



Doç. Dr. Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ

1967 yılında Yenice-Karabük'te doğdu. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1992 yılında mezun oldu. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda

1999 yılında doktorasını tamamladı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda; 1999-2002 yılları arasında uzman doktor, 2002-2003 yılları arasında öğretim görevlisi ve 2003 yılında yardımcı

doçent doktor olarak çalıştı. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kurulan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yardımcı doçent olarak çalıştı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doçent doktor olarak, özellikle "prenatal postnatal ve postmortem sitogenetik ve moleküler sitogenetik tanı" alanlarında çalışmaktadır. SCI kayıtlı dergilerde 15 makalesi, ulusal dergilerde 13 makalesi ve bir ulusal kitap bölümü mevcuttur. Ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 41 bildirisi olan Doç.Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz, evli ve bir çocuk annesidir.

e-mail adresi: karaoguz@gazi.edu.tr

İNSANDAKİ GENETİK HASTALIKLAR

İnsan vücudunda bulunan 10^{14} hücrenin çok büyük bir kısmı çekirdekli hücrelerdir ve bu çekirdeklerin içindeki **kromozomlar**, aslında sayısız hücre bölünmesinde stabil kalan çok büyük **DNA** molekülleridir. **DNA**, yani deoksiribonükleik asit, 5 karbonlu (C) bir şeker olan deoksiribozdan, azot (N) içeren bir bazdan ve fosfat grubundan oluşmaktadır. Bazlar, **purin (Adenin ve Guanin)** ve **primidin (Timin ve Sitozin)** bazlar olarak iki gruptur. **Ribonükleik asitte (RNA)** ise DNA'dan farklı olarak timin yerine **urasil** bazı bulunmakta (C5'de metil grubu içermez) ve şeker olarak da deoksiriboz yerine riboz şekeri yer almaktadır. İlk defa **Watson, Crick, Wilkins ve Franklin** tarafından DNA'nın şekli çift heliks

olarak çizilmiştir. İnsan genomundaki bu DNA sağdan dönüş (sağ eli) yaptığı için buna B DNA denmektedir. DNA zincirleri lineer olarak birbirine antiparalel olarak yerleşmekte ve iki DNA zinciri arasındaki bazlar birbirlerine zayıf **hidrojen bağları (H)** ile bağlanmaktadır. G ile C arası **3 H bağı**, A ile T arası **2H bağı** bulunmaktadır. Buradaki hidrojen bağları çok sayıda ve yönlendirilmiş oldukları için DNA'da daha kararlı bir durum yaratmaktadırlar. Genomun büyüklüğünden bahsederken veya kromozomların içindeki genetik materyalin oranları anlatılırken kullanılan 'baz çifti: bç' kavramı G-C ve A-T baz eşleşmesini esas almaktadır. Öyleki insan genomu **6.4-6.6 X 10⁹ bç**'den oluşmaktadır. Genomun ancak %1-

1.5'i kodlanan genlerden oluşmaktadır ki bu da sayı olarak 20-25.000 kadar geni ifade etmektedir. %25 kadarlık kısmı, gende kodlanmayan intron bölgelerini kapsamaktadır. Genomun geriye kalan esas büyük kısmını ise, %50-60 ile tekrarlayan gen bölgeleri, %13.5 ile de pseudogenler, boşluk dizileri, translyasyona katılmayan bölgeler gibi dizilimler oluşturmaktadır. DNA'nın yapısında hidrojen bağlarının yanısıra genelde iki molekül arasından suyun uzaklaştırılması ile oluşan anhidro bağlardan olan fosfodiester bağı da bulunmaktadır. Bu güçlü kovalen bağ, deoksiriboz şekerin C5'ine bağlı fosfat grubu ile diğer şekerin C3'üne bağlı hidroksil grubu arasındaki oluşmaktadır.

İnsan DNA'sı çıplak değildir, proteinler ile sarılı haldedir. **Bazik histon(H) proteinler** ve heterojen bir grup olan **asidik nonhiston proteinler** ile birlikte DNA ve protein birlikte **kromatin** adını alır. Beş tane major histon proteini vardır: H1, H2A, H2B, H3 ve H4. Bu proteinler DNA'nın paketlenmesinde rol alırlar ve böylece metrelerce uzunluktaki DNA'nın mikron büyüklükteki hücrenin içinde yerleşmesini sağlarlar. Evrimde korunmuş olan H2A, H2B, H3 ve H4 proteinleri, ikişer tane olarak DNA'nın etrafını sarırlar ve histon oktomerini oluştururlar (140bç büyüklüğünde). En dıştan da bu yapıyı yine evrimde korunmuş olan H1 histonu sarar ve iki oktomer arasında 20-60 bç'den oluşan boşluklar vardır, toplam yapı 200bç'den oluşur ve bu görüntüye 'ipe dizili inci' tanesi görüntüsü adı verilir. DNA'nın histon proteinleri ile oluşturdukları bu yapıya **nükleozom** adı verilmektedir. DNA'nın proteinler ile sarıldığı bu evrede 15cm'lik bir kromozomun büyüklüğü

