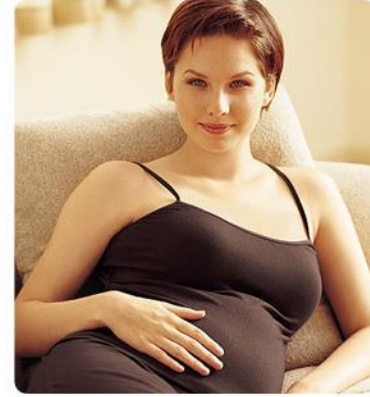


# PRENATAL TANI

PROF. DR. SERKAN YILMAZ

- ▶ Doğumöncesi tanı ya da prenatal tanı, embriyonik ve fetal tanının tüm yönlerini içermektedir.
- ▶ Bugün için genetik hastalıklarda erken prenatal tanının başlıca amacı, genetik hastalıkları ve sakatlıkları gebeliğin erken evresinde tanımak ve gerekiyorsa yasal süre içerisinde gebeliği sonlandırabilmek ya da uygun olanlarda tedavi olanaklarını aramaktır.
- ▶ Prenatal tanı sadece gebeliğin sonlandırılması olarak düşünülmemeli aynı zamanda genetik hastalıklı bir çocuğa sahip olma riski yüksek olan ailelere sağlıklı çocuğa sahip olma olanağının sunulmasıdır.



- ▶ Prenatal tanının temel felsefesi tedavisi olanaksız, yaşam süresi kısıtlı ve ağır zihinsel, bedensel özürlere yol açan hastalıklar için yüksek riski olan ailelere sağlıklı bir çocuk için elverdiği oranda güvence vermektir.

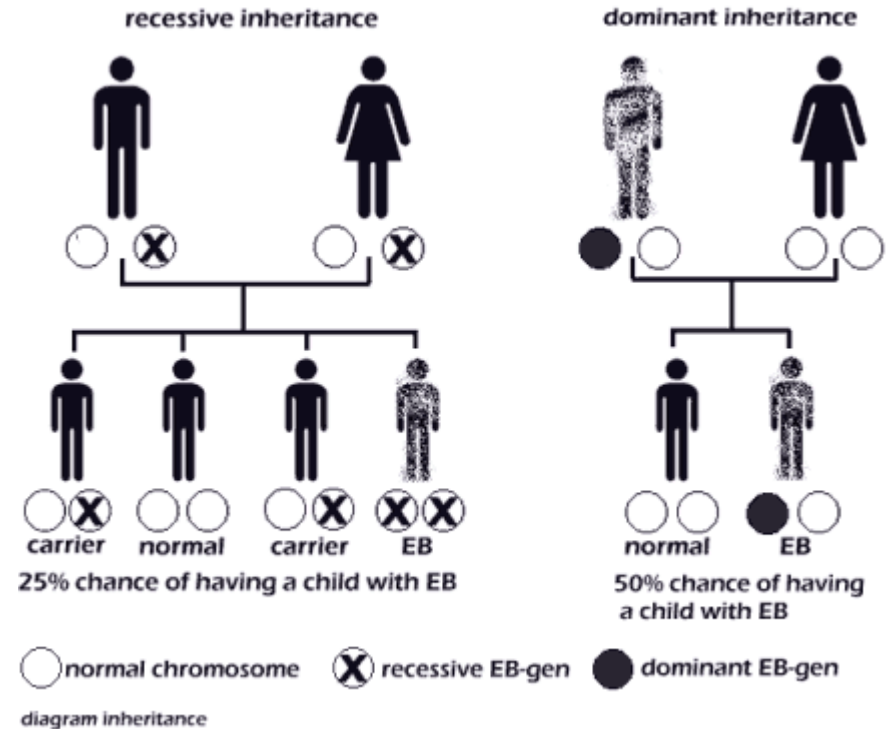


- ▶ Prenatal tanı tıbbi genetik, kadın-doğum, çocuk, ultrasonografi, moleküler biyoloji, psikiyatri, patoloji, biyokimya ve daha pek çok bilim dalı uzmanlarının iş birliği ile gerçekleştirilen multidisipliner bir çalışmayı gerektirir.



- ▶ Gebeliklerin riskli olduğunu ve prenatal tanı tekniklerinden birinin uygulanmasının gerekliliğini belirten prenatal tanı endikasyonları, iki ana grup içerisinde toplanabilir:

- ▶ 1. Gebelik öncesi
- ▶ 2. Gebelik sırasında



# Gebelik Öncesi Endikasyonlar

## ► İleri Maternal Yaş

► Mayoz bölünmedeki kromozom ayrılamaması ile ileri maternal yaş arasındaki ilişkiden dolayı başta Down Sendromu olmak üzere bazı kromozom düzensizlikleri ileri anne yaşı ile korelasyon göstermekte ve görülme olasılıkları anne yaşı ile birlikte artmaktadır.

► Ortalama olarak, 25 yaşındaki bir anne  $1/1322$ , 30 yaşındaki  $1/858$  dolaylarında Down sendromlu çocuğu olma riskine sahipken bu risk 35 yaşında  $1/347$  ve 40 yaşında da  $1/99$  oranına yükselmektedir. Bu nedenle ileri anne yaşı prenatal tanı için önemli bir endikasyondur.

