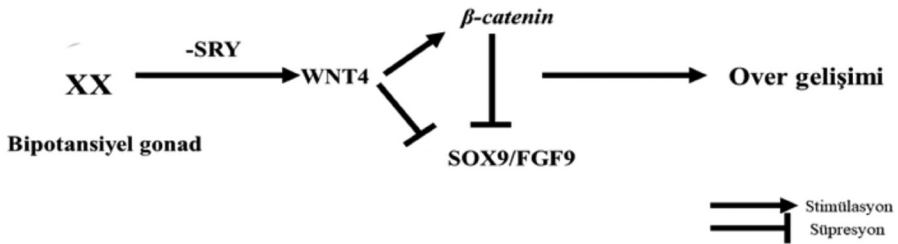


Şekil 6. Y kromozomu

Over Gelişimi

Moleküler ve genomik yöntemlerde yaşanan gelişmelerden önce dişi cinsiyet belirlenmesinin, *SRY* ekspresyonunun ve testis gelişiminin yokluğunda gerçekleşen pasif bir yolak olduğu düşünülürdü. Bugün over gelişim yolağının pasif bir yolak olmadığı, bu yolakta gelişimin sağlanabilmesi için sağlam iki X kromozomu ve diğer otozomlardan eksprese edilen çok sayıda transkripsiyon faktörünün olması gerektiği artık bilinmektedir. XX bireylerde *SRY* yokluğunda *WNT4* ve β -catenin *SOX9/FGF9* pozitif geribildirim döngüsü baskılayarak over spesifik yolağın ilerlemesini sağlar (**Şekil 7**). Bununla beraber insanda dişi yönde gelişim ve over oluşumu kapsamında erkekteki *SRY*'ye eşdeğer bir gen henüz bilinmemektedir.

46,XX embriyolarda primitif gonad, testiküler yapının belirlenmesi sırasında, *SRY* ve diğer kritik testis belirleyici genlerin yokluğunda gestasyonun 9. haftasına kadar farklılaşmadan kalır. Testiküler kordların oluşumu veya dorsal bir damar gelişimi gibi testiküler organizasyonun erken özelliklerinin yokluğu, gonadın over şeklinde farklılaşması ile uyumlu bulgulardır. Over organizasyonunun başlangıcı; bölünmekte olan germ hücrelerinin düzensiz, zayıfça tanımlanmış kordlar ve mayoz başlangıcı ile ayırt edilebilir. Germ hücreleri (oogonia) mayozla girene kadar çoğalırlar ve profazın sonunda diploten evresinde dururlar. Bu oositler primordiyal folikülleri oluşturmak üzere destek hücreleri olan granülosa hücre öncülleri tarafından çevrelenirler. Foliküler gelişim gestasyonun 20-25. haftasında, somatik hücrelerin granülosa veya teka hücreleri olarak farklılaşmasıyla birlikte zirveye ulaşır. Germ hücre sayısının 6-7 milyondan termde 2 milyona olan düşüşü, folikül haline gelmeyen germ hücrelerinin kaybı ile açıklanmaktadır.



Şekil 7. XX bireylerde *SRY* yokluğunda, *WNT4* ve β -catenin *SOX9/FGF9* pozitif geribildirim döngüsünü baskılayarak, over-spesifik yolağın ilerlemesini sağlar.

Over gelişiminde çok önemli rolü olduğu düşünülen genlerden ikisi *WNT4* ve *DAX1*'dir. *WNT4* lokal olarak salgılanan bir sinyalizasyon glikoproteini-
dir. *DAX1* ise X kromozomunun *doz hassas* bölgesinde yer alan bir nükleer
hormon reseptörüdür. Gerek *WNT4* gerek *DAX1* XX ve XY embriyolarının
farklılaşmamış gonadlarında eksprese edilirler.

Erkek sıçanlarda *Sry* ve *Sox9* ekspresyonunun aktivasyonu ve cinsiyet-espe-
sik gonadal farklılaşma ile *Wnt4* ve *Dax1* ekspresyonu gelişmekte olan testiste
regrese olurken, over dokusunda *up-regülasyon* gerçekleşir. *Wnt4*'ün *Dax1*'in
upstreaminde fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir. *Wnt4* ve *Dax1*'in tes-
tiküler farklılaşmanın karşısında olacak şekilde *Sry*'yi antagonize etmek ve
over farklılaşmasına yönlendirmek için beraber fonksiyon gösterdikleri şek-
linde tahminler vardır.

Wnt4 kısmi delesyonu olan mutant XX farelerde, anormal gonad farklılaşması
ve testosteron üretiminin olduğu dağınık odaklar vardır. Bununla beraber aynı
delesyonu olan XY farelerde testiküler gelişim normaldir. İnsanda, 46,XX *sex*
reversal hastalarında henüz *WNT4* fonksiyon kaybı mutasyonları tanımlanma-
mış olsa da testiküler gelişim anomalisi ile ilişkili olarak 46,XY bir hastada
kromozom 1p31-p35 duplikasyonu ve *WNT4* duplikasyonu rapor edilmiştir.
WNT4'ün fazla eksprese edilmesinin *DAX1* ekspresyonunu artırarak doz ba-
ğımlı *sex reversal* durumuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Farelerden farklı
olarak insanda *DAX1* ekspresyonu, gelişmekte olan testis ve overde daha dü-
şük düzeylerde devam ettiği için daha az kesinlikle cinsiyet olarak dimorfiktir.
DAX1 fonksiyon kaybı mutasyonları konjenital adrenal hipoplazi ve hipogo-
nadotropik hipogonadizme neden olsa da gonadal gelişim etkilenmez. Bunun-
la beraber *Sry* allellerinin daha zayıf olduğu bazı fare suşlarında *Dax1* dup-
likasyonu normal testiküler gelişimi bozar. X kromozomunun bu bölgesinin
duplikasyonu insanda bazı 46,XY *sex reversal* vakalarında gonadal disgenezi-
si ile ilişkilidir. Over gelişimi ile ilgili bazı yollar Şekil 7'de gösterilmiştir.

SRY veya gonadal farklılaşmada yer alan diğer erken *downstream* genlerinin
birinde delesyon veya mutasyon olması durumunda gonadlar matür over veya
testis gelişimi göstermezler ve fonksiyon göstermeyen "*streak* (germ hücre
içermeyen fibröz doku) gonad" olurlar. Testiküler gelişimin olmaması hem iç
hem de dış genital yapıların maskülinizasyonu için gerekli olan erkeklik hor-
monlarının yokluğuna neden olur. Bu durumda Wolffian kanal regrese olur-

ken, Müllerian kanallar korunur. Dış genital yapılar dişi gelişimsel yolda ilerlemeye devam ederler ve doğumda normal dişi dış genital yapılar görülür. Vajina ve uterus normal koşullar altında MIS/AMH eksikliğinde meydana gelir. *Insulin-like hormone3*, *INSL3*, eksikliğinde gubernakulumda “*swelling*” reaksiyonu gerçekleşmez ve böylece *streak* gonadlar overlerin normal pozisyonlarında yer alırlar.

Dişilerde benzer bir gelişimsel yolda benzer olaylar meydana gelir. Dişilerde cinsiyet kromozomlarında “*nondisjunction*” olması 45,X genotipine neden olur (Turner sendromu). Böyle bir durumda primitif germ hücreler kaudal *yolk-sac*’den ambiseksüel gonada normal şekilde göç ederler fakat ikinci X kromozomu yokluğunda foliküller anormal şekilde gelişirler ve erken çocukluk döneminde erken yaşlanma sürecine girerler. Germ hücreler bazen geç fetal hayat ve doğumdan sonraki ilk bir kaç yıl içinde prematür şekilde ölebilirler. Doğumda veya doğumdan hemen kısa bir süre sonra yapılan gonad biyopsisinde folikülleri görmek mümkün olsa da bir kaç yıl sonra regresyon meydana gelir ve Turner sendromu için tipik olan fonksiyon göstermeyen *streak* gonad saptanır.

Cinsiyet Farklılaşması

Erkeklerde Farklılaşma

İç üreme yapıları, seksüel dimorfik olan Wolffian (erkek) ve Müllerian (dişi) iç genital kanalların farklılaşması testiküler belirlenmenin *SRY* tarafından başlatılmasının hemen ardından lokal hormonal çevre tarafından kontrol edilir. İç ve dış genital yapıların normal erkek farklılaşmasına ulaşabilmesi için MIS/AMH ve testosteronun doğru gelişimsel evrelerde eksprese edilmeleri ve *downstream* sinyalizasyon yollarının çalışıyor olması gerekir. *SRY*, *SOX9*, *SF1*, *GATA4*, *WT1*’in de içinde olduğu bazı genlerin, testiküler belirlenmenin erken bir işareti olarak Sertoli hücreleri tarafından MIS/AMH transkripsiyonunu aktive ettikleri *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir.

MIS/AMH, hücrel büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin *transforming growth factor β* ailesinde yer alan, prohormon olarak sentezlenen bir glikoproteindir. *SMAD* yolağı sinyalizasyonu için, hücre yüzeyindeki serin-treonin kinaz reseptörlerine bağlanabilecek bioaktif C terminus için proteolitik

bir bölünme işlemi gereklidir. Müllerian kanalda MIS/AMH reseptörleri kanalı çevreleyen mezenkimal hücreleri lokalize ederler. MIS'in bağlanması bir epitel-mezenkimal etkileşimi uyandırır. Bu etkileşim sonucunda bitişik epitel hücrelerinde apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. Müllerian kanalların MIS ile indüklenen regresyonu gestasyonun 8. haftasında başlar ve 12. haftasında, geride prostatik *utricle* olarak adlandırılan bir artık bırakarak tamamlanır. Androjenlerin Müllerian kanal üzerinde bağımsız bir aktiviteleri yokken, östrojenler MIS'in kanal üzerindeki aktivitesini inhibe ederler. Androjenler Müllerian kanalların tam regresyonuna yardım ederler. Bununla beraber MIS'in gelişmekte olan testiste Leydig hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını modüle ettiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında birbirinden bağımsız gibi gözüken MIS/AMH yolağı ve testosteronun genital kanal gelişimi üzerine olan etkilerinin birbiri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

MIS/AMH gen veya reseptör mutasyonları otozomal resesif Persistan Müllerian Kanal sendromu (MIM 261550) ile sonuçlanır. Etkilenmiş erkeklerde MIS yokluğu Müllerian kanalların rudimenter yapılar şeklinde kısmi farklılaşmasına neden olur. Lokal şekilde artmış androjen konsantrasyonları ve yanında gelişmiş Wolffian yapılar dişi yapıların tamamen gelişmesini sınırlandırabilir. Androjen sentezi genel olarak normaldir, bu nedenle Wolffian kanallar ve dış genital yapılar virilize olurlar ve genellikle kriptorşidizm veya unilateral testiküler ektopi ile kontralateral inguinal herni görülür. *MIS/AMH* mutasyonları, reseptör mutasyonlarına göre daha siktir. Bununla beraber hastaların yaklaşık %15'inde herhangi iki gende de moleküler defekt saptanmaz.

Testosteronun uyarmasıyla Wolffian yapıların (epididimis, vas deferens, seminal vezikül) farklılaşması ve büyümesi embriyonik yaşamın 9-14. haftaları arasında gerçekleşir. SF1, StAR (akut steroidogenik regülatör protein), sitokrom P450 steroid hidroksilazlar ve 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz ekspresyonunu indükleyerek Leydig hücrelerde testosteron biyosentezini başlatır. Cinsiyet farklılaşmasının erken evreleri sırasında fetal Leydig hücre farklılaşması ve testosteron sentezi gonadotropin bağımsızdır. Gestasyonun daha sonraki zamanlarında genital büyüme ve cinsiyet farklılaşmasının tamamlanması sırasında testosteron sentezinin devam edebilmesi için *human chorionic gonadotropin* (HCG) veya LH uyarısına ihtiyaç vardır.

Dış genital yapılar, iç genital kanal gelişimine paralel bir şekilde genital tuberkül, üretral katlantı ve labioskrotal şişliklerin farklılaşması gerçekleşir.

Yüksek lokal testosteron konsantrasyonu erkeklerde Wolffian kanal gelişimi için yeterli olsa da dış genital yapıların virilize olması için testosteronun daha aktif metaboliti olan DHT'ye redükte edilmesi gerekir. Bu reaksiyon 5 α -redüktaz-2 enzimi tarafından gerçekleştirilir. 5 α -redüktaz-2'nin farklılaşmamış ürogenital tüberkül, ürogenital sinus ve labioskrotal şişlikte eksprese edilmesi testosteronun etki edeceği primer yerlerde DHT'ye çevrilmesini sağlar. DHT ile; kavernoöz üretra etrafındaki üretral katlantıların füzyonu *corpora spongiosa* oluşumuna, labioskrotal şişliğin orta hatta füzyonu ise skrotum oluşumuna neden olur. DHT aynı zamanda prostatın farklılaşma ve büyümesini ve genital tüberkülün glans penise elongasyonunu uyarır. Dış genital yapıların virilizasyonu için kritik pencere 12. haftadan öncedir. Bu zamandan sonra olan androjen maruziyeti orta hat füzyonunu gerçekleştiremez ancak fallusun hipertrofisine neden olabilir. Erkek embriolarda fallus büyümesinin çoğu gestasyonun 20-40. haftaları arasında, testosteron üretiminin pitüiter LH veya plasental HCG tarafından düzenlendiği bir dönemde gerçekleşir. Testislerin skrotuma inmesi de kısmen androjenler tarafından gerçekleştirilen bir olaydır.

Çeşitli sebeplerden dolayı androjen aksiyonunda defekt veya androjen üretiminin zamanlamasında hata olması erkek bir fetüsün tamamlanmış virilizasyonunu engelleyebilir. Testosteron biyosentetik enzimlerinden birinde veya kolesterol transporterında inaktive eden mutasyonlar androjen üretimini bozar ve iç ve dış genital yapıların normal virilizasyonuna müdahale eder. Androjen reseptöründeki defektler androjen etkisine duyarsızlığa neden olarak, normal androjen üretimine rağmen benzer bir fenotipe neden olurken testosteronun DHT'ye dönüşmemesi, normal iç genital yapılara rağmen dış genitalin virilizasyonun az olmasına neden olur.

DHT ve testosteron sinyalizasyonu, androjen reseptörüne bağlanarak gerçekleşir. Bu reseptör bir steroid hormon nükleer reseptörüdür. Ligand eksikliğinde androjen reseptörü şaperon protein bağlanır (*heat shock*). Androjen bağlanması konformasyonel bir değişikliğe neden olur ve ısı şok protein salınır ve reseptörü aktive eder. Aktive olan steroid reseptör kompleksi dimerize olur, çekirdeğe girer ve *steroid-responsive* öğelere bağlanırlar. Bunun sonucunda androjen aracılı transkripsiyonel olaylar meydana gelir. Androjen reseptörü veya sinyalizasyon yolağındaki bir defektten dolayı androjen direnci nedeniyle hem iç hem de dış genital yapılarda virilizasyonun azalması ve MIS/AMH

etkisi androjen etkisi yokluğundan sadece minimal şekilde etkileneceği için Müllerman kanallarda tam veya tama yakın regresyon görülür.

5 α -redüktaz-2 eksikliği, psödovajinal perineal-skrotal hipospadias olarak da bilinen SRD5A2 gen (2p23) mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif bir bozukluğa neden olur. 5 α -redüktaz-2 enzimi, testosteron daha aktif metabolite olan DHT'ye redükte eden, nikotinamid adenin dinükleotid fosfata dayanan mikrozomal bir enzimdir. DHT dış genital yapıların virilizasyonu ve prostatın farklılaşması için gereklidir. 5 α -redüktaz-2 eksikliği olan bireylerde substratta veya genin kofaktör bağlayan domaininde moleküler mutasyonlar vardır. Puberte sırasında bir miktar virilizasyon görülmesi, fallus büyümesi ve skrotum virilizasyonunun testosteron aracılı olabileceğini düşündürmektedir. 5 α -redüktaz-1 izoenzimi esas olarak genital bölge dışındaki cilt ve karaciğerde eksprese edilir ve 5 α -redüktaz-2 eksikliği olan bireylerde normal düzeylerdedir.

