


### GENETİK DANIŞMA NEDİR?

**Fatma Kurt Çolak**

(Dr. Öğr. Üyesi), Sütçü İmam Üniversitesi Kahramanmaraş, Türkiye

e-mail: drfatmakurt@gmail.com

 ORCID:0000-0002-8777-8100

#### 1. Giriş

İnsan vücudunda bulunan kromozom sayısı 46'dır. 22 homolog otozom çiftinden ve dışında XX veya erkekte XY olmak üzere 1 çift cinsiyet kromozomundan oluşur. Normal gelişim sadece bu kromozomların gen içeriğine değil, aynı zamanda gen dengesine de bağlıdır. Haploid insan genomu yaklaşık olarak 20.000 protein kodlayan gen içermektedir. Genomun %1,5 kadarı protein kodlar, geri kalanı kodlanmayan RNA ve DNA genleri, düzenleyici diziler ve intronlardan oluşmaktadır. Genler çiftler halinde bulunur ve büyük çoğunluğu hücrenin çekirdeğinde bulunan 46 kromozomda dağılmıştır. Birkaç gen hücrenin enerji üreten organelli olan mitokondrinin içindeki sitoplazmada bulunur (1).

Genetik hastalıklar 3'e ayrılır. Bunlar kromozom hastalıkları, tek gen hastalıkları ve multifaktöriyel hastalıklardır. Kromozom hastalıkları kendi içinde kromozom sayısal bozuklukları (anöploidi, poliploidi) ve kromozom yapısal bozuklukları (translokasyon, delesyon, duplikasyon, inversiyon, izokromozom, halka kromozom, marker kromozom) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tek gen hastalıkları klasik mendelyen kalıtım olarak bildiğimiz kalıtım çeşitleridir (2,3).

Günümüzde yaklaşık 7000 tane yaşamı tehdit eden ya da ilerleyici bulguları olan nadir hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların %80'ini nadir genetik hastalıklar oluşturur. Nadir hastalıklar tek başına toplumun küçük bir kısmını (<1/2000 kişi) etkilemekle birlikte hepsi bir arada değerlendirildiğinde dünyada yaklaşık olarak 350 milyon kişinin bu hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir (4). Bu nedenle uzun vadede olsa bile hastalara nihai bir genetik tanı konulması; hastaların izlemi, prognozu, genetik danışmanlık ve bazı durumlarda hastalığın tedavisi için ailelere yol gösterici olmaktadır (5). Her geçen gün bilimsel ve genomik bilginin katlanarak artması sonucu hastalıklarla ilişkilendirilen yeni genler tanımlanmaktadır (6,7). Nadir görülen bu sendromların tanısı zor olup uzun zaman alabilmektedir. Öte yandan, tıbbi genetik uzmanları sıklıkla etkilenen birçok bireyle ilgili deneyime sahip olmaktadır. Ayrıca genetik

literatür ve özel veri tabanları aracılığıyla ek bilgilere kolayca erişebilirler (8).

Genetik danışma, insandaki genetik yapının risklerini yönetme, seçeneklerinin bireylere ve aile üyelerine açıklandığı bir iletişim sürecidir (3). Tıbbi genetik hizmetinin temel bileşenlerinden biri olan genetik danışmanlık süreci, doğru teşhisle başlar. Genetik bir bozukluğu teşhis etme süreci karmaşık bir olaylar dizisidir. Tanısal karar verme, önemli fenotipik belirtilerin tanınmasına, dismorfoloji ve tıbbi genetik ilkelerinin uygulanmasına, sonra da laboratuvar tanısına bağlıdır (9). Bu sadece birey için değil aynı zamanda aile için de tanı ve etkileri hakkında yönlendirici olmayan bilgilerin sağlanmasıdır. Kalıtım modeli, gelecekteki bir hamilelikte nüks olasılığı ve doğum öncesi tanı seçeneklerini içerir (8). Genetik danışmanlar bir ailede genetik bozukluğun ortaya çıkması veya ortaya çıkma riski ile ilgilendiği için uygun şekilde eğitilmiş bir veya daha fazla kişinin, bireye veya aileye: (1) hastalığın teşhisi, olası seyri ve mevcut yönetimi dahil olmak üzere tıbbi gerçekleri öğretmesine; (2) kalıtımın hastalığa nasıl katkıda bulunduğunu ve belirli akrabalarda nüks riskini anlatmasına; (3) nüks riskiyle başa çıkmanın alternatiflerini buldurmasına; (4) riskleri etik ve dini standartları açısından kendilerine uygun görünen bir eylem tarzı seçilmesine ve (5) etkilenen bir aile üyesindeki bozukluğa ve / veya bu bozukluğun nüks etme riskine mümkün olan en iyi uyumun sağlanmasına yardımcı olur (9). Genetik danışma, birey ve ailenin alınan kararlarla baş edebilmesi için psikososyal destek de sağlamalıdır. Bu sırada bilgiyi tarafsız, yönlendirici olmayan bir şekilde sunması beklenir. Hamilelik öncesinde, sırasında veya sonrasında genetik danışmanlık önem arz etmektedir. Genetik tanı için prenatal testler/ preimplantasyon genetik tanı yöntemleri bu dönemlerde kullanılabilir ve sonuçlarla ilgili mevcut olabilecek yönetim veya tedavi seçeneklerini aile ile paylaşılmalıdır.

