

FETÜSTE GÖRÜLEBİLECEK GENETİK HASTALIKLAR

Perinatoloji & Tıbbi Genetik Klinik Referans Dokümanı

1. KROMOZOMAL HASTALIKLAR

Kromozom sayısı veya yapısındaki anormalliklerden kaynaklanan ve genellikle prenatal dönemde tespit edilebilen hastalıklardır.

1.1 Otozomal Trizomiler

Hastalık	Kromozom	Sıklık	Başlıca Klinik Bulgular
Trizomi 21 (Down Sendromu)	47, +21	1/700–800 canlı doğum	Mental retardasyon, kardiyak defektler (%40–50), hipotoni, karakteristik yüz görünümü, duodenal atrezi
Trizomi 18 (Edwards Sendromu)	47, +18	1/5.000 canlı doğum	Ağır gelişme geriliği, mikrosefali, rocked-bottom ayak, overlapping parmaklar, kalp defektleri; çoğu 1 yıldan önce kaybedilir
Trizomi 13 (Patau Sendromu)	47, +13	1/10.000 canlı doğum	Holoprosensefali, yarık damak/dudak, polidaktili, mikroftalmi, kalp defektleri; prognozu çok kötü

1.2 Seks Kromozomu Anomalileri

Hastalık	Karyotip	Sıklık	Başlıca Bulgular
Turner Sendromu	45, X0	1/2.500 kız	Kistik higroma, kardiyak anomali (Aort koarktasyonu), lenfödemi, boy kısalığı, gonadal disgenezi
Klinefelter Sendromu	47, XXY	1/600 erkek	Hipergonadotropik hipogonadizm, infertilite, uzun boy; prenatal tanı tesadüfen konur
47, XYY Sendromu	47, XYY	1/1.000 erkek	Uzun boy, hafif nöropsikiyatrik bulgular; çoğu normal fenotip
Triple X Sendromu	47, XXX	1/1.000 kız	Genellikle normal; hafif öğrenme güçlüğü olabilir

Hastalık	Karyotip	Sıklık	Başlıca Bulgular
47, XXX / 47, XYY mozaikler	Mozaik	Nadir	Değişken fenotip — hücre hattı oranına göre belirlenir

1.3 Kromozomal Yapısal Anomaliler

- Delesyon sendromları:** Wolf-Hirschhorn (4p-), Cri du Chat (5p-), DiGeorge/22q11 delesyonu
- Duplikasyon sendromları:** Dup 3q, Dup 15q sendromları
- Ring kromozom:** Ring 13, Ring 18, Ring 21 vb.
- İzokromozom:** i(12p) — Pallister-Killian sendromu
- Translokasyon:** Robertsonian (13;14), (14;21); Resiprokal translokasyonlar
- İnversiyon:** Inv(9) polimorfizm; Pericentric/paracentric inversiyonlar

1.4 Mikrodelerasyon / Mikroduplikasyon Sendromları

Konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle saptanamayan, kromozom mikroarray (CMA) ile tanınabilen submikroskopik anomalilerdir.

Sendrom	Etkilenen Bölge	Başlıca Bulgular
DiGeorge / Velo-Kardiyofasiyal Send.	22q11.2 delesyon	Konotrunkal kardiyak defektler, yarık damak, immün yetmezlik, hipokalsemi
Williams Sendromu	7q11.23 delesyon	Supravalvüler aortik stenoz, karakteristik yüz, sosyal kişilik
Prader-Willi Sendromu	15q11-13 (paternal)	Hipotoni, obezite, kısa boy, hipogonadizm, davranış bozuklukları
Angelman Sendromu	15q11-13 (maternal)	Ağır mental retardasyon, nöbetler, mutizm, karakteristik davranış
Smith-Magenis Sendromu	17p11.2 delesyon	Uyku bozukluğu, otodestruktif davranış, dismorfik yüz
Wolf-Hirschhorn Sendromu	4p16.3 delesyon	Büyüme geriliği, karakteristik 'Yunan miğfer' burun görünümü, nöbetler
Cri du Chat Sendromu	5p15 delesyon	Kedi ağlaması, mikrosefali, mental retardasyon
1p36 Delesyon Sendromu	1p36	Mental retardasyon, epilepsi, kardiyak anomali