Lipoid adrenal hiperplazi *steroid acute regulatory protein* (StAR) (8p11.2) gen mutasyonlarının neden olduğu nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Bu adlandırma adrenal bezlerin görüntüsü nedeniyle verilmiştir. Adrenal bezler morfolojik olarak lipid yüklü ve açık sarı renklidir. Daha önceleri yan zincir *cleavage* enzim (P450scc) defektinin neden olduğu düşünülen bu bozukluktan sıklıkla StAR geninde (MIM 201710) meydana gelen inaktive edici mutasyonlar veya delesyonlar sorumludur. StAR proteini, pregnenolon sentezinde yan zincir ayrılma işlemi için kolesterolün mitokondrinin dış membranından iç membranına taşınmasından sorumlu bir proteindir. Bu reaksiyon bütün gonadal ve adrenal steroidlerin biyosentezinde gerekli bir ilk basamaktır. StAR aktivitesinin yokluğunda kolesterol esterlerinin hücre içinde birikmesi sonucunda adrenal korteks ve gonadların *steroidogenic* hücreleri zarar görür. Etkilenmiş erkeklerde şiddetli undervirilasyon meydana gelir, Wolffian yapılar hipoplastiktir. MIS/AMH sekresyonu korunduğu için Müllerman kanal involüsyona uğrar ve vajina kör bir uç ile sonlanır. Etkilenmiş dişilerde genital yapılar normaldir. Bu nedenle bu durum doğumda farkedilmeyebilir. Hormon profilinde adrenokortikotropik hormon konsantrasyonu yüksek, steroid ve steroid öncüllerinin konsantrasyonu düşüktür.

StAR gen mutasyonu dışında P450scc kodlayan CYP11A gen mutasyonunun konjenital lipoid hiperplaziye neden olduğu hastalar bildirilmiştir. Heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonu olan hastaların yanı sıra inaktive edici bileşik

heterozigot mutasyonu olup, enzimatik aktivitenin kısmen korunduğu hastalar da bildirilmiştir.

Dişilerde Farklılaşma

İç üreme yapıları, dişilerde genital kanalların farklılaşması aktif bir şekilde hormon üretimini veya lokal büyüme faktörü üretimini gerektirmez. MIS/AMH yokluğunda, Müllerian kanallar fallop tüplere, uterusu, servikse, ve üst vajinaya farklılaşırlar. Testosteron yokluğunda Wolffian kanallar regrese olurlar. *Wnt7a* ve *Hoxa13* defektleri farelerde Müllerian kanal gelişim anomalilerine neden olsalar da bu durumun hastalardaki klinik korelasyonları tam olarak tanımlanmış değildir.

Normal over gelişimi ile ilişkili bir takım genler cinsiyet gelişim bozuklukları ile ilgili çalışmalar sırasında ortaya çıkarılmıştır. Over idamesi normal dişilerde tipik olarak genelde beşinci dekata kadar devam eder. Bununla beraber normal over fonksiyonlarının, kadınların yaklaşık % 1'inde görüldüğü gibi, 40 yaşından önce kaybedilmesi söz konusu olabilir. Bu durum prematür over yetmezliği (*premature ovarian failure*) olarak adlandırılır. Over yapısının idame ettirilmesinde iki X kromozomunun gerekli olduğu bilgisi bir süredir bilinmektedir. Karyotip teşekkülü 45,X olan dişilerin over gelişimi ana rahminde normal başlangıç göstermesine rağmen germ hücre kaybı, oosit dejenerasyonu ve over disgenezi ile karakterizedir. Karyotip teşekkülü 47,XXX olan veya Xq'yi içeren sitogenetik anormallikleri olan bireyler ve frajil X sendromu taşıyıcıları, sıklıkla prematür over yetmezliği gösterirler. Xq üzerinde yer alan ve örtüşme göstermeyen çok sayıdaki delesyonun da aynı etkiyi göstermesi nedeniyle, bu bulgu oogeneze yapısal olarak normal iki X kromozomuna olan ihtiyacı veya basit bir şekilde çoklu X'e bağlı genlere duyulan gerekliliği yansıtır olabilir. Prematür over yetmezliğinin ailesel vakalarında ve 46,XX gonadal disgenezisinin çeşitli şekillerinde çok sayıda gen mutasyonları ile ilişkilidir.

Dış Genital Yapılar, Androjen ve MIS yokluğunda genital yapıların farklılaşması over fonksiyonundan bağımsız bir şekilde ilerler ve dişi yolağını takip eder. Füzyona uğramış Müllerian kanallar ürogenital sinüse temas ederek Müllerian tüberküli oluştururlar. Endodermal proliferasyon uyarılarak utero-

vajinal *plaka* perineuma uzanım gösterir ve ayrı bir vajinal açıklık meydana gelir. Plaka gestasyonun 20. haftasında vajinayı oluşturmak üzere kanalizasyon gösterir. Ürogenital tüberkül klitorisi oluşturur, üretral ve labioskrotal katlantılar ise sırasıyla labia minora ve labia majorayı oluşturmak üzere ayrı kalırlar.

Gonadların İnişi

Müllerian kanal, mezenteri ve *broad ligament* abdominal boşluğun alt kısmı kadar hızlı büyüme göstermediği için overler rölatif bir şekilde abdomene inerler. Bunun aksine testis pozisyonu erkeklik hormonlarına maruz kalınmasıyla beraber dramatik şekilde değişiklik gösterir. Gestasyonun 8-15. haftaları arasında *INSL3* gubernakulumun büyümesini uyarır. Bu büyüme, abdomen genişledikçe testisi kasık bölgesinin yanında tutan “swelling” reaksiyonu olarak bilinir. Erkekteki bu genişlemiş gubernakulum, abdominal boşluk gelişme gösterdikçe, testisi pasif bir şekilde gelecekteki inguinal kanala demirler. Bu sürecin pasif bir şekilde meydana gelmesi bu mekanizmanın nadiren anormal olması ve böylece abdomen içinde inmemiş testisin nadiren görülmesinin altında yatan sebeptir. Bu gelişmelere paralel şekilde testosteron kraniyal süspansör ligamanın (ürogenital *ridge*’in rezidüel kraniyal mezenteri) regresyonuna neden olur. Memelilerin çoğunda gonadal pozisyon kraniyal ve kaudal ligamanların traksiyonunun vektörel toplamıdır.

Erkekte gubernakulumdaki şişlik ve kraniyal süspansör *ligament* regresyonunun kombinasyonu testisin internal inguinal halkaya yakın pozisyonda kalmasına neden olurken, dişide uzun ve ince kalmaya devam eden gubernakulum, overin, embriyonun büyümesiyle beraber inguinal bölgeden uzaklaşmasına izin verir. Kraniyal süspansör *ligament* over pozisyonunun posterior abdominal duvar üzerinde kalmasına yardım eder.

Tesiküler inişin, gestasyonun 25-35. haftaları arasında gerçekleşen inguin-skrotal fazı, androjenin kontrolüyle gerçekleşir. Testosteron uyarısıyla beraber gubernakulum, abdominal duvardan dışarıya doğru, genitofemoral sinirin duysal uçlarından salınan bir nörotransmitter (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) rehberliğinde, kemotaktik bir gradient takip ederek büyüme

gösterir. Vajinal *process* uzamakta olan gubernakulumun içinde kremaster kas ile beraber büyüme gösterir. Gubernakulumun göçünü gerektiren testiküler inişin ikinci fazı mekanik olarak oldukça karmaşıktır. Bu nedenle bu süreçte yaşanan başarısızlıklar sıklıkla inmemiş testis ile sonuçlanır. Buradaki mekanizma çok karmaşıktır. Andojen doğrudan olmayan bir şekilde, inguinal bölgedeki androjen reseptörleri aracılığıyla etki ederek, genitofemoral sinirin kasık ve skrotumdaki duyuşal uçlarından salınan CGRP ile maskülinizasyonu uyarır. CGRP skrotuma göçmekte olan gubernakulumu kemotaktik bir gradient oluşturur.

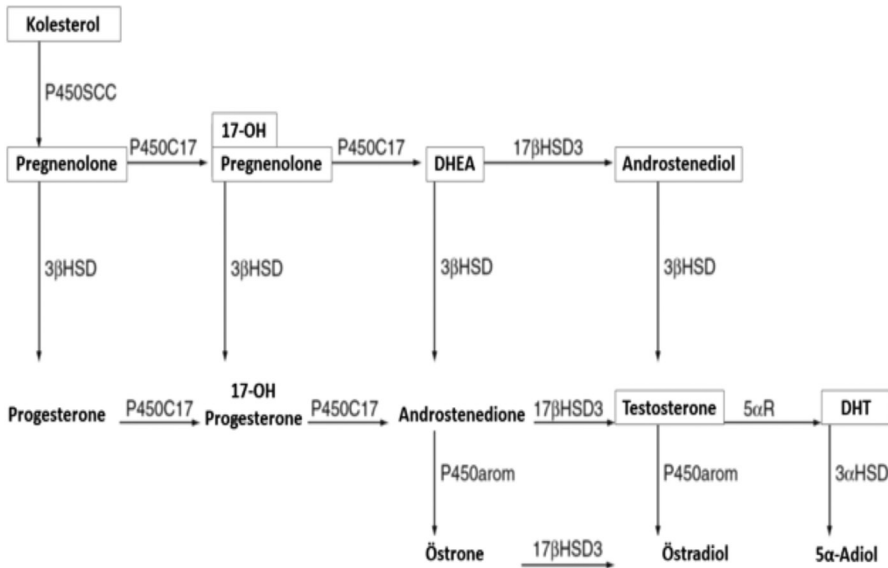
Cinsiyet Gelişimini Düzenleyen Hormonlar

Cinsiyet gelişimini düzenleyen hormonlar plasenta, adrenal bezler, gelişmekte olan gonadlar ve bazı sinyallerin işlenmesi olmak üzere hedef organlarda üretilir. Gestasyonun 8. haftasından 9. haftasına kadar Leydig hücreler tarafından sentezlenen androjenler, Wolffian kanal ve dış genital gelişimini kontrol eden anahtar düzenleyicilerden bir tanesidir. Sertoli hücreler tarafından üretilen *MIS/AMH* Müllerian kanalların regresyonunu kontrol eden ve ilk üretilen hormonlardan bir tanesidir. Leydig hücreler tarafından üretilen *INSL3* ise testiküler inişin ilk fazı olarak gubernakulumdaki “*swelling*” reaksiyonunu uyarır. Fetal veya maternal over kaynaklı östrojenin dış genital yol farklılaşmasında rol oynadığı düşünülse de plasental ve böylelikle fetal canlılığın idamesi için esansiyel bir madde olduğu için rolü tam olarak bilinmemektedir.

Testosteron

Adrenal bezde olduğu gibi testosteron ve diğer steroidlerin sentezi için gerekli olan madde kolesteroldür. Kolesterol gelişmekte olan Leydig hücrelerinin içine girer ve buradan mitokondrilere ulaşır. Plasentada kolesterol doğrudan mitokondriye ulaşabilirken, adrenal korteks ve gelişmekte olan testiste kolesterolün aktif şekilde mitokondri membranından *steroid acute regulatory protein* (StAR) tarafından transport edilmesi gerekmektedir. Bu enzimi kodlayan gen mutasyonları lipoid adrenal hiperplaziye neden olur. Bu durumda steroid üretimi hem testiste hem de adrenal bezde bozuktur ve adrenal bezde geniş

yağ damlalarının birikimi adrenal kortikal hücrelerde hiperplaziye neden olur. Plasentada steroid üretimi etkilenmediği için steroid eksikliği doğumdan kısa bir süre sonrasına kadar belirti vermez. Doğumdan kısa bir süre sonra XX veya XY kromozomal cinsiyetten bağımsız bir şekilde fenotipik dişilerde adrenal kriz görülebilir. Adrenal bez ve gonadda gerçekleşen steroid hormon sentez yolları **Şekil 8**'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Adrenal bez ve gonadda steroid hormon sentez yolları.

Kolesterol mitokondriye girdikten sonra kolesterolün pregnenolon dönüşümü $P450_{sc}$ (*cholesterol side chain cleavage enzyme*, CYP11A1 olarak da bilinir) ile gerçekleştirilir. Bu enzimi kodlayan gen kromozom 15q23-24 üzerinde yer alır ve bu enzim aynı zamanda diğer iki steroidin dönüşümünü (20-hidroksilasyon ve 22-hidroksilasyon) de katalize eder. $P450_{sc}$ mutasyonları plaseenta ve fetüste steroid sentezi bozukluğu nedeniyle ölümcüldür. Pregnenolon $P450_{sc}$ ile ya 17-OH pregnenolon ve ardından *dehydroepiandrosteron* (DHEA) ya da 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz ile progesterona dönüştürülür. $P450_{C17}$ aynı zamanda progesteronu, 17-OH progesteron ve ardından daha aşağı bir seviyede androstenediona dönüştürür.

17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 3 enzimi, DHEA'yı androstenediola, androstenedionu testostereone ve östronu östrodiola dönüştürebilir. Androstenediol testostereone 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz/ $\Delta^5\Delta^4$ enzimi ile dönüştürülür. P450 aromataz ile testostereone östrodiol (E_2) dönüşür. Bununla beraber maskulin gelişimde bundan daha önemli bir yolak testostereone, androjen reseptörlerine testostereone kendisine göre 5-10 kat daha kuvvetli bağlanan ve kan testostereone düzeyinin muhtemelen çok düşük olduğu bir zamanda (8-12 hafta) dış genital yapıların maskulinizasyonunu sağlayan 5 α DHT'ye dönüşmesidir. Bunun nedeni normal endokrin fonksiyonları yerine getirebilecek hormonların üretilmesi için gelişmekte olan testisin hala çok küçük olmasıdır. 5 α -redüktaz-2 enzimini kodlayan gendeki mutasyonlar doğumda ambigü genitelyaya neden olur. Bununla beraber testostereone doğrudan Wolffian kanala salgılanması bu yapının normal bir şekilde *maskulinize* olmasına neden olur. Puberte ile beraber dolaşımdaki testostereone düzeyi ihtiyacın çok üzerinde olacağı için bu enzim artık gerekli değildir ve maskulinizasyon sıklıkla devam edecektir.

3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın fonksiyonel olmadığı 46,XX ve 46,XY fetüslerde genital anomali görülebilir. Erkeklerde testostereone sentezi bloke olmuştur, bununla beraber DHEA'nın dişilerde zayıf da olsa bir miktar maskulinizasyon etkisi vardır. 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 3 mutasyonları sık 46,XY DSD sebebidir ve genellikle primer amenore ve virilizasyon bulguları olan veya kasık bölgesinde palpe edilebilir gonadı olan genç kızlarda saplanır. Hem androstenedion hem de testostereone P450 aromataz (P450_{arom}) için substrat olabilirler. Bu enzim bazı periferik dokularda (beyin, saç folikülleri, yağ, kas ve karaciğer) bulunsa da en aktif olduğu dokular gelişmekte olan over ve plasentadır. Gebelik sırasında erkek fetüsdeki fetal androjenlerin maternal dolaşıma katılmasını ve anneyi virilize etmesini önlediği için plasental P450 aromatazın rolü hayatidir. Buna ek olarak dişi fetüsdeki herhangi bir androjenik metaboliti östrojene metabolize eder. P450_{arom} mutasyonları annenin ve hafif bir şekilde olmak üzere dişi fetüsün virilizasyonuna neden olur.

Androjen Reseptörü

Androjen reseptörü, androjenik sinyalizasyon yolağının anahtar bir ögesidir. Bu gen X kromozomu üzerinde yer alır. Retinoik asit, vitamin D, tiroid hormon ve steroid reseptörlerinde olduğu gibi nükleer reseptör aile üyesidir.

Bu gen ilginç bir gendir; ilk ekzonunda değişen uzunluklarda trinükleotid tekrar dizileri yer alır ve bu diziler erişkin başlangıçlı nörolojik bir hastalık olan spinal ve bulbar müsküler atrofi ile karakterize Kennedy's hastalığı ile ilişkilidir. İkinci ve üçüncü ekzonlar bütün nükleer reseptörlerde aynı olan DNA-bağlayan bölge kodlarlar. Dört ve sekizinci ekzonlar arasındaki bölge ise androjen-bağlayan bölgeyi kodlar. Androjen reseptörünün çok sayıda ısı şok proteini ve yine çok sayıda *co-activator* ve *co-repressorleri* bulunur. DHT'nin androjen reseptöre bağlanma yatkınlığı, testosteron göre oldukça yüksektir. Bu da 5 α -redüktaz-2'nin periferik dokularda (dış genital yapılar) evrilmiş olmasının muhtemel bir sebebidir. Böylelikle androjenlerin konsantrasyonu 5-10 kat artış gösterir. Bu konsantre edici etki Wolffian kanallarda gerekmemektedir. Çünkü Wolffian kanal, kanal boyunca ekzokrin bir şekilde salgılanan çok daha yüksek konsantrasyonda androjenlere maruz kalmaktadır.

