

# Pediyatrik Genetik

PEDIATRIC GENETICS

**Özlem GİRAY BOZKAYA**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı*

### ÖZET

Yenidoğanların yaklaşık %3-10'u bir ya da daha fazla majör fiziksel anomali ile doğmaktadır. Pediyatri servislerinde yatan hastaların, hastalıklarının yaklaşık %50'sinin etyolojisinde genetik faktörler rol oynamaktadır. Genç erişkinlerde bu oran %5 olarak bildirilmiştir. Bu nedenlerle, temel genetik prensiplerin ve uygulamaların tüm klinisyenler, özellikle de pediatristler tarafından bilinmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kromozom anomalisi, mutasyon, doğumsal anomali

### SUMMARY

One or more major congenital abnormalities are encountered among newborns at a rate of 3-10%. Genetic causes are seen in 50% of the hospitalized pediatric patients. This rate is 5% for young adults. Therefore basic genetics should be well known by clinicians and pediatricians.

**Key words:** Chromosome aberrations, mutation, congenital abnormality

### Özlem GİRAY BOZKAYA

DEÜ Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Genetik BD

35340 İnciraltı İZMİR

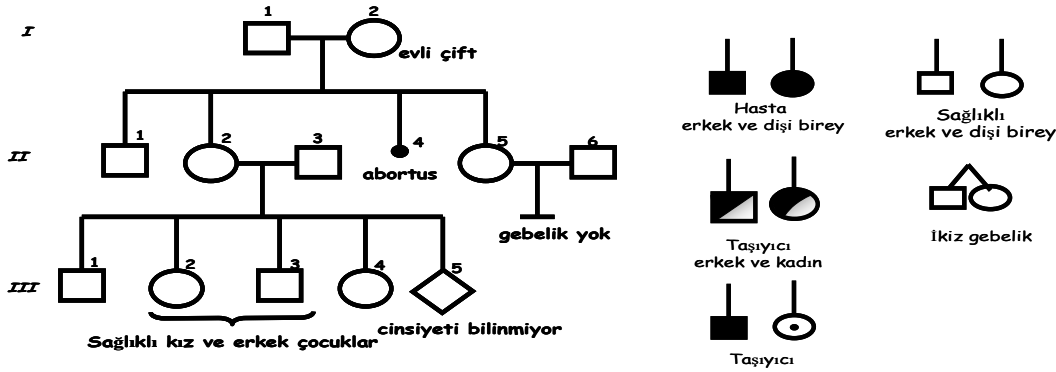
Tel: (232) 4123667

e-posta: ozlem.giray@deu.edu.tr

Doğumsal defektler (konjenital anomaliler), gelişmiş ülkelerde infant ölümlerinin %20'den fazlasından sorumludur (1,2). Bu oran Afrika'da %3'e kadar düşmektedir (3). Enfeksiyonları ve diğer akut problemleri çözümedeki gelişmeler, olanak ve becerilerimizin artışı, pediatristler olarak genetik etiyolojili kronik hastalıklarla karşılaşma olasılığımızı arttırmıştır (2,4). Genotipi belirlerken ilk basamak, fenotipik özellikleri uygun şekilde kaydedebilmektir. Bunun için hastaların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi çok önemlidir.

İyi bir öykü ve fizik inceleme, tetkikleri en doğru şekilde

planlayabilmek ve tanıya ulaşabilmek için gereklidir. En az üç jenerasyon içeren ayrıntılı bir aile öyküsünün kaydedilmesi gereklidir. Bunun için, standart aile ağacı çizim sembollerinden yararlanılır. Pediyatrik hasta için aile ağacı; probandin (indeks vakanın) öz-üvey kardeşleri, annebaba, anneanne-dede, babaanne-dede, anne ve babanın kardeşleri ve onların çocuklarını içerir (Şekil 1). Mümkünse büyükanne-babaların kardeşleri hakkındaki bilgiler de işlenmeli, hastalıklı bireyler, düşük, ölü doğum ve ölmüş olan aile bireyleri de unutulmamalıdır. Akralalık ilişkileri ve etnik köken özellikle not edilmelidir.