2. TEK GEN (MONOGENİK) HASTALIKLAR

2.1 Otozomal Dominant Hastalıklar

Hastalık	Gen / Lokusu	Başlıca Fetal / Neonatal Bulgular
Akondroplazi	FGFR3	Rizomellik kısa ekstremite, makrosefali, dar göğüs kafesi
Osteogenezis İmperfekta Tip II	COL1A1/COL1A2	Intrauterin kırıklar, kısa kemikler, fetal ölüm riski
Nörofibromatozis Tip 1	NF1	Doğumda kafe-au-lait lekeleri; fenotip geç ortaya çıkabilir
Marfan Sendromu	FBN1	Uzun iskelet, lens dislokasyonu, aort dilatasyonu; erken tanı önemli
Tuberoskleroz	TSC1 / TSC2	Kardiyak rabdomiyom, kistik böbrek (anjiomiyolipom), beyin hamartomları
Huntington Hastalığı	HTT (CAG tekrarı)	Erişkin başlangıçlı; preimplantasyon genetik tanı mümkün
Treacher Collins Sendromu	TCOF1	Mandibulofasiyal dizostozis, mikroti, yarık damak
Apert Sendromu	FGFR2	Kraniyosinoztozis, sindaktili, orta yüz hipoplazisi

2.2 Otozomal Resesif Hastalıklar

Metabolik Hastalıklar

Hastalık	Enzim / Gen	Başlıca Bulgular
Kistik Fibrozis	CFTR	Kronik akciğer hastalığı, pankreas yetmezliği, mekonyum ileusu
Fenilketonüri (PKU)	PAH	Zihinsel engellilik (tedavi edilmezse), hipopigmentasyon
Galaktozemi	GALT	Neonatal sarılık, hepatomegali, katarakt, sepsis riski
Glikojen Depo Hast. Tip II (Pompe)	GAA	Kardiyomegali, hipotoni, solunum yetmezliği

Hastalık	Enzim / Gen	Başlıca Bulgular
Gaucher Hastalığı	GBA	Hepatosplenomegali, kemik iliği tutulumu (Tip 1–3)
Niemann-Pick Hastalığı	SMPD1 / NPC1	Nöronal lipid birikimi, organomegali; infantil ölüm (Tip A)
Tay-Sachs Hastalığı	HEXA	Nöronal dejenerasyon, infantil ölüm; Ashkenazi Yahudilerinde sık
Metakromatik Lökodistrofi	ARSA	Progressif nörolojik gerileme, periferik nöropati
Mukopolisakkaridozlar (MPS)	Çeşitli	Kaba yüz, organomegali, iskelet anomalileri, zeka geriliği
Homosistinüri	CBS	Lens dislokasyonu, tromboz, iskelet anomalileri

Hematolojik Hastalıklar

Hastalık	Gen	Başlıca Bulgular
Orak Hücre Anemisi	HBB (Glu6Val)	Vazooklüzif krizler, organ hasarı, hemolitik anemi
Beta-Talasemi Major	HBB	Ağır hemolitik anemi, transfüzyon bağımlılığı, extramedüller hematopoez
Alfa-Talasemi (Hb Bart)	HBA1/HBA2 (4 gen)	Hidrops fetalis, intrauterin/neonatal ölüm
Konjenital Sferositoz	ANK1, SPTB	Hemolitik anemi, sarılık, splenomegali
G6PD Eksikliği	G6PD (X'e bağlı)	Hemolitik kriz (ilaç/enfeksiyon tetikli), neonatal sarılık

