



# GENETİK HASTALIKLAR

SAĞLIK PERSONELİ İÇİN EL KİTABI



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK PROJESİ GENEL KOORDİNATÖRLÜĞÜ



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANA ÇOCUK SAĞLIĞI VE AİLE PLANLAMASI  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANA ÇOCUK SAĞLIĞI VE AİLE PLANLAMASI  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

# GENETİK HASTALIKLAR

SAĞLIK PERSONELİ İÇİN EL KİTABI

Prof. Dr. Ergül Tunçbilek, ve Dr. Esin Temel Tarafından Prof.  
Dr. İmran Özalp, Prof. Dr. Tahsin Teziç, Dr. M. Rifat Köse , Ecz. Münip  
Üstündağ, Dr. Dilek Haznedarođlu ve Dr. Hatice Kaptan'ın  
katkıları ile hazırlanmıştır.

## GENETİK HASTALIKLAR

İshal , akut solunum yolu enfeksiyonları gibi başlıca enfeksiyon hastalıklarını kısmen kontrol altına alabilmiş, büyüme ve gelişmeyi izleyebilen, yeterli ve dengeli beslenmeyi sağlamaya yönelik gelişme kaydedebilen, çevre sağlığındaki gelişmelerle sağlıklı ortama kavuşabilmiş ülkeler artık yenidoğan dönemindeki, özellikle de ilk bir haftadaki ölüm nedenleri ile uğraşmaktadır.

Yenidoğan döneminde bebeğin hayatını tehdit eden dört büyük sorun; doğuştan anomaliler, düşük doğum ağırlığa enfeksiyonlar ve doğum travmalarıdır.

Yenidoğan bebeklerin % 2-3' ünde çoğu genetik bozukluk sonucu oluşan doğuştan anomaliler saptanmaktadır. Yaşamın daha sonlarındaki evrelerinde ortaya çıkan genetik hastalıklarla bu oran % 7-8' e ulaşmaktadır.

Bir insanın sağlığı, görünümü, kişiliği ve yetenekleri, genetik yapısı ve içerisinde yer aldığı çevresinin etkileşimi ile belirlenir.

Genler ailemizden bize geçen özellikleri taşıyan ve kromozomlar üzerine yerleşmiş, DNA dizininden oluşan en küçük yapı taşlarıdır.

Kişinin genleri onun potansiyelini oluşturmakta, çevresi ise bu potansiyeli sınırlamada veya ortaya çıkarmada yardımcı olmaktadır. Örneğin bazı ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar, beslenme bozukluğu veya sosyo-ekonomik yoksunluk kişinin genetik potansiyeline göre farklı sonuçlar ortaya çıkarır.

Çocukluk çağında bir çok ciddi hastalığın nedenleri aracında genetik predispozisyon (yatkınlık) rol oynar. Bu hastalıkların bir bölümü prenatal tanı ya da genetik danışma yöntemleri ile önlenabilmektedir, çok daha az bir bölümü de erken tanı konulduğunda tedavi edilebilmektedir.

Tıp alanındaki ilerlemeler modern toplumun sağlığını olumlu yönde değiştir-

miştir. Özellikle tıp alanındaki son yıllarda sağlanan ilerlemelerle sağlıklı çocuk sahibi olabilmek mümkün olabilmektedir.

Genetik hastalıklar çoğunlukla çok ciddi sorunlara yol açan ancak tedavi olanakları şimdiki durumda sınırlı olan hastalıklardır. Ayrıca ailede bir kişide bu hastalıkların ortaya çıkması, ailenin diğer fertleri için risk getirebilir. Teşhisleri için gerek yetişmiş insan gücü, gerek teknolojinin son imkanları ile donatılmış laboratuarlara ihtiyaç olduğu için bu hastalıkların büyük çoğunluğu teşhis edilememektedir. Genetik hastalıklar nadir olmayan oldukça sık görülen hastalıklardır.

Bu hastalıklar genel olarak üç büyük grupta toplanabilir;

\*Multifaktöryel kalıtımla geçen hastalıklar

\*Kromozom hastalıkları,

\*Tek gen hastalıkları.

Yapılan çalışmalar çocuklarda genetik hastalıkların büyük bölümünün multifaktöryel (genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu) olduğunu, yaklaşık % 9' unun tek gen kalıtımı ile geçtiğini, % 1-2\* sinin ise kromozom hastalıklarına bağlı olduğunu göstermiştir.

### **MULTİFAKTÖRYEL KALITIMLA GEÇEN HASTALIKLAR**

Hemen bütün doğumsal anomaliler bu şekilde kalıtılır. Bunlar doğuştan

kolaylıkla fark edilebilen veya ilk-

*RESİM 1: YARIK DUDAK, DAMAK*



*H. Ü.PED. GENETİK UN*

bakışta tanımlanamayan ancak özel muayene ve tetkiklerle ortaya çıkarılabilen sakatlıklar olabilir. Fazla parmak gibi oldukça zararsız olabileceği gibi hayatı ciddi şekilde tehdit eden ağır sakatlıklar şeklinde de görülebilir.

Multifaktöryel kalıtımla geçen hastalıkların aile bireylerinde görülme olasılığı 1. derece akrabalar (anne, baba ve kardeş) arasında yaklaşık % 2-10 'dur. Bu sıklık genel toplumda görülme olasılığına göre 20-40 kat fazladır.

Yenidoğanlarda nöral tüp defektleri, gelişimsel kalça displazisi, doğuştan kalp hastahkları, yarık damar ve dudak, pilor stenoz, yetişkinlerde ise iskemik kalp hastalıkları, şizofreni, allerjik hastalıklar, hipertansiyon, kanser multifaktöryel kalıtımla geçen bozukluklara örneklerdir.

