



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Uzman Görüş Derleme

Gebelerde Genetik Hastalık Taşıyıcılığı Tarama Testleri

Dr Didem Kaymak, Dr Ebru Alıcı Davutoğlu, Dr Rıza Madazlı, Dr Atıl Yüksel

Düzenleme Tarihi: 17 Şubat 2025

Medikal tarama, sağlıklı gözükten asemptomatik bireylere uygulanan test veya araştırmalar ile belirli bir hastalık veya sağlık durumu açısından yüksek riske sahip olanların belirlenmesi anlamına gelir (1). Yüksek riskli veya başka bir deyiş ile “tarama pozitif” olgulara uygulanacak tanı koydurucu test, öneri veya tedaviler ile de hastalığa bağlı risk ve/veya komplikasyonların azaltılması veya önlenmesi amaçlanır. Tarama programlarının etkili olabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen kriterlere uygun olması gerekmektedir ve bu kriterler Tablo 1’de belirtildi. (2).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen tarama programında olması gereken kriterler

- Önemli bir sağlık problemi olmalı.
- Tanısı konulmuş hastalar için kabul edilmiş bir tedavisi olmalı.
- Kesin teşhis için doğrulayıcı testler olmalı.
- Tanınabilir latent veya erken semptomatik evresi olmalı.
- Uygun bir test veya muayene ile saptanabilmeli.
- Popülasyona uygulanabilir olmalı.
- Tüm doğal seyri yeterince anlaşılmalı.
- Kimlerin hasta olarak kabul edilip tedavi edileceğine dair bir politika uygulanabilir olmalı.
- Maliyeti uygun olmalı.
- Sürekliliği olmalı.

Hastalıklardan korunma primer ve sekonder korunma olarak ikiye ayrılabilir. Primer korunmada, koruyucu önlemlerle hastalığın ortaya çıkmasını engellemek veya şiddetini azaltmak hedeflenir. Toplumda taşıyıcılık taraması, evlilik öncesi tarama programı ve prekonsepsiyonel tarama primer

korumaya yönelik taramalardır. Sekonder korunma ise hastalıkları en erken zamanda belirlemek için yapılan uygulamalardır. Yenidoğan taramaları sekonder korunmaya yöneliktir. Genetik alanındaki bilgi, deneyim ve klinik uygulamaların artmasıyla tarama programlarına dahil edilen genetik hastalıkların kapsamı da giderek genişlemektedir (1-3).

Ebeveyn Taşıyıcı Tarama Testleri

Ebeveyn taşıyıcılık taraması (veya üreme taşıyıcılık taraması), otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtımla geçen bir hastalıktan etkilenmiş çocuk sahibi olma riski olan çiftleri belirlemeyi amaçlayan bir stratejidir. Taramanın amacı asemptomatik sağlıklı bireylerin taşıyıcılık durumlarının belirlenmesidir. Bu testlerin ideal olarak prekonsepsiyonel dönemde yapılması önerilmektedir. Böylelikle prekonsepsiyonel genetik tanı veya prenatal genetik tanı seçeneği sunulabilir. Bu testler planlanırken dikkat edilmesi gereken hususlar; toplumda hastalığın taşıyıcılık sıklığının yüksek olması, hastalığın ciddi klinik sonuçlarının olması, testin yanlış pozitif veya yanlış negatif oranının düşük, ucuz ve güvenilir olması, heterozigot taşıyıcı çift olması halinde genetik danışmaya erişimlerinin kolay olması ve hastalığın prenatal tanı imkanının bulunmasıdır (1-3).

Taşıyıcı tarama testlerinin amacı, çiftlere doğru genetik danışmanlığın sağlanması ve toplumda genetik hastalığa sahip çocukların doğum oranlarının azaltılmasıdır (3). Yenidoğan tarama testleri planlanırken tedavi edilebilirlik, erken dönemde komplikasyonların önlenilebilirliği, test maliyetinin düşük olması ve hastalığın toplumda yaygın olması gibi faktörler göz önüne alınır. Ebeveynlerdeki taşıyıcılık testleri planlanırken hastalığın tedavi edilebilirliğinden ziyade toplumda sık görülme durumu dikkate alınır (3). Bu nedenle taşıyıcılık tarama testleri tedavi edici değil önleyici tıp hizmetidir (3).

OMIM Morbid Haritası kartları (07.01.2025) kullanılarak yapılan istatistiksel hesaplamalar, 7.575 fenotipin moleküler temelini tespit edildiğini göstermektedir (4). Yapılan çalışmalarda, bebek ölümlerinin %20'sinden ve pediatrik dönemdeki hastaneye yatışların %10'undan Mendeliyen geçişli hastalıkların sorumlu olduğu belirlenmiştir (5-7). Bu durum, taşıyıcılık tarama testlerinin koruyucu tıp hizmetlerindeki önemini ortaya koymaktadır. Genetik taşıyıcı taraması, genellikle bireylerin aile geçmişi veya etnik kökenine dayanarak sunulur. Taşıyıcı olma riski yüksek olan kişilere, hastalığın büyük kısmını oluşturan belirli mutasyonlar için tarama yapılır. Ancak, meslek kuruluşları veya devlet kurumları tarafından, geçmişi ne olursa olsun tüm bireylere uygulanması tavsiye edilen çok az sayıda genetik hastalık bulunur(8).

Taşıyıcı tarama programlarının tasarımında, bireylerin yaşamla uyumlu ancak kendi kişisel bakım işlevlerini yerine getiremeyecek düzeyde zihinsel yetersizliğe neden olan hastalıkların da dikkate alınması gerekir. Bu hastalıkların ve onlara yol açan patojenik varyantların, toplum içindeki görülme oranlarının bilinmesi önemlidir. Ayrıca, hastalığa özgü parametrelerin belirlenmesi ve buna uygun

olarak hata oranını en aza indirecek bir yöntemin seçilmesi kritik bir unsurdur. Farklı hastalıklar için özel yöntemlerin kullanılma zorunluluğu, taşıyıcılık testlerinin tasarımındaki önemli zorluklar arasında yer alır. Pek çok durumda, hastalığa özgü bir biyokimyasal, metabolik ya da hematolojik bir belirtecin bulunamaması, ya da bulunsa dahi ölçüm tekniklerinin duyarlılık ve özgünlük açısından sınırlı kalması sorunların devam etmesine neden olmaktadır. Ancak, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) tabanlı gen tarama tekniklerinin devreye girmesiyle bu teknik sınırlılıklar büyük ölçüde aşılmış ve genetik teknolojilerdeki ilerlemeler, taşıyıcılık tarama testlerine yeni bir boyut kazandırmıştır. Sonuç olarak, bu testler “genetik taşıyıcılık tarama testleri” olarak adlandırılmaya başlanmıştır (3).

Taşıyıcı sıklığı hesaplama

Taşıyıcı sıklığı hesaplanırken Hardy Weinberg denklemi kullanılır. Hardy Weinberg kuralına göre bir genetik durum için toplumda 2 allel varsa bunların (dominat +resesif allel) toplamı 1'e eşittir (9).

<ul style="list-style-type: none">• AA (homozigot normal) p^2• Aa ve aA (heterozigotlar/taşıyıcılar) $2pq$• aa (homozigot etkilenmiş) q^2	$1=(p+q)^2=p^2+ 2pq+q^2$
--	--------------------------

Bu formülasyona göre toplumdaki hastalık sıklığı (q^2) bilindiğinde taşıyıcı sıklığı hesaplanabilir.