Genetik danışmanlar, tıbbi genetik biliminde eğitim almış birçok farklı uzmanlık dalında ekiplerin üyesi olarak hizmet verebilecek sağlık hizmeti sağlayıcılarıdır (3). Tıbbi genetik uzmanları genetik bozukluklar ve bunların kalıtımı hakkında bilgi sahibi olan, genetik riskleri belirleyebilen ve optimal sonuç için gerekli olan duygusal ve psikolojik sorunlara yardımcı olmak üzere eğitilmiş uzmanlardır (8). Dismorfik sendromlar, hafif malformasyonlar, minör anomaliler ve fenotipik varyasyonların tanınması bilgi ve beceri gerektirir. Kanser sendromları ve doğuştan gelen metabolizma bozuklukları gibi diğer genetik hastalıkların teşhisi, çeşitli disiplinlerden uzmanlık gerektirebilir (9).

Genetik danışmanlıkta en önemli unsur aile ile konuşmaktır. Bu süreçte özellikle önemli rol oynayan 4 durum vardır;

1. Doğuştan bir anomali veya genetik bir hastalığın doğum öncesi tanısı; Bilgiye duyulan ihtiyaç acildir. Aile, fetal anomaliler için fetal

müdahale veya gebeliğin devamı gibi tedavi ve yönetim seçenekleri hakkında hızlı kararlar vermek zorundadır. Anneye yönelik riskler de dikkate alınmalıdır.

2. Bir çocuk yaşamı tehdit eden bir konjenital anomali veya şüpheli genetik hastalıkla doğduğunda; Çocuğa ne kadar destek verilmesi gerektiği ve belirli tedavi türlerinin denenip denenmeyeceği konusunda derhal karar verilmelidir.

3. Daha sonradan birini etkileyen genetik bir durumla ilgili endişeler olduğunda; Örneğin aile geçmişinde yetişkin başlangıçlı bir genetik bozukluk (Huntington hastalığı, kalıtsal meme / yumurtalık kanseri) olan kişi ya da aile öyküsünde genetik bir durum olan çift evlilik planladığında olası test, tarama ve yönetim seçeneklerini belirlemek gerekebilir.

4. Genom dizilemeden önce aileye geri bildirilmesi istenen durumlarla ilgili genetik danışmadır.

Ailelere doğru bilgi sağlamak aşağıdaki bilgilere sahip olmayı gerektirir;

-Dikkatli bir aile öyküsü almak ve hastanın yakınlarını (düşükler, ölü doğumlar, ölen kişiler dahil) cinsiyetleri, yaşları, etnik kökenleri, sağlık durumlarıyla listeleyen bir soyağacı oluşturmak.

-Hastane kayıtlarından etkilenen kişi ve bazı durumlarda diğer aile üyeleri hakkında bilgi toplamak.

-Doğum öncesi, hamilelik ve doğum geçmişlerini belgelemek/sorgulamak.

- Hastalıkla ilgili mevcut en son tıbbi ve genetik bilgilerin gözden geçirilmesi.

-Etkilenen kişinin (fotoğraflar, ölçümler) ve ailedeki görünüşte etkilenmemiş bireylerin dikkatli bir fiziksel muayenesinin yapılması.

-Mevcut tanı testleri ile teşhisi oluşturmak.

- Gerektiğinde diğer bölümlere konsültasyon olmak üzere uygun tedavi ve yönetimin sağlanması

-Aileye destek grupları ve yerel ve ulusal kaynaklar hakkında bilgi verilmesi.

-Aileye mümkün olduğunca güncel bilgiler sağlamak (2,3).

