GENETİK DANIŞMA

PROF. DR. SERKAN YILMAZ

- Genetik danışma, genetik düzensizliklerin temelini ve kalıtımını inceleyerek hasta ve/veya riskli bireylerin hastalığı anlayabilmesine yardımcı olmak ve bu hastalıklar açısından evliliklerinde ve aile planlamasında dikkat edecekleri konulara ilişkin kişileri bilinçlendirmek için yapılan bir çalışmalar dizisidir.

- Bu amaçları yerine getirebilmek için genetik danışmanın belli basamaklardan geçmesi gerekir. Bu aşamalar şunlardır:

- 1. Aile öyküsü ve pedigri çıkarılması
- 2. İnceleme
- 3. Tanı
- 4. Danışma
- 5. Takip etme

Aile Öyküsü ve Pedigrinin Çıkarılması

- Genetik danışma için başvuran hasta kişi propozitus ya da proband olarak adlandırılır.
- Aile hakkında bilgi veren kişi ise indeks olgu olarak adlandırılır.
- Fakat hasta ya da hastalığı taşıyan bilgi verici kişi propozitus ya da probanddır. Böylece propozitus ya da probanddan aile öyküsü alınır.
- Daha sonra pedigri (aile ağacı) çizilir. Pedigri çiziminde standart hale getirilmiş simgeler kullanılır.

Normal erkek

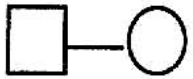
Normal kadın

Ölüdoğum

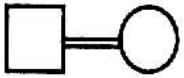
Abortus

Propozitus
(proband,indeks olgu)

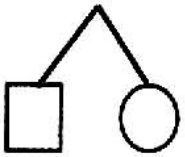
Hasta



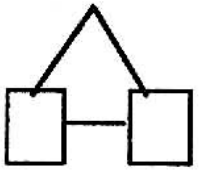
Normal evlilik



Akraba evliliği



Çift yumurta ikizi



Tek yumurta ikizi

Otozomal resesif taşıyıcı

X kromozomal resesif
taşıyıcı

İnceleme

- Propozitusun tüm fizik muayenelerinin yapılmış olması ön koşuldur. Bu muayene rutinden biraz farklılık gösterir ve dismorfik özellikleri tanımlamak gerekir. Dismorfik özellikler normal bireylerin boyutlarından farklılık gösteren özellikleridir.

- Dismorfik ya da diğer özellikler genellikle tek bir bulgudan çok daha önemlidir ve bazı dismorfik özellikler yaşla ilişkili olduğundan özelliğin daha sonra incelenmesi faydalı olabilir.

Tanı

- Aile öyküsü ve fizik muayene bir tanıya ulaşmak için yardımcı olabilmekle birlikte bazı durumlarda daha fazla ve geniş çaplı bir araştırma gerekmektedir.

- Çok geniş bir spektrumda dağılmış olan genetik hastalıkların tanısında çeşitli yöntemler uygulanmaktadır.

- Kromozom anomalileri farklı dismorfik özellikler ve malformasyonlarla bağlantılıdır ve kromozom analizinin yapılması zorunludur.

Tablo. Genetik hastalıkların tanısında kullanılan yöntemler

Hastalığın tipi	**Uygulanacak yöntem**
Kromozom düzensizlikleri	Kromozom analizi
Tek gen düzensizlikleri	Pedigri analizi Klinik inceleme Biyokimyasal analizler DNA analizi
Multifaktöriyel hastalıklar	Klinik inceleme Biyokimyasal analiz DNA analizi
Mitokondriyal düzensizlikler	Pedigri analizi Klinik inceleme DNA analizi
Somatik hücre düzensizlikleri	Histopatoloji DNA analizi Kromozom analizi

Tablo. Hastalarda kromozom ve DNA analiz endikasyonları

- **Kromozom Analizi**

- Kromozom sendrom şüphesi uyandıran dismorfik özellikler
- Açıklanamayan mental retardasyon
- Ailede yapısal kromozom anomalisinin bulunması
- Multipl konjenital anomali
- Açıklanamayan ölü doğum
- Kızlarda boy kısalığı
- Tekrarlayan gebelik kayıpları
- Primer infertilite
- Belirli kanser tipleri
- Anomali seksüel gelişim

DNA Analizi

- Bilinen ya da şüpheli tek gen düzensizlikleri
- Tümör dokusu
- Şüpheli metabolik düzensizlikler nedeniyle neonatal ölüm

- **Genetik Danışma**

- Anlamlı bir genetik danışma için, hasta kişi ya da ailenin hastalık tanısının doğru olarak konması çok önemlidir. Bu nedenle danışma aşaması en son uygulanması gereken bir aşamadır.