Şekil 1. Pedigri sembolleri

Dismorfik bulgularla gelen çocuğun fizik muayenesinde öncelikle, antropometrik ölçümlerin yaşa göre normalleri ile birlikte kaydedilmesi gereklidir. Daha sonra, minör (*sindaktili, kepçe kulak, küçük kulak, "skin tag", hipertelorizm, hirsutizm gibi toplumun %4-15'inde görülen; sıklıkla yüz, kulaklar, göz, el ve ayaklarda gözlediğimiz ve belirgin bir fonksiyonel kısıtlamaya yol açmayan kozmetik sorunlar*) ve major (*konjenital kalp defektleri, yarık dudak ve/veya damak, gastroşizis, mikrosefali, nöral tüp defektleri gibi kozmetiğin yanında fonksiyonel sorunlara da yol açan anomaliler*) konjenital anomaliler ve çocuğun yaşına göre gelişim basamaklarına uygunluğu dikkatle değerlendirilmelidir.

Bundan sonraki basamak saptanan patolojilerin aşağıdaki sınıflamaya göre gruplandırılmasıdır:

**Malformasyon:** *Anormal gelişim süreci* sonucunda bir organ ya da organ parçasında ortaya çıkan defektlerdir. Yarık dudak-damak, doğumsal kalp defektleri, sindaktili, polidaktili bu grupta sayılabilir. Genellikle **erken embriyonik gelişim** sırasında oluşurlar. Perinatal mortalite riski yükselebilir, sıklıkla da cerrahi düzeltme gerektirirler.

**Deformasyon:** İntrauterin dönemde vücudun bir bölümüne **mekanik baskı** sonucu oluşan **şekil değişikliklerini** ifade eder. Genellikle kas-iskelet sorunları ortaya çıkarır. Doğuştan kalça çıkığı, "clubfoot" deformitesi örnek olarak sayılabilir. Sıklıkla üçüncü trimesterde oluşurlar.

**"Disruption"= Bozulma:** Önceden normal olarak

gelişmiş doku veya organda, sonradan oluşan bozulmalar, kayıplardır. Genellikle kan akımı ile ilişkilidir. Amniotik bandlar nedeniyle oluşan parmak/ekstremit amputasyonları örnek olarak sayılabilir.

Daha sonra, sınıflandırılan patolojilerin bilinen bir sekans, sendrom veya asosiyasyonun bir komponenti olup olmadığının araştırılması gerekir.

**Sekans:** Hastada saptanan anomalilerin tümü **tek bir doğumsal defektten**, direkt ya da dolaylı olarak etkilenecek geliyorsa, bu birliktelik "**sequence**" olarak adlandırılır. Örneğin, mikroretrognati ve buna sekonder gelişen yarık damak ve geriye protrude dil birlikteliği Pierre Robin sekansı olarak adlandırılır.

**Sendrom:** Patojenik olarak birbirine bağlı doğumsal anomaliler birlikteliğidir. Bu birlikteliğe neden olan ortak bir genotipik patoloji, spesifik bir sendroma neden olur.

**Asosiyasyon:** Sekans ya da sendrom olarak tanımlanamayan, ortak bir genotipik patoloji belirlenemeyen, ancak beklenene oranla daha sık olarak birarada rastlanan doğumsal anomalilerdir. CHARGE asosiyasyonu (**C**oloboma, **H**eat disease, **A**tresia choanae, **R**etarded growth +/- **C**NS anomalileri, **G**enital abnorm., **E**ar abnorm) ve VATER (VACTERL) = **V**ertebra anomalileri, **A**nal atrezifistül, **T**rakeoÖzefageal fistül, **R**enal anomali, **L**imb defect) örnek olarak verilebilir.

Tekrar riskini belirleyebilmek, genetik danışma ve rebilmek ve aileye sonraki gebeliklerde yardımcı olabilmek için kesin tanı şarttır. Bebek kaybedilirse fotoğraflarının

çekilmesi ve otopsi yapılması gereklidir. Konjenital anomalinin, çevresel etmenlere (annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar; TORCH ve kullandığı ilaçlar; talidomid vb) de bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Hastanın anamnez ve fizik muayenesinden elde edilen bulgularla tanıya ulaşmak için kitaplardan, bilgisayar programlarından, veritabanlarından yararlanılabilir. Radyolojik, biyokimyasal, metabolik tetkikler, kromozomal ve DNA analizi gibi laboratuvar yöntemleri tanı için gereklidir. Bu tür hastalarda tanı sıklıkla, yıllar süren izlem sürecinin sonunda bulguların oturmasıyla konabilmektedir (5-7).

## DOĞUMSAL ANOMALİLERİN BİLİNER GENETİK NEDENLERİ

### A. Otozomal- gonozomal kromozom anomalileri

### B. Mikrodelesyon sendromları

### C. Tek gen defektleri

a. Mendelian kalıtım (Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant, X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklar); kistik fibrozis, hemoglobinopatiler, muskuler distrofiler, marfan sendromu vb.

