

GENETİK

Genetik

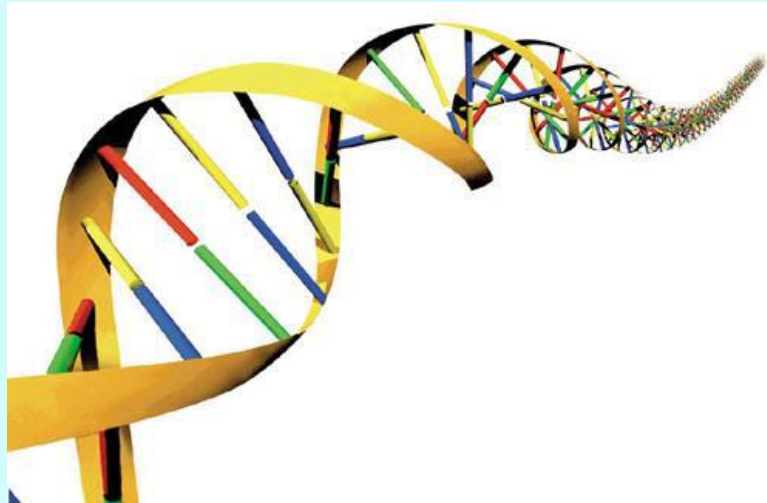
- Genetik: İnsan genlerini inceleyen bilim dalı
- Pediatrik Genetik: İnsan genlerinin işlev bozukluklarından doğan hastalıkları çocuklarda inceleyen bilim dalı
- İnsan Genomu: Bir insanın genlerinin tamamıdır.
- İnsanların yaklaşık 25.000 geni vardır.
- Bu genlerin hepsinden iki kopya bulunur.

Genetik

- İnsan genlerinin birer kopyası anneden, birer kopyası babadan gelir.
- Anne ve babadan gelen genler aynı fonksiyonu gerçekleştiren genlerdir; ancak aynı genin farklı türevleri olabilir. Bu farklı türevlere **allel** denir.
- Bu durum her bir genin cep telefonu, bulaşık makinası, çamaşır makinası gibi farklı işlevleri yetiren getiren aletler; her bir allelin ise bu aletleri markası ve modeli olması gibidir.

Genetik

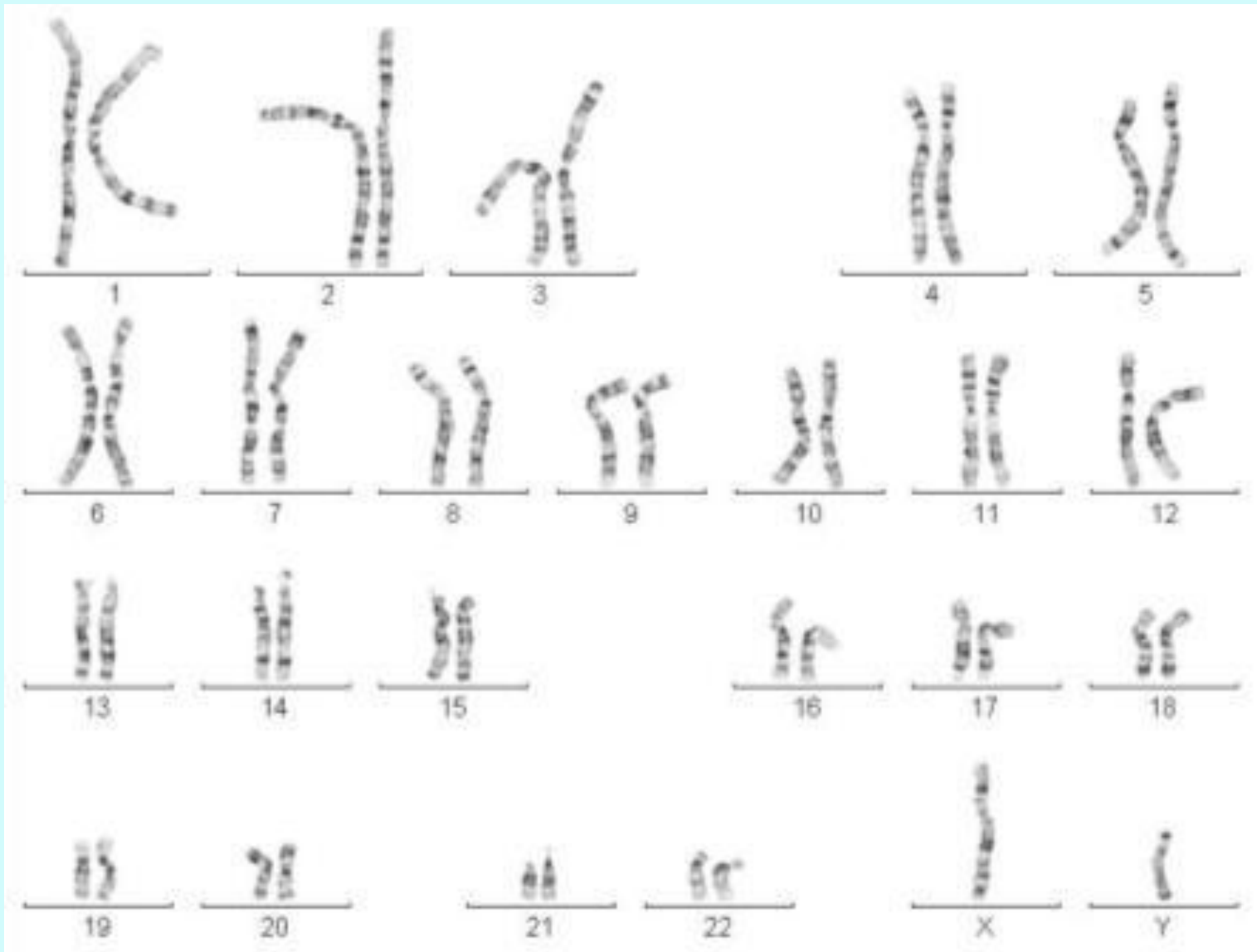
- Genlerin yapısı DNA'dan oluşur.
- DNA çift sarmal olduğu için bir DNA'nın kopabilmesi için her iki zincirin de kırılması gerekir. Bu zor gerçekleşir ve gerçekleştiğinde hücre bunu hemen tamir eder.



Genetik

- DNA'da bir zincirinde meydana gelen hatalarsa çift zincirin ikinci zincirine bakılarak tamir edilebilir.
- Bir insan hücresinin çekirdeğinde kesintisiz ve upuzun 46 adet DNA molekülü vardır. Bunların her biri mitoz sırasında kendi içinde katlanır ve proteinlerle birlikte kromozomları oluşturur.
- Kromozomlar çiftler halindedir.

Genetik



Genetik

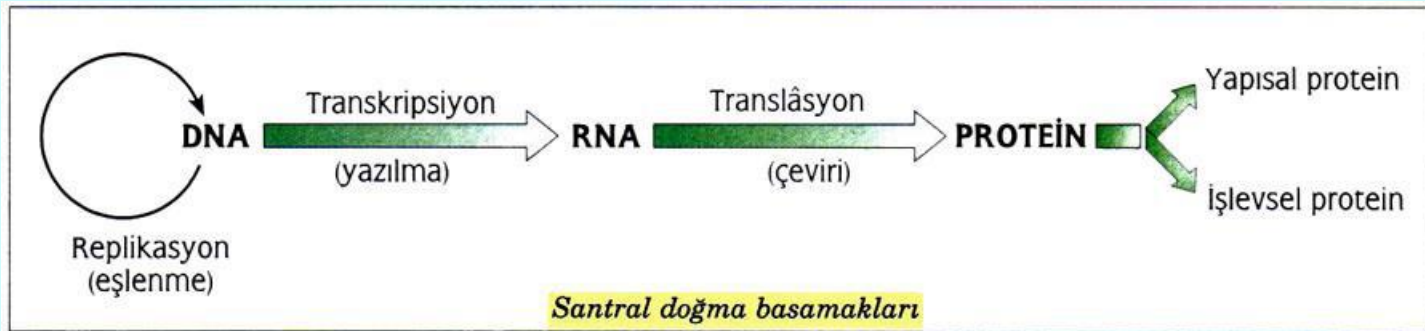
- 46 kromozomdan 44 tanesi otozom olarak adlandırılır (1-22. kromozomlar)
- 2 kromozom cinsiyet kromozomlarıdır. (23. çift). Bunlar normalde XX şeklinde veya XY şeklinde olabilir.

Genetik

- Üreme (Eşey) hücrelerinde (sperm ve yumurta), 23 kromozom bulunur. Bunların birleşerek oluşturduğu zigotta ise 46 kromozom vardır.
- Eşey hücrelerini oluşturan mayoz hücre bölünmesi sırasında kromozom sayısı yarıya (23'e) iner
- Mitoz bölünme sırasında kromozom sayısı oluşan iki hücrede sabit kalır.

Genetik

- 23 kromozomlu duruma **haploid** denir.
- 46 kromozomlu duruma **diploid** denir.
- DNA'nın kendisinin bir işlevi yoktur.
- DNA önce mRNA'ya dönüştürülür ve mRNA'lar da proteinlere çevrilir. Böylece, DNA hücrede işlevi olan proteinleri oluşturur.

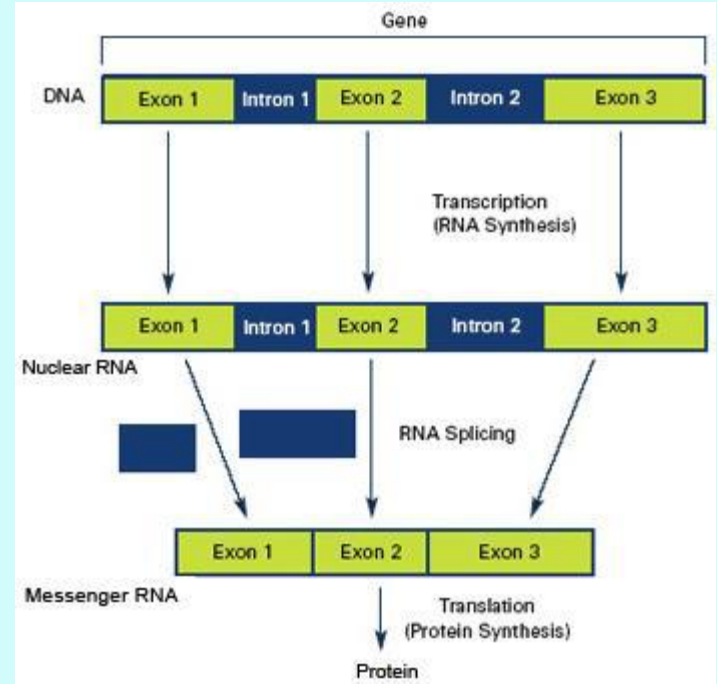


Genetik

- mRNA'lar baştan sona okunabilen dizilerdir; ancak DNA baştan sona okunamayan bir dizidir.ç Bunun nedeni oluşan ilk mRNA'ların kırılması (splicing) ve daha sonra protein kodlayan olgun mRNA'lar haline gelmesidir. mRNA'larda bu kırılarak atılan kısımlara **intron** denir. Kırılmayarak okunan kısımlara ise **ekzon** denir.
- DNA'nın protein kodlayıcı kısmı olduğu için hastalıklar açısından olan kısımları ekzonlardır.

Genetik

- Bir gen pek çok ekzondan oluşur.
- Bir gendeki değişiklik (mutasyon) tarif edilirken o genin kaçınıcı ekzonunda değişiklik olduğundan bahsedilerek ifade edilir.



Genetik

- Genetik bilgi bir canlının çocuklarına aktarabileceği bilgidir ve bu bilgi genlerde bulunur.
- Bir gen demek sadece onun A, T, G, C'den oluşan dizisini anlatır.
- Bu dizideki tüm değişikliklere **mutasyon** adı verilir.
- Genlerin dizisindeki değişiklikler dışında çocuklara aktarılabilen değişiklikler ise **epigenetik**dir.

Genetik

- Epigenetik değişikliklerde bir genin dizisi değişmemiştir; ancak genin kullanılıp kullanılmadığı değişmiştir.
- Eğer bir genin sadece anne veya babadan gelen kopyası kullanılabilir diğer kopyası kullanılamıyorsa buna **genetik imprinting** denir.

Genetik

- Epigenetik değişikliklerin önemli olduğu pediatrik hastalıklar vardır. Bunlardaki epigenetik değişiklik türü **genetik imprinting**'tir.
- Imprinting ile kalıtılan hastalıklar:
 - Prader-Willi Sendromu
 - Angelman Sendromu
 - Beckwith-Weidemann Sendromu
 - Silver-Russell Sendromu
 - Psödohipoparatiroidizm

Genetik

- Genetik değişiklikler büyüklüklerine göre 3 seviyede incelenirler:
- 1 – 1.000 baz: Tek gen hastalıkları
- 1.000 – 3.000.000 baz: Kopya sayısı değişiklikleri (mikrodelesyon - mikroduplikasyon)
- >3.000.000 baz: Kromozom hastalıkları

Tek Gen Hastalıkları

- Tek bir gende meydana gelen değişiklikler sonucu oluşurlar.
- Tanılarının konması için çeşitli yöntemler vardır.
 - PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
 - RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi)
 - DNA dizi analizi

Tek Gen Hastalıkları

Yaygın örnekler:

- Kistik fibrozis
- Orak hücreli anemi
- Talasemi
- Fenilketonüri dahil tüm metabolik hastalıklar

Tek Gen Hastalıkları

- Bilinen genetik hastalıkların çoğu tek gen hastalığıdır.
- Genelde tek gen hastalığı olmayan hastalıkların tek gen hastalığı olmadığı bilinir.

Kopya Sayısı Değişiklikleri

- Bir veya daha fazla geni ilgilendirebilir.
- Tanılarının konması için çeşitli yöntemler vardır.
 - FISH (Fluoresan In Situ Hibridizasyon)
 - aCGH (array Comparative Genome Hybridization, array Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu)

Mikrodelesyon Sendromları

- 22q11 delesyon sendromu (DiGeorge Sendromu, CATCH 22 Sendromu, Velokardiyofasyal Sendrom)
- Williams Sendromu
- Prader-Willi Sendromu
- Angelman Sendromu
- Rubinstein-Taybi Sendromu
- Smith-Magenis Sendromu
- Sotos Sendromu
- 1p36 Delesyon Sendromu

Mikrodelesyon Sendromları

- Wolf-Hirschhorn Sendromu (Kromozom hastalığı olarak da görülür)
- Alagille Sendromu (Tek gen hastalığı olarak da görülür)
- Nörofibromatozis tip 1 (Tek gen hastalığı olarak da görülür)
- Retinoblastoma (Tek gen hastalığı olarak da görülür)
- Kallmann Sendromu (X bağlı tipi) (Tek gen hastalığı olarak da görülür)

Kopya Sayısı Değişiklikleri

- Bunlardan başka kopya sayısı değişikliği ile ortaya çıkan genetik hastalık vardır; ancak çok nadirdirler.

Bulaşıcı Gen Hastalıkları

- Bir mikrodelyasyon sendromunun sınırları her zaman keskin olmaz. Bu durumda yakınındaki çeşitli genleri içerebilir veya içermeyebilir. Buna bulaşıcı gen hastalığı denir.
- Örnek:
- 22q11 delesyon sendromu
- Williams Sendromu
- Smith-Magenis Sendromu
- Kallman Sendromu (X bağılı tipi)

Kromozom Hastalıkları

- Bir veya birden fazla kromozomun tamamını veya bir kısmını ilgilendiren değişikliklerdir.
- Tanılarının konması için çeşitli yöntemler vardır.
 - FISH
 - Kromozom Analizi

Kromozom Hastalıkları

- Down Sendromu
- Edward Sendromu
- Patau Sendromu
- Turner Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Süper Dişi Sendromu

Genetik Yöntemler

- Yöntemler için ne tür örnek alınmasına ihtiyaç duyulduğu önemlidir:
- Hücre DNA'sı ile yapılacak testler için canlı hücre gerek yoktur; ama örneğin korunması gereklidir, bunun için **EDTA'lı tüpe** örnek alınır. (tek gen hastalıklarının testleri, aCGH)
- Canlı hücreler ile yapılacak testler için hücrelerin canlılığını koruyacak **Heparinli tüpe** örnek alınır. (FISH, kromozom analizi)

Genetik Yöntemler

- Bir genetik hastalığın hangi tip bir hastalık olduğunun bilinmesi hangi yöntemle tanısının konabileceğinin bilinmesi için önemlidir. (!)