Kesin bir tanı koymak her zaman mümkün olmasa da, mümkün olduğunca doğru bir tanı koymak önemlidir. Aile üyeleri için tekrarlama riski hesaplamasının doğruluğu belirli bir bulgunun izole ya da bir sendromla ilişkili olma olasılığını dikkate alan teşhise bağlıdır. Spesifik bir tanı konulmadığında ayırıcı tanıdaki çeşitli olasılıklar ve ampirik bilgiler

aile ile paylaşılmalıdır. Genetik tanı, tedavi ve nüks riski önemlidir çünkü tüm aile üyeleri üreme tercihleri konusunda bilgilendirilmelidir (3). Nüks riskinin anlaşılabilmesi için çeşitli kalıtım modellerinin anlaşılması gerekir. Aile ile birlikte yeni mutasyon ve pleiotropi gibi genetik durumlarda düşünülerek hastalığın neden ve patogenezi gözden geçirmek gerekebilir (9).

Teşhis amaçlı yapılan genetik test, bir hastalığın belirti ve semptomunu açıklamaya yardımcı olur (3). Bu yüzden teşhis için uygun olan yöntemin ve testin seçimi önemlidir. Örneğin metafaz veya prometafaz evrelerinde olan preparatlarına uygulanan bantlama teknikleri ile standart çözünürlükte 5 Mb, yüksek çözünürlüklü karyotipleme ile 3 Mb'den büyük kromozom parçalarının kaybı veya kazanımının tanınmasına izin verir. Genomdaki kopya sayısındaki daha küçük değişikliklerin saptanmasına izin veren iki teknoloji, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyondur (CGH) (1,8).

## **2. Genetik hastalık türlerine göre genetik danışma**

### **2.1 Anormal Kromozom Sayısı (Anöploidi)**

Hatalı kromozomal dağılımın etiyolojisi hakkında çok şey öğrenilmesine rağmen, net olarak bilinen faktörlerden biri anne yaşıdır (1). Kromozom anormallikleri, spontan gebelik kaybının ve çocukluk çağı hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturur (10). Tam trizomi (47 kromozom) veya dengesiz robertsonian translokasyonun belirlemek için otozomal trizomi sendromuna sahip olduğundan şüphelenilen tüm bireyler üzerinde kromozom çalışmaları yapılmalıdır. Tam bir trizomi belirlenirse, tekrarlama riski kabaca% 1'dir. 35 yaş ve üstü kadınlar için risk, sonraki gebelikte doğum sırasındaki anne yaşına bağlıdır. Dengesiz bir robertsonian translokasyon tespit edilirse, her iki ebeveynin de dengeli bir translokasyon taşıyıcısı olup olmadığını belirlemek için değerlendirilmesi gerekir ki bu durum vakaların yaklaşık üçte birinde görülür. Normal kromozomlu ebeveynler için nüks riski çok küçüktür (muhtemelen % 1'den az) ve periferik kan karyotipi ile tanımlanamayan gonadal mozaikizm olasılığını vardır.

### **2.2 Delesyon, duplikasyon veya Dengesiz Translokasyonlar**

Delesyon, duplikasyon veya dengesiz translokasyonlar da çoğunlukta olduğu gibi ebeveyn karyotipleri normale ailelerin tekrarlama riski düşüktür. Ancak ebeveynlerde herhangi birinde bu durumun saptanması durumunda saptanan duruma göre risk hesaplanması gerekir (1). Translokasyonlar ve diğer anormallikler yaşam boyunca malignite riskini de arttırabilir.

### **2.3 Mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromları**

Sürekli artan sayıda kromozom mikrodelesyon sendromları görülmektedir. Bu durum altta yatan genetik mekanizmaların anlaşılması için gen haritalamasını geliştirmeye yardımcı olmuştur (10). Mikrodelesyon sendromları kromozomal anormallik olmasına rağmen, problem genetik mutasyondan ziyade genetik dengesizliktir. Anormallik moleküler sitogenetik metodu kullanılarak tanımlanır ve dominant Mendel bozuklukları gibi davranır. Genellikle de novo olarak ortaya çıkar ve ebeveynler genetik incelemesinde normal olarak bulunur. Eğer ebeveynlerden birinde saptanırsa otozomal dominant hastalık gibi kabul edilip danışmanlık ona uygun olarak verilmelidir.

