

KALITSAL HASTALIKLAR

Prof. Dr. Nuriye AKEV

2017-2018 Eğitim-Öğretim Yılı Güz Yarıyılı Klinik Biokimya Lisans Dersi

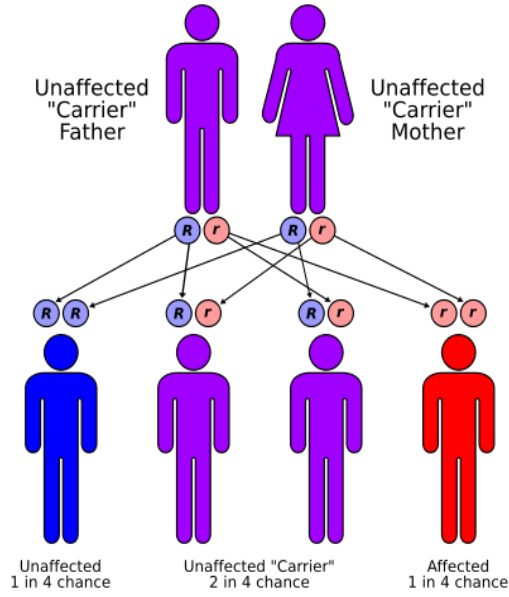
Kalıtsal metabolik hastalıklar veya doğuştan metabolizma kusurları veya genetik defektler, ender görülmelerine karşın, çocuklarda hastalık meydana getirmeleri ve yeni doğanlarda akut tablolar oluşturmaları nedeniyle önem taşırlar. Kalıtsal hastalıklar bazen geç çocukluk döneminde, nadiren erişkin dönemde ortaya çıkarlar. Bu hastalıklar, bir veya birkaç genin ifadesindeki bozukluktan dolayı, genin kodladığı proteinin hatalı sentezi sonucunda meydana gelirler. Genellikle bu protein, metabolizmada anahtar bir basamağı kontrol eden bir enzimdir. Hastalık, enzim etkisiyle oluşan ürünün yokluğu veya substratların birikimi sonucu olur (Tablo 1).

Tablo 1. Enzim eksikliklerinin sonuçları

B ürünü- eksikliğine bağlı	Konjenital adrenal hiperplazide → kortizol eksikliği Glikojenozların bazı tiplerindeki hipoglisemi
Substrat birikimine bağlı	Fenilketonüride → fenilalanin Gaucher hastalığında → glukoserebrozid
Alternatif yollara sapış	Adrenal hiperplazide androjen birikimi ve ona bağlı virilizm

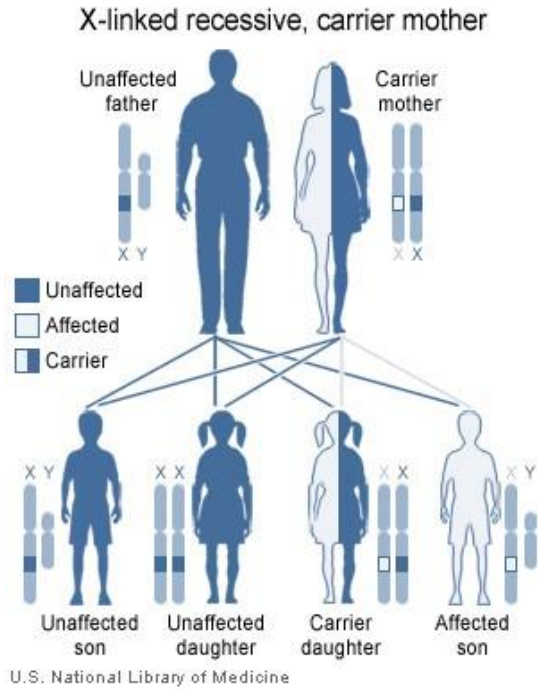
Kalıtım

En çok görülen kalıtsal hastalıklar **otozomal resesif** (çekinik) geçişlidir. Otozomal resesif karakterdeki bir hastalığa sahip “hasta” bir kişinin hücrelerinde genin iki mutant kopyası (alleli) bulunur. Genellikle sadece genin bir mutant kopyasını içeren (heterozigot) ebeveyn (anne-baba), hasta değildir ve taşıyıcıdır. Bu yüzden 4 çocuktan biri hasta (homozigot), ikisi taşıyıcı, hiç mutant kopya içermeyen biri de sağlıklı olur (Resim 1). Diğer bir deyişle hasta olma riski $\frac{1}{4}$ 'tür.



Resim 1. Otozomal resesif kalıtım. (r: hasta allel, kırmızı, R: sağlıklı allel, mavi)

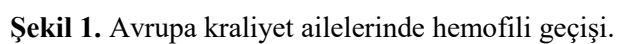
Hemofili gibi anneden erkek çocuğa geçen hastalıklar ise **X'e-bağlı resesif** hastalıklardır. Burada mutant gen X kromozomunda olduğu için sadece bir X kromozomu içeren erkeklerin hasta olma olasılıkları daha fazladır. Bu ailelerde kadınlar taşıyıcı olurlar. Babalar X'e-bağlı hastalığı oğullarına geçiremezler (Resim 2).



Resim 2. X'e-bağlı resesif kalıtım.

X'e bağlı kalıtıma en meşhur örnek Britanya Kraliçesi Victoria'dır. Bu kraliçe hemofili genini soylu aileler arasındaki evlenmeler dolayısıyla yıllar boyu Avrupa Kraliyet ailelerine

Bunlardan başka, otozomal dominant, X'e-bağlı dominant, mitokondrial, kodominant geçişli al hastalıklar da vardır. Dominant hastalıkların daha nadir görülmesinin nedeni taşıyıcı sağlıklılerin olmaması nedeniyle yaşam ve dolayısıyla çoğalma şansının daha az olmasıdır. Kalp hastalıkları, şizofreni, diyabet, bazı kanser türleri gibi hastalıklar da genlerin çevresel faktörlerden etkilenmesi sonucu mutasyona uğramasından dolayı meydana gelebilirler. Ancak bu hastalıkların genetik olarak kalıtılması, yukarıda anlatılan geçiş tarzını takip etmemeleri dolayısıyla çok daha zordur.



Kahtsal Hastalıkların Genel Klinik Belirtileri

- ◆ Kusma
- ◆ Gelişme yetersizliği
- ◆ Hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi)
- ◆ Uzun süreli sarılık
- ◆ Mental gelişim geriliği, spastisite
- ◆ Özel bir koku veya bebek ara bezinin boyanması
- ◆ Hipoglisemi
- ◆ Metabolik asidoz
- ◆ Dirençli raşitizm
- ◆ Böbrek taşları

Enzim anomalilerinin tanısı

İNDİREKT TANI: artmış substrat veya artmış ürün ölçülmesi

DİREKT TANI: doku kültürü veya lökosit enzim analizleri

PRENATAL TANI: Amniosentez: Nöral tüp defektleri tanısı için:

- a. Biokimyasal
- b. Kromozomal analizler

Amniosit kültürü: Enzim analizleri

Direkt DNA analizleri

- a. Amniositlerde
 - b. Koryon villuslarında
- } hemoglobinopati

Fetal kan analizleri

- talasemi
- hemoglobinopati
- kanama hastalıkları

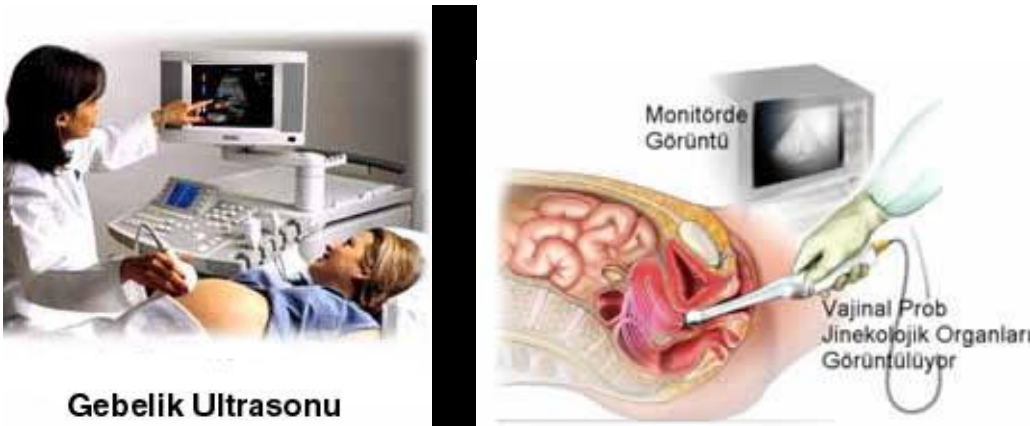
Anne kanı analizleri

- anansefalik, spina bifida, Rhesus uyuşmazlığı

Kalıtsal hastalıkların doğum öncesi (prenatal) veya hemen doğumdan sonra tanınabilmesi çok önemlidir. Son yıllarda tıptaki gelişmeler kalıtsal hastalıkların daha anne karnındayken teşhisine olanak vermektedir. Prenatal tanı ne kadar erken yapılırsa önlem alınması o kadar kolay olur.