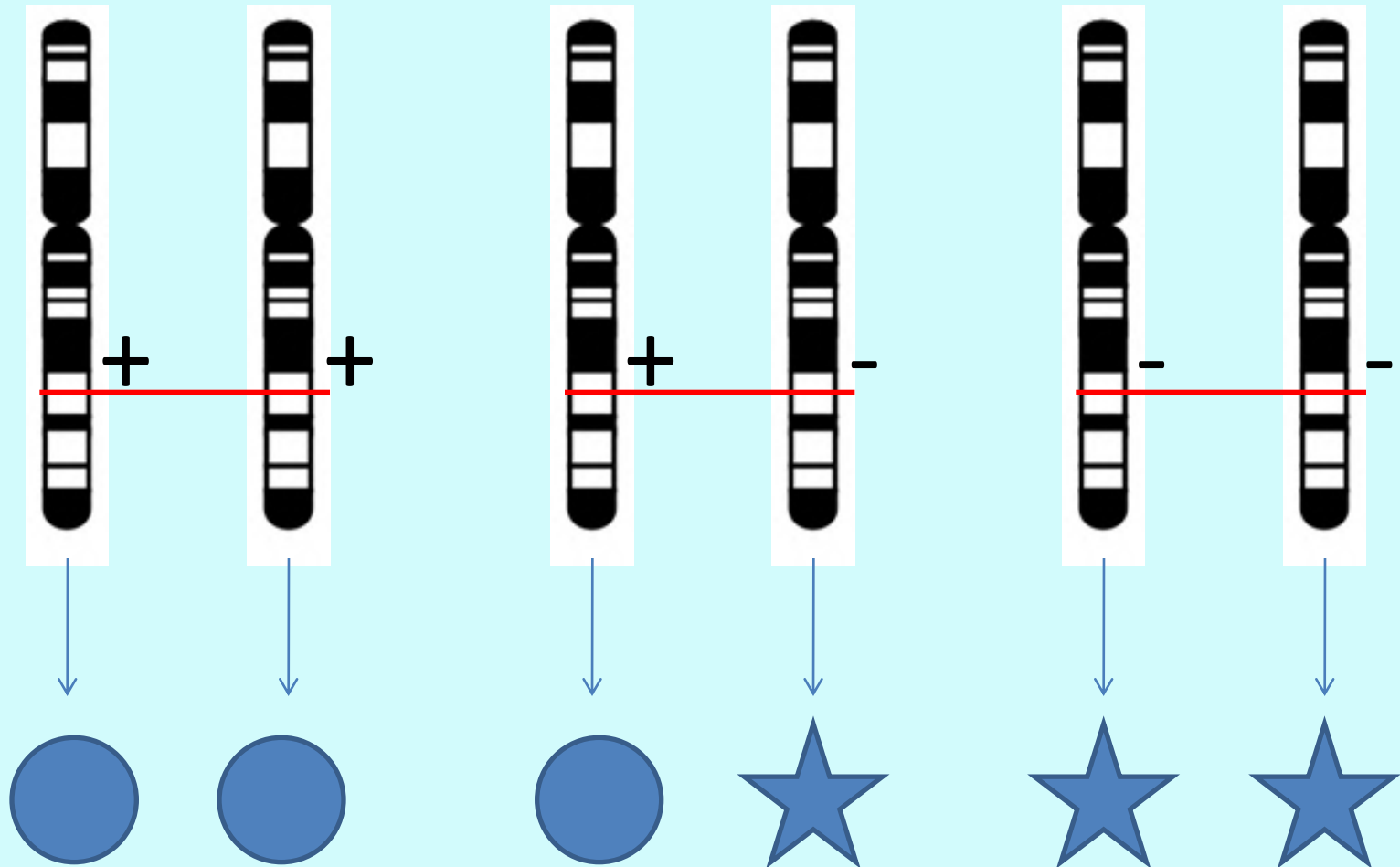
Genetik Hastalıkların Oluşum Mekanizmaları

- Fonksiyon Kaybı
- Haployetmezlik
- Çift Vuruş
- Fonksiyon Kazanımı
- Dominant Negatif Etki

Fonksiyon Kaybı

- Bu şekilde ortaya çıkan bir genetik hastalıkta gende meydana gelen mutasyon genin işlevini tamamen bozar ve gen işlevsiz hale gelir.
- Ancak aynı genin ikinci alleli bu geni kurtarır, bu nedenle tek bir allelin mutasyonu hastalığa neden olmaz.
- Bu tür hastalıklar **resesif** kalıtılırlar.

Fonksiyon Kaybı



Fonksiyon Kaybı - Haployetmezlik

- Bazen fonksiyon kaybı miktarı o kadar hassas düzenlenen genlerde ortaya çıkar ki bu genler tek bir allelin ortadan kalkmasını bile tolere edemezler.
- Bu şekilde kalıtılan hastalıklar dominant kalıtılırlar.

Fonksiyon Kaybı - Haployetmezlik

- Hemen tüm **mikrodelesyon sendromları** haployetmezlik sonucu ortaya çıkarlar.
- Bazı tek gen hastalıkları da haployetmezlik sonucu ortaya çıkarlar. En iyi bilinen örnekleri:
 - Marfan Sendromu
 - CHARGE Sendromu

Çift Vuruş (Double – Hit)

- İnsanların tek tek hücrelerine bakıldığında bu her gün çok sayıda hücre mutasyona uğrar. Bunlar ölürlür. Ancak mutasyon bir tümör supresör gende ortaya çıkıyorsa bu hücrenin daha çok yaşamasını sağlayacaktır.
- Tümör supresör genlerinin birinde doğuştan fonksiyon kaybı olan bir hastanın bazı hücrelerinde ikncisinde de mutasyon olursa o hücrelerde tümör supresyon işlevi ortadan kalkar ve hücreler tümörleşir.

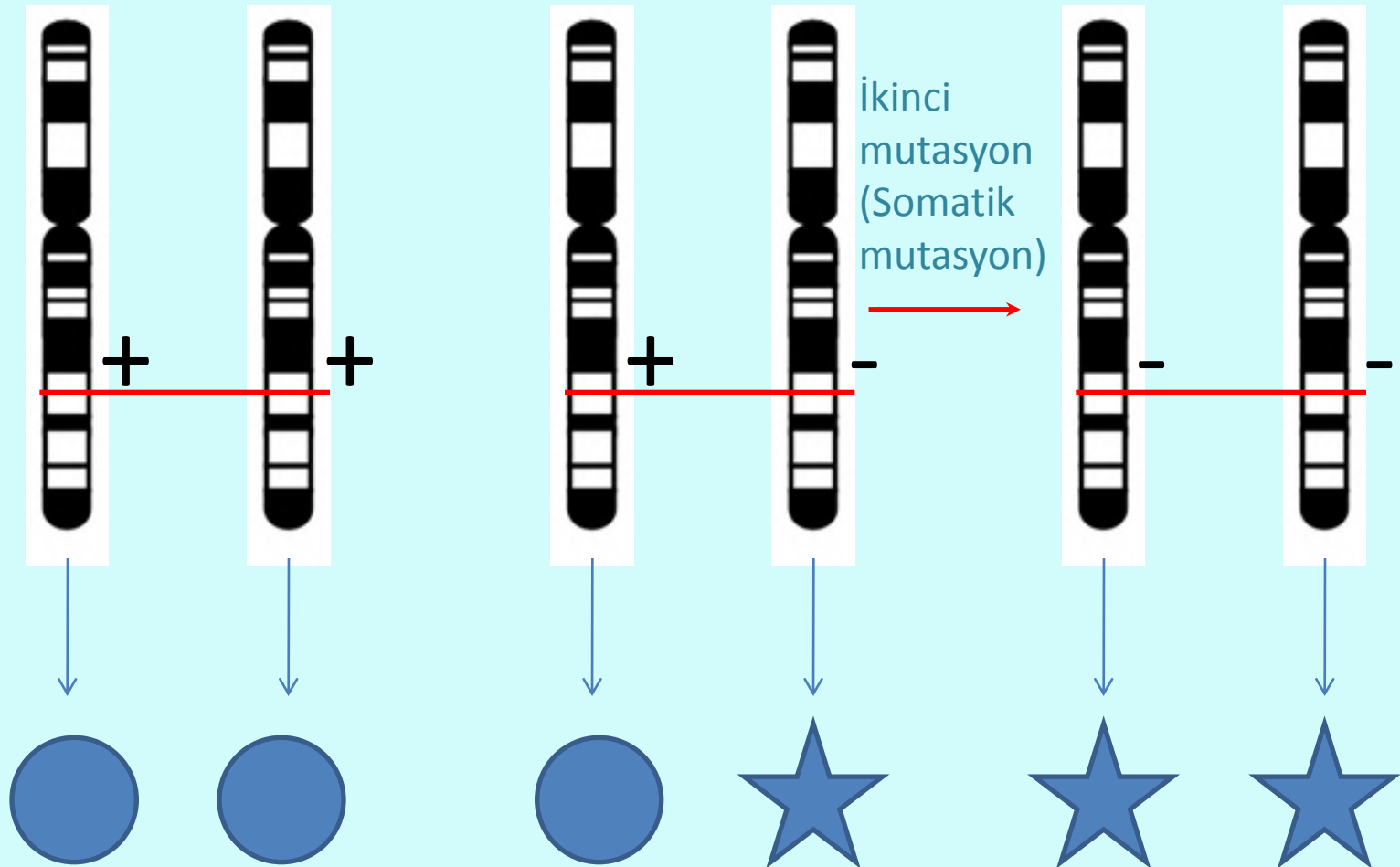
Çift Vuruş (Double – Hit)

- Bu nedenle tümör supresör genlerin bir allelindeki doğuştan olan mutasyon bu kişileri tümöre yatkın kılar. İkinci mutasyon somatik olarak (zigot oluştuktan sonra) rastgele gerçekleştirdiği için bu tür hastalıkların “ikinci vuruş” ile oluştuğu söylenir.
- Bu tür hastalıklar **dominant** kalıtılırlar.

Çift Vuruş (Double – Hit)

- Kalıtsal Meme ve Over Kanseri (BRCA1, BRCA2)
- Cowden Syndrome (PTEN)
- Kalıtsal Non-polipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2)
- Ailesel Adenomatöz Polipozis (APC)
- Peutz-Jeghers Sendromu (STK11)
- Li-Fraumeni Sendromu (P53)
- Retinoblastoma (RB1)
- Nörofibromatozis (NF1, NF2)
- Wilms Tümör (WT1, WT2)
- Von Hippel-Lindau Sendromu (VHL)
- Multiple Endocrine Neoplazi (MEN1, RET)

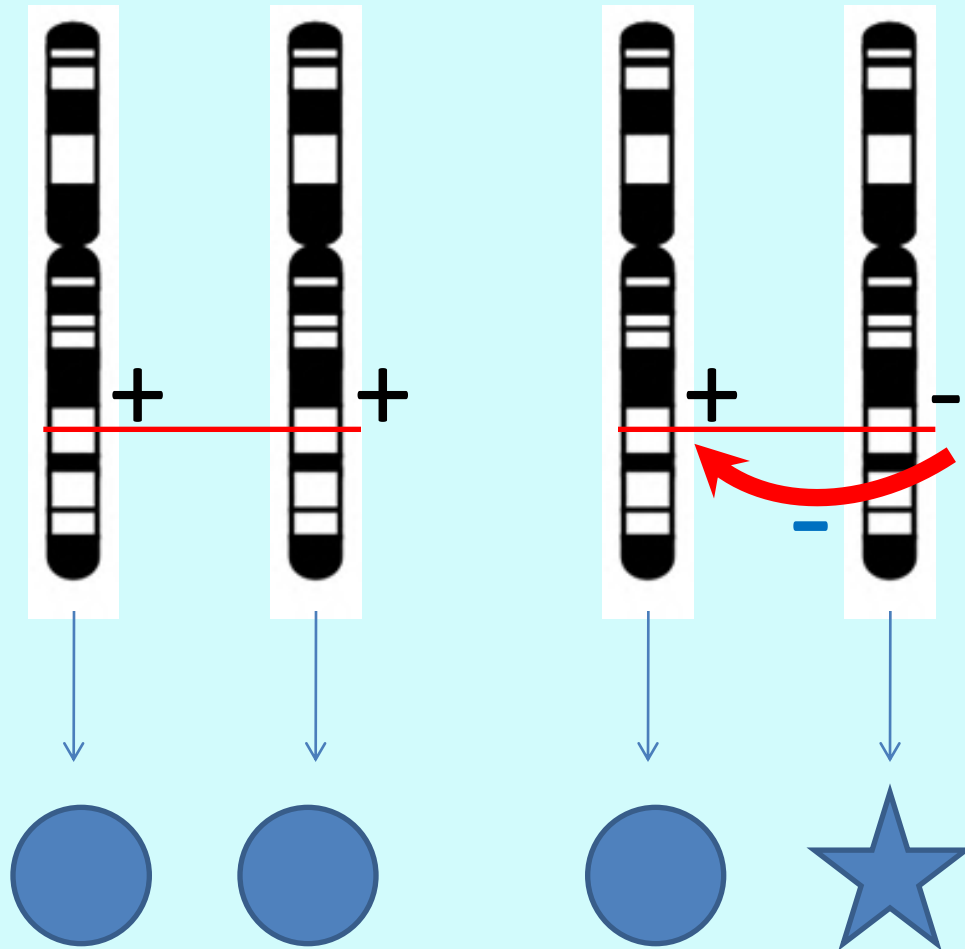
Çift Vuruş (Double – Hit)



Dominant Negatif Etki

- Bir genin ürünü olan protein başka proteinlerle de etkileşir. Eğer gendeki bir mutasyon sonucu bu proteinin fonksiyon kaybı sağlam proteinlerin de fonksiyonlarını gösterememesine neden oluyorsa buna dominant negatif etki denir.
- Bu şekilde kalıtılan hastalıklar **dominant** kalıtılır.
- Klasik örneği: Osteogenezis imperfecta (Tek bir kollajen proteininin bozulması, içine girdiği protein kompleksinin tamamının fonksiyonunu bozar.)

Fonksiyon Kaybı



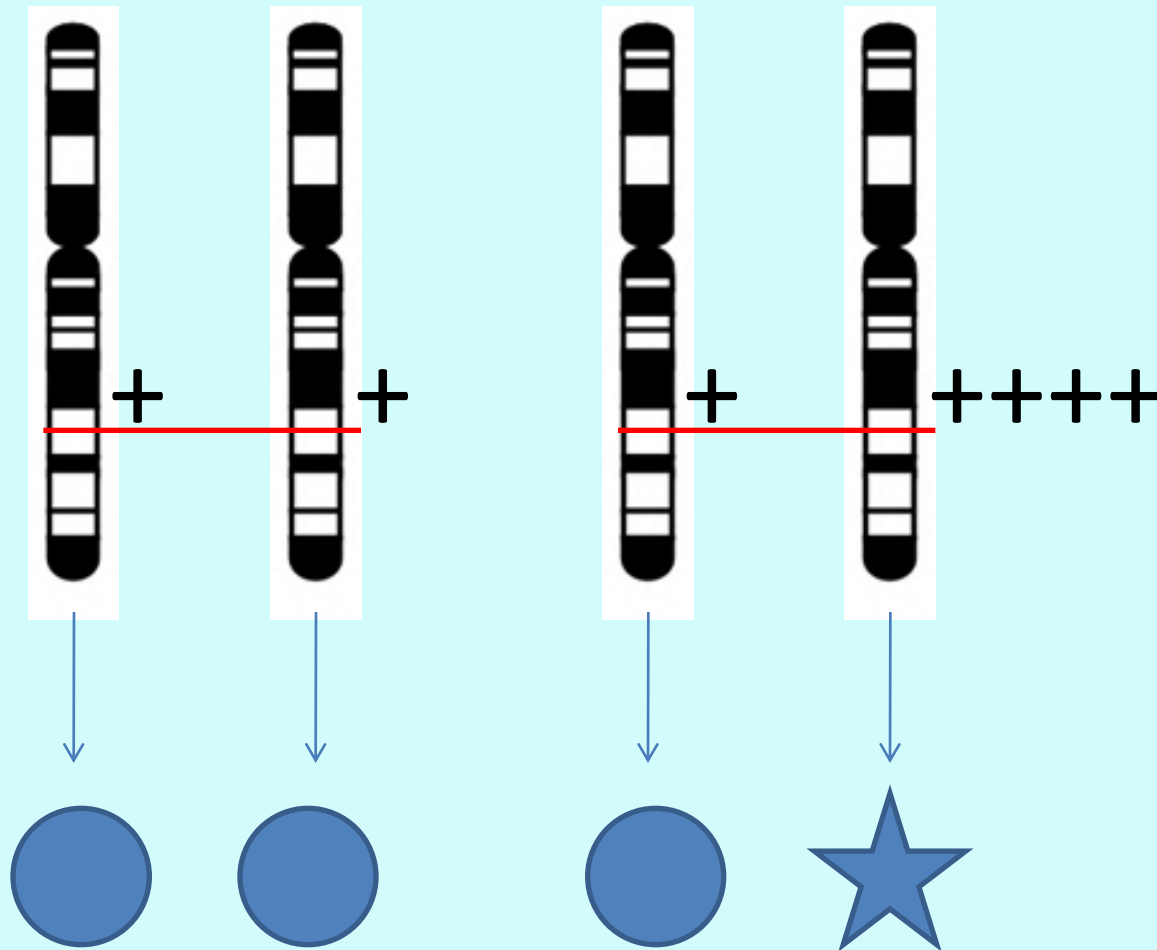
Fonksiyon Kazanımı

- Bazen bir gen mutasyona uğrayınca fonksiyonunu kaybetmek yerine daha fazla fonksiyon göstermeye başlar.
- Bu tür hastalıklarda genin tek bir allelin değişmesi bile hastalığı ortaya çıkaracağı için bu hastalıklar **dominant** kalıtılırlar.

Fonksiyon Kazanımı

- Orak Hücreli Anemi (HBB)
 - Beta Hemoglobin kristallenme özelliği kazanır.
- Akondroplazi
 - Bir reseptör olan FGFR3 proteini ligandı olmadan kendi kendine çalışır.
- Apert Sendromu (FGFR2)
- Charcot-Marie-Tooth tip 1A (PMP22)
- Ayrıca tümör gelişimi sırasında protoonkogenlerin onkogenlere dönüşümü de fonksiyon kazanımına bir örnektir.

Fonksiyon Kazanımı



Genotip – Fenotip Korelasyonu

- Bazı genetik hastalıkların hangi genetik sorun nedeniyle ortaya çıktığının bilinmesi onların klinik bulguları hakkında öngörü sağlayabilir.
- Örnekler:
- Uzun QT sendromu
- Marfan Sendromu
- Kistik Fibroz

KALITIM

Genetik Danışma

- Bir hastalığın nasıl kalıtıldığıнын bilmek genetik danışma verebilmek için önemlidir. Bunun için genetik danışma verilmesi gereken durumları bilmek gereklidir.

Genetik Danışma

- İleri ebeveyn yaşı
 - Anne yaşı ≥ 35 yaş
 - Baba yaşı ≥ 50 yaş

Genetik Danışma

- Daha önce aşağıdaki hastalıklardan biri ile doğmuş çocuk öyküsü veya aile öyküsü
 - Konjenital anomali
 - Dismorfoloji
 - Mental retardasyon
 - İzole doğum defektleri
 - Metabolik hastalıklar
 - Kromozom anomalileri
 - Tek gen hastalıkları

Genetik Danışma

- Erişkin döneminde başlayan hastalıklar (preemptomatik test)
 - Kanser
 - Huntington hastalığı

Genetik Danışma

- Akraba evliliği
- Teratojen maruziyeti (mesleksel veya madde istismarı)
- Tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilite

Genetik Danışma

- Gebelik taramasında anormallik
 - Anne serum α -fetoprotein
 - 2'li, kombine veya 3'lü tarama testlerinin riskli sonuç vermesi
 - Fetal USG
 - Fetal karyotip

Genetik Danışma

- Heterozigot taraması testleri
 - Orak hücreli anemi
 - Tay-Sachs, Canavan, Gaucher hastalıkları
 - Talasemi (Türkiye için)
- Anormal neonatal genetik test sonrası değerlendirme

Kalıtım

Klasik kalıtım modelleri:

- Otozomal dominant
- Otozomal resesif
 - Psödodominant kalıtım
- X bağı kalıtım
- Y bağı kalıtım
- Digenik kalıtım

Kalıtım

Klasik olmayan kalıtım modelleri:

- Mitokondriyal kalıtım
- Üçlü tekrar Hastalıkları
- Genetik imprinting
 - Uniparenteral dizomi
- Multifaktöryel kalıtım

Otozomal Dominant Kalıtım

- Bir genin kişide bulunan iki allelinden bir tanesinin mutasyona uğramış olması hastalık nedenidir.
- Bu mutasyon %50 olasılıkla kişinin çocuğuna aktarılır.
- Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenirler.
- Aile ağacında erkekten erkeğe hastalığın geçmesinin görülmesi X bağlı kalıttan ayırır.

