

# GENLERE EN ERKEN BAKIŞ

**Beş haftalık bir fetüsün cinsiyetini öğrenebilmek, birçok anne ve baba adayını aylarca beklemekten kurtaracak gibi. Üstelik, belki onlara çok daha önemli bir bilgi edinme şansı tanıyacak: doğacak bebeğin herhangi bir kalıtsal hastalık taşıyıp taşımadığı. Anne kanındaki fetüs DNA'sını inceleyerek tanı koyma teknikleri geliştikçe, ailelerin doğacak bebeklerinin durumu hakkında bilgi edinme ve seçim yapabilme şansları da artıyor.**

Bir süre önce ABD'de bir televizyon programında, henüz 7 haftalık hamile bir kadın bebeğinin cinsiyetini milyonlarca izleyeciyle birlikte öğrendi. Holly Osburn adındaki bu kadın, birkaç damla kan örneğini Baby Gender Mentor (Bebek Cinsiyet Rehberi) adlı bir ürünü piyasaya süren firmaya göndermiş. 275 dolara satılan bu testler sayesinde, 5 haftalık bir fetüsün cinsiyetinin annesinden alınan bir parça kan yardımıyla saptanabildiği söyleniyor. Boston'daki Tufts Üniversitesi Tıp Okulu'nda doğumöncesi genetik konusunda çalışmalar yapan Diana Bianchi'nin, "evde" fetüs DNA'sı testlerinin henüz bilimsel ve etik açıdan yeterli oldukları konusunda bir karar ol-

madığına vurgu yapmasına karşın, vücuda ciddi bir müdahale yapılmaksızın (noninvazif) gerçekleştirilen bu fetüs tanı testleri piyasada satılmaya başlanmış bile. Annenin kanında dolaşan fetüs DNA'sına dayanan testlerin, vücut içine girilerek (invazif) ve gebeliğin geç evrelerinde yapılan amniyosentez gibi az da olsa risk içeren testlerin yerini alması bekleniyor. Araştırmacılar annenin kanında bulunan fetüse ait DNA'ları, babadan gelen ve kistik fibroz ya da Akdeniz anemisi gibi hastalıklara yol açan genleri saptamak için kullanıyorlar. Şimdilerdeyse, bu teknikleri Down sendromunu saptamak gibi daha büyük başarılarla imza atabilmek için geliştirmeye çalışı-

yorlar. Eğer bu iş başarılı olursa, bilim insanları fetüs genetik testlerinin de tıpkı HIV testi ya da diğer tanı testleri gibi ucuz ve alışılmış testler haline geleceğini düşünüyorlar.

En erken ve en kolay gerçekleştirilen fetüs DNA testi, elbette etik soruları da beraberinde getiriyor. Örneğin kimi araştırmacılar, ailelerin istedikleri cinsiyette bir bebeğe sahip olamayacaklarını öğrendiklerinde bebeği düşürmeye çalışabileceklerine dikkat çekiyor. Benzer şekilde, kız çocuklara erkeklere oranla daha az değer verilen toplumlarda da bu tür risklerin artabileceğine dikkat çekiliyor. Etik tartışmalar her ne kadar cinsiyet seçimi konusunda yoğunlaşsa da, eğer fetüs

DNA testleri fetüsün kanser ya da başka bir hastalığa yatkın genler taşıdığını açığa çıkarırsa, bebek odasının rengine karar vermekten çok daha zor kararların aileleri beklediği söyleniyor.

Araştırmacılar şimdi, annenin DNA denizinde yüzen birkaç molekül fetüs DNA'sı diziliminden net ve tutarlı işaretler almanın yollarını arıyorlar. "Eğer bu tür bir tanı, aileleri gebeliği sonlandırmaya varan kararlar vermeye itecekse, doğruluk ve kesinlik şart" diyor Warwick Üniversitesi'nden Maj Hulten.