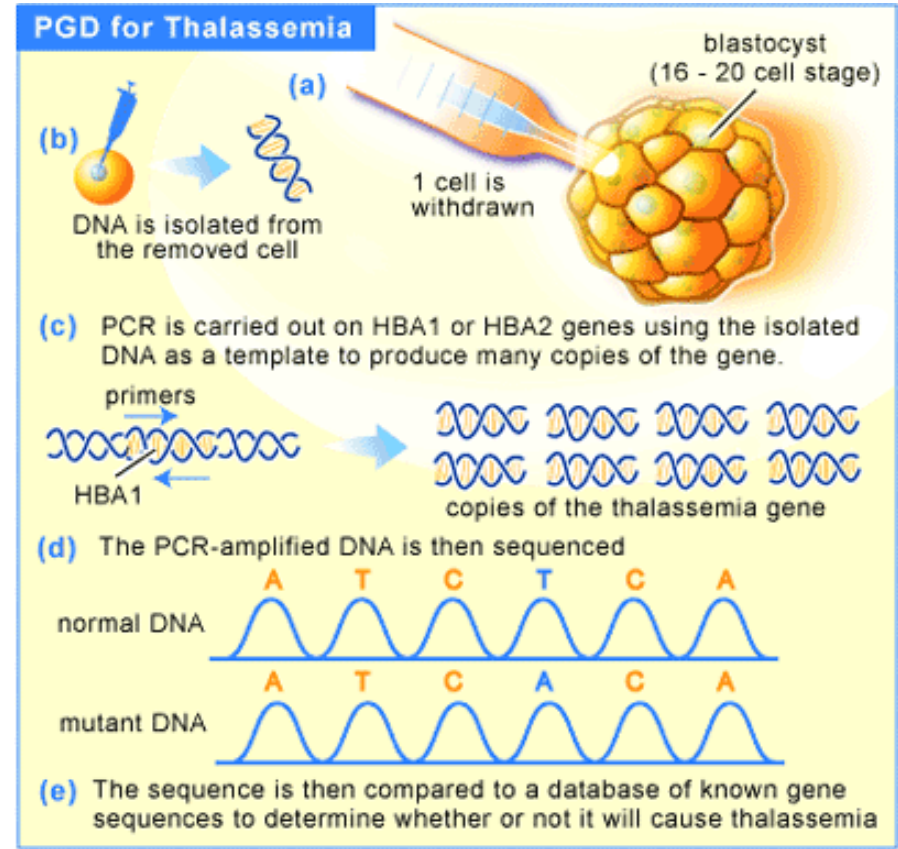
## ► Önceki Çocukta Kromozom Anomalisi Bulunması

- Herhangi bir kişide, herhangi bir kromozom anomalisi sporadik olarak ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra eşlerden herhangi biri kromozom düzensizliği taşıyıcısı da olabilir ve bu çocukları etkileyebilir.
- Ayrıca kromozom anomalili bir çocuk doğurma eğiliminin de bulunması nedeniyle ailede kromozom düzensizliği olan bir çocuğun görülmesi prenatal tanı endikasyonu oluşturur.

- ▶ **Eşlerden Birinin Kromozom Anomalisi İçin Taşıyıcısı Olması**
- ▶ Eşlerden birinin kromozom düzensizliğine sahip olması durumunda o kişide herhangi bir klinik düzensizlik gözlenmemekle birlikte yavru hücrelerin sayısal ya da yapısal kromozom düzensizliklerine sahip olmasına neden olmaktadır.
- ▶ **Aile Öyküsünde Nöral Tüp Defektinin (NTD) Bulunması**
- ▶ Ailenin NTD'li bir çocuğu varsa ikinci çocuğun NTD'li olma riski %2 iken iki kardeş varsa üç katına (%6) yükselmektedir. Bu nedenle NTD öyküsünün pozitif olması bir prenatal tanı endikasyonudur.



- ▶ Hemoglobinopatiler için Riskli Gebelikler (Talassemi, Orak Hücre Anemisi)
- ▶ Ailede hemoglobinopatili bir çocuğun olması, eşler arasında akraba evliliğinin bulunması ve ailede hemoglobinopati öyküsünün pozitif olması prenatal tanıyı zorunlu hale getirir.



### Kalıtsal Metabolik Hastalık Öyküsünün Bulunması

Herhangi bir kalıtsal metabolik hastalıklı çocuğun olması, eşlerdeki herhangi birinin taşıyıcı olması, eşlerinin ailelerinde ilgili hastalığın bulunması, eşler arasında akraba evliliği yapılmış olması ve ailelerde hastalık öyküsünün pozitif olması fetusun metabolik yönden incelenmesini gerektirir.

- ▶ **DNA Yöntemi İle Tanısı Konabilen Diğer Gen Hastalıkları**
- ▶ Ailede bu hastalıklara ilişkin öykünün olması, eşler arasında yakın akraba evliliği olması ve eşlerden herhangi birisinin taşıyıcılığı birer prenatal tanı endikasyonudur.
- ▶ **X Kromozomal Hastalıklar İçin Prenatal Tanı Testinin Olmadığı Durumlar**
- ▶ Anne X kromozomal resesif hastalıklardan birisini bulunduruyorsa erkek çocukların hepsi hasta olurken kız çocuklarının yarısı normal yarısı taşıyıcı olurlar. Herhangi bir yöntemle tanısı konamayan hastalıklar bakımından riskli olan gebeliklerde fetal cinsiyet belirlenerek bir sonuca gidilebilir.