1.5cm'e inmektedir. Nükleozom dizileri, helikal daha kompakt bir yapıya dönerler ki bu sekonder kromatin yapıya **solenoid** adı verilir (30 nm çapında, yaklaşık nükleozomun 3 katı). Bu solenoid yapı, kromatin organizasyonunun ana yapısıdır. Herbir solenoid dönüşüm 6 nükleozomdan oluşur. Bu organizasyon evresinde 1. kromozom 0.3 cm uzunluğuna inmektedir. Solenoidler looplar halinde veya domainler şeklinde 10-100 kilobazlık intervallerle nonhiston proteinleri olan scaffold proteinlerine veya matrikse tutunurlar. Bu loopların DNA replikasyonu ve gen transkripsiyonunda fonksiyonel üniteler olduğu düşünülmektedir. Loopların daha da kalınlaşmış haline, erken profazda mikroskopta görülebilen bu yapıya **kromomer** adı verilir. Kromomer kondansasyonu arttıkça artık bu yapının adı **kromozomdur** ki bunlar profaz ve metafazda görünür haldeki yapılarıdır ve Giemza-bantlama (G-bant) ile boyanırlar. G-bantlama ile boyama sonrası kromozomların üzerinde herbiri en az birkaç milyon bç'den oluşan açık koyulu bantlar mikroskop altında incelenir (Şekil-1). Profaz evresinde 1. kromozom 50µm olur (1/300 kez kondanse), metafaz evresinde ise maksimum kondansasyona ulaşır ki, 1/10 000 kez kondanse olur. Kromozom üzerinde, metafazda izlenebilen herbir bant 5-10 milyon baz çiftini ifade etmektedir. En küçük kromozom olan 21. kromozom yaklaşık 33.8 milyon baz çifti, en büyük kromozom olan 1. kromozom yaklaşık 250 milyon bç DNA içerir. Metafazdan sonra mitoz veya mayoz tamamlandığında kromozomlar dekondanse olur ve interfazdaki dinlenme haline dönüp, yeni hücre bölünmesi için hazır hale gelirler.

Kromozomlar kısa ve uzun olmak üzere iki koldan ve onları birbirine bağlayan, tekrarlayan DNA'ların baş-kuyruk şeklinde binlerce kopya olarak bulunduğu ve kendine özgü protein içeriği olan sentromerlerden oluşmaktadırlar. Kromozomların her iki kolunun uç kısımlarında ise özel baz dizilimlerine sahip telomer bölgeleri bulunmaktadır.

İnsandaki Genetik Hastalıklar:

İnsandaki genetik hastalıkları üç ana grup altında incelemek mümkündür. Bunların içinde, genel toplum prevalansı olarak 600/1000 ile kompleks kalıtım ile geçen hastalıklar daha yüksek oranlarda görülmektedir. Tek gen hastalıkları 20/1000 ile ikinci sırada iken daha az oranda, 3.8/1000 ile kromozomal hastalıklar gelmektedir.

- **Kromozomal hastalıklar**
- **Tek gen (Mendeliyen kalıtım ile geçen) hastalıkları**
- **Mendeliyen kalıtım ile geçmeyen hastalıklar**
 - **Kompleks kalıtım ile geçen**
 - **Mitokondri kalıtımı ile geçen**
 - **Tekrar dizi hastalıkları**
 - **Somatik hücre hastalıkları** olarak sınıflandırabiliriz.

Kromozomal hastalıklar, sayısal ve yapısal anomaliler veya markır kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Normalde hücrenin içinde haploid ($n:23$, eşey hücresindeki kromozom sayısıdır) sayının iki katı yani diploid ($2n:46$) sayıda kromozom bulun-

maktadır. Sayısal anomaliler, iki şekilde karşımıza çıkmaktadır; **öplöidi** ve **anöplöidi**. **Öplöidi**, haploid sayının katları kadar artmasıdır ki triploid ($3n$) ve tetraploid ($4n$) en sık oluşan öplöidilerdir. $69,XXX$, $69,XXY$ ve $69,XYY$ olarak ifade edilen triploidiler sıklıkla düşük materyallerinde saptanmaktadır ve özellikle de fetal dokuya çok az rastlanan ve plasentanın ağırlıkla üzüm salkımı gibi daha büyük oranlara ulaştığı parsiyel (kısmi) molar gebeliklerde daha sık karşılaşılmaktadır. Tetraploidilerde ise 92 kromozom bulunmaktadır ve genellikle normal döllenmeyi takiben zigotun olgunlaşma bölünmelerindeki hatalar sonucu oluşmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %2'sinde tetraploidik karyotip belirlenmekte ve daha sıklıkla embriyo bulunmayan boş kese (blighted ovum) şekline görülmektedirler. Diğer ve daha sıklıkla görülen sayısal artışlar **anöplöidiler**dir ki bunlarda kromozomların sayısı haploid setin bir veya üzerinde artmakta veya azalmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %70-75'inden sorumludurlar ve kromozom hastalıklarının içinde en yaygın ve klinik önemi olan bu grup anomalilerdir. Yaşama bağdaşan ve en sık oranda gördüğümüz anöplöidi Down sendromudur. Yaklaşık 900 canlı doğanda bir karşımıza çıkan Down sendromunda kromozom sayısı 47'dir. Burada esas olay kromozomların hücre bölünmeleri sırasında ayrılamamasıdır (nondisjunction) ve bu durumda bir hücre trizomik, diğeri monozomik olmaktadır. Ayrılamama %95 annenin mayozunda ve %80'de mayoz 1'deki hatalardan kaynaklanmaktadır. Öyle ki kız çocukların eşey hücrelerinin mayoz bölünmeleri, onların anne karnında bulunduğu dönemde başlamakta ve kromozomlar yıllarca mayoz 1'in profaz aşamasındaki diploten safhasında beklemektedir.