### *RESİM 2 : NÖRAL TÜP DEFEKTİ*



*H.Ü.PED. GENETİK ÜN*

## KROMOZOM HASTALIKLARI:

İnsanların normalde 23 çift olarak düzenlenmiş 46 kromozomları vardır. Bunlardan ilk 22 çifti cinsiyetimiz dışında kalan özelliklerimizi belirlerler. Son çift X ve Y kromozomları olarak adlandırılır ve cinsiyetimizi belirler. Kromozomlar genetik bilginin taşıyıcılarıdır.

Kromozom hastalıkları insanlarda bulunan 46 kromozomun sayı ve şekil olarak normalden farklı olması sonucu ortaya çıkar. Sık görülen hastalılardır (1/700 - 1/1000). Ağır gelişme ve zeka geriliğine neden olurlar. Hasta çocuklarda bu zeka ve gelişme geriliğine ek olarak çeşitli organları ilgilendiren doğuştan sakatlıklar vardır.

Her yaştaki annenin çocuğunda görülmekle birlikte annenin yaşı ilerledikçe bu hastalıkların görülme sıklıkları artar. 35 yaşından sonra gebe kalmak isteyen annelerin mutlaka bir genetik merkezine başvurmaları tavsiye edilir. Gebeliğin 15-20. haftaları arasında teşhis edilmeleri mümkündür.

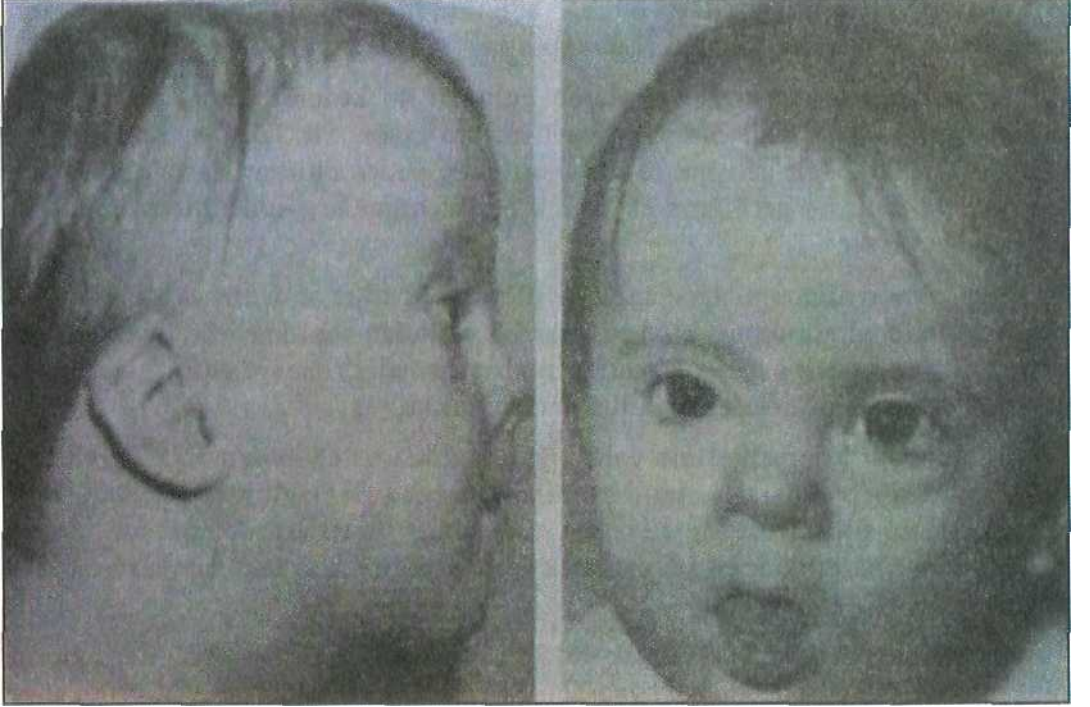
Kromozom anomalilerinin yol açtığı hastalıklara doğumdan önce ( prenatal) ya da sonra (postnatal) tanı konulabilmektedir. Özellikle prenatal tanı olanaklarının ülkemizde de pek çok üniversite hastanesinde mevcut olması nedeni ile bu hastalıklar en sık danışma verilen ve prenatal tanı yapılan hastalıklardır.

Genelde gebeliklerin yaklaşık %15'i (1/8) düşükle sonlanır. Düşüklerin oluşumunda bir çok neden rol oynar, önemli bir bölümünden de fetal krom anomalileri sorumludur. İlk 3 ay'daki düşüklerin %50 - 60'ının, ikinci 3 ay daki düşüklerin %20'sinin üçüncü 3 ay'daki düşüklerin %5'inin kromozom anomalilerinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Kromozom hastalıkları sporadik olup (%96) tekrarlama riskleri çok azdır. Ancak bazı ailelerde anne veya baba sağlıklı görünse de fetal kayıplara neden olan kromozomal düzensizliği taşıyabilirler. Böyle durumlarda ayrıntılı genetik danışma verilmesi ve olası gebelikte risk yüksek olacağından prenatal tanı yöntemi kullanılması uygundur.

Otozomal kromozom anomalileri içerisinde en sık görülen **Down sendro-**

**mu'dur.** Bu çocuklarda bulunan ilave bir 21 No'lu kromozom (Trizomi 21) zihinsel gelişmenin az veya çok geri kalmasına yol açar. Yüz görünüşleri oldukça tipik

*RESİM 3: DOWN SENDROMU*



*H.Ü.PED. GENETİK ÜN*

olan bu bebeklerde kalp ve diğer iç organ anomalileri de sık olarak bulunur.

Toplumda her 800 -1200 gebeden birinin çocuğunun Down sendromu olma olasılığı vardır. 35 Yaşında her 300 gebeden birinin, 40 yaşında her 100 gebeden birinin çocuğunun Down sendromu olma riski vardır. Bu nedenle annelerin 35 yaşından sonra çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir. Eğer bu yaştan sonra gebelik isteniyorsa mutlaka prenatal tanı yapılabilen genetik merkezine başvurulmalıdır.

