


KRİTİK HASTALIKARDAN KORUNMADA GENETİK FAKTÖRLER

Doç. Dr. Murat Derbent

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

- 
-
- Doğumsal anomaliler, kromozomal, tek gen hastalıklarından korunma, erken tanı olanakları

 - Enfeksiyon hastalıkları ve sepsiste genetik yatkınlık, patogeneizde etkili gen ve gen polimorfizmleri

KRİTİK HASTALILARDAN KORUNMA

- Doğumsal anomaliler, genetik ve metabolik hastalıklardan korunmada sağlık sisteminin ilk basamaklarında da yapılabilecek uygulamalar vardır

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelik öncesi bakım “Preconceptional Care”

- Gebeliđi planlayan çiftlerin hamilelikten önce anne ve çocuk sağlığını düzeltecek hizmetleri almalarıdır
- Anne yaşı, annenin kronik hastalıkları, beslenme alışkanlıkları, çevre koşulları, olası teratojenlerle etkilenme gibi faktörler değerlendirilmelidir

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelik öncesi bakım “Preconceptional Care”

- Organogenezis döneminde, hipergliseminin fetusda çift çıkımlı sağ ventrikül gibi konotrunkal tip doğumsal kalp hastalıkları ve böbrek malformasyonlarına yol açabildiği iyi bilinmektedir
- Annelere gebeliğin 2-3 ay öncesinden diyet ve kan şekeri kontrolü eğitimiyle, uygun kan şekeri düzeyleri sağlanmalıdır

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelik öncesi bakım “Preconceptional Care”

- Nöral tüp defektlerinin (NTD) oluşumunda *MTHFR* gen polimorfizmi ve bireyin folik asit alımının etkisi vardır
- Bu gendeki mutasyonun ile birlikte yetersiz folik asit alımı nöral tüp defektlerine eğilimi artırır
- Gebelik öncesinden başlayarak, 0,4 mg folik asit alımı NTD riskini yaklaşık %75 oranında azaltmaktadır

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelikte

- Doğacak çocukta olması muhtemel hastalıkların erken tanınması amacıyla radyolojik, biyokimyasal ve genetik teknikleri uygulamak, gerektiği yerde gebeliğin sonlandırılması bu konuda önemli bir basamaktır
- Örnekler:

Kromozomal hastalıklar

Mikrodelesyon sendromları...22q11.2 (DiGeorge), 7q11.23 (Williams)...

Doğumsal malformasyonlar

Giderek artan sıklıkta metabolik hastalıklar ve tek gen hastalıkları...

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelikte

Ultrasonografi

- Bazı kromozomal ve genetik hastalıklar için ipucu olabilecek özgün bulguların tanımlanması mümkün olabilmektedir
- Gebelikte 10-13. haftalar arasında nukal kalınlığının ve fetusta nasal kemiğin değerlendirilmesi gibi bulgularla kromozomal hastalıklar açısından önemli ipuçları sağlanabilir

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelikte

Biyokimyasal deęerlendirmeler

- Gebeliğin 16-18. haftalarında anne serumunda yapılan biyokimyasal değerlendirmeler Down sendromu gibi kromozom anomalilerin değerlendirilmesi
- İnsan *koriyonik gonadotropini (hCG)*, *alfa fetoprotein (AFP)*, *unkonjuge estiol (uE3)*, *inhibin A* değerlendirmede sıklıkla kullanılan belirteçlerdir

GENETİK HASTALIKLARDAN KORUNMA

Gebelikte

- 10-12. gebelik haftalarında yapılabilen koriyonik villus biyopsisi veya 16-18. haftalarında yapılan amniosentez
- Kromozomal hastalığın tanısı için sitogenetik analiz
- Moleküler veya biyokimyasal analiz için gerekli materyalin elde edilmesi

SEPSİSTE GENETİK FAKTÖRLER VE GENETİK POLİMORFİZM

- Moleküler genetik tekniklerin gelişmesi ve yaygın olarak kullanılması ile pek çok genetik hastalığın etiyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılmıştır
- Bazı hastalıklara yatkınlığın ve ilaçlara yanıtlardaki farklılığın genetik nedenleri de ortaya konmaktadır