# Gebelik Sırasındaki Endikasyonlar

- ▶ **Ultrasonografide Patolojik Bir Bulgu**
- ▶ Ultrasonografik incelemede saptanan herhangi bir fetal yapısal düzensizlik, büyük bir olasılıkla fetusta major kromozomal düzensizliklerin göstergesi olabilir. Örneğin, Down sendromunda fetal femurda kısalma ve kistik higroma (boyunda yağ toplanması) ultrasonografik verilerdir.

- ▶ Maternal Serumdaki AFP (Alfafetoprotein), HCG (İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu) ve UE<sub>3</sub> (Konjuge Olmamış Östriol) Değerlerinin Normalden Sapması
- ▶ Nöral tüp defektli (NTD) gebeliklerde maternal serum AFP düzeyleri normalin üzerinde, trizomilerde ise düşük olmaktadır.
- ▶ Bu nedenle maternal serum alfafetoprotein (MSAFP) düzeyindeki normalden sapma prenatal tanı endikasyonudur.
- ▶ Maternal serumdaki hCG ve uE<sub>3</sub> düzeylerinin normal değerlere göre düşük gözlenmesi de Down sendromu ve bazı trizomiler için endikasyondur.

## ▶ Polihidramniyon ya da Oligohidramniyon

- ▶ Polihidramniyon ve oligohidramniyon özafagus atrezisi, obstriktif üropati, omfalosel ya da kloak ekstrofisi ile ilişkilidir ve bunlar kromozom düzensizlik riskini arttırmaktadır.

# DOĞUMÖNCESİ TANI TEKNİKLERİ

- ▶ Genetik hastalıkların ve konjenital malformasyonların doğum öncesi dönemde tanısında kullanılan yöntemler iki ana grup altında toplanmaktadır: **İnvazif yöntemler ve non-invazif yöntemler.**
- ▶ Her gebelik genetik hastalıklar bakımından belirli bir risk taşımakla birlikte bazı aileler topluma göre daha risklidirler. Bu ailelerin ve bunların risklerinin belirlenmesi **genetik danışma** ile sağlanır. Genetik danışmada ailenin hangi hastalık için riskli olduğu saptanırken tanı için hangi yöntemlerden faydalanılacağı da kapsamlı olarak ortaya konmaktadır.

- ▶ Fetusun incelenmesi ya onun ultrasonografide görüntülenmesi veya anne kanında yapılan incelemeler gibi **non-invazif yöntemler** ya da fetusa ait hücrelerin direkt olarak incelenmesinden oluşan **invazif yöntemlerle** olmaktadır.
- ▶ Non-invazif yöntemler her gebelikte uygulanabilirken invazif yöntemler endikasyon konan riskli gebeliklerde uygulanmaktadır.
- ▶ Riskli olduğu saptanmış bir gebelikte hangi invazif yöntemin uygulanacağı, yöntemin uygulamaya konmasından önce aileyle birlikte belirlenmelidir.

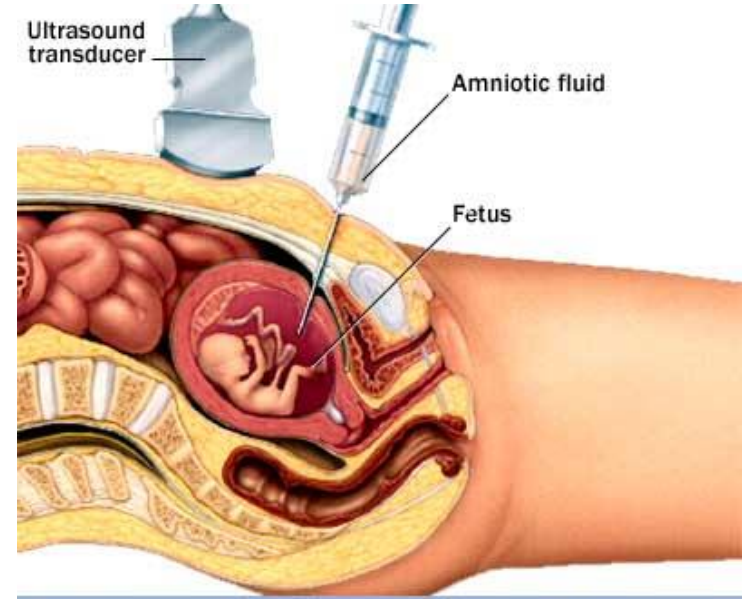
- ▶ Ailenin seçim yapabilmesi için hastalık, bunun tedavi olanakları, başarı oranları ve bu hastalığın tanısında uygulanabilecek yöntemler hakkında avantaj ve dezavantajları ile birlikte detaylı olarak aile bilgilendirilmelidir.
- ▶ Bir kromozom düzensizliği ya da nöral tüp defekti riski taşıyan gebeliklerde amniyosentez daha uygunken, enzim defektinin veya gen mutasyonunun belirlenmesinde ise uygun gebelik haftasına göre CVS tercih edilmelidir.



