

çocuk hastalıkları

Genetik Hastalıkların Tanı, Önleme ve Tedavi Yöntemleri

MEMNUNE YÜKSEL *

19. Yüzyılın sonlarından beri gelişmiş ülkelerin birçoğunda beslenme ve çevresel koşulların giderek düzelmesi, ayrıca antibiotiklerin keşfi ve geniş ölçüde uygulanması, infeksiyon hastalıklarını denetim altına almış ve 20. yüzyılın başında yaklaşık 150/1000 olan infant mortalitesi onda bir oranında düşmüştür (15/1000). Bu ölümlerin 1/3'ünü genetik, yada genetikle ilgili bir nedenle ortaya çıkan hastalıklar oluşturmaktadır. Bu oldukça önemli bir sayıdır. Mortalite istatistikleri genişletilir ve morbidite de buna katılırsa (örneğin fizik ve mental yetersiz hastalar), genetik hastalıkların sayısı çok daha artar.

İnsan hastalıklarının etyolojisinde genetik etmenlerin tanınması ve bu yönde araştırmalar 20. yüzyılda ilerlemiştir. Bu konuda son derece geniş araştırmalar ve tıbbi yayınlara ek olarak McKusick'in her 4-5 yılda bir yayınlanan "Mendelian Inheritance in Man" adlı katoloğunun son baskısında insanda tek gen mutasyonu sonucu oluşan ve otosomal veya sekse bağlı geçen 2300 kadar patolojik durum bildirilmektedir. Daha sonraki yıllarda özellikle 1950'lerde biokimyasal, hücrel ve moleküler biyolojideki hızlı gelişmeler genetik hastalıkların etyolojisinin daha da aydınlatılmasına yol açmıştır. 1956'da Tjio ve Levan insanda kromozomların diploid sayısının 46 olduğunu bulmuşlardır. Daha sonraki yıllarda ise kromozom anomalilerinin insan hastalıklarına yol açabileceği görülmüş ve 1959'da LejeuneMongolizm'e yol açan durumun 21. kromozom çiftine eklenen 3. bir kromozom olduğunu göstermiştir.

Bunu izleyen yıllarda cinsiyet kromozomlarının cinsiyet anomalilerine yol açabileceği gösterilmiştir. 1961'de Lyon normal dişilerde iki X kromozomundan birinin genetik olarak inaktif olduğunu saptamıştır. Daha sonra mikroorganizmalarda yapılan araştırmalar sonucu genetik maddenin esas yapısının DNA olduğu saptanmış, DNA'nın çift sarmal biçimindeki yapısı keşfedilmiş, genetik şifre çözümlenmiş ve protein sentezinin ve gen aktivitesinin genetik kontrolü geniş ölçüde aydınlatılmıştır.

Tıbbi genetik ilk evrelerinde başlıca bir temel bilim dalı idi. Hastalarla ilişkisi yalnızca oldukça

nadir kalıtsal hastalığı olan kişilerin hastanelerde özgül çalışmalarla incelenmesine dayanıyordu. Kısaca, nadir durumların bilimi idi. Bununla beraber yeni bilgiler ve gelişen teknoloji sayesinde son yıllarda bu durum değişikliğe uğramış ve genetikçiler artık nadir hastalıklar nedeni ile konsültasyon için kendisine başvuru alan kişiler olmaktan çıkmış, gelişen yeni teknikler sayesinde toplum sağlığı yönünde araştırmalar yapan ve toplumda çok sayıda kişiyi hedef alan programlar düzenleyen genetik servisleri kurmuşlardır.

Birçok ülkelerde halk sağlığı sisteminde tıbbi genetiğin etkileri görülmeğe başlanmıştır. Yenidoğanların fenilketonüri yönünden taranması eskiden beri yapılmaktadır. Son yıllarda ise glaktosemi ve hipotiroidi yönünden yapılan taramalar Batı dünyasında kabul edilmiştir. Gebe kadınlarda özellikle Rh fenotipi ile ilgili kan grubu ölçümü ve Rh-immünooglobulin izlemeleri bir çok halk sağlığı merkezinde uygulanmaktadır. Prenatal tanı, seçilmiş ailelerde ve bazı subpopülasyon gruplarında (örneğin ileri yaştaki gebe kadınlarda) uygulanmaktadır. Amerika'da modern sağlık merkezlerinde zencilerde sickle cell traiti ve Yahudilerde Tay Sachs taşıyıcıları belirlenmektedir.

GENETİK HASTALIKLARIN SIKLIĞI

Genetik hastalıkların sıklığı için kesin bir sayı vermek güçtür. Çünkü genetik olarak belirlenen birçok bozukluk yaşamın geç evrelerine kadar belirti vermeyebilir, örneğin diabetes mellitus, koroner arter hastalığı v.b. Bunların birçoğu da yanlış tanıdır. Ayrıca, genellikle yeterli kayıt sistemi de yoktur. Bu konuda en iyi bilgi yeni doğanlarda kromozom anomalilerinin sıklığıdır. Çeşitli ülkelerde geniş araştırmalar yenidoğanlarda kan karyotipleri ile yapılmıştır. Kromozom anomalisi 43.558 bebekte 5.6/1000 bulunmuştur. Bunların 2/1000 ini seks krom. aneuploidileri, 1.7/1000'ünü otosomal aneuploidiler, 1.9/1000'ünü kromozomal yeniden düzenlenmeler (dengeli translokasyon v.b) oluşturmaktadır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

Dominant ve resessif tek gen mutasyonlarının sıklığı ise daha az bilinmektedir. Sayıları 3000'e yakın olan bu hastalıklar oldukça nadirdirler. Bütün çocukların % 1-2'sinde, yaşamlarının herhangi bir evresinde bu hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bunlardan otosomal dominant olanlar McKusick'in katalogunda 736, otozomal resessifler 521, sekse bağlı olanlar 107 olarak bildirilmiştir.