Bu nedenle sıklıkla, diplotende birbiri ile parça değiş tokuşunu daha önceden yapmış ve özel bir çapraz halde (chiasma) bulunan kromozomların yıllar içinde çözünmelerinin kromozomların ayrılmasına neden olduğu düşünülmektedir. Yani diğer bir değişle kızlar daha anne karnında iken, onların ilerideki gebeliklerinden bazılarında kromozomların ayrılamayacağını belirlediği düşünülmektedir. Kromozomların ayrılamamasının bir diğer nedeninin de, hücrelerin yaşlanması ve dolayısı ile kromozomların kutuplara çekilmesini sağlayan iğ iplikçiklerinin de yaşlanmasına bağlı çekme işlemini tam olarak yapamamaları olarak düşünülmektedir. Anöploidi'nin bir diğer nedeni anafazda geri kalmadır (anafaz lagging). Anafazda kutuplara göç sırasında hata olunca kromozomlardan bir tanesi yeni oluşan yavru hücrenin dışında kalmakta veya diğer grup kromozomlar ile beraber diğer hücrelere gidemektedir. Geri kalan kromozom hiçbir hücreye gitmeden ortadan kaybolmakta, bu durumda bir normal, bir de monozomik hücre oluşmaktadır. Anöploidilerden en sık karşımıza çıkan trizomi tüm kontrasepsiyonların %3-4'ünde, canlı doğanların ise %0.03'ünde görülür. 1. kromozom hariç tüm kromozomların trizomisi tanımlanmıştır. Monozomi olarak ise X kromozomunun monozomisi hariç diğer monozomiler yaşama bağdaşmaz!

Kromozomdaki yapısal anomalilerin oluşumunda **esas mekanizma kromozom kırıklardır!** Kırıklar spontan veya radyasyon, viral enfeksiyonlar ve mutajenik ajanların etkileri sonucu oluşmaktadır. Sayısal anomalilere göre çok daha

az oranda görülen yapısal anomaliler yenidoğanların %0.02'de karşımıza çıkmaktadır. Yapısal değişimlerin sonunda genetik materyal normal ise "dengeli", eksik veya fazla ise "dengesiz" gamet oluşur! **Delesyon**, bir kromozom segmentinin koparak kaybolmasıdır. Terminal denilen kromozomun uç kısımlarından veya interstisyel denilen kromozomun içindeki herhangi bir noktadan olabilir. Klinik kopan segmentin boyuna ve orada bulunan anlamlı genlerin etkilenimine bağlıdır. **Dublikasyon**, kırılma sonucu kopan segmentin kendi homologuna yapışması ile oluşmaktadır, genellikle klinikte anomalilerle birlikte. **Ring (yüzük) kromozom**, kromozomun iki ucunun da kırılması ve bu kırılan uçların halka şeklinde birleşmesi (kırılan uçlar "sticky end: yapışkan uç" şeklindedirler) ile oluşmaktadır. Çok sık karşılaşılan bir durum değildir ama özellikle kanserlerde her kromozoma ait ring kromozom görülebilir. **İzokromozom**, bir kromozomun her iki kolunun da aynı olması, yani her iki tarafın da kısa kola veya her iki tarafın da uzun kola sahip olmasıdır. En sık X kromozomunda olmaktadır. İki ayrı mekanizma sözkonusudur:

- 1- II. mayoz sırasında kromozomun sentromeri üzerinde olan enine bölünme ile meydana gelebilir (normalde dikine bölünme olmaktadır).
- 2- Bir kromozoma ait kısa (p) veya uzun (q) kolun, homolog kromozomu üzerinde diğer kolun sentromere bitişik proksimal ucuna translokasyonu ile meydana gelebilir.

Disentrik kromozom, herbirinde bir sentromer olan iki kromozom segmentinin asentrik (sentromersiz) parçalarını kaybederek ucuca birleşmesi ile oluşmaktadır. **Pseudodisentrik**; Sentromerlerden biri inaktif kalırsa veya her iki sentromer anafaz çekilmesinde koordine hareket ederse mitotik olarak stabil olur, bu daha çok **akrosentrik** (13, 14, 15, 21 ve 22 nolu, satellite DNA içeren kromozomlar) ve **X kromozomlarında** oluşan bir durumdur. Genelde iki sentromer olduğu için anafazda kolay kırılırlar! **İnversiyon**, kromozom üzerinde iki ayrı kırık oluşması ve herhangi bir segmentin genellikle kayba uğramadan kendi üzerinde 180° dönerek yapışması ile oluşur. Kırılma tek kolda ve sentromerin dışında ise **parasentrik**, eğer her iki kolda ve sentromeri de içine alıyorsa **perisentrik inversiyon** adını alır. En çok rastlanan inversiyonlardan biri 9. kromozomun heterokromatin bölgesini kapsayan perisentrik inversiyonudur ve fenotipik olarak herhangi bir anomaliye neden olmadığı için genellikle "masum inversiyon" olarak kabul edilmektedir. Diğer otozomal veya gonozomal kromozomlardaki inversiyonlarda, olaya katılan segmentin en içeriğine göre klinik tablolar oluşabilmektedir. **Translokasyon**, non- homolog kromozomlar arasında kromozom segmentlerinin yer değiştirmesidir. Üç tip translokasyon söz konusudur:

1- Resiprokal translokasyonlar: Non-homologların kırılması ve kırılan segmentlerin karşılıklı yer değiştirmesi ile meydana gelir. Genellikle ailesel olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailesel olanlarda bile bir sonraki kuşakta anomali ris-

ki %10'lar civarındadır. (Mayoz 1 de pakitende bivalen (tetrat) oluşumu yerine quadrivalen oluşumu sözkonusudur.)

2- Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozomun sentromerlerinden birleşmesi ile oluşur. Kromozom sayısı 45 olur! 1/1000 oranı ile, en sık 13. ve 14. kromozomlar arasında görülmektedir. Bunların içinde en fazla klinik öneme sahip olanı 21. kromozomlar arasındaki Robertsonian translokasyonlardır çünkü bu yapıya sahip ebeveynlerin tüm çocukları Down sendromu olacaktır.

3- İnsersiyon: Bir kromozomdan kopan segmentin başka bir kromozoma dahil olmasıdır, aslında tek taraflı translokasyondur. Birden fazla kromozom kırığı olaya katılmaktadır. Diğer yapısal anomalilere göre daha nadir olarak görülmektedir ve yaklaşık %50 dengesiz gamet oluşturma riski vardır.

Marker kromozom, hem sayısal hem de yapısal anomali olarak ifade edilmektedir. Metafaz plağında sentromer içeren veya içermeyen, herhangi bir kromozoma ait bir segmentin bulunmasıdır. Tanımlanması son derece güçtür, ek boyama teknikleri ve moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılması gerekmektedir.

Tek gen (Mendelyen kalıtım ile geçen) hastalıklarında, fenotipik olarak hem homozigotta hem de heterozigotta aynı şekilde ifadele-
nirsa **dominant**, eğer sadece homozigotta ifadele-

niyorsa **resesif** kalıtım paterninden bahsedilir. **Otozomal dominant hastalıklarda homozigot formlar heterozigotlardan daha şiddetli kliniğe sahiptirler!** Her iki formda da aynı şiddette klinik tabloya sahip olan tek otozomal dominant geçişli hastalık **Huntington hastalığıdır!** İki alelin diğer alelin varlığına rağmen ifadenmesine **ko-dominant kalıtım** özelliği denilir. Örneğin A ve B kan grupları.

Bir genin fenotipik olarak ifadenme olasılığına **penetrans** denilir. İfadenme %100'ün altında ise bu gen tam penetrans göstermiyor, penetrans eksikliği gösteriyor demektir. Örneğin penetrans %80 ise bu geni taşıyan 100 kişinin 80'inde hastalık ortaya çıkıyor demektir. Daha sıklıkla otozomal dominant hastalıklar için geçerlidir. Bir genin ifadenme derecesine de **gen anlamlılığı (ekspresivite)** denilir. Gen anlamlılığı, aynı genotipi taşıdığı halde fenotipin kişilerde değişiklik göstermesi anlamına gelmektedir. Örneğin elinde polidaktili (çok parmaklılık) olan (otozomal dominant veya multifaktöriyel geçebilir) bir babanın çocuğunun, birinin sağ elinde diğerinin sol elinde fazla parmak olması ekspresivite farklılığı ile açıklanmaktadır.

Otozomal dominant (OD) kalıtım, 4500'ün üzerinde olan Mendeliyen (tek gen) hastalığının yakalaşık yarısından fazlası OD hastalıklardır (3000 kadarı). OD hastalıklar coğrafi dağılımlara göre farklı oranlardadırlar.

OD hastalık her kuşakta görülür, dikey ilerler ve cinsiyet ayırt etmez. Etkilenmiş bireyin etkilenmiş bir ebeveyni vardır. İstisnalar: yeni

mutant bir vaka, penetrans eksikliği, ekspresivite farklılığı veya biyolojik babanın farklı olmasıdır. Bu kalıtımla geçen hastalıklarda daha çok ebeveynlerden biri heterozigot hasta, diğeri normaldir ve bu durumda sonraki kuşaklarda çocukların hasta olma oranı %50 olacaktır. Hastalık örnekleri: ailesel hiperkolesterolemi, Huntington hastalığı, akondroplazi, retinoblastoma, nörofibromatozis,

Huntington hastalığı, 4-8/100 000 oranında görülür ve hastalıktan sorumlu gen 4. kromozomun kısa kolunun 16 nolu bant bölgesinde (4p16) lokalizedir. Erişkin yaşta başlayan, koreik hareketlerle karakterize ve mental deteroiasyonun sözkonusu olduğu bir hastalıktır. **Yaşamın ilk 10 yılında nadirdir.** Eğer görülürse çocukta rijidite, konvülsyon, koreoatetoz, demans ve ataksia olur. Bazal ganglionda GABA azalır, korpus striatumda atrofi olur ve kaudat ve frontal serebral korteksin nükleuslarında nöronal dejenerasyon olur. Semptomlar 30-50 yaşlar arasında başlar. Kişilik değişimleri ve uygunsuz davranışlar olur. Korea eklenir, önce kol, boyun ve yüzde başlar sonra ilerler ve en sonunda yürüme çok bozulur. Yaşam süreleri kısadır! Etkilenen bireylerin çocuklarının yarısında hastalık görülmekle beraber ileri yaşlara kadar hastalığın nasıl bir tabloda olacağı belli değildir.