Androjen duyarsızlığına neden olan androjen reseptör mutasyonları, androjen reseptörünün X kromozomu üzerinde olması ve 46,XY erkeklerde tek gen olarak bulunması nedeniyle erkek fetüste sık rastlanır. Buna ek olarak herhangi bir dış genital anomalisi hemen farkedilmektedir. Reseptörün bağlanmasını veya fonksiyonunu ortadan kaldıran mutasyonlar tamamen androjen duyarsızlığına neden olurken, bazı mutasyonlar androjen fonksiyonunu sadece bir dereceye kadar azaltırlar ve kısmi androjen duyarsızlığına neden olurlar.

Androjen reseptör gen mutasyonları, reseptörün geride kalan fonksiyonuna bağlı olarak tam veya kısmi androjen duyarsızlığı sendromuna neden olur. *Komplet* androjen duyarsızlık sendromunda dış genital yapı tamamen dişi yönündedir. Bu bulgu ile maskülinizasyon için androjen gerekliliği doğrulanmış olur. Testis yapısında normal Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonu olması nedeniyle MIS/AMH üretimi normaldir ve Müllerian kanal regrese olur. Negatif geribildirim olmaması nedeniyle pitüiter stimülasyon testiküler hipertrofiye neden olur. Testisler testiküler inişin ilk fazı normal olduğu için inguinal kanal veya kasıktadırlar. Cinsiyet yönelimi androjen reseptör fonksiyon düzeyi ve maruz kalınan androjen miktarına bağlı olarak komplet androjen duyarsızlık sendromunda dişi, kısmi androjen duyarsızlık sendromunda ise erkek veya dişi yönündedir.

Dişilerde α -aromataz mutasyonları hem fetüsün hem de annenin virilizasyonuna neden olur. Sadece fetüs değil plasenta da fetal androjene östrojene çevirerek nötralize edemez.

5 α -redüktaz-2 geni mutasyonu olan erkek fetüslerde etkiler karışıktır. Dış genital yapılar yetersiz virilize olurken, beynin maskülinizasyonu muhtemelen daha az etkilenmektedir. Etkilenmiş bireyler testiküler büyümenin gerçekleştiği pubertede normal erkek cinsiyet kimliği geliştirirler. 5 α -redüktaz-2, genital yapılara göre beyinde daha az bir öneme sahip olabilir. Bu durum, beyinde cinsiyet dimorfizminin, dolaşımdaki androjen miktarının, testis yapısının ilk olarak geliştiği gelişimin 8-12. haftalardaki düzeylere göre daha yüksek olduğu, gelişimin daha sonraki dönemlerinde meydana gelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Testosteron Düzeylerinin Kontrolü

Testosteron ilk olarak gelişmekte olan testis tarafından gelişimin 8-9. haftalarında üretilir. Bununla beraber hCG/LH için reseptörler gestasyonun 10-12. haftalarına kadar bulunmaz. Bu durum androjen sentezinin başlangıçta otonomik olduğunu düşündürmektedir. Testosteronun zirve düzeylerine dış genital yapıların maskülinizasyonunun tamamlandığı gestasyonun 15-16. haftalarında ulaşılır. Bu zamanlama ilginç olarak fetal hipotalamik-pitüiter aksın tam olarak fonksiyonel olduğu gelişimin 15. haftasından öncedir. Gelişimin 16. haftasında yaşanan testosteron zirvesinden sonra serum düzeyi 24. haftaya kadar yarı seviyeye düşer ve ardından çok daha düşük ama ölçülebilir düzeye düşer.

Müllerian Inhibiting Substance /Anti-Müllerian Hormon (MIS/AMH)

MIS/AMH gelişmekte olan Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. MIS/AMH farklılaşmakta olan testisten yapılan ilk maddeler arasında yer alır. MIS/AMH Wolffian kanala doğrudan salgılanır, yan taraftaki Müllerian kanala da sızar ve bu yapının regresyonunu başlatır. MIS/AMH testisten gelişimin 8-9. haftalarında salgılanmaya başlar. Postnatal dönemde “minipuberte” adı verilen ve 3-12. aylar arasında görülen bir dönemde salgılanır. Ardından kan düzeylerinde düşük de olsa tespit edilebilir bir şekilde azalma olur. Puberteden sonra MIS/AMH kan seviyesi oldukça düşse de semende saptanabilmektedir (buradaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir).

Dişilerde overin granülosa hücreleri MIS/AMH üretirler ancak sekresyon cinsiyet farklılaşmasının tamamlandığı doğuma kadar başlamaz. Over siklusu sıra-

sında MIS/AMH'nın foliküler fizyolojide önemli ancak henüz tam olarak tanımlanamamış rolü söz konusudur. *MIS/AMH* aktivasyonunu kontrol eden sinyaller arasında SOX9, SF1, WT1 ve GATA4 yer alır ve aktif bir çalışma konusudur.

Gelişmekte olan erkeklerde SRY aktivasyonunun ardından sekresyonu yapılan ilk faktörlerden bir tanesi MIS/AMH'dir. MIS/AMH iki reseptör aracılığıyla çalışır; AMHR-1 ve AMHR-2. MIS/AMH geninde veya reseptörlerinde anomali olması erkekte fallop tüpler, uterus ve üst vajen bölgesinin persiste etmesine neden olur. Mis/Amh'de homozigot delesyonu olan farelerde Wolfian kanallar, Müllerian kanalların persiste etmesi nedeni ile tıkanır ve infertiliteye neden olurlar. Buna ek olarak Leydig hücrelerinde hiperplazi olur. Farede insan MIS/AMH'nın fazla ekspresyonu, dişilerde Müllerian kanalların kaybedilmesine, erkeklerde ise Leydig hücrelerinde steroidogenezisin baskılanmasına ikincil yetersiz virilizasyona neden olur. AMH veya AMHR-2 mutasyonu olan insanlarda tamamen aynı olmasa da benzer fenotip görülür. Peristan Müllerian kanal sendromu olan erkek çocuklarda dış genital yapının virilizasyonu normal, ama testislerin inişi normal değildir. Gübernakulum kordu uzundur ve dişilerdeki *round* ligamana benzerlik gösterir. Bu da MIS/AMH'nın gübernakulum gelişimi ve testislerin inmesinde önemli bir görevi olduğunu düşündürmektedir. Kriptorşidizmin bulgusunun, anormal şekilde uzun gübernakulum kordları ve iç genital yapıların mobilitesi desteklemese de geride kalan uterusun neden olduğu mekanik etkilere bağlı olduğunu düşünülmektedir. Fazla hareketli olan testis yapısı prenatal torsiyona artmış bir yatkınlık sağlayarak “*vanishing testis*” bulgusuna yol açabilmektedir.

İnsulin Benzeri Hormon 3

İnsülin-benzeri hormon süperailesine aittir. Bu ailede ayrıca insulin, *relaksin* ve *insulin-like growth* faktör I ve II de vardır. Prenatal ve postnatal dönemde sadece Leydig hücreleri tarafından salgılanır. INSL3, fetal Leydig hücrelerinden *swelling* reaksiyonu sırasında inişin birinci fazı sırasında (gestasyonun 10-15. haftası) salgılanır. Salgılanmasının düzenlenmesi tam olarak bilinmemektedir. Leydig hücrelerinde AMHR-2 reseptörleri olması nedeni ile MIS/AMH da bu süreçte muhtemelen rol oynamaktadır. INSL3 üretiminde bozukluk olması veya INSL3 geni veya INSL3 reseptöründe mutasyon olması durumunda testiküler inişin transabdominal fazında başarısızlık meydana gelir.

Over Hormonları

Gelişmekte olan overde östrojen sentezi gestasyonun 8-9. haftalarında mümkündür. Bununla birlikte erken over içinde östrojen sentezi yapan bu hücre granülosa hücresi yerine henüz tam olarak gelişmemiş bir interstisiyel hücre olabilir. Gelişimin 8-16. haftalarında erken over yapısında gonadotropin reseptörleri yoktur. Bu nedenle fetal over gelişimin 16-20. haftaları arasında gonadotropinlere hassas hale gelir. Bu durum gelişimin ilerleyen dönemi ve *ovarian* foliküllerin idame ettirilmesinde önemlidir. Östrojenin dişilerin genital kanalının gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber hem maternal hem de fetal östrojenin ikinci ve üçüncü trimesterde uterus ve vajina farklılaşmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.

Plasenta

Plasentanın cinsiyet gelişimi üzerinde önemli bir rolü vardır. *Chorionic gonadotrophin* (hCG) cinsiyet farklılaşmasının kritik bir dönemi olan ve iç ve dış fenotipin modifiye edildiği gelişimin 8-15. haftaları arasında testosteron üretiminin muhtemelen en önemli düzenleyicilerdendir. Gestasyonun ilerleyen dönemlerinde bu düzenleyici fonksiyonu büyük oranda fetal hipotalamik-pitüiter aks tarafından gerçekleştirilir. Bu dönemde gonadal hormon üretimi ile penis ve skrotal büyüme, erkeklerde testislerin inmesi, dişilerde uterus ve vajina gelişimi mümkün hale gelir. Plasentanın bir başka anahtar fonksiyonu fetal dolaşımda olan herhangi bir gonadal veya adrenal androjenlerin aromatize edilmesidir. Böylelikle anne ve dişi fetüsün maskülinizasyonu önlenmiş olur.

Şiddetli intrauterin büyüme geriliği olan ve prematür doğan bazı erkek bebeklerde saptanan dış genital yapıların eksik virilizasyonu bulgusunun, gelişimin 8-12. haftalarındaki yetersiz androjen üretimi ve sekonder plasental yetmezlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Fetal-Hipotalamik-Pitüiter Aks

Erkek genital yapıların gelişimi, gelişimin 12-15. haftalarında dış genital yapıların farklılaşmasının tamamlanmasının ardından, gebeliğin ikinci yarısında fonksiyonel bir hipotalamik-pitüiter-gonadal aks gerektirir. Androjen üretimi başlangıçta otonomik olsa da hızlıca hCG kontrolü altına girer. Pitüiter bez

testiküler fonksiyonları düzenlemek üzere trofik hormon üretimine gelişimin 15. haftasında başlar. Septo-optik displazi gibi yapısal bir anomali veya hormon sinyalizasyon yolağında moleküler bir defekt (LH mutasyonu, LH reseptör mutasyonu) olması durumunda 15. hafta itibarıyla iç ve dış genital yapılar normal bir şekilde maskülinize olmuş olacaktırlar. Bununla beraber bu haftadan sonra gelişim testiküler hormon yokluğu nedeni ile inhibe olacak ve fallusun büyümesi yavaşlayacaktır. Hipotalamik veya pitüiter bozukluğu olan erkek bireylerde dış genital yapılarda şüpheli bir durum yoktur (Gelişimin 8-12. haftalarında normal hormon düzeylerinin işaret eder). Bununla beraber mikropenis ile beraber fallus büyümesinde yetersizlik, skrotal hipoplazi ve kriptorşidizm bulguları vardır. Testis inişinin ilk fazı gubernakulumda meydana gelen *swelling* reaksiyonunu uyaran *INSL3* tarafından kontrol edildiği için testisler hemen hemen her zaman eksternal inguinal halkanın hemen dışında palpe edilebildiği inguinal bölgeye kadar inmiş durumdadır.

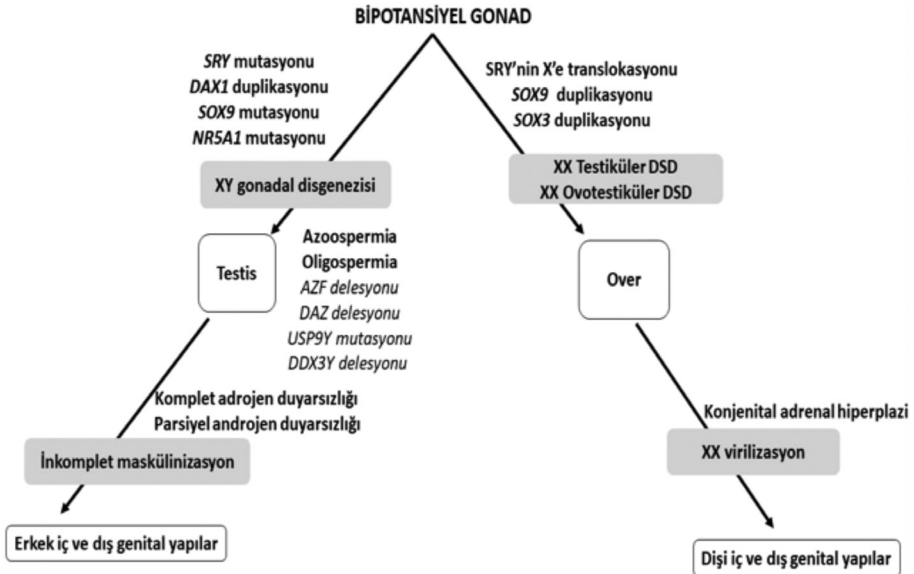
Postnatal Hormon Düzeyleri

Doğumdan hemen sonra erkek bir bireyde serum androjen ve MIS/AMH düzeyleri bazal seviyelere düşer ve böylelikle doğumdan sonraki bir iki hafta içinde zorlukla saptanabilir düzeylere gelirler. Doğumdan sonraki 2-3. aylarda gonadotropin düzeylerinde ani bir yükseklik ve testosteron üretiminde ani bir artış görülür. Postnatal 3-6. aylar arasında adölesan bir erkekteki benzer serum testosteron seviyeleri söz konusudur. Androjen düzeylerindeki bu geçici zirve “mini puberte” adı verilen bir döneme neden olur. Bu dönemin erken postnatal germ hücre gelişimi için önemli bir dönem olduğu ileri sürülmektedir. Bu dönemin ayrıca inguinal herni gelişiminin önlenmesinde processus vajinalisin tam obliterasyonu için de önemli olduğu düşünülmektedir. Postnatal androjen salınımının cinsiyet kimliği yollarının son basamaklarına dahil olduğu yönünde düşünceler de vardır.