Gebeliğin 15. Haftasında fetüsün (Ceninin) içinde yüzdüğü sıvıdan örnek alınarak (Amniosentez) kromozomlar incelenir ve Down Sendromu başta olmak üzere bütün kromozom hastalıkları teşhis edilebilir.

## **TEK GEN HASTALIKLARI**

Bu hastalıklar insanda var olduğu tahmin edilen 35.000 kadar genden herhangi birinin değişikliğe uğraması sonucu ortaya çıkar. Kalıtım şekli farklı olmakla birlikte bu hastalıklar ailede yüksek oranda tekrarlama riskine sahiptirler.

Hastalığa sebep olan gen sayısı çok fazla olduğundan bulgular da çok değişiktir. Hastalık zeka geriliği, doğuştan sakatlık, kan hastalığı, kas hastalığı, görme bozukluğu, cilt hastalığı, böbrek hastalığı, kalp hastalığı, ishal, zatürre gibi çok değişik bulgularla karşımıza çıkabilir.

### **Tek Gen Mütasyonuna (Değişiklik) Bağlı Hastalık Örnekleri**

## **OTOZOMAL DOMİNANT KALITIMLA GEÇEN HASTALIKLAR**

Akondroplazi, Akrosefalosindaktili, Angionörotik ödem, Huntington koresi, Marfan sendromu, Osteogenesis İmperfekta, Periyodik paralizi, Polikistik böbrek, Sindaktili, Von Willebrand hastalığı

Otozomal dominant kalıtıma ilişkin Özellikler ; Karakterin her kuşakta ortaya çıkması, karakteri heterozigot taşıyan kişinin (Hastanın) bu karakteri çocuklarının yarısına geçirmesi (%50), hastalığın kişinin anne ve babasında da bulunması (Yeni mutasyon ve Penetrans yokluğu dışında), karakterin erkek ya da kız çocuğa geçiş olasılığının eş olması şeklinde özetlenebilir.

## **OTOZOMAL RESESİF KALITIMLA GEÇEN HASTALIKLAR**

Adrenogenital sendrom, Albinizm, Alkaptonüri, Ataksitelenjiyektazi,



Fenilketonüri, Hurler Sendromu, Glikojen depo hastalığı, Galaktozemi, Sistinoz,  
RESİM 4: Orak hücreli anemi, Tay Sachs hastalığı

*FENİLKETONURİLİ ÇOCUK*



*H.Ü.PED. METABOLİZMA ÜNİTESİ*

Otozomal resesif kalıtım mutant gen etkisinin ancak geni homozigot olarak taşıyanlarda ortaya çıktığı kalıtım biçimidir. Fenotip olarak normal olan, ancak mutant geni heterozigot olarak taşıyan anne ve babadan doğan çocuklara hastalık %25 olasılıkla geçer. Böyle bir anne ve babadan genotipi normal olan çocuk doğma olasılığı %25, taşıyıcı olma olasılığı ise %50 dir. Taşıyıcıların da fenotipi normal olduğundan, taşıyıcı bir ana-babadan normal çocuk doğma olasılığı %75'tir.

Akraba evlilikleri nadir görülen otozomal -resesif hastalıkların toplumdaki sıklığını artırır. Doğumsal hastalıkların genel toplumda bildirilen %4 oranına göre akraba evliliklerinde bu risk yaklaşık 2 kat oranında artmıştır. Bu nedenle akraba evliliklerinden kaynaklanacak hastalıklar hakkında toplumu bilinçlendirmek ve bu doğrultuda hizmet sunumunu planlamak büyük önem taşımaktadır.

*RESİM 5: FENİLKETONURİLİ AİLE*

Bu hastalıkların sadece çok küçük bir kısmında erken teşhis ve uygun tedavi ile çocuğu sağlıklı olarak büyütme mümkündür. Bu nedenle hayatın ilk günlerinde bebeğin topuğundan alınacak bir kaç damla kanla teşhis edilebilecek ve tedavi edilmediğinde ağır zeka



*H.Ü. METABOLİZMA ÜNİTESİ*

geriliğine neden olan hastalıklar için tarama programları geliştirilmiştir. Yenidoğan bebeklerde yapılacak taramalar ileride karşılaşılabilecek kötü sonuçları önlemek bakımından son derece önemlidir.

## CİNSE BAĞLI RESESİF KALITIMLA GEÇEN HASTALIKLAR

Agamaglobülinemi (Bruton tipi), Albinizm (Oküler), Glukoz -6- Fosfat dehidrogenaz eksikliği, Hemofili A-B, Hunter sendromu, Duchenne tipi kas distrofisi, Retinitis pigmentoza, Testiküler

RESİM 6: FRALİJ X SENDROMU



Feminizasyon sendromu, Frajil x zeka geriliği sendromu.

Cinse (X Kromozumuna ) bağlı resesif hastalıklar, X kromozomu üzerindeki gen mutasyonlarına bağlıdır ve ancak normal allelin yokluğunda belirti verirler. Erkeklerde yalnız bir X kromozomu bulunduğundan, bütün erkekler X kromozomu üzerindeki genler için homozigotturlar ve mütant bir gen resesif karakterde olsa bile hastalık belirtileri ortaya çıkar. Kadınlar iki X kromozomu taşıdıklarından, ancak her iki x kromozomu aynı mütant geni içeriyor ise ya da turner sendromunda

*H.Ü. FED.GEN.ÜNL* (45,X) olduğu gibi tek X kromozomları varsa hastalığı gösterirler, aksi durumda

taşıyıcı olurlar. Genellikle cinse bağlı hastalıklar erkeklerde görülür, ancak hastalık geninin geçişi fenotipi normal taşıyıcı kadınlar yoluyla olur. Hasta bir erkeğin erkek çocuklarında, anneden gelen X kromozomunu taşıdıklarından hastalık görülmez. Ancak hasta erkeğin bütün kızları taşıyıcı olacağından, erkek torunlarda hastalık %50 olasılıkla görülecektir. Cinse bağlı resesif hastalıklarda özellikle hasta erkeklerin kızkardeş ve teyzelerinde taşıyıcılık

belirlenmesi çok önemlidir. Duchenne tipi kas distrofisi, hemofili ve Hunter Sendromu gibi bazı cinse bağılı kalıtımla geçen hastalıklarda klinik belirti vermeyen taşıyıcılar biokimyasal testlerle belirlenebilmektedir.