### **2.4 Tek gen bozuklukları**

X kromozomunda bulunan genler X'e bağlı genler ve otozomlar üzerindeki ise otozomal genler olarak adlandırılır. İnsan, her ebeveyninden bir set olmak üzere iki kromozom setine sahip diploid bir organizmadır. Gen çifti, normalde birlikte çalışan aleller olarak adlandırılır. Bu nedenle, erkeklerde X ve Y kromozomlarının genleri ve mitokondrinin genleri haricinde, her ebeveyninden bir tane olmak üzere iki dozda mevcuttur. Genel olarak, mutant gen bozuklukları, otozomlarda bulunan genlerin neden olduğu (otozomal dominant ve otozomal resesif) ve X kromozomundaki genlerin neden olduğu (X'e bağlı dominant ve X'e bağlı resesif) olarak kategorize edilmiştir.

#### **2.4.1 Otozomal dominant bozukluklarda genetik danışmanlık;**

Otozomal dominant bozukluklar hem etkilenen bireyler hem de etkilenen aile üyeleri arasında muhtemelen mutant genin normal alelindeki farklılıklar, etkilenen kişinin genetik ve çevresel faktörleri nedeniyle geniş bir ifade farklılığı göstermektedir. Tek bir mutant genin yavruya geçme riski% 50'dir. Etkilenen bireyin ebeveynleri ve kardeşlerinin söz konusu bozukluğun herhangi bir özelliğini gösterip göstermediğini belirlemek için ayrıntılı inceleme gerekir. Ebeveynler etkilenmemişse ve mutasyonu taşııyorsa, daha uzak akrabaların çocuk sahibi olma konusunda endişelenmesine gerek yoktur.

#### **2.4.2 Otozomal resesif bozukluklarda genetik danışmanlık;**

Her iki alelde mutant genin olması durumunda klinik görülür ve resesif mutant gene sahip klinik olarak normal ebeveynlerden gelmektedir. Ebeveynler akraba ise, bunun gerçekleşme olasılığı artar. Otozomal resesif bozukluklar genellikle aynı ailenin üyeleri arasında ekspresyonda otozomal dominant durumlardan daha az varyasyona sahiptir. Aynı ebeveynlerden tekrarlamaya riski sonraki her hamilelik için% 25'tir (8). Etkilenen bir çocuğa sahip herhangi bir akrabanın riski onun bir heterozigot (taşıyıcı) olma riski ile bir heterozigotla evlenme riski

(popülasyondaki o gen için genel taşıyıcı sıklığı) ve dörtte birle çarpılarak (etkilenen bir yavruya sahip olma olasılığı) hesaplanabilir (1,2).

**2.4.3 X' bağlı dominant bozukluklarda genetik danışmanlık;**X kromozomu üzerindeki mutasyonlar dominant veya resesif olabilir. Dominant mutasyonlar, XX dişilerde klinik ve mutasyonun etkisini azaltır ancak normal geni olmayan XY erkeğinde ciddi veya ölümcül etkiler görülür. Bu tür kalıtım en yaygın olarak otozomal dominant kalıtımla karıştırılır ve bu kalıtım modeli bazı farklılıklarla ayırt edilebilir: (1) erkekler kadınlardan daha şiddetli etkilenir, ancak etkilenen erkekler büyük akrabalarda yetersiz temsil edilir, bu da X' bağlı dominantın erkek ölümcüllüğünü yansıtır ; (2) erkekte erkeğe bulaşma gözlenmez; (3) bunun yerine, etkilenen erkeklerin normal oğulları olur ve tüm kızları etkilenir. Etkilenen dişilerin, etkilenen kızları ve erkek çocukları için risk % 50' dir (1,2,8).

**2.4.4 X' bağlı resesif bozukluklarda genetik danışmanlık;** X' bağlı resesif mutasyonların genellikle XX (taşıyıcı) dişi üzerinde çok az etkisi olur veya hiç olmaz, oysa XY erkekler fenotip gösterir. Bir XX dişisinin bu tür X' bağlı resesif genlere sahip olma ve XY yavrusunda aynı bozukluğu ifade etme şansı çok düşüktür[8]. Bu kalıtım modeli için bazı genellemeler geçerlidir ancak bazı istisnalar bulunmaktadır: (1) yalnızca erkekler etkilenir; (2) bulaşma etkilenmemiş veya hafif derecede etkilenmiş (taşıyıcı) dişiler aracılığıyla gerçekleşir; (3) erkekte erkeğe bulaşma gerçekleşmez şeklindedir. Genel olarak X' bağlı resesif bozukluklar için, anne taşıyıcı değilse, nüks riski düşüktür. Anne taşıyıcıysa herhangi bir erkeğin etkilenme riski % 50'dir (1,2,8).