### b. Nonmendelian kalıtım

- Mitokondriyal kalıtım; mitokondriyal myopatiler vb.
- Genomik damgalanma-"imprinting"; Prader Willi / Angelman sendromu vb.
- Multifaktöriyel kalıtım; pilor stenozu vb.

### c. Spontan mutasyonlar

### D. Poligenik- multigenik

## KROMOZOM ANOMALİLERİ & KROMOZOM ANALİZİ

Organizmanın genetik bileşeni hassas bir dengeye sahiptir. Kromozomların sayı ve yapısındaki değişiklikler fenotipe çeşitli şekillerde yansır (Multipl konjenital anomaliler, mental retardasyon, ambigus genitale vb).

### Sayısal Kromozom Anomalileri

Kromozom sayısındaki anomalilik, mayoz ya da mitoz bölünme sırasında oluşabilir. Mayoz bölünme (mayoz I veya mayoz II) sırasında, kromozomun gitmesi gereken

kutba doğru hareketinin olmaması, anormal dağılımı (mayotik non-disjunction=ayrılmama) fazla ya da eksik kromozom sayısı ile sonuçlanır (Şekil 2). Mitoz bölünme sırasında anormal kromozom dağılımı hücrelerin, yalnız bir bölümünde aberasyona yol açar ve kromozomal mozaizmden sorumludur (8).

İnsanlarda öploid kromozom sayısı 23 ( $n = 23$ )'tür. Hücre içinde kromozomlar birer çift halinde, yani diploid sayıda ( $n=46$ ) bulunurlar.

Kromozom sayısındaki normalden sapmalar **anöploidi** olarak adlandırılır:

- Poliploidi;** kromozomların öploid sayının ( $n=23$ ) katları şeklinde sayıca fazlalığıdır.  
 $2n$  (diploidi),  $3n$  (triploidi),  $4n$  (tetraploidi) vb  
Sıklıkla abortus materyallerinde ve kanser dokularında görülür.
- Herhangi bir kromozomun, hücre içinde 2'den fazla sayıda olması; trizomi ( $2n+1$ ), tetrazomi ( $2n+2$ ) vb. ile sonuçlanır. Trizomi 21 (Down sendromu), Tetra X vb. Otozomal trizomiler sıklıkla yaşayla bağdaşmaz
- Monozomi:**  $2n-1$ . Yaşayla bağdaşan tek örnek, monozomi X'tir.

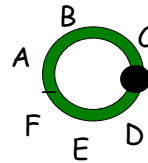
### Yapısal Kromozom Anomalileri

Kromozomlar büyüklük farklılıkları, sentromerin yerleşimi ve bant paternleri ile ayırt edilirler. Kromozom yapısındaki normalden sapmaları ayırt edebilmek için, normal kromozom yapısının iyi bilinmesi gerekmektedir.

Normal bir kromozomun yapısal konfigürasyonunu "ABCDEF" şematize edersek, yapısal anomaliler:

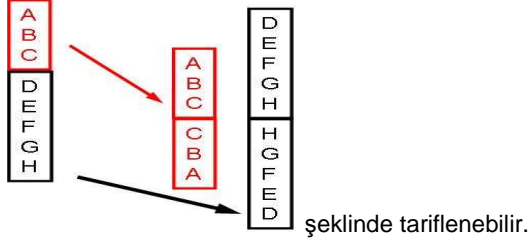
- İnversiyon ABEDCF
- Delesyon ABF
- Dublikasyon ABCABCDEF
- İnsersiyon ABCDGHMEF