Tarihçe

İlk genetik taşıyıcılık taraması 1970 yılında İsrail'de Tay-Sachs hastalığı için yapıldı. Bu hastalık için taşıyıcılık tarama testi yapılmasının temel nedeni, taşıyıcılığın toplumda sık görülmesi, ağır seyretmesi ve mortalitesinin yüksek olmasıdır. Tay-Sachs hastalığı taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yapılan tarama, hasta çocuk sahibi olma riskini azaltmak için motivasyon oluşturmuş ve Aşkenazi Yahudileri arasında yaygın olarak kabul görmüştür(3). Bu uygulamayla beraber Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'da yaşayan Aşkenazi Yahudilerinde Tay-Sachs hastalığının görülme sıklığı %90 oranında azalmıştır (10). Sonraki yıllarda ABD'nde Afrika kökenli bireylere yönelik orak hücre anemisi taraması başlatılmış bunu hemoglobinopati taraması takip etmiştir (11). Tay-Sachs hastalığı ve hemoglobinopati gibi belirli toplumlarda daha sık görülen genetik hastalıkların (etnik tarama) yanı sıra, tüm toplumlarda farklı sıklıklarla görülen genetik hastalıklar (panetnik tarama) için de taşıyıcılık tarama testleri geliştirilmiştir (11). Bu hastalıklar arasında kistik fibrozis (KF) ve spinal müsküler atrofi (SMA) ön plana çıkmaktadır. Geleneksel genetik taşıyıcılık tarama testleri olarak adlandırılan bu testler temel olarak hastalıkla ilişkili genlerin PZR tabanlı yöntemlerle incelenmesine dayanmakta ve ilgili genin belirli mutasyon noktalarının genotipini tespit etmeyi hedeflemektedir. 2000'li yıllardan sonra yeni nesil dizileme ve genetik alanındaki gelişmelerle beraber birçok hastalığın aynı yöntemle taranabileceği

gösterilmiş ve etnik farklılıklara ve sıklığa bakılmadan uygulanan ve daha çok sayıda hastalığı kapsayan bu testlere 'genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri' adı verilmiştir (3).

Genişletilmiş Taşıyıcılık Tarama Testleri

Genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri (GTTT) yeni nesil dizileme tekniği kullanılarak yapılan, geleneksel testlere göre gen sayısı veya büyüklüğünün ek maliyet gerektirmediği, popülasyona özgü hastalık sıklığı sınırlamasının olmadığı testlerdir (3). Günümüzde tüm ekzom taraması mümkün olsa da genellikle hastalığa yol açtığı bilinen genlerle panel oluşturularak uygulanmaktadır (12). Bu panellerde hangi genlerin yer alması gerektiği ve test sonucunda saptanan yeni ve nadir varyantların yorumlanmasının zorluğu önemli bir konudur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) ve Amerikan Tıbbi Genetik Derneği (ACMG, American College of Medical Genetics) genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri için panel tasarım kriterleri Tablo 2'de gösterildi (13).

ACMG 2013 yılında yayınladığı bir raporda, genişletilmiş taşıyıcılık tarama testi yaptıran bireylerin kendilerinde gösterilen varyantların, hafif fenotiplere yol açıp açmadığını, değişken ekspresyon gösterip göstermediğini, düşük penetransı olan hastalıklarla ilişkili olup olmadığını ve erişkin yaşta başlayan hastalıklar için bilgi verici olup olmadığını öğrenme ya da öğrenmeme hakkına sahip olmaları gerektiğini bildirmiş, negatif test sonuçlarının ne anlama geldiğinin şeffaf bir biçimde açıklanmasının önemine vurgu yapmıştır (14).

Genişletilmiş taşıyıcılık tarama testlerinin retrospektif model analizi yapıldığında ırk ve etnik popülasyonun yüksek çeşitlilikte olduğu topluluklarda bu testlerin yüksek oranda ve çeşitte taşıyıcı saptama oranlarına ulaşabileceğini göstermiştir (15). Genişletilmiş taşıyıcılık tarama testlerinin geleneksel genetik taşıyıcılık testlerine göre, kapsam genişliği dışında mutasyon saptama oranı açısından da avantajları olduğu bilinmektedir. Yeni nesil dizileme tabanlı taşıyıcılık tarama testlerinin hemoglobinopatilerde önceki tarama testlerinde kullanılan klasik yöntemlere kıyasla mutasyon saptama oranına %12 artış sağladığı gösterilmiştir (16)

Tablo 2: ACOG ve ACMG'ye göre genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri için panel tasarım kriterleri

	ACOG	ACMG	Ortak açıklama
Taşıyıcı sıklığı	≥ 1/100	En az bir popülasyonda görülen otozomal resesif hastalıklar için ≥ 1/200	
Hastalık şiddeti	Yaşam kalitesi üzerinde kötü etki, zihinsel veya fiziksel yetersizliğe neden olması, cerrahi veya tıbbi müdahale gerektirmesi, erken yaşta başlaması	Karar almayı etkileyebilecek hastalık şiddeti. Hastalık şiddetinin derecesi (orta, ağır şiddetli)	Yaşam kalitesini etkileyen, zihinsel yetersizlik, cerrahi veya tıbbi müdahale ihtiyacı olan sağlık sorunu. Yetişkinlik döneminde başlayan hastalıklar genetik testi uygulayanlara bırakılmıştır.
Genotip-fenotip ilişkisi	Hastalık fenotipinin iyi tanımlanmış olması	ClinGen veritabanında gen-hastalık ilişki düzeyinin en az 'orta' olması	Hastalık fenotipinin iyi anlaşılması
Prenatal tanı	Prenatal tanı yapılabilir	Prenatal tanı ve üreme seçenekleri mevcut olmalı	Prenatal tanı; prenatal müdahale, doğum yönetimi ve ebeveyn eğitimi ile sonuçlanmalıdır.
Analitik geçerlilik		Tarama yöntemlerinin belirlenmiş analitik geçerliliği olması	

ACOG'un 2017 yılında yayınladığı komite görüşüne göre (17);

- Tüm gebelere genetik taşıyıcı tarama testleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.
- Taşıyıcı tarama ve danışmanlık ideal olarak gebelik öncesi yapılmalıdır.
- Çiftlerden birisinde spesifik bir hastalık için taşıyıcılık çıkarsa genetik danışma ve olası sonuçlar için diğer partnerden tarama istenmelidir. Prenatal tanı imkanı için kısıtlı zaman dilimi var ise (başvuran kişide gebelik) çiftlere aynı anda tarama yapılması önerilir.
- Çiftlerin ikisinde de aynı hastalık için taşıyıcılık mevcut ise preimplantasyon ve prenatal genetik tanı için danışma sağlanması önerilir.
- Kişide genetik hastalık için taşıyıcılık çıkarsa akrabalarında aynı durumun olabileceği bilgisi verilmeli paylaşması için teşvik edilmelidir. Hastanın izni olmadan genetik sonucu paylaşılmamalıdır.
- Aile öyküsü kalıtım riski açısından önemlidir. Etnik grup sorgulanmalı ve pozitif aile öyküsünde taşıyıcı tarama testleri önerisinde bulunulmalıdır.
- Taşıyıcı tarama testlerinin yaşam boyunca bir kere yapılması önerilir. Tekrarlayan tarama testlerinde panellerde yeni tespit edilen mutasyonlar yer alacağı için karmaşıklığa neden olabilir. Tekrar taşıyıcı tarama testi istenecekse bu testin ne kadar fayda sağlayacağını uzman genetik hekimleri tarafından değerlendirilmesi gerekir.
- Prenatal yapılan taşıyıcı tarama testleri yenidoğan tarama testlerinin yerine geçmeyeceği gibi yenidoğan tarama testleri de taşıyıcı tarama testlerinin yerini alamaz.

