

Tıbbi Genetik

Okuyucuya Not

Tıp sürekli yenilenen bir bilim dalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik deneyimler bilgi düzeyimizi arttırdıkça tedavi yaklaşımlarında ve ilaç kullanımında değişikliğe gereksinim duyulmaktadır. Kitabın yayımlandığı zamanda, kabul gören standartlara uygun ve eksiksiz bilgi sağlamak amacıyla kitapta yazılan bilgiler yazarlar ve yayımcı tarafından güncel ve güvenilir kabul edilen kaynaklar ile kontrol edilmiştir. Fakat insan hataları veya medikal bilgilerin zamanla değişme olasılığı göz önünde bulundurularak, yazarlar, yayımcı veya kitabın hazırlanmasına katkısı bulunan herhangi bir üçüncü şahıs, bu kitapta yer alan bilgilerin her açıdan doğru veya eksiksiz olduğunu garanti etmemektedir ve herhangi bir hata, ihmal veya kitapta yer alan bilgilere dayanarak elde edilmiş sonuçlarla ilgili tüm sorumluluğu reddetmektedir. Okuyuculara bu kitapta okudukları bilgilerin doğruluğunu başka kaynaklarla doğrulaması önerilir. Örnek vermek ve özellikle dikkat çekmek gerekirse; okuyuculara, uygulamayı düşündükleri her ilaç öncesi bu kitapta yazan bilginin doğruluğundan ve ilaç için önerilen dozaj veya kontraendikasyonlarda bir değişiklik olmadığından emin olmak için ilaç kutusunda yer alan ürün bilgisini okumaları önerilir. Bu öneri özellikle yeni veya nadir kullanılan ilaçlar için özel bir öneme sahiptir.

Tıbbi Genetik

BÜTÜNLEŞİK YAKLAŞIM

G. Bradley Schaefer, MD

Professor of Genetics and Pediatrics
University of Arkansas for Medical Sciences
Arkansas Children's Hospital
Little Rock, Arkansas

James N. Thompson, Jr., PhD

David Ross Boyd Professor
Department of Biology
University of Oklahoma
Norman, Oklahoma

Çevirenler

Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı



Medical

Hipokrat
Yayıncılık

© Hipokrat Yayınevi 2019

ISBN: 978-605-7874-28-3

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Hipokrat Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Çeviri Hipokrat Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacılar, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine güvenmeleri gerekmektedir. Tıp ve fizyoterapi bilimindeki hızlı gelişmeler nedeni ile uygulamalardaki değişimler takip edilmelidir. Yasalar ölçüsünde Mc Graw-Hill, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Orijinal Eser Adı

Medical Genetics: An Integrated Approach

This translation of "Medical Genetics: An Integrated Approach" is published by arrangement with Mc Graw-Hill

Orijinal Eser Yayıncısı

Mc Graw-Hill

Orijinal ISBN

978-0-07-166438-7

Editörler

G. Bradley Schaefer

James N. Thompson Jr.

Çeviri Eser Adı

Tıbbi Genetik Bütünleşik Yaklaşım

Çevirenler

Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu

Prof. Dr. Gülen Eda Utine

Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper

Grafik-Tasarım

Hipokrat Grafik Tasarım

Baskı - Cilt

Sözkesen Matbaacılık

İvedik Organize 1518. Sokak Matsit İş Merkezi No: 2/40

Tel: (0312) 395 21 10 - Yenimahalle / Ankara



Süleyman Sırrı Caddesi
No:16/2 Sıhhiye/ANKARA
Tel: (0312) 433 03 05 - 15
www.hipokratkitabevi.com



İ T H A F N A M E

Eşim Becky' ye. Bu projenin tamamı boyunca benim destekçim, dinleyicim ve motivasyon kaynağım oldu. Umarım kitabın ücretsiz bir kopyasından daha fazlasını alır. — G. Bradley Schaefer

Annem Jean ve kız kardeşim Lisa' ya. Onların hoşgörölü destekleri bu projeyi özellikle yapmaya değer kıldı. Ek olarak, mükemmel iş etiği ve mizah anlayışıyla, uzun zamandır arkadaşım ve meslektaşım Brad Schaefer'le çalışmak daha zevkli olamazdı. — James N. Thompson, Jr.

İçindekiler

Önsöz ix

Teşekkür x

- 1** Genetik: Birlik/Tekillik ve Farklılıklar/Çeşitlilikler 1
- 2** Bilgi Akışı ve Regülasyon Seviyeleri 17
- 3** Gelişimin Düzenlenmesi 49
- 4** Genlerin Yapısı ve Fonksiyonu 77
- 5** Klinik Sitogenetik 99
- 6** Mendel Genetiği: Gen Geçiş Paternleri 139
- 7** Mutasyon 165
- 8** Metabolizma 183
- 9** Aile Öyküsü ve Soy Ağacı Analizi 201
- 10** Multifaktöriyel Kalıtım ve Gen X Çevre Etkileşimleri 213
- 11** Genetik Testler ve Genetik Tarama 229
- 12** Kalıtımın Atipik Biçimleri 249
- 13** Organel Bozuklukları 269
- 14** Genetik Tedaviler 297
- 15** Toplum Genetiği ve Genetik Çeşitlilik 309
- 16** Meyve Sinekleri, Fareler ve Hastalar Hakkında: Hepsini Birbirine Bağlamak 325