## **CİNSE BAĞLI DOMİNANT KALITIMLA GEÇEN HASTALIKLAR**

X Kromozomu üzerinde çok az sayıda olmakla birlikte dominant karakterde gen mutasyonları olabilmekte ve kadınlarda klinik belirtilere yol açabilmektedir. Hastalık hem erkeklerde hem de kadınlarda görülür. Ancak belirtiler erkeklerde daha ağırdır. Çok nadir hastalıklardır. En iyi bilinen örneği D vitamini dirençli raşitizmdir.

**Ailede aynı bulgularla tekrarlayan hastalıklar olduğunda mutlaka kalıtsal hastalıklar akla getirilmelidir.** Teşhis edilmeleri için Özel tetkikler gerekebilir. Tekrarlama olasılığı yüksek olduğundan, bütün imkanlar kullanılarak bu hastalıkların teşhis edilmesine çalışılmalıdır. Bu hastalıkların her gün sayıları artan bir kısmının doğumdan önce, anne karnında iken teşhisi mümkündür. Ancak bu imkanlardan yararlanabilmek için ailedeki ilk hasta bireyin hastalığının teşhisinin kesin olarak bilinmesi gerekir.

## **AKRABA EVLİLİĞİ VE GENETİK HASTALIKLAR**

Akraba evlilikleri aralarında kan bağı olan kişiler arası evliliklerdir. Bunlardan en sık görülen ve tıbbi bakımdan en sakıncalı olanları birinci yeğen evliliği amca, hala, teyze ve dayı çocukları arasında yapılan evliliklerdir. Kardeş torunları arasındaki evlilikler ise ikinci yeğen evlilikleridir.

Türkiye'de yapılan her beş evlilikten biri akraba evliliğidir ve bu evliliklerin %70'i birinci yeğen, %83.5'de birinci ve ikinci yeğen evliliğidir. Güneydoğu Anadolu'da %40'ları bulan akraba evliliği oranlarına rastlanmaktadır. Kırsal yerleşim yerlerinde ve kentlerde gecekondular kesimlerinde akraba evliliğinin yoğun olduğu görülmektedir. Akraba evliliği oranının erkeğin eğitim düzeyinden çok

fazla etkilenmezken kadının eğitim düzeyinin yükselmesi (en az ortaokul mezunu) ile azaldığı görülmektedir.

Anne ve babası akraba olmayan çocuklar arasında bebek ölüm hızı binde 45.9 düzeyinde iken akraba evliliği sonucunda doğan çocuklar arasında binde 72.1 düzeyine çıkmaktadır.

Neonatal (Yenidoğan) ölüm hızları da akraba olan veya olmayan evliliklerde doğan bebeklerde önemli farklılık göstermektedir (binde 42 ve binde 25).

Perinatal ölüm hızlarının akraba evliliği olduğunda binde 59, akraba evliliği olmadığında binde 37 düzeyinde olduğu görülmektedir.

**Çocukların yaşatılmasına ilişkin stratejilerin akraba evliliği faktörünü gözardı ettiği sürece ancak sınırlı ölçüde başarılı olabileceği görülmektedir.**

RESİM 7 : TALASEMI



H.Ü. FED.GEN.ÜNL

Hızlı ekonomik sosyal ve demografik değişimlerin

yaşandığı Türkiye'de akraba evliliğinin yaygınlığının devam etmekte olduğu görülmektedir. Gerek sosyal bilimcileri gerek sağlık bilimcilerini ilgilendiren bu konunun disiplin-lerarası bir yaklaşımla ele alınması uygun olacaktır.

Akraba evliliği yapmak otozomal resessif kalıtsal hastalıklar ve bir dereceye kadar da multifaktöryel kalıtsal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle akraba evliliği yapmaktan kaçınmak bu hastalıklardan korunmak için çok Önemli ve çok kolay bir yoldur.

Akraba evliliği yapmış çiftlere, Türkiye'de sık görülen hastalıklardan

biri olan, Akdeniz Anemisi de denilen Talasemi Hastalığı için, hastalığın sık görüldüğü bölgelerde evlenecek çiftlerde taşıyıcılık testi yapılması Önerilmelidir. Tedavisi çok güç kalıtsal bir hastalık olan Talasemi için Türkiye genelinde her 50 kişiden birinin Antalya, Adana ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise her 10 kişiden birinin taşıyıcı olduğu belirlenmiştir. Anne ve baba adayının her ikisinin de taşıyıcı olması hasta bir çocuk doğurma riskini önemli oranda artırır (%25). Riskli ailelerin doğum öncesi tanı olanağından yararlanabilmeleri için DNA testi ile anne ve babanın mutasyonlarının gebelikten önce belirlenmiş olması gerekir. Mutasyonlar bilindiği takdirde gebeliğin erken bir evresinde Korion Villus Aspirasyonu ile elde edilen dokuda hastalık tanısı kısa sürede yapılabilir. Mutasyonların önceden bilinmediği durumlarda ise gebeliğin daha sonraki haftalarında (18. Haftadan sonra) Kordon kanında Hemogloblin Zincir analizi yapılarak hastalık tanınabilir.