- Tek bir hastalık için tarama testi yaptırılmak istendiği durumlarda diğer tarama stratejileri hakkında bilgi verilmeli, testlerin kısıtlılıkları ve faydaları anlatılmalıdır.
- Tek bir hastalık için yapılacak taşıyıcılık taraması, genişletilmiş taşıyıcı tarama testlerinden daha pahalı olabilir. Taşıyıcılık taraması yapılırken maliyet seçenekleri hakkında bilgi verilmesi önerilir.

ACOG'un 2020 yılında yeniden düzenlediği 'Genomik Tıp Çağında Taşıyıcı Taraması' başlıklı komite görüşünde GTTT panellerindeki hastalık sayısı belirlenmesi için kişiye özel değerlendirme yapılmasını önermektedir. GTTT panellerine katılacak hastalıklar belirlenirken, taşıyıcı sıklığının $>1/100$ olması, fenotipinin iyi tanımlanmış olması, yaşam kalitesi üzerinde ağır etkilerinin bulunması, zihinsel veya fiziksel geriliğe neden olması, cerrahi veya tıbbi müdahale gerektirmesi, hastalığın erken yaşta başlaması gibi kriterleri karşılaması gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca taranan hastalıklara prenatal tanı konulabilmeli, perinatal sonuçların iyileşmesi için antenatal müdahale fırsatı sunabilmeli veya aileye doğum sonrası hastalık ile ilgili özel bakımlar hakkında bilgi verilebilmelidir (15).

Genişletilmiş taşıyıcılık tarama test panellerine eklenecek hastalıkların sıklığı için kesin bir eşik değer belirlenmemiştir. Ancak, hastalıkların seçiminde taşıyıcı sıklığı $>1/100$ kriteri dikkate alınmaktadır. Bu oran, hastalığın görülme sıklığının yaklaşık $1/40.000$ olması anlamına gelir ve böylece daha fazla hastalığın taranmasına olanak tanırken, nadir görülen hastalıklara bağlı taşıyıcılık kaygısı arasında bir denge sağlanır (15, 18).

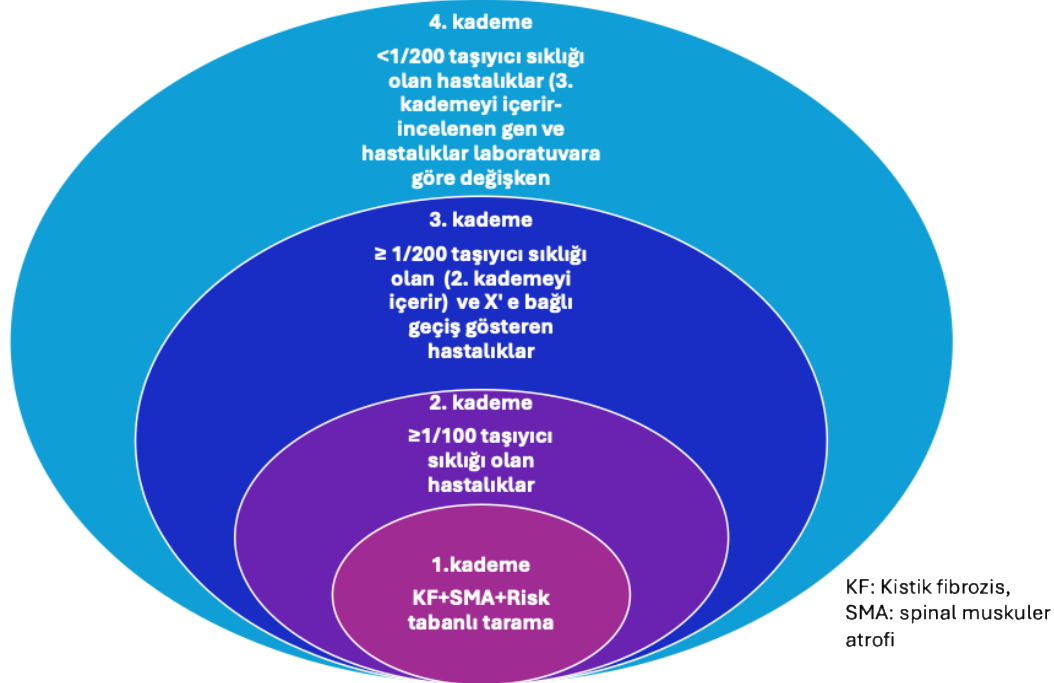
ACOG, taşıyıcı tarama testlerinde KF, SMA ve hemoglobinopati için panetnik tarama (tüm gebeler, gebelik planlayanlar), Fragile-X ve ilişkili hastalıklar için ise anamnez ve aile hikayesine göre tarama planlanmasını önerir (15, 17). Gebelere genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri hakkında bilgi verilmesini ve kişiye özel tarama seçeneklerinin sunulmasını da önerir (15, 17).

American College of Medical Genetics

ACMG 2021 yılında yayınladığı kılavuzunda taşıyıcı sıklığına göre taşıyıcı tarama programını dört kademeye bölmüştür (Şekil 1) (19). Birinci kademe etnik grup ve popülasyondan bağımsız KF ve SMA'ya odaklanmaktadır (panetnik tarama). İki ve üçüncü kademe tarama kriteri genel popülasyondaki taşıyıcılık sıklığına bağlıdır. Dördüncü aşama taramada ise minimum taşıyıcı sıklığı koşuluna bağlı olmaksızın taranabilecek durumların sayısı genişletilebilir. ACMG 2021 kılavuzu tüm gebelik planlayan ve gebe olan kadınlara üçüncü kademe taramayı önermektedir (Taşıyıcı sıklığı $\geq 1/200$ ve X'e bağlı hastalıklar). Pozitif aile/kişisel tıbbi öykü veya akraba evliliği öyküsü durumunda ise sıklığı $<1/200$ olan hastalıkların taranması için dördüncü kademe taramayı önermektedir. GnomAD'de taşıyıcı sıklığı en az $1/200$ olan patojenik ve muhtemel patojenik varyantları içeren resesif hastalıklar, taranması önerilen X'

e bağılı geçiş gösteren hastalıklar ve gnomAD dışında taşıyıcı sıklığının yüksek olması nedeniyle tarama programına eklenen hastalıklar Tablo 3'te gösterildi (19).