SEPSİSTE GENETİK FAKTÖRLER VE GENETİK POLİMORFİZM

Sepsis ve ağır yanıklar gibi yoğun bakım gerektiren hastalarda

- Hastalığa yatkınlık
- Hastalığın seyri ve prognoz
- Tedaviye farklı bireysel yanıt, gerekli ilaç dozları

Genetik faktörler, mutasyonlar ve polimorfizmler düşünülmelidir

GENEL BİLGİLER

- İnsan genomu 3.2×10^9 baz çifti ve 23 çift kromozom üzerinde dizili
- Genomunun çoğu genetik olarak etkin değildir sadece %5'i protein kodlayan DNA'dır
- DNA alfabesi A (adenin), C (sitozin), G (guanin), T (timin)'den oluşan 4 harf içerir
- Genom üzerinde proteine veya RNA'ya çevrilen diziler *gen* olarak adlandırılır

GENEL BİLGİLER

Gen mutasyonları

- 1. Baz değişikliği, *nokta mutasyonu* (CGT→CAT)
- 2. Bir ya da daha fazla bazın kopması, *delesyonu* (CGT→CT)
- 3. Bir ya da daha fazla bazın araya girmesi *insersiyonu* (CGT→CGGT)
- 4. Frajil X sendromu örneğinde olduğu gibi ardışık tekrar sayısında artışlar, *üçlü nükleotid tekrarları* (CGTCGTCGT...) şeklinde olabilir.

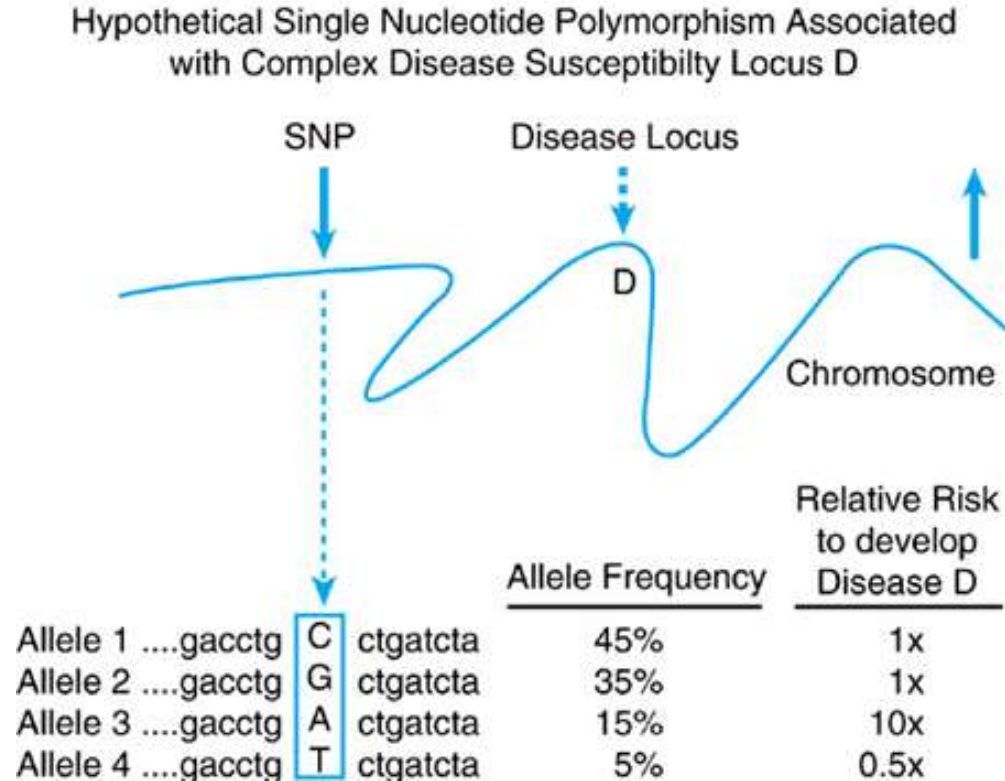
Tek nükleotid polimorfizmi

(*SNP, Single Nucleotid Polymorphism*)