Otozomal Dominant Kalıtım

- Vertikal geçiş vardır. Hastalık her nesilde bir veya birkaç bireyde görülür.
- Hasta olmayan birinin çocukları genelde hasta olamaz; ancak bu durumun 4 istisnası vardır:
 1. De novo mutasyon: Bu durum bir otozomal dominant hastalık mutasyonunun kalıtım sonucu değil; yeni, ailede ilk kez o kişide ortaya çıkmış bir mutasyon sonucu olduğunu anlatır. Her otozomal dominant hastalık bir ailede de novo mutasyonla başlar; ancak aile ağacı çok uzak nesillerde başlamış bir hastalığı göstermeyebilir.
 2. Eksik penetrans: Bu durumda hastalık geni bir kişide bulunduğu halde kişi semptom vermediği için hastalığı göstermeyebilir. Bu durumda hastalık klasik olarak nesil atlar.

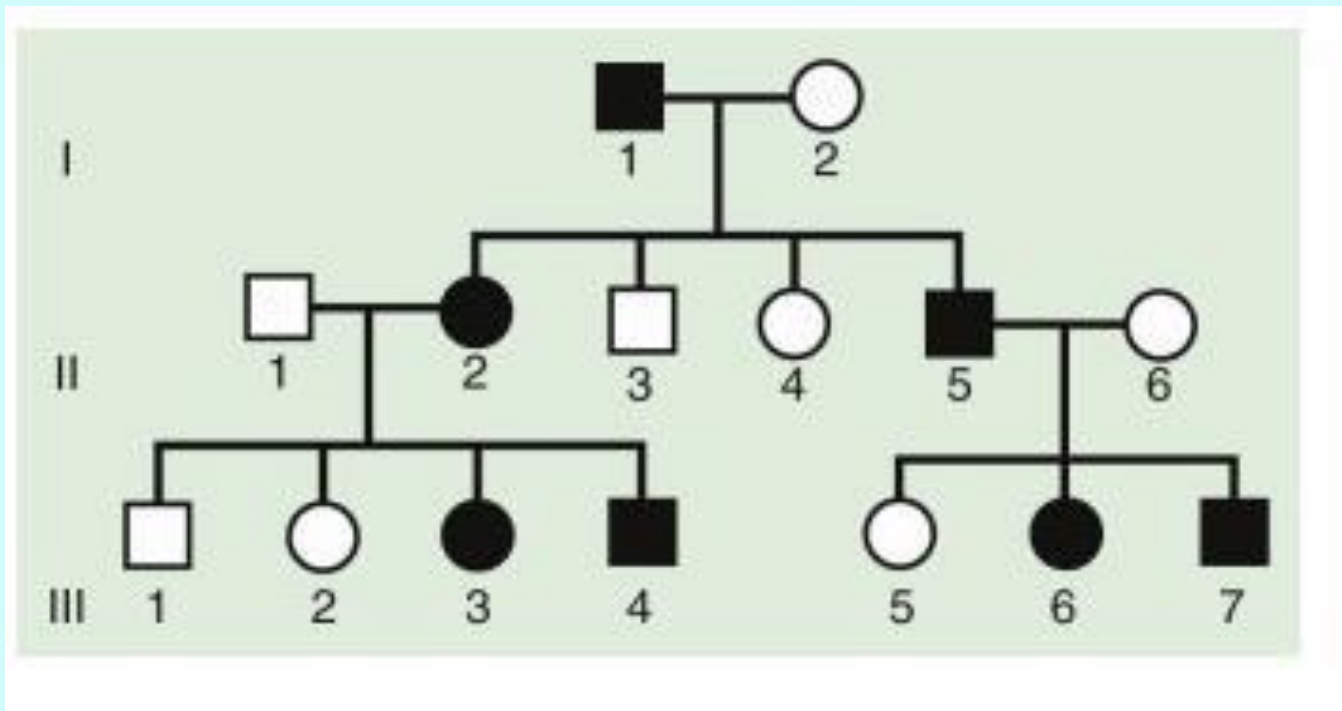
Otozomal Dominant Kalıtım

3. Değişken ekspresivite: Bu durum eksik penetransa benzer. Ancak burada kişinin hastalığı ağır veya hafif göstermesi durumu söz konusudur. Klasik örneği nörofibromatozistir. Sadece cafe au lait'ları olan bir ebeveyn çocuğuna NF1'i aktardığında çocukta hastalık çok ağır seyredebilir.
4. Mozaisizm: Hastalığın embriyo oluştuktan sonra bir de novo mutasyonla ortaya çıkması durumudur. Burada hastalık bireyin her hücrelerine gitmemiştir, o yüzden kişi hastalığı hiç göstermeyebilir veya hafif gösterebilir.

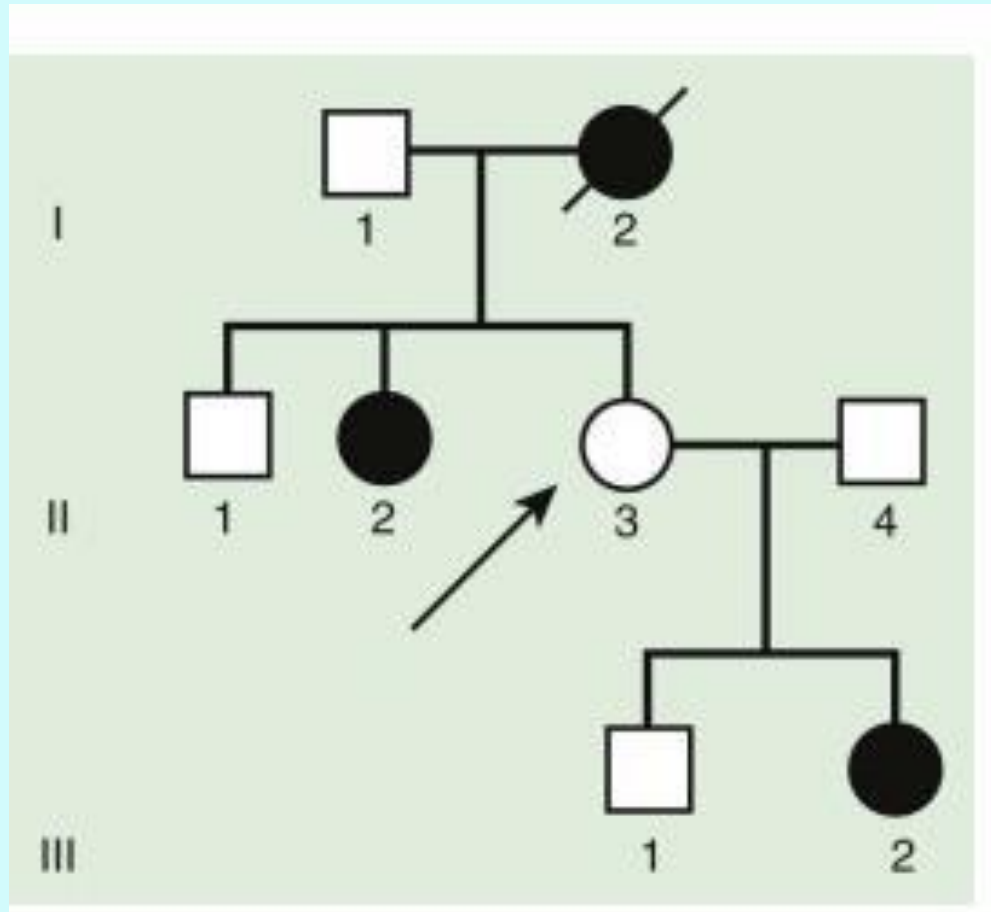
Mozaisim

- Somatik mozaisim: Bir hastanın sadece bazı hücrelerinin genetik hastalığı taşıması sonucu sadece vücudun bazı bölgelerinde o hastalığın görülmesi durumudur. Her türlü otozomal dominant hastalık için bu durum görülebilir.
- Germline (Eşey hücresi) mozaisizm: Hastanın tüm hücrelerinin genetik yapısının sağlıklı olması; ancak eşey hücrelerinin tamamı veya bir kısmının hastalığı taşıması durumudur. Bu durumda otozomal dominant bir hastalık anne ve babada görülmediği halde tekrarlayan şekilde pek çok çocukta görülebilir.

Otozomal Dominant Kalıtım



Eksik Penetrans



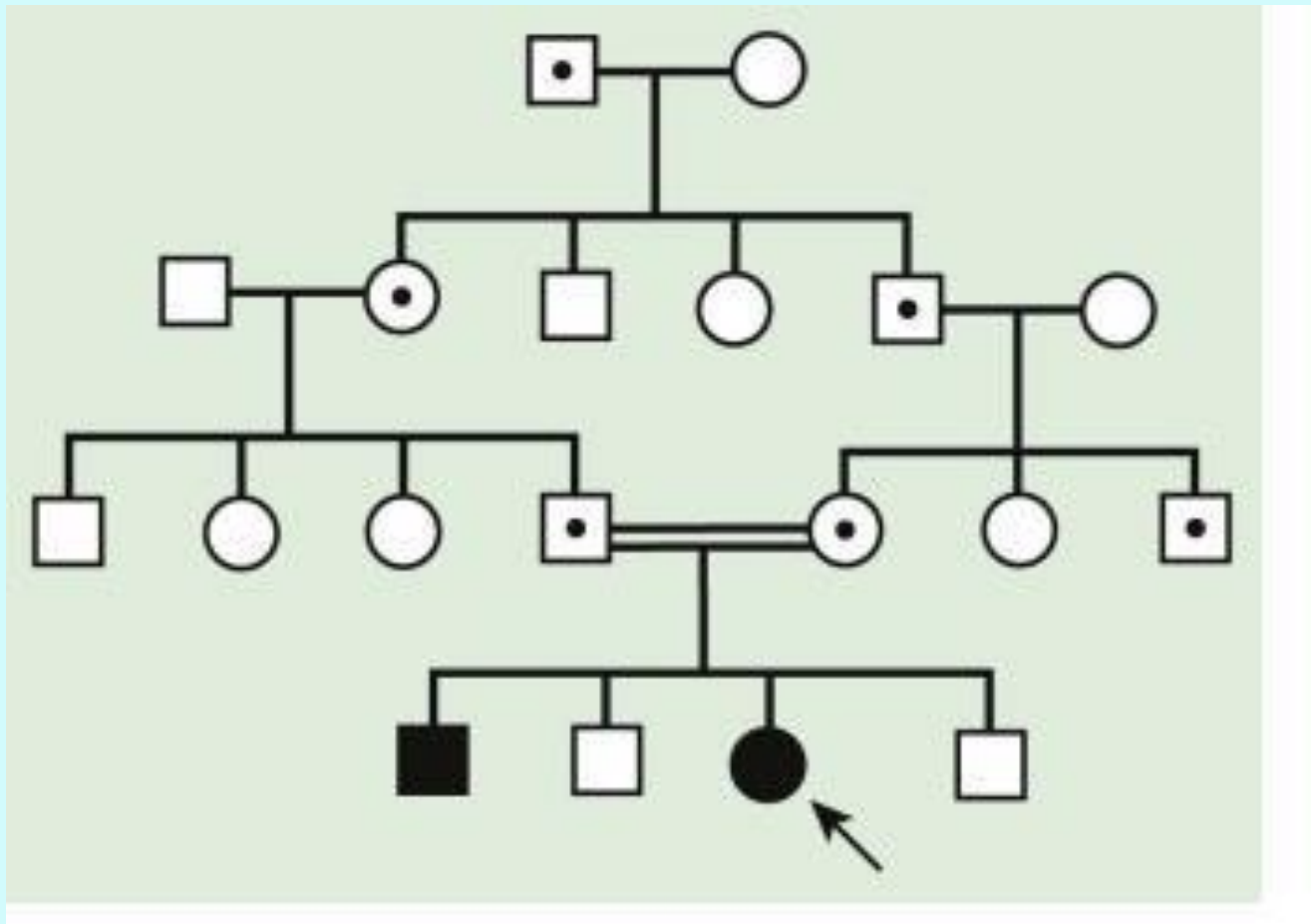
Otozomal Dominant Kalıtım

- Böyle bir çocuğu olan aileye yaklaşım:
 - Hastalık ebeveynlerden birinde görölüyorsa, daha sonra olacak çocuklarda görölme olasılığı %50'dir.
 - Hastalık bir ebeveynde görölmüyorsa, eksik penetrans, değişken ekspresivite, somatik mozaisim araştırılmalıdır.
 - Eğer bunlardan yukarıdakilerden biri bulunmuyorsa, ailenin aynı hastalığa sahip başka bir çocuğu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Varsa bu durum germline mozaizme işaret eder; yoksa aileye bu hastalığın büyük olasılıkla de novo olduğu ve sonraki çocuklarda tekrar etmesi beklenmediği; ancak germline mozaizmin dışlanamayacağı anlatılmalıdır.
 - De novo hastalık dışındaki tüm durumlarda hastalığın bir sonraki çocukta görölme olasılığı %50'dir.

Otozomal Resesif Kalıtım

- Bir genin kişide bulunan iki allelinin ikisinin de mutasyona uğramış olması hastalık nedenidir.
- Bu mutasyon %25 olasılıkla kişinin çocuğuna aktarılır.
- Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenirler.
- Aile ağacında akraba evliliği görülmesi tipiktir.
- Aile öyküsünde aynı kapalı toplum içerisinde gelme görülebilir (Aynı köy, vs.)

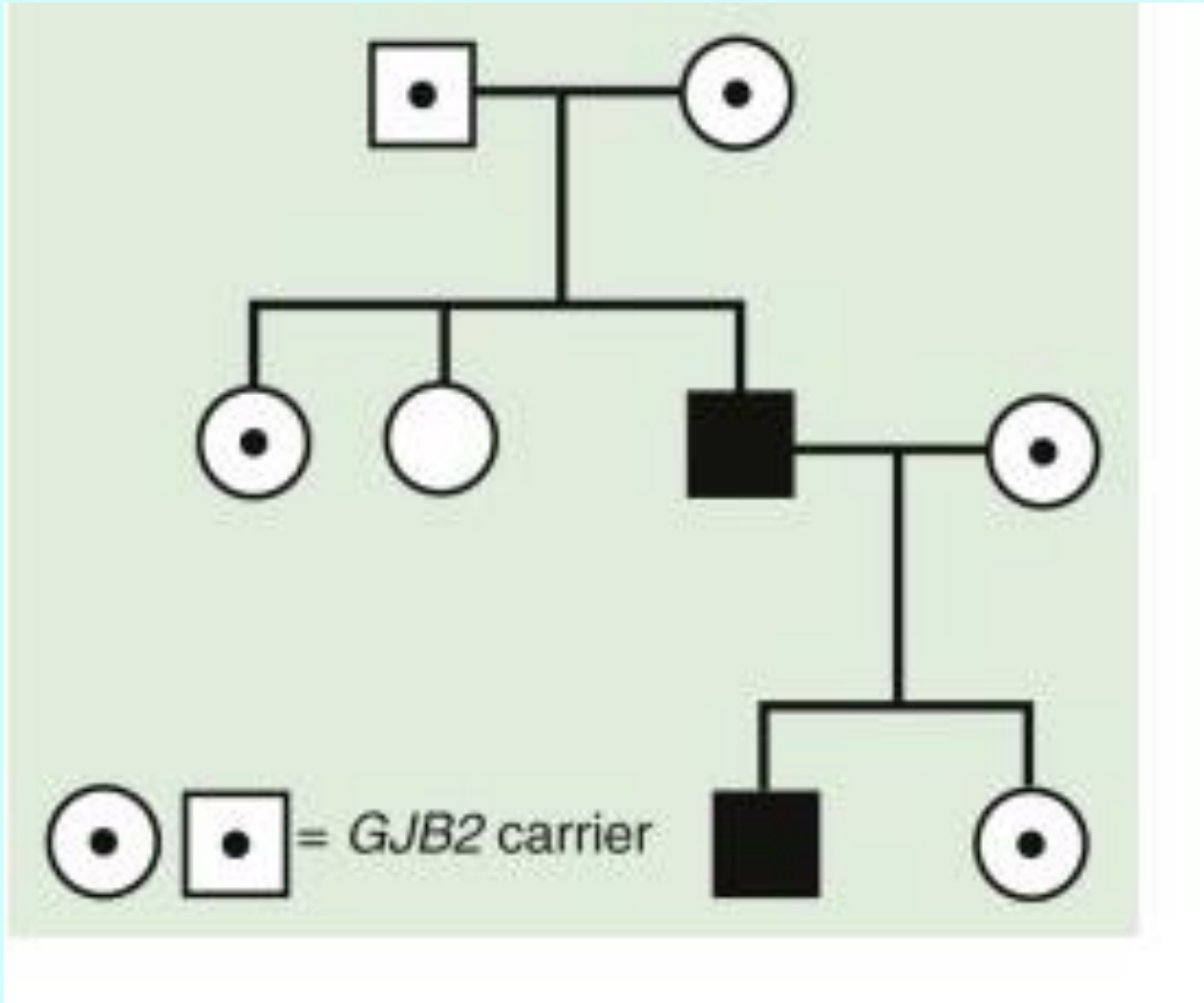
Otozomal Resesif Kalıtım



Psödo-Dominant Kalıtım

- Taşıyıcıların çok fazla olduğu evliliklerde otozomal resesif bir hastalık, aile ağacında, otozomal dominant bir hastalık gibi görülebilir.
- Bu durumda vertikal geçiş (nesiller arası geçiş) belirgindir.
- Bu duruma psödo-dominant kalıtım denir.
- Ülkemizde özellikle aynı aile içindeki bütün evlilikler akraba evliliği olduğunda sık görülür.