Multifaktöryel kalıtımla (multipl gen-çevre interaksiyonu) geçen ve bazı sık görülen bozukluklarda ise kesin insidans sayıları vermek çok daha güçtür. Bu gruba giren çok sayıda bozukluk vardır. Bazı malformasyon sendromları (pilor stenozu, yumru ayak, yarık dudak ve damak, nöral tüp defektleri), nonspesifik mental gerilik, bazı şizofreniler ve bazı disleksi biçimleri, çocukluk çağından sonra ortaya çıkan hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, gut, geç başlayan koroner arter hastalığı, obstruktif solunum hastalığı) bunlar arasında sayılabilir.

Genetik hastalıkların prevalansını ölçmek de güçtür. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda çocukların % 6-9'unda tek gen mutasyonu, % 0.4-2.5'unda kromozom hastalıkları, % 20-30'unda ise genlerden etkilenen hastalıklar saptanmıştır.

GENETİK HASTALIKLARIN TANISI

Belirgin bir genetik hastalık ile karşılaşan doktorun ilk amacı doğru bir tanıdır. Doğru bir tanı yapılmadan önce genetik danışma yapılmamalıdır. Çünkü yanlış tanı, yanlış yönlendirmeye sebep olur. Ayrıntılı bir aile öyküsü çoğu kez gerekmektedir. Bununla birlikte ailede birçok kişinin muayenesi de genellikle gerekir. Tanı salt klinik düzeyde olabilir yada özgül laboratuvar testleri (enzim analizi veya sitogenetik araştırma) gerekebilir. Genetik hastalıkların tanısında çeşitli hatalar yapılabilir ve yanlış bir tanı yineleme riskini belirgin oranda (kimi olgularda % 0'dan % 50'ye kadar) değiştirir.

Genetik danışmada en sık hataya yol açan durum genetik heterojenitedir (yani birçok farklı bozukluğun aynı klinik tabloya yol açması). Bir zamanlar tek bir antite sanılan birçok hastalığın bugün farklı genetik (genokopiler), kromozomal veya çevresel (fenokopiler) nedenlere bağlı ayrı

hastalıklar olduğu anlaşılmıştır. Klinik tablonun kesin nedeninin tanınması genetik danışmada önemlidir, örneğin hipogonadizm gösteren genç bir erkekte bu durum kalıtsal bir hastalığa (Reifenstein sendromu veya izole gonadotropik hormon eksikliği), kromozom aberasyonuna (Klinefelter sendromu) veya çevresel ajanlara (radyasyon veya travma) bağlı olabilir. Kalıtsal hipogonadizm durumlarında ebeveynin aynı durumda bir çocuk sahibi olma olasılığı erkek çocuklar için % 50'dir. Oysaki kromozomal veya çevresel bozukluklarda bu risk sifıra yakındır.

Genetik bozuklukların tanınmasında ikinci bir

güçlük de, kalıtsal otosomal karakterlerde, klinik değişkenliktir. Ailede bir kişi klinik sendromun tüm tablosunu gösterir (örneğin osteogenesis imperfektada kırıklar, mavi sklera ve otoskleroz), aynı ailede başka üyede ise tek bir belirti (örneğin mavi sklera) vardır. Fenotipin değişkenliği durumuna *ekspresivite* değişkenliği denir. Eğer mutant genin etkileri hiç saptanamaz ise, penetrans eksikliğinden söz edilir. Herhangi bir kişide genetik bir bozukluk saptanır ve aile öyküsü negatif bulunursa ayrıntılı bir öykü alınmalı ve akrabalar incelenmelidir, örneğin, ağır osteogenesis imperfekta belirtileri gösteren bir çocuğun ana-babası fizik incelemede tamamen normal ise, yeni bir mutasyon düşünülür ve aile de başka bir hasta çocuk doğma olasılığı yoktur. Eğer ana-babadan biri mavi skleralı ise, mutant geni taşıyordur ve sonraki çocuklarında yineleme riski % 50'dir.

GENETİK HASTALIKLARIN TİPLERİ

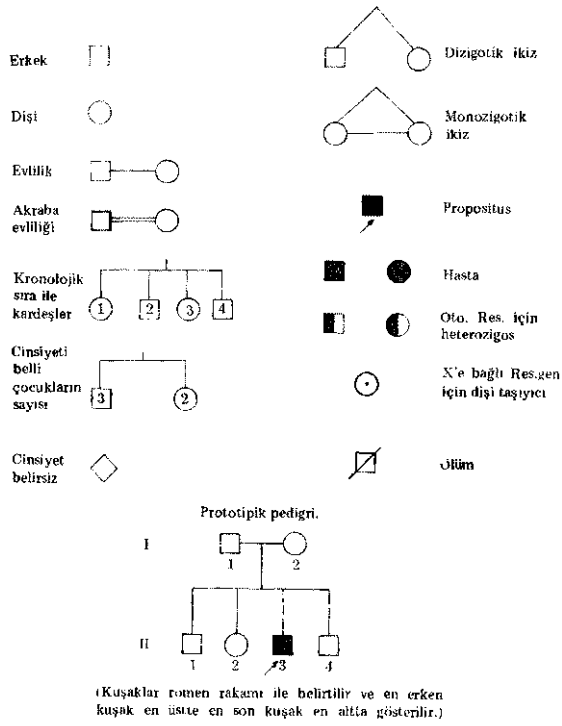
Genetik hastalıklar 3 majör gruba ayrılır: 1) Tek gen bozuklukları, 2) Kromozomal aberasyonlar, 3) Multipl genetik ve çevre faktörlerinin karşılıklı etkileşiminin yol açtığı bazı sık görülen hastalıklar ve malformasyon sendromları (poligenik veya multifaktöryel kalıtım).