### V. Ring kromozom



**VI.** Marker kromozom, diploid kromozom sayısına ek olarak, fazladan bir kromozom parçasıdır.

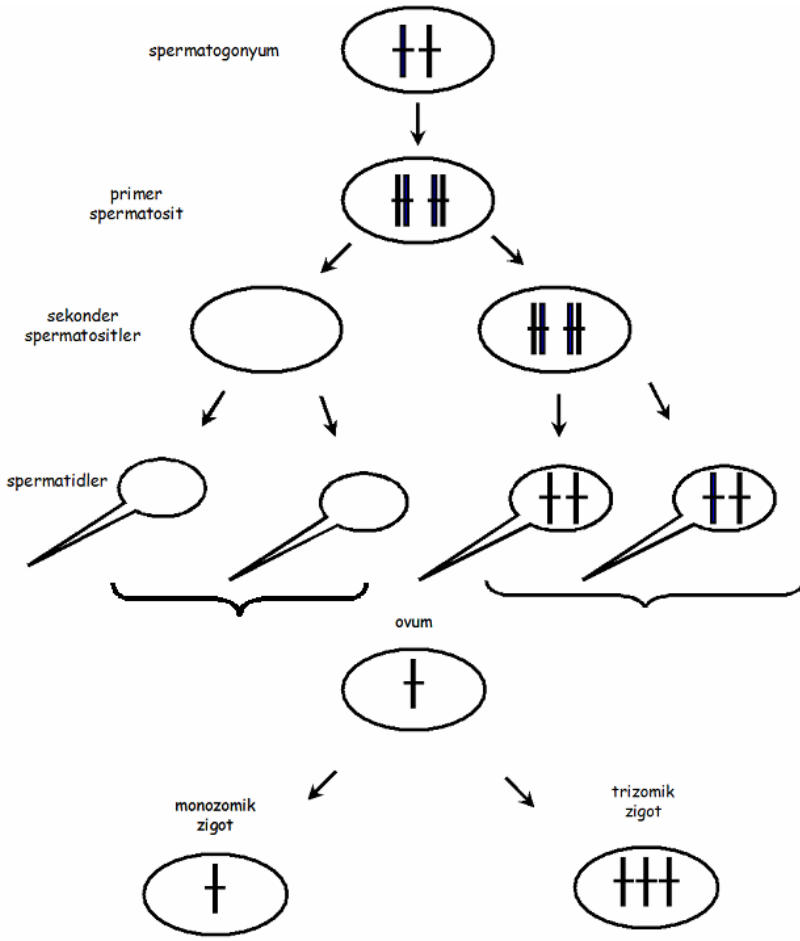
**VII.** İzokromozom: Kromozomun, boyuna bölünecek yerde (iki ayrı kromatid oluşturmak üzere), enine bölünmesi ve böylece birbirinin ayna görüntüsü şeklinde 2 tane p ya da 2 tane q kolu içermesi halinde ortaya çıkar, diğer kol kaybolur.



**VIII.** Translokasyon: İki kromozom arasında, parça de-

ğişimidir. Karşılıklı translokasyonda **genellikle** kromozom kaybı ya da artışı olmadığından, klinik belirtilere neden olmaz, yani dengelidir. Ancak dengeli translokasyon taşıyıcıları, dengesiz kromozom dizilimine sahip gametler oluşturabilirler.

Tüm bu sayısal ve yapısal kromozom anomalilerden şüphelenildiğinde "kromozom analizi" yapılması önerilir.



**Şekil 2.** Mayoz bölünme sırasında kromozomların anormal dağılımı sayısal kromozom anomalilerine neden olabilir

**Kromozom analizi= Karyotip analizi= Sito-genetik analiz,** insan genomunun bütün olarak, kuş bakışı görüntüsünü incelememizi mümkün kılar. Hücre nükleusu içinde yer alan kromozomlarının grafik diziliminin incelenmesidir. Genetik maddenin organizmanın genomunu oluştururken, nasıl düzenlendiği ve depolandığı 1956 yılında Tjio ve Levan tarafından insan kromozomlarının görüntülenmesi ile açıklığa kavuştu. Sitogenetik analiz, kromozomların sayısal ve yapısal anomalilerini görüntülemek için kullanılır. Rutin kromozom analizi için 400-550 bant düzeyinde çözünürlük yeterli olurken, High Resolution (HR) yöntem, 500-1200 bant incelenmesini mümkün kılmakta ve böylece daha küçük değişikliklerin saptanabilmesi imkanını sağlamaktadır.

Mitoz sürecini yaşayan beyaz kan hücrelerinin, kolşisin adı verilen ilaç yardımıyla metafaz safhasında durdurul-

ması ve sonrasında kromozomların boyanıp görüntülenmesi esasına dayanır. Kromozomlar; büyüklük, sentromer yerleşimi ve bant paternine göre, yani boyut ve şekillerine göre dizilip incelenir (Şekil 3,4) (Bireyin cinsiyeti, heterozom sayısı, otozom sayısı, yapısal anomaliler) (5,8).