Psödo-Dominant Kalıtım



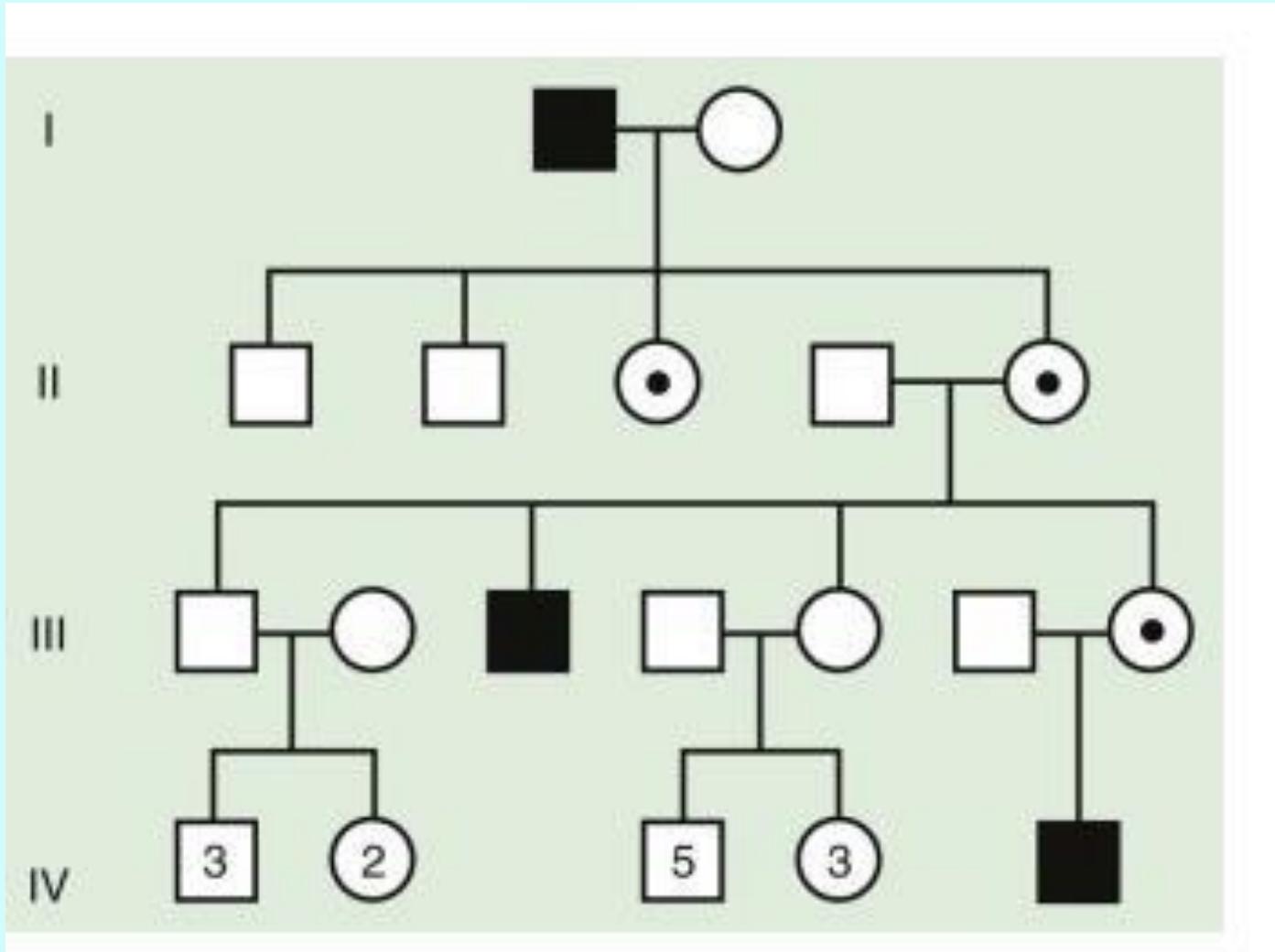
X-Bağlı Kalıtım

- X kromozomu erkeklerde bir adet olduğu için bu hastalıklar erkeklerde dominant, kadınlarda resesif gibi davranır.
- Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenirler.
- Taşıyıcı kadınlar ya az etkilenmiş ya da hiç etkilenmemiştir.
- Taşıyıcı kadınların %25 olasılıkla hasta erkek çocukları, %25 olasılıkla taşıyıcı kız çocukları, %50 olasılıkla sağlıklı çocukları olacaktır.

X-Bağlı Kalıtım

- Hasta olan erkeklerin %50 olasılıkla sağlıklı erkek çocukları, %50 olasılıkla taşıyıcı kız çocukları olacaktır.
- Hasta erkekler, erkek çocuklarına X kromozomu aktaramadığı için X bağlı kalıtılan hastalıkları geçiremezler. Bu durum, kalıtımı otozomal dominant kalıtımdan ayırır.

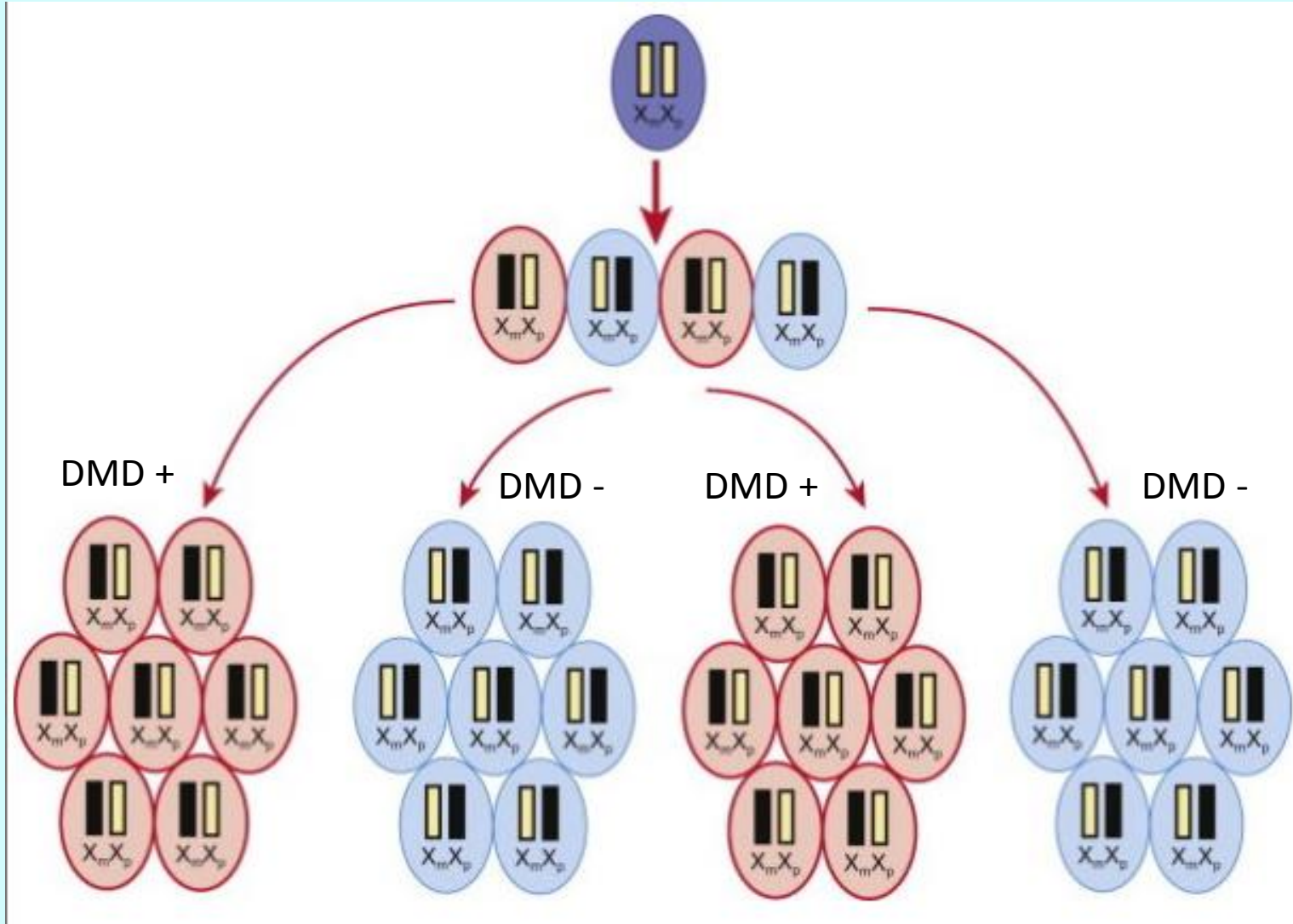
X-Bağlı Kalıtım



X İnaktivasyonu

- Kadınların farklı hücrelerinde farklı X kromozomları inaktif durumdadır (Lyon hipotezi). Bu durumda kadınlar X kromozomunda taşınan hastalıkları aktif X kromozomunda çok fazla sayıda hücrede gösteriyorlarsa hastalık sahibi olabilirler.
- Örneğin rastgele olmayan X kromozomu inaktivasyonu sonucu bir kadın Duchene Musküler Distrofi hastalığına sahip olabilir.

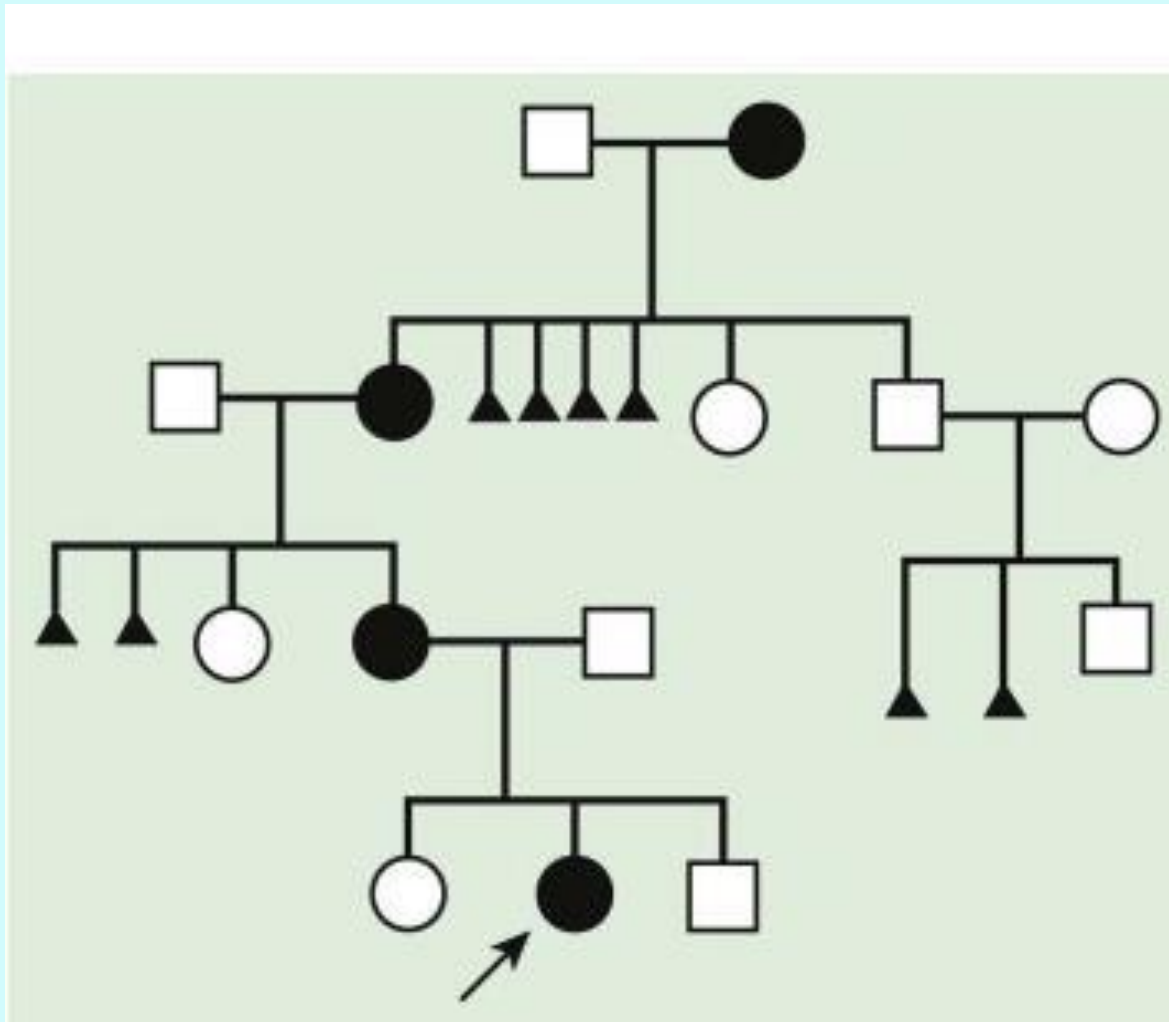
X inaktivasyonu



X-Bağlı Dominant Kalıtım

- X'e bağlı dominant kalıtım gösteren hastalıklar da vardır. Bu hastalıklarda taşıyıcı kadınlar da hastalığı gösterebilir.
- Bu hastalıklar erkeklerde embriyonik dönemde letal olabileceği için bu hastalıklara sahip olan erkek olmayabilir.
 - Rett Sendromu
 - Incontinentia pigmenti

X-Bağlı Dominant Kalıtım



Y-Bağlı Kalıtım

- Y kromozomunda kalıtıldığı için sadece erkeklerde görülürler.
- Genelde infertilite yaratan mutasyonlar oldukları için bu bireylerin çocukları olmaz ve kalıtım şekli anlaşılabilir.

Y-Bağlı Kalıtım

- Y kromozomu üzerinde psödo-otozomal bölge denilen bir bölge vardır. Bu bölgenin özelliği X kromozomunun üzerindeki genlerden bazılarını içermesidir. Bu nedenle, bu bölgedeki genlerin kalıtımı otozomal olur.
- Örnek: Tek bir SHOX geninin mutasyonları Leri-Weil diskondrosteozis'e neden olur. Bu hastalık boy kısalığı, önkolda yaylanma ve önkol kemiklerinde çıkık ile karakterizdir. Her iki SHOX geninin mutasyonunda ise Langer mezomelik cüceliği ortaya çıkar ve daha ağırdır.

Digenik Kalıtım

- İki genin aynı hastalığın kalıtımında rol aldığı durumları anlatır.
- Örnek: Retinitis pigmentosa

Mitokondriyal Kalıtım

- Mitokondrinin kendine özgü mitokondri içerisinde yerleşmiş bazı genleri vardır. Bu genler mitokondrinin zigota geçmesi ile kalıtılırlar. Bu nedenle, mitokondriyal genler sadece anneden kalıtılırlar.
- Mitokondriyal DNA çekirdek DNA'sından farklı olarak çok çeşitli sayılarda olabilir. Bu nedenle bir hücre içerisinde aynı mitokondriyal genin çok sayıda alleli vardır. Bu allellerin hepsi aynı olabileceği (**homoplazmi**) gibi farklı farklı da olabilirler (**heteroplazmi**).

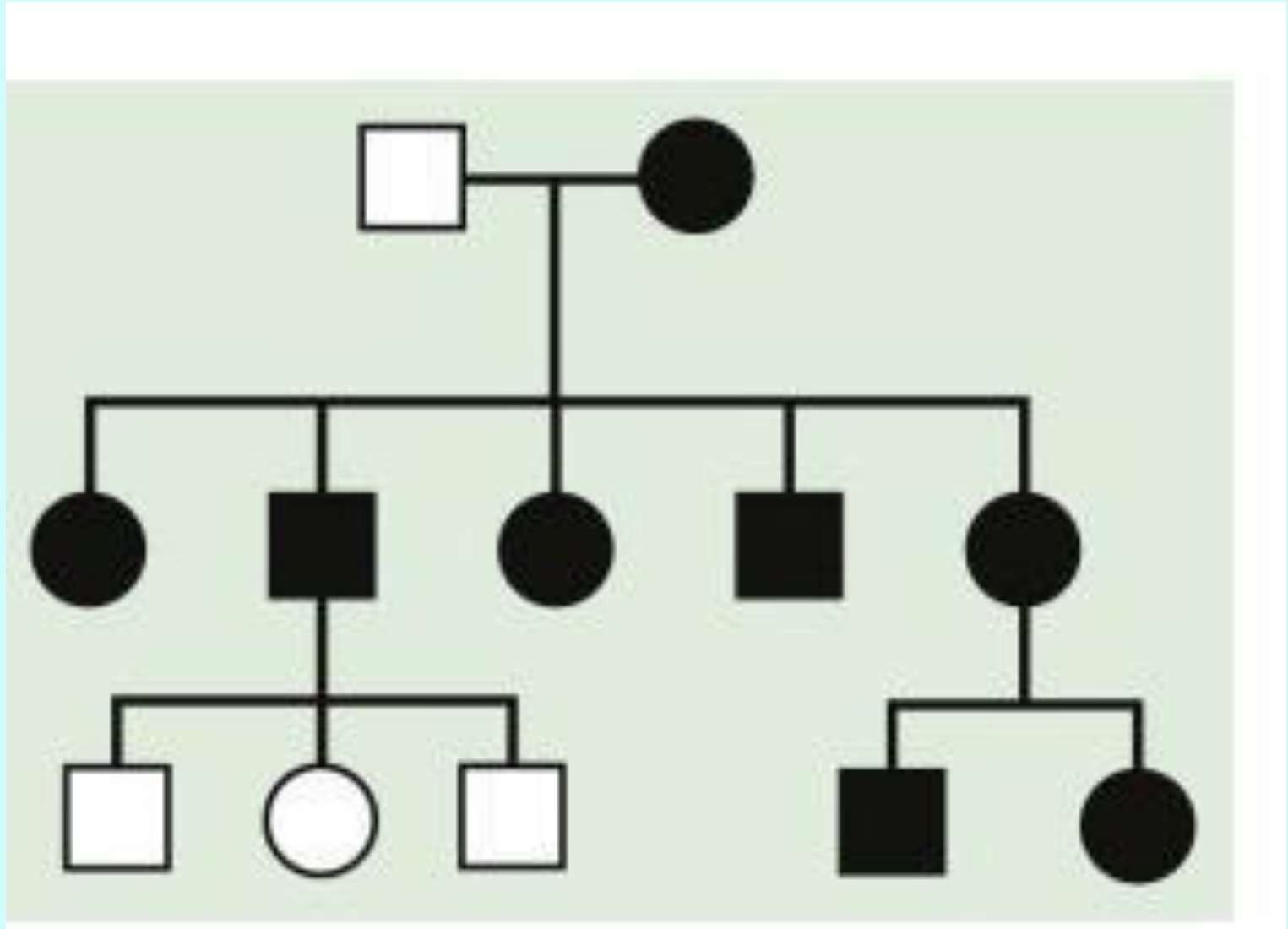
Mitokondriyal Kalıtım

- Hastalık hem erkek hem de kız çocukta görülebilir; ama mutlaka anneden kalıtılır.
- Heteroplazmi nedeniyle hücre bölünmesi sırasında rastgele iki hücreye bölüştürülen genler bir hücrede mitokondriyal hastalık olmasına, diğerinde olmamasına neden olabilir. Heteroplazmi gösteren hastalıklarda mutasyon sadece hastalıklı dokuda bulunabilir.