TEK GEN BOZUKLUKLARI

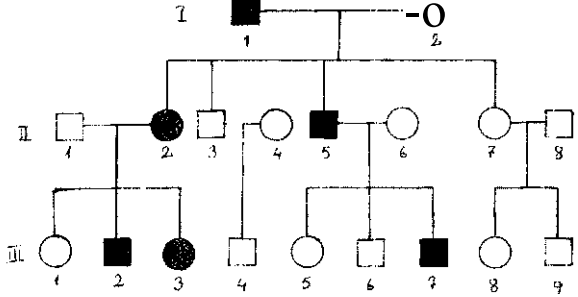
Tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan genetik hastalıklar otosomal dominant, otosomal resessif, X'e bağlı resessif veya dominant geçebilir. Herhangi bir hastalığın kalıtım örneği aile ağacı (Pedigri) incelemelerinde belirlenebilir. Pedigri analizi kalıtsal hastalıkların incelenmesinde ilk adım olduğundan çok önemlidir. Ailevi hastalık kuşkuyla her durumda aile ağacı incelenmelidir, özellikle çocuk hastalıklarında pedigri analizi mutlaka şarttır. Kullanılan semboller standarttır (Şekil: 1).

Otozomal Dominant Bozukluklar: Tekbir mutant gen varlığında ortaya çıkanlar, otosomal dominant karakterlerdir. Genellikle, dominant karakterler enzim yapısında olmayan proteinlerde bozukluğa yol açarlar. Hemoglobino patiler ve bazı bağ dokusu bozuklukları gibi. Otosomal dominant kalıtımın majör özellikleri karakterin hasta ana veya babadan çocuklarına doğru iki veya daha çok kuşakta vertikal geçişi ve hasta ebeveyninden doğan çocuklarda hasta/normal oranının 1/1 oluşudur. Karakterin cinsiyetle etkilendiği nadir durumlar dışında kız ve erkeklerde bozukluk aynı oranda görülür. Otosomal dominant karakterlerin çoğu nadir olduğundan bütün hasta kişiler heterozigot olarak kabul edilir (Şekil 2).

Otosomal dominant karakterlerle ilgili genetik danışmada birçok sorun vardır. Klinik belirtilerin ağırlık derecesi aym ailenin değişik bireylerinde bile farklıdır. Ailede çocuk, hastalığı gösteren tek



Şekil 1 : Aile ağacı çiziminde genellikle kullanılan semboller.



Şekil — 2 : Otozomal dominant kalıtım için tipik aile ağacı

kişi ise, o zaman yeni bir mutasyondur ve sonraki kardeşlerde yineleme riski yoktur. Eğer ebeveynden biri hafif de olsa belirtileri gösteriyor ise, bu durumda öteki kardeşler için risk % 50 dir. Her iki durumda da hasta çocuk mutant geni kendi çocuklarına % 50 olasılıkla geçirir. Fakat normal çocukların karakteri geçirme olasılıkları yoktur. Bu nedenle genetik danışmada hasta kişinin ana ve babasını dikkatlice muayene etmek son derece önemlidir.

İlerlemiş baba yaşı ile yeni dominant mutasyonlar arasında istatistik olarak bir korelasyon vardır, örneğin akondroplazi, Marfan sendromu, Treacher Collins ve benzerleri.

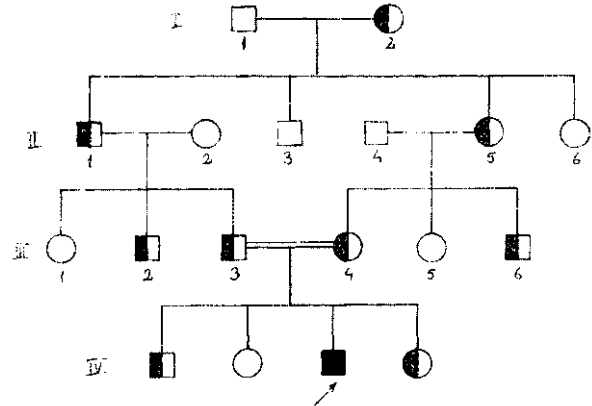
Otosomal resessif kalıtım

Otosomal resessif karakterler, mutant gen ancak çift dozda ise kendini belli eden karakterlerdir

(nadiren, normal allel homolog kromozomdan kopmuş ise tek dozda da belirgin olurlar). Genel olarak, otosomal resessif bozukluklar enzim eksikliği durumlarıdır ve doğuştan metabolizma hastalıklarının çoğu bu guruba girer. Fenotipik olarak normal heterozigüs ana ve babadan % 25 olasılıkla hasta, % 75 olasılıkla normal kişiler doğar. (Normal kişilerin % 50'si taşıyıcı, % 25'i ise genotipik olarak normaldir). Hasta kişiler genellikle yalnız kardeşler arasındadır (Şekil 3). Yakın ve sık akraba evliliklerinde hasta bir kişi taşıyıcı akrabası ile evlenirse, çocukları % 50 olasılıkla hasta olur (Psödodominant kalıtım).

Otosomal resessif karakterler akraba evliliğinden doğan çocuklarda dahası görür. Çünkü ana ve babanın aynı resessif geni taşıma olasılığı tek bir atadan geliyorlar ise daha fazladır. Toplumda genin sıklığı ne kadar az ise, hasta çocukların ana ve babaları arasında akrabalık oranı o oranda yüksektir.

Otosomal resessif karakterlerde genetik danışma genellikle hasta bir çocuğa sahip ana ve baba tarafından istenir. Bu durumda, ana ve baba taşıyıcıdır ve sonraki çocukları için risk 1/4'dür.