## **GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMADA RİSK YAKLAŞIMI**

Toplumdaki her bireyin genetik bir hastalığa yakalanma riski olmakla beraber, bazı ailelerde bu risk çok daha yüksektir.

Kişilerde ve doğacak çocuklarında genetik bir hastalık için artmış risk varlığı iyi bir sorgulama ile birinci basamakta izlenebilir.

Genetik bir hastalığın gebelik sırasında tanınması, bazı durumlarda tedaviye olanak verebilmektedir. Tedavisi olmayan durumlarda ise, gebeliğin yasal sürede sonlandırılması olanaklıdır.

Gebelikten önce iki ay ve gebeliğin ilk üç ayında anneye folik asit verilerek nöral tüp defektlerinin embriyoda daha oluşmadan %70 oranında önlenmesi son on yılda gerçekleşmiş olup önemli bir tıbbi ve sosyal kazanımdır.

Sağlık hizmet sunumunda her alanda olduğu gibi genetik hastalıklardan korunmada da "Risk Yaklaşımı" prensibi önemlidir. Herkese hizmet, ancak ihtiyacı olana daha çok hizmet ilkesine dayanan bu yaklaşımın gerçekleşebilmesi için sağlık personelinin, ihtiyacı olanı, yani risk grubuna gireni, önceliği olanı iyi tanı-

ması çok önemlidir.

Sağlıklı bir çocuk sahibi olmak için sağlıklı anne ve baba, sağlıklı bir gebelik, sağlıklı bir doğum ve sağlıklı yenidoğan bakımı ve çocuk izlemleri gereklidir.

Sağlık personeli hizmet sunumunda kişisel sağlık davranışlarını [Aile planlamasında etkili yöntem kullanımı, dengeli beslenme, nöral tüp defektlerinin önlenmesinde prekonsepsiyonel folik asit kullanımı, düzenli doğum öncesi bakım, sağlıklı koşullarda doğum yapılması, yenidoğan bakımı, uygun gebelik yaşı (>18, <35), akraba evlilikleri yapılmaması] değiştirebilmek için her fırsatı değerlendirmelidir.

## **GENETİK HASTALIKLAR İÇİN RİSK YAKLAŞIMI GEREKTİREN DURUMLAR**

- Annenin 35 yaşından büyük olması
- Daha önceki çocuğunda kromozom anomalisi olması
- Annenin kendisi veya eşinde dengeli bir kromozom anomalisi saptanmış olması
- Aile fertlerinden birinde kalıtsal bir hastalık saptanmış olması (Ailelerin Talasemi, Fenilketonüri, Kistik Fibroz, Duchenne Kas Distrofisi, Orak Hücre Anemisi, Frajil X Sendromu vb. İçin Taşıyıcı olduğunun bilinmesi)
- Daha önceki çocuğunda nöral tüp defekti olması
- Fetal ultrasonografide patoloji saptanması
- Daha önce doğumsal anomalili bebek, sık düşük ve ölü doğumu olması
- Gebeliğin ilk 3 ayında viral enfeksiyon (Kızamıkçık, Sitomegalovirüs, Toksoplazmosis, Su Çiçeği, Sifiliz, Parvovirüs) geçirmesi
- Gebeliğin ilk 3 ayında Teratojenik olduğu bilinen ilaç kullanılmış olması
- Annenin hastalığının (Diabetes Mellitus, Fenilketonüri, Sistemik Lupus

Eritematosus, Graves hastalığı) olması

- Yenidoğan döneminde kusma, konvülziyon, kilo alamama gibi metabolik hastalıkları düşündüren bulguların olması

- Yenidoğan döneminde Fenilkotonüri, Hipotiroidi taraması için kan alınmamış olması

## **GENETİK DANIŞMANLIK**

Doğru tanı, prognoz tayini, risk hesabı, seçeneklerin gözden geçirilmesinin ve riskli kişiye yol gösterilmesinin ana hatlarını oluşturduğu genetik danışmanlık bir korunma sanatıdır.

Risk yaklaşımı çerçevesinde, genetik hastalığı olduğu düşünülen kişiler konunun uzmanlarına gönderilmelidir.

Birincil, ikincil, üçüncül korunma kavramları çerçevesinde bu hastalıklar için her basamakta yapılması gereken müdahaleler sağlık personeline verilen rutin hizmetlerin bir parçası olmalıdır.

Genetik danışmanlıkta yönlendirici olmayan ama net bilgilendirmeye dayanan yararlılık ilkesini işletirken hastanın/danışmanlık için başvuranın özerk karar vermesini sağlayan bir yöntem ve üslubun kullanılması gerekli görülmektedir. Temel bilgilerin basit, anlaşılabilir ve güncel kullanılabilir şekilde aktarılması, kişisel bilgilerin mahremiyetine saygı gösterilmesi sağlanmalıdır.

## **GENETİK DANIŞMANLIK KONUSUNDA SAĞLIK ÇALIŞANLARININ YAPMASI GEREKENLER**

- Tüm sağlık çalışanlarının genetik danışmanlık konusunda güncel bilgilere sahip olması

- Aile planlamasında etkili yöntem kullanımı ve planlanmış gebeliklerin oranını artırarak sağlıklı gebeliklerin oranını artırmak için her fırsatın değerlendirilmesi

- Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde dengeli beslenmenin sağlanması, gebelik öncesi başlayıp gebeliğin ilk 3 ayında devam etmek üzere folik asit alımının önemi hakkında bilgilendirme yapılması.

