

KALITSAL HASTALIKLAR ÖNLENEBİLİR Mİ ?

Doç. Dr. A. Nihat BOZCUK*

Doğum arızaları, bazı teratojenik** etkenlerle ortaya çıkabildiği gibi, çoğunlukla soyaçekimle ilgili olabilir. Kalıtsal insan hastalıklarının birçoğu zamanında anlaşılır ve tedbir alınır, ya önlenir ya da hafifletilebilir. Genetik danışmanlık (öğüt) ile anne ve baba adayları, arıza olasılığı hakkında ve ortaya çıkması halinde ne yapılabileceği konusunda aydınlatılabilir. Eğer risk çok yüksek ise, bazı çiftler kendi rızaları ile çocuk yapmama yolunu seçebilirler.

Birçok çiftler çocuk sahibi olmaya hazırlanırken, genetik danışmanlardan yararlanabilirler. Örneğin, atalarında görülmüş olan bir genetik arızanın, kendi çocuklarına da kalıtılacağına farkında olmayabilirler. Yine birçokları, bazı dış ajanların erken gebelik dönemindeki tehlikelerinden habersizdir; ama aydınlatılma gereğini duyarlar. Danışmanlık şu örneklerde çok önemli roller oynayabilir:

● Birinci çocuğu kalıtsal bir hastalığa sahip olan bir çiftin, sonraki çocukları için riskin ne olduğunu bilmek istemesi.

● Erkek kardeşi kanama hastalığı (hemofili) olan bir bayanın, evlenmeyi planlıyorsa, ço-

Birçok kalıtsal hastalığın, gebeliğin 10'uncu haftasında teşhisi sağlanabilecektir. Böylece anne adayları, henüz tedavisi mümkün olmayan bazı genetik hastalıklarla ilgili olarak, çok daha erken uyarılabilecek.

cuğunun etkilenip etkilenmeyeceğini bilmek istemesi.

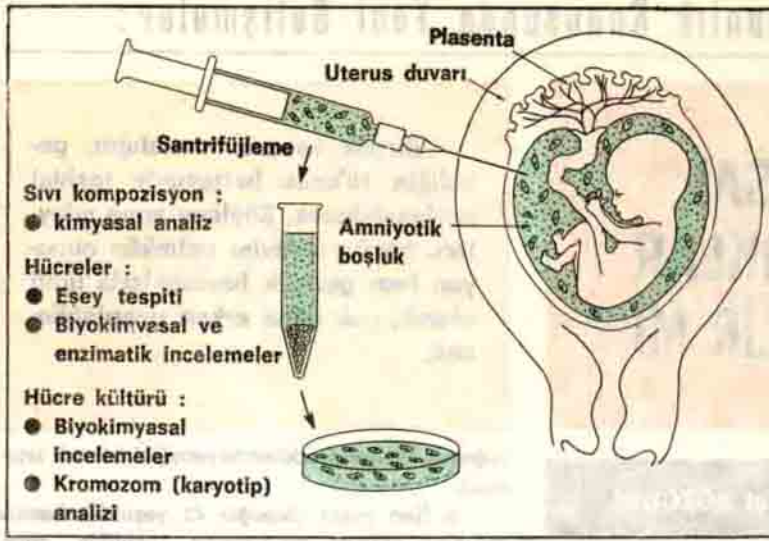
● İleri yaşta (örneğin 42 yaşında) hamile olduğunu anlayan bir bayanın, yaşlılıkla anormal çocuk doğurma olasılığının arttığını göz önünde bulundurarak kürtaj yapmayı düşünmesi; ama önce genetik arıza olup olmadığını, varsa bunu ortadan kaldırmanın mümkün olup olmadığını öğrenmek istemesi.

● Kuzeni ile evlenmek isteyen bir kişinin, bu akrabalık derecesinde, doğarlarda ne derece doğum arızası olabileceğini merak etmesi.