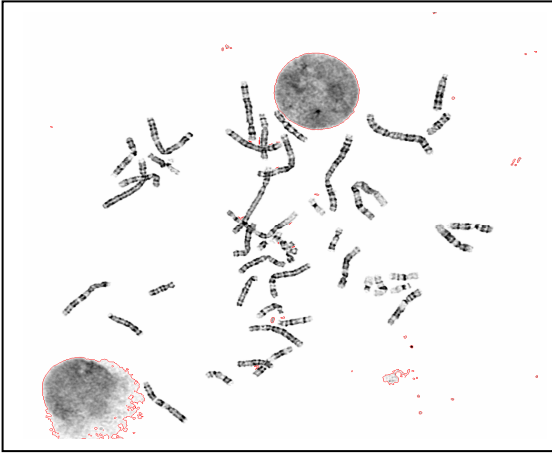
Sitogenetik nomenklatür = yazım kuralları: Belirlenen karyotip, karyotipleme özel bir alfabe kullanılarak ISCN (International System for Cytogenetic Nomenclature) tarafından belirlenen kurallara göre yazılır (ISCN 1995, S Karger, Basel). Önce kromozom sayısı, takiben seks kromozom dizilimi belirtilir. Sonrasında, ekstra ya da kayıp kromozomlar yazılır. İnsanda normal karyotip; kadında 46,XX, erkekte 46,XY şeklindedir.

**MİKRODELESYON SENDROMLARI & MOLEKÜLER-SİTOGENETİK ANALİZ/ "FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION" (FISH)**

Kromozomal mikrodelesyon sendromları giderek artan sayıda tanımlanmaktadır. Klinik olarak şüphe edildiğinde, yüksek rezolüsyonlu bantlama (HR banding) ve moleküler-sitogenetik (FISH) teknikleri ile kanıtlanabilirler. Bu hastalıklarda, FISH analizi ile genetik tanının mümkün olabilmesi için, kritik bölge olarak adlandırılan hastalıktan sorumlu tek bir gen ya da gen grubunun bilinmesi gerekir. Bu bölge, laboratuvarla sentezlenip flöresan madde ile işaretlenerek hazırlanan, özel problemler yardımıyla görüntülenir.

Çeşitli çözünürlük düzeylerinde yapılabilen karyotip-

leme ve moleküler sitogenetik yöntem (FISH) sitogenetik tanı için kullanılan iki ayrı yöntemdir. FISH, kültüre ya da kültüre edilmemiş interfaz ve metafaz hücrelerindeki kromozom anomalilerinin saptanmasını sağlayan güvenilir ve hızlı bir teknolojidir. Şüphe edilen kromozom anomalilerini onaylamanın ya da ekarte etmenin hızlı yolu olarak kullanılabilir. Mental retardasyon ve diğer doğumsal defektlerle birlikte gösteren kromozomal anomalilerin %90'ının tespiti bu yöntemle mümkün olabilmektedir.



**Şekil 3.** Metafaz kromozomlarının 100'lük büyütmeye

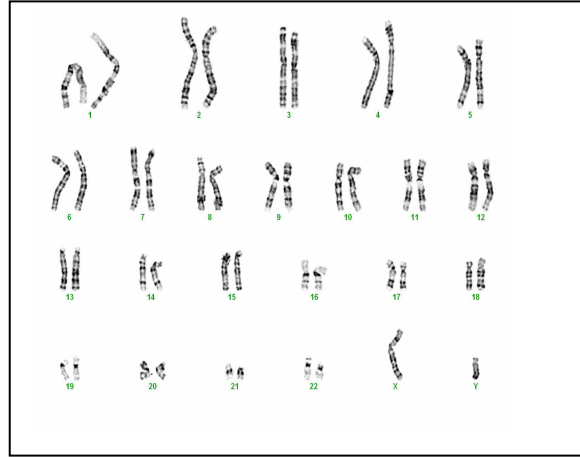
FISH, yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, kanser genetiği, insan genom haritalanmasında pre-postnatal dönemde kullanılabilen bir yöntem olarak kliniğin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (9).

FISH yöntemi sayesinde 13, 18, 21 trizomi, seks kromozomlarının (X,Y) sayısal patolojileri (Turner S, Klinefelter S, XXX, XYY), amniosentez ile saptanan kromozom patolojilerinin %65'i kolaylıkla saptanabilmektedir.

FISH yöntemi ile saptanabilen mikrodelesyon sendromları aşağıdaki tabloda kısaca özetlenmiştir (Tablo).

Günümüzde pek çok laboratuvar hastalığa özgü FISH problemleri (Cri du chat, Di George, William's vb.) mikrodelesyon sendromlarının tanısında kullanılmaktadır.

