

Genetik Danışmana Gerek Duyulan Genetik Hastalıklar ve Tıbbi Etikteki Yeri

GENETIC DISEASES IN NEED OF GENETIC COUNCELLING AND
THEIR IMPORTANCE IN MEDICAL ETHICS

Ayşegül DEMİRHAN ERDEMİR*

* Prof.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji AD, BURSA

Özet

Bu çalışmada genetik danışmana gerek olan genetik hastalıklar belirtildi ve hekim-hasta ilişkileri açısından bazı etik sonuçlara varıldı.

Anahtar Kelimeler: Genetik hastalıklar. Genetik danışman

T Kür, Tıbbi Etik 1998, 6:73-82

Tıbbın gelişmesi, sosyo-ekonomik faktörlerin iyileşmesi, enfeksiyon hastalıkları ve yetersiz beslenme nedeniyle ortaya çıkan bazı hastalıkları azalttı. Ancak genetik hastalıklar ön planda görülmeye başladılar ve son yıllarda tıbbın ilgi odağı oldular (1). Böylece genetik danışmanlık ortaya çıktı. Genetik danışmanla hasta arasındaki ilişkiler de tıbbi etiğin önemli bir konusunu oluşturmaktadır. Bu ilişkiler bazı etik problemleri de beraberinde getirmektedirler (2). Bilindiği gibi Genetik kelimesi, genesis'den gelir, Genesis, eski Yunanca'da meydana getirilen, doğurulan, varedilen anlamlarına gelmektedir.

Genetik kelimesi içinde etik deyimini bulunduran nadir bilim dallarından biridir. Toplum içinde birçok genetik hastalık vardır ve bu hastalığın tanısında ve iyileştirilmesinde hastaya yol gösterecek bir hekime, yani genetik danışmana gereksinim duyulmaktadır (3). Bu çalışmada genetik danışman gerektiren genetik hastalıklar belirtilmekte ve bazı etik sonuçlara varılmaktadır.

Geliş Tarihi: 04.12.1998

Yazışına Adresi: Dr.Ayşegül DEMİRHAN ERDEMİR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deontoloji AD, BURSA

Summary

In this article, genetic diseases and the importance of genetic counsellor have been stressed and some ethical results from the point of view of the relations of physician-patient have been pointed out.

Key Words: Genetic diseases, Genetic counsellor

T Klin J Med Ethics 1998, 6:73-82

Genetik Danışmana Gerek Duyulan Genetik Hastalıklar ve Tıbbi Etik Açısından Önemi

Bilindiği gibi bu yüzyılın başından itibaren çocuk ölümlerinde genel bir düşüş oldu. Bugün eldeki verilere göre:

1. Doğal ölümlerin %40'mı kalıtsal nedenli hastalıklar sonucunda meydana gelen ölümler oluşturmaktadır.
2. Canlı doğumların %3'ünde genetik hastalıklar ortaya çıkmaktadır.
3. Endüstriyel ülkelerde bir çocuk kliniğindeki hastaların 1/3'ü genetik hastadır.
- 4- Kronik bir rahatsızlığı olan erişkin hastaların %10-20'sinde hastalık nedenini genetik bir komponent oluşturmaktadır (4).

Yukarıdaki nedenlerle pratisyen hekimin sorunları çoğalmaktadır. Hekim gitgide artan bir şekilde doğumdan gelen kusurlar, çeşitli metabolik hastalıklar ve/veya kromozomal bozukluklar konusunda aileler tarafından yöneltilen sorularla karşı karşıya kalmaktadır. Bu sorular bu konularda uzmanlaşmış bir hekim tarafından genetik danışmanlık çerçevesinde dile getirilebilir ve yanıt

aranır. Günümüzde genetik danışmanlık ve buna bağlı olarak prenatal tanı, halk sağlığı alanında önemli bir yer tutmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün ilgili uzmanlık komitesi "Ad hoc committee on genetic counselling" genetik danışmanlığı aşağıdaki gibi tanımlar;

Genetik danışmanlık insanı problemlerle ilgilenen, bir ailede ortaya çıkan ya da ortaya çıkma riski olan genetik hastalıklarla ilişkili bir iletişim sürecidir. Bu süreç kişi ya da aileye, bir veya birden çok yetiştirilmiş personeliyle yardım etmeyi hedefler ve buna yönelik olarak;

1. Hastalığın tanı dahil tıbbi faktörlerinin neler olduğunu ortaya çıkarmaya çalışır ve gerekli tedavi yöntemlerini amaçlar.

2. Hastalığın kalıtsal oranını (risk hesaplama) ve belirli akrabalarda tekrarlama riskini belirlemeye çalışır.

3. Karar alma; riskler, ailenin amaçları, etik ve inanç değer sistemlerine hitap eden ve karar kap-sayan fikir birliği oluşturmayı amaçlar.

4. Olabildiğince ailede bu hastalıktan muzdarip olan kişilere ya da tekrarlama riskine konsantre olmalıdır (6, 7).

Genetik hastalıkların sıklıkları Tablo 1 'de verilmiştir.