Mitokondriyal Kalıtım

- Heteroplazmi nedeniyle hastalık kişiler arasında çok değişkenlik gösterebilir. Bir kişide mutasyonlu mitokondrilere sahip hücreler daha fazlayken diğerinde az olabilir, bu da hastalığın şiddetini etkiler.
- Annenin sadece yumurta hücrelerinde heteroplazmi olabilir. Bu durumda annede hastalık görülmez; ancak tekrarlayan şekilde çocuklarına hastalığı aktarabilir.

Mitokondriyal Kalıtım



Mitokondriyal Kalıtım

HASTALIK	FENOTİP	MİTOKONDRIYAL DNA'DA EN YAYGIN GÖRÜLEN MUTASYON	HOMOPLAZMİ-HETEROPLAZMİ	KALITIM
Leber'in hereditör optik nöropatisi	Genç erişkin hayatta körlüğe yol açan hızlı optik sinir ölümü	Başta ND1 geninde olmak üzere kompleks I genlerinin missens mutasyonları	Homoplazmik (genelde)	Maternal
NARP, Leigh hastalığı	Nöropati, Ataksi, Retinitis Pigmentoza, gelişme geriliği, mental retardasyon, laktik asidemi.	ATPaz subunit 6 genindeki nokta mutasyonları	Heteroplazmik	Maternal
MELAS	Mitokondriyal Ensefalomiyopati, Laktik Acidoz, Strok benzeri epizotlar; sadece diabetes mellitus olarak da ortaya çıkabilir	tRNA ^{Leu} geninde nokta mutasyonları	Heteroplazmik	Maternal
MERRF	Miyoklonik Epilepsi, Ragged Red Fiberler (kasta), ataksi, sensorinöral işitme kaybı	tRNA ^{Lys} geninde nokta mutasyonları	Heteroplazmik	Maternal

Mitokondriyal Kalıtım

HASTALIK	FENOTİP	MİTOKONDRIYAL DNA'DA EN YAYGIN GÖRÜLEN MUTASYON	HOMOPLAZMİ-HETEROPLAZMİ	KALITIM
Sağrlık	İlerleyici sensorinöral iştime kaybı, genelde aminoglikozitler sonucu ortaya çıkar.	12S rRNA genindeki A1555G mutasyonu	Homoplazmik	Maternal
	Nonsendromik sensorinöral iştime kaybı	12S rRNA genindeki A7445G mutasyonu	Homoplazmik	Maternal
Kronik Progresif Eksternal Oftalmopleji (CPEO)	Ekstraoküler kasların ilerleyici zayıflığı	Yaygın tRNA ^{Lys} genindeki MELAS nokta mutasyonu; KSS'ye benzer büyük delesyonlar	Heteroplazmik	Nokta mutasyonları ise maternal
Pearson Sendromu	Pankreatik yetmezlik, pansitopeni, laktik asidoz	Büyük delesyonlar	Heteroplazmik	Sporadik, somatik mutasyonlar
Kearns-Sayre Sendromu (KSS)	Erken başlangıçlı PEO (Progresif Eksternal Oftalmopleji), kalp blokları, retinal pigmentasyon	5 kb büyük delesyon	Heteroplazmik	Sporadik, somatik mutasyonlar

Üçlü Tekrar Hastalıkları

- Bu hastalıklar üçlü nükleotid dizilerinin peş peşe çok sayıda tekrarını içeren bölgede bu tekrar sayılarının artması sonucu ortaya çıkarlar.
- Üçlü tekrar hastalıklarında **premutasyon** denilen bir kavram vardır. Bu durumda üçlü tekrar sayıları artmıştır; ancak kişinin semptom göstermesine neden olacak miktarda artış olmamıştır (Bazen hasta hafif semptomlar gösterebilir). Premutasyonun önemi, bu bireylerin eşey hücrelerine 3'lü tekrarları artırarak şekilde aktarabilmeleridir.

Üçlü Tekrar Hastalıkları

- Üçlü tekrar hastalıklarında bir sonraki nesile 3'lü tekrarların artarak aktarılmasına **antisipasyon** denir. Bu sonraki nesilde hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkacağını ve daha ağır seyredeceğini ifade eder.
- Antisipasyon sadece bir ebeveynden olabilir.
 - Frajil X'te sadece anneden kalıtılan hastalık antisipasyona uğrar.
 - Huntington Hastalığı'nda sadece babadan kalıtılan hastalık antisipasyona uğrar.

Üçlü Tekrar Hastalıkları

HASTALIK	TANIM	TEKRAR DİZİSİ	DİZİ SAYISI ARTIŞININ GENELLİKLE GÖZLENDİĞİ EBEVEYN
KATEGORİ 1			
Huntington hastalığı	Motor kontrol kaybı, demans, affektif bozukluk	CAG	Daha çok babadan
Spinal ve bulbar musküler atrofi	Erişkinlikte başlayan motor nöron hastalığı, androjen insensivitesi ile ilişkili	CAG	Daha çok babadan
Spinoserebellar ataksi tip 1	Progresif ataksi, disartri, dismetri	CAG	Daha çok babadan
Spinoserebellar ataksi tip 2	Progresif ataksi, disartri	CAG	—
Spinoserebellar ataksi tip 3 (Machado-Joseph hastalığı)	Distoni, distal musküler atrofi, ataksi, eksternal oftalmopleji	CAG	Daha çok babadan
Spinoserebellar ataksi tip 6	Progresif ataksi, disartri, nistagmus	CAG	—
Spinoserebellar ataksi tip 7	Progresif ataksi, disartri, retinal dejenerasyon	CAG	Daha çok babadan
Spinoserebellar ataksi tip 17	Progresif ataksi, disartri, bradikinezi, dismetri	CAG	—
Dentatorubral-pallidoluysian atrofi/Haw River sendromu	Serebellar atrofi, ataksi, miyoklonik epilepsi, Koreoatetozis, demans	CAG	Daha çok babadan

Üçlü Tekrar Hastalıkları

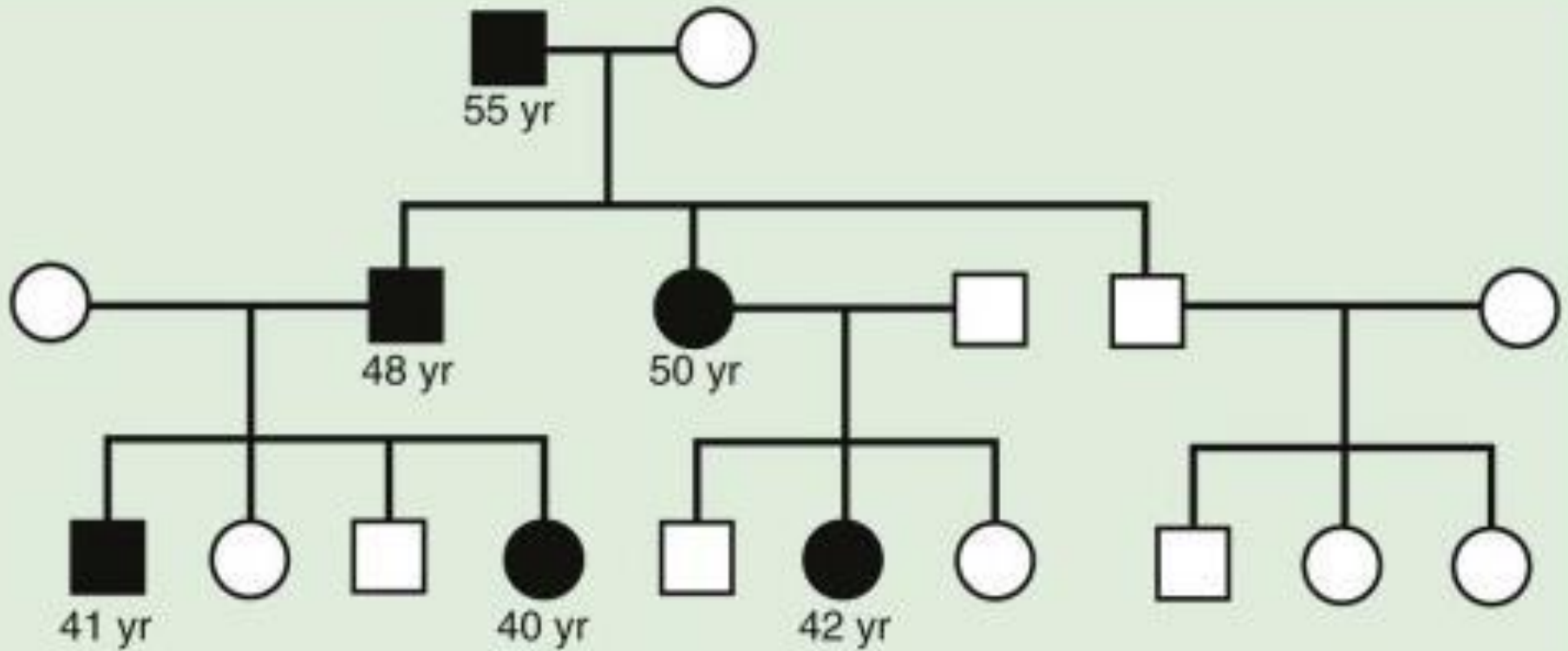
HASTALIK	TANIM	TEKRAR DİZİSİ	DİZİ SAYISI ARTIŞININ GENELLİKLE GÖZLENDİĞİ EBEVEYN
KATEGORİ 2			
Psüdoakondroplazi, Multipl epifizyal displazi	Boy kısalığı eklem laksitesii dejeneratif eklem	GAC	—
Okülofaringeal musküler atrofi	Proksimal ekstremitte zayıflığı, disfaji ptozis	GCG	—
Kleidokraniyal displazi	Boy kısalığı, açık kraniyal sütürler ve bombeleşen kafatası, klavikular hipoplazi, kısa parmaklar, diş anomalileri	GCG, GCT, GCA	—
Sinpolidaktili	Polidaktili ve sindaktili	GCG, GCT, GCA	—

Üçlü Tekrar Hastalıkları

HASTALIK	TANIM	TEKRAR DİZİSİ	DİZİ SAYISI ARTIŞININ GENELLİKLE GÖZLENDİĞİ EBEVEYN
KATEGORİ 3			
Miyotonik distrofi (DM1; kromozom 19)	Kas kaybı, aritmi, katarakt, frontal kelleşme	CTG	Her iki ebeveynden de; ancak konjenital formunda sadece anneden
Miyotonik distrofi (DM2; kromozom 3)	Kas kaybı, aritmi, katarakt, frontal kelleşme	CCTG	—
Friedreich ataksisi	Progresif ekstremitte ataksisi, disartri, hipertrofik kardiyomiopati, bacaklarda piramidal kuvvetsizlik	GAA	Otozomal resesif kalıtım, bu nedenle iki ebeveynden de
Frajil X sendromu (FRAXA)	Mental retardasyon, büyük kulaklar ve ağız, erkeklerde makroorşidizm	CGG	Sadece anneden
Fragile bölge (X kromozomu üzerinde) (FRAXE)	Hafif mental retardasyon	GCC	Daha çok anneden
Spinocerebellar ataksi tip 8	Erişkin başlangıçlı ataksi, disartri, nistagmus	CTG	Daha çok anneden
Spinocerebellar ataksi tip 10	Ataksi ve nöbetler	ATTCT	Daha çok babadan
Spinocerebellar ataksi tip 12	Ataksi, göz hareketi bozuklukları; vdeğişken başlangıç yaşı	CAG	—
Progresif miyoklonik epilepsi tip 1	Jüvenil başlangıçlı konvülsyonlar, miyoklonus, demans	12-bp repeat motif	Otozomal resesif kalıtım, bu nedenle iki ebeveynden de

Üçlü Tekrar Hastalıkları

- Huntington Hastalığı, antisipasyon



Genetik İmprinting

- Anne ve baba genlerinin zigot oluştuktan sonra farklılıklarını koruması durumudur. Bu nedenle sadece anne veya babadan gelen genler çalışır.

Genetik İmprinting

- Klasik örneği (15q1):
 - Prader-Willi Sendromu (Baba kromozomu aktif)
 - Angelman Sendromu (Anne kromozomu aktif)
- Baba 15q1'in kaybı, Prader-Willi Sendromu
- Anne 15q1'in kaybı, Angelman Sendromu
- Bu kromozom kayıpları o kromozom bölgelerinin aktif olan ebeveyndeki delesyonu şeklinde (en sık neden) olabileceği gibi hiç delesyon olmayabilir de.

Genetik İmprinting

- Delesyon olmayan durumda ya bir nokta mutasyonu vardır, ya da iki kromozom da aynı ebeveynden gelmiştir. İki kromozomun aynı ebeveynden gelmesi durumuna **uniparenteral dizomi (UPD)** denir. Bu durumda diğer ebeveynden o kromozom gelmediği için ilgili genlerin aktif kopyası çocukta bulunmaz.
- Maternal UPD15 -> Prader-Willi Sendromu
- Paternal UPD15 -> Angelman Sendromu

Multifaktöryal Kalıtım

- Çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında ortak rol oynadıkları kalıtım şeklidir. Bu kalıtım türünde hastalığa yatkınlığın kalıtılması söz konusudur. Bu nedenle aynı genleri taşıyan bireyler (tek yumurta ikizleri) multifaktöryal kalıtımla geçen hastalıkları aynı şekilde göstermeyebilirler.

Multifaktöryal Kalıtım

- Nöral tüp defektleri
- Hirschprung Hastalığı
- Konjenital pilor stenozu (erkekler daha yatkın)
- Konjenital kalça çıkığı (kadınlar daha yatkın)
- Febril konvülziyon
- Antropometrik ölçümler
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Koroner arter hastalığı
- Şizofreni
- ...

TEK GEN HASTALIKLARI

Tek Gen Hastalıkları

- Sadece tek bir genin sorunları sonucu ortaya çıkan hastalıklardır.
- Bu hastalıklar çok çeşitlidir ve Pediatri'nin her dalının kendine özgü pek çok tek gen hastalığı vardır.
- Bu derste oluşum mekanizmalarına da değinilerek tek bir geni ilgilendiren ve genlerde birkaç nükleotidi ilgilendiren değişiklikler yapan hastalıkların çok az bir kısmı anlatılacaktır.

Tek Gen Hastalıkları

- Tek nükleotid değişimi: Sadece bir nükleotidin başka biri ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır. 3 tipi vardır
 - Sessiz mutasyon: Nükleotid değişikliği gen ürünü proteinde bir değişikliğe neden olmaz. Bu mutasyonlar klinik açıdan önemli değillerdir.
 - Missens mutasyon: Nükleotid değişikliği gen ürünü proteinde sadece bir amino asit değişikliğine neden olur. Bu mutasyonlar eğer protein işlevi için kritik amino asitleri değiştiriyorsa hastalık nedeni olabilirler. Aksi takdirde zararsızdırlar.
 - Nonsens mutasyon: Bu mutasyon türünde nükleotid değişimi proteinin mutasyondan sonraki kısmının sentezlenebilmesini engeller. Böylece kısa proteinler oluşur.

Tek Gen Hastalıkları

- İnsersiyon: Bir genin dizisinin içerisine normalde olmayan bir veya daha fazla nükleotidin eklenmesidir.
- Delesyon: Bir genin dizisi içerisindeki normalde olması gereken bir veya daha fazla nükleotidin silinmesidir.
- Çerçeve kayması: İnsersiyon ve delesyonlar 3'ün katı sayıda nükleotidi ilgilendirmedikleri zaman genin okunma çerçevesini kaydırırlar. Bu nedenle gen yanlış okunur. Bu durum sonucunda mutasyondan sonra okunan gen yanlış okunur ve genelde erkenden sonlanır.
- Çerçeve kayması yapmayan insersiyon ve delesyonların etkisi büyüklüklerine ve genin kritik bölgelerini etkileyip etkilemediklerine göre değişir.

Tek Gen Hastalıkları

- 3'lü tekrar değişimleri
- Splice bölge mutasyonları: Bu mutasyonlar daha önce bahsedilen mutasyon tiplerinden herhangi biri olabilir. Bu mutasyonun özelliği mRNA'nın kırılmasını bozmasıdır. Böylece mRNA'nın sentezlediği proteinde büyük insersiyon veya delesyon olur.

Tek Gen Hastalıkları Tanı Yöntemleri

- **Direk Tanı:** Bu yöntemde PCR, RFLP, DNA dizi analizi gibi bir yöntemle mutasyon direk gösterilir. Hastanın ailesinin örneklerine ihtiyaç yoktur. Kalıtım tipine göre prenatal tanı vermek için doğrudan kullanılabilir.