Familyal hiperkolesterolemi, heterozigotların oranı 1/500, homozigotların oranı 1/1 000 000 dir. Geni, 19. kromozomun kısa kolunun 13 nolu bant bölgesinde (19p13) lokalizedir. LDL reseptör bozukluğu veya hiç olmaması ile karakterize tam penetrans gösteren OD bir hastalıktır. LDL kliren-

si yavaşladığı için plazma LDL'si artar. Kolesterol tendon ve deride birikir (ksantomalar) ve arterlerde seviyeleri artar ve orta yaşlarda koroner kalp hastalıklarına neden olur. Hastaların ateroskleroz ve myokard enfaktüsü riski çok yüksektir.

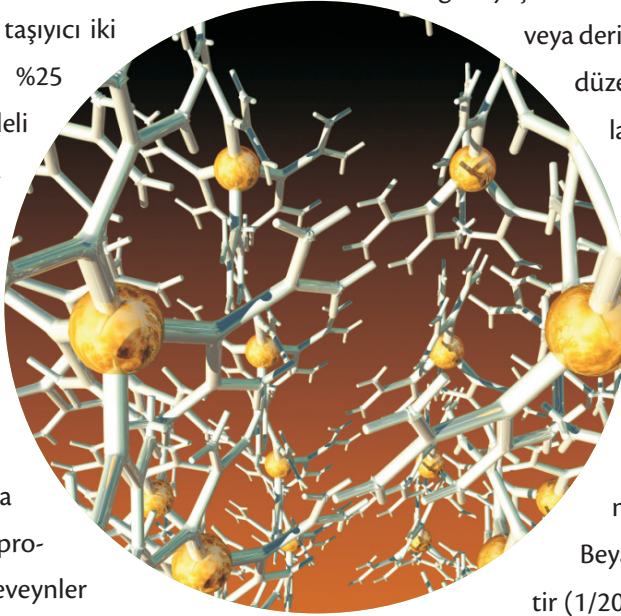
Otozomal resesif (OR) kalıtım kalıbı ile aktarılan yaklaşık 1500 hastalık tanımlanmıştır. Hastalığın ortaya çıkabilmesi için kişinin **homozigot** olması gerekir, yani her iki alellinde mutasyonu taşıyor olması gerekmektedir. Bu durum daha çok heterozigot taşıyıcı iki bireyin çocuklarına %25 oranında mutant aleli aktarmaları sonucu oluşmaktadır. Hastalık yatay olarak ilerler ve hastalık ortaya çıkmadan kuşaklar boyu kalıtılabilir. Aile ağacında birden fazla bireyde hastalık varsa bu bireyler genellikle probandin kardeşidir, ebeveynler ve diğer akrabalarda hastalık genellikle görülmez. Hastalığın tekrarlama riski her bir çocukta $\frac{1}{4}$ 'dür. Akrabalık hastalığın görülme riskini artırır ve hem erkek hem de kız çocuklarda eşit oranda görülür. Hastalık örnekleri: Tay-Sachs hastalığı, kistik fibrosiz, alkaptonüri, glikojen depo hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, fenilketonüri, Xseroderma Pigmentozum....

Tay-Sachs hastalığı, 1/360 000 oranında görülmektedir. Doğu Avrupa Yahudileri'nde olası-

lık yüksektir (1/3600). Sorumlu gen 15q23-24'de lokalizedir. **Heksozaminidaz A geninin α subunitinde mutasyon vardır.** Lizozomal bir enzim olan heksozaminidaz A'nın azlığı veya hiç olmaması nedeniyle gagliozyd G_{M2} beyinde nöronlarda birikir, bu yüzden santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar. Şiddetli mental retardasyon olur ve gelişme geriliği mevcuttur. Gözde maküler değişimler olur; '**Japon bayrağı**' görünümü olur. Karaciğer ve diğer dokularda da birikim olur. Tanı

göz yaşında, saç diplerinde, serumda

veya deri fibroblastlarında enzim düzeyi tayini ile olur. Hastaların çoğu 3-4 yaşlarında ölür! İzole genetik toplumlarda taşıyıcı heterozigot bireylerin taranması önemlidir.



Kistik fibrosiz, 1/600 – 1/10 000 oranında görülmektedir. Beyaz ırkta olasılık yüksektir (1/2000), doğulularda çok az rastlanır! Gen lokalizasyonu 7q31'dedir.

