

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI**

**KLİNİK EKZOM DİZİLEME SONUCU ELDE EDİLEN VERİLERDEN
RETROSPEKTİF OLARAK ACMG İKİNCİL BULGULAR İLE
İLİŞKİLİ 81 GENDE VE GENİŞLETİLMİŞ TAŞIYICILIK TARAMASI
İÇİN SEÇİLEN GENLERDE PATOJENİK, MUHTEMEL PATOJENİK
VARYANT SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN

ŞEHİME GÜLSÜN TEMEL

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2024

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI**

**KLİNİK EKZOM DİZİLEME SONUCU ELDE EDİLEN
VERİLERDEN RETROSPEKTİF OLARAK ACMG İKİNCİL
BULGULAR İLE İLİŞKİLİ 81 GENDE VE GENİŞLETİLMİŞ
TAŞIYICILIK TARAMASI İÇİN SEÇİLEN GENLERDE
PATOJENİK, MUHTEMEL PATOJENİK VARYANT SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN

ŞEHİME GÜLSÜN TEMEL

DOKTORA TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YUNUS KASIM TERZİ**

**EŞ DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞEBNEM ÖZEMRİ SAĞ**

ANKARA - 2024

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Doktora Programı çerçevesinde Şehime Gülsün Temel tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/01/2024

Tez Adı: Klinik Ekzom Dizileme Sonucu Elde Edilen Verilerden Retrospektif Olarak ACMG İkincil Bulgular İle İlişkili 81 Gende ve Genişletilmiş Taşıyıcılık Taraması İçin Seçilen Genlerde Patojenik, Muhtemel Patojenik Varyant Sıklığının Araştırılması

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof.Dr. Munis DÜNDAR Erciyes Üniversitesi

Prof.Dr. Cavidan Nur SÜMERCİ GÜNDÜZ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Prof.Dr. Zerrin YIMAZ ÇELİK Başkent Üniversitesi

Prof.Dr. Seda TÜRKOĞLU BABAKURBAN Başkent Üniversitesi

Doc. Dr. Deniz TORUN Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ONAY

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK
RAPORU

Tarih: 29 / 01 / 2024

Öğrencinin Adı, Soyadı: Şehime Gülsün Temel

Öğrencinin Numarası: 21810271

Anabilim Dalı: Tıbbi Genetik

Programı: Tıbbi Genetik

Danışmanın Ünvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Yunus Kasım TERZİ

Eş Danışmanın Ünvanı/Adı, Soyadı: Doç. Dr. Şebnem ÖZEMRİ SAĞ

Tez Başlığı: Klinik Ekzom Dizileme Sonucu Elde Edilen Verilerden Retrospektif Olarak ACMG İkincil Bulgular İle İlişkili 81 Gende ve Genişletilmiş Taşıyıcılık Taraması İçin Seçilen Genlerde Patojenik, Muhtemel Patojenik Varyant Sıklığının Araştırılması

Yukarıda başlığı belirtileri Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamız; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 217 sayfalık kısmına ilişkin, 29 / 01 / 2024 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 5'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.

ONAY

Tarih: 29 / 01 / 2024

Öğrenci Danışmanı Ünvan, Ad, Soyad,

İmzaProf.Dr. Yunus Kasım TERZİ

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken bana tüm olanakları sağlayan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ilk danışmanım Prof.Dr. Feride İffet SAHİN, ikinci danışmanım Prof.Dr. Yunus Kasım TERZİ, eş danışmanım Doç. Dr. Şebnem ÖZEMRİ SAĞ, Prof.Dr. Zerrin YILMAZ ÇELİK ve tez izleme komitesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Deniz TORUN olmak üzere tezimin yapılabilirliğini hesaplamalarla kolaylaştıran Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Uğur SEZERMAN mentörlüğünde doktora öğrencisi Mustafa Samet PİR’e sabır ve destekleri için canı gönülden teşekkürler.

Ayrıca bu uzun ve zor yolda bana inanan destek olan ve güç vererek her zaman yanımda olan Prof.Dr. Munis DÜNDAR’a teşekkürü bir borç bilirim.