Böyle durumlarda, yeni tekniklerin gelişmesi ile genetik danışmanlık, birçok doğum arızalarını daha doğru teşhis edebilme yeteneğine kavuşmuştur. Danışmanlar, önceleri aile ağacına (soy kütüğüne) bakarak, risk derecesini saptıyorlardı. Ama şimdi fetusun arızalı doğumla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı daha kesin olarak söylenebilmektedir. Bu amaçla kullanılan modern tekniklerden birisi "amniyosentez" dir (Şekile bakınız). Bu yöntemde, fetusun içinde yüzdüğü amniyotik sıvının bir miktar örneği, karnı ve uterus duvarlarından geçirilen bir iğne ile alınır. Bu sıvının kimyasal testleri, anormal metabolik ürünlerin bulunup bulunmadığını gösterir. Bu sıvıdaki, embriyodan dökülmüş hücreler kültüre alınıp, önemli hayati enzimleri üretme yetenekleri (ya da yeteneksizlikleri bakımından) incelenebilir. Ayrıca bu hücrelerin kromozomları, karyotip (kromozomların yapı ve sayısı) bakımından analiz edilebilir ve anormallik varsa anlaşılabilir. 1981 yılında iki araştırmacı, amniyosentez ve diğer ilgili teknikleri kullanılarak, 182 fetal olayı doğum öncesinde teşhis edebildikleri. Kuşkusuz doğum öncesi teşhis, ciddi bir durumun söz konusu olması halinde, eğer ebeveynler kürtaja razı olmasaydıkları, fazla değerli bir katkı sayılmaz. Bazı

* HÜ Biyoloji Bölümü

** Teratojenik etken: gelişen embriyonun arızalanmasına yol açan, herhangi bir madde ya da etkiye denir. Bu ajanlar, embriyonun dengeli gelişmesini olumsuz şekilde etkileyerek, onun, örneğin bir uzunun eksik olmasına, ya da görme, işitme ve kalp fonksiyonlarının eksik olmasına yol açabilir. En tipik teratojenik ajan örneklerinden birisi, 1961'de anlaşılan thalidomide edindaki ilaçtır. Bu ilaç, erken gebelikte mide bulantısı için alındığında, doğan bebeklerin bazılarının kolsuz ve bacaksız olduğu gözlemlenmiştir (Fokomelia). Sonunda bu tabletlerin kullanımını yasaklanmıştır.



Amniosentez, genetik ve kromozomal kusurların doğum öncesi saptanmasında yararlı olan bir yöntemdir.

insanlar, şartlar ne olursa olsun gebeliği sona erdirmeye hakkımız olmadığını söylerler. Diğer bazıları ise, her fetusun normal olarak doğurulma hakkına sahip olduğunu savunurlar ve eğer ileri derecede anormal bir çocuk doğacaksa, bunun en iyi çözüm yolunun, gebeliği sona erdirmek olduğunu öne sürerler. Bu arada, arızalı çocuk doğuran bazı ebeveynler, zamanında amniosentez tekniğinin varlığından ya da sağlık için kürtaajın gereğinden habersiz olduklarından şikâyetçidirler.

Konuya açıklık getirmek için, önce bu tekniğin katkısını ve değerini gösteren bir örneği ele alıp, daha sonra yeni geliştirilen daha modern bir tekniği inceleyelim.

Evli bir çiftin akrabalarının, kalıtsal Tay-Sachs*** hastalığını taşıyan çocukları vardır. Çekinik bir genle taşınan bu hastalığı teşhis için yapılan testte, bu çiftteki her kişinin Tay-Sachs hastalığı genini taşıdıkları anlaşılır. Her ne kadar kendileri hastalığı taşıyor ise de, çocuklarının hastalıklı olma riski vardır.

Bu durum karşısında bulunan evli çift, çocuk yapmamaya karar verir; çünkü hastalıklı çocuğa sahip olma riski vardır. Fakat sonradan amniosentez kolaylığını duyarak gebeliği baş-

latan çift, gebeliğin 14'üncü haftasında amniyotik sıvı hücrelerini analiz yaptırırlar ve analiz, gerekli enzimin eksiksiz yapıldığını gösterir. Çift, gebeliğin devam etmesine karar verir ve sonunda, bebek normal doğar. Eğer yapılan amniosentez testi enzim eksikliğini gösterseydi, hekim denetiminde kürtaaj yapılabilecek, çift sonradan yeni bir gebeliği başlatıp, yeni testlerle sağlıklı çocuk doğurma olasılığını anlamaya çalışacaklardır.