Araştırmacılar farklı tiplerde birkaç fetüs hücresinin, anne adaylarının kanında bulunduğunu yaklaşık 30 yıldır biliyorlar. Gebelik sırasında annenin bir mililitre kanında, 2 ile 6 fetüs hücresi bulunabiliyor ve bunların bir kısmı doğumdan sonra da kanda kalıp, doğum sonrası doku onarımına ya da annedeki hastalıkların iyileşmesine katkıda bulunabiliyor. Bunun kanıtı, ilk olarak 1991'de Baylor Tıp Okulu'ndaki Joe Leigh Simpson Laboratuvarı'nda yapılan bir fetüs tanı çalışmasında ortaya çıkarıldı. Kullanılan CD71 adlı bir antikor, fetüs kökenli kırmızı kan hücrelerine tutunarak, onları annenin kan hücrelerinden ayırma işle-



minin başarıyla gerçekleştirilmesini sağlamış. Kromozom bozukluğundan kaynaklanan Down sendromunu saptayabilmek için, renkli sondaların kromozomlara tutunduğu floresans yerinde melezleme (FISH - Fluorescence in situ hybridization) yöntemini kullanmışlar. Başka laboratuvarlar da, amniyosentez ve koryonik villus örnekleme gibi yöntemlere seçenek oluşturacağı düşünülen bu yeni tekniklerin kullanıldığı benzer araştırma sonuçları yayımladılar. Gebeliğin ilk üçtebirlik döneminin (1 - 13. hafta arası) sonlarında ya da 2. üçtebirlik döneminin (13 - 26. hafta arası) başlarında anne adayının vücuduna bir iğne yardımıyla girilerek fetüs hücreleri

toplanan bu tanı yöntemlerinde % 1'lik bir düşük riski bulunuyor. 1994'te ABD Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü'nde, 5 farklı laboratuvarda yapılmış olan ve 2744 hamile kadının kanından alınan fetüs hücrelerinin kullanıldığı Down sendromu araştırma sonuçlarının doğruluğu ölçüldü. 2002'de yayımlanan raporlara göre, sonuçlar umut vericiydi.

NICHD'den (Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü) araştırmacılar, kanda bulunan fetüs hücrelerinin güvenilir tanılar sağlamada kullanılması için şu anki tekniklerin geliştirilmesi gerektiğini düşünüyorlar. Bunun anahtarının da, annenin kanındaki milyonlarca hücreden fetüs hücrelerini daha etkin bir biçimde ayırmayı sağlayacak antikor ya da başka bileşimler olabileceği görüşündeler.

Birkaç farklı ekip, trofoblast adı verilen ve hamile bir kadının rahim boyundan alınan örnek dokudan fetüs hücrelerini yalıtımak gibi alternatif yaklaşımlar arıyorlar. Simpson grubundan Farideh Bischoff, trofoblastları annenin hücrelerinden ayırmanın, fetüs kan hücrelerinden ayırmaktan daha kolay olacağını söylüyor.

## Serbest ve Basit

Birkaç yıl önce Hong Kong'taki Çin Üniversitesi'nden Dennis Lo ve ekibinin, anne kanında fetüs hücresinden daha fazlasının bulunduğunu ortaya çıkarmasıyla, annenin vücuduna girmeden yapılan testler yeni bir yöne saptı. Buna göre, hücrelerin dışında fetüs DNA'sı serbest halde annenin kanında yüzüyor. Lo'nun aklına bu düşüncüyü getiren, kanser hastalarının kanında tümör DNA'sı bulunması olmuş. Buradan yola çıkarak, tümör gibi hızlı büyüyen bir doku olan plasentanın da DNA bırakabileceğini düşünmüş.

Lo ve ekibi, erkek fetüsteki Y kromozomu üzerinde bulunan SYR genini araştırmak için polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) kullanıyor ve 1998'de yazdıkları raporda, anne adayının kanında fetüs hücresinden daha fazla fetüs DNA'sı bulunduğunu ortaya koyuyorlar. Annenin plasentadaki hücreli (cell-free) DNA oranı gebelik süresince % 3 - % 6 artıyor ve doğumdan iki saat sonra hızla düşüşe geçiyor.