Testosterona benzer şekilde MIS/AMH düzeylerinde de postnatal erken bir dönemde (6. aydan sonra olacak ve 12. ayda zirve yapacak şekilde) yükselme söz konusudur. MIS/AMH düzeyleri çocukluk çağı boyunca yüksek kalır ve puberte başlayana kadar da düşme göstermez. Testosterona göre MIS/AMH’nın muhtemel fonksiyonları hakkında fazla bilgi yoksa da MIS/AMH’nın germ hücre gelişimde rolü olduğu yönünde düşünceler vardır. Postnatal hormonların cinsiyet gelişimi üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Cinsiyet gelişimi bozuklukları kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyetin atipik olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu tanı kapsamında; bütün hipospadias tipleri, ambigüus genitalya, *sex reversal*, Turner ve Klinefelter sendromları, vajinal ve uterus agenezisi gibi doğumsal anomaliler, kloakal ekstrofi ve mesane ekstrofisi yer alır. Cinsiyet gelişimi bozuklukları konusunda kullanılan güncel terminoloji **Tablo II**'de gösterilmiştir. Cinsiyet gelişimi bozuklukları periferik kan karyotipine göre üç tanışal grup altında toplanırlar; 1) 46,XY DSD; 2) 46,XX DSD; 3) Cinsiyet kromozom anöploidisi DSD. Cinsiyet kromozom anöploidisi DSD'lerde; 47,XXY Klinefelter sendromu, 45,X Turner sendromu ve 45,X/46,XY *mixed* gonadal disgenezisi (MGD) ve 46,XX/46,XY kimerizminde olduğu gibi cinsiyet kromozom sayısı anormaldir. Her bir karyotipik grup içinde etiyolojik olarak belirlenen üç alt grup DSD söz konusudur; 1) Gonadal disgenezisi (anormal gonad gelişimi), 2) Anormal hormon sentezi veya etkisi, 3) Sendromik nedenler (**Tablo III**). Cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet farklılaşmasında çeşitli basamaklarda meydana gelen bozukluklar **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet farklılaşmasında çeşitli basamaklarda meydana gelen bozukluklar

Tablo II. Cinsiyet gelişim bozuklukları konusunda kullanılan yeni terminoloji

Yeni terminoloji	Önceki terminoloji
Cinsiyet gelişim bozuklukları (<i>Disorders of sex development, DSD</i>)	İnterseks
46,XY DSD	Erkek psödohermafrodit, yetersiz virilize erkek, yetersiz maskülinize erkek
46,XX DSD	Dişi psödohermafrodit, virilize dişi, maskülinize dişi
Ovotestiküler DSD	Gerçek hermafrodit
46,XY komplek gonadal disgenezi	XY dişi, XY <i>sex reversal</i>
46,XX testiküler DSD	XX erkek, XX <i>sex reversal</i>

Tablo III. Cinsiyet gelişim bozuklukları sınıflandırması ve ilişkili bazı bozukluklar

	46,XY DSD	46,XX DSD	Cinsiyet kromozom anöploidisi DSD (Klinefelter sendromu XXY, Turner sendromu, Mozaik X/XY)
Anormal gonad gelişimi	• Kısmi gonadal disgenezi • <i>Mixed</i> gonadal disgenezi • Komplek gonadal disgenezi • Ovotestiküler DSD (<i>SFI</i> veya <i>WTI</i> mutasyonlarına bağlı) • Testiküler regresyon sendromu • Denys-Drash sendromu • Frasier sendromu • WAGR sendromu	• Kısmi gonadal disgenezi • Komplek gonadal disgenezi • Testiküler DSD • Ovotestiküler DSD • Denys-Drash sendromu • Frasier sendromu • WAGR sendromu	• Kısmi gonadal disgenezi • <i>Mixed</i> gonadal disgenezi • Komplek gonadal disgenezi • Ovotestiküler DSD
Anormal hormon (androjen) etkisi	• Zayıf androjen sentezi veya etkisi • Androjen biyosentez defekti • 17 β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 5α-redüktaz-2 eksikliği, lipoid adrenal hiperplazi • Androjen duyarsızlığı (kısmi, şiddetli veya komplek)	• Androjen fazlalığı • Artmış sentez • Konjenital adrenal hiperplazi	
Sendromik ve non-hormonal nedenler	• Kloakal ekstrofi, basit hipospadias	• Kloakal ekstrofi, vajinal agenezi	

Gonadal veya hormonal anomalilerin neden olduğu en sık DSD nedenleri; konjenital adrenal hiperplazi, androjen duyarsızlığı sendromu ve MGD'dir. Bu üç tanı, anormal hormonal etkilerin neden olduğu bütün DSD'li çocukların yaklaşık %32-47'sinden sorumludur. Anormal cinsiyet belirlenmesinin bazı nadir şekillerinde; XY dişi veya XX erkek olacak şekilde *komplet sex reversal* vardır. XX erkek vakalarının çoğunda SRY'nin de içinde olduğu Y kromozomunun küçük bir segmentinin (genellikle Yp11.3) X kromozomuna translokasyonu söz konusudur. Bazı *sex reversal* sendromları **Tablo IV**'te gösterilmiştir.

Tablo IV. *Sex reversal* sendromları

Sendrom/OMIM	Genetik etiyoloji	Klinik özellikler
Otozomal <i>sex reversal</i> sendromu /154230	9p24'te <i>DMRT1</i> delesyonu	46,XY saf gonadal disgenezli dişiler
Kampomelik displazi/ 114290	17q24.3–q25.1'te <i>SOX9</i> haploetersizliği	46,XY gonadal disgenezisli dişiler ve uzun kemiklerde “bowing”
<i>Dosage-sensitive sex reversal</i> / 300018	Xp21.2–21.3'te <i>DAX1</i> duplikasyonu	46,XY gonadal disgenezli dişiler
<i>Rutledge lethal</i> multipl anormali sendromu/ 268670	11q12–13'te 7-dehidro kolesterol redüktaz enzim defekti	46,XY dişi ve polidaktili
		Konjenital kalp hastalığı
		Renal + pulmoner hipoplazi
46,XY komplet gonadal disgenezisi (Swyer sendromu)/ 306100	<i>SRY</i> mutasyonu/Xp21.2–22'de delesyon	46,XY gonadal disgenezli dişiler
XX erkek sendromu/ 278850	<i>SRY</i> 'nin X kromozomuna translokasyonu (Yp11.3)	46,XX erkekler

SRY veya gonadal farklılaşmada yer alan erken downstream genlerinden birinde mutasyon veya delesyon olması durumunda gonad yapısı matür over veya testis yapısına dönüşemez ve fonksiyon göstermeyen “streak” gonad olurlar. Testiküler gelişimin olmaması hem iç hem de dış genital yapıların maskülinizasyonunda gerekli olan erkeklik hormonlarının olmayışına neden olur. Bu durum mesonefrik (Wolffian) kanal regresyonu ve paramesonefrik (Müllerian) kanal prezervasyonuna neden olur. Dış genital yapılar dişi gelişimsel yolağa devam ederler ve doğumda normal dişi dış genital yapılar bul-

nur. Vajina ve uterus MIS/AMH yokluğunda normal şekilde oluşurlar. *INSL3* yokluğunda ise gubernakulumda *swelling* reaksiyonu gerçekleşmez ve *streak* gonadlar overlerin normal pozisyonunu alırlar.

Cinsiyet kromozomlarında *nondisjunction* nedeniyle 45,X genotipinin görüldüğü Turner sendromunda benzer bir gelişimsel yolak söz konusudur. Bu durumda primitif germ hücreler kaudal yolk-sac'den ambiseksual gonada normal şekilde göç eder, fakat ikinci X kromozomu yokluğu nedeni ile foliküller anormal şekilde gelişir ve erken çocukluk döneminde prematür yaşlanma görülür. Bazen özellikle 45,X/46,XX mozaik olan kişilerde over fonksiyonları yaşamın ilerleyen dönemlerine kadar devam edebilir. Bununla beraber Turner sendromlu fetüslerin büyük bir kısmı (%98-99) normal gelişim göstermezler ve gebelik kaybı gerçekleşir.

SRY aktivasyonundan sonraki testiküler gelişimi düzenleyen genetik yollar tam olarak bilinmese de *downstream* genlerindeki mutasyonların gonadal disgenезisin değişik formlarına yol açtığı tahmin edilmektedir. Üretilen hormonun anlamlı şekilde azaldığı testiküler büyüklük anormallliği (testiküler hipoplazi) örnek olarak verilebilir. Bu durumda hem iç hem de dış genital yapıların virilizasyonu bozulacaktır. Testiküler farklılaşmanın geç başlangıç göstermesi görünürde postnatal dönemde normal fonksiyon gösteren bir testis yapısına neden olurken, farklılaşmanın geç başlaması, gelişimin 8-12. haftaları arasında meydana gelen cinsiyet farklılaşmasında bozukluklara neden olacaktır.

Testiküler gelişim bozukluğunun daha sık görülen bir nedeni cinsiyet kromozomlarındaki mozaizmin neden olduğu MGD'dir (45,X/46,XY). Bu durum sonucunda iki displastik testis meydana gelebilir. Bununla beraber daha sıklıkla mozaizim dağınıktır. Bir gonad testise gelişim gösterirken (değişen derecelerde displazi eşlik edebilir veya etmeyebilir), diğer gonad fonksiyon göstermeyen *streak* gonad şeklindedir. Bu DSD'lerde her bir taraftaki virilizasyon değişen derecelerde meydana gelir. Bir tarafta (testiküler taraf) Wolffian kanalın hepsi ya da bir kısmı korunurken, *streak* gonad kısmında Müllerian kanal korunur.

Wolffian kanal 45,X/46,XY MGD'li hastaların çoğunda, disgenetik testis ile aynı tarafta epididimis ve vas deferens olarak kalır. MGD'li 15 hastanın de-

ğerlendirildiği bir çalışmada sadece bir hastada Wolffian kanal yapıları *streak* gonad ile aynı tarafta saptanmıştır. MGD’li 14 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada 7 hastada disgenetik testis ile aynı tarafta vas deferens saptanmıştır. İç kanalların kaudal uçlarında vas deferensin persiste eden Müllerian kanal veya vajinal artığın içine girdiği rapor edilmiştir. Bu bulgu ovotestiküler DSD’de de rapor edilmiştir.

İç genital kanalların ipsilateral gonad gelişimi ile olan ilişkisine muhtemelen Wolffian kanala ekzokrin tarzda salgılanan erkeklik hormonları (testosteron ve MIH/AMH) neden olmaktadır. Hormonların Wolffian kanala ekzokrin tarzda salgılanması, cinsiyet gelişiminden önce bu kanalın mesonefrosun boşaltım kanalı olarak görev görmesi ve bir miktar idrarın kanaldan kloakaya akması nedeniyle şaşırtıcı değildir.

Wolffian ve Müllerian kanalların kaudal uçlarının anatomik yapısı, testosteron ve MIS/AMH’nın ipsilateral gonaddan Wolffian kanala doğru geçmesi nedeniyle tahmin edilebilir. Disgenetik bir testisin oluşması durumunda ipsilateral Wolffian kanalın devam eden miktarı, üretilen testosteron miktarı ile doğru orantılıdır. Testisin tam oluşması durumunda Wolffian kanalın tamamı korunacaktır. Gonadın displastik testis oluşturması durumunda ise Wolffian kanalın sadece en proksimal kısmı, epididimis ve proksimal vas deferansı oluşturmak üzere devam edebilecektir. Müllerian kanalın regresyonu ise bu durumun ayna imajı olarak düşünülebilir. Wolffian kanalın sadece proksimal ucunun korunması durumunda distal Müllerian kanal “kör uçlu fallop tüpü” veya “uterus boynuzu” olarak devam edebilir. Vajinal *plate* yapısından vajinanın gelişiminin inhibe edilmesi dolaşımda dolaşan andojen ve testosteronun DHT’ye dönüşümünü gerektirir. Böyle bir durumda sıradışı varyantlarla karşı karşıya kalınabilir. Kanaldan aşağıya doğru salgılanan androjenin ekzokrin etkisi ile Wolffian kanal korunabilir. Bununla beraber androjenlerin yetersiz endokrin fonksiyonları nedeni ile vajinal kalıntı ve seminal veziküllerde defekt söz konusudur.

Cinsiyet gelişimi bozukluklarıyla ilişkili genlerden bazıları **Tablo V**’te, farklı genital anomalilerin eşlik ettiği multipl malformasyon sendromlarından bazıları **Tablo VI**’da ve cinsiyet farklılaşma genlerinde meydana gelen genetik mutasyonların klinik korelasyonları **Tablo VII**’de gösterilmiştir.

Tablo V. Cinsiyet gelişimi bozukluklarıyla ilişkili genler

Gen	Fonksiyon kaybı/haploetersizlik	Fonksiyon kazanımı/duplikasyon
<i>SRY</i>	46,XY gonadal disgenezisi	46,XX testiküler DSD
<i>SOX9</i>	46,XY gonadal disgenezisi ile kampomelik displazi	46,XX testiküler DSD
<i>NR5A1 (SF1)</i>	46,XY gonadal disgenezisi ile adrenal yetmezlik	
<i>NR0B1 (DAX1)</i>	Adrenal hipoplazi, konjenital ve hipogonadotropik hipogonadizm	46,XY gonadal disgenezisi
<i>WNT4</i>		46,XY gonadal disgenezisi
<i>RSP01</i>	46,XX testiküler DSD ile hiperkeratozis	
<i>WT1</i>	WAGR sendromu, Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu	
<i>CBX2</i>	46,XY DSD	
<i>FOXL2</i>	BPES ile over yetmezliği	
<i>DMRT1</i>	46,XY gonadal disgenezisi	

Tablo VI. Farklı genital anomalilerin eşlik ettiği multipl malformasyon sendromlarından bazıları.

Etiyoloji	Klinik Bulgular
4p delesyonu	Hipertelorizm, mikrosefali, zihinsel yetersizlik, hipospadias, kriptorşidizm, sakral sinüs
10q delesyonu	Megamesane ile ilişkili idrar yolu anomalileri, dismorfik yüz bulguları, yarık dudak, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik
10q duplikasyonu	Zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz bulguları, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, dismorfik yüz bulguları, yarık damak, ekstremité anomalileri, kriptorşidizm (%50)
10p duplikasyonu	Dismorfik yüz bulguları, yarık damak ve dudak, kistik böbrek, ekstremité deformiteleri, hemifasiyal mikrozomi, ureter duplikasyonu
11q delesyonu	Trigonosefali, konjenital kalp hastalığı, hipospadias, kriptorşidizm (%50)
13q delesyonu	Mikrosefali, yüksek burun köprüsü, göz anomalileri, baş parmak hipoplazisi, hipospadias, kriptorşidizm
Mesane ekstrofisi	Genital tüberküllerin inkomplet füzyonu, mesane mukozasının ekspozé olması

Etiyoloji	Klinik Bulgular
Kloakal ekstrofi	Kolonik ve mesane mukozasının ekspoze olması, imperfore anüs, bifid genital
Kloakal anomali (ürorektal septum malformasyonsekanst)	Kloakal anomali, fimozis, klitoral hood balonlaşması
Sirenomelia	Kaudal regresyon, füzyona uğramış alt ekstremit ve genital yapıların yokluğu
Penis agenezisi	Penis yokluğu, renal anomaliler
Aarskog sendromu	Hipertelorizm, brakidaktili, <i>shawl</i> skrotum
Cornelia de Lange sendromu	Sinorfis, ince üst dudak, mikromeli, hipoplastik erkek genital
Denys-Drash sendromu	Ambigius genitalya, testiküler disgenezis, progresif glomerüloskleroz, böbrek yetmezliği, Wilms' tümörü (%75)
Fraser sendromu	Kriptorşidizm, aurikular defekt, hipospadias, kriptorşidizm, bikornuat uterus, vajinal atrezi, klitoromegali
Frasier sendromu	Testiküler disgenezis, komplet XY sex reversal, yüksek gonadal tümör gelişim riski, fokal veya segmental glomerüloskleroz
Fryns sendromu	Diyafram hernisi, kaba yüz, distal dijital hipoplazisi, dişilerde genital duplikasyon/atrezi, erkeklerde hipospadias, kriptorşidizm
Kısa kosta polidaktili sendromu (tip II, Majewski)	Şiddetli boy kısalığı, kısa kosta, polidaktili, ambigius genitalya
Kondroektodermal displazi	Kısa ekstremiteler, polidaktili, turnak hipoplazisi, epispadias
Kraniofrontal displazi	Kraniyosinostozis, <i>shawl</i> skrotum, hipospadias
Rapp-Hodgkin ektoermal displazi	Hipohidrotik ektoermal displazi, hipospadias
Rieger sendromu	İris displazisi, hipodonti, hipospadias
Robinow sendromu	Düz orta yüz, kısa ön kol, hipoplastik genital
Schinz-Giedion sendromu	Kaba yüz, kısa ön kol ve alt ekstremit, hipertrikoz, genital hipoplazi
Smith-Lemli-Oritz sendromu	Gelişme geriliği, hipotoni, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları, genital anomali, 2 ve 3. parmaklarda sindaktili, hipospadias ve kriptorşidizm (%70), üst idrar yolu anomalileri (%50-60)
Triploidi	Büyüme geriliği, 3 ve 4. parmaklarda sindaktili, hipospadias, mikropenis, kriptorşidizm
WAGR sendromu	Disgenetik testis, ambigius genitalya, aniridia, gelişme geriliği, Wilms'tümör, katarakt, glokom, tekrar eden tonsilit, "streak" over, bikornuat uterus

Tablo VII. Cinsiyet Farklılaşma Genlerinde Meydana Gelen Genetik Mutasyonların Klinik Korelasyonları

Gen (Lokus)	Fonksiyon kaybı	Fonksiyon kazanımı
SRY (Yp11.3)	XY <i>sex reversal</i> : Komplet gonadal disgenezisi Gerçek hermafroditizm Kısmi gonadal disgenezisi	XX <i>sex reversal</i> : Testiküler disgenezisi, Kısmi gonadal disgenezisi, Testis ve anormal germ hücreleri, Gerçek hermafroditizm
SOX9 (17q24.3-q25.1)	Kampomelik displazi: XY <i>sex reversal</i>	XX <i>sex reversal</i> (duplikasyon)
SF1 (9q33)	XY <i>sex reversal</i> ve gonad agenezisi Adrenal agenezisi, hipotalamik pitüiter disfonksiyon	
WT1 (11p13)	Anormal testiküler formasyon WAGR (fonksiyon kaybı) Denys-Drash sendromu (dominant negatif) Frasier sendromu (<i>splicing</i> mutasyonları)	
WNT4 (1p35)		XX <i>sex reversal</i> (duplikasyon)
DAX1 (Xp21.3-p21.2)		XY <i>sex reversal</i> (duplikasyon)
CYP21 (6p21.3)	KAH: 21 α hidroksilaz eksikliği (virilize dişi)	
CYP11B1 (8q24.3)	KAH: 11 β hidroksilaz eksikliği (virilize dişi)	
17 β -HSD3 (9q22)	KAH: 3 β HSD eksikliği (virilize dişi, yetersiz virilize erkek)	
HSD3B2 (1p13.1)	17 β HSD eksikliği (virilize dişi, yetersiz virilize erkek)	
CYP19 (15q21.1)	Aromataz eksikliği (virilize dişi)	
AR (Xq11-12)	Androjen duyarsızlığı (komplet, kısmi)	
StAR (8p11.2)	Lipoid adrenal hiperplazi (yetersiz virilize erkek)	
CYP11A (P450scc)	Lipoid adrenal hiperplazi (yetersiz virilize erkek)	
CYP17 (10q24.3)	17 α hidroksilaz eksikliği (yetersiz virilize erkek)	
SRD5A2 (2p33)	5 α -redüktaz-2 eksikliği (yetersiz virilize erkek)	
LCGR (2p21)	Leydig hücre hipoplazisi	
DHCR7 (11q12-q13)	Smith-Lemli-Opitz sendromu (yetersiz virilize erkek)	
MISIAMH (19p12.3-p13.2)	Persistan Müllerian Kanal sendromu tip 1	
MISIAMHR2 (12q13)	Persistan Müllerian Kanal sendromu tip 2	

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi; HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz; WAGR: Wilms tümörü, aniridia, minor genitouriner anomaliler ve zihinsel yetersizlik.