Nöromusküler Hastalıklar

Hastalık	Gen	Başlıca Bulgular
Spinal Müsküler Atrofi (SMA Tip I)	SMN1	Progressif hipotoni, solunum yetmezliği; erken infant ölümü
Duchenne Müsküler Distrofisi (DMD)	DMD (X'e bağlı)	Progressif kas zayıflığı, 20'li yaşlarda ölüm (KMP)
Miyotonik Distrofi Tip 1	DMPK (CTG)	Konjenital form: hipotoni, solunum yetmezliği, zihin geriliği
Freidreich Ataksisi	FXN (GAA)	Progressif ataksi, kardiyomiyopati, diyabet

2.3 X'e Bağlı Hastalıklar

Hastalık	Gen	Geçiş	Başlıca Bulgular
Hemofili A	F8	X'e bağlı resesif	Faktör VIII eksikliği; kanama diyatezi
Hemofili B	F9	X'e bağlı resesif	Faktör IX eksikliği; kanama diyatezi
Duchenne MD	DMD	X'e bağlı resesif	Progressif proksimal kas zayıflığı
Fragile X Sendromu	FMR1 (CGG)	X'e bağlı dominant	Otizm, zihin geriliği, makroorşidizm; en sık kalıtsal zihin geriliği
Rett Sendromu	MECP2	X'e bağlı dominant	Kız çocuklarında regresyon, el stereotipisi, nöbetler
İnkontinentia Pigmenti	IKBKG	X'e bağlı dominant	Deri, göz, nörolojik bulgular; erkekte letal
Adrenolökodistrofi	ABCD1	X'e bağlı resesif	Progressif nörolojik bozulma, adrenal yetmezlik

3. MİTOKONDRIYAL VE EPİGENETİK HASTALIKLAR

3.1 Mitokondriyel Hastalıklar

Maternal kalıtım gösteren, enerji metabolizmasını etkileyen hastalıklardır. Geçiş ve fenotip heteroplazmiye bağlı değişkendir.

Hastalık	Mutasyon	Başlıca Bulgular
MELAS Sendromu	mtDNA m.3243A>G	Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar
MERRF Sendromu	mtDNA m.8344A>G	Miyoklonik epilepsi, ataksi, sağırılık
Leber Herediter Optik Nöropati (LHON)	mtDNA kompleks I genleri	Subakut görme kaybı, genellikle erkeklerde
Leigh Sendromu	mtDNA veya nDNA	Subakut nekrotizan ensefalomiyopati; infantil ölüm
Pearson Sendromu	mtDNA delesyon	Sideroblastik anemi, pankreas yetmezliği
Kearns-Sayre Sendromu	mtDNA delesyon	Progressif oftalmopleji, retinit pigmentoza, kardiyak blok

3.2 Genomik İmprinting Hastalıkları

Hastalık	Etkilenen Bölge	Etkilenen Ebeveyn	Başlıca Bulgular
Prader-Willi Sendromu	15q11-13	Paternal delesyon / maternal UPD	Neonatal hipotoni, obezite, hipogonadizm, davranış bozukluğu
Angelman Sendromu	15q11-13	Maternal delesyon / paternal UPD	Ağır mental retardasyon, nöbetler, 'mutlu bebek' görünümü
Beckwith-Wiedemann Send.	11p15	Maternal imprinting	Makrozomi, omfalosel, makroglossi, hipoglisemi, Wilms tümörü riski
Silver-Russell Sendromu	11p15 / kromozom 7	Paternal imprinting / mat. UPD7	IUGR, asimetri, relatif makrosefali, kısa boy
Kagami-Ogata Sendromu	14q32	Maternal delesyon / paternal UPD14	Öne çıkık karın, hipotoni, erken puberte

Hastalık	Etkilenen Bölge	Etkilenen Ebeveyn	Başlıca Bulgular
Temple Sendromu	14q32	Paternal delesyon / maternal UPD14	Neonatal hipotoni, kısa boy, erken puberte