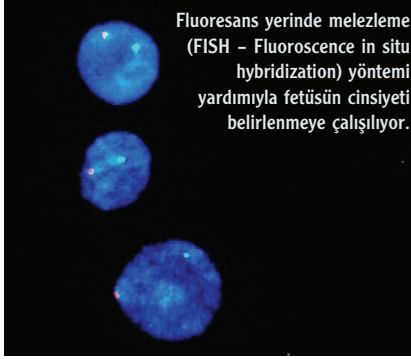
## Tanı ve Cinsiyet Seçiminde Kullanılan Yöntemler

Ultrasonografi, amniyosentez ve koryonik villus örnekleme gibi yöntemlerle bebeğin cinsiyetini karın içinde belli oluyor. Ultrasonografide plastik bir aygıt karın alt bölgesinde gezdirilerek yüksek frekanslı ses dalgaları gönderiliyor. Geri dönen dalgalar işlenerek bebeğin durumunu da gösteren eş zamanlı görüntüler elde ediliyor. Amniyosentez ve koryonik villus örneklemede, anne adayının vücuduna bir iğne yardımıyla giriliyor. Amniyosentezde, iğneyle rahime ve bebeğin içinde bulunduğu amnion sıvısına ulaşılarak buradan sıvı örneği alınıyor. Koryonik villus örneklemede, iğne gelişmekte olan plasentanın içine sokularak dokudan küçük parçalar alınıyor. Bu testler daha çok 35 yaşını aşmış, daha önceden Down sendromu gibi bir kromozom sorunu bulunan bebek doğurmuş olan ya da anne babanın az rastlanır metabolik bir bozukluk taşıdığı bilindiği durumlarda anne adaylarına uygulanıyor. Koryonik villus örnekleme için uygun zaman genellikle gebeliğin 10 - 12. haftasıyken, amniyosentez genellikle 16 - 18. haftalarda uygulanıyor. Amniyosentezin kimi durumlarda daha erken uygulandığı da olabiliyor. Her iki testten önce de, ultrasonografi aracılığıyla ayrıntılı bir görüntüleme ve inceleme yapılması gerekiyor.

Gebelik başladıktan sonraki yöntemlere ek olarak son yıllarda, henüz gebelik başlamadan

uygulanan birtakım yöntemler de gündemde. Bunlardan ilki MicroSort Sperm Sorting adlı yöntem. Burada yapılan işlem, X ve Y kromozomu taşıyan spermleri ayırmak. İstenen cinsiyete göre, X ya da Y kromozumlu sperm, rahmin içine yerleştirilip döllenme sağlanıyor ya da kadının yumurtası da dışarı alındıktan sonra bu işlem dışında gerçekleştirilip yeniden anne adayının rahmine yerleştiriliyor. Bu yöntemin başarı oranının % 70 - 80 arasında ve daha çok kız bebek isteyenler için yüksek olduğu söyleniyor. Bu yöntemde her bir deneme yaklaşık 4.000 dolar ve genellikle anne adayları ortalama 3 deneme yaptırıyorlar. Bir başka yöntemse Yerleşim (İmplantasyon) Öncesi Genetik Tanı (Preimplantation Genetic Diagnosis). Bu yöntemde cinsiyetine karar verilen embriyo rahmin dışında üretiliyor ve buraya daha sonra yerleştiriliyor. Bu yöntemin fiyatıysa oldukça yüksek; 10.000 - 20.000 dolar.





Fluoresans yerinde melezleme (FISH - Fluorescence in situ hybridization) yöntemi yardımıyla fetüsün cinsiyeti belirlenmeye çalışılıyor.