Son olarak geliştirilen ve genetik mühendislik tekniğinden de yararlanılarak ortaya konan yeni bir teknik ise geçtiğimiz yıl, "genetik hastalıkların 10 haftalık fetusta teşhis edilebileceği" haberi ile İngilizler tarafından duyuruldu.

Ağır genetik kan hastalığı taşıma riski olan bebeğe gebe kalan anneler, şimdi artık gebeliğin 10. haftasında, çocuğun normal ya da hastalıklı olabileceği konusunda uyarılabilmektedir. Doğum öncesi teşhisteki bu önemli ilerleme, daha önce bilenen bir tekniğe yeni bir tekniğin başarılı bir şekilde karıştırılıp uygulanması ile geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, hekimlerin fetustan alınan DNA (kalıtsal medde olan Dezoksiribonükleik asit)'ları analiz ederek, kan hastalığını teşhis etmesini mümkün kılan tekniktir. Yeni teknik ise, fetal hücreleri annenin rahiminden, gebeliğin çok erken döneminde alma yoludur ve bu da önceki teknik gibi yine iki İngiliz uzman tarafından geliştirilmiştir. 1982 yılı başında The Lancet adlı bilimsel dergide yayınlanan bir makede yazarlar, bu tekniği bir fetusun "talassemia major" denen kalıtsal hastalığı taşıdığını bulmalarına nasıl yardımcı olduğunu anlattılar. Ayrıca başka iki fetustan, birinde ta-

*** Bu hastalığı taşıyan çocuklar doğumda normaldir; ama bazı yağlı bileşikler metabolize edecek bir enzimi sentezleyemezler. Bu bileşiklerin sinir hücreleri çevresinde birikmesi, motor ve mental işlevlerin giderek azalmasına neden olur. Doğumdan birkaç yıl sonra da ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Doğu Avrupa kökenli Musevilerden kaynaklanan bu hastalık, ABD'de yaklaşık her 3.620 Musevi bebeğinden birisini etkilemektedir. Baltimore'da kurulan bir dernek, bu hastalık genini taşıyanların çocuk yapmalarını için geniş çapta propaganda sürdürmektedir.

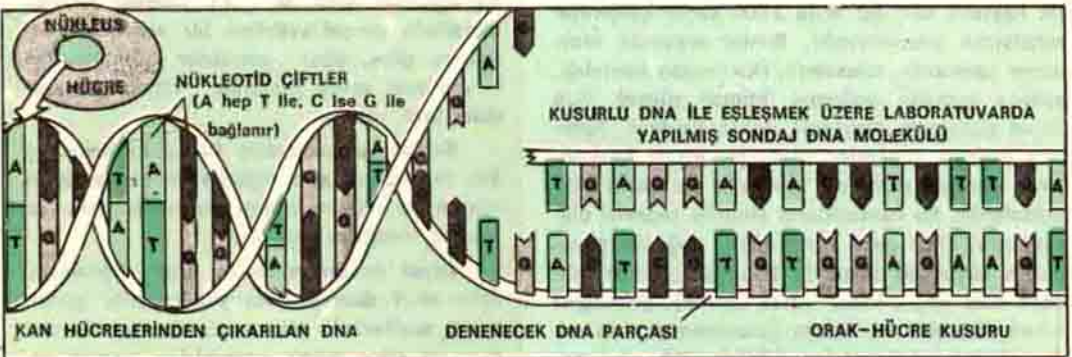
laseeminin, bir diğ erinde orak-hücre anemisinin (kansızlığının) bulunmadığını gösterdiler. Yazarlar bunun dışında, başka soyaçekim hastalıklarının da (kas distrofisi gibi) bu tip teşhisle ortaya çıkarılabileceğini tahmin ediyorlar.