Tek Gen Hastalıkları Tanı Yöntemleri

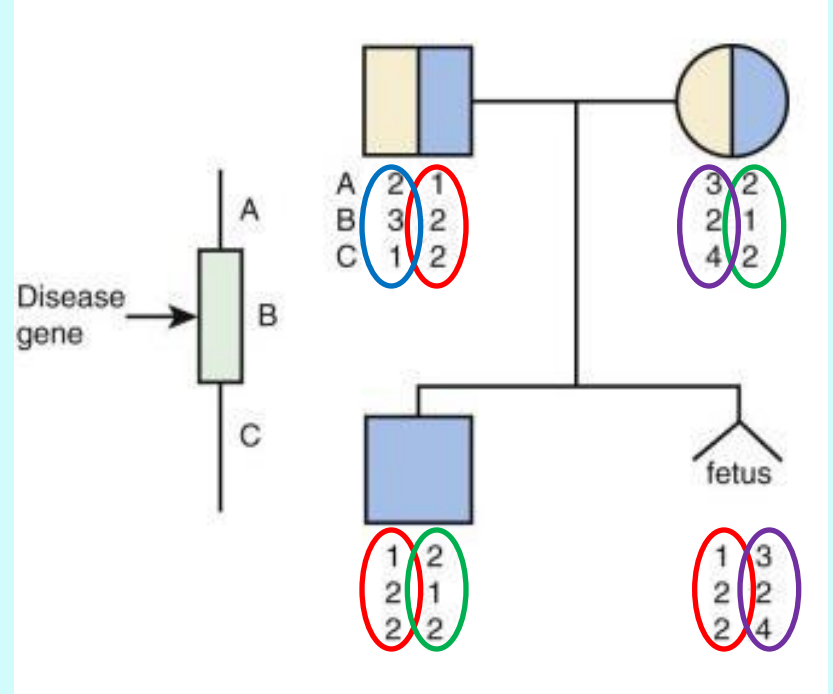
- İndirek tanı: Bu tanı yönteminde mutasyon gösterilmez. Sadece hasta bireyin hangi ebeveynden hangi alleli aldığı gösterilir. Bu tanı yöntemi için anne ve babanın DNA örneklerine de ihtiyaç vardır. Bu yöntemle de prenatal tanı konabilir; ancak aileye analiz yapılmış olmalı ve ailenin daha önceden o hastalıktan etkilenmiş bir çocuğu olmalıdır.

İndirek Tanı

- İndirek tanıda hastalığa neden olduğu bilinen genin içi ve çevresindeki markerlara bakılarak hastalık yapan genin hangi allelde olduğu tahmin edilir. Bu markerlar mikrosatellit markerlar veya SNP (Single Nucleotide Polymorphism) markerlar olabilirler. Sayılarla kodlanırlar.

İndirek Tanı

- Bu bir otozomal resesif hastalıktır.
- Burada hastalığa neden olan gen B bölgesindeki gendir; ancak markerlar A, B, C bölgelerinden seçilmiştir.
- Hasta çocuk babadan kırmızı, anneden yeşil alleli almıştır; yani babanın kırmızı alleli; annenin yeşil alleli hastalığı taşımaktadır. Annenin mor; babanın mavi allelleri ise normal allelleri taşımaktadır. Buna göre indirek yöntemle test edilen fetus, babadan hastalık yapan, anneden ise normal olan geni alarak bu hastalık için taşıyıcı olmuştur.



Seçilmiş Tek Gen Hastalıkları

- Marfan Sendromu
- Ehler-Danlos Sendromu
- Osteogenezis imperfekta
- DMD, BMD
- Akondroplazi
- CHARGE sendromu
- Frajil X sendromu
- Rett Sendromu

Marfan Sendromu

- FBN1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir bağ dokusu hastalığıdır.
- Hastalığın tanısı Modifiye Ghent kriterleri ile konulur.
- Homosistinüri ile ayırt etmek önemlidir.
Homosistinüride Marfan Sendromu'ndan farklı olarak trombofili, osteoporoz, mental retardasyon vardır. Özellikle Nitroprusid testinin pozitif olması ile Marfan Sendromu'ndan ayrılır. Ayrıca Homosistinüri pek çok metabolik hastalık gibi otozomal resesif kalıtıldığı için akraba evliliği öyküsü olabilir.

Ghent Kriterleri

Kategoriler	Majör	Minör
Ailesel veya genetik öykü	Ebeveyn, çocuk veya kardeşte bağımsız tanı veya Marfan sendromuna neden olduğu bilinen bir <i>FBN1</i> mutasyonu	
Kardiyak	Aort kökü dilatasyonu veya Çıkan aortun diseksiyonu	40 yaşından önce mitral kapağın kalsifikasyonu 40 yaşından önce ve pulmoner kapak anomalilerinin yokluğunda pulmoner arterin dilatasyonu 50 yaşından önce inen aortun dilatasyonu/diseksiyonu Mitral kapak prolapsı
Göz	Ektopia lentis	Düz kornea Hipoplastik iris veya silier kaslar Uzamış göz küresi

Ghent Kriterleri

Kategoriler	Majör	Minör
İskelet	<p>Cerrahi gerektiren pektus ekskavatum</p> <p>Pektus karinatum</p> <p>Medial malleolus yer değiştirmesi sonucu pes planus</p> <p>El-bilek* ve başparmak** işaretleri</p> <p>>20⁰ skolyoz ve spondilolistezi</p> <p>Azalmış üst-alt segment oranı (<0,85) veya kulaç-boy oranı >1,05</p> <p>Protrusio asetabulae (konvansiyonel grafi, MRG)</p> <p>Dirsek azalmış ekstansiyonu (170⁰)</p>	<p>Orta derecede pektus ekskavatum</p> <p>Yüksek, dar yaylı damak</p> <p>Tipik yüz görünümü</p> <p>Eklem aşırı hareketliliği</p>
Akciğer		<p>Spontan pnömotoraks</p> <p>Apical büller</p>
Cilt		<p>Strialar</p> <p>Tekrarlayan veya insizyonel herni</p>
Merkezi sinir sistemi	<p>Lumbosakral dural ektazi (BT veya MRG bulgusu)</p>	

Ehler-Danlos Sendromu

- Pek çok genin mutasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal dominant ve resesif kalıtılan, pek çok alt tipi olan, bağdokunun sertliğini kaybetmesi sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır.
- Bu hastalıkta bağ dokunun yapısının bozulması sonucu, deri, eklemler, GIS ve damarlar özellikle etkilenirler.

Ehler-Danlos Sendromu

- Yumuşak ya da kadifemsi deri
- Elastik deri
- Yarı-saydam deri
- Kolay yaralanma
- Uzamış kanama (Laboratuvar bulguları normal olabilir)
- Eklem hiperekstansibilitesi
- Eklem subluksasyonu ve çıkıkları
- Dejeneratif eklem hastalığı

Ehler-Danlos Sendromu

- Arteriyal anevrizma ve yırtılma
- Kalp kapak sorunları (Mitral kapak prolapsı, aort kapak dilatasyonu)
- Atipik göğüs ağrısı
- Çarpıntı ve ortostatik hipotansiyon
- Huzursuz bağırsak sendromu
- Gastroözefajiyal reflü (Hiatus hernisi olabilir)
- Barsak perforasyonu
- Divertikülit
- Rektal prolaps

Ehler-Danlos Sendromu

- Beighton Kriterleri (Eklem Hiperlaksitesinin tesbiti için):
 - Beşinci parmağın $>90^{\circ}$ pasif dorsifleksiyonu
 - Başparmağın önkola pasif fleksiyonu
 - Dirseğin 10° 'den fazla aşırı ekstansiyonu
 - Dizin 10° 'den fazla aşırı ekstansiyonu
 - Dizler ekstansiyon halindeyken avuç içlerini yere değdirebilme
- Bu kriterler Ehler-Danlos Sendromu'na özgü değildir. Eklem laksitesinin var oluşunu göstermek için kullanılırlar.

Osteogenesis imperfecta

- Kemik dokusunu oluşturan kollajenin yapısının bozulmasıdır. Bu nedenle kemikler dayanıklılığını kaybeder ve kırılabilir hale gelirler.
- Genelde COL1A1 ve COL1A2 genleri ile ilişkili
- Tipik olarak dominant negatif etki nedeniyle otozomal dominant kalıtılırlar; ancak nadir olarak otozomal resesif olarak kalıtılanları da vardır.

Osteogenesis imperfecta

- Kırılgan kemikler
- Kemik şekil bozuklukları (Bowling)
- Skolyoz
- Diş yapısının bozuk olması
- Hiperekstensibilite
- Mavi sklera
- Wormiyan kemikler

DMD, BMD

- Duchenne Musküler Distrofi (DMD) ve Becker Musküler Distrofi aynı genin mutasyonları sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu iki hastalık arasındaki fark DMD'nin çerçeve kayması, büyük delesyonlar gibi daha zarar verici mutasyonlar sonucu ortaya çıkması, BMD'nin ise daha hafif mutasyonlar olan küçük delesyonlar, nokta mutasyonları sonucu görülmesidir. Bu nedenle BMD'nin klinik bulguları DMD'ye göre daha hafif seyreder.

DMD, BMD

- Distrofin geni X üzerinde bulunmaktadır, bu nedenle hastalık genellikle erkeklerde görülür.
- Vakaların 1/3'ü de novo mutasyonlar sonucu gelişirken 2/3'ü hastalığı annelerinde kalıtırlar.
- Taşıyıcı bir annenin kız çocuklarının %50'si taşıyıcı, erkek çocuklarının %50'si hasta olacaktır.
- Taşıyıcı kızlar X inaktivasyonunun dengesiz olup mutant distrofin olan X'in hep aktif kalması sonucu hastalığın klinik bulgularını gösterebilirler.

DMD

- İlk bir yaşta herhangi bir klinik bulgu beklenmez. Hafif hipotoni olabilir.
- Genelde ilk 1 yaştaki motor basamaklar normal gelişir.
- 1-3 yaş arası başvuruda yürüme gecikmesi, gelişme geriliği, malin hipertermi öyküsü olabilir.
- Gower's bulgusu 3 yaşında ortaya çıkmaya başlar 5 yaşında belirgin olur. Bu aşamada hastalar Trandelenburg pozisyonunda ayakta durmaktadırlar.
- 12 yaşına kadar bütün çocuklar tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalırlar.

DMD

- Kas güçsüzlüğü
- Kontraktürler
- Skolyoz
- Psödohipertrofi (özellikle proksimal)
- Kardiyomiyopati
- Gelişme geriliği

DMD

- Klasik olarak CK artmıştır (15000-30000). Hastalığın ileri safhalarında ilk zamanlara göre daha düşük bulunabilir. Bu durum kas kütlesinin artık iyice azaldığını göstermektedir.
- EKG, göğüs filmi kontrolleri önemlidir.
- Hastalığın tanısı DNA testi ile delesyon ya da nokta mutasyonunun gösterilmesi ile veya kas biyopsisi ile konur.

DMD

- Hastalar pulmoner enfeksiyonlar ve kardiyomiyopati açısından kontrol altında tutulmalı, hemen ve hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir. Diyafram kaslarının zayıflığı nedeniyle akciğer enfeksiyonları persistan olabilir.
- Fizyoterapi, kontraktürleri önlemek için faydalıdır.
- Kortikosteroidler hastalığın ilerlemesi yavaşlatmak amacıyla başta faydalıdır; ancak sonradan yan etkileri faydalarının önüne geçer.
- DMD fenotipini BMD'ye çevirmek için mRNA splicing'ini etkileyen bir grup ilaç hastalar üzerinde denenmektedir.

Akondroplazi

- FGFR3 geninin aşırı aktive edici mutasyonları sonucu ortaya çıkar, bu nedenle otozomal dominant'tır. Spesifik olarak 1138G>A veya 1138G>C mutasyonları sonucu görülür.
- De novo mutasyonlar, ileri baba yaşı ile ilişkilidir.
- Heterozigot durumda akondroplazi gelişirken, iki akondroplazili bireyin evliliğinden %25 olasılıkla homozigot akondroplazi çocuk sahibi olma olasılıkları vardır. Bu durum letaldir.

Akondroplazi

- Rizomelik kısalık
- Uzun, dar gövede
- Ellerde trident görünümü
- Makrosefali
- Orta yüz hipoplazisi
- Belirgin alın
- Kalabalık dişler
- Foramen Magnum ve spinal stenoz hastalığının tehlikeli komplikasyonlarındanındır.
- Obstrüktif uyku apnesi
- Sık otitis media

CHARGE sendromu

- **Coloboma** (iris, retina, optik disk veya optik sinir)
- **Heart defects**
- **Atresia of Choanae**
- **Retardation** (growth and development)
- **Genital abnormalities**
- **Ear anomalies**
- Ayrıca, fasyal paralizi, yarık damak trakeoözafajiyal fistül görülebilir.

CHARGE sendromu

- CHD7 geninde mutasyonlar sonucu oluşan haployetmezlikle ortaya çıkar. Otozomal dominanttır.
- Hastalık bulguları genelde değişkendir, her bireyde hepsi görülmeyebilir.

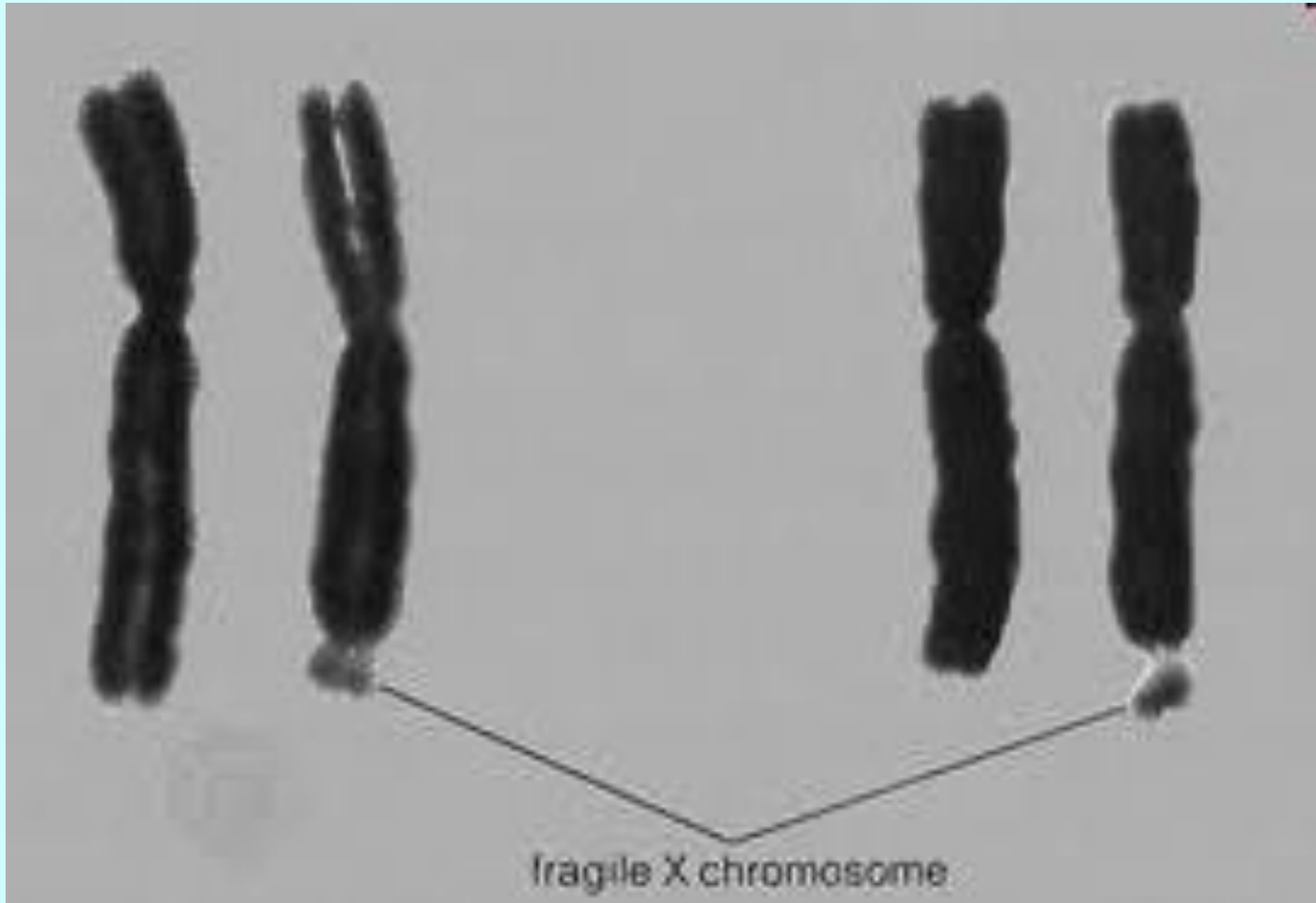
Frajil X sendromu

- Frajil X sendromu FMR1 geni içerisindeki 3'lü CGG tekrar dizilerinin sayılarının artması sonucu ortaya çıkan bir tek gen hastalığıdır. Hastalık X üzerinde kalıtılır, bu nedenle erkekler daha sık etkilenir.
- Frajil X adı bu bölgedeki tekrar sayısının aşırı artması sonucu hastaların kromozom analizlerinde Xq27 bölgesinin kırılğan görülmesi nedeniyledir.(FRAXA, FRAjil X-A)

Frajil X sendromu

- FRAXA dışındaki FRAXE bölgesi de X kromozomu üzerindedir ve buranın da kırılma görülmesi hafif mental retardasyonla ilişkilidir.
- Bu iki bölge dışında tüm kromozomlarda pek çok kırılma bölge vardır; ancak bu bölgelerdeki kırılma görünümler çoğu zaman herhangi bir hastalıkla ilişkili değil, polimorfizmlerdir.

Frajil X sendromu



Frajil X sendromu

- Tanısı PCR ile konur.
- Tekrar sayısının çok arttığı durumlarda PCR ile tanı konulamayabilir ve Southern Blot isimli özel bir tetkikle tanı konabilir.
- Ayrıca, çok nadir durumlarda kromozom analizi ile bu bölgenin kırılğan görülmesi ile de tanı konabilir.

Frajl X sendromu

- Frajl Sendromu'nun bulguları 3'lü CGG tekrarının sayısına göre değişmektedir.
- Normal (<55), Premutasyon (55-200), Full mutasyon (>200)

Full Mutasyon

- Frajil X Sendromu
- YÜZ ÖZELLİKLERİ
 - Uzun yüz
 - Belirgin, öne dönmüş kulaklar
 - Yüksek damak
- BAĞ DOKUSU ANOMALİLERİ
 - Eklem hiperlaksitesi
 - Düz taban
 - Mitral valf prolapsı



Frajl X sendromu

- DAVRANIŞ VE KOGNİSYON
 - Otistik davranışlar
 - ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
 - Anksiyete
 - Mental retardasyon
- DİĞER
 - Makroorşidizm (Hipotalamik disfonksiyona bağlı) (%40)
 - Hipotoni
 - Strabismus
 - Rekürren otitis media
 - Nöbet

Frajl X sendromu

- Kadınlar full mutasyon için taşıyıcı olsalar bile rastgele X inaktivasyonu nedeniyle bazı hücrelerinde normal X kromozomları inaktive olacağı için klinik bulgu verebilirler. Bu kadınların klinik bulguları erkeklere göre daha hafif olur.
- Bir çocuk full mutasyonu annesinden direk alabilir veya annede bulunan premutasyon 3'lü tekrar sayısını artırarak çocuğa full mutasyon olarak geçebilir. Bu nedenle hastalığın görülmediği premutasyon taşıyıcısı annelere de prenatal tanı vermek gereklidir.