Şekil 1: ACMG'ye göre taşıyıcı taramasına yönelik kademeli yaklaşım



ACMG'nin yaptığı olduğu kademeli taramada belirlenen taşıyıcı sıklıkları iki çalışma baz alınarak belirlendi. Seçilen bir tanı laboratuvarının veri tabanı ve akrabalık olmayan bireylerden oluşan geniş ölçekli bir veri kümesi olan gnomAD sürüm 2.0.2 (123.136 ekzom dizileme örneği içerir) kullanıldı ve varyant analizleri Afrikalı/Afrikalı Amerikalı, Aşkenaz Yahudisi, Doğu Asyalı, Fin, Hispanik/Karışık Amerikalı, Fin olmayan Avrupalı ve Güney Asyalı (Amerika nüfusunu yansıtabilecek şekilde- Fin popülasyonu daha sonra çıkarıldı) ırklarından seçildi. Clinvar'da referans gösterilen 415 otozomal resesif gen için taşıyıcı sıklığı belirlendi. Kademe 2 yerine kademe 3 uygulandığında yılda 4 milyon doğum olduğu varsayılırsa ek olarak 2400 çiftin taşıyıcı çıkarak üreme danışmanlığı alabileceği belirlendi (20-23). Bu nedenle gebelik planlayan ve gebe olan kadınlara üçüncü kademe tarama önerildi. Bu modellemeler, Amerikan popülasyonuna benzer bir küme oluşturularak gerçekleştirilmiştir. Kılavuzda yer alan hastalıklar için belirlenen taşıyıcı sıklıkları, Amerika popülasyonunun özelliklerini yansıtmaktadır.

ACOG ve ACMG'nin yayınladığı ortak bildiriye dernekler ve devlet politikaları tarafından kabul görmüş klasik tarama kılavuzlarının aksine genişletilmiş taşıyıcılık tarama testlerindeki sorumluluk sağlık tedarikçisine ve hekimlere bırakılmıştır. Genişletilmiş taşıyıcılık tarama testleri yapılacaksa ideal olarak reproduktif çağdaki kadınlarda gebelik öncesi dönemde yapılması vurgulanmaktadır. İlk aşamada

tek eşin taranması, taşıyıcılık çıkar ise diğer eşin ilgili gen açısından taranması, donör kullanılacak ise gametin aynı yöntem ile taranması önerilmektedir. Tarama anında gebelik mevcut ise eşteki taşıyıcılığa, gebelik yaşına, devlet politikalarının işleyişi ve bireylerin tercihlerine göre karar verilmesi önerilmektedir (13).

Tablo 3: ACMG'ye göre taşıyıcı sıklığı $\geq 1/200$ olan otozomal resesif kalıtım gösteren, taranması önerilen X' e bağlı geçiş gösteren hastalıklar ve gnomAD dışında taşıyıcı sıklığının yüksek olması nedeniyle tarama programına eklenen hastalıklar

Taşıyıcı sıklığı $\geq 1/50$ olan otozomal resesif hastalıklar		Taşıyıcı sıklığı $<1/50$ ile $\geq 1/100$ arasında olan otozomal resesif hastalıklar	
Gen	Hastalık	Gen	Hastalık
HBB	Orak hücreli anemi, beta talasemi	CEP290	Joubert sendromu 5
XPC	Xeroderma pigmentosum	GBE1	Leber konjenital amorozi
TYR	Okülokutanöz albinizm tip 1A ve 1B	GAA	Glikojen depo hastalığı tip 4, GBE 1 ilişkili hastalıklar
CYP21A2	21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi	CHRNE	Konjenital miyastenik sendrom tip 4A, 4B
PAH	Fenilketonüri	G6PC	Glikojen depo hastalığı tip 1A
CFTR	Kistik fibrozis	OCA2	Okülokutanöz albinizm tip 2
TNXB	Tenascin X eksikliğine bağlı Ehler-Danlos-benzeri sendrom	COL7A1	Resesif distrofik epidermolizis bülloza
HEXA	Tay-Sachs. hastalığı	ABCC8	Neonatal kalıcı diabetes mellitus
GJB2	Resesif nonsendromik işitme kaybı 1A, Resesif nonsendromik işitme kaybı 3A	ALDOB	Hereditör fruktozüri
DHCR7	Smith-Lemli-Opitz sendromu	FANCC	Fanconi anemisi grup C
ATP7B	Wilson hastalığı	GRIP1	Fraser sendromu
ASPA	Canavan hastalığı	BCKDHB	Akçaağaç şurubu idrar hastalığı
ACADM	Orta zincirli asil-CoA dehidrogenaz eksikliği	ANO10	Spinocerebellar ataksi 10
NPHS1	Fin tipi konjenital nefrotik sendrom	NAGA	Schindler hastalığı tip 1, tip 3
PMM2	Karbonhidrat eksikliği glikoprotein sendromları tip 1A (glikolizasyon)	SMPD1	Nieman-Pick hastalığı tip A, tip B
FKTN	Dilate kardiyomiopati 1X, Walker-Warburg konjenital musküler distrofi	USH2A	Usher sendromu tip 2A
SLC26A4	Resesif sağırılık 4, Pendred sendromu	MMUT	Metilmalonik asidüri
ERCC2	Serebro-okülo-fasio-iskeletel sendrom 2, Trikotiyodistrofisi 1	CPT2	Karnitin palmitoiltransferaz 2 eksikliği, infantil, letal neonatal
DYNC2H1	Kısa kosta torasik displazi 3 ve/veya polidaktili	AHI1	Joubert sendrom 3

Taşıyıcı sıklığı <1/100 ile ≥1/150 arasında olan otozomal resesif hastalıklar		Taşıyıcı sıklığı <1/150 ile ≥1/200 arasında olan otozomal resesif hastalıklar	
Gen	Hastalık	Gen	Hastalık
DHDDS	Konjenital glikolizasyon bozukluğu tip 1, Retinitis pigmentosa 59	ACADVL	Çok uzun zincirli asil-CoA dehidrogenaz eksikliği
SLC19A3	Biyotin duyarlı bazal ganglion hastalığı	ASL	Arjinosüksinat asidüri
GALT	Galaktozemi	EVC2	Kondroektodermal displazi
CYP11A1	Konjenital adrenal yetmezlik-46XY DSD	ARSA	Metakromatik lökodistrofi
TF	Atransferrinemi	PKHD1	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
MMACHC	Homosistinüri cbIC ile birlikte metilmalonik asidüri	BTD	Biyotinidaz eksikliği
ABCA3	Pulmoner sürfaktan metabolizma bozukluğu 3	ALPL	Hipofosfotazyaya erişkin, çocukluk, infantil
GBA	Gaucher hastalığı tip 1, tip 2	BBS1	Bardet-Biedl sendromu 1
MCOLN1	Mukolipidozis hastalığı tip 4, tip 2 ve tip 3 alfa/beta	CLCN1	Otozomal resesif konjenital miyotoni
AGA	Aspartilglukozaminüri	POLG	Mitokondriyal DNA deplezyon sendromu 4A, 4B
PCDH15	Otozomal resesif sağırılık, Usher sendromu tip 1F	MCCC2	3-metilcrotonil-CoA karboksilaz eksikliği
FAH	Tirozinemi tip 1	MLC1	Subkortikal kist ile birlikte megalensefalik lökoensefalopati
AIRE	Otoimmün poliendokrinopati sendrom tip 1	ACAT1	Alfa asetoasetik asidüri
BBS2	Bardet Biedl sendromu 2, Retinitis pigmentosa 74	CC2D2A	Joubert sendrom 9, Meckel sendrom 6
CYP27A1	Serebrotendinöz ksantomatozis	SLC26A2	Multiple epifizyal displazi 4, Akondrojenesis 1b
CCDC88C	Konjenital hidrosefali 1	CBS	Homosistinüri piridoksin duyarlı, duyarsız
FMO3	Trimetilaminüri, Joubert sendrom 2, Meckel sendrom 2	LRP2	Donnai-Barrow sendromu
CNGB3	Akromatopsi 3	IDUA	Mukopolisakkaridozis 1h/1hs
MCPH1	Resesif primer mikrocefali	FKRP	Kas distrofisi-distroglikanopati tip A, tip B
SLC37A4	Glikojen depo hastalığı 1b, 1c	RNASEH2B	Aicardi Goutieres sendrom 2
PRF1	Ailesel hemofagositik lenfositosis 2	RARS2	Pontoserebellar hipoplazi tip 6
SCO2	Mitokondriyal kompleks IV eksikliği nükleer tip 2	MVK	Hiper IgD sendromu Mevalonik asidüri
AGXT	Primer hiperoksalüri tip 1	CYP27B1	Vitamin D bağımlı rikets tip 1