Beta talassemia hastalarında defektif (hatalı ya da eksik) hemoglobinler bulunur ki, bunlar, vücuttaki oksijeni taşımaktan sorumlu olan kırmızı kan hücrelerinin proteinidirler. Bu hastalık, esas olarak doğ u kökenli Akdeniz insanlarında göze çarpar. Şiddetli kansızlıkla karakterize edilir ve hastalar, sık sık kan alma gereğini duyarlar. Hastalık, hemoglobin molekülünün alt birimlerinden birisi olan beta-globin için şifre veren gendeki bir arıza yüzünden ortaya çıkar. Bu kusurlu genler, her iki ebeveynden getirilmişse (homozigot) bu hastalık tipine **talassemia major** denir ve bu hastalar, çok ender hallerde 19 yaşından daha fazla yaşayabilirler. Orak hücre hastalığı ise, aynı gendeki farklı bir arıza nedeniyle ortaya çıkar.

Günümüzde, beta talassemia ve orak-hücre hastalıkları, **fetoskopi** diye bilinen bir teknikle doğ um öncesinde teşhis edilmektedir. Bu yöntem, uterustan ince bir iğ ne geçirilerek fetal kandan (çoğunlukla göbek kordonundan) bir örnek alınmasını gerektirir. Fetal kan hücrelerinin hemoglobin analizi, çocuğun etkilenip etkilenmediğini gösterecektir. Fetoskopinin sakıncası, gebeliğin 18 haftalık döneminden sonra yapılabilmesi ve bu sürenin, terminasyon (kürta) ge-

rekiyorsa ve arzu ediliyorsa, söz konusu kişiler için çok rahatsız edici bir durum oluşur. Yeni tekniğin üstünlüğü, eksikliğin, fetus DNA'sında tespit edilmesi ve kan örneği alınıncaya kadar beklenme gereği olmamasıdır.

Embriyo uterus duvarına gömülünce, bir hücre tabakası ile çevrilir ki, buna trofoblast denir. Bu hücreler, plasentayı oluşturmayı sürdürürken, anasal DNA'dan daha çok fetal DNA içermektedir. Londra'daki Üniversite Hastanesi grubu, işte bu hücreleri elde etme yöntemini geliştirdi. Uzmanlar, serviksten geçirilen ince bir kanalla, hafif bir vakumla emilmek suretiyle (yani transservikal aspirasyon ile) bu işi başurdular. Bundan sonraki adım DNA'yı analiz etmektir. Beta-globin için şifre veren bitişik bölgelerde, "restriksiyon endonukleaz" diye bilinen bazı enzimler aktiftirler. Bu bölgeler öyle kısa DNA baz dizilimi taşırlar ki, bunlar özel bir proteini şifrelemeye yeterli değildir. Restriksiyon enzimleri, bu bölgelerde bulunan özel noktaların DNA kollarını kırarak, keser; yani her enzim özel bir DNA dizilimine saldırır. Bu enzimin etkili olduğu bölgeler, genomun diğer şifreli bölgeleri gibi, Mendel usulüyle kalıtılır. Teşhis ilk önce, ebeveyn ve varsa kardeşler restriksiyon enziminin etkisine maruz bırakılınca elde edilen fragmentlerin uzunluğu analiz edilerek yapılır (Bu amaçla kullanılan 6 farklı enzim vardır). Hangi enzimin hangi fragmentleri çıkaracağına sınama-yenilme sonucuna göre ka-



DNA teknikleri kullanılarak, genetik şifredeki küçük değişimlerin genetik hastalıklara neden olduğu keşfedilmiştir. Bilim adamları bu hastalıkları teşhis yollarını da geliştirdiler. Şekilde gösterilen bir deneyde, DNA kolları açılmış, sonradan radyoaktif sondaj molekülleri (yalnız kusurlu DNA ile eşleşmek üzere planlanmış olup, tek bir normal A nükleotid yerine, T taşıy) ile karıştırılmıştır. Eğer sondaj DNA molekülü, hastadan alınan DNA ile eşlenerek bağlanırsa, hastalık riski var demektir. (Şekildeki A: adenin, T: timin, G: guanin ve C: Sitozin DNA bazlarını göstermektedir. Bunlar, DNA molekülünün şifre oluşturan kimyasal yapılarıdır. Her 3 bazlı bir birim, 20 çeşit amino asitten birisi için şifre sağlamaktadır.)



Normal insandaki, kırmızı kan hücreleri (solda).
Garip biçimde bükülmüş orak-hücre (sağda).

rar verilir. Son aşamada teşhis, fragment uzunlukları örneğine bakarak ve bunları aynı enzimle muamele gören fetal DNA'dan elde edilen fragment uzunlukları ile karşılaştırarak yapılır.