Frajil X sendromu

- Premutasyon taşıyıcısı olan kadınlarda da bazı bulgular bulunabilir.
 - Prematür ovaryan yetmezlik (<40yaş) (%20)
 - Erken menapoz (<45yaş) (%30)
- Ayrıca premutasyon taşıyıcısı kadınlarda ve özellikle erkeklerde FXTAS (**F**rajil **X** ilişkili **T**remor **A**taksi **S**endromu) görülebilir:

FXTAS

- >50 yaş, premütasyon sahibi erkeklerde daha sık (%33)
- KOGNİTİF VE DAVRANIŞSAL
 - Kognitif gerileme
 - Demans
 - Apati
 - Disinhibisyon
 - İritabilite
 - Depresyon
- NÖROLOJİK
 - Duruş ataksisi
 - İntansiyonal tremor
 - Parkinsonizm
 - Nöropati
 - Otonomik disfonksiyon

Frajil X sendromu

HASTALIK	SEMPTOM	TEDAVİ VE MÜDAHALE	GELECEKTE POTASİYEL TEDAVİ
FULL MUTASYON			
FXS	ADHD	Stimulanlar	mGluR5 antagonistleri
	Anksiyete, Aşırı hareketlilik, agresif patlamalar	SSRI, atipik antipsikotikler, psikiyatrik destek	mGluR5 antagonistleri
	Nöbetler	Karbamazepin, valproik acit	mGluR5 antagonistleri
	Bilişsel bozukluk	Psikiyatrik destek	mGluR5 antagonistleri

Frajil X sendromu

HASTALIK	SEMPTOM	TEDAVİ VE MÜDAHALE	GELECEKTE POTASİYEL TEDAVİ
PREMUTASYON			
POF	Prematür varyan yetmezlik	Üreme için danışma, yumurta donasyonu	Over dokusunun kriyopreservasyonu
		Hormon replasman tedavisi	
FXTAS	İntansiyonel tremor	β -Blokörler	
	Parkinsonizm	Karbidopa/levodopa	
	Kognitif gerileme/Demans	Asetil kolin esteraz inhibitörleri	
	Anksiyete, apati, disinhibisyon, irritabilite, depresyon	Venlafaksin, SSRI	
	Nöropatik ağrı	Gabapentin	

Rett Sendromu

- X üzerinde MECP2 geninin fonksiyon kaybı sonucu gelişen X-bağılı dominant kalıtılan bir hastalıktır.
- Diğer X-bağılı hastalıklardan farklı olarak kadınlar etkilenirler. Kadınlarda rastgele X inaktivasyonu olduğu için klinik prezentasyon çok değişken olabilir.
- Erkekler için tek kopya (allel) olan MECP2 geninin fonksiyon kaybı ölümcüldür. Erkek bebekler genelde in utero ölürlere; ancak çok nadiren 2 yaşına kadar yaşayan vakalar bildirilmiştir. Rett Sendromu erkeklerde görüldüklerinde genelde bunlar Klinefelter Sendromu'na sahip erkekler olmaktadır.

Rett Sendromu

- Otizm benzeri semptomlar (bağırma atakları, durdurulamayan ağlama, göz kontağından kaçınma, sosyal ilişkilerden kaçınma, tekrarlayan orta hat hareketleri, konuşma kaybı) creaming fits
 - Hipotoni
 - Geç yürüme, yürümeme, duruş bozuklukları
 - Ataksi
 - Mikrosefali (bazılarında)
 - Spastisite
 - Korea
 - Distoni
 - Diş gıcırdatma
 - Gastrointestinal sorunlar
 - Nöbet (Persistan)
 - Skolyoz
- **** Tipik olarak 6-18 aylık olana kadar semptom göstermezler, daha sonra otizm benzeri semptomlar ile semptom vermeye başlarlar.

KROMOZOMAL HASTALIKLAR

Kromozomal Hastalıklar

- Kromozomun bir kısmını ilgilendiren değişiklikler (Subkromozomal)
- Kromozomun tamamını ilgilendiren değişiklikler (Kromozomal)
- Mozaizizm, kimerizm

Subkromozomal Değişiklikler

- Delesyon: Kromozomun bir kısmının ortadan kalkması durumudur.
- İnsersiyon: Kromozoma başka bir yerden kopan fazladan bir parça eklenmesi durumudur. Dengeli bir değişikliktir.
- Kromozom İçi Translokasyon: Kromozom içerisinde en az iki bölgenin parçadeğiştirmesi durumudur.

Subkromozomal Değişiklikler

- Sentrozom bir kromozomun genelde ortasında yer alan kromozomun iki kolunu birbirine bağlayan kromozom bölümüdür.
- Inversiyon
 - Parasentrik: Sentrozomu içermeyen dengeli değişikliklerdir.
 - Perisentrik: Sentrozomun iki yanında olan, böylece sentrozomu da içeren dengeli değişikliklerdir. Mayozda dengesizlik yaratarak normal bireyin tekrarlayan kromozom anomalili çocuk sahibi olmasına neden olabilir.

Kromozomal Değişiklikler

- Anöploidi: Kromozomların sayısal anomalileridir. 46 dışında bir sayıda kromozom vardır.
 - Kromozom setlerinin sayıları değişebilir. Bu durum 23'ün katları şeklinde olur. Haploid, Diploid (normal), Triploid, Tetraploid, ...
 - Tek tek kromozomların sayıları değişebilir. Bu duruma aözomi de denir. Monozomi, dizomi (normal), trizomi, tetrazomi, ...
- Halka Kromozomlar
- Marker Kromozomlar: Çok küçük ve hangi kromozoma ait olduğu belli olmayan ekstra kromozom parçalarıdır. Hastalık nedeni olabilir veya olmayabilirler.

Kromozomal Değişiklikler

- İzokromozomlar: Kromozomların sentrozomun etrafında sadece iki kısa veya sadece iki uzun kollarını kapsayacak şekilde yeniden düzenlenmesidir. Bu durum söz konusu izokromozom için kromozomun bir parçasının trizomisi ve diğer kısmının monozomisi ile sonuçlanır (örneğin izokromozom Xq durumunda X'in kısa kolundan(p) hiç bulunmazken uzun kolundan(q) 2 tane bulunur. Bir kadın için bu durumda Xq'dan 3 adet, Xp'den 1 adet bulunur)

Kromozomal Değişiklikler

- Kromozomlar Arası Translokasyonlar
 - Dengeli: Kromozomlar arasında parça değişimi olmuştur; ancak net parça kaybı olmamıştır.
 - Dengesiz: Kromozomlar arasında parça değişimi olmuş ve bu durum net bir parça kaybına veya kazanımına yol açmıştır.
 - Robertsonian: Akrosentrik kromozomların (13, 14, 15, 21, 22) kromozom ucunda bulunan sentromerlerinden hastalık yapıcı şekilde bir parça değişimine neden olmadan birbirlerine yapışmasıdır. Bu durum bireyin kendisinde bir hastalığa neden olmazken çocuğuna bu değişikliğin dengesiz aktarılması sonucu çocuğu hasta olabilir.

Dengeli değişiklikler

- İnersiyon, insersiyon, dengeli translokasyon gibi dengeli değişiklikler kopma ve yapışma bölgelerindeki genlere zarar vermediği sürece hasara neden olmazlar; ancak bu dengeli değişikliklerin çocuklara dengesiz olarak aktarılma olasılıkları vardır.

Dengeli değişiklikler

- Mayozda dengesiz hale gelebilen ve kişilerde hastalık yapmadığı halde çocuklarında hastalığa neden olabilen dengeli değişiklikler:
 - Kromozomlar arası dengeli parça değişimleri
 - Dengeli translokasyon
 - Robertsonyan translokasyon
 - Dengeli insersiyon
 - Akrosentrik kromozomların izokromozomları (13, 14, 15, 21, 22. kromozomlar)
 - Perisentrik inversiyonlar

Mozaizizm

- Bir hastanın sadece bazı hücrelerinde görülen kromozom anomalileridir.
- Bu hastalıklar kural olarak hastalıkların mozaik olmayan formlarından daha hafif seyrederler. Bu nedenle dismofolojik ve diğer klinik bulgular daha az belirgin veya bir kısmı hiç olmayabilir. Örneğin, mozaik Down Sendromu bazı hücrelerin 47, +21; bazı hücreleri 46 kromozomlu olması durumudur.

Mozaisizm

- Spesifik olarak mozaisizm şeklinden ortaya çıkan bir hastalık Pallister-Killian Sendromu'dur. Bu durumda deri fibroblastlarından karyotip yapıldığında bazı hücrelerde 12p'nin tetrazomisi bulunur. Buna karşılık kan hücrelerinde bu durum genelde görülmez.
- Mozaik tetrazominin nedeni hücrelerin bir kısmında bulunan ekstra izokromozom 12p'dir.

Mozaisizm

- Pallister- Killian Sendromu
 - Büyüme geriği
 - Epilepsi
 - Hipotoni
 - Hipo- ve hiper-pigmentasyon (Blascko çizgileri)
 - Blascko çizgileri kromozomal mozaisim olan bütün hastalıklarda görülebilir. Derideki farklı genetik yapıya sahip hücreleri belirtir. Bu çizgiler embriyonik gelişim yollarını izlerler.
 - Yüz dismorfolojisi (Epikantus, hipertelorizm, gemiş alın, düz burun)
 - Görme, işitme sorunları
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Fazla nipple
 - Diyafram hernisi

Mozaizizm

- Ayrıca normalde yaşamla bağdaşmayan bazı kromozom hastalıkları (çeşitli monozomiler gibi) mozaik olduklarında hayatla bağdaşabilirler.

Kimerizm

- Bir hastada o hastaya ait olmayan hücrelerin bulunması durumudur.
- Anneden prenatal olarak çocuğa geçen hücrelerin varlığı, vanishing twin veya organ ve kemik iliği transplantasyonu sonucu kimerizm görülebilir.
- En sık nedeni kemik iliği transplantasyonudur.

Anöploidii – Kromozom Setleri

- Triploidili bebekler canlı olarak doğabilirler; ama doğumdan kısa süre sonra ölürlür.
- Diploid/Triploid mozaisimi (Miksoploidii) olan bebekler daha uzun süre yaşayabilirler. Miksoploidili bebeklerde vücut asimetrisi, sindaktili ve bazı bebeklerde görülen ambiguous genitalia bu sendromu diğerlerinden ayırır.

Anöplöidi – Kromozom Setleri

- Triploidinin kökenine göre klinik değişir:
 - Babadan fazla kromozom seti gelmişse: Parsiyel mol görülür.
 - Anneden fazla kromozom seti gelmişse: Atrofik plasenta görülür ve genelde spontan abortus gerçekleşir.
- Komplet molde ise, boş bir ovumun, diploid bir sperm tarafından döllenmesi sonucu sadece babadan gelen kromozomlardan oluşan bir zigot vardır.

Anöploidi – Tek Kromozomlar

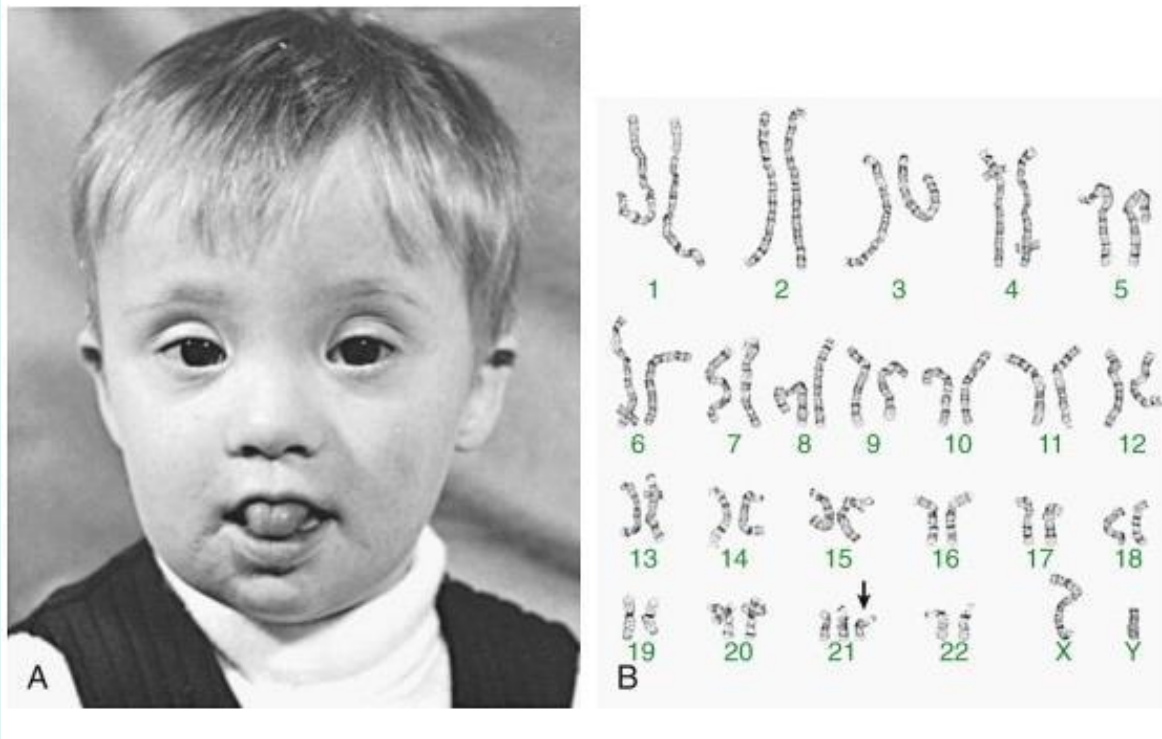
- Düşükle sonuçlanan gebeliklerde en sık genetik düşük nedeni otozomal trizomilerdir.
- Trizomiler tek tek incelenip (Trizomi 21, Trizomi 18, Trizomi 13 gibi) hastalıklar incelendiğinde en sık düşükle sonuçlanan genetik durum Turner Sendromu'dur (45,X). Bunu sırasıyla trizomi 16, Trizomi 18 ve trizomi 21 ve diğer trizomiler izler.

Anöploidi – Tek Kromozomlar

- Canlı doğumlarda genel bakıldığında en sık kromozom anomalisi olarak cinsiyet kromozomunun sayısal bozuklukları görülür. Bunu Yapısal kromozom anomalileri (sayısal olmayan, örneğin, translokasyon) ve sonra otozomların sayısal bozuklukları izler.
- Tek tek hastalıklara bakıldığında canlı doğumlarda en sık görülen kromozom anomalisi ise Down Sendromu (47,XX/XY,+21)'dir. Bunu seks kromozomu triploidileri (47,XXY ; 47,XYY ; 47,XXX) ve daha sonra Turner Sendromu (45,X izler).

47,XX/XY,+21

- Trizomi 21, Down Sendromu
- Yaklaşık 1/733 canlı doğum.



47,XX/XY,+21

Neonatal Dönemde Down Sendromu'nun Klinik Özellikleri

- MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ
 - Hipotoni
 - Gelişme geriliği
 - Zayıf Moro refleksi

47,XX/XY,+21

- KRANIYOFASYAL
 - Brakisefali ve düz oksiput
 - Basık yüz
 - Yukarı eğimli palpebral aralıklar
 - Epikantus
 - Noktalı irisler (Brushfield noktaları)
 - Üç fontanel
 - Gecikmiş fontanel kapanması
 - Frontal sinus ve midfasyal hipoplazi
 - Hafif mikrosefali
 - Sert damağın kısa olması
 - Küçük burun, basık burun kökü
 - Dışarı çıkan dil, açık ağız
 - Küçük displastik kulaklar

47,XX/XY,+21

- KARDİYOVASKÜLER
 - Endokardiyal Yastık defektleri
 - Ventriküler Septal Defekt
 - Atrial Septal Defekt
 - Patent duktus arteriosus
 - Aberan subklavian arter
 - Pulmoner hipertansiyon

47,XX/XY,+21

- MUSKÜLOSKELETAL
 - Eklem hiperfleksisitesi
 - Kısa boyun, fazla görünen deri
 - Kısa metakarpal ve falankslar
 - Kısa 5. parmak ve klinodaktili
 - Tek palmar çizgi (Simian çizgisi)
 - 1. ve 2. ayak baş parmakları arası geniş mesafe
 - Pelvik displazi
 - Kısa sternum
 - Sternal manubrium'da iki osifikasyon merkezi

47,XX/XY,+21

- GASTROİNTESTİNAL
 - Duodenal atrezi
 - Anular pancreas
 - Trakeoözofageal fistül
 - Hirschsprung hastalığı
 - İmperfore anüs
- KUTANÖZ
 - Kutis marmorata

47,XX/XY,+21

Zamanla Ortaya Çıkabilen veya Belirgin Hale Gelebilen Down Sendromu Klinik Özellikleri

- NÖROPSİKİYATRİK
 - Gelişme geriliği
 - Nöbetler
 - Otizm Spektrumu Bozukluklar
 - Davranış bozuklukları
 - Depresyon
 - Alzheimer hastalığı
 - Down Sendromu'nda erken başlangıçlı Alzheimer Sendromu vardır. Bunun nedeni duplikasyonları/fonksiyon kazanımı mutasyonları erken başlangıçlı Alzheimer Sendromu'na neden APP (Amiloid Precursor Protein) genin 21. kromozom üzerinde bulunmasıdır.