Kistik fibrosiz transmembran regülatör (CFTR) proteini kodlayan gende mutasyon söz konusudur. Esas olarak sindirim ve solunum sistemini etkileyen ekzokrin glandların ve ektrin salgı bezlerinin hastalığıdır. Çocukluk çağında başlar ve birçoğu bu yaşlarda yakalanmakla beraber %10 hasta adolosan veya erişkin yaşlarda fark edilir. Kronik solunum sistemi enfeksiyonu, pankreas yetmezliği ve anormal muköz sekresyon olur! Genetik heterojen bir hastalıktır! En sık rastlanılan

mutasyonu, CFTR geninin 508. pozisyonundaki fenilalanin'in 3 bazçiftlik delesyonudur!

X'e bağlı dominant (XD) kalıtım, X kromozomuna bağlı olarak geçen yaklaşık 350 hastalık vardır. Baba etkilenmişse kızlar mutlaka etkilenir, erkek çocukları da mutlaka sağlıklıdır! Erkeklerde tek X olduğu için hemizigottur. Heterozigotlukta (anne için) çocukların etkilenmesi OD'da olduğu gibi %50'dir. Kız çocuklarda erkeklerden iki kat fazla görülür ama genellikle klinik daha hafif seyreder!

Hastalık örnekleri: Vitamin D dirençli raşitizm (hipofosfatemik rikets), Darrier hastalığı (erkeklerde boy kısalığı, mental retardasyon, saç ve kirpik dökülmesi ve fotofobi ile gider), Rett sendromu (hemizigot erkeklerde prenatal olarak ölümcül bir tablodur, etkilenmiş kadında ise reproduktif sorun yaratan mental retardasyonla giden bir hastalıktır),...

Vitamin D dirençli raşitizm (hipofosfatemik rikets), 1/20 000 oranında görülmektedir. Gen lokalizasyonu Xp 21-22'dedir. Çocuklar doğduğunda normal, ilk 6 ayda normal gibi görülürler ama daha sonra büyümede duraklama başlar. Bu hastalarda PTH plazmada normal veya hafif artmıştır. 25(OH)₂ D Vit normal, 1,25(OH)₂ D Vit normal veya normalden düşüktür. Bu hastalarda PTH'a duyarlı sistemde hata vardır! Kemiklerde X ve O bاین deformiteleri ortaya çıkar.

X'e bağlı resesif (XR) kalıtım, Erkekler hemizigot oldukları için, etkilenmişlerse mutlaka has-

tadırlar, kadınlar ise taşıyıcıdırlar. Erkeklerde daha sık görülür! Hasta babadan tüm kızlarına geçer ve bu kızlarda hastalığı %50 olasılıkla oğullarına aktarırlar. Babadan oğula direkt geçmez ama tüm kızlarına geçer. Hastalığı, taşıyıcı kadınlar sürdürür ve erkekler buna bağlı hasta olurlar. Heterozigot dişiler genelde etkilenmese de bazıları çeşitli ağırlıkta hastalık belirtileri gösterebilirler.

Hemofili A (Faktör VIII Eksikliği, Klasik Hemofili), 1/10 000 erkekte görülmektedir. Hemen daima erkekte ortaya çıkar, kadınlar taşıyıcıdır. Gen lokalizasyonu Xp28'dedir. Faktör VIII'i kodlayan gende mutasyon vardır. Faktör VIII prokoagülat (FVIII-C) eksik veya bozuktur. Klinik genin eksiklik oranına bağlıdır; %3'ün altında yumuşak dokuya spontan kanama olur, %8-10 normal yaşam sürerler ama şiddetli travma ve cerrahi girişimle kanama olur (hafif hemofili vakaları). %3-8 kendiliğinden hemoraji sık değildir. Minör travmalar, akut hemartroz veya yumuşak doku kanamalarına neden olur (orta şiddette hemofili vakaları).

Duchenne kas distrofisi, 1/3000 – 3500 erkekte görülmektedir. 1/2500 taşıyıcı kadın vardır. Gen lokalizasyonu Xp21'dedir. Erkek çocuklar için ölümcül bir hastalıktır. 1/3 vaka yeni mutant, 2/3 vaka ise taşıyıcı annelerin çocuklarıdır. 2000 kb'dan daha büyük olan **distrofin** geninde mutasyon vardır. Mutasyonların %60-65'i delesyon, %6'sı dublikasyondur. Distrofin proteini yapılamaz veya az yapılır. Distrofin kas fibrillerini entegre ettiği için azlığında veya yokluğunda kas fibrilleri dejenere olur. Semptomlar 2-3 yaşta başlar, ve

birey 11 yaşına geldiğinde genellikle yürüyemez ve genelde 3. dekatta yaşamı son bulmaktadır!