Anahtar Genetik Hastalıklar, Bozukluklar ve Sendromlar 341

Sözlük 343

Yeterlik (Board) Sınavı Uygulama Sorularının Cevapları 357

Dizin 365

Önsöz

Tıpta genetik. Genetik ve tıp. Tıbbın genetiği. Tüm bu kavramlar temel genetik prensiplerinin tıp pratiğine entegrasyonunun farklı yönlerini yansıtıyor. Son 20 yılda yaşanan genetik “devrim”, klinik genetiği tıp pratiğinin ana akımına soktu. Artık genetik, pediatri veya obstetrik departmanların altında saklı kalan küçük ve anlaşılabilir bir disiplin değil. Aksine, sağlık hizmeti sunan her bileşenin temel genetik prensiplerini işleyişini bilmesi gerekmektedir. Bu gerçek, klinik öncesi öğretim programlarındaki değişikliklere, board sorularına ve tıbbi eğitime doğrudan yansıyor. Her ne kadar tıp fakültesi öğrencilerinin büyük bir çoğunluğu tıbbi genetik üzerine uzmanlaşmayacak olsa da neredeyse hepsinin uzmanlık hayatında temel genetik kavramlar ve disiplinler hakkında bilgi sahibi olması gerekiyor. Tüm tıp branşları kendi uygulama alanlarında genetik prensip, bilgi ve teknikleri bir şekilde kullanmak durumunda kalıyor. Bu yüzden tıbbi genetikle ilgili bir kitap tüm tıp alanlarını göz önünde bulunduracak şekilde geniş ve kapsayıcı olmalıdır. Genetik prensipler birleştirici ve küresel olarak geçerli olmalıdır. Bir tıp öğrencisinin fakültesindeki öğretim programını başarılı bir şekilde tamamlamasına ve Amerikan Birleşik Devletleri Lisans Sınavı’nın (USMLE) her üç adımını da geçmesine rehberlik edebilecek düzeyde detaylı olmalıdır. Daha da önemlisi, bir hekimin tıp fakültesi öğrencilik yılları ve ötesinde de meslekte geçirdiği zaman boyunca, klinisyen olarak herhangi bir soru ortaya çıktığında danışabilecekleri bir kitap olmalıdır.

Bahsedilmesi gereken bir durum da genetik dünyasının hızlı değişimi nedeniyle genetikle ilgili bilgi tabanına sık ve periyodik güncelleştirmeler yapılması gerekliliğidir. Bu hızlı değişime ayak uydurmak ve yeni nesil öğrencilere de bilgi sağlamak için basılı kitaba elektronik ortamda eklentiler gerekecektir. Güncelleştirmelere <http://www.langetextbooks.com/> sitesinden ulaşabilirsiniz.

Bu kitap genel genetiğe giriş ile güncel tıbbi genetiğin -Tıbbi Genetik ve İnsan Genetiği Profesörleri Derneği ve Amerikan İnsan Genetiği Topluluğu (ASHG) kılavuzlarına uygun olarak -kapsamını birleştirerek tıbbi genetiğe bütünlük bir yaklaşım sunmaktadır. Ana genetik prensipler, mekanizmalara ve birleştirici kavramlara vurgu yapılarak gözden geçirilmiştir.

Tıbbi genetik eğitiminin en büyük zorluklarından biri de öğrencilerin eğitim geçmişlerindeki çeşitliliğidir. Son on yılda,

tıp fakülteleri özellikle daha da çeşitlendirilmiş aday gruplarını tercih etmiştir. Bu çeşitlilik daha ilginç -ve eğlenceli- bir öğrenci grubu sağlasa da özellikle “tıp” ve tıbbi genetik eğitiminde büyük bir problem oluşturmaktadır. Sınıftaki bir öğrenci moleküler genetik üzerine doktora derecesini almışken başka bir sınıf arkadaşı sosyal bilimler geçmişine sahip olup sadece başvuru yapmaya ve Tıp Fakültesi Giriş Sınavı’nda yeterli bir puan almaya yetecek kadar fen bilimleri dersi almış olabilir. Öğitmenler bir öğrencinin motivasyonu ve zihinsel yeteneğini tahmin edebilir ama öğrenciler arasındaki eğitim çeşitliliği yüzünden fen bilimleri bilgi düzeyini öngöremez.