46,XX Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

46,XX DSD'li hastalar; ambiguis genitalya, karmaşık konjenital malformasyonlar, çocukluk çağı boyunca klitorisın giderek büyümesi ve virilizasyonun diğer bulguları ve pubertede anormal gelişim gibi şikayet ve/veya bulgularla başvurabilirler. Etiyolojide; konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği, 11 β -hidroksilaz eksikliği, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, P₄₅₀ oksidoredüktaz eksikliği, 17 α -hidroksilaz eksikliği veya lipoid konjenital adrenal hiperplazi), *steroidogenic* faktör-1 eksikliği, 46,XX gonadal disgenezisi, Müllерian kanal agenezisi, 46,XX testiküler DSD, 46,XX ovotestiküler DSD veya kloakal ekstrofi ve mesane ekstrofisi yer alır. Hastaların, anormal puberte gelişim bulguları ile başvurduğu 46,XX durumlar **Tablo VIII**'de ve 46,XX DSD'ye neden olan farklı konjenital adrenal hiperplazi tipleri **Tablo IX**'da, gösterilmiştir.

Tablo VIII. Anormal pubertal gelişim bulguları ile karakterize 46,XX durumlar:

Durum	Meme/Pubik kıl gelişimi	Menstrüasyon	Klinik özellik
46,XX gonadal disgenezisi	-	-	↑FSH ve ↓LH, FSH reseptör gen mutasyonu
17 α -hidroksilaz eksikliği	-	-	Hipertansiyon, hipokalemi, ↑mineralokortikoid ↓kortizol ve sex steroidleri <i>CYP17</i> mutasyonu
SF-1 eksikliği	+/-	Primer amenorea veya prematür over yetmezliği	<i>NR5A1</i> mutasyonu
Müllерian kanal agenezisi	+	-	Hormon düzeyleri normal, görüntülemelerde anatomik anomali görülür, bazı vakalarda <i>WNT4</i> mutasyonları

Tablo IX. 46,XX DSD'ye neden olan farklı konjenital adrenal hiperplazi tipleri.

KAH tipi	OMIM	Adrenal bezde ekspresyon	Overde ekspresyon	Virilizasyon	Hipertansiyon	Tuz kaybı
21-hidroksilaz eksikliği	201910	+	-	+	-	+
11 β -hidroksilaz eksikliği	202010	+	-	+	+	Yenidoğan döneminde geçici (tedavi öncesinde)
3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği	201810	+	+	+	-	+
P ₄₅₀ oksidoredüktaz eksikliği	124015	+	+	+	-	+/-
17 α -hidroksilaz eksikliği	202110	+	+	-	+	-
Lipoid konjenital adrenal hiperplazi	201710	+	+	-	-	+

46,XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Bu grup kapsamında yer alan hastalarda çok geniş bir klinik çeşitlilik vardır. Atipik cinsiyet gelişimi; testiküler gelişim, hormonal hipotalamik-pitüiter-gonadal aks veya ürogenital bölgenin morfogenezinde herhangi bir kısmın kesintiye uğramasıyla meydana gelebilir. 46,XY DSD'li hastalar; sekonder cinsiyet özelliklerinin olmadığı adölesan bir erkek çocuğu, doğumda hipospadias veya ambiguus genitalyanın tespit edildiği bir yenidoğan veya tamamlanmış dişi fenotipinde olan ve primer amenore ile başvuran bir adölesan çocuk şeklinde karşımıza çıkabilirler. Anatomik bulgular; dış genital yapıların virilizasyon düzeyi, iç genital yapıların morfolojisi ve Müllerian yapıların varlığı veya yokluğu ile tanımlanabilir. Dış genital yapıların virilizasyonunun derecelendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılabilir. Bunlara örnek olarak genel kullanım için geliştirilmiş *External Maskülinizasyon Skalası*, spesifik olarak androjen duyarsızlığının derecelendirilmesi için geliştirilmiş *Quigley Skalası* ve XX bir bireyin virilizasyonunun derecelendirilmesi için geliştirilmiş *Prader evrelemesi* verilebilir. 46,XY DSD'li hastalara doğru tanı konularak bu hastaların klinik yönetimlerinde iyileşme, gonadal germ hücre kanser riski, infertilite riski, seksüel disfonksiyon ve psikososyal kaygılar da dahil olmak

üzere komplikasyon sıklığında azalma sağlanacaktır. 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları nedenleri Tablo III'te gösterilmiştir.

46,XY Komplet Gonadal Disgenezi (Swyer sendromu)

Bu bozuklukta Y kromozomunda SRY bölgesini etkileyen bir bozukluk vardır. Bu hastaların %15-30'unda bu bölgede mutasyon saptanır. SRY sinyalizasyonu bozulduğu için *ambisexual* gonad testis şeklinde farklılaşamaz ve fonksiyon göstermeyen *streak* gonad şeklinde kalır. Erkeklik hormonlarının yokluğu dış gelişimin normal dişi yönünde olmasına neden olurken içeride Müllerian kanallar infantil dişi genital *trakt* şeklinde kalırlar. Ek olarak vajinanın alt kısmı androjenlerin yokluğunda bile gelişim gösterir. Hastalar pubertede primer amenore ve/veya sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişiminde gecikme ile başvururlar. Turner sendromunda görülen kısa boydan farklı olarak boyları normal veya uzundur. Geç adölesan dönemde gonadal tümör gelişim riski vardır. Yaşları 13-18 arasında olan 8 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 6'sında tanı sırasında tümör (gonadoblastoma ve/veya disgerminoma) tespit edilmiştir.

Mixed Cinsiyet Kromozom ve Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Cinsiyet kromozomu anöploidisi (X veya Y kromozomu sayısında anormallik olması) olan durumlarda *mixed* cinsiyet kromozom DSD'si görülebilir. Bu durum oldukça sık olup insidans yaklaşık 1/400 doğum olarak bildirilmektedir. Bazı bireylerde bütün hücreler etkilenebilmektedir. En sık görülen anöploid karyotipler arasında; 47,XXX (1:947 dişi), 47,XXY (1:576 erkek), 45,X (1:1893 dişi) ve 47,XYY (1:851 erkek) yer alır. Alternatif şekilde mozaik karyotip yapıları da söz konusu olabilir. Bunlar arasında en sık olarak; 45,X/46,XX, 45,X/46,XY, 46,XX/47,XXX ve 46,XY/47,XXY yer alır. Tanım olarak cinsiyet gelişim bozuklukları kapsamında cinsiyet kromozom anöploidileri ve cinsiyet kromozom mozaizmi de yer alır. Böyle bir durumda sıklıkla gonad gelişimi, pubertal gelişim, fertilite ve bazı durumlarda primer cinsiyet farklılaşması bile olumsuz şekilde etkilenebilmektedir. Bununla beraber 47,XYY ve 47,XXX durumlarında cinsiyet farklılaşması, puberte ve fertilite normaldir.

45,X/46,XY Mozaisizmi

Konjenital adrenal hiperplazi ve androjen duyarsızlığı sendromu ile birlikte ambiguis genitalya ile ilişkili en sık kromozomal anomalidir. Bu durumda anormal anatomi gonadal disgenezisden kaynaklanır. Bir gonadın *streak*, diğ-
gerinin disgenetik olması durumunda MGD, her iki testisin disgenetik olması durumunda kısmi gonadal disgenezisi söz konusudur. *Streak* gonadda 45,X hücre hattı baskınken, disgenetik testiste her iki hücre hattı dengeli bir şekildedir. Disgenetik testislerde gonadoblastoma ve *carcinoma-in-situ* (CIS) olmak üzere iki çeşit pre-malign germ hücre bulunur. Bu nedenle disgenetik testisler tanıdan hemen sonra mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır.

45,X/46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Fenotipi

Bu karyotip ile beraber farklı fenotipler söz konusu olabilir. Fenotipik spektrumun bir ucunda yani, etkilenmiş kişilerin yaklaşık %95’inde, görünürde normal erkek fenotipi vardır. Bu kişilerin uzun dönem takipleri ile bu kişilerde kısa boy ve disgenetik testis geliştiği görülmüştür. Bu gruptaki gonadal kanser riski tam olarak bilinmese de normal erkek popülasyonuna göre yüksek olduğu bilinmektedir. Spektrumun bir diğer ucunda ise dişi fenotipinde olan ve Turner sendromlu kişiler yer almaktadır.

Turner sendromu olup karyotip yapılarında Y kromozom materyali taşıyan kızların sayısı kullanılan tekniğe göre değişkenlik göstermekte olup bu sayı tam olarak bilinmemektedir. Monozomi X olan Turner sendromlu kadınlarda gonadoblastoma insidansı düşüktür. Bununla beraber Y kromozomunun tümüne veya bir kısmına sahip olan kişilerde bu risk anlamlı şekilde yüksektir. Özellikle CIS için intratübüler germ hücrelerde OCT3/4 ve TSPY adlı iki genetik belirteç ekspresyonu patognomik kabul edilmektedir. Kanser riski için özellikle TSPY varlığının en iyi endikatör olduğu ileri sürülmektedir. Cinsiyet kromozom mozaisizmi olan hastaların büyük bir kısmında (%47) Y kromozom delesyonu saptanmaktadır. Bu durumun da Y kromozomundaki instabiliteye katkı sağladığı düşünülmektedir.

MGD’li çocuklarda tipik olarak ambiguis genitalya vardır. Dış genital yapıların görünümü, bir tarafta inmiş olan, fakat diğer tarafta intraabdominal

olup palpe edilemeyen *streak* yapı nedeniyle asimetriktir. İyi bir şekilde farklılaşmış olan testis de genellikle normalden küçüktür. Hastaların yaklaşık %75'inde uterus vardır. Bunun nedeni MIS/AMH'nın fetal dönemde yetersiz testiküler sekresyonudur. Uterus hemi-uterus yapıda olabilir veya tam olarak oluşmamış olabilir. Bu durumda endometriyal kanser riskinin artmış olduğu ileri sürülmektedir. Geniş bir *utricle* veya vajinal kalıntı bulunabilir. Bu durumda idrar yolu enfeksiyonuna artmış bir yatkınlık olabilir. Hastaların yaklaşık %84'ünde boy kısalığı vardır. Büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirmek gerekebilir. Üriner sistem anomalileri (böbrekte aksiyel rotasyon anomalisi, ureterik duplikasyon, at nalı böbrek, renal displazi) veya kardiyovasküler sistem anomalileri (arteriyel hipertansiyon, aort koarktasyonu, biküspid aortik kapak) eşlik edebilir. Bazı hastalarda öğrenme güçlüğü, artmış sağırılık riski (tekrar eden otitis media nedeniyle) ve bazı dismorfik yüz bulguları olabilir.

Ovotestiküler DSD

Bu kişilerin gonadlarında over folikülleri ve seminifer tübülleri vardır. Bu yapıların gonadlardaki dağılımları değişkenlik gösterir. Gonadın bir kutbunda over, diğer kutupta testiküler doku bulunur. Bunun yanı sıra; bir gonad over diğer gonad disgenetik testis şeklinde de olabilir. Yine de ovotestis vakalarının %89'unda over ve testis dokusu hemen hemen eşit olarak dağılmışlardır. Bu nedenle bu dokuları makroskopik olarak ayırt etmek pek mümkün olmaz. Ovotestiküler DSD'de yer alan testis dokusu over dokusuna göre çok daha hızlı atreziye uğrar. Ovotestiküler DSD'li az sayıda kadın anne olabilmişse de paternite bugüne kadar hiç rapor edilmemiştir.

Ovotestiküler DSD'de en sıklıkla 46,XX karyotip yapısı görülür. Bununla beraber 45,X/46,XY ve 46,XY ovotestiküler DSD de görülebilir. Nadiren de olsa 46,XX/46,XY kimerizmi görülebilir. 46,XX karyotipine sahip ovotestiküler DSD'de kanser riski düşüktür. Bununla beraber Y kromozomunun varlığında bu risk yükselir. Gonadın durumuna göre fenotip değişir. En kolay tanınan fenotiplerden bir tanesi bir tarafta testis (genellikle sağ), diğer tarafta ovotestis veya overin olduğu fenotiptir.

Klinefelter sendromu-47,XXY

47,XXY bireylerde genital anomaliler nadiren görülür. Bununla beraber hastaların büyük çoğunluğunda ilerleyici testiküler fonksiyon bozulması saptanır. Pek çoğunda testosteron replasman tedavisi gerekir. Testosteron tedavisinin en önemli faydalarından bir tanesi Klinefelter sendromlu bireylerin yaklaşık %40'ında görülen osteoporozise yöneliktir. Klinefelter sendromlu erkeklerin çoğu oligospermik veya azospermiktir ve FSH ve LH düzeyleri yüksektir. Özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun kullanıldığı yardımcı üreme teknolojisi bu kişilerde zaman zaman başarılı olmaktadır. Klinefelter sendromlu kişiler genellikle uzun boyludurlar ve zeka düzeyleri genellikle normal aralık içinde yer alır. Bununla beraber kardeşlerine göre zeka puanları yaklaşık 10-15 puan düşüktür. Sözel IQ'ları (*Intelligence Quotient*) performans IQ'larına göre daha çok etkilenmiştir. Bu kişilerin yaklaşık 1/3'ünde puberte döneminde jinekomasti gelişir ve cerrahi girişim gerekebilir. Yaşam boyu meme kanseri geliştirme riskleri ve özellikle mediastinum olmak üzere *non-testiküler* germ hücre kanser riskleri artmıştır.