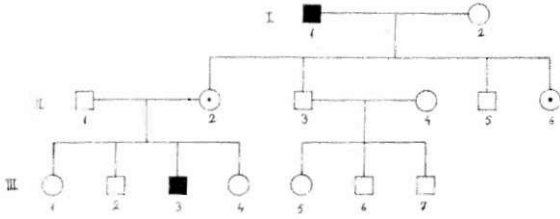


Şekil — 3 : Otozomal resessif kalıtım için tipik aile ağacı

X'e bağlı resessif kalıtım

X'e bağlı resessif karakterler X kromozomu üzerindeki genlere bağlıdır ve ancak normal allelin yokluğunda belirti verirler. Duchenne kas distrofisi, hemofili A ve B, Lesch-Nyhan sendromu, Hunter sendromu (MPS II), Fabry hastalığı ve G6PD eksikliği bazı örneklerdir. Erkeklerde yalnızca tek X kromozomu olduğundan, bütün erkekler X'e bağlı genler için hemizigosturlar ve mutant bir gen taşırlarsa hastalığı gösterirler. Kadınlar iki X kromozomu taşıdıktan sonra, hasta bir kadın ya mutant geni çift dozda taşımalı veya yalnızca tek X taşımalıdır. Genellikle erkekler hastadır, fakat bozukluk hasta olmıyan taşıyıcı kadınlarla geçer. Hasta bir kişinin dayılarında da hastalık görülebilir. Hasta erkeğin, erkek çocuklarının hiçbiri babalandığı

X'i almayacağından, erkekte erkekten erkek geçiş yoktur. Yeni bir mutasyon olmadıkça hasta bir erkeğin kız kardeşlerinin taşıyıcı olma olasılığı % 50 dir. Böyle olunca hasta bir erkeğin kız kardeşlerinin erkek çocuklarının hasta olma olasılığı $1/2 \times 1/2 = 1/4$ dür (Şekil 4).



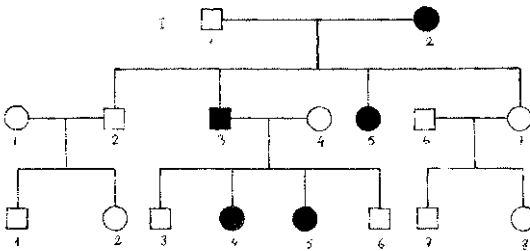
Şekil - 4 : X'e bağlı resessif kalıtım için tipik aile ağacı

X'e bağlı karakterlerde özellikle hasta erkeklerin *kız* kardeşlerinde ve teyzelerinde taşıyıcılık durumunun belirlenmesi çok önemlidir. Bazı X'e bağlı durumlarda örneğin hemofili, Duchenne kas distrofisi, Hunter sendromunda klinik belirti vermeyen taşıyıcılar biokimyasal yöntemlerle belirlenebilir.

Ailede hasta erkek tek ise, yeni bir mutasyon olasılığı düşünülmelidir. Hasta çocuk yeni bir mutasyon ise, ne annesi ne de kız kardeşleri taşıyıcı değildir ve başka hasta çocuk doğurmaları olasılığı yoktur. Eğer anne taşıyıcı ise bu durumda hem daha sonraki erkek çocukları, hemde hasta erkeğin kız kardeşinin erkek çocukları için risk vardır.

X'e bağlı Dominant kalıtım

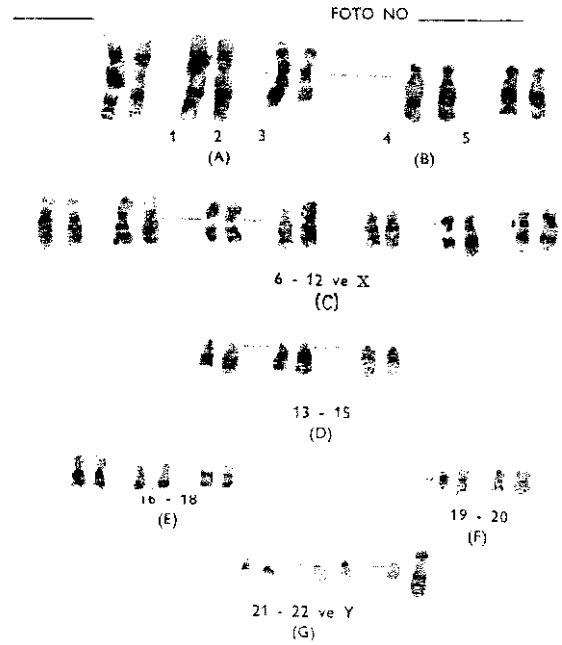
X'e bağlı dominant karakterler X kromozomundaki mutant genlere bağlıdır, tek dozda belirti verirler. Böylece, heterozigos dişiler, tıpkı hemizigos erkekler gibi fakat daha hafif klinik belirti gösterirler. Örneğin D vitaminine dirençli raşitizmde erkekler daha ağır belirti gösterdikleri halde bazı dişiler hipofosfatemide dışı tamamen normal olabilirler. Hasta erkeklerin bütün erkek çocukları normal, bütün kız çocukları ise hastadır. Hasta kadınların ise erkek ve kız çocuklarının yansı hastadır (Şekil 5). Heterozigos kadınlarda belirgin klinik değişkenlik olduğundan hastalığın minör bulgularını aramak son derece önemlidir.



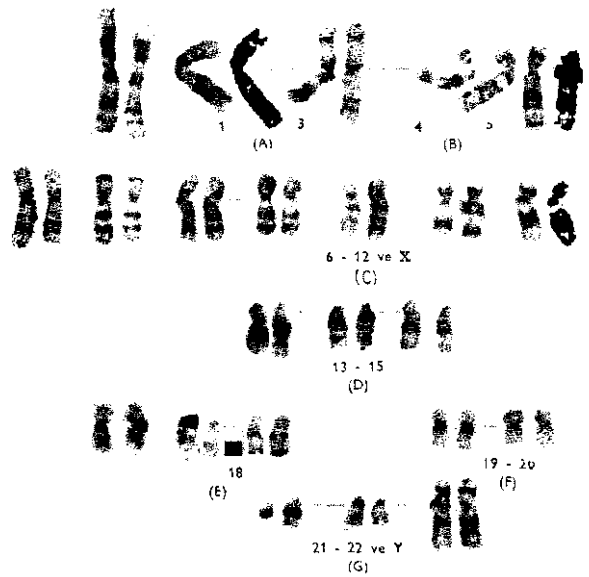
Şekil - 5 : X'e bağlı dominant kalıtım için tipik aile ağacı

SITOGENETİK BOZUKLUKLAR

Son yıllarda sitogenetik alanında çok hızlı gelişmeler olmuştur. Çeşitli yöntemlerle bugün artık her bir çift kromozom tanınmakta, sayı yada yapı anomalileri ve bunların yol açtığı çeşitli klinik sendromlar tanımlanmaktadır (Şekil 6 ve 7).