Genetik danışmana gerek duyulan genetik hastalıkların belli başlıları şunlardır:

i. Otozomal Resesif Hastalıklar

Otozomal-resesif bir hastalığı olan kişi çoğunlukla o aile içinde hasta olan tek kişidir. Ebeveynler sağlıklı taşıyıcılarıdır. Diğer çocuklar için tekrarla-

ma riski, %25'dir. Ailenin doğacak olan her çocuğu için ebeveyn gibi heterozigot olma olasılığı %50 ve homozigot sağlıklı çocuk ihtimali ise %25'dir. Sağlıklıların hastalara oranı 3:1 dir. Buradan çıkan sonuç; hasta bir çocuğun sağlıklı kardeşlerinin 2/3 oranında heterozigot olmaları olasılığı vardır (8). Hasta bir bireyin kardeşlerinin genetik danışmana yönelttiği en sık sorulardan birisi de kendi çocuklanndaki tekrarlama riskidir. Böyle bir durumda risk değerlendirmesi bireyin kendi heterozigot olasılığından ve toplumdaki heterozigot sıklığından yola çıkılarak yapılabilir.

Örneğin kistik fibroz (mukovisidozis), otozomal resesif bir hastalıktır (2). Avrútpada görölme sıklığı 1: 2000, hastalık için heterozigot olma sıklığı ise 1; 20'dir. Böyle bir hastanın sağlıklı kardeşlerinin, hastalığı oluşturan unsurları ebeveyn-den, birinden almış olma olasılığı 2/3'dür. Kombine olasılık, yani her iki ebeveynin tesadüfen, nadir bir gen için heterozigot olmaları olasılığı düşüktür; bu ihtimal toplumdaki heterozigot sıklığının karesine eşittir. Mukovisidoz'da ise $1/20 \times 1/20 = 1/400$ 'dir,

Heterozigot durumu günümüzde bir sen otozomal-resesif hastalıkta biyokimyasal ya da belirli bazı hastalıklarda (örneğin kistik fibroz) moleküler genetik tetkiklerle açıklığa kavuşturulabilir. Danışmanlık isteyen kişilerde heterozigot olma riski çok yüksek ise bu tetkikler mutlaka gereklidir. Diğer taraftan her heterozigot testi kesin bir söyleme olanak vermez. Bazen öyle heterozigot değerleri bulunur ki bunlar normal homozigotlardan anlamlı bir şekilde farklılık göstermezler (yani istatistiksel olarak fark çok anlamlı değildir). Bu nedenle risk değerlendirmelerinde öngörülen heterozigot testlerinin ifadelerinde farkın istatistiksel değeri önemli bir faktör olarak dikkate alınmalıdır.

2. Otozomal Dominant Hastalıklar

Otozomal dominant kalıtımda hasta gen muzdarip olan ebeveyn tarafından (anne ya da baba olabilir) cinsiyetlerinden bağımlı olmaksızın çocukların yarısına taşınır (9).

Ekstremiteler bozukluklarının belirli tipleri - ki bunlar generasyonlar boyu kalıtılabilir - ara sıra bir generasyon atlayabilirler. Taşıyıcılarda her hangi bir semptomun bulunup bulunmaması muayenenin titizliğine bağlıdır. Buna rağmen örneğin Retinoblastom gibi bazı hastalıklar vardır ki bunlar

Tablo 1. Genetik hastalıkların sıklığı

Hastalık	Her 1000 Canlı Doğumda
Kromozomal rahatsızlıklar	6.0
Monogenik hastalıklar	
Otozomal-dominant	10.0
Otozomal-resesif	2.0
X-kromozomal-resesif	2.0
Multi-faktöryel hastalıklar ya da kusurlu oluşumlar ve doğumda henüz, teşhis edilemeyen hastalıklar	90.0

relatif sıklıkla eksik penetrans gösterirler. Bazı otozomal-dominant hastalıklarda defekt genin fenotipik oluşumu farklı olabilir. Bu durumda bir genin değişken "Expressivité" sinden sözedilir.

Otozomal- dominant bir hastalıkta genetik danışmana başvuran kişi, kural olarak ebeveyninden biri muzdarip olup ve kendilerinin hastalık yapan geni taşıyıp taşımadıklarını bilmek isteyen sağlıklı bireydir. Klinik olarak sağlıklı olan, danışmanlık arayan kişiler uzmanlar tarafından mikrosemptom konusunda incelenmelidir. Günümüzde geliştirilmiş araştırma teknikleriyle belirtileri az olan, semptomları bile saptamak olasıdır. Genellikle taşıyıcılık durumu özel tetkiklerle örneğin biyokimyasal testler veya moleküler genetik incelemelerle saptanabilir (10).

3. X'kromozomuna Bağlı Hastalıklar

a) X'Kromozomal Resesif Hastalıklar

Yaklaşık olarak günümüzde 160 civarında X'kromozomu hastalıkları veya belirtileri bilinmektedir. Bunların büyük çoğunluğu X'kromozomal - resesif hastalıklardır. Kural olarak yalnız erkekleri tutar.

b) X Kromozomal-Dominant Hastalıklar

X'e bağlı dominant hastalıklar anne tarafından hem kız, hem de erkek çocuklara geçirilebilirler. Her iki cinsiyet için risk %50 dir. Hasta bir erkeğin bütün kızları hasta olur. X'e bağlı dominant hastalıklar, kadınlarda erkeklere oranla daha hafif seyreder.