4. KONJENİTAL MALFORMASYON SENDROMLARI

4.1 Nöral Tüp Defektleri ve Nörolojik

Durum	Genetik / Etiyoloji	Prenatal Bulgu
Anensefali	Multifaktoriyel / MTHFR	Kraniyum yokluğu, beyin dokusu görülmez, erken USG'de tanı
Meningomyelosel (Spina Bifida)	Multifaktoriyel / folat eksikliği	Nöral plak defekti, Banana/Lemon bulgusu, hidrosefali
Holoprosensefali	Trizomi 13, SHH mutasyonu	Telensefalon ayrışmaması — lobar/semilobar/alobar formlar
Dandy-Walker Malformasyonu	Multifaktoriyel / genetik	Serebellar hipoplazi, 4. ventrikül kisti, posterior fossa genişlemesi
Lizensefali	LIS1, DCX	Düz beyin yüzeyi, ağır nöronal migrasyon bozukluğu
Aicardi Sendromu	X'e bağlı dominant	Korpus kallozum agenezisi, koroid pleksus kistleri, göz anomalileri

4.2 Kardiyak Malformasyon Sendromları

Sendrom	Genetik	Kardiyak Defekt
Down Sendromu (Trizomi 21)	Trizomi 21	AVSD (%40), VSD, ASD, PDA
DiGeorge Sendromu (22q11.2 del)	22q11 delesyon	Konotrunkal defektler (Fallot, TAK, İAK)
Noonan Sendromu	PTPN11, RAF1	Pulmoner stenoz, HCM, ASD
Holt-Oram Sendromu	TBX5	ASD, VSD, iletim bozuklukları
CHARGE Sendromu	CHD7	Kompleks kardiyak defektler, kolobom, koanal atrezi
Kabuki Sendromu	KMT2D, KDM6A	ASD, VSD, koarktasyon
Costello Sendromu	HRAS	HCM, pulmoner stenoz, taşiaritmi

4.3 İskelet Displazileri

Displazi	Genetik	Prenatal USG Bulgusu
Tanatofrik Displazi	FGFR3 (dominant de novo)	Ağır kısa ekstremite, dar göğüs, kloverleaf kafa; letal
Akondroplazi	FGFR3 Gly380Arg	Rizomellik, makrosefali, trizident el; non-letal
Osteogenezis İmperfekta Tip II	COL1A1/COL1A2	Kırık uzun kemikler, ribs; letal perinatal form
Akondrogenezis	SLC26A2 / COL2A1	Çok kısa gövde ve ekstremite, ossifikasyon bozukluğu; letal
Kampomelik Displazi	SOX9	Kemik angulasyonu, dar göğüs, cinsiyetin reversal olabilmesi
Ellis-van Creveld Sendromu	EVC1/EVC2	Kısa ekstremite, polidaktili, kardiyak defektler
Artrogripoz Multipleks	Genetik veya çevresel	Birden fazla eklem kontraktürü, azalmış fetal hareket

5. ORGAN SİSTEMİNE GÖRE GENETİK HASTALIKLAR

5.1 Böbrek ve Üriner Sistem

Hastalık	Gen / Kalıtım	Başlıca Bulgular
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek (ARPKB)	PKHD1 / OR	Bilateral büyük ekojen böbrekler, oligohidramnios, Potter sekansı
Otozomal Dominant PKB (ADPKB)	PKD1, PKD2 / OD	Genellikle erişkin başlangıçlı; fetalde kistler görülebilir
Nefrotik Sendrom Konjenital (Fin tipi)	NPHS1 / OR	Ağır proteinüri, ödem, plasentomegali
Bardet-Biedl Sendromu	BBS genleri / OR	Kistik böbrek, polidaktili, retina distrofisi, obezite
Beckwith-Wiedemann	11p15 / epigenetik	Makrozomi, Wilms tümörü predispozisyonu, nefromegali
Fraser Sendromu	FRAS1, FREM2 / OR	Kriptooftalmi, genitoüriner anomaliler, böbrek agenezisi