Şekil - 6 : Giemsa bantlama yöntemi ile normal erkek karyotipi (Ankara O.Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları genetik seksiyonu arşivinden)



Şekil - 7 : Giemsa bantlama yöntemi ile normal dişi karyotipi (Ankara O.Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları genetik seksiyonu arşivinden)

ilk trimestir spontan düşüklerinde kromozom anomalileri % 50 oranında sorumlu bulunmaktadır. Yeni doğanlarda yapılan çalışmalarda ise bu oran yaklaşık 1/200 bulunmuştur. Ağır mental gerilik ve konjenital malformasyonlu çocuklarda ise bu oran % 10-15 dir. Genel olarak kromozomal aberasyonlar, sporadik olgular olup, ailenin öteki bireylerinde yineleme riski yoktur. Bununla beraber nadir durumlarda kromozomal yeniden düzenlenmeler (kalıtsal translokasyonlar), fenotipik normal kişiler (dengeli translokasyon taşıyıcılar) aracılığı ile ailede bir kuşaktan ötekine geçebilir.

Down Sendromu

Down sendromu (mongolizm) en çok danışma istenilen ve en sık rastlanılan kromozom anomalisidir. Yaklaşık görülme oranı 1/750 dir. Hastalann büyük çoğunluğunda 47 kromozom ve trisomi 21 vardır. Yaklaşık % 5'inde ise 46 kromozom ve D veya G grubu ile ekstra 21. kromozom arasında translokasyon vardır. Şöyle ki; t (14/21). Bu translokasyonlar 2 gruba ayrılır:

1 — Kalıtsal: Bu durumda fenotipik olarak normal ana-babadan birinde translokasyon dengeli bir biçimde bulunur.

2 — Sporadik: Ana ve babanın kromozomları normaldir ve translokasyon ebeveynin gametinde oluşmuştur.

Genetik danışmada translokasyonun kalıtsal yada sporadik olduğunun saptanması önemlidir. Kalıtsal translokasyonda yineleme riski yüksektir. Sporadik olanlarında ise çok düşüktür. Trisomi 21 Down sendromunun yineleme riski ise annenin gebelik yaşı ile belirgin paralellik gösterir, örneğin 21 yaşında bir annenin kromozom anomalili çocuk doğurma riski 1/2000 iken, 35-36 yaşında bu risk 1/150 dir. 40 yaş ve ötesinde ise 1/50 dir. Gerçekten Down sendromlu hastalann yaklaşık % 40'ı 35 ve daha yaşlı annelerden doğmaktadır. Son yıllarda yeni yöntemlerle yapılan araştırmalarda regüler trisomi 21 olgularının 1/3'ünde babadan geçen ekstra kromozomun sorumlu olduğu saptanmıştır. Translokasyon taşıyıcılannın dengesiz karyotipli bir çocuklan olma şansı, anne taşıyıcı ise % 10-20, baba taşıyıcı ise % 2-5 dir.

Öteki otosomal Trisomi Sendromlan

Trisomi 13 ve Trisomi 18 sendromlannda yineleme riski düşüktür. Kesin olmayan ampirik riskler % 1'den azdır. 13 ve 18. trisomilerde de kalıtsal ve sporadik translokasyonlar saptanmıştır.

Otosomal Delesyon Sendromlan

Otosomal delesyon sendromlan; Kedi ağlaması (5 nolu kromozomun kısa kolunun kısmi delesyonu), 18 nolu kromozomun kısa yada uzun kollannın

delesyonu sporadik yada kalıtsal olabilir. Kedi ağlaması hastalığı gösteren çocuklann % 10 unda ana yada baba dengeli translokasyon taşıyıcısıdır. Bu nedenle böyle çocuklann ana ve babalannda yineleme riskini belirlemek için kromozom analizi yapılmalıdır. Ana-babada normal karyotip, riskin küçük olduğunu gösterir. Taşıyıcı ise, risk yüksektir.

Seks Kromozom Anomalileri

Seks kromozom anomalileri saptanan kişiler, üreyebilme yetenekleri yada normal çocuklan olup olmayacağı hakkında danışılır. X0 gösteren ve fibröz gonadlan olan Turner sendromlular steril dir. XX Y erkeklerde (klinefelter) genellikle azospermi görülür. XXX dişiler fertildir ve nadir istisnalar dışında çocuklan normal kromozomal yapıdadır. Bütün bu seks kromozom anomalilerinde famiyal birikim son derece nadirdir.

KONJENİTAL ANOMALİLER VE SIK GÖRÜLEN ÖTEKİ AİLEVÎ HASTALIKLAR:

Konjenital malformasyonlar, nonspesifik mental gerilik, allerji, esensiyel hipertansiyon ve benzeri durumlarda olasılıkla poligenik ve çevresel etmenler birlikte rol oynar. Genel olarak bu bozukluklarda ampirik risk sayılan uygulanır. Bu hastalıkların insidans ve yineleme riskleri istatistik çalışmalara dayanılarak söylenir. Genel kural olarak sık görülen konjenital defektlerden birini gösteren bir çocuklan olan çiftin, benzer ikinci bir çocukları olma riski % 2-5 arasında değişir. Kuşkusuz aynı klinik tabloyu gösteren bu hastalıkların kimilerinde etyolojide değişik nedenler olabilir. Böyle olunca yineleme risklerini söylerken dikkatli olmalıdır. Basit kalıtımla geçen kompleks sendromlar olasılığını gidermek için bu tip çocuklar öteki malformasyonlar yönünden dikkatle incelenmelidir.

GENETİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Aşağıdaki yöntemlerin herhangi birisi ile genetik hastalıklı bir çocuğun meydana gelmesi veya doğması önlenebilir.

Yüksek Riskli Kişilerin Tanınması

Koruyucu genetikte en önemlisi; kalıtsal bozukluk gösteren veya bu tip çocuklan olma riski yüksek olan kişilerin tanınmasıdır. Birinci durumda kısa sürede tanı; tedaviye derhal başlanmasını sağlar ve dönüşü olmayan sekelleri önler. Resessif geçen kalıtsal metabolik bozukluklann neonatal tanınması ve neoplastik dejenerasyonun fenotipik komponentlerden birini oluşturduğu bozukluklann erken tanısı bu alanda önemli iki konudur. Otosomal resessif geçen fenilketonüri ve galaktosemi

gibi doğuştan metabolizma bozukluklarında erken tanı ve hemen eliminasyon dietine başlanması ile ilerde oluşacak mental gerilikler önlenebilir. Aynı biçimde neonatal ölüme yol açan ve otosomal resessif geçen adrenogenital sendromun tuz kaybeden tipi erken tanı ve tedavi ile düzelir. Bu nedenle; çocuklarından birinde kalıtsal resessif, doğuştan metabolizma hastalıklarından birisi saptanan aileler yakın olarak izlenmeli ve ailede yenidoğan her bebek, hemen o metabolik hastalık yönünden incelenmelidir. Malign neoplasmanın komponentlerden birini oluşturduğu yüksek riskli kişilerin izlenmesi de önemlidir (örneğin kolonun multipl poliposisi, Gardner sendromu, multipl endokrin adenomatozlar ve .basal celi nevus sendromu). Neoplazm ile birlikte olan genetik hastalıkların çoğu otosomal dominant geçer, bu nedenle hasta kişinin bütün çocukları sendromun belirtileri yönünden düzenli olarak incelenmelidir.

Genetik Danışma

Spesifik bir genetik hastalık hakkında hasta olan kişiye, çocuk hastalarda ise ana ve babasına bilgi verilmesidir. Genetik danışma, evlenmeden önce çiftlere, ailelerinde genetik bir hastalık varsa verilmelidir. Genetik danışma, birçok ailede hasta bir çocuk doğduktan sonra istenir. Ayrıca özel sorunlarla (gecikmiş anne yaşı, akraba evliliği, çok sayıda spontan düşük) ilgili genetik danışma verilir. Doğru bir genetik danışma için, en önemlisi doğru bir tanı ve hastalık hakkında yeterli bilgidir. Ayrıca, önleme yollarını anlatmaksızın, yalnızca genetik danışmanın bir anlamı yoktur. Danışma, ailenin sosyal, kültürel dini ve psikolojik kökeni göz önüne alınarak yapılmalı, riskler söylendikten sonra, çocuk istemiyen ailelere, kontraseptifler ve aile planlaması hakkında bilgi verilmelidir. Motor ve mental geriliği olan çocuklar için özel eğitim ve bu işle uğraşan müesseseler hakkında bilgi verilmelidir. Malforme bir çocuğa sahip olması nedeni ile, suçluluk duyan ailelerin bu duygusu giderilmelidir. Riskler anlatılırken basit yöntemler uygulanmalı ve ailenin anlaması ve doğru bir karara varması sağlanmalıdır.

İdeal olarak, genetik danışma; genetik eğitimi görmüş bir doktor, temel genetikçi, sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve idarecilerden oluşan bir grup tarafından yapılmalıdır. Bu grup bir üniversite hastanesinde veya tıp merkezinde oluşabilir. Çoğunlukla böyle bir grup bulunmadığından, genetik danışma, birçok tıbbın özel dallarında uzmanlaşmış doktorlar tarafından yapılabilir. Örneğin; temel prensipleri bilen bir çocuk doktora, hematolog, dermatolog, oftalmolog, özellikle kendi sahasında sık görülen genetik hastalıklar için danışma verebilir. Genetik hastalıklar, çoğu kez değişik konulardaki uzmanlar ile konsültasyonu gerektirir.

Prenatal Tanı:

Amniosentez, fetoskopi, ultrasonografi gibi nispeten yeni yöntemlerin uygulanması ile birçok genetik hastalığın intrauterin yaşamın ilk aylarından itibaren tanınması son yıllarda olanaklı olmuştur. Amniosentez, genetik hastalıkların tanısında 16-17. haftalar arasında uygulanan bir yöntemdir. Transabdominal olarak fetusun çevresinden alınan amnion sıvısı ve hücre kültürlerinin sitogenetik ve biokimyasal incelemeleri ile, kromozom anomalilerinin, hemen hepsi ve kalıtsal metabolizma hatalarının önemli bir kesiminin prenatal tanısı olanaklıdır. Ayrıca amnion sıvısında alfa fetoprotein değerlerine bakarak nöral tüp defektlerinin açık olanları prenatal tanınabilmektedir. Fetoskopide, özel bir fiberoptik tüp ile fetusun görünür hale getirilmesi ve dismorfik anomalilerin görülmesi olanaklıdır. Bu yöntem ayrıca fetustan kan alınması ve bu kanda globin zincir sentezini ve Hb yapısını incelemekle hemoglobinopatilerin ve talasemia sendromlarının tanısında kullanılmaktadır. Riskli bir yöntem olduğundan, çok az merkezde yapılmaktadır. Amniosentez ise çok daha kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Fakat sitolojik ve biokimyasal testler için iyi eğitilmiş sitolojist ve biokimyacılar gereksinim vardır. Genellikle 2-3 haftada elde edilen sonuçlara göre fetus, kuşku edilen hastalığı gösteriyorsa abortusa gidilebilir.