Turner sendromu-Monozomi X

İki X kromozomundan birinin kaybedilmesi (maternal veya paternal) fetal gelişimde önemli değişikliklere neden olur. 45,X fetüslerin %1'i dışındakileri kendiliğinden şekilde düşük ile sonuçlanır. Canlı doğan kız çocuklarının fenotipik bulguları değişkenlik gösterir. Uzunlamasına büyümede anormallik, over farklılaşması, kardiyovasküler, renal ve lenfatik sistemlerin gelişimi ve göz, kulak ve diğer organ sistemlerinin gelişimi ile ilgili farklı anormallikler görülebilir. Doğumda boyunda yelelenme görülebilir. Bu bulgu prenatal dönemde fetüste kistik higroma adı verilen lenfatik bir malformasyonun postnatal bulgusudur. Bu anomali torasik kanal obstrüksiyonundan kaynaklanır. Diğer lenfatik anomaliler, el ve ayakta görülen lenfödem bulgusunun gelişmesinden sorumludur. En tipik kardiyovasküler anomaliler arasında biküspid aort kapak ve aort koarktasyonudur. Esansiyel hipertansiyon özellikle adolesan ve erişkin dönemde risktir. Turner sendromlu kızlarda östaki kanalı tıkanıklığına bir yatkınlık vardır. Tekrar eden otit, iletim tipi işitme kaybı ve kolesteatoma görülebilir. İkinci dekadın sonlarına doğru iletim tipi işitme kaybından bağımsız bir şekilde sinir tipi işitme kaybı gelişebilir. Orta yaşlı Turner sendromlu kadınlara

rın hemen hemen %25'i işitme cihazı kullanmaktadır. Bunların yanı sıra Turner sendromlu kişilerde pigmente kutanöz nevus sayısında artış, yaraların keloid oluşumu ile iyileşmesi strabismus, bazı dismorfik yüz bulguları da görülebilir. Bu kişilerin zeka puanları kardeşlerine göre ortalama yaklaşık 24 puan düşüktür. Turner sendromlu kişilerin uzun dönem takiplerinde kısa boy, infertilite, işitme kaybı metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar ve osteoporozis için artmış risk söz konusudur. Aort kökü dilatasyon riski mortalite açısından önemlidir. Bu durum özellikle biküspid aort kapağı olan kişilerde görülebilir. Erken erişkin hayatta özellikle anevrizma diseksiyonuna bağlı ani ölüm gelişebilir.

Hormonal Olmayan Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Cinsiyet gelişim bozukluklarına neden olan genital gelişim anomalileri genellikle gonadal veya hormonal fonksiyon defektlerine sekonder olacak şekilde meydana gelirler. Bununla beraber karın duvarı ve perineumu etkileyen büyük bir konjenital malformasyon grubu vardır. Hormonal olmayan DSD'ler **Tablo X**'de gösterilmiştir.

Tablo X. Hormonal Olmayan DSD'lerde sınıflandırma

Dismorfogenezis Bölgesi	Bozukluk
İç genital kanallar	Ürogenital ridge veya gonadal duplikasyon /agenezisi Müllerian kanal <i>malunion</i> Vajinal duplikasyon/agenezisi Rokitansky sekansı (MRKHS)
Dış genital yapılar	Penis agenezisi Ektopik labium/skrotum Ürogenital sinüs
Alt karın duvarı	Mesane ekstrofisi Epispadias
Perineum	Anorektal malformasyonlar Kutanöz fistül Rektobulbar fistül Embriyonik/fetal kompresyona sekonder edinilmiş anomaliler
Kloakal gelişim	Kısmi <i>twinning</i> Kloakal anomali Kloakal ekstrofi Kaudal regresyon

Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Bazı Klinik Özellikler

1. Palpe edilebilir bir gonadın tespiti o tarafta testiküler dokunun varlığına işaret eder. Bunun yanı sıra bu bulgu genomda bir yerlerde SRY varlığı hakkında da fikir verir. Overin inguinal bir fıtığa prolapsusu çok nadiren de olsa yaşamın ilk haftalarında görülebilir. Bununla beraber gonadal dokunun SRY yokluğunda da gelişebileceği akılda tutulmalıdır.
2. Testiküler iniş Müllarian kanal regresyonu ile ilişkilidir. İki palpe edilebilir testisin varlığı uterusun olmadığı hakkında fikir verebilir. Tek taraflı testis palpe edilmesi aynı tarafta Wolffian kanal olmasını gerektirirken, aynı tarafta Müllarian kanal olmamalıdır. Herhangi bir şekilde gonadın palpe edilmemesi durumunda ise gonadın ve kanalların durumu tam olarak bilinemez.
3. Uterusun varlığı gelişimin 8-12. haftaları arasında MIS/AMH yokluğunu gerektirir. Bu durumda testis dokusu ya yoktur ya da çok disgenetiktir. Normal erkek cinsiyet gelişimi bulgusu MIS/AMH yokluğuna işarettir. MIS/AMH reseptörü yokluğunda persistan Müllarian kanal sendromu söz konusu olabilir.
4. İç genital yapıların erkek hormonları tarafından düzenlenmesi ekzokrin'dir. Bu nedenle de testis içeren tarafta söz konusudur. Ovotestiküler DSD ve 45,X/46,XY MGD'de gonadal asimetri vardır. Bu vakalarda Wolffian kanal, testisin olduğu tarafta bulunur ve aynı tarafta Müllarian kanal, MIS/AMH'nın lokal ekzokrin etkisi nedeniyle yoktur.
5. Anormal adrenal bezden veya diğer kaynaklardan kaynaklanan ve dolaşımda bulunan androjen erkek iç genital yapıların gelişiminde yetersizdir. Bu nedenle çok şiddetli *maskulinizasyonun* olduğu konjenital adrenal hiperplazili bebeklerde bile Wolffian yapıların korunması söz konusu değildir.
6. Dış virilizasyon doğrudan androjen miktarı ile ilişkilidir. Fenotipik olarak diğer yönlerden normal dişilerde klitoristeki herhangi bir büyüme anormal fetal androjen maruziyeti bulgusudur. Bu durumda genotip ya *virilize* 46,XX ya da yetersiz-*virilize* 46,XY'dir.
7. Dış genital yapıların maskülinizasyonu vajinanın alt kısmının gelişiminin derecesiyle ters orantılıdır. Ambigius genitallyalı bir bebekte dış genital yapıların virilizasyon derecesi ne kadar fazla ise vajinal uzunluk o kadar kısa olacaktır.

8. Dolaşımda olan androjen gelişimin 8-12. haftaları arasında sadece dış genital yapıları (fallus dışında) maskülinize eder. Bu zaman aralığının ötesinde androjen yokluğu, mikropenis ve inmemiş testis dışında dış genital yapının normal maskülinize olduğu bir durum ile sonuçlanır. Bu durum özellikle pitüiter anomaliler gibi gonadotropin üretiminin anormal olduğu durumlarda görülür. Gelişimin 8-12. haftaları arasında androjen eksikliği skrotumda füzyon defektine neden olurken, bu zaman aralığından sonraki eksiklikler penis büyüme defektlerine neden olur. Fallus gebelik boyunca androjenlere cevap verebilir. Skrotal füzyonun olmadığı büyük bir fallus veya maskülinize üretra varlığı gebeliğin sadece ikinci yarısında gerçekleşen androjen maruziyetine işaret eder.
9. Hipospadias tanısı, füzyona uğramış bir skrotuma tam olarak inmiş iki testisin palpe edilmesiyle herhangi bir inceleme yapmadan, doğumdan hemen sonra konulabilir. Dış genital yapıların geri kalan kısmının normal gelişim göstermiş olması bu bireyde global bir cinsiyet gelişim anormalliyi olmayıp, sadece penis ve üretrada anormallik olduğunu işaretidir. Üretral gelişim veya skrotal füzyon bozukluğu ile beraber inmemiş testis bulgusu erken embriyogenezde bir yetersiz virilizasyon bulgusu olarak kabul edilebilir. Bu nedenle bu kişiler DSD açısından değerlendirilmelidir.
10. Genital anomaliler endokrin dışı mekanizmalarla da meydana gelebilirler. Bu bozukluklara örnek olarak kloakal anomali, kloakal ekstrofi, mesane ekstrofisi, vajinal atrezi ve penis agenezisi verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Achermann JC, Hughes IA: Disorders of sex development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 12, Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 886–934.
2. Baxter R, Vilain R: Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:371–392, 2013.
3. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, England, 2012, Oxford University Press.
4. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, *Lancet* 380:1419–1428, 2012.

5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Arch Dis Child* 91:554–563, 2006.
6. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B et al (2007) Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21(3):351–365.
7. Hutson JM, Warne GL, Grover SR. Disorders of Sex Development. An Integrated Approach To Management. Springer, 2012.
8. <http://www.embryology.ch/anglais/cgametogen/keimbahn02.html>.
9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: *The developing human: clinically oriented embryology*, ed 9, Philadelphia, 2013, W.B. Saunders.
10. Nuusbaum RL, McInnes RR, HF Willard. The Chromosomal and Genomic Basis of Disease. In Thompson and Thompson Genetics In Medicine. Eighth Edition, Elsevier, 2016.

SIK GÖRÜLEN ARDIŞIK GEN SENDROMLARI

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Birden fazla geni içeren submikroskopik büyüklükte bir DNA segmentinin delesyonu veya duplikasyonu ile oluşan, klinikte tanınabilir bir hastalık fenotipi oluşturan genomik hastalıklara toplu olarak **ardışık gen sendromları** adı verilir. Bu hastalıklarda klinik fenotip segmental değişikliğin hangi genomik bölgeyi ilgilendirdiğine ve bu değişikliğin delesyon ya da duplikasyon oluşuna göre belirlendiği için yaygın olarak, 22q11.2 mikrodelesyon sendromu veya 16p11.2 mikroduplikasyon sendromu gibi, değişikliği sitogenetik terimlerle açıklayan adlarla anılır. Bununla birlikte birçok hastalığın yıllar içinde verilmiş ve yerleşmiş özel isimleri de vardır.

Submikroskopik büyüklükteki genom segmentleri, yüksek çözünürlüklü G-bantlamayla kromozom analizinde saptanamayan, yani 5 Mb'dan daha küçük segmentlerdir. Submikroskopik dizilerin delesyonları ilgili segmentin monozomisiyle, duplikasyonları da trizomiyle sonuçlanır. Mikrodelesyonlarda monozomi şu mekanizmalarla hastalığa yol açabilir: (1) Delesyon bölgesinde *imprinting* mekanizmasıyla ekspresyonu düzenlenen genler varsa gen ekspresyonu değişebilir, (2) Delesyona uğramayan homolog segmentte resesif karakterli mutasyon bulunduran bir gen varsa mutasyonun klinik etkisi ortaya çıkabilir, veya (3) Delesyona uğrayan bölgede yer almadığı halde “pozisyon etkisi” olarak bilinen karmaşık mekanizmanın ortadan kalkmasıyla ekspresyonu değişen komşu genler fenotipe etki edebilir. Mikroduplikasyonlar da gen dozajı dengesizliğiyle hastalığa yol açar, bu dengesizlik yalnızca kopya sayısı artışından veya ayrıca *imprinted* bölgelerin etkilenmesinden kaynaklanabilir.

Mikrodelesyon sendromları klinikte daha ağır sonuçlara yol açar ve bu nedenle daha fazla sayıda mikrodelesyon sendromu bilinmektedir.

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

Mikrodelesyonlar ve mikroduplikasyonlar *low copy repeat* (LCR) aracılıklı olarak, homolog olmayan rekombinasyon sonucunda ve resiprokal olarak ortaya çıktıkları düşünülen kromozomal olaylardır. LCR ökaryotik genomda evrimsel süreçte segmental duplikasyonlar aracılığıyla ortaya çıktığı varsayılan, toplumda polimorfizm gösterdiği bilinen ve tipik olarak birkaç yüz kilobaz kadar uzun olabilen DNA dizileridir. Bu tekrar dizilerinden zengin olan kromozom bölgelerinde, rekombinasyonda kayarak yanlış eşleşme nedeniyle homolog olmayan LCR'ler karşı karşıya gelebilir (nonallelilik homolog rekombinasyon). Böyle eşleşmelerde kardeş kromatid değişimi, resiprokal olarak eksik (delesyon) ve fazla (duplikasyon) segmentler içeren kromatidlerle sonuçlanır.

Özellikle birden fazla tek gen hastalığından etkilenmiş gibi görünen ya da klinik bulguları arasında ortak veya neden-sonuç ilişkisi halinde patofizyolojik mekanizmalar saptanamayan hastalarda ardışık gen sendromları düşünülmelidir. Örnek olarak Duchenne musküler distrofisinden ve aynı zamanda X'e bağlı hastalıklar olduğu bilinen retinitis pigmentozadan ve gliserol kinaz eksikliğinden etkilenmiş erkek hastalarda, Xp21 bölgesinde birbirine komşu genlerin delesyonuyla oluşan bir ardışık gen sendromu olabileceği düşünülmeli ve mikrodizin analizi planlanmalıdır. Benzer şekilde Xp22.3 bölgesinin delesyonlarında birbirine komşu olan genlerin haployetmezliği nedeniyle kondrodisplazi punktata (*ARSE*), zihinsel yetersizlik (*VCXA*), iktiyozis (*STS*), hipergonadotropik hipogonadizm ve anosmi ile seyreden Kallman sendromu (*KALI*) ve boy kısalığı (*SHOX*) bulunur.

Ardışık gen sendromları arasında toplumda belirli bir sıklıkta görülen, belirli bir fenotipe neden olduğu iyi gösterilmiş olan bazı tanınabilir sendromlar vardır. Ayrıca mikrodizin yöntemleri gibi yüksek çözünürlükle genom-boyu inceleme olanağı sağlayan ve rutin uygulamaya yerleşmiş günümüz teknolojileri sayesinde son yıllarda önceden bilinmeyen birçok genomik bölgenin kopya sayısı değişikliklerinin fenotipik sonuçları anlaşılmış ve birçok yeni ardışık gen sendromu tanımlanmıştır. Bunlar arasından görece sık görülenlerle pediatrik sistemik manifestasyonları olanların pediatri hekimlerince klinikte tanınmaları uygun hasta izlemine olanaklı kılacaktır.

Sık Görülen Ardıışık Gen Sendromları

del(22q11.2) – Velokardiyofasiyal sendrom

22q11.2 delesyon sendromu toplumda en sık görülen mikrolelesyon sendromudur (MIM 188400). Sıklığı 1:4000 olarak bilinmekle beraber, yarık damak/dudak sıklığının toplumda yüksek olması (binde 7,7) ve bu hastaların %8,1’inde del(22q11.2) bulunması nedeniyle, değışken ekspresyon nedeniyle tanı konamayan hastalar ve erken bebeklikte ağır konjenital kalp hastalığı nedeniyle kaybedilenler de göz önüne alınarak, sendromun 2000’de bir kadar yüksek sıklıklarda görüldüğü tahmin edilir. DiGeorge sendromu, Shprintzen sendromu, konotrunkal anomali-yüz sendromu gibi değışik adlarla birçok disiplinde bilinir.

Değışken bir fenotip sergilemesine karşın kalp, yüz, damak ve damarları ilgilendiren anomalilerle karakterizedir; konjenital kardiyak defektler, timus hipoplazisi, yarık damak, velofaringeal yetmezlik, paratiroid agenezisine veya disfonksiyonuna bağı hipokalsemi, dismorfik yüz özellikleri en uyumlu bulgulardır. Öğrenme güçlükleri, psikiyatrik ve davranışsal sorunlar sıktır. Bu hastalıkla ilişkili olduğı bildirilmiş fiziksel, gelişimsel ve davranışsal klinik özelliklerin sayısı 180’in üzerindedir, ancak bu bulguların hiçbirisi %100 sıklıkta görülmez.

del(22q11.2) Stickler sendromundan sonra Pierre-Robin sekansına en sık yol açan ikinci sendromdur ve bebeklikte yarık damak ile konotrunkal kalp hastalıklarının birlikteliğı özellikle kuşku uyandırıcıdır. Kalp anomalileri arasında sağ, çift veya kesintili aortik ark gibi arkus aorta anomalileri, ventriküler septal defekt, pulmoner atrezi veya stenoz, Fallot tetralojisi ve trunkus arteriozus sayılabilir. Trakeal halka ve anormal subklavyen arterler kuşku uyandırıcıdır.

Hastaların karakteristik bir fasiyal fenotipleri vardır, ancak tipik bulguların çok dikkat çekici olmadığı, nispeten silik olduğı söylenebilir. En sık görülen özellik yüzün yaşla artan şekilde uzun bir görünüme sahip olmasıdır. Burun da uzundur, kökü ve ucu geniş olmadığı halde köprüsünün üzeri dolgundur, bu da “silindirik” veya “tübüler” diye söylenen bir görünüme neden olur. Çene her zaman küçük olmasa da geride yerleşimlidir (retrognati). Gözler de bu sendromda tipiktir; hafif hipertelorizmin ve yukarı eğimli palpebral aralıkların yanı sıra periorbital dolgunluk vardır. Kulakların yerleşim ve şekil anomalileri, özellikle de heliks kıvrımlarının aşırı olması sık görülür.