- Düzenli doğum öncesi bakım, sağlıklı koşullarda doğum, yeni doğan bakımı ve önemi hakkında bilgilendirme yapılması

- Fenilketonüri ve hipotiroidi için tüm yenidoğanlarda testlerin yapılmasının sağlanması

- Anne ve babaların risk faktörleri konusunda uyarılması

- Akriba evliliklerinin sakıncalarının anlatılması

- Gebelikte ilaç kullanımı konusunda bilgilendirme yapılması

- Gebelikte teratojenik maddeler konusunda bilgilendirme yapılması

- İleri yaş (35-ve Üzeri) gebelerin doğum öncesi tanı yöntemlerinden yararlanmalarının gereği hakkında bilgilendirilmesi ve bu konuda hizmet alabilecekleri merkezlere yönlendirilmesi

- Daha önce doğumsal anomalili ya da kalıtsal hastalıklı bebeği olan, sık düşük ve ölü doğum yapan, ailesinde genetik hastalık taşıyıcılığı bulunan vs. risk yaklaşımı gerektiren gebelerin ileri düzeyde danışmanlık almak üzere ilgili merkezlere yönlendirilmesi.

- Genetik danışmanlıkta her aşamada basit, anlaşılabilir bilgilendirme yapılarak danışmanlık için başvuranın bilinçli karar vermesini sağlayan bir yöntem kullanılması

## **Doğum Öncesi Tanı (PRENATAL TANI)**

Genetik hastalıkların ve doğumsal anomalilerin bir bölümü riskli ailelerde gebeliğin 9. haftasından itibaren anne karnındaki bebeğe ait dokularda yapılan testlerle tanınabilmektedir. Bu testler için, **Ultrasonografi, amniosentez koryon villüs aspirasyonu veya kordosentez** gibi yöntemlerle elde edilen fetal dokular,



amniotik sıvı hücreleri veya korion villus Örnekleri kullanılır. Fetal

Kromozom analizi yapılması gereken başlıca durumlar;

- 35 Yaş üzeri gebelikler

- Down sendromlu veya diğer kromozom hastalıkları olan kardeş öyküsünün olması

- Anne - Babada kromozom anomalisi - Translokasyon taşıyıcılığı olması

- Cinse bağlı (X-Linked) geçen bir hastalıktan şüphelenilmesi halinde

-35 yaş altı gebelerde üçlü testte (Düşük MSAFP, Düşük UE3, Yüksek HCG) down sendromu riski varsa

- Ultrasonografide çoklu anatomik anomali tesbit edildiğinde

- Annenin iki veya daha fazla ilk trimestr düşüğü olması

Herhangi bir gebelikte hangi yöntemin uygulanacağına genetik danışmadan sonra gebelik haftası, plasentanın yerleşme yeri, yapılacak testin cinsi ve ailenin seçimine göre karar verilir.

## **ULTRASONOGRAFİ**

Ultrasonografi ultra ses dalgaları veren bir alet yardımı ile fetüsün iç ve dış organlarının görülmesi ve varsa anomalilerin saptanması esasına dayanır. Bebeğin başına ait şekil bozuklukları (Hidrocefali, Mikrocefali), nöral tüp defektleri (Omurganın kapanma kusurları), el, ayak, bağırsak, böbrek ve kalp gibi organlara ait anomaliler bu yöntemle tanınmaktadır.

Ultrasonografi ayrıca amniyosentez, koryon villüs aspirasyonu ve kordosentez gibi yöntemlerin uygulanmasında da gereklidir.

Ultrasonografi bebek ve anne için hiçbir sakıncası olmayan güvenilir bir doğum öncesi tanı yöntemidir.

Normal gebeliğin izlenmesinde imkanlar uygunsa gebeliğin 10-12. haftası ve

17-20. Haftasında USG yapılması çoğunluğu sporadik görülen doğuştan anomalilerin taranmasını sağlayabilir. Risk yaklaşımı çerçevesindeki durumlarda USG'nin muhakkak kullanımının sağlanması önemlidir.

USG'nin doğuştan anomalilerin taranmasında sensitivitesi (duyarlılığı) düşük ise de nöral tüp defektlerinin tanınmasında sensitivite yüksektir. Ancak USG'nin tecrübeli kişilerce yapılması gereklidir.

## **AMNİYOSENTEZ**

Bebeğin anne rahminde içinde yüzdüğü sıvının bir miktarının (yaklaşık 16 ml) enjektör ile aspire edilmesine Amniyosentez denir. Genellikle gebeliğin 15-21. haftaları arasında uygulanır. USG ile gebelik haftası hesaplandıktan sonra, plasentanın yeri ve amniyotik sıvının aspire edileceği bölge belirlenir ve ince bir iğne ile çocuğun baş ve gövdesinden uzak bir yerden amniyotik sıvı alınır.

Amniyotik sıvıya dökülmüş olan fetüse ait hücreler özel ortamlarda kültür edilerek üretilir ve bu hücrelerde kromozom, enzim ve DNA analizi yapılır. Anne ve bebek için hiçbir rahatsızlık oluşturmeyen amniyosentezden hemen sonra hasta evine gidebilir. Yöntemin uygulandığı gebelerin yaklaşık %2-3'ün de vaginal bölgeden amniyotik sıvı sızıntısı görülebilir de istirahat ile birkaç gün içinde düzelir.

Amniyosenteze bağlı düşük riski yaklaşık %0,5'dir (1/200). RH-Negatif gebelere uygulamadan sonra kan uyuşmazlığını önlemek için Anti-D İmmünglobülin yapılması gereklidir. Amniyosentez ile yeterli miktarda sıvı alınmaması, alınan sıvının kanlı olması veya biyolojik nedenlerle kültürde sonuç alınmamasına bağlı olarak olguların yaklaşık %1'inde amniyosentez tekrarlanabilir.

Bugün dünyada benimsenmiş olan, 35 yaş üzerindeki bütün gebelere amniyosentez yaparak fetal karyotipi belirlemektir. Kromozom hastalıkları için 15-21. gebelik haftası amniyosentez için uygundur.