Diğer bir örnek olayda (beta talassemi'nin başarılı bir teşhisi yapılmıştır) ebeveynler, hastalık için heterozigottu. Ana ve babadaki beta-globin genleri, her iki atada bulunan farklı iki uzunluktaki DNA tarafından taşınıyordu. Bunların çocuklarının birisinin DNA'sı (talassemi majorluydu) tek bir uzunlukta fragment oluşturdu ve bu her bir ebeveynin ayrı bir çeşit uzunluktaki fragmenti ile eşleşti. Fetal DNA fragmenti, talassemik olanınki ile fevkalade bir biçimde eşleşerek doktorların, doğacak çocuğun talassemi major taşıyacağını kesin olarak anlamalarını sağladı. Sonradan, klasik yöntemle "düşük" fetusun hemoglobini analiz edilince, bu teşhis doğrulandı.

İnsanlığın çok rahatsız olduğu birçok genetik hastalık var: Şu anda 3.000 kadar konjenital rahatsızlık bilinmektedir. Bunlar arasında orak-hücre kansızlığı, talassemi, Huntington hastalığı, yaşlıca anaların doğurma ihtimali yüksek olan Down sendromu (mongol) denen hastalık, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir kısım Musevilerde görülen öldürücü Tay-Sachs ilk başta akla gelenlerdir. Bu hastalıkların şimdilik tedavisi olanaksızdır. Eğer gebe anne adayı, doğacak çocuğunun böyle bir hastalığı taşıdığını bilirse (sadece riski değil, kesin olarak bilirse), gebeliğini erken dönemde ve hekim denetiminde sona erdirmek isteyebilir. Halen ABD'de 600 adet genetik danışmanlık merkezi yaygın olarak faaliyet göstermektedir. Bu danışmanlık hizmetinin önceden beklenilmeyen bir hızla arttığı da gelen haberler arasında. Kalıtsal hastalıkların taşınıp taşınmadığını tespit için günümüzde kullanılan modern teknik "amniyosentez"le, en erken 16 haftalık fetusta teşhis yapabiliyordu. Şimdi ise genetik mühendisliği yöntemlerinin ginekolojî ile birleştirilmesi ile, daha 10 haftalıklan gebe anneye bebeğinin bir kalıtsal hastalığı taşıyıp

taşımadığı söylenebiliyor. Bu tekniğin yaygınlaşması kürtaj yasasının yurdumuzda da işlerlik kazanmak üzere olduğu şu sıralarda, bir yandan umutla beklenirken, öte yandan kürtaja karşı olanlar tarafından eleştirilmektedir.

Yakın gelecekte GENETİK DANIŞMANLIK görevi daha kolay, yaygın ve doğrulukla yapılabilecek ve doğumdan yeteri kadar önce, kusurlu embriyo saptanabilecektir. Böylece, gebeliğin devamı konusundaki karar, anne adayının ve evli çiftin tercihi bırakılabilecek, dana sağlıklı insan nesillerinin yetişmesi, doğumdan baslayarak sağlanabilecektir. ■

YEMEK VE EGZERSİZ ZAMANLAMASI

Egzersiz, fazla kiloları atmak için kuşkusuz iyi bir yöntemdir; ama iyi zamanlanmış bir egzersiz daha da iyidir. Cornell Üniversitesi'nde gerçekleştirilen bir araştırma sonucuna göre, eğer egzersizler yemeklerden birkaç saat sonra yapılırsa, vücut kalorileri daha hızlı yakıyor.

Beslenme uzmanları David Levitsky ve Eva Obarzanek, ağır öğünlerden sonra kalori yakma ya da ısı üretim düzeyinin daha da yüksek olduğunu buldular.

Diyet uzmanları da en ağır öğünlerin, daha aktif davranışların yoğunlaştığı günün erken saatlerinde alınmasını öneriyorlar. Uzmanlara göre planlı egzersizler, yemek zamanını izleyen üç saat içinde yer almalı.

Yeteneklerin en değerli olanı,
bir sözcüğün yettiği yerde iki sözcük kullanmamaktır.

Thomas JEFFERSON