Örneğin Incontinentia pigmenti, Orofasiodigital sendromu (OFD- Sendromu Tip I), fokal dermal hipoplazi ve chondrodystrophia calzificans gibi erkeklerde letal olan bazı hastalıkların danışmanlığında daha fazla dikkat gereklidir. Bu dört hastalıktan sadece bin heterozigot kadınlarda görülür. Heterozigot bir kadının canlı doğan oğulları sağlıklıdır, çünkü bu hastalıklar erkek embriyolarında ölüme yol açar. Kızlarda hastalanma riski %50'dir. Ekspressivite çok değişken olduğu için Incontinentia pigmentide semptomlar kadının ilerleyen yaşıyla beraber azaldığından dolayı sporadik olgularda annenin çok dikkatle muayene edilmesi gereklidir. Şayet annenin hasta olmadığı kesin ise ve erken düşükler yoksa, bu durumda bilineni mutasyon söz konusudur.

4. Multifaktöryel Hastalıklar

Multifaktöryel hastalıklar veya bozuk oluşumlar monogenik hastalıkların aksine tek bir gen vasıtasıyla değil, tersine çok sayıda genin interaksyonu ve çevre faktörlerinin etkisiyle oluşur. Burada genlerin tek başına etkilen söz konusu değildir, bunların birlikte etkileri fenotipik görünüme yol açar. Bir hastalığı veya bozuk oluşumu multifaktöryel olarak nitelemeden önce, bunun belli bir sendroma veya Mendel kalıtımına uygunluk gösteren bir hastalık görünümüne ait olup olmadığı açıklanmalıdır. Bazı durumlarda monogenik, multifaktöryel veya salt eksojen nedenli hastalıkları birbirinden ayırmak zordur. Multifaktöryel hastalıklar Mendel kurallarına göre kalıtılan hastalıklardan daha siktir. Örneğin toplumun %10-15'i atopik hastalıkların her hangi bir formundan muzdariptir, %30'unda hipertoniye, yaklaşık %5'inde diabetes mellitus, % Tinde şizofreni görülür.

Multifaktöryel hastalıkların veya bozuk oluşumların belirlenmesinde, "ampirik kalıtsal prognozlar"a bağımlıyız. Bu prognozlar bir popülasyondaki hastaların ve ailelerinin sistematik ve rasgele biraraya getirilmesiyle elde edilir ve hastalık olasılığı hesaplanır. Cinsiyet, yaş gibi faktörler ya da heterojenite dikkate alınmalıdır. Genetik ve genetik olmayan ailesel faktörleri tam bir şekilde birbirinden ayırmak her zaman mümkün değildir.

Bazı önemli multifaktöryel hastalıklar aşağıdadır.

a) Nöral tüp Defekti

Nöral tüp bozukluğu sorunlarının tam olarak etiyojisi bilinmemektedir. Normal şartlarda Nöral tüp embriyonal dönemin 4. haftasında kapanır. Her hangi bir nedenle bu mekanizma bozursa spina bifida oeculta, meningo-myelosele, ve anensephalus'a kadar uzanan çeşitli defektler oluşur.

Nöral tüp defektleri çeşitli kromozom bozukluklarında bozuk oluşum sendromlarında ve Meckel - Sendromu gibi otozomal - resesif kalıtsal hastalıklarda görülebilir. Çeşitli coğrafik bölgelerde ve değişik etnik gruplarda rastlanma sıklığı değişiklik gösterir. Örneğin Almanya'da 1-2:1000, İrlanda ve Galler'de 7-8:1000 dir. Yüksek oranda görülen bölgelerde beslenme faktörünün etkisi olduğu sanılmaktadır.

h) Doğumsal Kalp Kusurları

Doğumsal kalp hasarlarının %90'ından fazlası multifaktöryel koşullara bağlıdır. Sıklık %0,8-1 olarak verilir. Çeşitli kromozom aberasyonlarında ve monogenik bozuk oluşumlarda doğmalık kalp hataları kısmı semptomlar olarak ortaya çıkar. Kızamık ve Thalidomide embriyopati'si gibi eksojen koşullara bağlı hastalıklarda da kardiyovasküler kusurlu oluşumlar kısmi semptomlar olarak gözlenir. İzole kalp ve damar anomalilerinin kalıtımında son olarak basit Mendel kalıtımı da düşünülmelidir.

cj Dudak Damak Yarıkları

Dudak damak yarıkları bazı sendomlarda kısmi inanifestasyonlar olarak izole veya kombine olarak ortaya çıkabilir.

d) Pylorus S/enozu

Pylorus stenozu mide çıkışı kaslarının bir hipertofisidir. Pylorus stenozunda karakteristik özellik, erkek çocukların kızlardan daha çok ve daha sık bu hastalığa sahip olmalarıdır.

e) Kongenital Kalça Çıkığı

Doğumsal kalça çıkığı multi faktöriyel olarak (eşik değer) efektiyle birlikte kalıtılacaktır. Kalça çıkığının oluşumunda, çok düz olan bir kalça eklem kemiği ve eklem bandlarının gevşekliği neden olarak düşünülmektedir.