Ultrasonografi amniosentez sırasında plasentanın yerinin saptanmasında kullanıldığı gibi, direkt olarak iskelet, kalb, böbrek, ekstremitelerdeki anomalilerini göstermede yararlı bir yöntem olarak genetik hastalıklar için risk gösteren gebelerde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

Taşıyıcı Taraması:

Seçilmiş kişileri, aile veya bazı özel toplumları, genetik hastalıklar yönünden tarama, genetik danışma ve önlemede önemli bir yöntemdir. Örneğin; birçok otosomal ve sekse bağlı resessif hastalıklarda, sağlıklı fakat mutant geni taşıyan kişileri saptamak olanaklıdır. Bu tip hastalıkların saptandığı ailelerde, taşıyıcı olabilecek kişilere testler uygulanır. Bazı toplumlarda ise özellikle sık görülen hastalıklar var ise, bu topluma ait kişilerde evlenmeden önce tarama testleri uygulanmaktadır. Zencilerde sickle cell, Yahudilerde Tay-Sacks taramaları ABD'de rutindir. Böylece kişiler çocuk sahibi olmadan önce hasta bir çocuk için riskli olup olmadığını öğrenmektedir. Risk durumlarında bu ailelere prenatal tanı uygulanarak, hasta bir çocuğun doğması önlenmekte, daha önemlisi aile korkmadan normal çocuk sahibi olabilmektedir. Prenatal tanı olanağı yok ise, taşıyıcı kişiler evleneceği kimseyi, taşıyıcı olmayanlar arasından seçme olanağına kavuşacak ve böylece gebelik risk taşımayacaktır.

TEDAVİ

Genetik hastalıklı kişiler, genellikle kronik bir hasta olduklarından, öteki kişilere oranla çok anlayışa ve moral desteği gereksinim gösterirler. Bazılarında spesifik tedavi rejimleri ile oldukça iyi sonuçlar alınır. Tedavi yaklaşımlarının başlıcaları;

a) Dış çevrenin denetimi: örneğin Ehlers-Danlos'da travmalardan, anhidrotik ektodermal displazi'de ısıdan, Menkes sendromunda fraktürlerden, orak hücreli anemide aşırı soğuktan, xeroderma pigmentosum ve albinizmde UV ışığından sakınması gibi.

b) Diet tedavisi: Bazı özel besinlerin rejimden çıkarılması, genetik bir hastalıkta zararlı sonuçları önleyebilir. Örneğin; galaktozemide galaktoz; fenilketonüride ise fenilalaninin besinlerle alımı sınırlandırılırsa, zekâ geriliği önlenir. Bazen de eksik olan maddelerin dışardan verilmesi gerekebilir, örneğin; homosistinüride B₆ vitamini, akrodermatitis enteropatika'da Zn tedavisi, Hartnup hastalığında nikotinik asid yararlı olmaktadır.

Enzim eksikliklerinde bazı durumlarda taze insan plazması, lökosit solüsyonları veya purifiye enzimler kullanılmış olmakla beraber, olumlu sonuçlar elde edilmemiştir.

Son yıllarda moleküler biyolojideki ilerlemeler, birçok hastalığın moleküler patolojisini aydınlatmıştır. Rekombinant DNA teknolojisi adı verilen yeni bir teknolojinin uygulanması ile, biokimyasal veya öteki yöntemlerle prenatal tanısı olanaksız olan veya güç olan birçok hastalığın tanısı yapılmaktadır. Fetoskopi yoluyla alınan fetus kanında, globin sentezi veya Hb yapısına bakılarak tanınan hemoglobinopatiler, bu yöntemle amnion sıvısı hücrelerinde kültürle veya direkt fetal hücrenin incelenmesi ile çok daha emniyetli ve kısa sürede prenatal tanı almaktadır. Bu yöntem ayrıca normal genlerin direkt olarak elde edilmesine ve hasta kişilere verilerek genetik defektin doğrudan düzeltilmesine de olanak vereceğinden çok uzak olmayan bir gelecekte genetik hastalıkların kesin tedavisine olanak verebilecektir.

SÖZLÜK

Allel : Eş kromozomlarda aynı lokusda bulunan genin alternatif biçimleridir. Alleller meiosis sırasında ayrılırlar ve çocuk normalde her ebeveyninden bir çift allelin sadece birini alır.

Anöploid: Haploid sayının (23) tam katı olmayan kromozom sayısı.

Bantlama: Kromozomların kros bantlar oluşturacak biçimde bir teknikte boyanması.

Barr cisimciği: Dişi somatik hücrelerinde görülen cinsiyet kromatinini.

DNA (Deoxyribonucleic acid) : Kromozomlarda genetik şifreyi taşıyan nükleik asid.

Dominant: Herhangi bir karakteri belirleyen bir

çift genden heterozigotlarda kendini fenotipte belli edeni.

Dismorfizm: Morfolojik gelişme anomalisi.

Fenokopi: Bir spesifik genotip tarafından oluşturulan fenotipin kopyası.

Fenotip: Bir kişinin fizik, biokimyasal ve fizyolojik doğasının tamamıdır ki, bunu belirleyen; kişinin genotipi ve içinde geliştiği ortamdır.

Gen: Tek bir polipeptidin sentezini şifreleyen DNA molekülü parçası.

Gen haritası: Kromozomlar üzerinde genlerin yerinin belirlenmesi.

Genetik şifre: 20 değişik aminoasidi spesifik eden baz tripletleri (üçlü bazlar).