Prenatal tanıda kullanılan başlıca teknikler:

Ultrasonografi: Yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı bu yöntem, anne ve bebek için tamamiyle zararsızdır (Resim 3). Gelişen embriyo, gebeliğin 6. haftasından itibaren görüntülenebilir. Anormal bir durumun varlığı ise 16-20. haftalardan sonra anlaşılabilir. Ancak eğer anormallikler gözle görülmeyecek kadar azsa (örneğin Down sendromunda sadece ense kalınlaşması) bu yöntemle fark edilmeyebilir. Şüphe varsa veya annenin yaşı büyükse diğer yöntemlere başvurulur.



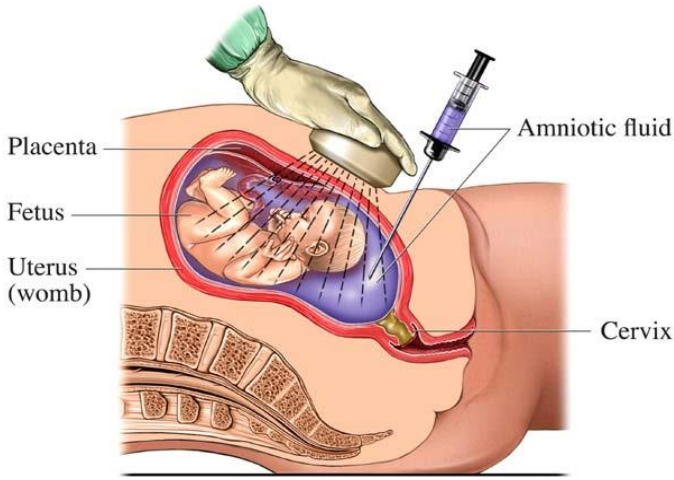
Resim 3. Ultrasonografik tetkikler. (Sağda vajinal ultrasonografi)

Amniosentez: Bu yöntemde annenin uterusuna bir iğneyle girilir ve amniotik sıvıdan örnek alınır. Amniotik boşluğa girerken fetusa zarar vermemek için tüm işlem ultrasonografik muayene altında yapılır (Resim 4). Prenatal tanı için gebeliğin 14-20. haftalarında amniosenteze başvurulur. Amniotik sıvı genellikle fetusun derisinden gelen fetal hücreleri içerir, bu hücreler kültürle çoğaltılarak kromozom analizi ve biokimyasal analizler yapılır. Örneğin Down sendromu 21. kromozomdaki trizomiden meydana geldiği için kromozom analizi ile kesin olarak tanı konabilir. Amniosentezde düşük olasılığı % 0.5'tir.

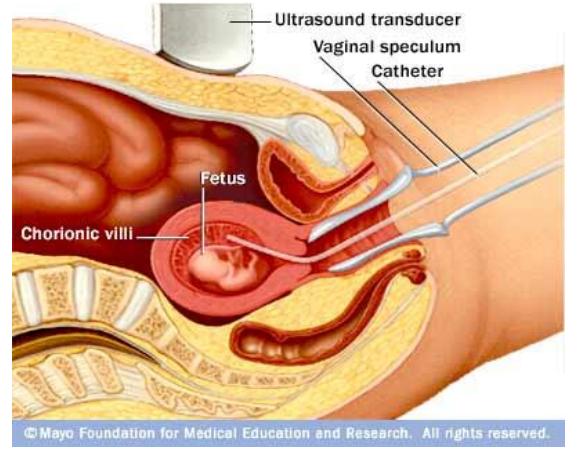
Koriyon villus analizi (CVS): Bu yöntemde yine ultrasonografi altında, vajinadan girilerek uterus serviksinden bir kateter sokulur (Resim 5). Plasentadan korionik villus hücreleri alınarak kromozom analizleri ve çeşitli analizler yapılabilir. Hücreler yine kültürde çoğaltılarak biokimyasal analizler de yapılabilir. CVS amniosenteze göre daha erken, gebeliğin 9.5-12.5. haftalarında

yapılabilir. Tabii bu yöntemin de fetusa zarar verme olasılığı vardır, bu olasılık % 0.5-1 arasında verilmektedir.

Anne serumunda alfa-fetoprotein (AFP) analizi: fetus kanı erişkinde bulunan albuminin dışında AFP adlı bir protein içerir. Genelde bu proteinin çok az bir kısmı amniotik sıvıdan geçerek anne kanına geçer. Nöral tüp defektlerinde (anensefali ve spina bifida) bu miktar artar. Bu miktar fetus büyüdükçe arttığından artışın ay be ay izlenmesi önem taşır.



Resim 4. Amniosentez



Resim 5. Koryion villus analizi

Doğuştan metabolizma kusurlarının tedavisi

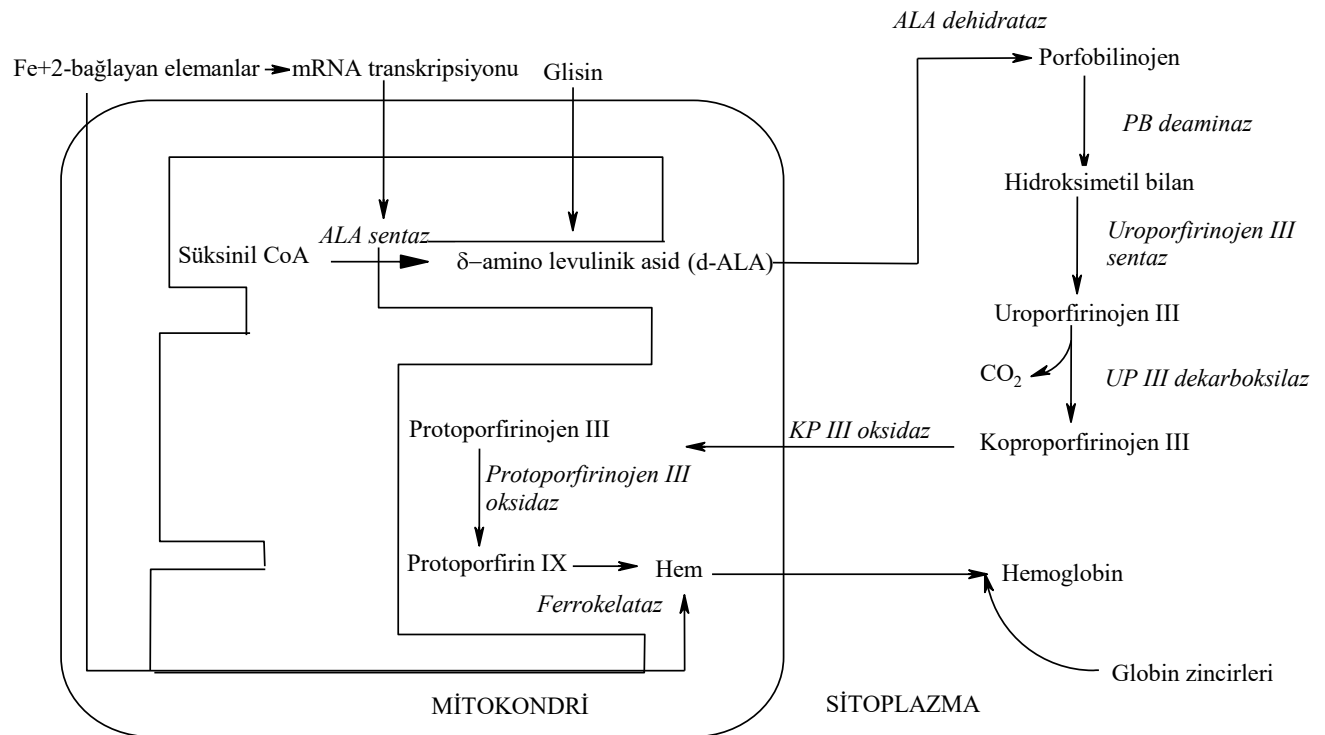
- ◆ Besinsel kısıtlama: fenilketonürde fenilalaninsiz diyet; galaktozemide laktozsuz (sütsüz) diyet.
- ◆ Eksik metabolitlerin yerine konması: konjenital adrenal hiperplazide, kortizol; lizozomal enzim eksikliklerinde enzimin i.v. verilmesi.
- ◆ Biriken metabolitin uzaklaştırılması: hemokromatozda: Fe^{+2} ; Wilson hastalığında: Cu^{+2}
- ◆ Kofaktör vitaminlerin büyük dozda verilmesiyle enzim endüksiyonu
- ◆ Organ transplantasyonu: Fabry hastalığında: böbrek; galaktozemi, Wilson hastalığı, ailesel hiperkolesterolemide: karaciğer
- Semptomatik: kistik fibrozis, Duchenne müsküler distrof

HEM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Hem biosentezi

Hem, porfirin sentezinin son ürünüdür. Son basamakta porfirin halkasının merkezine demir atomu yerleştirilir ve ferroprotoporfirin (hem) meydana gelir. Porphirinler besinlerle de alınabilir, ancak besinlerle alınan porfirin halkası hem sentezi için kullanılamaz ve dışkıyla atılır. Organizma porfirin halkasını düz zincirli öncül maddelerden “de novo” (yeniden) sentezler. Bu öncül maddeler glisin ve süksinil CoA’dır. Glisin endojen olarak sentezlenebilen bir amino asittir. Süksinil CoA ise sitrik asit siklusunun ara maddesidir (Şekil 2).