İnsandaki pek çok hastalığın geçiş şekilleri Mendel kalıtımı ile açıklanamamaktadır. Bunların içinde en büyük grubu **kompleks kalıtım** ile geçen hastalıklar oluşturmaktadır. Bu kalıtım tipine '**multifaktöriyel** veya **poligogenik kalıtım**'da denilmekle beraber, kompleks kalıtım daha sık kullanılan terim olarak karşımıza çıkmaktadır. **Bu hastalıklarda birden fazla katkılı gen ve çevrenin etkisi söz konusudur.** Bu hastalıklar aileseldir, Mendel kalıtımı ile aktarılmazlar ve kromozomal geçişleri yoktur. Bu hastalıkların aktarımlarında bazı kurallar işlemektedir. Toplumdaki hastalık sıklığı ile tekrarlama riski arasında bir ilişki vardır. Hasta kişinin 1. derece akrabalarında hastalığın sıklığı toplumdaki sıklığın kareköküne eşittir. Diğer bir deyişle akrabalık derecesi azaldıkça hastalığın görülme sıklığı da azalmaktadır. Örneğin yarık dudak 1. derece akrabalarda 40/1000, 2. derece akrabalarda 7/1000, 3. derece akrabalarda 3/1000 oranında görülmektedir. İki hasta çocuktan sonra, bu hastalıkların tekrarlama riski artmaktadır. Ailede bir hasta çocuk varsa, ebeveynlerin bu çocuğa çok sayıda **yatkınlık (liability) genleri** vermiş olmaları gerekir. 2. çocuk da hasta ise yatkınlık genleri daha da fazla olmalıdır! Bu nedenle örneğin ailede bir önceki çocukta pilör stenozu varsa 2. çocukta risk %4'e, 3. çocukta %10'a çıkmaktadır. Hastalığın klinik seyri ağır ise tekrarlama riski artmaktadır. Bunun nedeni **katkılı gen (additif gen)** sayısı arttıkça tekrarlama riskinin artmasıdır. Tekrarlama riski ile probandin

cinsiyeti arasında da ilişki söz konusudur. Örneğin pilör stenozu erkek çocuklarda, anensefali kız çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu hastalıklar iki grupta sınıflandırılır; **konjenital olanlar** ve **erişkin yaş grubunda** görülenler. Konjenital hastalıklara örnek olarak pilör stenozu, yarık damak ve dudak, nöral tüp defektleri, konjenital kalp hastalığı, düz tabanlık, konjenital kalça çıkığı sayılabilir. Erişkin yaşta ortaya çıkan hastalıklardan bazıları ise allerjik hastalıklar, Hirschprung hastalığı, gut, epilepsi, şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer, koroner arter hastalığı, idiyopatik serebral trombosiz, obezite, romatoid artrit ve Diabetes mellitustur. Daha sıklıkla erişkin yaş nüfusunu ilgilendiren bu hastalıklarda genetik danışma ayrıca önem kazanmaktadır. Hastalıkların tekrarlama riskinin 1. derece akrabalarda yüksek olduğunu söylemekle beraber, tekrarlama riski olarak sıklıkla toplum riskinin verilmesi daha doğru olacaktır. Ama ailede birden fazla etkilenmiş birey varsa, şiddetli seyrediyorsa, akraba evlilikleri varsa ve hastalık bir cinsiyette yoğunlaşıyorsa tekrarlama riskini daha yüksek söylemek gerekmektedir.

Mendel kalıtımına uymayan bir grup hastalıkta **mitokondri kalıtımı** ile aktarılan hastalıklardır. Öyle ki son yirmi yılda insan genetiğinde "**mitokondriyel genetik**" olarak yeni bir bölüm açılmış ve insanı ilgilendiren pek çok hastalıkta **mitokondriyel DNA (mtDNA) mutasyonu** önem kazanmıştır. Bu hastalıkların en belirgin özelliği anne ile aktarımlarının olması ve annenin her iki cinsiyetteki çocuğuna da hastalığı geçirebilmesidir. Bunun nedeni, ovumda çok miktarda

mtDNA'sının bulunması ve çocuğun mtDNA'sının hemen tamamını annesinden almasıdır. Spermde çok az oranda mtDNA bulunmakta ve bu bulunan miktarda sonraki kuşaklara aktarılamamaktadır. Bu hastalıklardaki heterojenitede **homoplazmi** ve **heteroplazmi** kavramları önemlidir. Mitokondri basit bölünme (binary division) ile bölündüğü için, mutant DNA'ların tamamı veya normal DNA'ların tamamı bir hücreye giderse buna **homoplazmi**, mutant DNA ve normal DNA moleküllerini taşıyan mitokondriler aynı hücrede toplanırsa buna da **heteroplazmi** denilmektedir. Mitokondri DNA'sındaki mutasyonların fenotipe yansımada hücrenin ne oranda mutant DNA içerdiği önemli olduğu için, bu hastalıklarda, otozomal dominant hastalıklarda tanımlanmış olan penetrans eksikliği ve ekspresivite farklılığı gibi kavramlar önem kazanmaktadır. Mitokondriyel kalıtımla geçen hastalıklar çoğunlukla heteroplazmik olmakla beraber bir kısmı homoplazmik hastalıklardır. Bu hastalıklar açısından, 65 yaş altı bireylerde 8000 kişide bir kişi risk altındadır. Sıklıkla nöromusküler sistemi tutmakla beraber tüm sistem tutulumları olabilir ve aynı mutasyon farklı kişilerde farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilmektedir. Hastalık örnekleri; Leber'in herediter optik nöropatisi, kronik progressiv eksternal oftalmopleji, Kearn-Sayre sendromu, mitokondriyel sağırılık, mitokondriyel miyopati,...