Lo ve ekibi fetüs DNA'sının, Rh faktöründe öldürücü uyuşmazlıklara yol açabilen, kırmızı kan hücreleri yüzeyindeki bir proteini tanıma kullanılabileceğini gösterdi. Eğer Rh (-) bir kadın, Rh (+) bir fetüs taşıyorsa, bağışıklık sistemi bebeğin kan hücrelerine karşı antikorlar üretebiliyor. Bu da, fetüste kansızlığa yol açabiliyor. Bu hassaslaşma gebeliğin belli dönemlerinde, anneye Rh immüno globulin (antikor) enjekte edilerek engellenebiliyor. Bu, fetüsün Rh durumu bilinmeden alınabilecek bir önlem. Ancak birçok araştırma grubu, Rh (-) hamile bir kadının kanını, fetüs DNA'sı için test edip Rh geninin fonksiyonel biçimini ortaya çıkarabildi. Bu tür testler Avrupa'da bazı laboratuvarlarda 2001'den beri uygulanıyor. Birçok grup da, kistik fibroz, beta talassemi, cüceliğin bir türü ve Huntington hastalığı gibi babadan geçen mutasyon hastalıklarını saptadıklarını bildirdiler. Bununla birlikte, sonuçlar her zaman yeniden elde edilebilir olmayabiliyor, çünkü küçük mutasyonları fetüs ve anne DNA'sı karışımından çıkarmak çok zor olabiliyor. Diğer umut verici bulgularsa henüz tartışmalı. Lo ve ekibi 2000 yılında, ölen hücrelerin parçalarındaki (fragments) bozulmamış fetüs DNA'sının Down sendromu için incelenebildiğini bildirdi. Geçen yıl da bir biyoteknoloji firması, annenin kanının formaldehitte işlenmesinin fetüs DNA'sı elde etmesini artıracak iddiasında bulundu. Ne var ki, yalnızca bazı laboratuvarlar bu deneyleri yineleyebildiler.

Bununla birlikte geçen yıl yaşanan iki gelişme, fetüs DNA'sı testlerinin olası güvenilirliğini artırdı. İki çalışmanın da konusu, Asyalılar ve Akdenizliler'de sık rastlanan Akdeniz anemisi hastalığına yol açan mutasyonlardı. Yayımlanan raporda, 12 fetüste ki kalıtsal beta talassemiye gösteren mutas-

yonların tanısı için fetüs DNA'sı incelemesinde yalnızca PCR yerine, PCR ve spektrometre kullanılmasının daha güvenilir olacağı belirtiliyor.

Bu yılın başlarında, başka bir ekip farklı bir yaklaşımla, beta talassemi mutasyonlarının tanısında tek bir nükleotit değişimini incelemiş. Bu çalışmada, daha önceden Lo ve ekibinin bulunduğu, anne kanındaki fetüs DNA parçalarından yararlanılmış. Bu takım, elektroforez yöntemiyle kan örneğindeki kısa bölümlerin oranını artırmış ve 31 fetüsten 28'inde beta talassemi mutasyonunu başarıyla bulmuş. Kütle spektrometrisi gerektiren Sequenom-Lo yöntemi 300.000 dolara mal olurken, bu yöntemde her bir örnek için harcanan para yaklaşık 8 dolar.

Birçok ekip bu teknikleri kullanarak kistik fibroz ya da diğer kalıtsal hastalıkları güvenilir biçimde saptamak konusunda birbirleriyle yarışıyor.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların hepsinde, babadan geçen kalıtsal mutasyonların tanısı gerçekleştirilebildi. Bunun en önemli nedeniyse, henüz anne kanındaki fetüs DNA'sını anne DNA'sından tümüyle ayırmanın bir yolunun bulunamamış olması. Bunun olası bir çözümünün, gene tutunan metilli gruplar gibi "epigenetik" işaretlerin kullanılmasıyla, annenin DNA'sından fetüsünkini ayırmak olabileceği söyleniyor. Lo ve ekibi 2002'de bu tür bir ayırtırmayı başarıyla gerçekleştirdiler. Bir başka olası stratejiyse, yalnızca fetüs tarafından üretilen elçi RNA'ları kullanmak olabilir. Birçok grup, plasenta genlerince üretilen RNA'nın annenin kanında fark edildiğini gösteren çalışmalar yaptı.