GnomAD kriterlerinin dışında tarama için belirlenen genler (taşıyıcı sıklığından dolayı)			
Gen	Hastalık	Taşıyıcı Sıklığı	Etnik grup
HbA1	Alfa talasemi	NA	Güneydoğu asyalı ve diğerleri
HBA2	Alfa talasemi	NA	Güneydoğu asyalı ve diğerleri
SMN1	Spinal muskuler atrofi tip 1, 2, 3, 4	1/60	Panetnik
HPS1	Hermansky Pudlak 1	1/59	Porto Rikolu
HPS3	Hermansky Pudlak 3	1/59	Porto Rikolu
ELP1	Ailesel disotonomi	1/32	Aşkenazi yahudisi
FXN	Friedreich ataksisi	1/60-1/100	Kafkas
DLD	Dihidrolipoamid Dehidrogenaz Eksikliği	1/100	Aşkenazi yahudisi
NEB	Nemalin miyopati 2	1/168	Aşkenazi yahudisi
CLRN1	Usher sendromu 3a	1/120	Aşkenazi yahudisi
BLM	Bloom sendromu	1/100	Aşkenazi yahudisi

Taranması önerilen X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklar			
Gen	Hastalık	Gen	Hastalık
ABCD1	Adrenolökodistrofi	L1CAM	Akuaduktus Slyvi stenozuna bağlı hidrosefali
AFF2	X'e bağlı geçiş gösteren mental retardasyon, FRAXE ilişkili	MID1	Opitz GBBB sendromu tip 1
ARX	Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 1	OTC	Ornitin transkarbamilaz eksikliği
DMD	Muskuler distrofi Becker tip, Duchenne tip	PLP1	X' e bağlı geçiş gösteren spastik parapleji 2
F8	Hemofili A	PKHD1	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
F9	Hemofili B	RPGR	Retinitis pigmentosa 3, X geçişli X' e bağlı geçiş gösteren makular dejenerasyon
FMR1	Frajil X sendromu	RS1	X'e bağlı geçiş gösteren infantil retinosizis
GLA	Fabry hastalığı	SLC6A8	Serebral kreatinin eksikliği sendromu 1

Türkiye'de Taşıyıcılık Tarama Testleri- Tarihçe

Talasemi ve orak hücre anemisi başta olmak üzere kalıtsal kan hastalıkları ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de beta talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2-%3 arasında değişmektedir. Bu oran bölgelere göre farklılık gösterebilir. Özellikle Akdeniz, Ege ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde taşıyıcılık oranı daha yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Bu durum, talasemi hastalığıyla mücadele açısından toplumsal tarama programlarını ve genetik danışmanlığı önemli kılmaktadır. Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması, otozomal resesif kalıtım gösteren talaseminin görülme sıklığını arttırmakta, her yıl yüzlerce hastalıklı çocuk dünyaya gelmekte, aileler ve toplum maddi manevi

zarara uğramaktadır. Talasemi taşıyıcılarının büyük çoğunluğu bu hastalığı taşıdıklarını bilmezler. Ancak, talasemi hastası bir çocuk sahibi olduklarında ya da bu hastalığa yönelik testler yaptırıldıklarında öğrenirler. Ülkemizde 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkarılarak 1994 yılında Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuştur. Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu'na dayanılarak hazırlanan "Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı İle Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği" 24 Ekim 2002 tarihli ve 24916 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanmıştır. Bu çalışmaların ana hedefi, talasemi hastalığına sahip doğumların engellenmesidir. Programın bir diğer amacı ise, mevcut hemoglobinopati hastalarının yaşam süre ve kalitelerinin artırılmasıdır. 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren ise Hemoglobinopati Kontrol Programı, "Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı" adıyla 81 ilde uygulanmaya başlanmış olup, evlilik öncesi rapor almak için aile hekimlerine başvuran eş adaylarına program kapsamında danışmanlık hizmeti sunulurken; ardından erkek eş adayından alınan kan örneği, ildeki ya da ilin anlaşılabilir olduğu halk sağlığı laboratuvarına gönderilerek tarama testleri gerçekleştirilmektedir. Tarama sonucunda erkek eş adayının hemoglobinopati açısından taşıyıcı veya şüpheli bulunması durumunda, kadın eş adayına da tarama testi yapılmaktadır. Her iki eş adayının da taşıyıcı olduğu tespit edilen çiftler, genetik danışmanlık almaları için ilgili merkezlere yönlendirilmekte ve genetik danışma almaları sağlanmaktadır. Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından, 'SMA Taşıyıcı Tarama Programı' 27 Aralık 2021 tarihinde 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır. Taramanın amacı evlilik öncesi dönemde SMA açısından her ikisi de taşıyıcı olan çiftleri belirleyerek, ailelere genetik danışma vermek, prenatal tanı olanakları hakkında bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmelerini sağlamak böylelikle SMA hastalığının uzun dönem morbidite ve mortalitesini azaltmaktır. Evlilik raporu almak için aile hekimlerine başvuranlara ve evli olup bebek sahibi olmayı düşünen çiftlerden isteyenlere tarama testi uygulanmaktadır. Gebelik mevcutsa ve talep olması halinde gebeliğinin ilk üç ayını tamamlamamış olan gebelerden eşleri ile birlikte örnek alınıp gönderilmektedir (24).

Hedeflenmiş veya genişletilmiş genetik temelli taşıyıcılık tarama testleri ülkemizde resmi olarak henüz uygulanmaya başlamamış olmakla birlikte bu konuda T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü yönetiminde bazı çalışma grupları oluşturulmuştur (24).

Özel Hastalıklar İçin Taşıyıcı Tarama Testleri: Spinal Musküler Atrofi

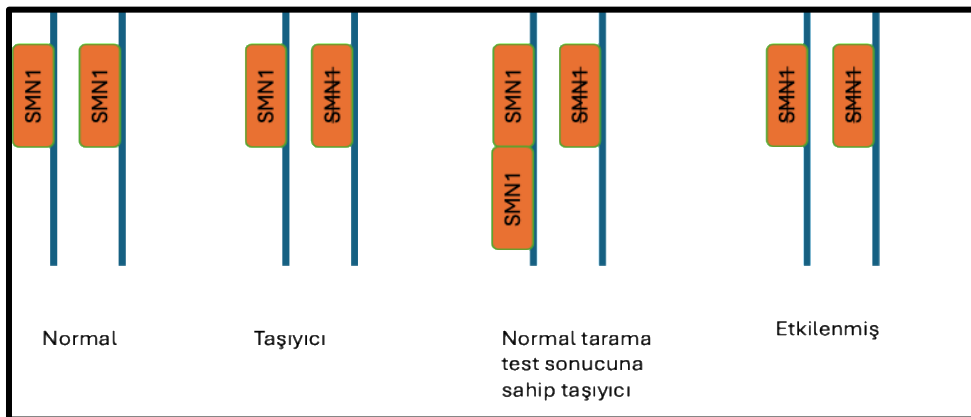
Spinal Musküler Atrofi, kranial sinir motor çekirdekleri ve omurilikteki ön boynuz motor nöronlarının geri dönüşsüz kaybına bağlı olarak gelişen, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kas atrofisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli nöromusküler hastalıktır. Hastalık, genellikle motor nöronların işlevi için hayati öneme sahip bir proteinin üretiminden sorumlu olan Survival Motor Nöron 1 (SMN1) genindeki homozigot delesyonlar veya mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (25). Hastalığın ciddiyeti ve nispeten yüksek taşıyıcı sıklığı nedeniyle, genel prenatal popülasyonda spinal musküler atrofi için taşıyıcı