5.2 Akciğer ve Solunum

Hastalık	Gen / Kalıtım	Başlıca Bulgular
Kistik Fibrozis	CFTR / OR	Kronik akciğer hastalığı, pankreas yetmezliği, mekonyum ileusu
Primer Siliyer Diskinezi	DNAI1, DNAH5 / OR	Kartagener: Situs inversus + bronşiektazi + sinüzit
Konjenital Santral Hipoventilasyon	PHOX2B / OD	Uyku apnesi, otonom sinir sistemi disfonksiyonu
Surfaktan Protein Eksiklikleri	SFTPB, SFTPC / OR	Neonatal RDS, interstisyel akciğer hastalığı

5.3 Gastrointestinal Sistem

Hastalık	Gen / Kalıtım	Başlıca Bulgular
Hirschsprung Hastalığı	RET, EDNRB / çok genli	Kolon aganglionezis, intestinal obstrüksiyon, megakolon
Aagenazi Pankreatik Eksokrin	PRSS1, CFTR	Yağ malabsorpsiyonu, büyüme geriliği

Hastalık	Gen / Kalıtım	Başlıca Bulgular
Alagille Sendromu	JAG1, NOTCH2 / OD	Kolestatik karaciğer hastalığı, kardiyak defektler, vertebra anomalisi
Fukuyama Tipi CMD	FKTN / OR	Konjenital musküler distrofi + beyin malformasyonu + KC tutulumu

5.4 Endokrin Sistem

Hastalık	Gen / Kalıtım	Başlıca Bulgular
Konjenital Adrenal Hiperplazi	CYP21A2 / OR	Kız fetüste virilizasyon, adrenal kriz, tuz kaybı
Konjenital Hipotiroidizm	TSHR, PAX8 / OR	Tiroid agenezisi/hipoplazisi, mental retardasyon (tedavi edilmezse)
Konjenital Hiperinsülinizm	ABCC8, KCNJ11 / OR	Dirençli neonatal hipoglisemi, makrozomi
Kalıtsal Diyabetes İnsipidus	AVP, AVPR2	Poliüri, polidipsi, hipernatremi
MEN Tip 1 ve 2	MEN1, RET / OD	Multipl endokrin tümörler; genetik danışmanlık kritik

6. ÖNEMLİ GENETİK SENDROMLAR HIZLI REFERANS

Sendrom	Genetik / Kalıtım	Prenatal USG Bulgusu	Tanı Yöntemi
Down Sendromu	Trizomi 21	NT artışı, nazal kemik yokluğu, kısa femur, kardiyak defekt	cfDNA / Amniyosentez / Karyotip
Edwards Sendromu	Trizomi 18	Overlapping parmaklar, IUGR, kardiyak defekt, koroid kistler	cfDNA / Karyotip
Patau Sendromu	Trizomi 13	Holoprosensefali, yarık dudak, polidaktili	cfDNA / Karyotip
Turner Sendromu	45, X0	Kistik higroma, hidrops, kardiyak anomali	cfDNA / Karyotip
DiGeorge Sendromu	22q11 del	Konotrunkal kardiyak defekt	CMA / FISH
Noonan Sendromu	PTPN11 vd.	Pulmoner stenoz, HCM, NT artışı, kistik higroma	Panel gen analizi
Akondroplazi	FGFR3	Kısa femur/humerus, makrosefali, dar göğüs (3. trimester)	Gen analizi / cfDNA
Beckwith-Wiedemann	11p15	Makrozomi, omfalosel, makroglossi	Metilasyon analizi
Kistik Fibrozis	CFTR / OR	Ekojen bağırsak, mekonyum ileusu	Moleküler analiz
SMA Tip I	SMN1 / OR	Azalmış fetal hareket (geç 2. trimester)	SMN1 kopya sayısı
Fragile X	FMR1 (CGG) / X-dom	Genellikle normal USG	Triplet repeat analizi
Osteogenezis İmperfekta II	COL1A1/2 / OD	Kırık kemikler, kısa uzun kemikler	Gen analizi / USG