# İnvazif Yöntemler

- ▶ **Amniyosentez**
- ▶ 1966 yılında Steele ve Breg'in amniyotik sıvıdaki fetal hücreleri başarılı bir şekilde kültüre etmeleri ile tüm dünyada gün geçtikçe yaygın bir şekilde kullanılan amniyosentez, amniyotik

sıvının bir enjektör yardımı ile çekilmesi olup fetal deri ile boşaltım organlarından amniyotik sıvıya dökülen hücreler izole edilerek üretildikten sonra sitogenetik, biyokimyasal ve DNA analizleri uygulanmaktadır.



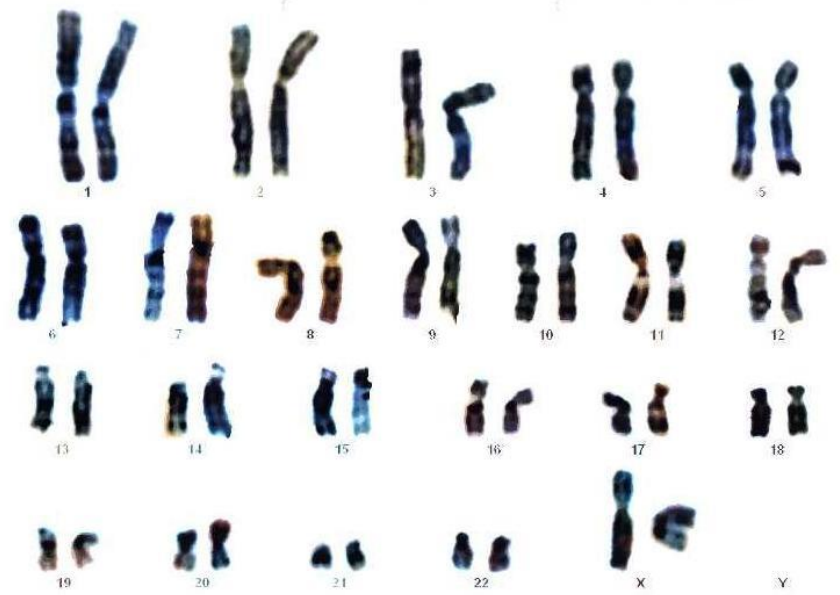
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

- ▶ Canlı hücre/ölü hücre oranı ile amniyotik sıvı miktarının yeterli olmasından dolayı amniyosentezin uygulanabileceği optimal aralık gebeliğin 16-18 haftalarıdır.
- ▶ Ancak amniyosentezin gebeliğin ikinci trimesterinde uygulanabilir olması ve analizler için hücrelerin 4-6 hafta kültüre edilme zorunluluğunun bulunması, fetusta, fetusun hasta olup olmadığının anlaşılmasını geciktirmektedir.
- ▶ Sonucun pozitif olması halinde gebeliğin sonlandırılması kararı anne için çok zor olmaktadır.

- ▶ Bu nedenle amniyosentezin daha erken dönemlerde uygulanabilirliği incelenmektedir.
- ▶ Birkaç yıldan beri gebeliğin 11. haftasından sonra gerçekleştirilen amniyosentez ya da erken amniyosentez başarılı sonuçlar vermiş ve bu uygulama hızla yayılmaya başlamıştır.
- ▶ Aseptik koşullar altında ve ultrasonografik değerlendirme ile transabdominal olarak 10–20 ml kadar sıvı çekilir. Gestasyonun 11. haftasından sonra gerçekleştirilen erken amniyosentezde ise amniyotik sıvı miktarının nispeten daha az olması nedeniyle her gebelik haftasına 1 ml olacak şekilde sıvı çekilir ve analizler için hemen laboratuvara ulaştırılır.



**Amniyosentez**



# Amniyosentez Riski ve Karşılaşılan Sorunlar

- ▶ Amniyosentez ayakta yapılan bir işlemdir. Operasyon sonrası görülen komplikasyonlar hemen hemen yok gibidir.
- ▶ Amniyosentez ile abortus arasındaki ilişki tartışma konusu olmakla birlikte deneyimli eller tarafından yapılan uygulamalarda abortus riski %0.5 dolaylarındadır.

- ▶ Amniyotik sıvı açık sarı renktedir. Kahverengimsi ya da kanlı örnek aspirasyonu da olmaktadır ki kanlı örneklerde maternal hücre kontaminasyon riski çok yüksektir. Böyle durumlarda kültürdeki kan hücreleri sayısı  $5 \times 10^6$  hücreyi geçtiğinde mutlaka maternal hücre kontaminasyonundan kuşkulandırılmalıdır.
- ▶ Böyle bir olguda 46, XX karyotipi saptandığında kromozomal, enzimatik ya da DNA yöntemlerinden herhangi birisini kullanarak bu karyotipin anneye mi yoksa fetusa mı ait olduğu kesinlikle ortaya konmalıdır.

- ▶ Amniyosentez yapılan olgularda dikkat edilmesi gereken önemli bir diğer nokta da Rh uyuşmazlığıdır. Rh uyuşmazlığını önlemek için Rh negatif gebelerde rutin olarak Rh immun globülün (RhIG) verilmektedir.
- ▶ Amniyosentezde karşılaşılan problemlerden bir diğeri ise canlı hücre sayısının düşük olmasıdır. Eğer gebelik yaşına göre canlı hücre sayısı yeterli değilse, hem gebelik yaşının hem de fetal canlılığın kesin olarak belirlenmesi için ayrıntılı bir ultrasonografi incelemesi yapılmalıdır.