taramasına olan ilgi giderek artmaktadır (26). Spinal kaslar atrofisinin genetiği karmaşıktır ve mevcut moleküler tanı testlerindeki sınırlamalar nedeniyle, etkilenen fetustaki fenotipin kesin olarak tahmin edilmesi mümkün olmayabilir. Spinal kaslar atrofisinin görölme sıklığı yaklaşık olarak 6.000 ile 10.000 canlı doğumda 1'dir ve bebek ölümlerinin önde gelen genetik nedenilerinden biridir. Çođu popölasyonda taşıyıcı frekansları 40'ta 1 ile 60'ta 1 olarak tahmin edilmektedir (27).

İnsanlarda SMN1 ve SMN2 olarak adlandırılan iki neredeyse özdeş SMN geni bulunmaktadır. Bu genlerden SMN1, motor nöron proteinini üretiminde aktif olan temel gen olarak kabul edilir. Her kromozomda genellikle bir SMN1 kopyası bulunur, ancak bazen iki kopya aynı kromozom üzerinde yer alabilir. SMA hastalarının %98'inden fazlasında her iki SMN1 geninde anormallikler görülür. Bu anormallikler, vakaların %95'inde ekzon 7 delesyonundan, daha nadiren ise başka mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (23). SMN2 geni ise az miktarda işlevsel sağlam motor nöron proteinini üretir. SMN2 gen kopyası, değişken sayıda (sıfır ile üç arasında değişen) olabilir. SMA hastalarında daha fazla sayıda SMN2 kopyası genellikle daha hafif klinik fenotiplerle ilişkilidir, ancak SMN2 kopya sayısına dayalı olarak spinal kaslar atrofi fenotipinin doğru tahmini mümkün değildir (28). SMA vakalarının yaklaşık %2'si yeni bir gen mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

ACOG ve ACMG gebelik planlayan ve gebe olan tüm kadınlara SMA taramasını önermektedir (17, 19). Ülkemizde SMA için taşıyıcı tarama testi evlilik raporu için başvuranlarda ve tarama testlerini yaptırmamış evli çocuk sahibi olmak isteyenlerde yapılmaktadır (24). Aile öyküsü olanlarda test öncesi etkilenen kişinin ve ebeveynlerinin genetik raporu değerlendirilmelidir (SMA'nın geleneksel taşıyıcı taraması delesyon tespitine dayanır fakat hastalık nokta mutasyonu ile de oluşabilir. Taşıyıcı tarama testi bu durumu tespit edemez (yanlış negatiflik). Aynı yanlış negatiflik her iki SMN1 geninin aynı kromozomda yer alması ile de olabilir. Sonuca ulaşamıyorsa partnere de taşıyıcı tarama testi önerilir (Şekil 2) (17).

Şekil 2: Normal, taşıyıcı ve etkilenmiş bireylerde SMN1 geni



Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, solunum epiteli, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve genital sistem gibi birçok organ ve dokuda bulunan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Proteini (CFTR) proteinini kodlayan gendeki mutasyonların sonucu olarak ortaya çıkar (29). Otozomal resesif hastalıklar arasında en yaygın olanlardan biridir. Türkiye’de görülme sıklığı yaklaşık 1/3000 olup, akraba evliliklerinin yaygınlığı nedeniyle bu oranın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (30). Avrupa’da taşıyıcı oranı 1/25’tir (29). CFTR geni, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan ve 27 ekzon içeren büyük bir gendir. Gen üzerinde 2000’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En yaygın görülen mutasyon ise $\Delta F508$ (F508del) olup, bu mutasyonda üç bazın silinmesi sonucunda fenilalanin aminoasidi eksik kodlanır. Kistik fibrozis hastalığında, belirlenen genotipe bağlı olarak hastalığın seyri farklılık gösterebilir (29). Kistik fibrozis için yapılan taşıyıcı tarama panellerinde yalnızca en yaygın mutasyonlar yer aldığından, negatif bir tarama testi sonucu KF taşıyıcısı olma ve dolayısıyla etkilenmiş bir çocuğa sahip olma olasılığını azaltır ancak tamamen ortadan kaldırmaz.

ACOG ve ACMG’ye göre gebelik planlayan ve gebe olan tüm kadınlara önerilmelidir (15, 17). Eğer erkek eşte kistik fibrozis veya izole konjenital bilateral vas deferens yokluğu mevcut ise bu çifte genetik danışma verilmeli ve kadına yapılacak taşıyıcı tarama testi özelleştirilmelidir (17). Aile öyküsü pozitif olup etkilenmemiş olan çiftlerde ise ailedeki etkilenen kişinin CFTR mutasyon sonucunun değerlendirilmesi gerekir.

CFTR Mutasyon Panelleri

Bugüne kadar KF için 2000'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (30). ACMG tarafından 2004 yılında revize edilen mevcut kılavuzlar, en yaygın 23 mutasyonu içeren panelin kullanılmasını önermektedir. Bir dizi genişletilmiş mutasyon paneli şu anda ticari olarak mevcuttur ve özellikle Kafkas olmayan etnik gruplarda taşıyıcı tespiti için sensitiviteyi artırmak amacıyla tasarlanmışlardır. Kistik fibrozis taraması CFTR genindeki 5T/7T/9T varyantlarını da tanımlayabilir. Tek başına hastalığa neden olmamakla birlikte, bu varyantlar belirli CFTR gen mutasyonları için heterozigot olan bireylerde hastalığın daha hafif formları ve erkek infertilitesi ile ilişkili olabilir. Genetik danışmanlık, mutasyonların ve varyantların kombinasyonunun klasik veya atipik kistik fibrozise neden olup olmayacağını ayırt etmek için önemlidir (17).

CFTR geninin DNA dizilimi ile tam analizi rutin taşıyıcı taraması için uygun değildir. Bu tür testler genellikle kistik fibrozisli hastalar, taşıyıcı tarama sonucu negatif olan ancak ailesinde kistik fibrozis öyküsü olan hastalar (özellikle aile test sonuçları mevcut değilse), konjenital bilateral vas deferens yokluğu olan erkekler, tarama sonucu pozitif ancak mutasyon analizi (23 mutasyonu içeren standart panel) negatif olan yenidoğanlar için düşünülmelidir. Kistik fibrozis taraması yenidoğan tarama panellerinin bir parçasıdır. Bununla birlikte, yenidoğan tarama panelleri hamilelik öncesi veya doğum

öncesi taşıyıcı taramasının yerini almaz. Bu tarama programları etkilenen yenidoğanları tanımladığından, etkilenmemiş bir yenidoğanda negatif bir test sonucu, ebeveynlerin taşıyıcı durumu hakkında bilgi sağlamaz (17).