- Genetik danışma verilirken eşlerin her ikisi de hazır bulunmalı ve rahatsız edilmeyecek, huzur verici bir ortam içerisinde ve yeterli zaman ayrılarak yerine getirilmelidir.

- Genetik danışma, hastalığın tüm yönleriyle incelenmesini gerektirir ve ailenin kültür düzeyine göre seçilecek kelimeler çok önem kazanır.

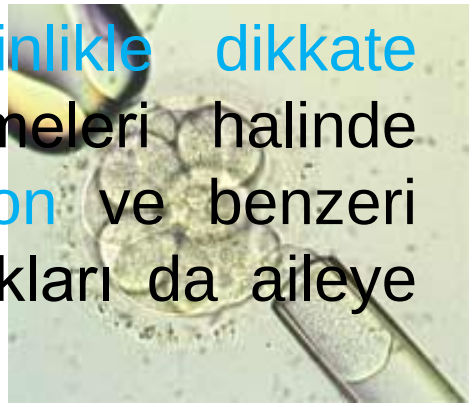
- Örneğin, hastalığın klinik özellikleri, komplikasyonları, prognozu ve tedavisinin olup olmadığı ile başlanıp hastalığın genetik temeli hakkında biraz bilgi verilerek, daha sonraki doğumlarda hastalığın tekrarlama riski hakkında açıklamalarda bulunulabilir.

- Çoğunlukla bu tekrarlama riskinin hastalığın genel populasyondaki riski ile birlikte verilmesi faydalı olmaktadır.

- Genellikle genetikte 1/10'dan daha fazla riskler yüksek, 1/20'den az olanlar ise düşük risk olarak değerlendirilmekle birlikte riskleri ve hastalığın derecesini kişilerle bağlantılı olarak değerlendirmek gerekir.

- Hastalığın ortaya çıkma olasılığının yüksek olması halinde ailenin fiziksel, duygusal ve parasal yükü birlikte değerlendirilmelidir.

- Hastalığın prenatal tanı olasılığı kesinlikle dikkate alınmalıdır. Eşlerin gebeliği düşünmemeleri halinde yapay inseminasyon, in vitro fertilizasyon ve benzeri yöntemlerle çocuk sahibi olabilme olanakları da aileye sunulmalıdır.



- Unutulmaması gereken nokta, genetik danışmanın kesinlikle bir akıl verme işi olmadığı ve her türlü olasılığın açıkça ortaya konarak eşlerin bizzat kendilerinin karar vermelerinin sağlanması olduğudur.

Takip Etme

- Genetik danışma bir seansta tamamlanabildiği gibi uzun süreli de olabilir.

- Eşlere yardımcı olabilecek yeni yöntemlerin gelişmesi halinde tekrar ilişki kurulmalı, onların duygusal durumları değerlendirilmeli ve verilen kararların sonucu mümkünse izlenmelidir.

Kromozomal Hastalıklarda Genetik Danışma

- Kromozom anomalisinin kesin tekrarlama riski çok değişkenlik göstermekle birlikte prenatal tanı olanağının olması eşler için bir umut ışığıdır.

- Eşlerden birinin dengeli yapısal yeniden düzenlemeye sahip olması durumunda detaylı aile çalışması gereklidir.

- Kromozomal hastalıklar söz konusu olduğu zaman prenatal tanı yöntemlerinden herhangi birisi kullanılarak değerlendirilmeye gidilir.

Otozomal Dominant Kalıtımlı Hastalıklarda Genetik Danışma

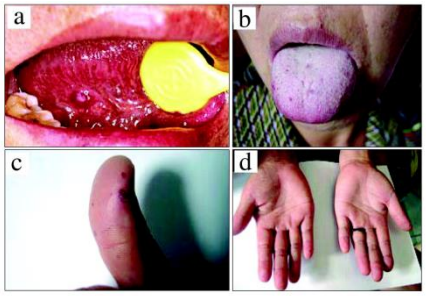
- Bu tür kalıtımla geçen hastalıklarda (örn. kalıtımsal hemorhajik telongiectesia) genetik danışma verilirken bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Örneğin; klinik belirtiler aynı aile üyelerinde farklılık gösterebilir.

- Bazen mutant gen hiçbir klinik belirti göstermez (penetrans yokluğu) ve bu durumda mutasyonun ilk kez o kişide mi ortaya çıktığı yoksa klinik belirtileri hafif şekilde gösteren anne babadan mı geçtiğini saptamak güçtür.