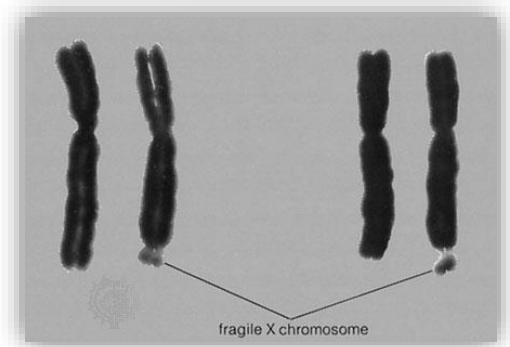
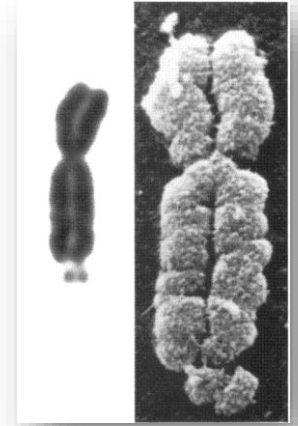
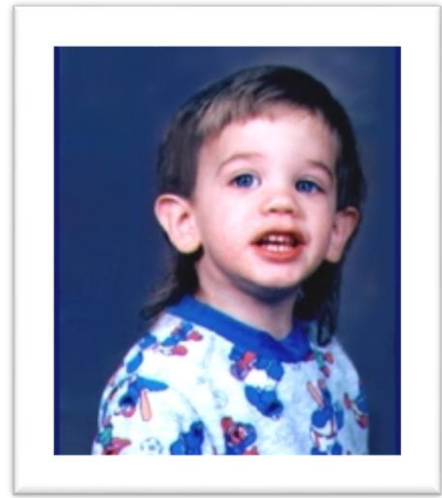
- ▶ Amniyosentezde karşılaşılan diğer bir problem de mikrodelesyon ya da yeniden düzenlenmelerin tanısının konmasındaki güçlüktür.
- ▶ Mikrodelesyon ya da yeniden düzenlenmeler konvensiyonel bantlama yöntemlerinde saptanamayabilir. Bu anomaliler için en az 800 bantlık **High Resolution Bantlama (HRB)** tekniğinin uygulanması gerekir.



- ▶ HRB yöntemi için, kromozomlar tamamen kondanse olmadan mitozun geç profaz veya erken metafaz evrelerinde durdurulması gerekmektedir ki bu fazla sayıda hücre toplanmasına olanak sağlayan kültürlerde uygulanabilmektedir.
- ▶ Fetal kan örneklerinde bu yöntem başarıyla uygulanabilmekte olup amniyotik sıvı hücrelerinde mitotik sayının düşük olması nedeniyle çok fazla başarı elde edilememektedir.

▶ Mitotik sayının düşük olması nedeniyle amniyotik sıvı hücrelerinde tanısının konmasında zorluk çekilen diğer bir kromozomal anomali grubu da **frajil (fragile) X sendromu** ve kromozomal kırık sendromlarıdır.

▶ Mental retardasyona yol açan Frajil X sendromu için düşük folik asit düzeyleri ve timidilat baskılaması veya kromozom kırık sendromları için özel koşulları kapsayan özel teknikler fetal kan kültürlerinde oldukça başarılı şekilde uygulanabilmektedir.



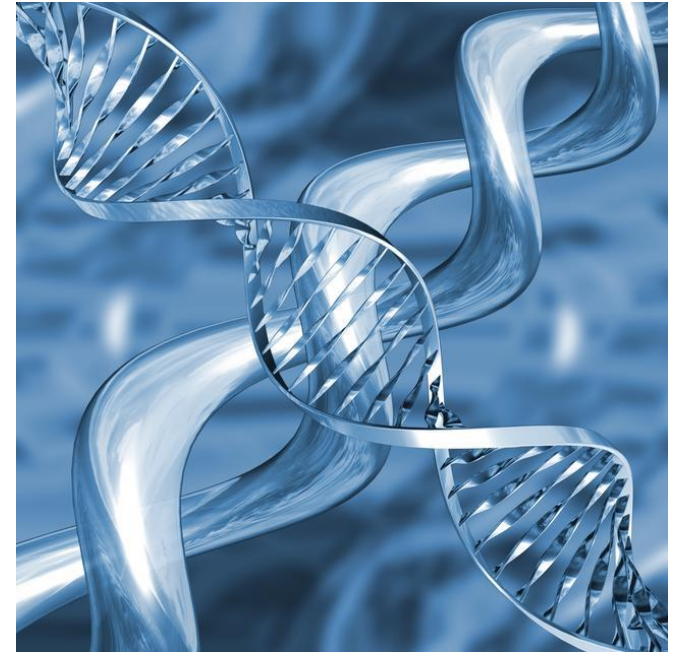
# Amniyotik Sıvıda Gerçekleştirilen Analizler

- ▶ Amniyotik sıvı ve hücrelerde fetal tanıya ilişkin analizlerin hepsi gerçekleştirilmektedir. Özellikle X kromozomal hastalıklarda önemli olan fetal cinsiyet, uygulamadan hemen sonraki üç saat içerisinde belirlenebilmektedir.
- ▶ Fetal karyotip için amniyotik sıvı hücreleri 2–3 hafta süreyle kültüre edilir ve yeterli üreme sağlanınca metafaz plakları incelenerek fetal karyotip saptanır.