İnsanlarda hem sentezinin yaklaşık %85’i kemik iliğindeki eritroid seri hücrelerinde ve geri kalan %15’in hemen tamamı karaciğerde gerçekleşir. Kemik iliğindeki eritroid seri hücrelerinden proeritroblastlar ve eritroblastlar hem sentezinin çoğunu gerçekleştirirken, retikülositlerin sentez yeteneği düşüktür. Olgun eritrositler ise sentez yeteneklerini tümüyle kaybetmişlerdir. Eritroid seri hücrelerinde sentezlenen hem “hemoglobin üretimi” için kullanılmaktadır. Karaciğerde üretilen hem ise sitokrom P₄₅₀ ailesi ve diğer hemoproteinlerin sentezinde kullanılır. Organizmada mitokondirisi olan tüm hücreler solunum zincirindeki sitokromlar için heme gereksinim duyarlar ve az miktarda hem sentezi yapabilirler.



Şekil 2. Hem biosentezi (Hançerli, C. Bitirme Projesi, 2010).

Porfiriler “hem” biosentezi ile ilgili enzimlerin sentezini yöneten genlerdeki mutasyonlara bağılı olarak oluşan kalıtsal bozukluklardır (Şekil 1). Porfiri adı, Grekçe “porphura” (mor, koyu menekşe rengi, eflâton, purpur)’dan gelir. Porfiriler hem sentezindeki enzimlerin kısmen eksikliği sonucu hem (porfirin) sentezinin bozulması ve kusurlu basamağın öncesindeki hem öncüllerinin aşırı birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur.

Bu hastalıklarda koproporfin ve urporfin kanda artar ve idrarla atılır. Birçok kalıtsal kusurda olduğu gibi klinik belirtiler, enzim defekti sonucu metabolize olmayan maddelerin birikimi ile ilgilidir. Bu yüzden bazı porfirilerde, abdominal sinirlerde ya da santral sinir sisteminde porfirinlerin toksik etkilerinden ileri gelen nöropsikiyatrik belirtiler ve karın ağrısı görülebilir (Tablo 18). Nörotoksik olan ALA’nın sentezinin arttığı her porfiri tipinde bu nöropatik bulgular görülür. Ayrıca porfirinlerin dokularda birikmesi sonucu, 300nm’deki karakteristik absorbansları nedeniyle, fotosensitivite (ışığa aşırı duyarlılık) görülür. Porfiriler sık görülmezler, ancak anamnezde karın ağrısı ve nöropsişik bozukluklar olduğunda gözardı edilmemeleri gerekir. Fotosensitivite gece aktivitelerine ve “kurt adam” görüntüsüne neden olabilir. Konjenital eritropoietik porfiride idrar, diş ve kemikler koyu kırmızıya kadar değişen renkler alabilir ve bu da “kurt adam” veya “vampir” görüntüsünü daha da gerçekçi kılabilir. Uygun kolorimetrik testlerle idrarda ALA ve PBG düzeyleri ölçülür. Normalde bu değerler eser – 40 µg arasında değişir.

Porfiri hastalığına yakalanmış ünlü kişilerden biri İngiltere Kralı III. George’dur (1738-1820). “Mad king (deli kral) George” olarak adlandırılan talihsiz kralın bu hastalığın pençesine düştüğü daha sonraki yıllarda anlaşılmıştır. Doktorların tuttuğu notlarda, hızlı nabız, ateş, sarı veya kırmızı (kanlı) gözler, karın ağrısı, kabızlık, bacak krampları, kollarda kabarcıklar, kırmızı şarap renkli idrar, düzensiz konuşma, halüsinasyonlar gibi belirtiler kaydedilmiştir.

Bundan başka, kalıtsal olmayan bazı durumlarda, örneğin kurşun zehirlenmelerinde de kurşun, ferrokeltaz ve ALA dehidrataz enzimlerinin –SH grupları ile bağlandığından “hem” metabolizması etkilenir ve idrarla uroporfin III ve koproporfin III ve ALA çıkar.

Porfiriler akut atak ve remisyonlarla giden hastalıklardır. Akut ataklar sırasında karakteristik klinik bulgular görülür. Remisyonunda eksik enzim sentezi yüzünden oluşan metabolitlerin anormal artışı azalır ve klinik bulgular kaybolabilir. Hem içeren enzimler olan sitokromlarla metabolize olan bazı ilaçların alınması, hem sentezini hızlandırdığından dolayı, akut atakları hızlandırabilir. Bunların arasında, barbitüratlar, karbamazepin, östrojenler, sülfonamidler, tolbutamid, valproat, amitriptilin, glukokortikoidler, insülin, penisilinler, fenotiyazinler, tetrasiklinler sayılabilir.

Porfirilerin gen düzeyindeki tedavileri henüz umut aşamasında olduğundan şimdilik semptomatik tedaviden söz edilebilir. Fotosensitivitesi olan hastalar β-karoten verilmesinden yarar görebilirler. Bu hastalara ayrıca görünen ışığı filtre eden güneş korutucuları da yararlı olabilir.

AMİNO ASİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Amino asidler glomerül zarlarından süzülürler fakat renal tübüllerden tekrar geri emilirler. Amino asidlerin kandaki düzeylerinin yükselmesi, böbreklerden fazla miktarda atılmalarına ve dolayısıyla idrara taşmalarına (**aminoasidüri**) neden olur. Tübüler geri emilmenin mekanizması tam aydınlatılmış olmamakla birlikte, zara bağlı taşıyıcılar içeren aktif bir taşınma sistemi olduğu bilinmektedir.

Primer aminoasidüriler

Doğuştan gelen bir metabolizma bozukluğundan veya kalıtsal bir enzim eksikliğinden ileri gelirler. Bozukluk,

- amino asidin metabolizma yolunda veya
- amino asidin geri emilmesini sağlayan renal tübüler taşınma sisteminde olabilir.

Üç tip primer aminoasidüri tanımlanmıştır:

- 1) **Taşma aminoasidürisi:** amino asidin plazma düzeyi tübüler geri emilme kapasitesini aşacak düzeyde olunca, kandaki miktarı böbrek eşiğini aşar ve amino asid idrara çıkar.
- 2) **Renal aminoasidüri:** amino asidin plazma düzeyi normaldir ancak renal taşınma sisteminde konjenital ya da sonradan edinilmiş bir bozukluk vardır. (örn: sistinüri)
- 3) **Böbrek eşiğine bağlı olmayan aminoasidüri:** kalıtsal metabolizma bozukluğuna bağlı olarak aşırı amino asid düzeyleri idrara çıkar, ancak plazma düzeyi normaldir çünkü amino asidin tümü dışarı atılır.

Sekonder aminoasidüriler

- 1) Amino asid metabolizmasının meydana geldiği başlıca organ olan karaciğerin bozukluğuna bağlı
- 2) Genel renal tübüler disfonksiyona bağlı
- 3) Protein-enerji beslenme bozukluğuna bağlı olabilirler.

Moleküler biyolojideki gelişmeler, doğuştan gelen metabolizma hatalarının DNA’da spesifik bir enzimin proteinini kodlayan gendeki bir mutasyondan ileri geldiğini göstermiştir. Böyle bir mutasyonun sonucunda enzim ya sentezlenemez ya da inaktif olur, dolayısıyla amino asidin metabolizma yolu bloke olur ve yıkılamayan amino asid dokularda birikmeye başlar. Dokulardan kana geçen amino asidin, buradaki miktarı böbrek eşiğini aştığı takdirde, tübüllerden geri emilemez ve idrarla atılır (aminoasidüri). Eğer eksik olan enzim amino asid metabolizmasının ara

basamaklarından birinde görev yapıyorsa, bloke olan basamaktaki ara metabolitler birikir ve idrarla atılırlar (örn: homojentizik asid).