J) Şizofreni

Genel toplumda şizofreni sıklığı yaklaşık %1'dir. Çok sayıda araştırma şizofreninin manifestasyonunda kalıtsal faktörlerin ve diğer psikozların rol oynadığını göstermektedir.

g) Diabetes Mellitus

Monogenik olarak kalıtılan nadir özel formların ve diğer primer genetik hastalıklar çerçevesinde ortaya çıkan diabet formları dışında diabetes-mellitus multifaktöryel bir hastalıktır,

lı) Atopik Hastalıklar

Asthma bronchiale, saman nezlesi ve neurodermatitis gibi atopik form içine giren hastalıklarda genetik faktörler önemli bir rol oynarlar. Her üç hastalıkta da bireysel ve ailesel korelasyon vardır. Sıklık yaklaşık %15'dir. Çocuklar için risk oldukça yüksektir.

ı) Epilepsi

Bir dizi monogenik hastalıkta ve kromozom bozukluklarında semptomatik olarak epilepsi nöbetleri ortaya çıkar. "Primer Epilepsiler" monogenik kalıtılan bir kaç istisnanın dışında multifaktöryel bir kalıtım yolu izlerler. Tekrarlama riski empirik rakamlara göre belirlenir. Danışmanlık verirken anti epileptik ilaçların muhtemel teratojen efektlerine de dikkat çekmek gereklidir.

5. Kromozom Bozukluğu Hastalıkları

Kromozom bozukluklarında genetik danışma nedenleri, aşağıdaki üç grupta toplanabilir:

1, Bir önceki çocukta kromozom bozukluğu olması

2, Kromozom bozukluğuna neden olabilecek yaşa bağlı bir risk olması

3, Ailesel dengeli translokasyona bağlı habitüel abortus

Bu arada habitüel abortuslar çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilir. Şayet tekrarlayan düşüklerde jinekolojik, endokrinolojik ve immünolojik bir neden yoksa kromozomal bir neden aranmalıdır. Kural olarak bütün düşük materyalleri sitogenetik olarak araştırılmadığı için tekrarlayıcı spontan abortuslarda ailesel dengeli translokasyonu dışlamak için ebeveynin kromozom analizi yapılmalıdır. Fertikte bozukluklarında da diğer özgün araştırmaların yamsıra kromozom analizi yapılmalıdır.

Günümüzde artık kromozom bozukluklarını, bunun gibi bir dizi genetik hastalıkları ve fetusta bozuk oluşumları doğum öncesinde saptamak olasıdır. Bu gelişmeler nedeniyle tıbbi genetik danışmanlık konularının içeriği ve çare arayanların karar verme alanındaki seçenekleri değişmiştir. Genetik danışmanlıkta olabildiğince yöntemler, bunların güvenilirliği ve prenatal tanının riskleri hakkında detaylı olarak konuşulmalıdır. Prenatal tam günümüzde danışmanlığın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Materyal alma yöntemleri ve araştırma teknikleri son yıllarda önemli iyileşmeler ve çok sayıda yeniliklerle gelişme kaydetmiştir.

Beklenen bir bebekte prenatal olarak bir hastalık saptandı ise, hamile kişi ve ailesinin verilen bilgi temeline dayanarak bilinçli bir karar verebilmeleri için, kompetent bir danışmanlık

vazgeçilmez bir unsurdur. Prenatal tanı, patolojik bir bulgu söz konusu olması durumunda mutlaka hamileliğin sonlandırılması önermez. Bu konuda karar verecek olan ailenin kendisidir. Ayrıca günümüzde bazı hastalıklar için prenatal terapi olanakları bulunmaktadır; genetik danışmanlık çerçevesinde olabildiğince bu olanaklardan da söz edilmelidir (11).

Prenatal tanı yöntemleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Noninvaziv yöntemlerin başında ultrason muayenesi gelir. Bu yöntemle yalnızca fetusun büyümesi, plasentanın yeri ve amniyon sıvısı miktarı belirlenmekle kalmaz, bunların dışında iç ve dış organ bozuklukları zamanında saptanır.

Yine bazı analizlerle ortaya çıkabilecek genetik hastalıklar Tablo 3,4,5,6 ve 7'de verilmiştir.

İnvaziv yöntemler ise aşağıdaki gibi sıralanır.

1. Amniyosentez
2. Koryon villuslan biyopsisi
3. Göbek kordonu ponksiyonu
4. Fetoskopi

Genetik danışmada özellikle iki risk faktörüne ayrıca dikkat edilmelidir:

1. Mütajen ilaçlar alınmasına bağlı olarak, düşük ve yeni doğanda genetik kusur riskinin yükselmesi.

2. Gonıadlara uygulanan ışın tedavisi sonucu risk yükselmesi (12).

Normal embriyonel gelişim eksojen faktörler nedeniyle bozulabilir.

Bilindiği gibi, Teratoloji; Eksojen noxiarla oluşan embriyonel hasarların araştırılmasıyla ilgilenen bilim dalıdır.

İyonize ışınların teratojen etkisi uzun süreden beri bilinmektedir. Burada da yine "ya hep ya hiç" kuralı geçerlidir. Eğer ışınların etkisi preimplantasyon fazında olmuş ise, bu etki embriyonun ya ölümüne neden olur veya olabilecek hasarlar tamamıyla onardır. Tıbbi tanı nedeniyle kullanılan düşük dozda ışının zararlı bir etkisi insanda bilinmemektedir.