Bunu göz önünde bulundurarak bu kitabın her bölümünü üç farklı kısma ayırdık:

1. Arkaplan ve sistem entegrasyonu
2. Tıbbi genetik ve
3. Klinik vaka uygulamaları

Arkaplan ve sistem entegrasyonu kısmı tıbbi pratiği anlamak için gerekli olan temel genetik prensipleri içeriyor. Bu kısım genetik prensipler üzerine bilgilerini güncellemek isteyen veya ilk defa öğrenecek olan her öğrenci için kullanışlıdır. Bu kısımdaki bilgiler lisans eğitimi genetik derslerinde işlenen prensiplere dayanmakta ve bol miktarda grafik ve tablo bilgisinden faydalanmaktadır. Bu prensiplerin “neden” ve “nasıl”larına odaklanarak çoğu tıp öğrencisinin aklındaki “Bunu neden öğrenmek zorundayım ki, zaten _____ uzmanı olacağım.” sorusunu cevaplamaya yöneliktir. Genetik bilgisi güçlü olan öğrenci için bu kısım kolaylıkla atlanılabilir; bölümlerin her bir parçası tek başına bir bileşen şeklindedir. Her bölümün en can alıcı kısmı, ikinci (tıbbi genetik) kısmıdır. Bu kısım, Amerikan Birleşik Devletleri Lisans Sınavı’nın her üç adımında da başarılı olmayı sağlayacak güçlü bir bilgi birikimi oluşturmak için gerekli bilgileri içermektedir. Üçüncü kısım ise klinik vaka örneklerini kullanarak bu genetik prensip ve bilgilerin pratik uygulamalarına vurgu yapmaktadır.

Bu kitaptaki her bölüm kendinden önceki bölümlerin bilgi birikimine eklemeye yaparak ilerleyecek bir anlatı şeklinde yazılmıştır. Bu nedenle tıbbi genetiğin tüm “hikayesi”, istendiği takdirde baştan sona okunabilir. Alternatif olarak da her bölüm aynı zamanda tek başına bir bileşen şeklindedir ve spesifik referans ve konular için de ulaşılabilir.

Okuyucular kitapta ilerledikçe birkaç tekrarlayan temaya dikkat etmelidirler. Tıbbi genetiğin temel temaları her bölümün ayrıntıları arasında işlenmiş şekildedir. Dikkat edilmesi gereken bazı önemli temalar:

- Genotip-fenotip ilişki(leri) --klinik gözlem ile genetik laboratuvar teknikleri sonucu ulaşılan bilgiyi ilişkilendirme gereksinimi
 - fenotip nedir?
 - fenotipi tanımlamanın seviyeleri.
 - kritik bir tedavi yaklaşımı olarak endofenotipleri tanımlama.
- Patogenez—genlerdeki değişimler tıbbi durumlara nasıl yansıyor?

- Değişkenlik (genişletilmiş fenotip).
- Genetik/etyolojik heterojenite—kural, istisna değildir.

Şüphesiz ki genetik prensiplerin işleyişi hakkında temel düzeyde bilgi sahibi olmak, uzmanlık alanı ne olursa olsun sağlık hizmeti sağlayan her hekim için şarttır. Umuyoruz ki bu kitabı okurken en az bizim yazarken eğlendiğimiz kadar eğlenirsiniz. Bu kitaptan bir şey alıp doğrudan pratiğinize uyguladığınızı bilmek, bizi hiçbir şeyden daha fazla mutlu edemez.

En iyi dileklerimizle.

G. Bradley Schaefer, Tıp Doktoru
James N. Thompson, Jr., Bilim Doktoru
Ekim 2013

Teşekkür

Bu kitabın yazılışı sırasında bana eşlik eden birçok insana içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Ortaklarım, meslektaşlarım ve çalıştığım yer, yazmama vakit ayırıp uzaklaşabilmem için özverili bir şekilde bana zaman tanıdılar. Ailem ve arkadaşlarım, bu süreç içerisinde sık sık takılmam kaynaklı endişelerimi hoşgörülü bir şekilde dinlediler. Özellikle de başarılı tıbbi eleştirmen ekibimize teşekkür ediyorum. Yorumları, görüşleri ve tavsiyeleri paha biçilemezdi.

Celia Kaye, Tıp ve Bilim Doktoru
Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi
Denver, Kolorado

Nancy Mendelsohn, Tıp Doktoru
Minnesota Çocuk Hastanesi ve Kliniği
Minneapolis, Minnesota

Sonja A. Rasmussen, Tıp Doktoru
Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi
Atlanta, Georgia

Angela Scheuerle, Tıp Doktoru
Medikal Park Hastanesi
Dallas, Texas

— **G. Bradley Schaefer**

Bu kitabı geliştirmek için pek çok yapıcı yorumlarda bulunan eleştirmenlere ve bu proje sırasında beni destekleyip teşvik eden ailem ve arkadaşlarıma ben de minnet borçluyum. Ek olarak, yıllardır sordukları sorularla beni kavramlar hakkında farklı düşünmeye iten ve bireysel başarılarıyla benim çalışmalarımı da destekleyen öğrencilerime teşekkür ediyorum. Tıbbi genetik gibi bilimin değişime açık bir yüzü, hepimizi öğrenci olarak kalmaya sürüklüyor.

— **James N. Thompson, Jr.**