Hasta demografik verilerinin hastane MIA sisteminden düzgün olarak çıkarılmasını sağlayan başta Tıbbi sekreterimiz Elif ÇETİNBAYIR olmak üzere bu veriyi karşılaştırıp kontrol eden verinin düzenli olmasını sağlayan laboratuvar çalışanlarımızdan moleküler biyolog Merve KARAKUŞ ve biyolog Cevat ÖZTÜRK’e sonsuz teşekkürler.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı sekreteri Serkan BAKIR ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Selin AKAD DİNÇER’e doktora öğrenciliğim süresince her türlü yazışma ve gerekli iletişimi sağlayarak desteklerini esirgemedikleri için sonsuz teşekkürler.

Çalışmanın başlamasının sağlanabilmesi için 1600 hastanın anonim olarak tüm genetik verilerinin SOPHIA DDM platformundan çekilmesi için tüm desteğini ortaya koyan ve esirgemeyen GEN-ERA Diagnostik’den Alper İŞERİ, bu süreçte tüm zorluklara rağmen verinin güvenilir, eksiksiz ve sorunsuz bir şekilde alınması için var gücü ile yılmadan çalışan ve bu veriyi almamı sağlayan SOPHIA GENETICS çalışanlarından Neslihan KORUCAN, Ludovic STAEHLI ve Ali DOĞAN’a sonsuz teşekkürler.

Son olarak her zaman bana ilkeli, dürüst olmayı, çalışmayı öğreten, ilimi bilimi düstur edinmemi sağlayan ve aşılayan sonsuzluğa intikal etse de her daim yanımda hissettiğim babam Yılmaz TEMEL ve annem Sevim TEMEL, sevgi, sabır ve destekleri ile her zorlandığımda bana güç veren ablam Şerife Füsün ÖMÜR ve kardeşim Tayfun TEMEL ve anne yarısı teyzelerim Nevin TEKER , Gönül KUTLUCA’ya sonsuz teşekkürler....

Sizler olmasanız bu eser olmazdı.....

Bu eseri bana pes etmemeyi, hak yememeyi, doğruluğu, ilkeli olmayı, bilim ve ilimin ışığında Başöğretmen'im Mustafa Kemal ATATÜRK'ün izinden ayrılmadan çalışmayı öğreten babam Yılmaz TEMEL ve annem Sevim TEMEL'e ithaf ediyorum.



ÖZET

Temel ŞG. Klinik Ekzom Dizileme Sonucu Elde Edilen Verilerden Retrospektif Olarak ACMG İkincil Bulgular İle İlişkili 81 Gende ve Genişletilmiş Taşıyıcılık Taraması İçin Seçilen Genlerde Patojenik, Muhtemel Patojenik Varyant Sıklığının Araştırılması. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik Doktora Programı, Doktora Tezi, 2023.

Klinik ekzom dizileme, Amerikan Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) tarafından raporlanması tavsiye edilen ikincil bulguları tespit etme ve klinik belirtilerle ilgisi olmayan ancak hastalar ve aileleri için tıbben önemli olan patojenik varyantları açığa çıkarma potansiyeline sahiptir. Bu ikincil bulguların yaygınlığı hakkında tarafsız veri elde etmek, potansiyel risk ve faydaların daha derinlemesine anlaşılmasını sağlamak açısından önemlidir. Klinik ekzom dizileme, giderek artan sayıda hastada rutin klinik yaklaşımın bir parçası haline gelmekte ve bu da sadece temel tıbbi odaklanmanın ötesinde, genetik olarak ilişkili olmayan klinik verilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sonuçlara dair önerilere rağmen, bu bulguların tanımlanması, yorumlanması ve hastalara iletilmesi konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Bu sorunu ele almak amacıyla Amerikan Genetik ve Genomik Koleji (ACMG), klinik olarak önemli ve klinik açıdan ciddi seyreden fenotiplerle ilişkili 56 gende, genomik verilerin raporlanması konusunda kılavuzlar yayımlamıştır. Bu kılavuzdaki genler sırası ile 59, 73, 78 ve son olarak Ağustos 2023 tarihinde 81 gen sayısına yükseltilerek, patojenik/muhtemel patojenik varyantların raporlanması tavsiye edilerek güncellenmiştir. Taşıyıcı taraması, geleneksel tarama kılavuzlarının dışında tek gen bozukluklarının taşıyıcılarının belirlenmesini ifade etmektedir. Taşıyıcı tarama testleri, çok düşük taşıyıcı sıklığına sahip olanların yanı sıra hafif veya tam olarak nüfuz etmeyen fenotipe sahip olanlar da dahil olmak üzere çok sayıda otozomal resesif ve X'e bağlı genlerdeki varyantların tespitini içermektedir. Türk popülasyonunu odak noktası olarak alan bir literatür taramasında, ACMG tarafından belirlenen 59 genle ilgili klinik ekzom verileri kullanılarak yapılan yalnızca bir çalışma bulunmuştur, 81 genle yapılan bir çalışma yoktur. Bu nedenle, bu çalışma kapsamında merkezimizde bugüne kadar yapılan 1600 klinik ekzom verisi değerlendirilmiş, ACMG 81 ikincil bulgulara ait genler, *HFE* geni varyantları ve literatürde bildirilmiş olan genlerden taşıyıcılıkların belirlenmesi için analiz yapılmıştır. Her bir grup için yapılmış çalışmada, tespit edilen varyantların hastalık dağılımları, alel sıklıkları