## **KORYON VİLLÜS ASPİRASYONU**

Koryon villüs aspirasyonu bebeği besleyen plasentadan bir miktar dokunun biyopsi yöntemi ile alınmasıdır. Özellikle PCR teknolojisiyle DNA analizleri için, gerekirse sitogenetik analizler için yapılır. Uygulama iki değişik yoldan yapılabilir.

**Transservikal Yöntem** : Bu yöntemde 9-12 gebelik haftaları arasında ince bir katater ile vagina ve serviksten (Rahim ağzından) geçerek plasentaya ulaşılır ve bir miktar koryon dokusu aspire edilir. Bu yöntemde fetal kayıp olasılığı %2-3 arasındadır.

**Transabdominal Yöntem** : Bu yöntem genellikle 11. gebelik haftasından itibaren uygulanır. İnce bir iğne ile karın duvarından plasentaya girilerek (Amniyosentezde olduğu gibi) koryon dokusu aspire edilir. Bu yöntemde fetal kayıp olasılığı %0.5 - 1 arasındadır.

Güvenilir bir sitogenetik analiz için en az 5 mg doku aspire edilmelidir. Koryon Villüs aspirasyonundan sonra hafif vaginal bir kanama olabilir, ancak bu durum birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir. Enfeksiyon riski, steril bir çalışma ortamında yok denecek kadar azdır. RH negatif gebelere kan uyumsuzluğını önlemek için girişimden sonra Anti-D immünglobülin yapılmalıdır.

## **KORDOSENTEZ (Göbek Kordonundan Kan Alınması)**

Göbek kordona, plasenta ile fetüs arasında kan alışverişini sağlar. Kordosentez genel olarak 21. gebelik haftasından itibaren uygulanır. Bu yöntemde USG yardımı ile göbek kordonuna ince bir iğne ile girilerek 2-3 ml fetal kan alınır. Kordosentez yöntemi daha çok RH negatif gebelerin bebeklerinde ortaya çıkabilen hemolitik anemilerin anne karnında iken tanı ve tedavisi amacıyla uygulanır. Bunun yanısıra kromozom analizi ve bazı biyokimyasal testler için de kullanılmaktadır. Fetal lenfositler ile kromozom analizi 3-4 gün gibi kısa bir sürede tamamlandığından ileri gebelik haftaları ve USG'de saptanan fetal anomalilerin araştırılmasında özellikle yeğlenmektedir. Ayrıca anne adayının geçirdiği enfeksiyonların (Kızamık, Toksoplazma v.b) fetüse etkisinin araştırılması amacı ile deuygulanır. Kordosentez sonrası fetal kayıp oranı %2-3'dür.

## **YARARLANILAN KAYNAKLAR :**

-Dorothy Reycroft Hollingsworth,Robert Resnik, Churchill Livingstone,Medical Counseling Before Pregnancy,NewYork . Edinburg.1988

-GENKOR, Genetik Hastalıklardan Koruma Derneđi, Hacettepe Çocuk Hastanesi Genetik Bölümü, El Broşürü

-Health Education Authority,1998, Folic Acid Education Pack: Guidance notes

-İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Down Sendrom'lu Çocuđunuz ve Sorunları,1987

-Maxcy - Rosenaeu - Last : Public Health & Preventive Medicine, 13 th Edition

-Neyzi, O ve Ertuđrul, T: Pediatri, Cilt 1, Sf, Nobel tıp kitapevi, İst. 1989

-Yurdakök, M ve Coşkun, T: Sosyal Pediatri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi

## **ILAÇ-RISK TANIMLARI**

*FDA (Food and Drug Administration) tarafından aşağıdaki ilaç-risk tanımları yayınlanmıştır. Bu bilgiler döllenme öncesi ve sonrası kadınlar, doktorlar ve genetik danışmanlar için özellikle faydalıdır.*

### **A KATEGORİSİ:**

*Kadınlarda kontrollü çalışmalarda ilk trimesterde fetüse bir risk gösterilmemiştir. Daha sonraki trimesterlerde de bir risk bulgusu yoktur. Fetal zarar ihtimali uzak görünüyor.*

### **B KATEGORİSİ:**

*Hayvan-üreme çalışmaları fetal bir risk göstermemiştir. Fakat gebe kadınlarda kontrollü çalışmalar yok. Hayvan-üreme çalışmaları yan etki göstermektedir (fertilitede bir azalmadan ziyade). İlk trimesterde kadınlardaki kontrollü çalışmalarla konfirmasyon yoktur. Daha sonraki trimesterlerde risk bulgusu yoktur,*

### **C KATEGORİSİ:**

*Hayvan çalışmaları fetüste yan etkileri (teratojenik, embryosidal ya da diğer) ortaya çıkarmıştır ve kadınlarda kontrollü çalışmalar yoktur. İlaçlar yalnızca potansiyel fayda fetüse potansiyel riskten fazla ise verilebilir.*

### **D KATEGORİSİ:**

*insan fetüsü riskinin pozitif bulguları var. Fakat riske rağmen gebe kadında kullanımından fayda beklenebilir. Örneğin yaşamı tehdit eden bir durumda veya ağır bir hastalıkta ilaç gerekebilir ve daha emniyetli ilaçlar kullanılamıyabilir veya etkisiz olabilir.*

### **X KATEGORİSİ :**

*Hayvan ya da insan çalışmaları fetal anormallikler göstermiştir; ya da insan tecrübelerine dayanan fetal risk bulguları vardır. Gebe kadında ilaç kullanımı riski herhangi muhtemel bir faydadan açıkça fazladır, ilaç gebe ya da gebe olabilecek kadında kontrendikedir.*