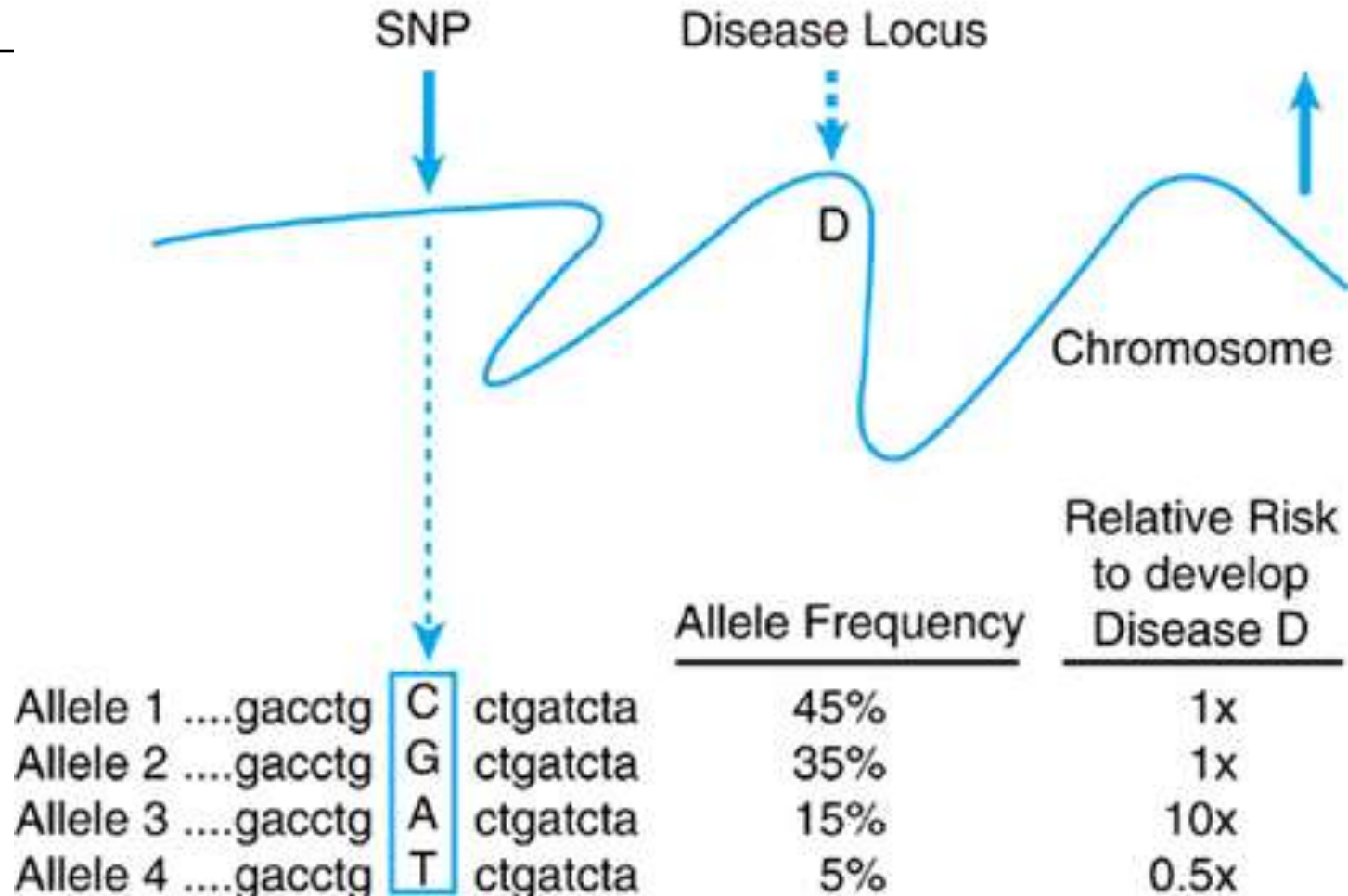
- DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (örneğin $G \rightarrow A$), *DNA polimorfizmi* olarak adlandırılır
- Sıkça belirttiğimiz “polimorfizm” terimi, *DNA polimorfizmi*’ni ifade etmek için kullanılır
- Poliformizmler popülasyonda %1’den daha sık görülen genetik değişikliklerdir

Tek nükleotid polimorfizmi (*SNP, Single Nucleotide Polymorphism*)

- Polimorfizmi mutasyondan ayıran en önemli fark görülme sıklığıdır
- İki tipi olmakla birlikte en sık görüleni *tek nükleotid polimorfizmi (SNP)* 'dir
- Genellikle hastalıktan sorumlu gen veya genlerin içinde yer almazlar



Hypothetical Single Nucleotide Polymorphism Associated with Complex Disease Susceptibility Locus D



Venditti CP, Kazazian HH. Molecular Genetics. Oski's Pediatrics, Principles & Practices. Fourth Edition, 2006;72-85.