- Otozomal dominant hastalık yeni bir mutasyon sonucu, yani de novo olarak oluşmuşsa hastaların kardeşleri için risk yoktur.

- Anne babadan birisinin hafif de olsa belirtiler göstermesi halinde ise diğer kardeşler için risk %50'dir.

- Her iki durumda da çocuk mutant geni kendi çocuklarına % 50 olasılıkla aktarır.



Otozomal Resesif Kalıtımlı Hastalıklarda Genetik Danışma

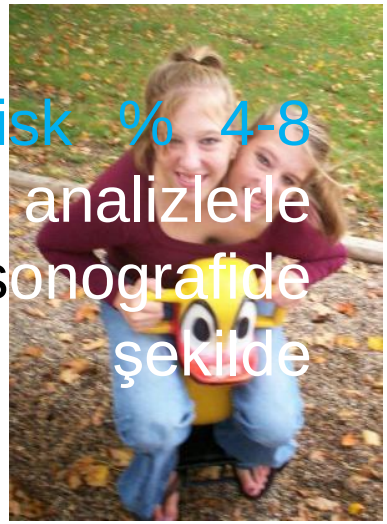
- Otozomal resesif hastalıklarda (örn. Harlequin ichthyosis) genetik danışma için genellikle hasta çocuğu olan aileler başvurur.

- Bozukluğun çocuktaki iki mutant genden kaynaklandığı ve bunları da anne ve babasından aldığını, dolayısıyla sonraki çocuklarına da bu hastalığı aktarma risklerinin olduğu aileye anlatılmalıdır.

- Akraba evliliğinin, özellikle de yakın akraba evliliğinin yapılması otozomal resesif ve multifaktöriyel hastalık riskini arttırmaktadır.

- Aile öyküsünde herhangi bir kalıtsal hastalık olmasa dahi akraba evliliği yapan bir çiftin majör konjenital anomalili çocuğa sahip olma riski en az % 5'tir (genel populasyonda).

- Otozomal resesif hastalıklar için ise bu risk % 4-8 dolaylarındadır. Gebelik öncesi yapılacak analizlerle birlikte gebelik sırasında da fetusun ultrasonografide malformasyon yönünden detaylı bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur.



İnfertilite'de Genetik Danışma

- Genel populasyondaki eşler arasında görülen infertilite sıklığı böyle çiftlerin, çevresel etkenler elimine edildikten sonra, kromozom analizleri yapılarak dengeli yeniden düzenlemeler ve cinsiyet kromozomu düzensizlikleri yönünden değerlendirilmeleri yapılmalıdır.

Tekrarlayan Abortuslarda Genetik Danışma

Bütün gebeliklerin 1/6 kadarı spontan kayıp ile sonuçlanır. Üç ya da daha fazla birinci trimester spontan abortusu bulunan çiftler, jinekolojik inceleme ve hormonal değerlendirmeye ek olarak kromozomal yönden de araştırılmaları gerekir. Bu gibi olguların % 3-5 kadarında dengeli yapısal yeniden düzenleme söz konusudur.

- **Ölü Doğumda Genetik Danışma**

- Gebeliklerin % 0.5 kadarı ölü doğumla sonuçlanır ve bunların % 50 kadarının nedeni bilinmemektedir. Bunlarda tekrarlanma riski %7 dolaylarındadır.

- **Cinsiyet Anomalilerinde Genetik Danışma**

- Normal seksüel farklılaşma prosesini bozan pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar üç ana grupta toplanır: psödohermafroditizm, kadın hipogonadizm, erkek hipogonadizm.

- Hormonal analizler ile klinik muayenenin yanı sıra ayırıcı tanı kromozom analizi ile gerçekleştirilir.

- **Mental Retardasyonda Genetik Danışma**

- Orta ve ileri düzeydeki mental retardasyon yeni doğanların % 1 kadarında görülür. Erken yaş çocuk ölümlerinden dolayı bu oran okul çağındaki çocuklarda % 0.3-0.4'e iner.

- Mental retardasyonun en çok gözlendiği düzensizlikler trizomi 21 ve fragile X sendromlarıdır. Bunun yanı sıra 240 dolayında tek gen düzensizliğinde de ortak özellik mental retardasyondur. Bu olgulara genetik danışma verirken her hastalığın toplumdaki insidansı ve hastalığın kalıtım biçimi değerlendirilerek tekrarlama riskleri hesaplanır.