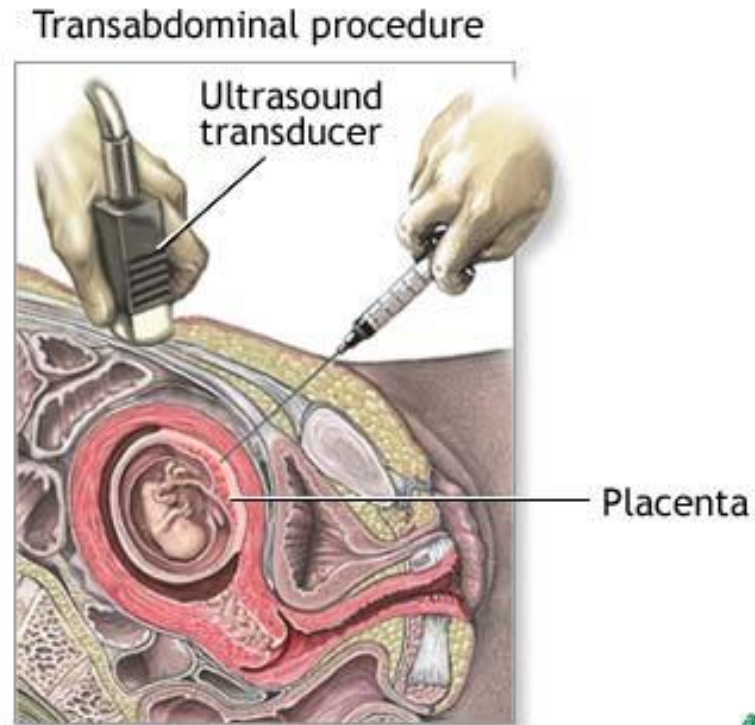
- ▶ Bugün doksandan fazla kalıtsal metabolik hastalığın prenatal tanısı mümkündür.
- ▶ Amniyotik sıvıda alfafetoprotein (ASAFP) tayini önceki çocuklarında ya da yakın akrabalarında nöral tüp defektinin (NTD) bulunması, maternal serumda AFP düzeyinin normalden yüksek gözlenmesi durumunda gerçekleştirilir. NTD'lerinde ASAFP düzeyi normalden yüksektir. Bunun yanı sıra yine NTD'lerinin değerlendirilmesinde ASACHE (amniyotik sıvı asetilkolinesteraz) düzeyleri de değerlendirmeye alınır.

- ▶ Gen mutasyonlarına bağlı olarak çıkan hastalıkların prenatal tanısında yine amniyotik sıvıdan (AS) yararlanılır. DNA izolasyonunu takiben incelenen hastalığa uygun DNA analiz yöntemi uygulanır.



Yeterli miktarda DNA koryon villus hücrelerini (CVS) kültüre etmeden elde edilebildiğinden ve daha çabuk sonuca ulaşıldığından DNA analizlerinde CVS daha çok tercih edilmektedir. Geç dönem prenatal tanıda ise fetal kan örneklemesine başvurulmaktadır.

# Koryon Villus Örneklemesi (Chorionic Villi Sampling=CVS)



- ▶ Fetus ile aynı genetik yapıda olan plasentanın incelenmesi ile fetus hakkında karara varılması esasına dayanan bu yöntem ilk defa Mohr tarafından 1968 yılında amniyosenteze alternatif olarak önerilmiştir.
- ▶ Gerek doku kültüründeki başarısız sonuçlar, gerekse doku aspirasyonunda uygulanan tekniklerin yetersiz oluşu ve bu arada amniyosentezin büyük bir başarı ile uygulanması karşısında, teknik geniş bir uygulama alanı bulamamıştır.

- ▶ Kültür koşullarının yeterli ve kaliteli düzeye getirilmesi ve ayrıca 1983 yılında Simoni ve arkadaşlarının koryonik villusların sitotrofoblast hücrelerinde direkt kromozom analizi yöntemini geliştirmesiyle CVS rutinde uygulanan bir yöntem durumuna gelmiştir.
- ▶ Amniyosenteze göre gebeliğin ilk trimesterinde gerçekleştirilmesi, hücreleri kültüre etmeden de analizlerin uygulanabilmesi ve dolayısıyla kısa süre içerisinde fetal tanıya gidilebilmesi CVS tekniğini sıklıkla uygulanabilen bir yöntem haline getirmiştir.



- ▶ Koryonik villus örneklemesi gestasyonun 6-10 haftaları arasında uygulanabilen bir yöntemdir.
- ▶ Biyopsi, ultrasonik inceleme altında transabdominal ya da transservikal yolla elde edilir.
- ▶ Her biyopside 5-30 mg doku elde edilmektedir ve bu örnek fetal cinsiyet, fetal karyotipleme, biyokimyasal tetkikler ile DNA analizlerinde kullanılmaktadır.

## ▶ CVS İle Sitogenetik Analizler

▶ CVS ile sitogenetik analizlerde iki temel yöntem uygulanmaktadır:

### ▶ Direkt yöntem

Sitotrofoblastların mitotik aktivitelerinin yüksek olması biyopsiden 3-4 saat sonra fetal karyotipi saptama olanağı sağlamaktadır

### ▶ Kültür yöntemi

Yeterli sayıda ve kaliteli metafaz plağının elde edilememesi direkt yöntemin dezavantajıdır. Bu problem, villusları bir ya da iki gün kültüre ederek kısmen çözümlenmektedir.