Temeli FISH'e dayanan bir diğer yöntem olan CGH (Comparative Genomic Hybridization), ilk kez 1992 yılında Science dergisinde yayınlanan, solid tümör dokularındaki



**Şekil 4.** Normal karyotip görüntüsü- 46,XX. görünümü

genotipik değişikliklerin tarandığı bir makale ile duyuldu. Farklı renklere boyanmış, hasta ve normal (referans) DNA örneklerinin, normal kromozomlara bağlanması ile elde edilen ve oluşan renk farklılıklarına göre yorumlanan bir tekniktir (9). Bu yöntemle hasta DNA'sında herhangi bir bölgede kayıp ya da fazlalık varsa saptanabilir. Mental retardasyon, kanser, çoklu doğumsal anomalili hastaların geniş gruplar halinde taranmasına imkan sağlamaktadır (10-12).

**Tablo.** Mikrodelesyon sendromları

Sendrom	Prob/lokus	Delesyon yüzdesi
Prader-Willi	SNRPN/15q11.2	%70
Angelman	SNRPN/15q11.2	%70
DiGeorge	TUPLE1/22q11.2	%95↑
Velokardiofasial	TUPLE1/22q11.2	%70↑

Williams	ELN/7q11.23	%95↑
Miller-Dieker	D17S379/17p13.3	%90↑
Smith-Magenis	D17S29/17p11.2	%99
Kallman	KAL/Xp22.3	nadir
Wolf-Hirschhorn	D4S96/4p16.3	%99↑
Cri du chat	D5S23/5p15	%99↑

## TEK GEN DEFEKTLERİ & MUTASYON ANALİZİ

**Mutasyon; gen** ya da **kromozomda** meydana gelen kalıcı kalıtilabilir sonuçlara yol açan değişikliklerdir.

Herhangi bir genin, bir kromozom üzerinde yerleştiği bölge, **lokus** olarak adlandırılır. Her gen, biri anneden diğeri babadan gelen ve **allel** olarak adlandırılan, 2 alternatif kopyadan oluşur.

Genleri, DNA dizileri oluşturur ve sıklıkla protein olan ürünleri, hücre yapısı, fonksiyonlarının düzenlenmesi, enzim aktivitesi ve metabolik yolların kontrolünde rol oynar.

Baz çiftlerinin kompozisyonundaki değişiklikler her zaman hastalık ile sonuçlanmayabilir, bu durum **polimorfizm** olarak adlandırılır. **Mutasyon** olarak adlandırılan değişiklikler ise, çeşitli derecede klinik yansımaları neden olarak, gen fonksiyonunda bozulmalara yol açar (13).

### Mutasyon Tipleri

#### 1. Tek baz değişikliği- Nokta mutasyon

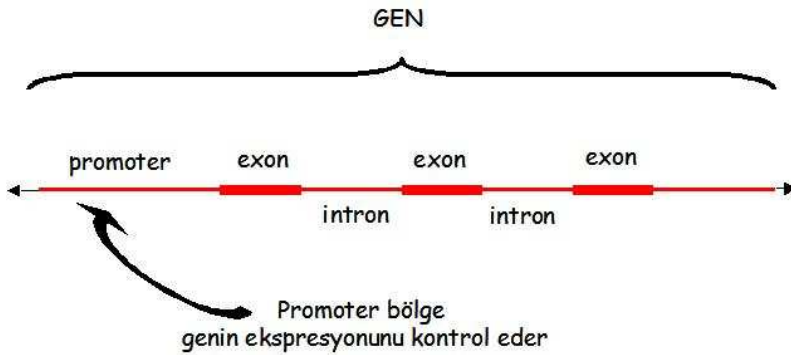
İnsan genomunda en sık görülen mutasyon, tek nükle-

otid değişimleridir (nokta mutasyon).