Tek nükleotid polimorfizmi

(SNP, Single Nucleotid Polymorphism)

- SNP'lerin çoğu hücre işlevi üzerine direk etkili değildir
- Bireylerin enfeksiyona yatkınlığı
- Farklı klinik gidiş ve prognoz
- Kullanılan ilaçlara karşı farklı bireysel yanıt
- Gereksinim duyulan ilaç dozlarındaki farklılıklar

SNPs'ler ile açıklanabilir

ENFEKSİYONLARA YATKINLIK SITMA İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)

- İnflamatuar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinden sorumlu proinflamatuar bir sitokindir
- Bu genin promotor bölgesinde, -308 nükleotid pozisyonunda yer alan bir DNA değişikliği ($G \rightarrow A$), *TNF1* ve *TNF2* olmak üzere iki farklı allele yol açar

ENFEKSİYONLARA YATKINLIK SITMA İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

- *TNF2* alleli inflamatuvar etkene karşı daha da artan bir yanıtı neden olur
- İki kopya *TNF2* taşıyan çocuklarda merkezi sinir sistemi ile ilgili sıtmanın nörolojik yan etkilerinin daha ağır seyrediyor
- Bu çocuklarda sıtmadan ölümlerin 7 kat fazla olduğu gösterilmiştir

ENFEKSİYONLARA YATKINLIK

- Tüberküloz
- Hepatit B
- HIV

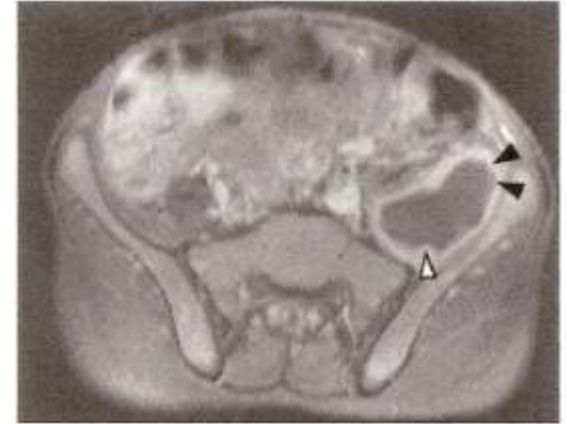
İnsan lökosit antijen
genlerindeki
polimorfizmler

OLGU-11 YAŞINDA KIZ HASTA

- Boynunda pürülan akıntı gösteren kitle, ateş, gece terlemesi, karın ağrısı ile hastanemize başvurdu
- Aralarında I° akrabalık olan sağlıklı anne ve babanın 4. çocuğu
- Bir kardeş, 1 yaşında sepsis tanısı ile diğer bir hastanede kaybedilmiş. Etiyoloji?

OLGU-11 YAŞINDA KIZ HASTA

- Klinik; hepatomegali, pürülan akıntı gösteren 3 cm'lik servikal adenopati, batında periumblikal 4 cm çapında kitle
- MRI: Sol psoas kası içinde apse formasyonu, abdomen, toraks ve pelviste çok sayıda lenfadenopati



Özbek et al. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;40:e55-8.

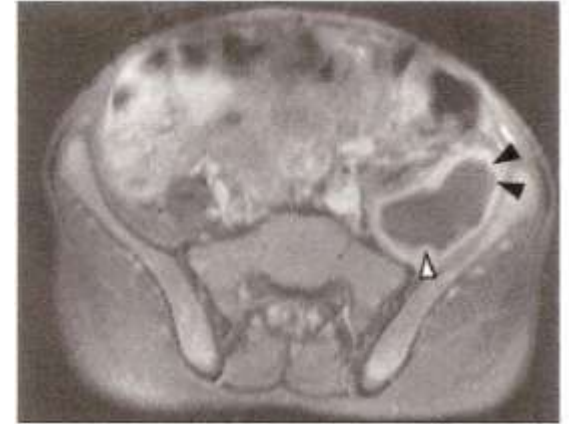
OLGU-11 YAŞINDA KIZ HASTA

□ Kültür çalışması:

INH ve Ethambutol'e
dirençli Tüberküloz

□ Tanı:

Disemine tüberküloz
IL-12R β 1 eksikliği



Özbek N. et al. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;40:e55-8.