Timus yokluğu hastalığa eşlik ediyorsa küçük yaşlardan itibaren kronik alt ve üst hava yolu enfeksiyonları görülebilir. Çocukluktan başlayarak velofaringeal yetmezliği hissettiren nazone konuşma sesi, ayrıca öğrenme güçlükleri ve hafif gelişme geriliği fark edilir. Psikiyatrik bozukluklar (özellikle şizofreni) daha büyük yaşlarda ortaya çıkabilir; hastaların %25-30'unda şizofreni görülebileceği ve tüm sporadik şizofreni hastalarının %1-2'sinde del(22q11.2) bulunabildiği bildirilmiştir.

Mikrodelesyonlara yol açan genetik mekanizmanın anlaşılmasını sağlayan mikrodelesyon sendromu del(22q11.2) olmuştur. 22q11.2 bölgesinde rekombinasyonu kolaylaştıran birkaç LCR hem mikrodelesyon hem mikroduplikasyon oluşumuna neden olur. Delesyon hastaların yaklaşık %90'ında 30 kadar geni içeren 3 Mb büyüklüğünde bir bölgeyi ilgilendirir, %7-8 oranında ise distal kırılma bölgesi sabit olmak üzere, 25 kadar geni içeren 1,5 Mb büyüklüğünde mikrodelesyon görülür. Delesyon %94 oranında *de novo* oluşur, %6 anneden veya babadan kalıttır. Bu durumda otozomal dominant kalıtım izlenir ve genetik danışma değişir.

Daha nadir olarak klinikte 22q11.2 bölgesinin *resiprokal duplikasyonu* da görülebilir; daha nadir görülmesi dup(22q11.2) değişikliğinin belki de subklinik etkilerle yol açtığı değişken fenotipin daha az tanı almasıyla da ilgili olabilir. dup(22q11.2) izole hafif öğrenme güçlüğü ile başvurabileceği gibi, postnatal büyüme geriliği, özgül olmayan dismorfik özellikler ve çoklu anomalilerle, örneğin konjenital kalp hastalığı, yarı damak, işitme kaybı ile de görülebilir.

del(7q11.23) – Williams sendromu

Williams sendromu 7q11.23 bölgesinde 21 geni içeren yaklaşık 1,5 Mb büyüklüğündeki mikrodelesyonla ortaya çıkan ve 7.500-10.000'de bir görülen bir hastalıktır. Tanısı karakteristik dismorfik yüz özelliklerinin yanı sıra gelişme geriliği, boy kısalığı, bağ dokusu gevşekliliği, kendine özgü bilişsel profil ve tipik kişilik özellikleri ile konur.

Bebekler ve küçük çocuklarda geniş alın, bitemporal darlık, periorbital dolgunluk, tombul burun ucu, geniş ağız, kalın dudaklar, aralıklı yerleşimli dişler, küçük çene ve dolgun yanaklar vardır. Büyük çocuklar ve erişkinlerde belirgin supraorbital bölge, dental maloklüzyon ve uzun boyun da bulgulara eklenir.

Hastalarda dil yeteneği ve işitsel belleğin güçlü, görsel-uzaysal algının zayıf olduğu kendine özgü bir kognitif profil ve hafif zekâ geriliği vardır. Kişilikleri empati kurma, arkadaş canlısı olma, dikkat eksikliği ve anksiyete ile tipiktir.

Sendromun ilk tanımlanmasından beri bilinen karakteristik davranış, hastaların bebeklikten başlayarak insan yüzüne ve özellikle gözlerine uzun süre bakmaları, oyun çocuğu çağında muayene sırasında verilen dış uyaranlar yerine yüze bakmayı tercih etmeleri, yüz ifadeleriyle ve çıkardıkları seslerle dikkat çekmeye ve duyguları paylaşmaya çalışmaları ile kendini gösterir. Ancak daha ileri çocukluk yıllarında sosyal ipuçlarını yakalamakta geri kalmaları, konuşma sırasında stereotipik ifadeler kullanmaları, *perseverasyon* şeklinde yanıtlar vermeleri, yüz ifadelerini anlamakta güçlük çekmeleri ve sosyal alan dışı konularda yüksek düzeyde anksiyeteleri nedeniyle arkadaşlık kurmakta ve devam ettirmekte zorluk çekerler.

Hastaların %80'inde konjenital kalp hastalığı vardır, bunun %75'i supravülvüler aort stenozu, %25'i de supravülvüler pulmoner stenoz şeklindedir. Periferik pulmoner stenoz etkilenmiş bebeklerin %50-75'inde vardır, ama zamanla iyileşir. Mikrodelesyon elastin genini (*ELN*) içerir, hastalarda kalın ses, gastroözefageal reflü, inguinal, hiatal ve umbilikal herniler, arteriyopati, kronik otitis media (östaki tüpünün elastikiyetinin azalması ile ilgili) bileşenleri bulunan bir bağ dokusu hastalığı izlenir. Aynı nedenle herhangi bir damarın daraldığı görülebilir, örneğin hastaların %40'ında renal arter stenozu görülebilir. Sık sözü geçen bir bulgu olmakla birlikte infantil idiyopatik hiperkalsemi bebeklerin sadece %15'inde görülür. Bunun kabızlık, bebeklikte görülebilen huzursuzluk, kusma, iştahsızlık gibi yakınmalarla sık idrara çıkma, enürezis, nefrokalsinozis gibi yakınmalara katkıda bulunduğu tahmin edilir.

del(15q11q13) – Prader-Willi sendromu

Obesitenin en sık görülen genetik şekli olarak bilinen bu hastalık 10.000-15.000'de bir görülür. Mikrodelesyon sonucunda oluştuğu saptanan ilk sendromdur. Ayrıca insanlarda genomik *imprinting* hastalığı olarak ilk tanınan ve uniparental dizomi nedeniyle görülebildiği ilk anlaşılan sendromdur. Dolayısıyla, farklı genetik değişikliklerle ortaya çıkabilen (genetik heterojenite gösteren) bir sendrom olma özelliğini taşır.

Multisistemik bir hastalık olan Prader-Willi sendromunun belli başlı özellikleri prenatal ve neonatal santral hipotoni, karakteristik yüz görünümü, gelişme geriliği, çocukluk çağında başlayan obesite, boy kısalığı, genital hipoplaziye ve geç puberteye neden olan hipogonadizm ve karakteristik bir davranış bozukluğudur. Morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedeni obesite ve ilgili komplikasyonlardır. Bunun yanı sıra erişkinlerin hayat kalitesini en çok düşüren semptomların davranışsal ve psikiyatrik sorunlardan kaynaklandığı bildirilmiştir.

İntrauterin dönemden başlayan hipotoni nedeniyle azalmış fetal hareketler, anormal fetal pozisyon, normal doğum başlamadığı için sezaryen yapılmak zorunda kalınması gibi öykü bulunabilir. Bebeklikte santral hipotoni, letarji, emme ve yutma sorunları, bunlara bağlı beslenme güçlükleriyle birlikte büyüme geriliği vardır. Hipotoninin çok belirgin ve önemli bir bulgu olması nedeniyle persistan hipotonisi olan bütün yenidoğanların bu hastalık için incelenmeleri önerilir. Bebeklik sorunlarını, 1-6 yaş arasında aşırı kilo alımıyla birlikte boy kısalığı, santral yağ birikimine bağlı kalın gövde ve proksimal kısımlarında daha tumbul olan ekstremiteler, nispeten küçük eller ve ayaklar, erkeklerde küçük dış genitelya izler. Bitemporal mesafenin dar, gözlerin badem şekilli, üst dudağın ince, ağız köşelerinin aşağı dönük olduğu yüz görünümü tipiktir. Dar ve aşağı eğimli omuzlar, trunkal obesite, genu valgum ve eklem yerlerinde kıvrımlar bulunmayan düz kenarlı tumbul bacaklarla karakterize bir habitus vardır.

Bu yaşlardan itibaren tipik olarak doymak bilmez bir iştah ve yemek arama davranışı vardır, yiyeceğe ulaşabilmek amacıyla dolap karıştırma, yiyecek ve para çalma, bu nedenle yalan söyleme gibi davranış sorunları görülebilir. Öfke nöbetleri, agresyon, inatlaşma sıklıkla, obsesif kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar da görülebilir. Hastalarda hafif-orta zekâ geriliği vardır; hem motor, hem de zihinsel gelişme basamaklarında geri kalırlar. Okuma, görsel-uzaysal beceriler ve uzun dönem belleğin nispeten korunduğu, aritmetiksel algının ve kısa dönem belleğin daha zayıf olduğu bir kognitif örüntü belirgin olabilir. Hastalar genellikle yapboz ve kelime bulmaca oyunlarında başarılıdırlar.

Bebeklikte obes olmayan hastalarda bile vücut yağ oranı artmıştır. Doğum boyu ve kilosu normal olsa da bebeklikteki beslenme güçlükleri ve pubertal boy uzama atağının gerçekleşmemesi nedeniyle hastalar kısa boyludurlar. Bü-

yüme hormonu eksikliği de görülür. Erken çocukluktan başlayan obesite nedeniyle tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyopulmoner rahatsızlıklar (pickwick sendromu), uyku apneleri, tromboflebit gibi obesite komplikasyonları önemli morbiditeye neden olur. Hipogonadotropik hipogonadizm prenatal başlangıçlıdır, pubertenin gecikmesine neden olur ve erişkin yaşta da devam eder.

Prader-Willi sendromuna yol açan bütün genetik mekanizmalar, ilgili kromozom bölgesinde yer alan ve normalde sadece babadan ifade edilen genlerde eksikliğe veya paternal ekspresyonun yokluğuna yol açar. Hastaların %75’inde bu durum paternal kromozomdaki yaklaşık 4 Mb büyüklüğündeki mikrolelesyona bağlıdır. Hastaların %20-25’inde ise her iki 15. kromozom anneden kalıtılmıştır (maternal uniparental dizomi (UPD)). Kalan %5 veya daha az hastada ise paternal ekspresyonun kaybı, bu özelliği sağlamakla görevli *imprinting center* mutasyonlarına, delesyonlarına veya translokasyon gibi düzenlenmelerle ilgili genlerin *disrupsiyonuna* bağlıdır. Etiyolojinin aydınlatılması hastalığın aile içinde tekrarlama riskini etkileyebileceğinden genetik danışmayı değiştirebilir.

del(15q11) – Angelman sendromu

Klinik olarak tanınabilen nörodavranışsal bir hastalıktır. Tahminen 12.000-20.000’de bir görülür. Ağır gelişme geriliği, konuşamama, ataksik yürümeyle kendini gösteren denge ve hareket bozuklukları, nöbetler, ilerleyici mikrosefali ve yersiz spontan kahkahalarla dikkat çeken heyecanlı, mutlu duygulanımları vardır. Bebeklikteki gelişimsel sorunlar özgül olmadığından hastalığın tanısı karakteristik özelliklerin belirgin hale geldiği 3-7 yaşları arasında konur. Klasik yüz görünümünde derin yerleşimli gözler, geniş çene, geniş ağız, aralıklı yerleşimli dişler dikkati çeker. Hastalar kollarını fleksiyonda tutarlar, spontan kahkahalar ve ataksik yürümeyle birlikte bu habitus hastalığın “mutlu kukla sendromu” olarak adlandırılmasına neden olmuştur.

Angelman sendromunda değişik tiplerde nöbetler, hafif veya ağır şiddette koordinasyon bozuklukları, kaba motor basamaklarda önemli düzeyde gecikmeler gibi nörolojik sorunlarla, uyku bozuklukları, kısa dikkat süresi, otistik davranış spektrumunda yer alan davranışlar ön planda olabilir. Nöbetler hastaların %90’ını etkiler; atipik absans, atonik, myoklonik, jeneralize tonik-klonik

nöbetler en sık görülür, ancak %60 hastada karışık tiplerde nöbetler görülür. Nöbet geçirmeyen hastalarda bile elektroensefalografi (EEG)’de zemin aktivitesinde yavaşlama, tipik olarak oksipital yerleşimli yüksek voltajlı yavaş delta aktivitesi, aralıklı yüksek amplitüdlü ritmik teta aktivitesi ve fokal, multifokal, jeneralize epileptiform aktivite bulunabilir. Bilişsel yetenekler alıcı dil becerilerinden aslında daha iyi korunmuştur. Alıcı dil becerileri ile sözel olmayan iletişim becerileri, ifade edici dil becerisinden daha az etkilenir; hastaların çoğu ancak birkaç sözcük konuşabilirler, çok nadir bazı hastalar 3-4 kelimelik cümleler kurabilirler. Sosyal etkileşime girmekten hoşlanırlar, büyüklerle göz teması kurarlar. Ancak hiperaktivite, anksiyete, agresyon ve kendine zarar verme de sıktır.

Angelman sendromu 15q11q13 bölgesinde anneden gelen *imprinted domain* kaybı ile ortaya çıkar. Angelman sendromunun %75’i maternal kromozomdaki bir mikrolelesyon sonucunda maternal *imprinted domain* yokluğuna bağlıdır. Mikrolelesyon sonucu ortaya çıkan hastalıkta en ağır fenotip gözlenir; mikrosefali, nöbetler, motor ve dil alanında gecikmeler çok belirgindir. Hipopigmentasyon da delesyon tipi Angelman sendromunda izlenen bir özelliktir. Normalde sadece anneden ifade edilen ve hastalıktan sorumlu asıl gen olan *UBE3A*’nın bulunduğu bu bölgenin her iki kopyasının da paternal kalıtılmış olması (uniparental dizomi) (%2-5) veya bölgeye maternal tipte *imprint* konmaması (%2-5) hastalığa yol açabilir. Uniparental dizomi tipi hastalıkta fiziksel büyümenin normal olduğu, hareket bozuklukları ve nöbetlerin daha az izlendiği gözlenmiştir. *Imprinting* hatasına veya uniparental dizomiye bağlı hastalarda dil yeteneğinin ve gelişimsel düzeyin diğer tiplere göre daha iyi olduğu, 50-60 kelime ve basit cümlelerle konuşabildikleri de bildirilmiştir. Sadece *UBE3A* genindeki mutasyonlar da hastalığın %20’sinden sorumlu olabilir.

del(17q21.31) – Koolen-de Vries sendromu

Erken başlangıçlı hafif veya ağır dereceli global psikomotor gecikme, hipotoni ve beslenme güçlükleri ile kliniğe gelen yeni tanımlanmış bu hastalığın Prader Willi sendromu (PWS) ile kıyaslanabilir bir sıklıkta, 16.000’de bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Uzun yüz, yüksek veya geniş alın, yukarı eğimli palpebral aralıklar, öne dönük ve büyük kulaklar, armut şekilli büyük bir burun ve alt dudağın eversiyonu vardır. Bebeklikte fasiyal hipotoni ve açık ağız dikkat

çekerken çocuk büyüdükçe tipik yüz özellikleri belirir. Ektodermal yapılarda pigmentasyon anomalileri olabilir. Uzun parmaklar, nazal konuşma sesi, arkadaş canlısı kişilik, kriptorşidizm, epilepsi, hipermetropi, pektus ekskavatum, konjenital kalp hastalıkları, böbrek ve ürolojik anomaliler, kalça dislokasyonu ve spinal deformiteler de görülebilir.

del(11p13) – WAGR (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, intellectual disability mental retardation) sendromu

11p13 bölgesindeki interstisyel delesyonla oluşan WAGR sendromu başlıca özellikleri olan Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon sözcüklerinin ilk harflerinden oluşan bir akronimle anılır. WAGR sendromuna yol açan delesyon yaklaşık 700 kb büyüklüğündedir, yaklaşık %90 oranında *de novo* olarak ve paternal 11p13'te oluşur. Delesyon başlıca iki geni içerir: Wilms tümörü ve erkek genital anomalilerine bir tümör supresör gen olan *WT1*, aniridiye de gözün embriyonik gelişiminden sorumlu *PAX6* geninin delesyonu neden olur. Gelişme geriliğine bölgede yer alan diğer genlerin yol açtığı tahmin edilmektedir.