- ▶ Direkt yöntem sayısal anomalilerin değerlendirilmesinde uygulanabilmekte, yapısal kromozom düzensizliklerini değerlendirme zorluğu nedeniyle elverişli olmamaktadır.
- ▶ Buna karşılık direkt yöntemde maternal hücrelerin mitotik aktivitelerinin yüksek olmamasından dolayı maternal hücre kontaminasyon riski minimumdur.

- ▶ CVS ile uygulanan diğer yöntem uzun süreli kültür yöntemidir. Bu yöntemde villusların mezenşimal hücrelerinden yararlanılmaktadır. Villus örnekleri 2–3 hafta kültüre edilmekte, yeterli üreme sağlanınca metafaz plakları elde edilerek değerlendirilmektedir.
- ▶ Bu yöntemde elde edilen metafaz plaklarına çeşitli bantlama teknikleri başarıyla uygulanabildiğinden yapısal kromozom anomalileri kolayca incelenmektedir. Ancak maternal hücre kontaminasyonu bu yöntemin en büyük dezavantajıdır.

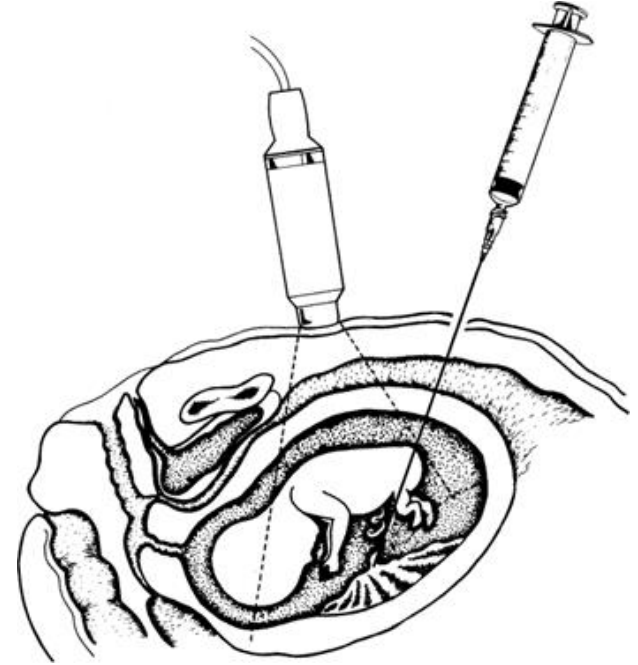
# Fetal Kan Örneklemesi (Kordosentez)

Bu yöntemin esası, ultrason eşliğinde transabdominal olarak fetal umbilikal kanala girilerek 1-4 ml kadar fetal kanın çekilmesine dayanır.

Kordosentezin başlıca endikasyonları kalıtsal kan ya da metabolizma hastalıkları ile fetal enfeksiyonların prenatal tanısı, malformasyonlu fetuslarda karyotip tayinidir.

CVS ve/veya amniyosentezde sonuç alınamaması da kordosentez için endikasyondur.

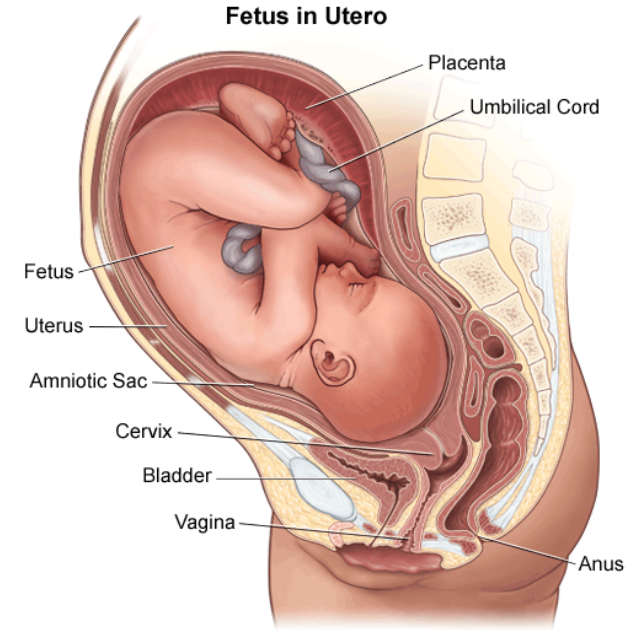
Yöntemin uygulanması için optimal gebelik süresi 18 hafta ve sonrasıdır. Yönteme bağlı olarak ortaya çıkabilecek fetal kayıp riski %1 dolaylarındadır.