TÜBERKÜLOZ ve İNTERLÖKİN -12 RESEPTÖR $\beta 1$ (*IL-12R $\beta 1$*) EKSİKLİĞİ

- Mikobakteriel hastalıklara yatkınlıkta en yaygın olarak bilinen faktördür ve Mendelian kalıtım gösterir
- *IL-12R $\beta 1$* genindeki mutasyonlar otosomal resesif kalıtılır

TÜBERKÜLOZ ve İNTERLÖKİN -12 RESEPTÖR $\beta 1$ (*IL-12R $\beta 1$*) EKSİKLİĞİ

- Virulansı düşük *mycobacteria* veya *salmonella* türleri ile olan enfeksiyonların aynı ailede birden çok bireyde görülmesi
- Bunların beklenenden daha ağır seyretmesi tanıyı düşündürebilir

İNTERLÖKİN -12 RESEPTÖR β 1 (*IL-12R β 1*) EKSİKLİĞİ

- İspanyol bir ailede; 6 yaşında disemine tüberküloz tanılı bir hasta
- Kardeşi INH proflaksisine rağmen pulmoner tüberküloz ve öyküsünde barsak dışında bir nontyphoidal salmonella enfeksiyonu
- Tanı: IL-12R β 1 eksikliği

TÜBERKÜLOZA YATKINLIKTA ROL ALAN GENLER

- *Interferon- γ receptör 1 (IFNGR1)*
- *Interferon- γ receptör 2 (IFNGR2)*
- *Interleukin -12 Receptör β 1 (IL-12R β 1)*
- *Interleukin-12 β (IL-12 β)*

GENETİK POLİMORFİZM VE ENFEKSİYON

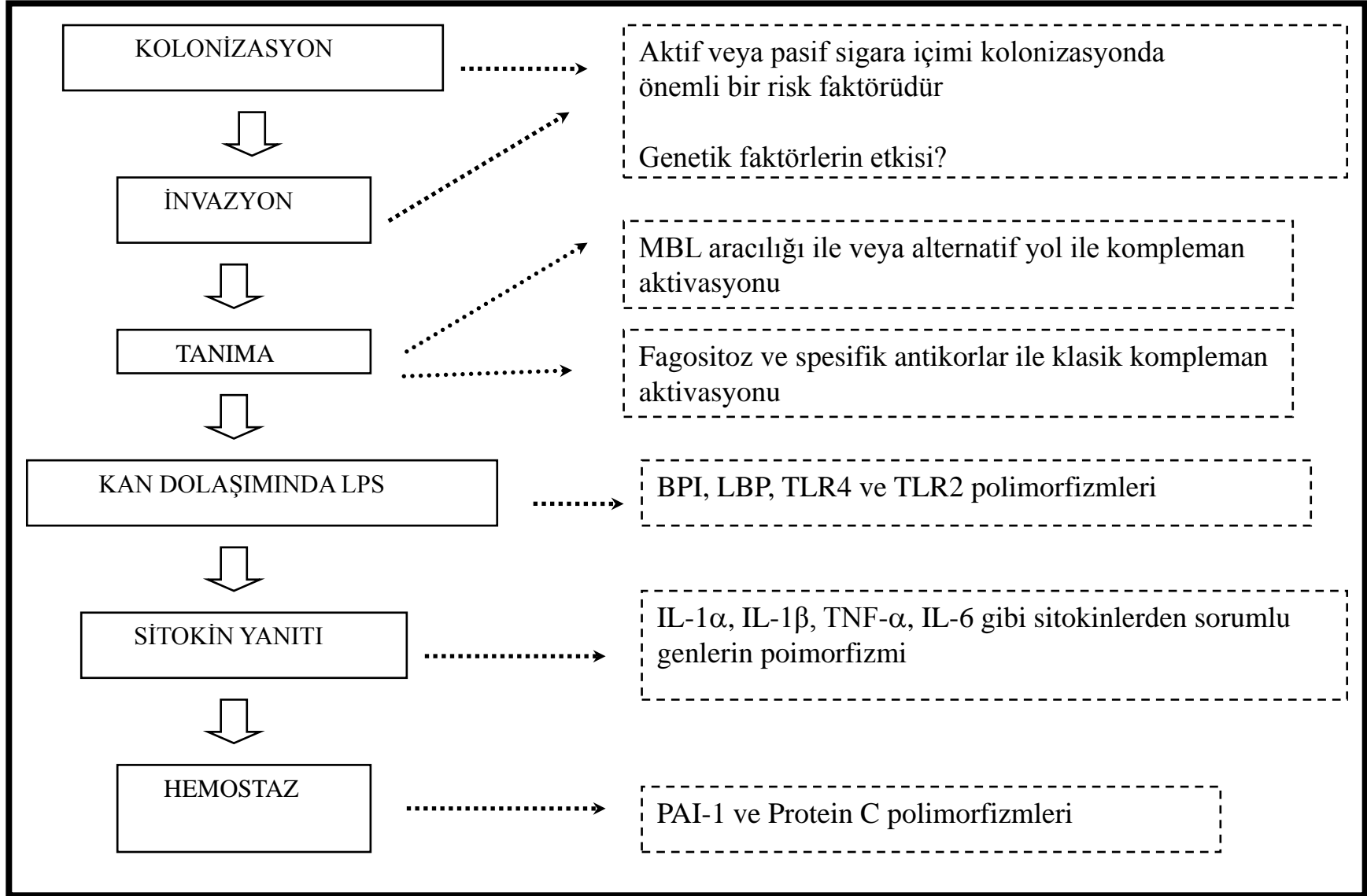
- Etken mikroorganizma
- Epitel yüzeyi
- Sitokinler
- Endotel
- Koagülasyon