ve görülme sıklıkları belirlendi. Çalışmamızdan çıkan sonuca göre ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen ACMG 81 ikincil bulgu olarak raporlanabilir varyant sırası ile en fazla *MUTYH* (%20,69), *ATP7B* (%17,24), *BTB* (%8,05), *GAA* (%8,05) ve diğer genlerde olduğunu tespit ettik. 1600 hastanın 86'sında (%5,375) ClinVar'da bildirilmiş rapor edilebilir ikincil bulgu tespit ettik. ClinVar'da bildirilmemiş fakat InterVar ve ANNOVAR tahmin algoritmaları tarafından patojenik/muhtemel patojenik olduğu düşünülen varyantlarda ise sırası ile *TTN* (%61,62), *RYR2* (%4,32), *SCN5A* (%3,24) ve diğer genlerde olduğu tespit ettik. 1600 hastanın 226'sında patojenik olduğu tahmin edilen varyant tespit edilmiştir. *HFE* geninde 3 varyantın (p.His63Asp, Ser65Cys ve Cys282Tyr) sıklıkları ve alel sıklıkları tespit edildi. Taşıyıcılık taramasında ise farklı katılımlarda genler saptanmıştır. Sık görülen genler sırası ile *FLG*, *VWF*, *NF1*, *GJB2*, *PAH*, *BTB*, *CYP21A2*, *COL4A5*, *DMD* ve *LRP5* genleri olduğu görüldü. Taşıyıcılık tarama testinde ClinVar'da bildirilmiş 1628 varyant 1016 kişide (%63,5) görülmüştür. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 4235 varyant 1397 kişide (%87,3) görülmüştür. Pozitif vakalar için literatürdeki tespit edilmiş sıklıklar ile karşılaştırdık. Bu genomik verilerin elde edilmesi, hastalıkların yönetimine ve bireysel tedavi yollarının açılmasına ve bu genlerin popülasyona özgü yönelimlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde taşıyıcı tarama testlerinin öneminin daha çok anlaşılacağına inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Klinik ekzom dizileme, ACMG 81, ikincil bulgular, taşıyıcı taraması

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından (Proje No KA21/533) 20/12/2022 tarihinde 2022/20-14 sayılı onayı ile kabul edilmiştir.

ABSTRACT

Temel SG. Retrospective Investigation of the Frequency of Pathogenic and Likely Pathogenic Variants in 81 Genes Associated with ACMG Secondary Findings and Genes Selected for Expanded Carrier Screening from Clinical Exome Sequencing Data. Baskent University, Institute of Health Sciences, Ph.D. on Medical Genetics, Ph.D. Thesis, 2023.