## **2.5 Mitokondriyal kalıtım**

Mitokondri yalnızca anneden miras kaldığından, mitokondriyal mutasyonların neden olduğu bozuklukları olan erkeklerin etkilenen yavrular için hiçbir riski yoktur. Öte yandan, dişiler % 100'e yaklaşan bir riske sahiptir, çünkü insan yumurtası, yavrular için tüm mitokondrilerin kaynağıdır. Klinik fenotip, yalnızca kritik bir dokuda anormal mitokondri eşiği aşıldığında ortaya çıkar. Bu nedenle, etkilenen kadınların tüm yavrularının bazı anormal mitokondriler miras aldığı varsayılabilir, ancak hepsi hastalık göstermeyecektir (1).

## **3.Prenatal tanı ve danışmanlık**

Aile öyküsü ve laboratuvar testleri gelecekteki hamilelikte kalıtsal bir durum için artmış riski gösterdiğinde doğum öncesi tanı ailelere sıklıkla önerilebilecek bir yaklaşımdır. Doğum öncesi tanı konulamayan bozukluklar vardır ve birçok ebeveyn için, doğum öncesi tanı mevcut olsa bile gebeliğin sonlandırılması kabul edilebilir bir seçenek değildir (2). Amniyosentez ve koryon villus örnekleme, kromozomal anormalliklerin,

biyokimyasal bozuklukların ve DNA çalışmalarının analizi için fetal doku elde etmek amacıyla kullanılır. Maternal kan veya serum örnekleme, maternal kanda bulunan fetal DNA fragmanlarının doğrudan analizi yoluyla noninvazif prenatal tarama dahil olmak üzere bazı tarama türleri için kullanılır (3). Blastosist veya blastomer biyopsisi ile implantasyon öncesi tanı gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili sorunları ortadan kaldırır ancak in vitro fertilizasyon gerektirir (2). Ayrıca preimplantasyon genetik tanı dediğimiz bu yöntemle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Bunun sebepleri arasında embriyodaki olası mozaiklik durumu veya laboratuvarın tanı hatası olabilmektedir. Bu sebeple ailelere verilen genetik danışmanlıkta bu durumdan bahsedilmelidir (11). Prenatal tanının yanı sıra diğer nüks yönetimi şunları içerir;

-Taşıyıcı testi için genetik laboratuvar testleri

-Ebeveynler çocuk sahibi olmamayı planlıyorlarsa, doğum kontrolü veya kısırlaştırma seçimi

- Evlat edinme, çocuk isteyen ebeveynler için bir olasılıktır.

Ebeveynler bir hamileliği sonlandırmaya karar verirlerse, ilgili bilgi ve desteğin sağlanması, genetik danışmanlığın uygun bir parçasıdır. Ek ziyaretlerle periyodik takip genellikle gebeliğin sonlandırılmasından sonra birkaç ay veya daha uzun sürebilir (2).

## **Kaynaklar**

1. Jones K, Jones M, Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Ed 7, China, Elsevier Inc. 2013:869-894
2. Nussbaum, R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Ed 8, Canada, Elsevier Inc. 2016:333-348
3. Kliegman R, St. Geme J, Blum N, Shah S et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed 21, Canada, Elsevier Inc. 2020:2908-2992
4. Liu Z, Zhu L, Roberts R, Tong W. Toward Clinical Implementation of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Testing in Rare Diseases: Where Are We?. Trends in Genetics. 2019 Oct 14.
5. Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, Brookes AJ, Brudno M, Carracedo A, den Dunnen JT, Dyke SO. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. The American Journal of Human Genetics. 2017 May 4;100(5):695-705.
6. Baker SW, Murrell JR, Nesbitt AI, Pechter KB, Balciuniene J, Zhao X, Yu Z, Denenberg EH, DeChene ET, Wilkens AB, Bhoj EJ. Automated Clinical Exome Reanalysis Reveals Novel Diagnoses. The Journal of Molecular Diagnostics. 2019 Jan 1;21(1):38-48.
7. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. Genetics in Medicine. 2017 Feb;19(2):209.
8. Cassidy S, Allanson J. Management of Genetic Syndromes. Ed 3, New Jersey, John Wiley & Sons Inc. 2010:1-8
9. Jorde L, Carey J, Bamshad M. Medical Genetics. Ed 5, Canada, Elsevier Inc. 2016:301-320
10. Turnpenny P, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. Ed 15, China, Elsevier Inc. 2017:236-255
11. Brezina PR, Kuttah WH, Bailey AP, Ke RW. Preimplantation genetic screening (PGS) is an excellent tool, but not perfect: a guide to counseling patients considering PGS. Fertil Steril. 2016; 105(1):49-50