İLGİLİ GENLER

GENETİK MUTASYONLAR

GENETİK POLİMORFİZMLER (SNP's)

GENLER ARASI İLİŞKİLER



Meningokok enfeksiyonlarının seyrinde etkili olabileceği bazı faktörler ve gen polimorfizmleri.
(Vermont Cl et al., Crit Care. 2002;6:60-65)

SEPSİSLE İLGİLİ GENETİK FAKTÖRLER - POLİMORFİZMLER

- *Interleukin-6 (IL-6)*
- *Interleukin-1 (IL-1)*
- *Tumor nekrosis faktör- α*
- *Fc- γ receptor (Fc γ R)*
- *Plasminogen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1)*
- ...
- ...

SEPSİSLE İLGİLİ GENETİK FAKTÖRLER - POLİMORFİZMLER

- *Anjiotensin II tip-1 reseptörü (ATR-1)*
- *Anjiotensin konverting enzim geni (ACE)*
- *Beta-adrenerjik reseptörü ADRB-1 ve ADRB-2 genleri*
- *Sodyum kanalları ile ilgili alfa-addukin protein geni*

Tümör nekroz faktör- α

- Promotor bölgesinde -308 pozisyonunda tek baz değişimi gösterebilir (G \rightarrow A)
- Erişkinlerde, TNF- α -308A alleini taşıyanların sepsis mortalitesi 3 kat daha sık
- Fakat bu sepsise olan eğilimi artıran bir genotip değil
- Meningokok enfeksiyonlarının klinik seyri ile ilişkisi?

Interleukin-6 (Il-6)

- Proinflamatuvar sitokindir ve enfeksiyonlara karşı konak yanıtının oluşmasında önemli bir faktördür
- Sepsiste yüksek oranlarda bulunur
- İlgili genin en iyi bilinen polimorfizmi, promotor bölgesinde, -174 pozisyonunda G→C değişimidir

Interleukin-6 (IL-6)

- G/G genotipi gösteren sepsis ve septik şoktaki hastaların IL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve daha yüksek mortalite oranları göstermiştir
- Ağır meningokok enfeksiyonu olan ve G/G genotipine sahip bireylerde, diğer genotiplere göre 3 kat daha fazla mortalite belirlenmiştir

Interleukin-6 (Il-6)

- Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar (VLBW)'da da bir risk faktörü?
- VLWB bebeklerin sepsise karşı direnci ile bu gen polimorfizmi arasında önemli bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda belirtilmiş

Interleukin-6 (Il-6)

- Hastaların bu polimorfizm yönünden taranarak, risk altında olanlara koruyucu olarak önceden antibiyotik verilmesi önerilmiştir
- Yeni bir meta-analiz çalışması; bu polimorfizm yönünden genetik bir tarama yapılmasına gerek olmadığını ortaya koymuştur