Tablo 2. Prenatal tam yöntemleri

Amniyosentez Koryon biyopsisi		Alfa -Fetoprotein testi Diğer Biyokimyasal analizler Kromozom analizi DNA analizi
	İnvaziv Yöntem- ler	Göbek Kordonu Ponksiyonu
	Fetoskopi	Dış bozukluklar Deri biyopsisi Karaciğer biyopsisi
	Ultrason	Dış ve iç organ bozuklukları Gelişim derecesi
Noninvaziv Yöntemler	Annenin Serumu	Alfa - Fetoprotein Beta - HCG Östriol Antibody tesbiti

Tablo 3. Ultrason muayenesinde ortaya çıkabilecek bazı bozukluklar

I. İç Organ Bozuklukları

1. Duodenal atrezi
2. Obstrüktif ürogenital sistem bozuklukları
3. Polikistik Hastalıklar
4. Böbrek agenezi
5. Ağır kalp kusurları
6. Omfalosel ve Gastroshizis
7. Fetal tümörler

II. İskelet Bozuklukları

1. Ağır kemik displazisi
2. Ekstremité bozuklukları
3. Osteogenesis İmperfekta (Tip II) ağır formları

III. Merkezi Sisir Sistemi Bozuklukları

1. Anensefali
2. Hidrosefali
3. Mikrocefali
4. Spina bifida

Teratojen etkisi olan faktörleri 4 grup altında toplayabiliriz:

1. İyonize ışınlar.

2. İlaçlar veya diğer kimyasallar ve keyif verici maddeler.

Tablo 6. Direkt - Genotıp analizi ile saptanabilen bazı hastalıklar

Hastalıklar	Kromozom	Kalıtım Yolu
a Thalassemi	16p	OR
a 1 Antitripsin - Eksikliği	14q	OR
β Thalassemi	11p	OR
Ailesel Hypercholesterinäm	19p	OD
Hemofili A*	Xq	XR
Hemofili B*	Xq	XR
21-Hydroxylas defekti*	6p	OR
Lesch-Nyhan-Sendromu	Xq	XR
Mukovisidosis*	7q	OR
Kas distrofisi Tip Duchenne*	Xp	XR
OTG - eksikliği	Xp	XR
Phenylketonuri*	12q	OR
Orak Hücreli Anemi	11p	OR

OR - Otozomal Dominant

OR ^ Otozomal Resesif

XR - X'e bağlı Resesif

p,q Kromozom'un kısa ve uzun kolları

Sayılar = Kromozom numaraları

Tablo 7. Prenatal olarak deri biyopsisi ile tanımlanabilen cilt hastalıkları

Hastalık	Kalıtım Yolu
<i>Epidermolizler</i>	
EB Atropicans generalisata gravis Herlits	OR
EB Atropicans generalisata mitis	OR
EB Atropicans inversa	OR
EB Dystrophica recessiva Hallopeau-Siemens	OR
EB Dystrophica albopapuloidea Pasinni	OD
EB Herpotifomus Dowling A'leara	OD
<i>lehtvoslar</i>	
Bullöz Erythrodermie congenital ichthyosi form Brocq	OD
Sjögren-Larsson-Sendromu	OR
Harlekm-Ichtyozsis	OR
Ichtyosis congenita Tip II	OR
Ichtyosis congenita Tip IV	OR
Lameller Ichthyos	OR
Trichothiodystrofi, Tay -Sendrom: 24. haftadan sonra	OR
<i>Ektodermaldisplaziler</i>	
Atıhidrotik Ektodermaldisplaziler (Chnst-Siemens-Touratne Sendromu)	XR
Atıhidrotik Ektodermaldisplazi	OR
<i>Diğer Hastalıklar</i>	
Okuiokutaner Albinizm	OR
Chediak-Higashi-Sendrom	OR
(Incontinentia Pigmenti Bloch-Sulzberger ?)*	XD

hipoplazisi, göz merceği bulanıklığı, mikroftalmus, optik atrofi, kısa ekstremite ve epifizde kalkığı şeklinde birikintiler. Yaklaşık olarak mağdur çocukların %10'u bu bulguları gösterir.

Retinoidler dermatolojide nodulokistik akne ve ağır nasırlaşma tedavilerinde kullanılırlar. Son yıllarda bunların teratojen etkileri saptandı. Bunlar ya düşüklere yol açarlar veya çocuklarda çeşitli hasarlar oluşur: Mikrosefali, yüz asimetrisi, hidrosefali, mikrooftalmi, kulak yolu atrezisi, mikroftalmi, damak yarığı ve kalp kusurları gibi. Fenotipik belirtiler, Goldenhaar-Sendromu'na çok benzer. Bu ilaçların yarılama ömrü yaklaşık 120 gündür.

Hydantoin-Barbiturat-Embriyopatisi: Hamilelik süresinde antiepileptik terapisi problemi de vardır. Antikonvulsiv tedavi görmüş annelerin çocuklarındaki nonspesifik hasarlar epilepsisi olmayan annelerin çocuklarından 2-3 defa daha fazladır. Burada şimdiye kadar bilinmeyen başka nedenler de rol oynamaktadır.