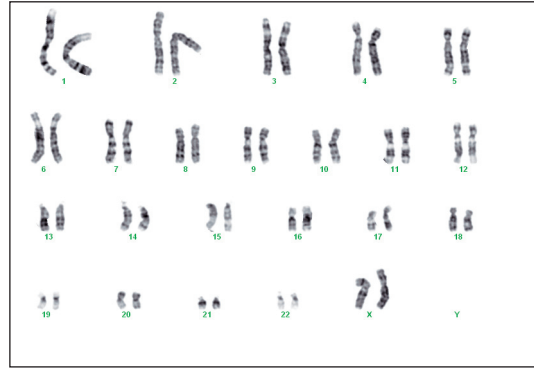
Tekrar dizi hastalıkları, genomda stabil olmayan dinamik mutasyonlarla seyreden ve kuşaklar boyunca artan üçlü nükleotid tekrarlarının önemli olduğu bir grup hastalıktır. İlk tanımlanan

hastalıklar, 1991 yılında Frajil-X Sendromu ve Kennedy (spinobulbar müsküler atrofi) hastalığıdır. Frajil X sendromu 1/1250 erkekte, 1/200 kadında görülen ve erkekte Down sendromundan sonra ikinci sıklıkta zeka geriliğine neden olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta normalde 6 ile 52 ortalama 30 tekrardan oluşan CGG (sitozin-guanin-guanin) tekrarları 200 ve üzerinde çıkmaktadır. Frajil X sendromu da dahil bu grup hastalıklarda, tekrar dizileri birbirini izleyen her bir kuşakta artarak, klinik tabloyu da ağırlaştırdığı için **antispasyon** yapan hastalıklar olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda OD hastalıklardan Huntington hastalığının da CAG (sitozin-adenin-guanin) dizilerinin kodladığı poliglutamin artışları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Burada da 6-35 tekrar normal iken, 40-121 arasının hastalık oluşumunu sağladığı düşünülmektedir. Bu grup hastalıklara dahil olan hastalıklar sürekli artmakta ve üçlü tekrarların önemi daha da büyümektedir.

Somatik hücre hastalıklarının kliniğe en önemli yansıması **kanserler** olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser gelişiminde iki çeşit gen sorumludur: Biri **onkogenlerdir** ki bunlar malign transformasyonu hızlandırırlar. Diğeri **tümör supresör genleridir** ki, kanserde bunlarda mutasyon veya tamamen kayıp olur. Normalde bunlar hücre gelişiminde fonksiyon gören genleri regüle ederler ve tümör gelişimini engelleyen genlerdir ama mutasyon veya kayıplarında bu fonksiyonlarını yerine getiremezler. Onkogenler, genomda sinyal iletiminden (örneğin **abl onkogeni**, **H-ras ve N-ras onkogenleri** gibi), büyüme faktörüne (**sis**

onkogeni) kadar pekçok hayati fonksiyonda rol alan genlerdir. Bunlar insersiyonel mutagenesiz, kromozomal translokasyon, mutasyon, gen amplifikasyonu, delesyon gibi çeşitli mekanizmalar ile fonksiyonel değişimlere uğrayıp kanser prosesine hizmet ederler. Onkogenlerin translokasyon sonrası yeni bir şimerik/hibrit gen oluşturmasına en iyi bilinen örnek "**Philadelphia : ph¹**" kromozomudur. Burada 9. kromozomdaki c-abl onkogeni, 22. kromozomun üzerindeki bcr (breakpoint cluster region) bölgesi ile birleşip bcr/abl hibrit genini oluşturmaktadır. **Tümör supressör genler (TSG)** normalde tümör hücrelerinin anormal büyüme ve malign transformasyonunu engellerler. Ama her iki alelinde mutasyon olduğunda bu fonksiyonlarını yerine getiremezler. Buradaki mutasyon onkogendekinden farklı olarak resesiftir. Bununla ilgili ilk hipotez Knudson tarafından "retinoblastoma" vakaları için geliştirilen "ikili vuruş: two-hit" hipotezidir. Burada mutasyondan biri germline hücrelerinde, diğeri ise daha sonra somatik hücrelerde açığa çıkmaktadır. Böylece Ca oluşmaktadır. TSG'ler retinoblastoma (RB1), Wilms tumour (WT1), Nörofibromatosiz tip2 gibi pek çok Mendelyen kalıtımla geçen tümörlerde önemlidir. Bunlar daha çok OD kalıtımla geçen tümörler olmakla beraber TSG'ler colorectal CA gibi hiçbir kalıtım paternine uymayan etyolojisinde pek çok faktörün rol aldığı tümörlerde de önemlidir. En iyi bilinen ve genomun gardiyanı olarak tanımlanan p53 TSG'yi sıklıkla sporadik meme ve akciğer tümörlerinden sorunlu iken, ailesel Li-Fraumeni Sendromu'ndan da sorumludur.

Şekil-1: Kromozomal olarak normal olan bir kadına ait yaygın metafaz plağı görüntüsü ve gruplandırılmış (karyotip) kromozomların görüntüsü.



Kaynaklar:

- 1- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson "**Genetics in Medicine**", 6th Ed. W.B Saunders Company. 2001. Sayfalar:1-31, 51-77,135-165, 289-332.
- 2- Young ID. **Medical Genetics**,1st Ed. Oxford University Press. 2005. Sayfalar: 1-95, 112-113, 117-133,187-205.
- 3- Cooper GM, Hausman RE. **The Cell**. 3rd Ed. ASM Press USA. 2004. Sayfalar: 89-95, 139-157, 631-663.