Plasminogen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1)

- Endotel hücreleri, trombositler ve hepatositlerden salgılanır, hemostaz ve fibrinoliziste etkili bir proteazdır
- İlgili gen polimorfizmi sepsis, meningokoksik hastalıklar ve ağır yanıkların seyri ve prognozu ile ilişkilidir

Plasminogen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1)

- PAI-1 geni'nin promotor bölgesinde tek baz çiftini ilgilendiren *insersiyon* veya *delesyon* ile -675 pozisyonunda 4 veya 5 *guanin* bulunması, PAI-1 gen polimorfizmini oluşturur
- Homozigot 4G/4G genotipine sahip bireyler daha yüksek PAI-1 plasma düzeyleri gösterirler

Plasminogen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1)

- 4G/4G genotipine sahip bireylerde meningokoksik hastalıktan ölüm riski 4G/5G veya 5G/5G genotipini taşıyan bireylere göre iki kat yüksek
- Aynı ilişki ve yüksek mortalite oranı, ağır travma geçiren hastalarda da gösterilmiştir
- *Özet olarak, 4G/4G genotipine sahip bireyler çeşitli uyarılarla daha yüksek PAI-1 düzeyleri göstermekte, bu durum fibrinoliz ve mikrosirkülasyonun daha da bozulmasına neden olmaktadır*

HEMODİNAMİK DENGEDE ROLÜ OLAN GENETİK FAKTÖRLER

- Septik şokta ana tedavi basamaklarından birisi kardiyak debinin artırılmasıdır
- Bu beta-adrenerjik reseptörlerin, dopamin, dobutamin ve noradrenalin gibi beta-1 adrenerjik reseptör agonistleri ile aktive edilmesi ile gerçekleşir
- İnotropik dozlarda, bireysel olarak oldukça farklı dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir

HEMODİNAMİK DENGEDEN ROLÜ OLAN GENETİK FAKTÖRLER

- Beta-adrenerjik reseptörü ile ilgili *ADRB-1* ve *ADRB-2* geni
- Anjiyotensin II tip-1 reseptörü (*ATR-1*)
- Anjiyotensin konvertir enzim geni için *insertion/deletion*, *ACE (I/D)* polimorfizmi
- Sodyum kanalı *alfa-addukin* proteini ile ilgili gen

HEMODİNAMİK DENGEDEN ROLÜ OLAN GENETİK FAKTÖRLER

- Hemodinamik dengede rol alan bu genlerin tümünün, yoğun bakım ünitelerinde izlenen meningokok enfeksiyonu olan çocuklarda inotrop ihtiyacının miktarına olan etkisi araştırılmıştır
- Çalışılan gen polimorfizmlerinin, hasta grubu ve kontroller arasında fark göstermediği bulunmuştur

HEMODİNAMİK DENGED ETKİLİ GENETİK FAKTÖRLER


- Önceki çalışmaların aksine, *ACE D alleli* bulunan hastalarda mortalite artışı belirlenememiştir
- *Alfa-addukin gen* polimorfizmi prevelansı kontrollere göre daha sık bulunmuştur
- *Alfa-addukin gen* polimorfizminin ağır meningokoksik hastalık ve artmış inotropik gereksinim için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı kesin olarak belirlenememiştir

GENETİK YATKINLIK VE POLİMORFİZM ÇALIŞMALARINDA SORUNLAR

Geçmişte çeşitli özgün gen polimorfizmleri ile hastalıklara yatkınlık arasında çok sayıda ilişki ortaya konmakla birlikte, ancak bunlardan çok azı kesin bir belirteç olarak kalmıştır

GENETİK YATKINLIK VE POLİMORFİZM ÇALIŞMALARINDA SORUNLAR

- Etnik farklılıklar
- Tanımlamada kullanılan sepsis kriterlerinin ve etiyolojide rol oynayan etkenlerin farklılığı
- Hasta sayısının azlığı
- Araştırmaların, hasta gruplarının uzun süreli izlemlerini de içerecek şekilde düzenlenmemesi



Sepsis patogenezi ve sorumlu genler ile ilgili yapılacak araştırmalar, sepsis patofizyolojisini daha ayrıntılı olarak anlamamızı sağlayacak, bunun da ötesinde yoğun bakımda bireysel tedavi protokollerinin gelişmesine olanak verebilecektir