Kistik Fibrozis-Türkiye

Ülkemizde yapılan taşıyıcı taramalarında, tüm dünyada kabul görmüş ve panetnik taramada yer alan kistik fibrozis mutasyonları bulunmamaktadır. En sık görülen mutasyon Del F508 mutasyonudur ve Kuzey Amerika ve Avrupada KF'in %70-80'inde sorumludur (32). Ülkemizde bu mutasyon KF hastalarında %20-25 sıklıkla görülür (yine de en sık görülen mutasyon) ve diğer mutasyonlar daha küçük oranlarda ve dağınıktır. Kistik Fibrozis taşıyıcı taraması için sık görülen mutasyonları içeren paneller uygulanmaktadır. Bu panellerle bile mutasyon saptama oranı heterojenite nedeniyle %100 değildir. Ülkemizde KF için taşıyıcı taraması yapılacak ise mutasyonların sıklığına göre panel modellemesi yapılması gerekmektedir (33). Hacettepe Üniversitesi'nden Dayangaç-Erden ve ark'nın kistik fibrozis olan çocuklarda yaptığı çalışmada Türkiye'deki CFTR mutasyon dağılımının Orta Avrupa'daki dağılımla tutarlı olmadığını, popülasyona özgü paneller tasarlanırken araştırılan alellerin en azından %50-70'ini kapsayacak şekilde oluşturulması gerektiğini vurgulamışlardır (33).

Frajl-X Sendromu

Frajl X Sendromu, zihinsel yetersizliğin ve kalıtsal otizmin ise en sık genetik nedenidir. Xq27.3 lokusunda yer alan Frajl X Mental Retardasyon 1 (FMR1) geninin 5'UTR bölgesinde bulunan üçlü sitozin-guanin-guanin (CGG) tekrar sayısının anormal olarak artışı ile transkripsiyonel susturulma oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. X'e bağlı kalıtım gösterir (34). Etkilenmiş erkekler tipik fenotipik bulgular gösterirken, kadın hastalarda daha hafif bulgular görülür. Dismorfik bulgular rölatif makrosefali, uzun ve dar yüz yapısı, büyük ve belirgin kulaklar ve adölesan dönemde makroorşidizmdir (15, 34). CGG tekrarlarının sayısı bireyler arasında değişiklik gösterir ve tekrar boyutuna bağlı olarak dört grupta sınıflandırılmıştır:

- 1) Etkilenmemiş (5-44 tekrar),
- 2) Orta (45-54 tekrar),
- 3) Premutasyon (55-200 tekrar) ve
- 4) Tam mutasyon (200'den fazla tekrar) (35, 36)

Mutasyonun fetüse aktarılması, mutasyonu aktaran ebeveynin cinsiyetine ve ebeveynin geninde bulunan CGG tekrarlarının sayısına bağlıdır. Tekrarlar erkekte spermatogenez sırasında çok nadiren genişler; yalnızca etkilenmiş bir erkek mutasyonun tamamını kız çocuğuna aktarabilir. Bununla birlikte, kadındaki tekrarlar oogeneze sırasında genişleyebilir ve ön mutasyona sahip kadınlar tam mutasyonu aktarabilir, bu da etkilenmiş bir çocukla sonuçlanabilir. Premutasyon tekrarının boyutu ne kadar büyükse, tam mutasyona genişleme olasılığı da o kadar yüksektir. Orta sayıda üçlü tekrara (45-54) sahip

kadınlar, erkek ve kız çocuklarına tam mutasyon aktaramazlar fakat premutasyon alelinde genişleme olabilir (37, 38). Amerika Birleşik Devletleri'nde taşıyıcı sıklığı ailede zihinsel yetersizlik öyküsü olanlarda 1/86, bilinen risk faktörü olmayanlarda 1/257 olarak raporlandırılmıştır. Genel popülasyonda taşıyıcı sıklığının 1/150-300 olduğu düşünülmektedir (38).

ACOG ve ACMG aile öyküsünde Frajil-X ile ilişkili bir hastalık bulunan veya Frajil-X'i düşündüren zihinsel yetersizliği olan bireylerde, gebelik öncesinde ya da gebelik sırasında Frajil-X premutasyon taraması yapılmasını önermektedir (17, 19). Kırk yaşından önce açıklanamayan ovaryan yetmezlik ve yüksek folikül stimulan hormon seviyeleri varlığında FMR1 premutasyonu için trinükleotid tekrar sayısının analizi önerilir.

Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopatiler, alfa, beta, gama ve delta globin genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda hemoglobin yapısında anormallikler ya da hemoglobin üretiminde azalma veya eksiklik ile kendini gösteren talasemi sendromlarını içermektedir (39). Dünya genelinde en sık görülen otozomal resesif tek gen hastalıklarından biridir. Tedavi edilmediğinde yaşam süresini ciddi şekilde kısaltan, tedavi maliyeti yüksek ve yönetimi zor olan bu hastalık, önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Beta talasemiler, en sık rastlanan formdur. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü beta talasemi taşıyıcısıdır (39). Türkiye'de ise taşıyıcılık oranı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte genel nüfusta %2 iken güney kıyı bölgelerinde bu oran %10'a kadar çıkmaktadır (40).

Hemoglobinopati taşıyıcıları tam kan sayımı, yayma ve elektroforez yöntemleriyle taranmaktadır (39). Genotipleme, taşıyıcı tanısı için gerekli olmasa da Türkiye'de taşıyıcı tarama oranlarının artmasıyla hasta doğan bebek sayısında son 10 yılda %90'lık bir azalma sağlanmıştır (40). Alfa talasemide genellikle delesyonel mutasyonlar klinik etkilerden sorumlu olurken, beta talasemide daha çok nokta mutasyonları klinik tabloyu şekillendirmektedir (41). Türk toplumunda en sık rastlanan mutasyon, beta talasemi IVSI-110G>A mutasyonudur (42). Genotipleme, preimplantasyon ve prenatal tanıda büyük önem taşır. Her iki ebeveynin taşıyıcı olduğu durumlarda, prenatal veya preimplantasyon tanıdan önce her iki ebeveyne genotipleme yapılarak ilgili mutasyonların tespiti sağlanmalıdır.

ACOG ve ACMG'ye göre gebelik planlayan ve gebe olan tüm kadınlara tam kan sayımı önerilmelidir. Etnik kökene göre (Afrikalı, Akdenizli, Ortadoğulu, Güneydoğu Asyalı ve Batı Hintli) ek olarak hemoglobin elektroforezi önerilmelidir. Düşük riskli hastalarda tam kan sayımında düşük ortalama korpüsküler hacim saptanırsa hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır (15, 17).

Genetik alanındaki hızla gelişen teknolojiler sayesinde genişletilmiş tarayıcılık tarama testleri popüler olmaya devam etmektedir. Ülkemizde de bu testleri yapan çok sayıda merkez bulunmaktadır). Önceki

gebelikte moleküler tanı konulamamış otozomal resesif bir hastalığı düşündüren bulguların varlığı; yenidoğan döneminde açıklanamayan sepsis ve solunum yetersizliği gibi durumlarla bebek kaybı yaşanması; aile öyküsünde dismorfizm, zihinsel yetersizlik, birden fazla yenidoğan veya bebeklik döneminde ölüm bulunması ya da akraba evliliği gibi durumlar, genişletilmiş taşıyıcı tarama testlerinin sonraki gebelikler ve tanı süreçlerinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

Gelecekte olabilecek gelişmeler ve neler yapılabilir?