Böyle bir hastalığı nasıl teşhis edebiliriz?

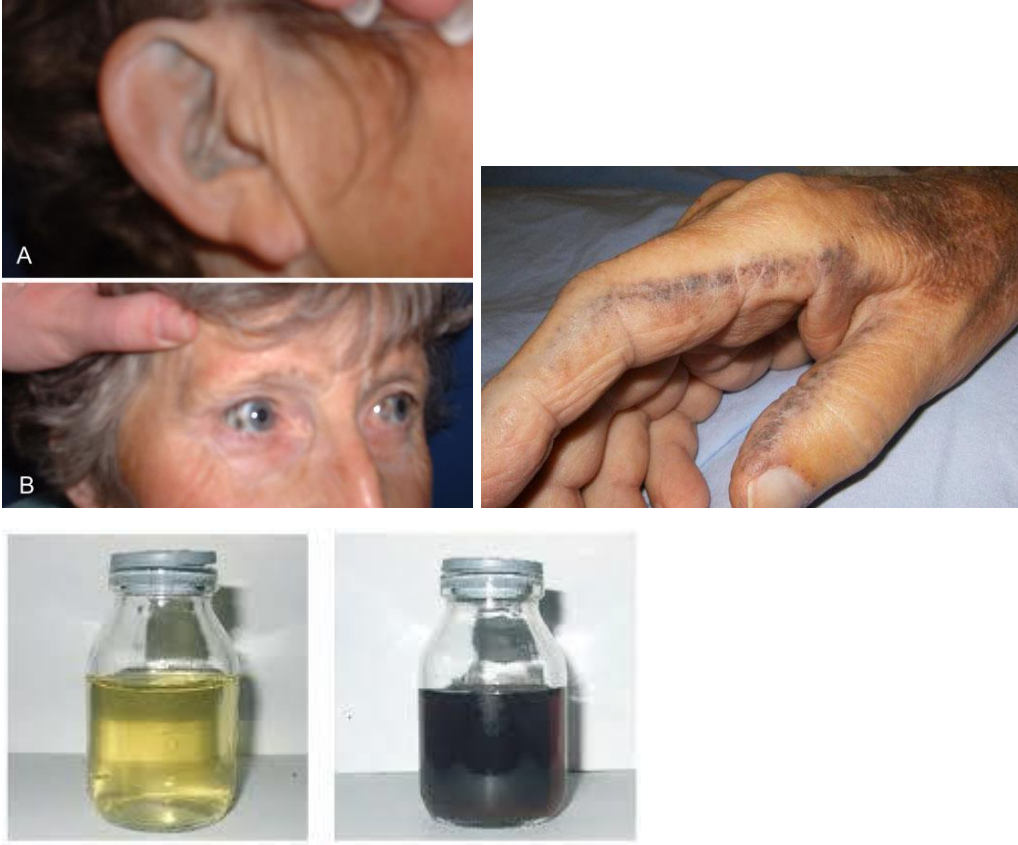
- 1) DNA'daki anormalliği saptayarak
- 2) Enzim eksikliğini saptayarak
- 3) Eksikliğe bağlı metabolizma bozukluklarını saptayarak.

Listede gösterilen primer aminoasidürilerin hepsi otozomal resesif hastalıklardır. Bu hastalıklar, enzim proteinindeki sadece bir amino asidin yanlış kodlanmasından ileri gelebilirler. Çocuk her iki ebeveyninden hatalı geni aldığı takdirde, homozigot olur ve hastadır. Heterozigot sadece bir ebeveyninden geni aldığından, enzim aktivitesinde azalma görülür (normalin yarısı kadar) ve metabolizma yolundaki blokaj kısmi olur.

Alkaptonüri

Homojentizat dioksijenaz (oksidaz) eksikliği: Kalıtsal hatalara bağlı aminoasidürilerden ilk tanımlanan, yüzyılın başında Archibald E. Gorrod tarafından bildirilen **Alkaptonüridir**. Hastalığın bir enzim defektinden ileri geldiği ancak 50 yıl sonra anlaşılmıştır.

Homojentizik asid, tirozin adlı amino asidin yıkılma ürünüdür. Tirozin→ homojentizik asid (HGA)→ HGA dioksijenaz→ maleil asetoasetik asid→ fumaril asetoasetik asid→ asetoasetat+ fumarat yolu bozulur. HGA hücrelerde ve dolayısıyla vücut sıvılarında birikir. Monomer ve polimer HGA'lerin kıkırdaklar ve vertebralar arasındaki disklerde bulunan kollajene bağlanmaları sonucunda, dejeneratif artrit ve kıkırdak pigmentasyonu meydana gelir (Resim 6). Pigment genellikle önce kulaklarda görülür (ochronosis). Hasta kişilerin idrarı havada kalmakla, durmakla ya da alkali ilavesiyle koyu bir renk alır. Alkaptonüri, bebeklerde uzun süre değiştirilmeyen bezlerde idrarın koyulaşmasıyla ve siyah renk çarşaflarla dikkati çekebilir, ancak genellikle artrit şüpheli bir durum yarattığı orta yaşlara kadar teşhis edilemez. Hastalık tam anlamıyla tedavi edilemez; fenilalanin ve tirozin içermeyen diyet ve oksidasyona karşı C vitamini verilebilir.



Resim 6. Alkaptonürde pigmentasyon (ochronosis ve bekletilen idrarın siyahlaşması)

Hiperfenilalaninemiler

Fenilalaninin tirozine dönüşmemesinden oluşan otozomal resesif geçişli metabolik hastalıklardır. Bu dönüşümü **fenilalanin-4-monooksijenaz (hidroksilaz)** kataliz eder. Bu enzim sadece karaciğer ve böbreklerde bulunur, kofaktörü tetrahidrobiopterin'dir. Diğer bir enzim, **dihidropteridin redüktaz (=dihidrobiopterin redüktaz)**, bu kofaktörü aktif şekli olan indirgenmiş halinde tutar (Şekil 3).

Hiperfenilalaninemiler genellikle fenilalanin hidroksilaz eksikliğine bağlı olmakla birlikte, olguların %1-3'ü **dihidrobiopterin redüktaz** ya da biopterin sentezindeki enzimlerden birinin eksikliğine bağlıdır. Hastalık.

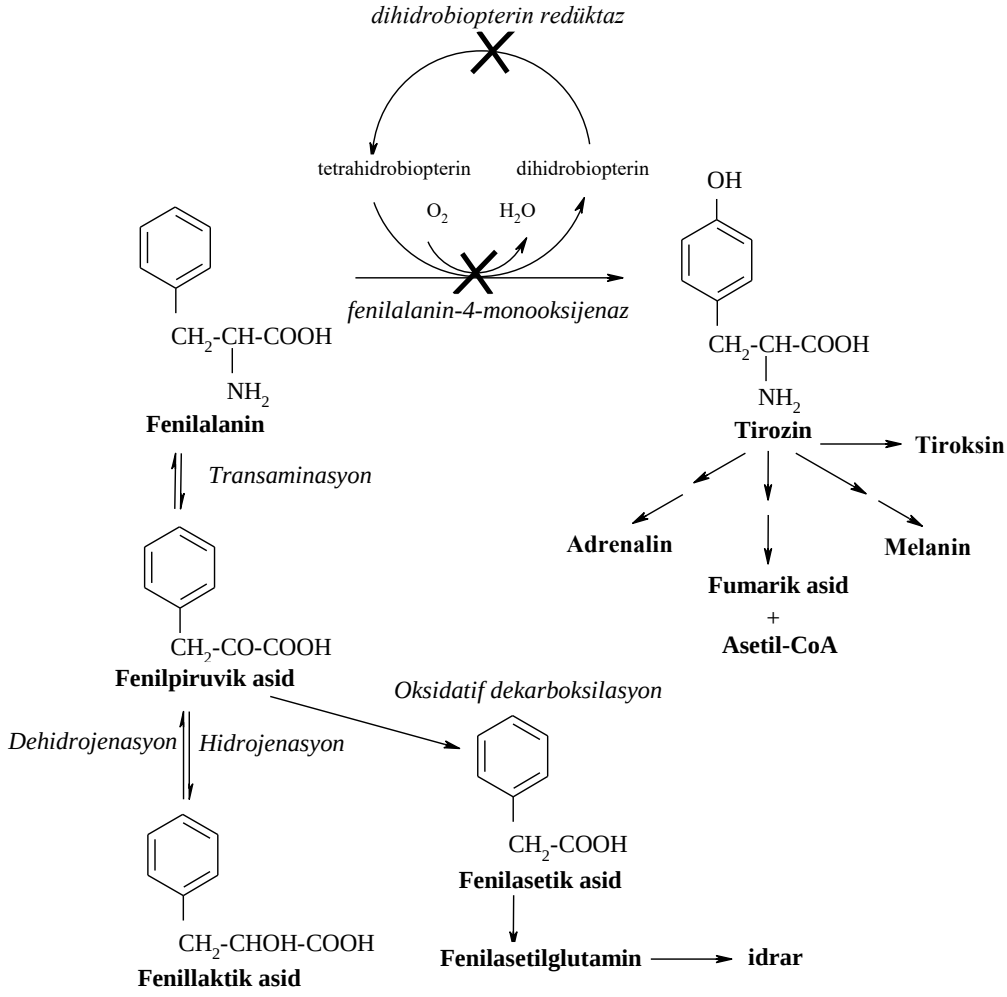
İlk kez 1934 yılında Fölling tarafından tanımlanan fenilketonüri, genetik metabolizma kusurlarından dolayı oluşan hastalıklar arasında ilk tanımlanan türdür. Hastalık zekâ geriliğine neden olduğundan erken tanısı önemlidir.