Fetüs DNA'sından yararlanarak ve annenin vücuduna girmeden yapılan Down sendromu tanısı, araştırmacılar için büyük bir başarı. Down sendromu olasılığı 35 yaşın üstündeki anneler için 270'te 1 olduğundan, böyle bir teste talep de çok fazla olacak. Hekimler gebeliğin ilk üçtebirlik bölümünde fetüsün boyun ölçülerine ve annenin kanında kimi proteinlerin miktarına bakarak bu bozuklukla ilgili taramalar yapıyorlar. Bu yöntemler, yanılma payı % 2 - % 6 arasında olsa da hastaların % 85'ine uygulanıyor. Her ne kadar Uluslararası Down Sendromu Tarama grubu geçen yıl bu yöntemi, tüm kadınlara sunulması gereken bir hizmet olarak

talep etse de, firma bu yöntemin ardından amniyosentez ve koryonik villus örnekleme de uygulanması gerektiğini söylüyor. Bu testlerin fiyatının 1000 dolardan fazla olması, uygulamayı 35 yaş üzeri kadınlarla sınırlıyor.

Fetüs hücrelerini kullanarak Down sendromunu saptamak, hücresiz DNA kullanarak saptamaya çalışmaktan çok daha kolay. Bunun nedeniyse, bu hastalığın PCR ile saptanabilecek bir mutasyondan çok fazladan bir kromozomdan kaynaklanıyor olması. Şimdiye değin izlenen yöntemlere fetüs DNA'sı nicelik testinin de eklenmesinin, saptama oranını % 81'den % 85'e çıkarabileceği söyleniyor.

## Etik Sorunlar

Her ne kadar bu kulvardaki araştırmalar büyük çekişmelere sahne olsa da, ekipler arasında işbirliği de yaygın. Avrupa Birliği'nin 12 milyon euroluk parasal destek sağladığı Fetüs Değerlendirmede Özel Gelişmeler (Special Advances in Fetal Evaluation) adlı projede tam 52 enstitü ortağı bir araya geldi.

Bununla birlikte Baby Gender Mentor gibi doğruluk oranı % 99,99 olarak belirtilen testleri satan firmaların çalışmalarını yeterince güvenilir bulmayan biliminsanlarının sayısı oldukça fazla. Lo ve ekibiye, geliştirdikleri yöntemin cinsiyet seçiminde kullanılmaması için firmalara birtakım güvenlik önlemleri aldırıyorlar. Aslında bu türden erken tanı yöntemleri yalnızca cinsiyet seçiminde değil, kalıtsal bir hastalık ya da bozukluk söz konusu olduğunda gebeliği sona erdirmeye gibi birtakım riskler de taşıyabiliyor. Bununla birlikte biliminsanları, anne adaylarının bebeklerinin hastalıklarını önceden bilmelerinin, psikolojik olarak duruma hazırlıklı olmalarını sağlayabileceğini düşünüyorlar. Örneğin, Down sendromu taşıyan bir bebeğe sahip olacağını bilen bir anne, doğum sonrasında bu durumla başa çıkabilmek için hazırlıklı olabilir. Bu her ne kadar zor bir durum olsa da, ailelere kendileri için en doğru olana karar verme şansı tanıyor.

Elif Yılmaz

Kaynaklar:  
Kaiser J., "An Earlier Look At Baby's Gender", Science, 2 Eylül 2005  
<http://www.genetics-and-society.org/campaigns/sexselection/>  
[http://www.rwh.org.au/wellwomens/factsheets/CVS/CVS\\_turkish.pdf](http://www.rwh.org.au/wellwomens/factsheets/CVS/CVS_turkish.pdf)