Böyle olmasına rağmen, bu ilaçların Fetus için mutlaka zararsız oldukları söylenemez. Hydantoin tedavisi görmüş annelerin çocuklarının %11'inde Mikrosefali, burun kökü genişliği, Epikantus, Hyphertelorismus, büyük ağız, kaim dudaklar, hipoplastik tırnaklar ve uç falanjlar gibi bozuk oluşumlar görülür.

Barbituratlarla tedavide de aynı semptomların ortaya çıkması nedeniyle "Hydantoin - Barbiturat - Embriyopati"sinden bahsedilir. Hamilelikten önce daha az riskli başka bir ilaca geçmek önerilebilir. Valpromasidiyle tedavide ise sıklıkla nöral tüp defektleri gözlenir. Şüpheli durumlarda prenatal tam öngörülür.

Alkol embriyopatisi sık görülmesi nedeniyle büyük bir önem taşır. Almanya'da görülme sıklığı yaklaşık olarak 600 yeni doğanda 1 olarak tahmin edilmektedir.

Karakteristik belirtileri; mikrosefali, zihinsel retardasyon, agresiflik, hasarlı oluşumlar ve kromofasial dismorfik özelliklerdir. En sık rastlanan bozuk oluşum doğmalık kalp hataları, ürogenital sistem bozuklukları ve Nöral tüp defektleridir. Özellikle karakteristiği el temel çizgileridir: Başta baş parmak olmak üzere parmak temel çizgilerinde de normalden sapmalar gözlenebilir. Klinik belirtilerin dağılımı hamilenin alkoliklik derecesine bağlıdır.

Ağır musaplar karakteristik kraniofasial dismorfi belirtilerinin yanı sıra zihinsel ve statomotorik retardasyon gösterir.

Kongenital enfeksiyonlar ve bu vasıtayla oluşan embriyopatiler enfeksiyonun hamileliğin hangi aşamasında olduğuna göre değişir. Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu bunların içinde en önemlisidir.

Kızamıkçık embriyopatisi ilk defa Gregg tarafından belirlenmiştir. Bu oluşum eğer anne ilk defa hamilelik esnasında enfeksiyona yakalanırsa olur. Hasarlı oluşum riski, enfeksiyonun zamanından bağımlıdır. Hamileliğin birinci ayında enfekte olmuşa risk %50, ikinci ayında ~ %20, üçüncü ayında ise ~ %6'dır. Embriyonel dönemin bitiminden sonraki enfeksiyonlarda nörolojik iç kulak sağlıkları oluşabilir.

Hamilelik esnasında annenin sitomegali virüsü ile primal enfeksiyonu fetus için bir reenfeksiyondan daha tehlikeli olabilir. Sitomegali virüs enfeksiyonu için immunité olmasına rağmen karakteristik semptomlar şöyle sıralanabilir. Mikrosefali, hidrosefalus, meningoensefalitis, hepatomegali, trombositopeniyle seyreden hemolitik anemi ve sepsis vardır.

Kadınların %40'ından fazlası toksoplazma ile enfekte olmalarına rağmen fetusun hastalanması çok nadirdir. Burada da fetus büyük olasılıkla primer enfeksiyon nedeniyle tehlikeye girmektedir. Çocuktaki semptomlar: Hepatosplenomegali, chorioretinitis, mikrophthalmus, meningoensephalitis, intraserebral kireçlenme, hidrosephalus ve kramplar, yaşamda kalanlar çoğunlukla zihinsel retardasyonludurlar.

AIDS-Embriyopatisi/-Fetopati: HIV transplasental olarak hamileliğin çeşitli aşamalarında viremik fazda taşınmaktadır. Elde yeterli veri olmamasına rağmen bir HIV - embriyopatisi olduğundan söz edilmektedir. Bu çocukların gösterdiği özellikler şöyle sıralanmaktadır; kraniofasiale dysmorphi mikrocephaliyle birlikte, hypertelorismus, çıkıntılı kasa şeklinde alın, düz burun kökü, çıkık üç köşeli philtrum, şiş dudaklar ve intrauteriner büyüme retardasyonu.

Varissella ve zoster enfeksiyonları ise hamilelik esnasında teratojen etkili fetal viremiye dönüşebilir. Ama risk çok yüksek değildir. Çocuk-

larda mikrosefali, mikroftalm, katarakt, Chorioretinitis, iz bırakan deri anomalileri, kabarcıklar ve epidermal hipoplaziler gibi oluşumlar görülebilir.

Hamilelik esnasında örneğin hepatit virüsü, herpes simplex virüsü ve İnfluenza virüsü gibi diğer viral enfeksiyonlarda çocuklarda sadece bazı intrauteriner hasarlar bilinmektedir. Annenin hamileyken ilk defa enfekte olması durumunda çocuğun intrauteriner büyümesi düzenli ve sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir.

Bilinmeyen nedenlerle amnion 1 ila 10000'de bir hamileliğin ilk evrelerinde yırtılmaktadır. Bu durumda embriyonun ekstremiteleri veya kafasının sıkışabileceği amnion kementleri veya amnion membranları oluşmaktadır. Böylece ekstremitelerde doğum yarıkları ya da amputasyonlar oluşur. Amniyon bantları yırtılması gibi durumlarda yüz yarıkları ve atipik dudak damak yarıkları oluşabilmektedir. Diğer taraftan membranların kafatasıyla adhesyonu söz konusu olursa ensephaloselela veya kafatası civarında "Adam-Komplex" (Amniotic-Deformity- Adhesions- Multilations Complex) denen bozukluklar oluşmaktadır. Amnion ruptur'unun nedeni bilinmemektedir, nadir olarak ailesel olgular gözlenmiştir.