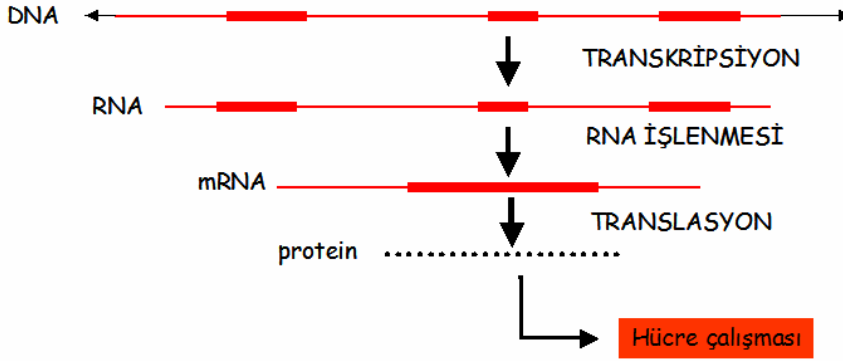
Bir pürinin diğer bir pürin ile ya da, bir pirimidinin diğer bir pirimidin ile yer değiştirmesi **transisyon**, bir pürinin pirimidinle (ya da tam tersi) yer değiştirmesi **transversiyon** olarak adlandırılır. Bu değişim, belli bir aminoasidi kodlayan kodonda yanlış okumaya, yani farklı aminoasid oluşumuna neden olursa **“missense mutasyon”** olarak adlandırılır. Örneğin, orak hücreli anemide hemoglobin β-globin zincirinde 6. pozisyonda oluşan nükleotid değişimi gluta-mik asid yerine valin aminoasidinin kodlanmasına neden olur (Şekil 7). Eğer oluşan baz değişikliği “stop kodon” (stop kodon= TAA, TGA, TAG) oluşumuna neden olursa, yani bu noktadan sonra gelmesi gereken aminoasidler kodlanmazsa “nonsense mutasyon” denir ve genellikle dayanıksız, kullanılamaz proteinlerin oluşumu ile sonuçlanır. Oluşan baz değişikimi, kodlanan aminoasidde değişiklik yapmıyorsa “silent mutasyon= sessiz mutasyon”dur.

#### 2. Bir ya da daha fazla bazın delesyonu

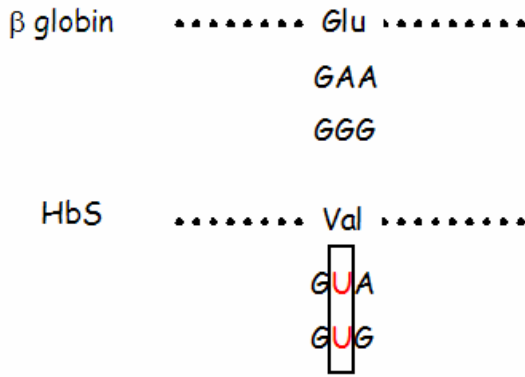
Genin kodlama yapan bölgesinden, bir ya da daha fazla nükleotidin kaybolması şeklinde oluşan mutasyonlardır. Üçlü kodonun tamamını içermediği sürece, bu noktadan sonraki tüm aminoasit diziliminde kaymaya neden olur. Bu tip mutasyonlar, frame shift=çerçeve kayması mutasyonları olarak adlandırılır. Kopan kısım, bir ya da daha fazla kodonun bütün olarak kaybına yol açıyorsa, çerçeve kayması oluşmaz, yani aminoasit dizilimi değişmez (Şekil 8).



**Şekil 5.** Bir genin yapısı



**Şekil 6.** Genlerden proteinlere: Transkripsiyon, DNA'nın aynı dizileri taşıyan bir RNA zinciri sentezlemesi demektir. DNA'nın iki zincirinin her biri transkripsiyon için ayrı bir kalıp oluşturur. RNA işlenmesi safhasında mRNA'nın 5' ve 3' ucuna yapılan eklemelerle dayanıklılığı artırılır. Translasyon ise mRNA dizilerini aminoasitlere dönüştüren süreçtir.



**Şekil 7.** Orak hücreli anemide görülen nokta mutasyonu

TAA GGC ATA ATG  
 ala gly tir val

TA GGC TAA TG  
 asp val ga

**Şekil 8.** "Frameshift mutation" (delesyon ya da insersiyon). Yeni "reading frame"ler= okuma çerçeveleri oluşur

### 3. Bir ya da daha fazla bazın insersiyonu

Genin kodlama yapan bölgesine bir ya da daha fazla nükleotidin eklenmesi ile oluşur. Bunlar da çerçeve kaymasına

yol açabilirler (13,14).

Bu hastalıkların tanısı için kullanılan inceleme yöntemleri:

#### Dna Analizi-Moleküler Analiz Tipleri

Direkt mutasyon analizi, sorumlu genin ve o gen içindeki spesifik mutasyonların identifiye edildiği yani bilindiği durumlarda mümkündür. Bu teknikler allel spesifik oligonükleotid hibridizasyon analizi, heterodupleks analizi, southern blot analizi, multiplex PCR analizi ve direkt sequencing olarak sayılabilir.