Klasik fenilketonüri (PKU)'de **fenilalanin-4-monooksijenaz** enzimi eksiktir ve kandaki fenilalanin düzeyi normalin 10 katına çıkabilir. Bu enzimin eksikliğinde, fenilalaninden tirozine

dönüşme yolu bloke olduğundan, organizma fenilalanini çok daha az kullandığı minör bir yol olan fenilpiruvik asid üzerinden yıkar. Bu yüzden fenilalanin, fenilpiruvik asid kanda birikir ve idrarla çıkarılır. Hastalığın adı da buradan gelmektedir. PKU tedavi edilmediği takdirde geri zekâlılığa yol açan bir enzim eksikliği hastalığıdır. Çocuk doğduğu zaman normalmiş gibi görülür, ancak sütle beslenmeye başlayınca, kusma, beslenme bozukluğu ve dolayısıyla gelişme bozukluğu başlar. Normalde kanda % 2 mg'dan daha az fenilpiruvik asid bulunur. Kandaki fenilpiruvik asid miktarı % 15 mg'ın üstüne çıkınca idrarla atılır. Zekâ geriliğinin ilk belirtileri ancak 4-6 aylıkken fark edilir.

Belirtileri: Fenilpiruvatın artmasına bağlı olarak bu bebeklerin idrarı ve terinde küf kokusuna benzer (fare sidiği olarak da geçiyor) bir koku duyulabilir ve deneyimli bir hastabakıcı bu sayede hastalığı teşhis edebilir. Geri zekâlılığın ve nörolojik belirtilerin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, fenilalanin birikmesinin miyelin, norepinefrin ve serotonin sentezini inhibe etmesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir. Fenilketonüride altı aylık bebeğin mental gelişimi açık bir şekilde anormaldir. Tirozinden sentezlenen melaninin teşekkülünün iyi olmaması sonucu pigmentasyon eksikliği (sarışın ve mavi gözlü çocuk), deri bozuklukları, ışığa hassasiyet, deride nahoş koku olabilir. Hastaların 1/3 ünde konvülsiyonlar görülebilir. Bazı hastalarda saldırgan davranış ve nöbet hali bulunabilir, mikrosefali görülebilir. Özetle, başlıca belirtiler şöyle sıralanabilir: kusma, egzema tarsi deri lezyonları, mikrosefali, tremor, spastisite, idrar nefes ve terde karakteristik koku, epilepsi nöbetleri, hiperaktivite, zekâ geriliği, saç, cilt ve göz renginin açık olması.

Tanı: Mental retardasyonun önlenmesi için beyin harabiyeti başlamadan önce fenilalaninsiz diyet uygulanır. Diğer bir deyişle hastalığın en az bir ay içinde ve daha iyisi bebek doğar doğmaz teşhis edilmesi gereklidir, çünkü beyin hayatın 2.-3. haftasında etkilenmeye başlar. Fenilalanin-4-monooksijenaz hepatik bir enzim olduğu ve dolayısıyla kanda bulunmadığı için enzimin prenatal tanısı yapılamaz. Tanıda Guthrie testinin kullanıldığı tarama programları uygulanmaktadır. **Guthrie testi:** *Bacillus subtilis* adlı mikroorganizmanın emdirildiği disk şeklindeki filtre kâğıdına topuk kanının uygulanmasıyla yapılan mikrobiyolojik bir tanı yöntemidir. *B. subtilis* gelişimi için fenilalanine ihtiyaç gösterir. Testte, *B. subtilis* suşları agarlı besi yerine bir bakteriyel inhibitör ile birlikte yayılır. Hastadan alınan kan örneğinin emdirildiği bir filtre kâğıdı agarın üzerine yerleştirilir ve inkübe edilir. İnhibitörün yapısı aranan amino asidinkine çok yakın olduğundan (örn: fenilalanin için β -2 tiyenilalanin) bu amino asidle yarışır. Eğer ortamda fazla miktarda amino asid varsa inhibitör bununla yarışamaz ve bakteri ürer, zonlar tespit edilerek teşhis konur. Mikroorganizmanın üremesi, testin + olduğunu gösterir. Test kan fenilalanin düzeyinin ölçülmesiyle doğrulanmalıdır. Daha sonraki yaşlarda ise $FeCl_3$ çözeltisi asidlendirilmiş idrara ilave edilir.



Şekil 3. Fenilalanin metabolizması. Hiperfenilalaninemilerde bloke olan olan enzimatik yollar X ile gösterilmiştir.

Mavi yeşil renk oluşursa ve birkaç saniyede kaybolursa test pozitifdir. Bu amaçla Phenistix test kâğıtları yapılmıştır.

Son yıllarda prenatal tanı için DNA analizi umut vermektedir. Enzimin geni klonel edilmiştir ve tanı için kullanılmaktadır. Bu analizlerle bebeğin veya annenin heterozigot (taşıyıcı) veya homozigot (hasta) olup olmadığı anlaşılabilir.

Tedavi: tedavide diyetteki proteinin, fenilalanininden fakir bir amino asit karışımıyla değiştirildiği özel bir beslenme şekli uygulanır. Lofenalac, Ketonil gibi preparatlar fenilalanini alınmış, yerine diğer amino asitler ve mineraller konarak zenginleştirilmiş preparatlardır. Yüksek kan fenilalanin düzeyleri 4-8 yıl arasında geri zekâlılığa (mental retardasyon) neden olabildiği için tedaviye yıllarca devam edilmelidir. Tedaviye erken başlandığı halde bazı mental retardasyon olguları gelişebilir, fakat bunlar tedavi edilmemiş olgular kadar ciddi değildir.

Aspartam (fenilalanin+aspartik asid'den oluşan bir dipeptid) adlı tatlandırıcı PKU'li hastalar tarafından kullanılmamalıdır. Bu maddeyi içeren yiyecek ve içeceklerde (örn. diyet coca-cola) uyarıcı ibareler bulunur.

Günümüzde tam teşekküllü devlet hastanelerinde tüm yeni doğanlarda doğum sonrası taramaları ile hastalığın erken tanısı yapılmaktadır. Testler çok pahalı olmadığından, daha sonra geri zekâlı çocukların bakımına harcanacak paranın ve bunun yanında getireceği manevi tahribatın yanında ihmal edilebilir. Bunun da ilersinde fenilalanin-4-monooksijenaz geni klonel edilmiştir, böylece DNA problemleri ile fenilketonüri'nin doğumdan önce tanısı yapılabilmektedir. Bu hastalığın görülme sıklığı 1/10 000'dir.

Akağaç Şurubu İdrar (Maple Syrup Urine, Mpu) Hastalığı

Yan dallar içeren amino asitler, lösin, izölösün ve valin normalde, transaminasyonla kendilerine tekabül eden α -keto asitlere çevrilirler. Bu keto asitler de oksidatif dekarboksilasyonla açıl CoA türevlerine dönüşürler. **α -Keto asit dekarboksilaz**'ın kalıtsal yokluğunda adı geçen amino asitler ve kendilerine tekabül eden keto asitleri kanda birikir ve idrara taşar. Bebekler doğumdan sonra normal görünürler ancak kısa zamanda kusma ve beslenememe belirtileri görülmeye başlar. Bunları nörolojik bozukluklar, nöbetler, koma takip eder ve hasta kaybedilir. Hayatta kalanlarda ise genellikle geri zekâlılık görülür. Hastalık adını, idrarda keto asitlerin varlığından kaynaklanan yanmış şeker kokusundan almaktadır.