Annenin metabolik hastalıkları ise genetik risklerden bağımsız olarak çocukta, intrauteriner gelişim bozukluklarına yol açabilir.

Anne'de Fenilketonuri veya Hiperfenilalaninemi:

Fenilketonuri'nin başarıyla diyetetik tedavisi nedeniyle böyle kadınlar tamamıyla normal bir gelişim göstermekte ve yetişkinlik yaşında kural olarak bir terapiye gerek kalmamaktadır.

Fenilalanin plasentadan geçebilir. Yükselen değerler hamilelikte çocukta ağır hasarlara neden olabilir. Bu çocuklar; intrauteriner gelişim geriliği (mikrocephali) çoklu malformasyonlar, doğumsal kalp kusurları ve ağır zihinsel retardasyon gösterebilirler. Hamilelikte uygun bir diyet uygulaması ile bu risklerden kaçınılabılır. Aksi takdirde terapi konsepsiyondan önce başlamalıdır.

Annede Diabetes Mellitus

Diabetli annelerin çocukları diabeti olmayan annelerin çocuklarına kıyasla daha yüksek bir genel

risk taşırlar. Bunlar şöyle sıralanabilir: Doğum travması, hipoglisemi, hipokalsemi, solunum yetmezliği, yüksek konjenital bozukluklar ve çoklu hasarlı oluşumlar; öncelikle iskelet sisteminde, santral sinir sisteminde (SSS), kalp ve ürogenital sistemde bozukluklar, diabetli annelerde genel topluma göre 2-3 kat daha yüksektir. Yüzde oranı %6-9 arasındadır.

Yukarıda sayılanların dışında diabetli annelerden doğan çocuklarda diğerlerine oranla aşağıda sıralanan semptomlara daha sık rastlanır: (Crcutzfeld)

1. Kaudal Regressyon sendromu
2. Kuyruk sokumu hipoplazisi
3. Alt ekstremiterde hipoplazi
4. Bel ve / veya sırt omurlarında eksiklik

Bütün bu sayılan hastalıkların hepsinde danışmanlık veren hekim, tıbbın diğer alanlarında da olduğu gibi sadece hastasına ya da danışmanlık arayana karşı bir sorumluluk duyar. Hekim, danışan kişinin kendisi ve ailesi hakkında doğru karar alabilmesi için, sorularını cevaplamak ve ona yardım etmelidir. Bu taslağa göre genetik danışman yalnızca danışanın ve onun ailesinin arzusu doğrultusunda hareket eder, toplumun arzusu burada rol oynamaz. Danışmanlığın ağırlık noktasını, kalıtsal hastalıkla doğabilecek bir çocuk veya danışanın ya da doğacak çocuklarının genetik hastalık sahibi olma riskleri gibi kişisel problemler oluşturur.

Bütün bu hastalıklar için genetik danışmanlığı uzmanlık çerçevesinde ve doğru bir şekilde yapabilmek için tam bir tanı gereklidir. Şüpheli bir tanıyla veya üst terim olarak kullanılacak bir tanı ile genetik danışma olanaksızdır. Bu şekilde örneğin; epilepsi ya monogenik metabolik bozukluklardan kaynaklanabilir ya da primer epilepsi olarak multifaktöryel nedeni olabilir ve bunlara bağlı olarak farklı kalıtsal prognoz gösterir. Bazı hastalıkların genetik heterojenitesi de çok büyük bir problem oluşturmaktadır. Benzer manifestasyon kalıpları gösteren hastalıklar çok değişik kalıtım yolu gösterebilirler. Genetik nedeni bir hastalığın edinilmiş bir formu karıştırılmamasına dikkat edilmelidir. Başka bir zorluk, otozomal dominant hastalıklarda relatif sık rastlanan, görünümün değişken olabilmesi sorunudur. Bu nedenle ailede musap bir kişi gözden kaçabilir.

Şüpheli uyandıran bir tanı, dikkatli bir şekilde klinik, sitogenetik ve biyokimyasal incelemeler ve diğer uzmanların yardımıyla güvenilir bir şekilde irdelenmelidir. Hatta bazen uluslararası uzmanların işbirliği kaçınılmazdır. Diğer tam önlemleri olarak otozomal - veya X - kromozomal resesif bir "hastalık taşıyıcılığı" açıklığa kavuşturulmalıdır. Bu arada moleküler genetik alanında yapılan araştırmalar özel bir anlam taşımaktadır. Bu incelemeler, zamanında ve herşeyden önce bir hamilelik oluşmadan, sorunu olabilecek kişide veya ailesinde gerçekleştirilmelidir. Özenli ve detaylı bir aile anamnezi genetik danışmanlığın temel ilkelerinden biridir. Hiçbir şekilde bundan vazgeçilmemelidir; çare arayan kişi kendi hastaysa veya hastalığın kalıtsal yolu saptanmış olsa bile, bu durum gereklidir. Danışmanlık veren kişi ailenin sağlık durumu konusunda mformasyon edinmelidir. Bir soyağacı çıkarılmalıdır. Bu soyağacmda çiftin tüm çocukları, çocuklarıyla birlikte kardeşleri, ebeveyni, ebeveynin çocuklarıyla birlikte kardeşlen ve büyük ebeveyn gösterilmelidir. Soyağacmda doğum sıralaması, düşük ve ölü doğumlar ve ölen çocuklar ölüm nedenleriyle birlikte görülebilmelidir.