Genetik tarama: Toplumda özel bir genetik hastalık veya hastalıklı çocuk doğurma için riskli kişilerin test edilmesidir. Bu tarama testleri ancak tedavisi veya önlenmesi olanaklı genetik hastalıklar için uygulanır.

Genetik trait: Genetik olarak belirlenen trait (karakter).

Genotip : Genetik yapı (genom) veya daha spesifik bir deyimle bir lokustaki alleller.

Heterogenite: Eğer belli bir fenotip farklı genetik mekanizmalar tarafından oluşturulabiliyorsa, bu fenotip genetik olarak heterojendir denir.

Heterozigot: Belirli bir gen lokusunda iki farklı alleli olan kişilerdir. Allellerden biri normaldir.

Homolog (eş) kromozom: Biri anadan öteki babadan gelen eş kromozomlar. Bu kromozomlardaki gen lokusları aynıdır.

Homozigot: Homolog kromozomlarda aynı lokusda bir çift eş allel bulunan kişilerdir.

Karyotip : Kromozom takımı. Deyim genellikle bir kişinin standart sınıflandırmaya göre sıralanmış kromozomlarının fotomikroskopisi için kullanılır.

Kromozom anomalisi: Kromozomun sayısı veya yapısı ile ilgili anormallikler.

Konjenital defekt: Doğumda bulunan bozukluklar. Genetik nedenlere bağlı olabildiği gibi, prenatal gelişmeyi etkileyen çevresel nedenlere bağlı da gelişebilir.

Lokus : Kromozom üzerinde genin yeri. Genin değişik biçimleri (alleller), kromozomda daima aynı yerde bulunurlar.

Lyon hipotezi (Lyonizasyon-X-inaktivasyonu): Dişilerin somatik hücrelerinde, embriyonun erken evrelerinde X kromozomlarından birinin rastgele ve sürekli inaktivasyonu.

Monosomi: Bir çift kromozomdan birinin olmayışı. 45, X Turner sendromunda olduğu gibi.

Multifaktöryel: Her birisi minör etkili genetik ve olasılıkla nongenetik çok sayıda etmen ile belirlenen.

- Mutant : Mutasyon oluşan gen veya böyle bir geni taşıyan kişi.
- Mutasyon: Genetik materyalde daimi kalıtsal değişim. Tek bir gende ise; nokta mutasyon denir.
- Otosom : Cinsiyet kromozomu dışındaki öteki kromozomların herbiri. İnsanda 22 çift otosom vardır.
- Pedigri : Tıbbi genetikte aile hikâyesinin diafragmatik olarak belirtilmesi (Hasta kişiler ve öteki akrabalarla ilişkileri).
- Penetrans: Genotipin açığa çıkması % 100 den az ise, trait'in penetransı azalmıştır.
- Propositus (proband): Herhangi bir trait için aile üyeleri içinde ilk dikkati çeken kişi.
- Resessif : Yalnızca homozigotlarda belirti veren karakter (trait).
- Rekombinant DNA: Herhangi bir organizmadaki bir gen veya gen parçasından yapay sentez edilen DNA'nın başka bir organizmanın genomuna dahil edilmesidir.
- Rekürrens risk (yineleme riski): Bir ailede bir veya birden fazla kişide bulunan genetik bir bozukluğun aynı kuşak veya sonraki kuşaktan bir başka kişide meydana gelme olasılığı.
- Sitogenetik: Kromozomların mikroskopik görünüm-lerini ve hücre bölünmesi sırasında davranışlarını inceliyen bilim.
- Teratogen: Konjenital malformasyonları oluşturan ve insidansını arttıran ajanlar.
- Trisomi : Normaldeki bir çift kromozom yerine üçlü kromozom bulunması. Trisomi 21 (Down sendromu).
- Taşıyıcı : Biri normal, diğeri ise fenotipik belirti vermiyen, fakat uygun laboratuvar testleri ile gösterilen anormal gen taşıyan kişiler.

KAYNAKLAR

- 1 — Carter, C.O.: Genetics of common disorders. Brit. Med. Bull 25, 52-57, (1969).
- 2 - Desnick, R.J., Krivit, W., Fiddler, M.B.: Enzyme therapy in genetic diseases: progress, principles, and prospects. In: The prevention of genetic disease and mental retardation. Milunsky, A. (ed), pp. 317-342. Philadelphia: Saunders, W.B. Co. 1975.
- 3 - Jacobs, P., Melville, J., Ratcliffe, S. et al: A cytogenetic survey of 11.680 newborn infants. Ann.Hum. Genet., 37: 359, 1974.
- 4 — Lubs, H.A.: Frequency of genetic disease. In Lubs, H.A. and de la Cruz, F. (eds): Genetic Counselign. New York, Raven Press, 1977.
- 5 — Lubs, H.A., and Ruddle, F.H.: Chromosomal abnormalities in the human population: Estimation of rates based on New Haven newborn study. Science, 169,495, 1970.
- 6 — Milunsky, A.: Introduction. In Milunsky, A. (ed): The Prevention of Genetic Disease and Mental Reterdation. Philadelphia, M.B. Saunders Co., 1975.
- 7 — McKusick, V.A.: Mendelian inheritance in man 5th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
- 8 — Nitowsky, H.M.: Heterozygote detection in autosomal recessive biochemical disorders associated with mental retardation. In Milunsky, A. (ed): The Prevention of Genetic Disease and Mental Retardation, Philadelpiha, W.B. Saunders Co., 1975.
- 9 - Summer, A.T., Evans, H.J., Buckland, R.A.: New technique for distinguishing between human chromosomes. Nature (Lond) New Biol. 232, 31-32, 1971.
- 10— Thompson, J.S., Thompson, M.W.: Genetics in medicine 2 nd ed. Philadelphia: Saunders, W.B.Co. 1973.
- 11— Watson, J.D.: Molecular biology of the gene. 2 nd ed. New York: Benjamin, W.A. Inc. 1970.