Amino asitlerin taşınma bozukluklarından ileri gelen hastalıklar

Fanconi sendromu: hastalık doğuştan olduğu gibi, kalıtsal başka hastalıklara bağlı olarak (galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, von Gierke hastalığı, Wilson hastalığı, talasemiler) da gelişebilir. Ağır metal zehirlenmeleri (Cd, Pb,Hg), ciddi beslenme bozuklukları (Kwashior), nefrotik sendrom, renal tubuler nekroz gibi durumlarda da ortaya çıkabilir. Böbrek mikrotübüllerinde, mikofilamanlarda, lizozomlarda ve/veya (Na^+/K^+)-ATPaz pompasındaki bir bozukluktan dolayı, glomerüler filtratın geri emilmesinde bir yetmezlik söz konusudur. Sendrom, kemik bozuklukları (raşitizm, osteomalazi), poliüri, glukozüri, aminoasidüri, hiperfosfatüri, hipokalemi, hipoürisemi ile seyreder.

Kistik fibrozis (CF veya mukovisidozis)

Beyaz ırkın çocuklarında 1/2500 oranında rastlanan bu kalıtsal hastalık, birçok sistemi etkiler. Membran iletkenlik düzenleyicisindeki (CFTR=Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) kusur nedeniyle oluşur. Bu düzenleyici klorür iyonlarının epitel hücrelerinin zarlarından taşınmasında görevlidir, proteinin yapısı tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, geni klonlanmış ve baz dizimi belirlenmiştir. 200ün üstünde mutasyon tanımlanmasına rağmen olguların %70'inden fazlasında tek bir amino asidin (fenilalanin) yokluğu söz konusudur. Bu durum geni kodlayan proteinde işlevsel bir bozukluğa yol açmakta ve hücre zarından klor taşınması bozulmaktadır. Bunun sonucunda salgıların elektrolit içeriğinde anormallikler oluşur ve salgıların su içerikleri azalarak kıvamları koyulaşır. Bu da epitel hücrelerinden salgılanan proteinlerin +sindirim, kayganlaştırıcı ve koruyucu işlevlerini yapmalarına engel olur. Ayrıca koyulaşmış salgılar bazı kanallarda tıkanıklıklara da yol açarlar.

Klinik bulgular:

- İlerleyici akciğer hastalığı (bronkopnömoni, bronşektazi=bronşların genişlemesi)
- Pankreas yetmezliği ve enzimlerin eksikliğinden dolayı steatore (=yağlı dışkı)
- Mekonyum* ileusu (sindirim bozukluğundan dolayı)
- Genitoüriner sistemde kanalların tıkanmasından dolayı sonraki yıllarda infertilite

Tanı:

- Ter klor konsantrasyonunun 60 mmol/L'nin üzerinde olması
 - Mekonyumun albumin içeriğinin belirlenmesi
 - Kandaki immunoreaktif tripsin düzeylerinin saptanması
 - DNA analizi ile prenatal tanı
- } doğumdan hemen sonra yükselir

Tedavi: Kistik fibrozis değişik şekillerde ilerler. Yaşam şansı son yıllarda giderek artmaktadır.

Şu anda hastaların yarısından fazlası 20'li yaşların sonlarına kadar yaşamakta, bazıları 50'li yaşların ilerisine gitmektedir. Günümüzdeki tedavinin amaçları, infeksiyon kontrolü, mukus temizlenmesini

* Bebeğin ana rahminde geçirdiği sürede oluşan ve doğumdan hemen sonra çıkarılan ilk dışkıdır. Glikoproteinlerden oluşan steril yapışkan bir mukus karışımıdır. Mekonyum adı, afyona benzer görüntüsünden dolayı, bunun fetusun rahimdeki uykusuna neden olduğunu düşünen Aristo tarafından, "afyona-benzer" anlamına gelen "meconium-arion" teriminden türetilerek verilmiştir. Normalde doğumu takiben 24 saat içinde mekonyum atılır. Kistik fibrozis ve mukopolisakkaridozlarda yeni doğan bebeklerde ilk bulgu mekonyumun atılamamasından dolayı oluşan mekonyum ileusudur.

uyarmak ve beslenmeyi düzeltmektir. Antibiyotik tedavisi, pankreas enzimlerinin dışardan verilmesi. Bozuk genin lipozomla birleştirilerek yerine konması ve inahalasyonla verilmesi araştırma aşamasındadır.

LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI

Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar dermatan sülfat, heparan sülfat ve keratan sülfat katabolizmasında görevli enzimlerin eksikliği ile ortaya çıkan geniş bir hastalık grubudur. Bilinen 9 tipinden 4'ü SSS'i etkileyerek mental retardasyona yol açar. Bunlar tip I,II,III ve VII'dir. Tip I ve III süt çocukluğu döneminde başlarken, II ve VII daha büyük çocuklarda belirtileri verir. Tanıları idrarda artmış mukopolisakkarid düzeyi ve enzim eksikliğinin serum veya fibroblast kültüründe gösterilmesi ile konur (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Başlıca mukopolisakkaridozlar.

<i>Hastalık</i>	<i>Eksik enzim</i>	<i>Biriken metabolit</i>	<i>Bulgular</i>
Hurler sendromu (<i>Gargyolizm</i>)	L-iduronidaz	Dermatan sülfat, heparan sülfat	Kaba yüz, basık burun,büyük dil, kıllı kalın deri, kornea opasitesi, ilk 10 yılda ölüm
Hunter (<i>X'e bağlı</i>)	İduronat sülfataz	Dermatan sülfat, heparan sülfat	Hurler'e , daha hafif, kornea opasitesi (-) Minimal iskelet kusurları, ciddi SSS etkileri, 2-10 yılda ölüm
Sanfilippo (<i>Geç infantil</i>) 3 tip	3 tip için farklı	Heparan sülfat	Skolyoz, kilyoz, kornea opasitesi
Margnio sendromu	Asetil galaktozamin sülfataz	Keratan sülfat	Ciddi kemik ve kornea değişiklikleri
Maroteaux-Lancy sendromu	Aril sülfataz-B (ARS-B)	Dermatan sülfat	

Oligosakkaridozlar

Tablo 3. Başlıca oligosakkaridozlar.

<i>Hastalık</i>	<i>Eksik enzim</i>	<i>Biriken metabolit</i>	<i>Bulgular</i>
Aspartilglukozilaminüri	Aspartilglukozilaminaz	Aspartilglukozamin	Hafif iskelet bozuklukları, lens opasitesi, kaba yüz
Mannozidoz	Alfa mannozidaz	Oligosakkaridler	Hurler'e benzer
Fukozidoz	Alfa fukozidaz	Glikopeptid, glikolipid	Hurler'e benzer
Sialidoz	Sialidaz	Sialil oligosakkaridleri	Ciddi iskelet kusurları, kornea opasitesi

Sfingolipidozlar

Sfingolipidleri lizozomlarda parçalayan enzimlerin yokluğuna dayanan kalıtsal hastalıklardır. Lizozomlarda biriken sfingolipidler, bilhassa beyinde ağır durumlara neden olurlar (Tablo 4).

Tablo 4. Başlıca sfingolipidozlar.

<i>Hastalık</i>	<i>Eksik enzim</i>	<i>Biriken metabolit</i>	<i>Bulgular</i>
<i>GM₁ gangliozidoz</i>	β -galaktozidaz	GM ₁ gangliozid Keratan-S benzeri glikozaminoglikan	İlerleyici sinir sistemi dejenerasyonu
<i>Tay-Sachs (GM₂ gangliozidoz)</i>	Heksozaminidaz	GM ₂ gangliozid	Göz dibinde kiraz kırmızısı leke
<i>Gaucher</i>			
<i>-Tip I Erişkin, non-nöropatik</i>	Glukoserebrozidaz	Serebrozid(dalak, karaciğer makrofajlarda)	Hepatosplenomegali, anemi
<i>-Tip II Akut nöropatik</i>	"	"	İlk 6 ayda başlar SSS bozukluğu, Hepatosplenomegali
<i>-Tip III (juvenil) subakut nöropatik</i>	"	"	Çocuklukta nörolojik bulgular (+)
<i>Niemann Pick</i>			SSS harabiyeti,
<i>A-tipi akut infantil tip</i>	Sfingomiyelinaz	Sfingomiyelin	Hepatosplenomegali, 3. yaşta ölüm
<i>Metakromatik lökodistrofi</i>	ARS-A		1. yaştan sonra motor fonksiyonu, sonra konuşma bozukluğu
<i>(en sık geç bebeklik)</i>			4-8 yaşlarda öğrenme güçlüğü, 20 yaşından sonra demans
<i>Juvenil, erişkin</i>			Kornea distrofisi, katarakt, böbrek fonksiyonu bozuklukları
<i>Fabry (X'e bağlı resesif)</i>	α -galaktozidaz	Seramid TG	Zekâ ve motor geriliği, körlük, sağırılık, 2. yaştan önce ölüm
<i>Krabbe (globoid lökodistrofi)</i>	Galaktozil seramid β -galaktozidaz	Galaktoserebrozid, sülfatid	
<i>Diğer lipidozlar</i>			
<i>Wolmon</i>	Lizozomal asid lipaz	CE, TG	Hepatosplenomegali, adrenal kalsifikasyon
<i>Hepatik kolesterol ester depo hastalığı</i>	Hepatik asit lipaz	CE (karaciğer)	
<i>Refsum</i>	Fitannik asid hidrolaz	Fitannik asid	Periferik nöropati, retinitis pigmentosa, deri ve kemik anomalileri