Aniridi hemen daima vardır ve en dikkat çekici bulgudur. Dış genital anomaliler kız bebeklerde bulunmayabilir. Wilms tümörü hastaların %50'sine kadar yüksek oranda gelişebilir. Bu nedenle aniridisi olan bebekler WAGR açısından araştırılmalıdır; tanı alanlar hem Wilms tümörü gelişimi açısından hem de uzun dönemde gelişen ve hastalığın önemli bir bulgusu olan geç başlangıçlı nefropati yönünden izlenmelidir.

del(17p11.2) – Smith-Magenis sendromu

17p11.2 bölgesindeki LCR'ler üzerinden interstisyel delesyon mekanizmasıyla ortaya çıkan bu sendrom 25.000'de bir görülür. Erken çocuklukta daha belirsiz, ilerleyen yaşla daha aşikâr olan fiziksel, davranışsal ve gelişimsel özelliklerin klinik örüntüsünün fark edilmesiyle tanı konur.

Karakteristik kraniyofasiyal özellikler geniş ve midfasiyal hipoplazi izlenen bir yüzde görece birbirine yakın duran derin yerleşimli gözler, kalın kaşlar, kare şekilli çene, kalın ve dışa dönük üst dudaktır. Göz anomalileri sıktır, işitme kaybı bulunabilir. Hipotoni en az %90 hastada doğumdan itibaren vardır,

daha sonra dil ve motor alanda da gecikme görülür. Uyku bozukluğu, tersine dönmüş sirkadiyen ritim, agresif davranışlar, stereotipiler, kendine zarar verme davranışı, duyuşal uyarılara aşırı hassasiyet ve değışken derecelerde ancak genellikle orta-ağır düzeyde zihinsel yetersizlik tipik nörodavranışsal fenotipi oluşturur. Kendine zarar verme davranışı başını vurma, tırnaklarını çekme, deri koparma, yüzünü tokatlama ve daha karakteristik olarak vücut orifislerine yabancı cisim insersiyonu şeklinde olabilir. Yaşamın ilk yılında aşırı uyuma, 12-18 aydan itibaren uyku ritminin bozulması ve kendini kucaklama tarzındaki stereotipik hareket de sendromun karakteristik özellikleri arasındadır. Hastaların üçte birinde konjenital kalp hastalığı, üçte ikisinde işitme kaybı bulunur, yarısından fazlasında ileri çocukluk yıllarında skolyoz oluşur. *RAII* genindeki mutasyonların Smith-Magenis sendromunu oluşturan fenotipik bulguların çoğuna neden olduğu gösterilmiştir.

del(1p36)

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde tanımlanmış olmakla birlikte klinik özellikleri bugün çok iyi bilinen 1p36 mikrolezyon sendromunun ayrıca insanlarda en sık görülen terminal delezyon olduğu düşünülmektedir. Kraniyofasiyal dis-morfik özellikler çarpıcı, tipik ve ayırt ettiricidir. Hastalarda mikrobrakisefali, büyük ve geç kapanan ön fontanel, belirgin bir alın, düz ve düşük yerleşimli kaşlar, derin yerleşimli gözler, basık burun kökü ve orta yüz hipoplazisi, uzun filtrum, sivri çene, düşük yerleşimli, arkaya dönük ve anormal şekilli kulaklar, brakidaktili, kamptodaktili ve kısa ayaklar vardır. Zihinsel yetersizlik hemen daima vardır ve genellikle orta-ağır düzeydedir. Ağır hipotoni ve beslenme sorunları, nöbetler ve büyüme geriliği sık görülür. Yapısal beyin ve kalp anomalileri, özellikle dilate kardiyomyopati ve kardiyak *non-compaction*, göz ve görme sorunları, işitme kaybı sıktır. Konuşma sorunu ağırdır ve koordine hareketlerin kontrolü de zayıftır. Hiperaktivite, stereotipiler, kendine zarar verici davranışlar görülür.

del(5p) - Cri du chat sendromu

Kromozom 5'in kısa kolunda değışik büyüklüklerde görülebilen bir terminal delezyonun sonucu olarak ortaya çıkar. Sıklığı 15.000-50.000'de birdir. Ka-

rakteristik özellik erken bebeklikte dikkat çeken kedi miyavlaması şeklinde ince sesli monoton bir ağlamadır. Gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik oldukça şiddetlidir. Mikrosefali, yuvarlak yüz, basık burun kökü, hipertelorizm, epikantal katlantılar, strabismus, mikrognati görülür. Nöbet sıktır. Malformasyonlar çok sık değildir, ancak kardiyak, nörolojik ve renal anomaliler, sindaktili, hipospadias ve kriptorşidizm görülebilir.

del(4p) - Wolf-Hirschhorn sendromu

1960'lı yıllardan beri bilinen bu hastalığın 1/50.000-100.000 gibi bir sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir. Prenatal ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, ciddi gelişme geriliği, hipotoni ve nöbetler ile birlikte yüksek ve belirgin alın, hipertelorizm, strabismus, belirgin burun kökü ve kısa filtrum nedeniyle ortaya çıkan “Yunan miğferi” profili karakteristiktir. Kaşlar yay şeklinde ve medialde seyrek, üst dudak kalın ve ortası çıkıktır, ağız köşeleri aşağı dönüktür. Yarı damak / dudak hastaların üçte birinde bulunur. Hayatın ilk yılları içindeki mortalitesi %30'lara ulaşır, yarı damak, kalp ve böbrek anomalileri, pulmoner hipoplazi, diyafram hernisi, sık akciğer enfeksiyonları bunun başlıca nedenleri arasındadır.

Delesyon hastaların %75'inde *de novo* ve izoledir, %12'sinde halka kromozom 4, kromozomal mozaizm ve sporadik dengesiz translokasyon gibi anomalilerle görülür, kalan %13'ünde ise dengeli parental kromozomal translokasyonların dengesiz dağılımı nedeniyle ortaya çıkar.

del(9q34) – Kleefstra sendromu

Geçtiğimiz yıllarda tanımlanan yeni bir sendrom olan Kleefstra sendromunda etkilenmiş bireylerde ağır hipotoni, motor gerilik ve konuşma gecikmesi vardır. Dismorfik yüz özellikleri vardır; mikrobrakisefali, hipertelorizm, sinofris, yay şeklinde kaşlar, orta yüz hipoplazisi, kısa ve ucu kalkık burun, alt dudağın eversiyonu, ağız köşelerinin aşağı dönüklüğü görülür. Hastaların yarısında özellikle atriyal veya ventriküler septal defekt şeklinde konjenital kalp hastalığı bulunur. Epilepsi, obezite, davranış ve uyku bozuklukları görülür. Gözleri, kulaklar, ekstremiteleri ve genital organları ilgilendiren majör ve minör anomaliler bulunabilir. Mikrodelesyonun büyüklüğü 0,4-3 Mb arasında

değişken olabilir. *EHMT1* genindeki mutasyonların bazı hastalarda 9q34 delesyonu bulunmadan da fenotipi ortaya çıkarabildiği gösterilmiş, dolayısıyla Kleefstra sendromunun bir tek gen hastalığı olduğu anlaşılmıştır.

del(22q13.3) – Phelan-McDermid sendromu

Günümüze kadar 200’den fazla hasta tanınmakla birlikte, spesifik olmayan özellikler nedeniyle klinikte gözden kaçan ve gerçek sıklığı bilinmeyen bir sendromdur. Başlıca yakınma 3-4 yaşlarına kadar çok sınırlı bir kelime hazinesiyle giden ve bundan sonra da tamamen kaybedilen konuşma yeteneğidir. Aslında sendromun başlıca özellikleri neonatal hipotoni, global gelişimsel gecikme, ciddi düzeyde konuşma sorunları, normal veya normalden daha hızlı büyümedir. Fasiyal dismorfik özellikler dolikosefali, kalın kaşlar, orta yüz basıklığı, geniş burun kökü, bulböz burun ucu, derin yerleşimli gözler, ptozis, uzun kirpikler, dolgun yanaklar ve belirgin kulaklardır. Sık görülen diğer fiziksel özellikler arasında büyük tombul eller, displastik ayak tırnakları, yüksek ağrı eşiği sayılabilir. Yaşamı tehdit eden bir anomali bulunmaz. Kas tonusunu, koordinasyonunu, gücünü, kognitif becerileri ve iletişim becerilerini artıran tedaviler birçok hasta için yeterlidir.

del(16p11.2) ve dup(16p11.2)

2008 yılında iki ayrı çalışmada otizmle ilişkili bulunan bu mikrolelesyon aslında normal zekâ ve hafif dismorfik özelliklerden ağır zekâ geriliği ve minör/majör konjenital anomalilere kadar değişik bir yelpazede bulunabilen değişken bir fenotipe yol açabilir. Genel olarak otizmlili hastaların %1 kadarında bulunduğu söylenebilir. Gelişimsel gecikme, öğrenme güçlükleri, otistik spektrum bozuklukları, nöbetler ve psikoz görülebilir, ancak delesyonun sağlıklı taşıyıcılarda saptandığı da bilinmektedir. Hastalarda basık ve hipotonik bir yüz, derin yerleşimli gözler, düşük yerleşimli ve arkaya rotasyonda kulaklar ve ince üst dudak görülebilirse de dismorfik özellikler belirgin ve tutarlı olmayabilir. Sık geçirilen kulak enfeksiyonları, orofasiyal yarıklar, konjenital kalp hastalıkları, minör el ve ayak anomalileri bildirilmiştir. Aynı bölgenin duplikasyonları da gelişimsel ve nöropsikiyatrik olarak benzer bulgularla giden ancak klinikte tanınması kolay olmayan silik bir fenotip oluşturur.

del(15p11.2) ve del(15q13.3)

16p11.2 bölgesindeki kopya sayısı değişikliklerine benzer biçimde hafif gelişimsel gecikme, öğrenme güçlükleri, otizm spektrum bozuklukları, nöbetler, davranışsal bozukluklara yol açabildiği bilinen iki delesyon bölgesidir. Bu hastalarda şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar, idiyopatik jeneralize epilepsi veya diğer EEG anormallikleri bildirilmiştir. Yine 16p11.2 bölgesine benzer şekilde sağlıklı taşıyıcılar bildirilmiştir, sağlıklı anne baba çocuklarına değişikliği aktarmış olabilirler. Belirgin ve tutarlı fiziksel bir fenotip bulunmamakla birlikte hipertelorizm, yukarı eğimli palpebral aralıklar, belirgin filtrum, kalın ve dışarı dönük dudaklar gibi hafif fasiyal dismorfik özelliklerle ellerde beşinci parmaklarda kısalık veya klinodaktili, 4. metakarpalarda kısalık bulunabilir.

Genetik Danışma

Hastaya yaklaşım yönünden ardışık gen sendromunun mümkün olduğunca eksiksiz ve ayrıntılı şekilde tanımlanması çok önemlidir. Genel olarak delesyonlar genomik eksiklik oluşturmaları nedeniyle duplikasyonlardan daha fazla klinik sorunlara yol açarlar. İndeks vakada *de novo* ortaya çıkmış olan değişiklikler, özellikle de delesyon tipindeyse, etiyolojik olarak anlamlı (nedsenel) kabul edilir. Sitogenetik anomalinin etraflica tanımlanmasından sonra, bu anomalinin özelliklerine göre, hastaya özel bir yaklaşım planı belirlenir.

de novo değişikliklerde genetik danışma verilirken aile içinde bu durumun tekrarlama riski teorik olarak yok kabul edilse bile, pratikte %1 veya daha az da olsa tekrarlama riski vardır. Germ hücre dizisi mozaizmi hiçbir zaman dışlanamayacağından gelecek gebeliklerde prenatal tanı önerilmesi yanlış bir yaklaşım değildir. Üstelik bu tür *de novo* değişikliklerin hangi etkiler ve mekanizmalarla oluştuğu günümüzde iyi belirlenmiş olmadığından, bir ailede bu tür bir değişikliğin bir kez ortaya çıkması, bir kez daha ortaya çıkabileceği yönünde kuşku ve endişe uyandırabilir. Bu nedenlerle gelecekteki gebeliklerde fetal örneklerden, indeks vakadaki değişikliği gösteren yöntem kullanılarak, aynı analiz yapılmalıdır.

Mikrodelesyonun ailede sitogenetik yeniden düzenlenmelere bağlı segregasyon bozukluklarıyla oluştuğu durumlarda, ailede taşınan sitogenetik değişik-

liğin türüne göre, tekrarlama riski %50 kadar yüksek olabilir. Bu durum söz konusu olduğunda da gelecekteki gebeliklerde fetal örneklerden, indeks vakadaki değişikliği göstermeyi sağlayan yöntem kullanılarak, aynı analiz mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Battaglia A. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 667-676.
2. Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 625-650.
3. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 33.
4. Clericuzio CL. WAGR syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 897-907.
5. Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 789-790.
6. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 412-421.
7. Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e14.
8. Firth HV, Hurst JA. 22q11 deletion syndrome. Chapter 5: Chromosomes. In: Firth HV, Hurst JA (eds). *Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics*. New York: Oxford University Press, 2017: 624-627.
9. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 17.
10. Gosch A, Pankau R. Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 527-533.
11. Greenberg F, Guzzetta V, De Oca-Luna RM, et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-1218.
12. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006; 34: 337-350.
13. Günay-Aygün M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: e92.

14. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1200-1212.
15. Jarvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 1–35.
16. Keçecioglu D, Kotthoff S, Vogt J. Williams-Beuren syndrome: a 30-year follow-up of natural and postoperative course. *Eur Heart J* 1993; 14: 1458-1464.
17. Klein-Tasman BP, Mervis CB, Lord C, Phillips K. Socio-communicative deficits in young children with Williams syndrome: performance on the autism diagnostic observation schedule. *Child Neuropsychol* 2007; 13: 444–467.
18. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenen SB, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-329.
19. Lurie IW, Lazjuk CL, Ussova I, Presman EB, Gurevich DB. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 1980; 17: 375-384.
20. MedQuest 2003. The results of a survey of 50 patients with WAGR syndrome. Published online: www.WAGR.org.
21. Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, et al. Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions. *Dev Neuropsychol* 2003; 23: 243–268.
22. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn* 2000; 44: 604-628.
23. Morris CA, Dils C, Dempsey SA, Leonard CO, Blackburn B. The natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-326.
24. Morris CA. The behavioral phenotype of Williams syndrome: a recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet* 2010; 154C: 427-431.
25. Morris CA. Williams syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 909-924.
26. Munoz KE, Meyer-Lindenberg A, Hariri AR, et al. Abnormalities in neural processing of emotional stimuli in Williams syndrome vary according to social vs. non-social content. *Neuroimage* 2010; 50: 340–346.
27. Nazlıcan H, Zeschnigk M, Claussen U, et al. Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2547-2555.
28. Nevado J, Mergener R, Palomares-Bralo M, et al. New microdeletion and microduplication syndromes: A comprehensive review. *Genet Mol Biol* 2014 Mar;37(1 Suppl):210-9.

29. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; 342: 281-285.
30. Phelan MC, Stapleton GA, Rogers RC. Deletion 22q13 syndrome (Phelan-McDermid syndrome). In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 285-297.
31. Saitoh S, Wada T, Okajima M, Takano K, Sudo A, Niikawa N. Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 389-391.
32. Santos A, Silva C, Rosset D, Deruelle C. Just another face in the crowd: evidence for decreased detection of angry faces in children with Williams syndrome. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1071-1078.
33. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man* (2nd ed). New York: Walter de Gruyter, 2001: 485-490.
34. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 2001; 38: 674-679.
35. Shprintzen RJ, Schwartz R, Daniller A, Hoch L. The morphologic significance of bifid uvula. *Pediatrics* 1985; 75: 553-561.
36. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 615-631.
37. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 466-468.
38. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008; 124: 1-17.
39. Smith AC, Gropman A. Smith-Magenis syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 739-768.
40. Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007; 145C: 383-392.
41. Strachan T, Read AP. Instability of the human genome: mutation and DNA repair. Chapter II. In: Strachan T, Read AP (eds). *Human Molecular Genetics* (3rd ed). New York: Garland Science, 2004: 316-349.
42. Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013; 48(4):271-279.
43. Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioral phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 13: 232-244.
44. Vieira GH, Rodriguez JD, Boy R, et al. Differential diagnosis of Smith-Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 988-992.

45. Williams CA, Dagli A. Angelman syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 69-80.
46. Williams CA, Driscoll DJ, Dagli AI. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* 2010; 12: 385-395.
47. Wren C, Oslizlok P, Bull C. Natural history of supraaortic stenosis and pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1625-1630.