# Fetal Deri Biyopsisi

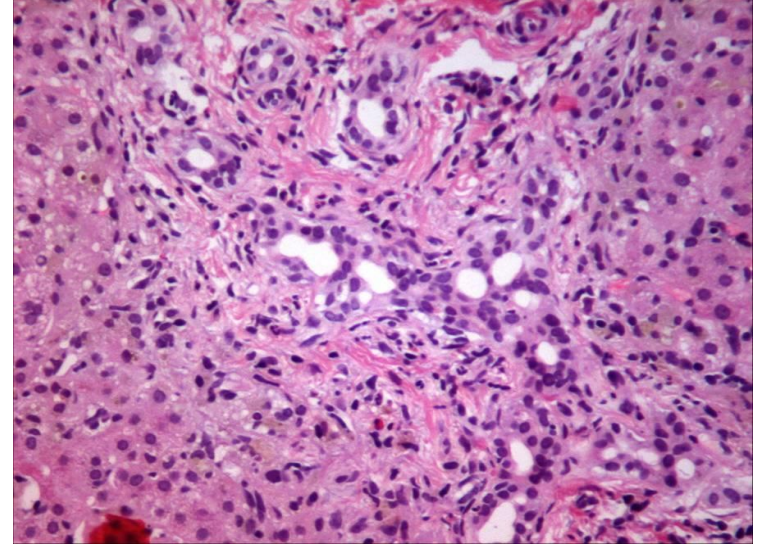
Genetik geçiş gösteren deri hastalıkları (genodermatozlar) nadir görülür.

Genodermatozların biyokimyasal defekti genel olarak bilinemediği için prenatal tanı histolojik olarak konur. Prenatal tanısı yapılacak hastalığa göre gestasyonun 20–22 haftaları arasında fetoskopi ya da ultrasonografi kontrolünde biyopsi forsepsi ile fetusun sırtından 1–1.5 mm çapında deri biyopsisi alınır ve hemen analize sokulur.



# Fetal Karaciğer Biyopsisi

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaaz (G6PD), nonketotik hiperglisemi gibi bazı ağır ve tedavisi olanaksız olan metabolizma hastalıklarının enzim defektleri karaciğer hücrelerinde saptanabilir. Gebeliğin 17-20 haftaları arasında ultrasonografi kontrolü altında fetal karaciğer biyopsisi gerçekleştirilir.



# Intrauterin Kas Biyopsisi

- ▶ Kas hücrelerinin zarlarının yapısal bütünlüğünü sürdüren distrofin, X kromozomal geçiş gösteren Duchenne ve Becker müsküler distrofide sentezlenemez.
- ▶ Mutasyonlarının bilindiği ailelerde prenatal tanı CVS, amniyotik sıvı ya da fetal kan ile yapılabilir. Ancak, mutasyonların bilinmediği ve bilgi verici aile olmadığı zaman fetustan kas biyopsisi yapılarak distrofin olup olmadığı araştırılarak tanı konur.





# Non-invazif Yöntemler

- ▶ **Ultrasonografi**
- ▶ Gebelik sırasında ultrasonografik incelemede saptanan konjenital malformasyonların bazıları çok yüksek kromozomal hastalık riski ile ilişkili olabilir. Örneğin, ultrasonografik değerlendirmede saptanan kistik higromalı fetusların %60-80 kadarında kromozom anomalisi söz konusudur. Bunun yanı sıra otozomal dominant geçişli Noonan sendromu ile akondroplazi ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir.



# Maternal Serumda AFP Tayini

- ▶ Down sendromlu fetuslarda karaciğerde AFP sentezi yetersiz olmaktadır ve buna bağlı olarak fetal serumdaki AFP, amniyotik sıvıdaki AFP düzeyleri normalden düşüktür.
- ▶ Bunun yanı sıra insan koryonik gonadotropin (hCG) ve konjuge olmamış ostriol ( $uE_3$ ) değerlerinin de MS'da normale göre düşük olduğu saptanmıştır. Böylece MSAFP, MShCG ve MsuE<sub>3</sub> den oluşan üçlü test tüm gebelerde rutin olarak incelenmekte ve normalden düşük değerlere sahip olgularda uygun prenatal tanı teknikleri uygulanmaktadır.



- ▶ Down sendromunun yanısıra Trizomi 13 ve 18 de de üçlü test değerleri normalden düşüktür. Bu veriler doğrultusunda herhangi bir endikasyonu olmayan, de novo olarak ortaya çıkan NTD ve trizomi sendromları belirlenebilmekte ve riskli gebelerde invazif teknikler uygulanarak anomalili çocuk doğumu önlenmektedir.



# KROMOZOMAL HASTALIKLARIN TANISI

- ▶ Tüm gebeliklerin %7.5 kadarında, spontan abortusların %50-60 ında ve canlı doğumların %0.6 kadarında gözlenen kromozom düzensizlikleri non-invazif yöntemlerle belirlenebilmekte ve invazif tekniklerle de tanısı tam olarak konabilmektedir.
- ▶ İnvazif tekniklerden CVS, amniyosentez ve fetal kan örnekleme kromozomal sendromların tanısı için uygun olan dokulardır. CVS'in direkt yöntem ile çok kısa sürede sayısal düzensizlikleri saptama olanağına karşılık uzun süreli kültür ile her türlü yapısal düzensizliğin tanısı konabilmektedir.

# KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN TANISI

- ▶ Rekombinant DNA ve yeni gen teknolojilerinin uygulanması, DNA analizi ile insan genomunun ve dolayısıyla pek çok hastalığın moleküler patolojisinin belirlenmesine olanak sağlamıştır.
- ▶ DNA analizi ya ilgili mutasyonun direkt olarak taranması ile ya da hastalığa neden olan mutasyonun hatta genin tanımlanmadığı durumlarda gen içinde ya da gen yakınında bulunan ve hastalık ile birlikte kalıtılan genetik markerlerin incelenmesi yapılmaktadır.