Sfingolipidozlara iki örnek:

1. Tay-Sachs hastalığı

- GM2-gangliosidoz veya hekzozaminidaz A eksikliği adlarıyla da bilinir.
- Otozomal resesif geçişlidir.
- GM2 gangliosidinin beyindeki sinir hücrelerinde birikmesinden meydana gelir.
- 1881 de ilk kez retinada kırmızı noktayı tanımlayan İngiliz göz hekimi Warren Tay'ın ve hücresel bulgular ile Eşkenaz Musevi toplumunda görülme sıklığını belirleyen Amerikalı nörolog Brand Sachs'ın adı verilmiştir.
- Eşkenaz Musevilerinde daha çok görülür. Kistik fibroz ve orak hücre anemisine göre daha nadir bir hastalıktır.
- Ucuz bir enzim tarama testi geliştirilen ve kitlesel kan taraması yapılabilen ilk genetik hastalıktır.
- Çocuk, genç ve erişkin tipleri vardır. En çok görülen çocuk tipidir. Bebek doğduğunda normaldir, 6 aylıkken sinir hücrelerinde gangliosid birikmesi başlayınca belirtiler de görülmeye başlar. Çocuk kör, sağır olur ve yutma gücü çeker. Kaslarda atrofi ve felçler görülür. Yaşam süresi en fazla 4-5 yıldır.
- Bütün hastalık tiplerinde oftalmoskopta retinada kırmızı nokta görülür.

2. Gaucher Hastalığı

- En sık bulunan lizozom depo hastalığıdır.
- Enzim defekti glukoserebrosidaz (glukozil seramid β -glukozidaz) dadır.
- Otozomal resesif geçiş gösterir.
- Eşkenaz Yahudilerinin arasında sık görülür.
- Glukoserebrosidler RES hücrelerinde birikir. Tipik Gaucher hücreleri görülür.
- Üç tipi vardır:

Tip 1; Yetişkin (Adult) Tip: Kronik nonnöropatik tiptir. Doğumdan itibaren ileri yaşlara kadar herhangi bir yaşta klinik tablo bulunabilir. 80 yaşında tanı konulmamış vakalar vardır. 10 yaşında splenektomi yapılmış vakalar bulunmaktadır.

Başlıca belirtiler;

1) Hepatosplenomegali: Dalak çok büyür. Karın boşluğunun büyük bir kısmını kaplar. 3-5 kg'a kadar çıkabilir. Normalin 5-8 misli olabilir. Karaciğer minimal veya orta derecede tutulur. Hepatomegali, bazen portal hipertansiyon ve asitle birlikte olabilir. Karaciğer fonksiyonları bozulabilir. Karaciğer nekrozu ve ağır akciğer tutulumu nadirdir.

2) Hipersplenizme bağlı hematolojik anormallikler (anemi, trombositopeni) bulunur. Trombositopeniye bağlı kanamalar görülebilir. Bu bozukluklar dalak ve KI da glukoserebrosit depolanmasına bağlıdır.

3) Osteoporotik kemik lezyonlarına bağlı olarak patolojik kırıklar (femur boynu, vertebral korpus), aseptik nekrozlar (femur boynu) oluşabilir. Uzun kemiklerin uç kısmı (özellikle femur) erlenmayer şişesine benzer.

Eklemlerde şişlik, deride sarı-kahverengi pigmentasyon bulunabilir. Santral sinir sistemi tutulmaz. 60-80 yaşına kadar yaşayabilir.

Tip 2; Akut Nöropatik veya Çocuk (İnfanıl) Tip: Santral sinir sistemi ağır olarak tutulur. Beyin büyüklüğü azalır. Nöron dejenerasyonu oluşur. Spinal kolonda nöron kaybı olur. 6 aylıktan önce başlar. 2 yaş civarında ölümle sonuçlanır. Kranial sinirler ve beyin sapı tutulur. Psödobulbar palsi klinik tablosu vardır. Buna bağlı olarak larinks spazmı, kısık sesle ağlama, yutma gücü olur. Bu bozuklukları beslenme bozukluğu, retraksiyonlar, aspirasyon pnömonisi izler. Hastalık ilerledikçe opistotonus, deserebre rijidite, strabismus gelişir. Kiraz kırmızısı maküla (Japon bayrağı) oluşabilir. Splenomegali ve gelişme geriliği bulunur. Tekrarlayan aspirasyon ve kronik bronkopnömoni, 3-4 yaşında ölüme götürür.

Tip 3; Subakut Nöropatik Tip: 10. yaşa doğru ortaya çıkar. Santral sinir sistemi yanında organlar tutulur. Davranış bozukluğu, nöbetler, ataksia, periferik nöropati, miyoklonus, oftalmopleji, ekstrapiramidal ve serebral belirtiler ve demans bulunur.

Genel tanı prensipleri:

1- Klinik tablo ve röntgen bulguları (patolojik kırıklar, aseptik nekroz, femur alt ucunun erlenmayer şişesi şeklinde olması) hastalığı düşündürür.

2- Kemik iliğinde tipik Gaucher hücrenin görülmesi (Gaucher hücresi, retiküler veya sinusoidal endotelial hücrelerden menşe alan fusiform histiositlerdir. 15-85 m büyüklüğünde, bir veya daha fazla küçük koyu nükleus ekzantrik olarak lokalize olur. Sitoplazması mavi boyanır. Buruşturulmuş ipek gibidir) tanıda önemlidir.

3- Serum asit fosfataz yüksektir.

4- Beyaz küre ve deri fibroblast kültürlerinde glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin ölçülmesi (Normalin %20 sinin altında) ile tanı konulur.

5- Karaciğer iğne biopsisinde glukoserebrozid birikiminin gösterilmesi tanıda önemlidir.

Prenatal tanı: Amniotik hücre kültürü ve koryonik villüste enzim çalışması ile mümkündür.

Tip I, Eşkenazlarda ve bütün etnik gruplarda bulunur. Tip II, etnik orijinli değildir.

Heterezigot taşıyıcı saptanabilir.

Tedavi semptomatiktir. Tedavi prensipleri:

- a) Hipersplenizm varsa splenektomi yapılır.
- b) Ortopedik takip gereklidir.
- c) Enzimlerin İ.V verilmesi uzun süreli iyileşme sağlamaz.
- d) Analjezik; ağrılar için gerektiğinde verilir.
- e) Dalak, böbrek veya KI transplantasyonu yapılabilir.
- f) Somatik hücre gen tedavisi araştırılıyor.

Glukoserebrosidaz geni 1. kromozom q 21- q 31 de bulunmuş ve klonlanmıştır. Gelecekte etkili tedaviye götürebileceğine inanılmaktadır.

KALITSAL KAN HASTALIKLARI

Talasemiler

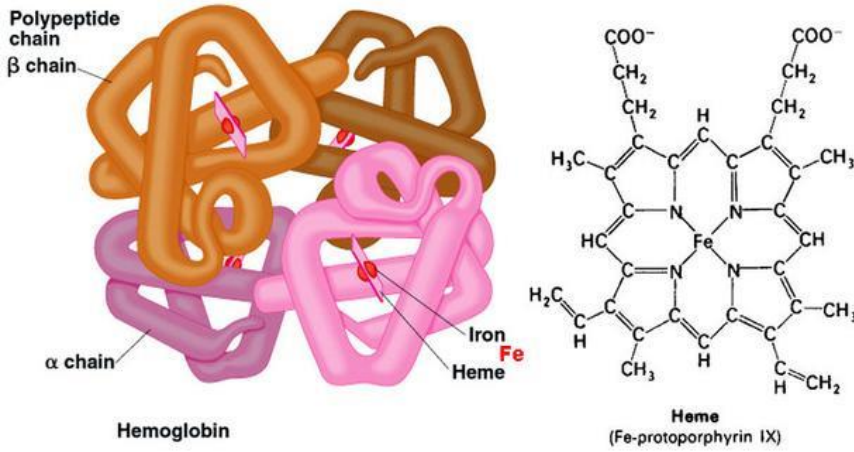
Globin zincirinin sentezindeki doğuştan kusurdan ileri gelir. α zinciri sentezlenmez, hemoglobin A'nın yapısı $\alpha_2\beta_2$ yerine $\beta\beta\beta\beta$ olursa, **α -talasemi**, β zinciri sentezinde bir bozukluk olursa ve Hb $\alpha\alpha\alpha\alpha$ olursa, **β -talasemi** meydana gelir.