- 1. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin daha geniş kullanımı**
 - Yeni nesil dizileme teknolojilerinin maliyetinin düşmesi ve hızının artmasıyla, geniş popülasyon taramaları daha erişilebilir hale gelecektir. Özellikle, multi-gen panelleri kullanılarak daha fazla sayıda genetik hastalık için tarama yapılabilecektir.
- 2. Kişiselleştirilmiş tıp ve genetik tarama**
 - Genetik tarama sonuçlarının kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarında kullanılması yaygınlaşacaktır. Hastalara özgü genetik risklerin belirlenmesi, önleyici tedbirlerin alınmasını kolaylaştıracaktır.
- 3. Evrensel taşıyıcılık taraması**
 - Etnik gruba bağlı olmaksızın tüm bireylere uygulanabilecek genişletilmiş taşıyıcılık tarama testlerinin yaygınlaşması beklenmektedir. Bu yaklaşımın toplum genelindeki genetik hastalık yükünü azaltacağı öngörülmektedir.
- 4. Yapay zeka ve büyük veri analitiği**
 - Genetik tarama sonuçlarının yorumlanmasında yapay zeka destekli analizler kullanılarak büyük veri analitiği ile toplum genelindeki genetik varyantların daha hızlı ve doğru şekilde analiz edilmesi sağlanacaktır.
- 5. Eğitim ve farkındalık programları**
 - Genetik tarama testlerinin faydaları ve sınırlamaları hakkında sağlık profesyonelleri ve toplum genelinde farkındalığı artırmak için eğitim programları düzenlenmelidir.
- 6. Politika ve Etik Standartların Belirlenmesi**
 - Genetik tarama testleri için ulusal ve uluslararası standartların oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca, etik konuların ele alınması ve bireylerin genetik verilerinin gizliliğinin sağlanması kritik öneme sahiptir.
- 7. Araştırma Önerileri**
 - Daha fazla genetik hastalığın moleküler temelini anlamak için araştırmalar planlanabilir.
 - Nadir görülen genetik hastalıklar için hedeflenmiş tarama programları oluşturulabilir.
 - Genetik tarama testlerinin ekonomik ve toplumsal etkilerini analiz eden çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, genetik tarama testleri tıpta önleyici yaklaşımlar arasında önemli bir yere sahiptir ve gelecekte teknolojik yeniliklerle daha etkili hale gelecektir. Bu bağlamda, multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek genetik, biyoinformatik, etik ve halk sağlığı alanlarında iş birliği yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Karakaya T, Sılan F, Özdemir Ö.Tedaviyi etkileyen tarama testleri. Güncel Genetik Tabanlı Tarama Testleri. Türkiye Klinikleri; 2020, p.16-24.
- 2-Europe WHO (2020). Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- 3- Güleç Ç, Uyguner ZO. Taşıyıcı tarama testleri..Güncel Genetik Tabanlı Tarama Testleri. Türkiye Klinikleri; 2020, p.45-54.
- 4-<https://www.omim.org/statistics/geneMap>
- 5- Hogan GJ, Vysotskaia VS, Beauchamp KA, et al. Validation of an expanded carrier screen that optimizes sensitivity via full-exon sequencing and panel-wide copy number variant identification. Clin Chem. 2018;64(7):1063–1073
- 6- Costa T, Scriver CR, Childs B, et al. The effect of Mendelian disease on human health: a measurement. Am J Med Genet A. 1985;21 (2):231–242.
- 7- Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, et al. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. Mayo Clin Proc. 2001;76(8):777–83.
- 8- Bajaj K, Gross SJ. Carrier Screening: Past, Present, and Future. J Clin Med. 2014 15;3:1033–42.
- 9- Hardy, G.H.: Mendelian proportions in a mixed population. Science 1908; 28:49–50
- 10- Kaback MM. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model. Eur J Pediatr. 2000;159 Suppl 3:S192-S195.
- 11- Benson JM, Therrell BL Jr. History and current status of newborn screening for hemoglobinopathies. Semin Perinatol. 2010;34(2):134-144
- 12- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening [published correction appears in Eur J Hum Genet. 2017 Nov;25(11):1291.
- 13- Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstet Gynecol. 2015; 125(3): 653-662.
- 14- Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. Genet Med. 2013;15(6):482-483.
- 15- Carrier Screening in the age of genomic medicine. Committee Opinion No. 690 American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2017; 129(3): e35-e40.(Reaffirmed 2020)

- 16- Shang X, Peng Z, Ye Y, et al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies. *EBioMedicine*. 2017;23:150-159.
- 17- Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No.691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2017,129(6):e35-e40.
- 18- Haque IS, Lazarin GA, Kang HP, Evans EA, Goldberg JD, Wapner RJ. Modeled Fetal Risk of Genetic Diseases Identified by Expanded Carrier Screening. *JAMA*. 2016;316(7):734-742.
- 19- Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021; 23(10): 1793-1806.
- 20- Ben-Shachar R, Svenson A, Goldberg JD, Muzzey D. A data-driven evaluation of the size and content of expanded carrier screening panels. *Genet Med*. 2019;21(9):1931-1939.
- 21- Guo MH, Gregg AR. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. *Genet Med*. 2019;21(9):1940-1947.
- 22- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-291. doi:10.1038/nature19057
- 23-Capalbo A, Valero RA, Jimenez-Almazan J, et al. Optimizing clinical exome design and parallel gene-testing for recessive genetic conditions in preconception carrier screening: translational research genomic data from 14,125 exomes. *PLoS Genet*. 2019;15(10): e1008409.
- 24- <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/programlar/tarama-programlari.html>
- 25- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-165.
- 26- Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2008;10(11):840-2.
- 27- Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(7):1608-1616
- 28- Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*. 2002;4(1):20-26.
- 29- Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* 45: 1160–1167.
- 30- Tuğ E, Tuğ T (2003) Kistik Fibrozis ve Moleküler-Genetik Yaklaşımlar. *Toraks Dergisi*. 4(2):198-204.
- 31-Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 6: 387–391
- 32- Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *J Mol Diagn*. 2016;18(1):3- 14.
- 33- Dayangaç-Erden D, Atalay M, Emiralioglu N, et al. Mutations of the CFTR gene and novel variants in Turkish patients with cystic fibrosis: 24-years experience. *Clin Chim Acta*. 2020;510:252-259.
- 34- Hatton DD, Sideris J, Skinner M, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(17):1804-1813.
- 35- Kronquist KE, Sherman SL, Spector EB. Clinical significance of tri-nucleotide repeats in Fragile X testing: a clarification of American College of Medical Genetics guidelines. *Genet Med*. 2008;10(11):845-7

- 36- Monaghan KG, Lyon E, Spector EB; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2013;15(7):575-86.
- 37- Pessa R, Berkenstadt M, Cuckle H, et al. Screening for fragile X syndrome in women of reproductive age. *Prenat Diagn.* 2000;20(8):611-614.
- 38- Cronister A, Teicher J, Rohlfes EM, Donnenfeld A, Hallam S. Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):596-601.
- 39- Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(1):1-51.
- 40- TC. Sağlık Bakanlığı Hemoglobinopati Tanı Rehberi 2016 Sayfa 5-15 available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuketici-guvenligi-halk-sagligi-lab-db/> Rehberler / Hemoglobinopati Tanı_Rehberi. Pdf
- 41- Tuzmen S, Schechter AN. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating beta-thalassemia mutations [published correction appears in *Blood Rev* 2001 Jun;15(2):109]. *Blood Rev.* 2001;15(1):19-29.
- 42- Tadmouri GO, Başak AN. Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin.* 2001;25(2):227-239.