47,XX/XY,+21

- DUYUSAL
 - Konjenital veya edinilmiş işitme kaybı
 - Seröz otitis media
 - Kıırma kusurları (myopia)
 - Konjenital veya edinilmiş katarakt
 - Nistagmus
 - Strabismus
 - Glokom
 - Kapanmış göz yaşı kanalları
- KARDİYOVASKÜLER
 - Edinilmiş mitral, triküspid, veya aortik kapak yetmezliği
 - Endokardit

47,XX/XY,+21

- MUSKÜLOSKELETAL
 - Atlantoaksiyal instabilite
 - Kalça displazisi
 - Kaymış kapital epifizler
 - Avasküler kalça nekrozu
 - Rekürren eklem çıkıkları
- ENDOKRİN
 - Konjenital veya edinilmiş hipotiroidizm
 - Diabetes mellitus
 - İnfertilite
 - Obezite
 - Hipertiroidizm

47,XX/XY,+21

- HEMATOLOJİK
 - Geçici lenfoproliferatif sendrom
 - Akut lenfositik lösemi
 - Akut myeloid lösemi
- GASTROİNTESTİNAL
 - Çölyak hastalığı
 - Diş çıkmasında gecikme
- RESPIRATUVAR
 - Obstrüktif uyku apnesi
 - Sık enfeksiyon (sinüzit, nazofarenjit, pnömoni)
- KUTANÖZ
 - Hiperkeratoz
 - Sebore
 - Kseroz
 - Perigenital follikülit

47,XX/XY,+21

- %95 -> 47,XX/XY,+21
- %1 -> mozaik Down Sendromu
- %4 -> 21. kromozomu içeren bir translokasyon (Translokasyonların çoğu Robertsonyan translokasyondur.) Nadiren 21. kromozomun bir kısmının trizomisi nedeniyle Down Sendromu oluşabilir. Bu bireylerde Down Sendromu daha hafiftir.

47,XX/XY,+21

- Tüm kromozom hastalıkları gibi Down Sendromu'nun tanısı da kromozom analizi ile konulur. Kromozom analizinde bir translokasyon saptandığında bunun ebeveynlerden kalıtılmış olma olasılığı vardır. Bu nedenle, translokasyona bağlı bir Down Sendromulu çocuk sahibi olma ebeveynlerde kromozom analizi endikasyonudur. Bu şekilde kalıtılabilen bir dengeli translokasyon saptandığında hastalık sonraki ocuklarda tekrar edebilir ve diğer aile bireylerini de dengeli translokasyon taşıyıcılığı açısından taramak gerekir.

47,XX/XY,+21

- $t(21;21)$ iki 21. kromozomun kendisine translokasyonunu ifade etmektedir. Böyle bir translokasyon taşıyıcısı olan kişinin oluşturduğu bütün zigotlar ya monozomi 21 ya da trizomi 21 olur. Monozomi 21 yaşama bağdaşmadığı için bu bireylerin yaşayan bütün çocukları Down Sendromu'nu gösterir.

Diğer Otozomal Trizomiler

- 47, XX/XY, +18 (Edward Sendromu)
- 47, XX/XY, +13 (Patau Sendromu)
- Bu iki sendrom oldukça ağır seyrederler ve hastaların >%95'i 1 yaşından önce kaybedilirler.
- Bunlar dışında otozomlardan 8, 9, 16'nın trizomileri, özellikle moziak durumda canlı doğabilirler. Ayrıca Pallister-Killian sendromunda tetrazomi 12p bulunmaktadır.

Trizomi 13

- KAFA VE YÜZ
 - Kafa derisi defektleri (ör., kutis aplasia)
 - Mikroftalmi
 - Korneal anomaliler
 - Yarık damak ve dudak (60%-80%)
 - Mikrosefali
 - Eğimli alın
 - Holoprosencefali (arinensefali)
 - Kağiller hemanjiyomlar
 - Sağırlık

Trizomi 13

- GÖĞÜS
 - Konjenital kalp hastalığı (ör., VSD, PDA ve ASD) (80%)
 - Costa posteriorlarında incelik (eksik kostalar)
- EKSTREMİTELER
 - El ve ayak parmaklarının üst üste binmesi (klinodaktili)
 - Polidaktili
 - Hipoplastik, hiperkonveks tırnaklar
- GENEL
 - Ağır gelişme geriliği
 - Prenatal ve postnatal büyüme geriliği
 - Renal anomaliler
 - Sadece 5%'i >6 ay yaşar

Trizomi 18

- KAFA VE YÜZ
 - Küçük ve prematür görünüm
 - Sıkışık palpebral aralıklar
 - Dar burun, hipoplastik burun kanatları
 - Dar bifrontal çap
 - Belirgin oksiput
 - Mikrognati
 - Yarık damak – dudak
 - Mikrosefali

Trizomi 18

- GÖĞÜS
 - Konjenital kalp hastalığı (ör., VSD, PDA, ASD)
 - Kısa sternum, küçük “nipple”lar
- EKSTREMİTELER
 - Kısıtlı kalça abdüksiyonu
 - Klinodaktili ve üst üste binmiş parmaklar; 2. parmak 3. parmak üzerine; 5. parmak 4. parmak üzerine; yumruk yapmış eller
 - Rocker-bottom ayak
 - Hipoplastik tırnaklar
- GENEL
 - Ağır gelişme geriliği
 - Prenatal ve postnatal büyüme geriliği
 - Premature birth, polihidramniyoz
 - Inguinal veya abdominal herniler
 - Sadece 5%’i >1 yıl yaşar

Prenatal Testler

- 2'li test (11-14 hafta)
 - PAPP-A
 - Beta-HCG
- 2'li test + USG'de nukal translusens -> Kombine test (11-14 hafta)
- 3'lü test (15-18 hafta)
 - Beta-HCG
 - Unkonjuge estriol
 - AFP
- 3'lü test + İnhibin -> 4'lü test (en spesifik) (15-18 hafta)

AFP

Hastalık	AFP	UE ₃	Beta-HCG
Down Sendromu	AZ	AZ	ÇOK
Edward/Patau Sendromu	AZ	AZ	AZ
Nöral Tüp Defekti	ÇOK	-	-

Cinsiyet Kromozomu Anöploidileri

HASTALIK	KARYOTİP	YAKLAŞIK İNSİDANS
Klinefelter sendromu	47,XXY	1/575-1/1,000 erkek
	48,XXXYY	1/50,000-1/80,000 erkek
	Diğer (48,XXYY; 49,XXXYY; mozaikler)	
XYY sendromu	47,XYY	1/800-1,000 erkek
Diğer X ve Y kromozomu anomalileri		1/1,500 erkek
XX erkekler	46,XX	1/20,000 erkek
Turner sendromu	45,X	1/2,500-1/5,000 kadın
	Varyantları ve mozaikleri	
Trizomi X	47,XXX	1/1,000 kadın
	48,XXXX ve 49,XXXXX	Nadir
Diğer X kromozomu anomalileri		1/3,000 kadın
XY kadınlar	46,XY	1/20,000 kadın

Turner Sendromu

- 45, X
- Prenatal olarak en sık karşılaşılan kromozom anomalisidir; ancak bebeklerin %95-99'u abortus olur.
- 1/2500 – 1/5000
- Mozaik olarak görülebilir.
- Turner Sendromu izokromozom ve halk kromozomlarla beraber mozaik olarak da ortaya çıkabilir.

Turner Sendromu

- Boy kısalığı
- Konjenital lenfödem
- Atnalı böbrek
- Patella dislokasyonu
- Dirseğin vücuda göre artmış açılanması (cubitus valgus)
- Madelung deformitesi (distal radyal epifizin kondrodisplazisi)
- Kongenital kalça çıkığı
- Skolyoz
- “Nipple”lar arası artmış mesafe
- Kalkan göğüs

Turner Sendromu

- Aşırı nukal deri (in utero kistik higroma)
- Kısa yeke boyun
- Düşük posterior saç çizgisi
- Aort koarktasyonu
- Biküspid aort kapağı
- Kardiyak iletim anomalileri
- Hipoplastik sol kalp sendromu ve diğer sol kalp anomalileri
- Gonadal disgenezi (eğer Y kromozomuna ait parça varsa artmış risk)

Turner Sendromu

- Öğrenme güçlükleri (Verbal olmayan algısal motor ve vizuospanyal beceriler) (70%)
- Gelişme geriliği (10%)
- Sosyal bozukluklar
- Hipotiroidizm (15-30% hastada, kazanılmış olarak)
- Tip 2 diabetes mellitus (insulin direnci)
- Strabismus
- Katarakt
- Kırmızı-yeşil renk körlüğü (erkeklerdeki gibi)
- Rekürren otitis media
- Sensorinöral işitme kaybı
- İnflamatuar barsak hastalığı
- Çölyak hastalığı

Noonan Sendromu

- Turner Sendromu'na benzer bir sendromdur. Ayırıcı tanısının yapılması gereklidir.
- Otozomal dominant kalıtılan bir tek gen hastalığıdır.
- RAS-MAPK yolağını ilgilendiren genler olan PTPN11 (en sık), SOS1, RAF1 ve KRAS genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.
- Bu genlerin hepsi otozomlar üzerinde yer alır. Bu nedenle Noonan Sendromu hem kız hem de erkeklerde görülür.

Noonan Sendromu

- Boy kısalığı
- Büyüme geriliği
- Epikantus
- Pitozis
- Hipertelorizm
- Düşük burun kökü
- Aşağı eğimli palpebral aralıklar
- Miyop
- Nistagmus
- Düşük yerleşimli kulaklar
- Dental maloklüzyon
- Düşük posterior saç çizgisi

Noonan Sendromu

- Kısa yele boyun, kistik higroma
- Kalkan göğüs
- Pektus karinatum
- Skolyoz
- Kubitüs valgus
- Pulmoner kapak stenozu
- Hipertrofik kardiyomiopati
- ASD, VSD
- Lenfödem
- Kriptorşidizm
- Mikropenis
- Kanama bozuklukları, trombositopeni dahil.

Noonan Sendromu

- Bu genlerin hepsi otozomlar üzerinde yer alır. Bu nedenle Noonan Sendromu hem kız hem de erkeklerde görülür.
- Turner Sendromu'nda sol; Noonan Sendromu'nda sağ kalp etkilenir.
- Noonan Sendromu'nda yüz bulguları daha belirgindir.
- Noonan Sendromu'nda kanama diyatezi görülebilir.

47,XXX

- Mental retardasyon (Orta-hafif)
- Öğrenme güçlüğü
- Davranış bozuklukları
- Azalmış fertilitate, normal fetüs konsepsiyonu görülür.

Klinefelter Sendromu

- 47, XXY
- İnfertilite
- Jinekomasti
- Sekonder seks karakteristiklerinin gecikmesi
- Uzun boyun
- Öğrenme güçlüğü
- Davranış bozuklukları

46,XYY

- Normal görünüm
- Normal fertlile
- Artmış suç eğilim YOK.

Kromozomal İnstabilite Hastalıkları

- Bu hastalıklarda artmış kromozom kırıkları görülür. Kromozom kırıklarının oluşumunu tetiklemek için DEB (DiEpoksiBütan) eklenerek kromozom analizi yapılabilir. (DEB Testi)

Kromozomal İnstabilite Hastalıkları

- Fanconi anomalisi (DEB +)
- Ataksia telanjiektazi
- Nijmegen Sendromu (DEB +)
- ICF (Immunodeficiency, Centromere instability, Facial anomalies)
- Roberts Sendromu (DEB +)
- Werner Sendromu (DEB +)
- Bloom Sendromu (Sister Chromatid Exchange (SCE) +)

Yaygın Delesyon Sendromları

- Del4p
- Del5p
- Del9p
- Del13q
- Del18p
- Del18q

Yaygın Delesyon Sendromları

- Del 4p, Wolf-Hirschhorn sendromu.
- Asıl özelliği tipik “Yunan Miğferi” (Burun kökünün belirginliği nedeniyle burnun alın ile eğim yapmadan devam etmesi)
 - Hipertelorizm
 - Belirgin glabella
 - Frontal bossing
 - Mikrosefali
 - Dolikosefali
 - Orbitlerin hipoplazisi
 - Ptozis
 - Strabismus
 - Nistagmus
 - Bilateral epikantusyarık damak-dudak, gaga şeklinde burun, belirgin burun kökü, hipospadias, kardiyak malformasyon, mental retardasyon, nöbet)

Yaygın Delesyon Sendromları

- Yarık damak-dudak
- Gaga şeklinde burun
- Belirgin burun kökü
- Hipospadias
- Kardiyak malformasyon
- Mental retardasyon
- Nöbet

Yaygın Delesyon Sendromları

- Del5p, Cri-du-chat sendromu.
 - Hipotoni
 - Boy kısalığı
 - Karakteristik tiz sesli ağlama (kedi ağlaması)
 - Mikrosefali
 - Belirgin metopik suture
 - Hipertelorizm
 - Bilateral epikantus
 - Yüksek damak
 - Geniş ve basık burun kökü
 - Mental retardasyon

Yaygın Delesyon Sendromları

- Del5p, Cri-du-chat sendromu.
 - Hipotoni
 - Boy kısalığı
 - Karakteristik tiz sesli ağlama (kedi ağlaması)
 - Mikrosefali
 - Belirgin metopik suture
 - Hipertelorizm
 - Bilateral epikantus
 - Yüksek damak
 - Geniş ve basık burun kökü
 - Mental retardasyon

Yaygın Mikrodelesyon Sendromları

- Del9p -> Trigonosefali, ekzoftalmi, Ekstra katlantı çizgileri olan uzun el ve ayak parmaklar, kardiyak malformasyonlar ve mental retardasyon
- Del13q -> Retinoblastoma eşlik edebilir
- Del18p -> Holoprosensefali görülebilir, Mental retardasyon
- Del18q -> Kurbağa benzeri postürde hipotoni, basık orta yüz, öne çıkık mandibula, derin yerleşimli gözler, küçük üst dudak, evertte alt dudak, çok belirgin kulak antihelikleri

Yaygın Mikrodelesyon Sendromları

DELESYON

- 1p36
- 5q35
- 7q11.23
- 9q22
- 11p13
- 15q11-q13 (baba)
- 15q11-q13 (anne)
- 16p13.3
- 17p11.2
- 17p13.3
- 20p12
- 22q11.2
- 22q13.3

SENDROM

- 1p36 delesyon sendromu
- Sotos sendromu
- Williams sendromu
- Gorlin sendromu
- WAGR sendromu
- Prader-Willi sendromu
- Angelman sendromu
- Rubinstein-Taybi sendromu
- Smith-Magenis sendromu
- Miller-Dieker sendromu
- Alagille sendromu
- DiGeorge sendromu
- 22q13.3 delesyon sendromu

1p36 delesyon sendromu

- Büyüme Geriliği
- Orta yüz hipoplazisi
- Düz ve ince kaşlar
- Sivri çene
- Sensöri nöral işitme kaybı
- Progresif kardiyomiyopati
- Hipotiroidi
- Nöbetler
- Mental retardasyon

Sotos sendromu

- 5q35
- Aşırı büyüme (İleri kemik yaşı)
- Belirgin alın
- Beyin görüntülemesinde boşluklarda genişleme
- Büyük el ve ayaklar
- Hipotoni
- Mental retardasyon olabilir

Williams sendromu

- 7q11.23
- Yuvarlak yüz
- Dolgun dudak ve yanaklar
- Uzun filtrum
- İriste stellat patern (özellikle açık renk gözlerde)
- Strabisms
- Supravalvüler aortik stenoz
- Diğer ardiyak malformasyonlar
- Değişken derecelerde mental retardasyon
- Arkadaş canlısı kişilik
- Hiperkalsemi, nefrokalsinozis

Gorlin sendromu

- 9q22
- Çoklu bazal hücreli karsinom
- Odontojenik keratokistler
- Palmoplantar pitler
- Falx cerebri kalsifikasyonu

WAGR sendromu

- 11p13
- WAGR (**W**ilms tumor, **A**niridia, **G**enital Anomalies, **M**ental retardation)
- Wilms tümörü
- Aniridi
- Erkek genital hipoplazisi (değişik seviyelerde)
- Gonadoblastom
- Uzun yüz
- Yukarı eğimli palpebral aralıklar
- Pitozis
- Kulak hipoplazisi
- Mental retardasyon

Prader-Willi sendromu

- 15q11-q13 (pat)
- Doğum ağır hipotoni ve beslenme bozuklukları
- 1 yaşından sonra giderek düzelen ve sonunda durdurulamayan iştah
- Kısa boy (Büyüme hormonu tedavisine cevap veren)
- Küçük el ve ayaklar
- Hipogonadizm
- Mental retardasyon

Angelman sendromu

- 15q11-q13 (mat)
- Hipotoni
- Beslenme güçlüğü
- Gastroözefajiyal reflü
- İnce saç ve deri
- Orta yüz hipoplazisi
- Prognatizm
- Nöbetler
- Tremor
- Ataksi
- Uyku sorunları
- Anlamsız gülme (mutlu palyaço bulgusu)
- Konuşma bozukluğu veya yokluğu
- Ağır mental retardasyon

Rubinstein-Taybi sendromu

- 16p13.3
- Mikrosefali
- Pitzis
- Gaga şeklinde burun ve kısa filtrum
- Geniş el ve ayak başparmakları
- Mental retardasyon

Smith-Magenis sendromu

- 17p11.2
- Brakisefali
- Orta yüz hipoplazisi
- Prognati
- Miyop
- Yarık damak
- Boy kısalığı
- Ağır davranış bozuklukları (Kendine zarar verici hareketler. Ör., kendini tırnaklama, ısırma)
- Mental retardasyon

Miller-Dieker sendromu

- 17p13.3
- Mikrosefali
- Lizensefali
- Pakigiri
- Dar alın
- Erkek genitalyası hipoplastik
- Büyüm geriliği
- Nöbetler
- Ağır mental retardasyon

Alagille sendromu

- 20p12
- Safra kanalı azlığı
- Kardiyak defektler, özellikle pulmoner arter stenozu
- Oküler anomaliler (posterior embriyotkson)
- Uzun burun
- İskelet deformiteleri (kelebek vertebra)

DiGeorge sendromu

- 22q11.2
- En yaygın mikrodelesyon sendromudur (1/4000)
- CATCH22 (**C**onotruncal cardiac defects, **A**bnormal facies, **T**hymus, **C**left palate, **H**ypoparathyroidism)
- Konotrunkal kardiyak anomaliler
- Yarık damak
- Velofaringeal yetersizlik (nazonne konuşma)
- Timus ve paratiroidlerin hipoplazisi veya agenezi
- Hipokalsemi
- Kulak hipoplazisi, düşük kulak
- Öğrenme güçlükleri
- Psikiyatrik sorunlar (şizofreni gibi)

22q13.3 delesyon sendromu

- 22q13.3
- Hipotoni
- Gelişme geriliği
- Normal veya artmış büyüme
- Ağır ifadesel dil problemleri
- Otizm