**GEBE YA DA GEBE KALACAK KADINLARDA KONTRENDİKE OLAN  
X KATEGORİSİNDEKİ İLAÇLAR**

İLAC	SINIF	FETAL RİSK
Ant-infektif Kinln(D/X)	Plasmosid	Malformasyon, MSS ve dudak defektleri en yaygın.
Anti-neoplastik Aminopterin(X)	Antimetabolit	Malformasyonlar
Otonomik a Ritodrin (B/X)	Semptomaîik (Adrenerjik)	Gebeliğin 20. haftasından Önce kontrendike, Anne ve fetüs hiperglisemi riski, Tip 1 diabette diabetik keto asidoz riski ve fetal ölüm
Merkez sinir sistemi Ethanol (D/X)	Sedatif ve hipnotik	Fetal alkol sendromu
Diagnostik ve terapötik ajanlar 131 I (X)	Radioaktif diagnostik ve terapötik ajanlar	konjenital hipotiroidi (Kretinizm)
125 I(X)		
Hormonlar Östrojenler Chlorotrianisene (X) Clomiphene (X) Dienestrol (X) Diethylstilbestrol (DES) (X) Estradiol (X) Estrogens,konjuge (X) Estrone (X) Ethmyl Estradiol (X) Hormonal gebelik testi tabletleri (X) Mestranol (X) Oral kontra s epüfler (x)	Östrojenik hormonlar	DES: Kız çocukta:genital yol anatomik anormallikleri,adenosis ve clear celi hücreli karsinoma, artmış göğüs kanseri riski Erkek çocukta:Anatomik anormallikler,üreme bozuklukları, semen yapısında değişiklikler, infertilite Tüm östrojenler ve oral kontraseptifler: Kardiyovasküler defektlerde, göz ve kulak anomalilerinde artış Oral kontraseptiflerdekine benzer riskler ;Kardiak anormallikler, dudak yarıkları,dişi fetüsün maskülünizasyonu
Progestronlu Oral Kontraseptifler	Sentetik 19- nortestosterone	
Gebelik testleri(X) Serum, toksoid ve aşilar Kızamık (X) Kabakulak (X)	Aşilar	Fetüse viral geçiş (bulaşma)

Kızamıkçık (X)		
Suçiçeği (X)		
Vitaminler		
İsotretinoin	Vit A	En potent insan teratojenlerinden biri
b	İsomer	
Menadione (C/X)	Sentetik	Neonatal hiperbilirubinemi,
c	K3 Vit	Kernikterus
Vit A (A/X)	Vitamin	Malformasyon ve böbrek anomalileri
Muhtelif	Alkol tüketimin önlemek için	VACTERL sendromunuda kapsayan
Disulfiram (X)	sınıflandırılmamış ilaçlar	mültk anomaliler: Radial alpazi vertebral füzyon, trakeoözefegeal fistula
Phencyclidine (PCP) (X)	Hallüsjenik	Malformasyon sendromu, MSS etkileri

---

a imalatçının sınıflandırması

b 3. trimesterde ya da doğuma yakın kullanıldığı zaman

c Günlük izin verilen miktarın (RDA) üzerindeki dozlarda kullanıldığı zaman

İLAC	GEBELİKTE TOKSİSİTE	TAVSİYELER
Aminoglikozidler	Fetuste muhtemel 8. sinir toksisitesi	Uyarı
Aztreonom (Azactam)	Bilinen Yok	Muhtemelen Emniyetli
Sefalosporinler	Bilinen Yok	Muhtemelen Emniyetli
Kloramfenikol	Bilinmiyor-Yenidoğanda Grey Send.	Uyarı, özellikle terinde
Cinoxacin (Cinobac)	İmmature hayvanlarda artropati	Kontrendike
Clindamsyin (Cleosin)	Bilinen Yok	Uyan
Dapsone (Avlosulfan diğerleri)	Bilinen yok; Kobaylarda ve farelerde karsinogenesis; yenidoğanda hemolitik reaksiyonlar	Uyarı; Özellikle Termde
Erthyromycin Estolate (İlosone; ve Diğerleri)	Gebe kadınlarda Kolestatik hepatit riski artmış görülüyor.	Kontrendike
Erythromciycin Estolate	Bilinen yok	Muhtemelen emniyetli
İmipenem - Cliostatin (Primaxin)	Bazı gebe hayvanda toksik	Uyarı
Methenamine mandelate (Mandelamin ve diğerleri)	Bilinmiyor	Muhtemelen emniyetli
Metronidazole (Flagyl ve diğerleri)	Bilinen yok. Kobay ve farelerde karsinojenik	Uyarı
Nalidixic asit (NegGram ve diğer)	Bilinmiyor-İmmatür hayvanlarda artropati;yenidoğanda atmış intracranial basınç	Kontrendike



Nitrofurantoin (Furadantin ve diğlerleri)	Yenidoğandahemolitik Anemi	Uyarı;termde kontrendike
Norfloxacin (Noroxin)	İmmatüre hayvanlarda artropati	Kontrendike
Penicilineler	Bilinen yok	Muhtemelen emniyetli
Spectinomycİn (Trobicin)	Bilinmiyor	Muhtemelen emniyetli
Sulfanamidler	G6PD eksikliği olan yenidoğanda hemoliz; yenidoğanda artmış kern ikterus riski; bazı hayvan çalışmalarında teratejonik	Uyan; Terinde kontredike
Tetrasiklinler	Dişlerin lekelenmesi ve şekil bozukluğu, Fetuste kemik gelişiminin inhibisyonu; Böbrek fonksiyonu azalmış gebe kadıhnda IV kullanımda ve ya yüksek dozda karaciğer toksisitesi ve azotemi	Kontrendike
Trimetaprim	Folat antagonisti; kobayda teratonejik	Uyarı
Trimetoprim- sulfamethoxazole (Bactrim ve diğer)	Sulfanamid ve trimetoprimde olduğu gibi	Uyarı, termde kontrendike
Vancomycin (Vancocin ve diğerleri)	Bilinniyor-Fetuste Muhtemel işitme organları ve renal toksisite	Uyarı