Direkt mutasyon analizi, mutasyon spesifik olması, diğer aile bireylerinin sonuca varmak için kullanılmasının gerekmemesi açısından indirekt tekniklere göre üstündür



ve sonuç olasılık hesaplarına bağlı değildir. Bunun yanında direkt tekniklerin de sınırlayıcı yanları vardır. Örneğin bazen birden fazla farklı mutasyon aynı kliniğe yol açabilir, bu durumda tek bir moleküler inceleme sonuca varmak için yeterli olmayabilir. Örneğin kistik fibrozis için 1000'in üzerinde farklı mutasyon tariflenmiştir. Bu örnekte olduğu gibi, tek (belirli) bir genetik lokustaki bu mutasyon çeşitliliği "allel heterojenite" olarak adlandırılır. Kimi durumlarda da farklı lokuslardaki çok sayıda gende oluşan mutasyonlar aynı fenotipe yol açabilir. Bu da "lokus heterojenitesi" olarak adlandırılır. Örneğin sensorionöral sağırılıktan sorumlu 10'dan fazla gen farklı lokuslarda tariflenmiştir.

Unutmamamız gereken bir nokta, diğer moleküler tanı testlerinde olduğu gibi mutasyon analizlerinin de pozitif çıktığı taktirde tanıyı kesinleştirdiği, ancak negatif sonucun tanıyı kesinlikle ekarte ettirmediği olmalıdır.

### İndirekt Analiz Yöntemleri

Linkaj analizi, bir genin yapısı ve fonksiyonu bilinmemesine rağmen lokalizasyonu biliniyorsa (yani hastalıktan sorumlu olan gen bilinmiyor ama lokalizasyonu biliniyorsa), ya da gen bilinmesine rağmen olası mutasyonlar çok heterojen ise, direkt testler pratik olmayacağı için kullanılır.

RFLP, VNTR ya da mikrosatellit tekrarlar gibi belirteçler, bunları içeren ya da yakınında yer alan DNA sekanslarını bulmak için kullanılırlar. Bir hastalık geni ile ilişkili olduğu bilinen bir belirteç, araştırılan ailede mutant allelin izini bulmak (taşıyan bireyleri saptamak) için kullanılabilir. Belirli genlerin adeta birbirlerine bağlıymış gibi hareket etmeleri prensibine dayanarak yapılır (14,15).

Sonuç olarak, hastanın öncelikle kişisel ve aile öyküsü göz önüne alınarak yapılan muayenesi sonrasında uygulanan tetkiklerle, ön tanıma uygun genetik yöntem seçilerek tanıyı kesinleştirme yoluna gitmek mümkün olabilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Lawn JE, Rudan I, Rubens C. Four million newborn deaths: Is the global research agenda evidence-based? *Early human development* 2008;84:809-814.

2. Gissler M, Alexander S, Macfarlane A et al. Stillbirths and infant deaths among migrants in industrialized countries. *Acta Obst Gynecologica* 2009;88:134-148.
3. South Africa Every Death Counts Writing Group, Bradshaw D, Chopra M, Kerber K, Lawn JE, Bamford L, Moodley J, Pattison R, Patrick M, Stephen C, Velaphi S. Every death counts; use of mortality audit data for decision making to save the lives of mothers, babies, and children in South Africa. *Lancet* 2008;371:1294-1304.
4. Young ID. Congenital malformations; Incidence and genetics of congenital malformations. In: Brock DIH, RedeckCH, Ferguson-Smith MA, editors. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburg: Longman Group UK Limited; 1992;71-71.
5. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE eds, Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics (3rd ed). Churchill Livingstone, New York 1997.
6. Cohen MM. The child with multiple birth defects. Oxford University Press, Oxford 1997.
7. Robinson A, Linden MG. *Clinical genetics handbook*. 2nd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993.
8. Hook EB. Chromosome abnormalities. Prevalence, risks and recurrence. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, editors. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1992;351-392.
9. Alikışıfoğlu M. Moleküler sitogenetik. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını, 1997:604-615.
10. Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Sudar D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative Genomic Hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumor. *Science* 1992; 258:818-821.
11. Stoeva RE, Grozdanova LI, Vermeesch JR et al. Clinical and molecular-cytogenetic studies of cryptic chromosome aberrations in individuals with idiopathic mental retardation and multiple congenital malformations. *Folia Med* 2008;50:55-62.
12. Edlmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1151:157-166.
13. Patterns of single-gene inheritance. In: Nussbaum RL,

McInnes RR, Willard HF, editors. Thompson and Thompson Genetics in Medicine 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2001;51-78.

14. The human genome: structure and function of genes and chromosomes. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard

HF, editors. Thompson and Thompson Genetics in Medicine 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2001;17-32.

15. Approaches to gene mapping in complex human diseases. New York: Wiley-Liss Company, 1998.