7. PRENATAL GENETİK TANI YÖNTEMLERİ

7.1 Non-İnvazif Tarama Yöntemleri

Yöntem	Hafta	Tarama Hedefi	Saptama Oranı
İkili Test (PAPP-A + serbest beta-hCG)	11–14. hafta	Trizomi 21, 18, 13	%80–85
NT (Ense Saydamlığı) Ölçümü	11–14. hafta	Kromozom anomalileri, kardiyak defektler	%70–75 (tek başına)
İkinci Trimester Üçlü / Dörtlü Test	15–20. hafta	Trizomi 21, NTD, trizomi 18	%80 (dörtlü)
Hücreless Fetal DNA (cfDNA / NIPT)	10. haftadan itibaren	Trizomi 21/18/13, seks krom., mikrodelle.	Trizomi 21: %99+
Detaylı Fetal Anatomi Taraması (USG)	18–22. hafta	Yapısal anomaliler, yumuşak belirteçler	Anomaliye göre değişir

7.2 İnvazif Tanı Yöntemleri

Yöntem	Hafta	Endikasyon	Kayıp Riski
Koryonik Villus Örnekleme (CVS)	10–13. hafta	Karyotip, CMA, tek gen analizi	%0.5–1
Amniyosentez	15–20. hafta	Karyotip, CMA, tek gen, enzim analizi	%0.1–0.3
Kordosentez (PUBS)	18. haftadan sonra	Hızlı karyotip, kan hastalıkları, enfeksiyon	%1–2
Fetal Doku Biyopsisi	Vaka bazlı	Spesifik enzim / gen analizi	Prosedüre bağlı

7.3 Preimplantasyon Genetik Testler

- **PGT-A:** Anöploidi taraması — tüm kromozomlar
- **PGT-M:** Bilinen monogenik hastalıklar (OR, OD, X'e bağlı) için
- **PGT-SR:** Yapısal rearanjmanlar — translokasyon, inversiyon taşıyıcıları için

i NIPT (cfDNA) tarama testidir, tanı testi değildir. Pozitif NIPT sonucu mutlaka invazif yöntemle doğrulanmalıdır.

8. GENETİK DANIŞMANLIK PRENSİPLERİ

Konu	Açıklama
Kalıtım Biçimi	OR, OD, X'e bağlı, mtDNA, epigenetik — her ailenin tekrarlama riski farklı hesaplanır
Tekrarlama Riski	OR: %25, OD (de novo): düşük, OD (ebeveyn taşıyıcı): %50, X-rek (kız): %25, erkek: %50
Taşıyıcı Testi	Partner tarama programları (hemoglobin, CFTR, SMN1 vb.) ile bilgi sağlanır
PGT / Prenatal Tanı Planlaması	Sonraki gebelik öncesinde uygun tanı yöntemi seçilmeli
Prognozu Tartışma	Her bireyin fenotip ifadesi değişken olabilir — prognoz net olmayabilir
Psikososyal Destek	Tanı alan aileler psikolojik ve sosyal destek almalıdır
Aile Bildirimi	Etkilenebilecek akrabalar için kademeli bilgilendirme önerilir

⚠ Genetik tanı sonuçlarının yorumlanması ve yönetimi mutlaka tıbbi genetik uzmanı ile birlikte yapılmalıdır. Tek başına laboratuvar sonucu klinik karar için yeterli değildir.

📄 Bu doküman klinik referans amaçlı hazırlanmıştır. Hastalık listesi tüm genetik hastalıkları kapsamamakta olup en sık ve klinik açıdan önemli olanları içermektedir. Güncel ACMG/ACOG kılavuzları her zaman referans alınmalıdır.

Hazırlayan: Perinatoloji & Tıbbi Genetik Birimi | Klinik Referans Serisi