Çiftler arasında ya da Probandm ebeveyni arasındaki akrabalık durumu doğrudan doğruya sorulmalıdır. Her iki tarafın büyük ebeveynlerinin soy isimleri, hangi coğrafik bölgeden oldukları ve etnik kökenleri ile ilgili somlar yöneltilmelidir. Eğer bir önceki çocukta çoklu malformasyon varsa embriyo-veya- fetal patolojik bulgular büyük önem kazanır. Bu bulgular ve röntgen filmleri gibi yardımcı bilgiler aracılığı ile bazen sonradan bir genetik tam oluşturulabilir. Bilgi eksiklikleri, gerekli olan durumlarda ailenin diğer bireylerine somlarak giderilebilir. Aile anamnezi alındıktan, tanı belirlendikten ve soyağacı analizi çıkarıldıktan sonra tekrarlama riskleri belirlenip hesaplanabilir. Fakat bununla genetik danışmanlık sona ermez. Bu konuda sorumlu danışmanın görevi ; tekrarlama riskim yorumlamak ve muhatap olan kişiye bu yorumdan bir sonuç çıkarabileceği ve bir karara varabileceği şekilde açıklamaktır. Bu arada yanlış anlamalar nedeniyle ek bazı problemler ortaya çıkabilir. Önemli olan hastalığın gidişi ve tedavi olanakları üzerinde konuşmaktır.

Hangi riskin kabul edilebilir olduğu sorusunu yanıtlamak oldukça zordur, fakat yine de hastalığın ağırlık derecesinden bağımlıdır. Operasyonla düzeltilebilecek %50'lik bir sindaktil riski elbetteki kabul edilebilirlik sınırları içindedir, %2'lik bir spina bifida riski ise her aile tarafından kabul edilmeyebilen bir risktir. Muhatap olan kişi ve ailesi için hastalığın değeri büyük önem taşır. Bunun dışında risk rakamları da farklı şeyler ifade ederler. Bazıları için %5 çok yüksek bir risk ifade ederken bazıları için %50 kabul edilebilir bir değerdir. Burada ailelerin psikososyal ve ekonomik düzeyleriyle ilgili olan risk taşıma güçlen önemli rol oynar.

Son olarak danışmanlık arayanların tamamlayıcı tedavileri danışmanlık veren kişinin görevleri arasındadır. Muhtemelen hasta çocuğun ölümü veya başka bir nedenle danışmanlık isteyen kişilerin genel gidişinde yeni bir durum olabilir. Bunların dışında ayrıca tıbbi genetikte yeni gelişmeler yem tanı olanakları ortaya çıkabilir ki bu konuda hekim, aileyi sonradan arayarak bilgilendirmelidir.

Sonuç

Genetik hastalıklar, 21. yüzyılın eşliğinde gittikçe önem kazanmakta, tanı ve tedavileri için çeşitli yöntemlere başvurulmaktadır. Bu tam ve tedaviler sırasında hekim-hasta ilişkilerini düzenleyen hekim, genetik danışmandır ve bazen bu ilişkilerde bazı etik kurallara dikkat edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Başaran, N. Tıbbi Genetik, Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, 1986, 55.
2. Friedmann T. Genetik Hastalıkların Tedavisi, Bilimsel ve Teknik Yayınları, Çeviri Vakfı, 1991, 50.
3. Lenz W. Medizinische Genetik, 6.Aufl. Thieme Verlas Stuttgart, New York, 1983, 25.
4. Harper, DS. Human Genetische Beratung, Springen Verlag Wien-New York. 1988. 28.
5. Miiunsky A. The Prevention of Genetic Diseases And Mental Retardation, Philadelphia; Saunders, 1995.
6. Lubs. HA, De La Cruz F. Genetic Counselling New York Raven, 1987.
7. Kakulas AA, Kurse PV. The Muscular Dystrophies; Result of Carrier Defection and Genetic Counselling in Western Australia, Records of Adeloide Children's Hospital 1977, 232-4.
8. Murphy EA, Chase GA. Principles of Genetic Counseling, Chicago, Year Book Med Publ 1980.
9. Tunçbilek E. Türkiye'de Akraba Evlilikleri, Katkı 1985, 6(2) 129-36.
10. Göhler W. Medizinsche u. Gesellschaftliche Probleme der Human Genetik, Ergebn. exp.Med Bd. 45. Verlag Volk u.Gesundheit, Berlin, 1985.
11. Demirhan Erdemir A. Tıbbi Deontoloji ve Genel Tıp Tarihi, Güneş Nobel Yayınları, Bursa, 1996: 130-50.
12. Hollander A. (Ed): Chemical Mutagens, Principles and Methods for Their Detections New York, london: Plenum Vols, 1981, 1:113.
13. Genç Z, Demirhan EA. Genetik Sorunlar ve Tıbbi Etik, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997: 20-139.