Talasemilerin Akdeniz civarındaki halkların hastalığı olarak bilinmelerine rağmen, artık dünyada yaygın oldukları gözlemlenmektedir. Siyah Amerikalıların %30'unda α -talasemi geni

görülmektedir. β -talasemi'ye **Akdeniz anemisi** adı verilmektedir ve gerçekten de daha çok güney Asya ve Akdeniz civarındaki halklarda yaygındır.

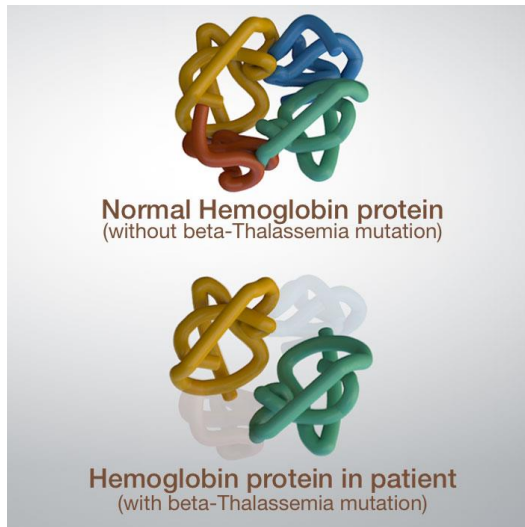
Homozigot β -talasemi'ye majör talasemi adı da verilir. Çok ciddi belirtileri vardır ve genellikle fetal hayatta ölümle sonuçlanır. Ciddi anemi, hemoliz, karaciğer ve dalak büyümesi, gelişme ve zekâ geriliği ile karakterizedir. Heterozigotlarda hastalık daha ılımlı seyreder.

Yetişkin hemoglobini (Hemoglobin A) iki alfa ve iki beta zincirinden oluşur ($\alpha_2\beta_2$ olarak gösterilir) (Şekil 4).



Şekil 4. Hemoglobin A molekülü ve hem.

Normal bir kişinin hemoglobin molekülü ve β -talasemili bir hastanın hemoglobin molekülü Şekil 5'te gösterilmiştir.

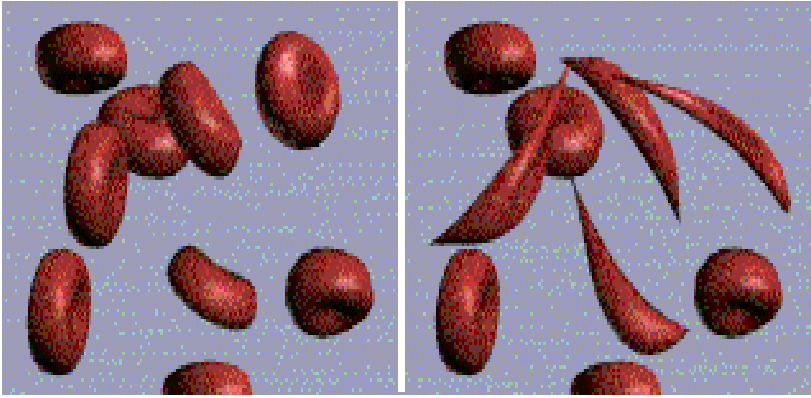


Şekil 5. Normal bir kişinin hemoglobin molekülü ve β -talasemili bir hastanın hemoglobin molekülünün ilüstrasyonu.

Hemoglobinopatiler

Globin zincirlerinden birindeki yapısal bozukluklardan ileri gelen patolojik durumlardır. Aşağı yukarı 600 değişik tipte Hb belirlenmiştir. En çok bilineni Hb S içeren **orak hücre anemisi**dir. Burada globinin β -zincirinde 6 No.lu glutamat yerine valin geçmiştir. Bu bozukluktan dolayı eritrositlerin bir kısmı orak biçimde kıvrılırlar (Resim 7), hastalığın adı da buradan gelmektedir. Homozigotlarda hastalık ağır seyrederek: ciddi anemi, eklem ağrıları, kemik nekrozu çeşitli organlarda infarktlar görülebilir. Heterozigotlarda ise daha ılımlı seyrederek.

Globin zincirindeki substitusyonlara göre birçok hemoglobinopati tanımlanmıştır.



Resim 7. Solda normal eritrositler, sağda orak hücre anemisinde eritrositler.

DOĞUŞTAN METABOLİZMA KUSURLARININ TEDAVİSİ

- Besinsel kısıtlama: Fenilketonüride fenilalaninsiz diyet; galaktozemide laktozsuz (sütsüz) diyet.
- Eksik metabolitlerin yerine konması: Konjenital adrenal hiperplazide, kortizol; lizozomal enzim eksikliklerinde enzimin i.v. verilmesi.
- Biriken metabolitin uzaklaştırılması: Hemokromatozda: Fe^{+2} ; Wilson hastalığında: Cu^{+2}
- Kofaktör vitaminlerin büyük dozda verilmesiyle enzim endüksiyonu
- Organ transplantasyonu: Fabry hastalığında: böbrek; galaktozemi, Wilson, familial hiperkolesterolemi: karaciğer
- Semptomatik: Kistik fibrozis, Duchenne müsküler distrofi
- Gen tedavisi

En önemli tedavi, hasta çocukların doğmasını önlemek veya doğmuşlarsa tarama testleri sayesinde hastalığı hemen yakalamaktır. Akraba evliliklerinde ailede hastalık hikâyesi varsa

ebeveynlerin genetik testlere tabi tutulmasıyla bu evliliklerin önlenmesine ya da en azından çocuk yapmalarının önlenmesine gidilebilir.

Gen tedavisi

- Geleceğin tedavisidir
- 2000 klinik çalışma yürütülmüştür
- Gen tedavisi ilacı piyasadadır, 2012’de onay almıştır: Lipoprotein lipase deficiency (LPLD)’de kullanılacak: Alipogene tiparvovec (Glybera)

Ancak şimdilik,

- Henüz araştırma aşamasındadır.
- Güvenliği tartışılmaktadır
- Başarı azdır
- Yan etkileri vardır
- Pahalı (Glybera 2013’te dünyanın en pahalı ilacı)

Gen tedavisinin çeşitli yöntemleri denenmektedir:

- Mutasyona uğramış geni sağlıklı genle değiştirmek
- Mutasyona uğramış geni inaktive etmek (“knock-out”)
- Hastalıkla savaşacak yeni bir geni organizmaya sokmak

Gen tedavisi için denenен hastalıklar

- Leber’s Congenital Amaurosis (LCA) retina hastalığı
- ADA-SCID (Adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency)
- Hemofili
- Talasemi
- Müsküler distrofi

Bundan sonra belki de genetik hastalıklar yavaş yavaş dünyadan tamamıyla kalkabilir. Çünkü hasta geni taşımayan embriyolar seçilebilir. Ailelerinde genetik hastalık geçmişi olduğunu bilen çiftler “pre-implantation genetic diagnosis (PGD)” yöntemine başvurabilirler. Laboratuvarı suni

döllenme yapılır, 3-4 gün sonra oluşan embriyolardan birer hücre alınarak söz konusu hastalık için genetik tarama testleri yapılır. Hasta geni taşımayan embriyolar seçilip anne rahmine yerleştirilir.

10 Ocak 2009'daki bir gazete haberine bakalım:

Meme kanseri riski taşımayan ilk bebek dünyaya geldi.

Laboratuarda elde edilen 5 embriyodan ikisinde ileride kansere sebep olan genin bulunmadığı tespit edildi ve bu embriyolar ana rahmine yerleştirildi, bunlardan biri doğumla sonuçlandı. Mutasyona uğratılmış BRCA1 geninin taşınmasının yumurtalık kanseri riskini de % 50 oranında artırdığı belirtilerek bebeğin bu kanserden de bağışık olacağı belirtildi.

Bebeğin, babasının annesi, büyükannesi, kız kardeşi ve yeğeninde 20li yaşlarda meme kanseri görüldüğü için anne ve baba genetik tarama testine başvurdu. Embriyo tarama ve doğum işlerini yürüten doktorlar, bu bebeğin aile tarihindeki kanser zincirini kıracağını umuyor.

Ancak en önemli ve en ucuz tedavi hasta çocukların doğmasını önlemektir. Bu da önce akraba evliliklerinin önlenmesi sonra da prenatal tanı ve genetik tarama testlerinin yaygınlaştırılması ile olur.

Son olarak iki düşünürün sözlerini aktarmak istiyorum:

Doğum oranı çok olan bir ulustan, insan hayatına önem vermesi, her kişiye aynı biçimde saygı göstermesi beklenemez. André Gide

Bir ulusun büyüklüğü, nüfusunun çokluğu ile değil, akıllı ve erdemli kişilerin sayısı ile belli olur. Victor Hugo