Clinical exome sequencing has the potential to detect secondary findings recommended for reporting by the American College of Genetics and Genomics (ACMG) and to uncover pathogenic variants that are unrelated to clinical symptoms but are medically important for patients and their families. Obtaining unbiased data on the prevalence of these secondary findings is essential to providing a deeper understanding of the potential risks and benefits. Clinical exome sequencing is becoming part of the routine clinical approach for an increasing number of patients, leading to the emergence of non-genetically relevant clinical data beyond a purely basic medical focus. Despite the implications of the results, there are challenges in identifying, interpreting, and communicating these findings to patients. The American College of Genetics and Genomics (ACMG) has published guidelines on reporting genomic data on 56 genes associated with clinically important and clinically severe phenotypes to address this issue. The genes in this guideline have been updated to 59, 73, 78 and finally 81 genes in August 2023, with the recommendation to report pathogenic/likely pathogenic variants. Carrier screening refers to identifying single-gene disorder carriers outside of traditional screening guidelines. Carrier screening tests include the detection of variants in a large number of autosomal recessive and X-linked genes, including those with very low carrier frequency as well as those with a mild or incompletely penetrant phenotype. A literature search focusing on the Turkish population found only one report using clinical exome data on 59 genes identified by ACMG, but no study was found on 81 genes. Therefore, within the scope of this study, 1600 clinical exome data from our center were evaluated for the genes belonging to ACMG 81 secondary findings, *HFE* gene variants, and carrier screening genes reported in the literature. The study conducted for each group determined disease distributions, allele frequencies, and frequencies of the detected variants. According to the results of our study, the most common variants reported as pathogenic/likely pathogenic in ClinVar as secondary findings in ACMG 81 were *MUTYH*

(20.69%), *ATP7B* (17.24%), *BTB* (8.05%), *GAA* (8.05%), and other genes, respectively. In 86 (5.375%) of 1600 patients, we detected reportable secondary findings reported in ClinVar. Variants not reported in ClinVar but considered pathogenic/likely pathogenic by InterVar and ANNOVAR prediction algorithms were *TTN* (61.62%), *RYR2* (4.32%), *SCN5A* (3.24%), and other genes, respectively. In 226 of 1600 patients, the variant predicted to be pathogenic was detected. The frequencies and allele frequencies of 3 variants (p.His63Asp, Ser65Cys, and Cys282Tyr) in the *HFE* gene were determined. In the carrier screening, genes with different participation were detected. The most common genes were *FLG*, *VWF*, *NF1*, *GJB2*, *PAH*, *BTB*, *CYP21A2*, *COL4A5*, *DMD* and *LRP5*, respectively. In the carrier screening test, 1628 variants reported in ClinVar were observed in 1016 individuals (63.5%). The 4235 variants not reported in ClinVar were seen in 1397 people (87.3%). We compared the frequencies of positive cases with the frequencies found in the literature. Obtaining these genomic data will allow for the management of diseases and individualized treatment pathways, as well as the identification of population-specific orientations of these genes. In addition, we believe that the importance of carrier screening tests will be better understood in our country, where consanguineous marriages are very common.

Keywords: Clinical exome sequencing, ACMG 81, incidental findings, carrier screening

Ethical Approval: This study protocol was reviewed and approved by Baskent University Health Sciences Research Board and Ethics Committee (Project No KA21/533) with approval number 2022/20-14 on 20/12/2022.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ACMG Kriterleri	3
2.2. İnsan Genom Projesi	5
2.3. Yeni Nesil Dizilemenin Gelişimi	6
2.3.1. Yeni nesil dizileme platformları	7
2.3.2. Klinik ekzom dizileme (KED).....	10
2.4. Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri ile Nadir Genetik Hastalıkların Teşhisindeki Gelişmeler	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Dağılımları	13
3.2. Klinik Ekzom Dizilemede Taşıyıcılık Panelinin Oluşturulması	17
3.3. Biyoinformatik Analizler	18
3.4. Varyantların Gruplandırılması	18
4. BULGULAR	21
4.1. ACMG 81 İkincil Bulgular Sonuçları	21
4.1.1. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen varyantlar	34
4.1.2. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar	64
4.2. Genetik Taşıyıcılık Taraması.....	117
4.2.1. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen varyantlar	117
4.2.2. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar	134
5. TARTIŞMA.....	157

5.1. ACMG 81 İkincil Bulgular.....	158
5.2. Taşıyıcılık Tarama Testleri.....	180
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	215
KAYNAKLAR.....	217



TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. ACMG v3.2 versiyonuna ikincil bulgularda göre raporlanması önerilen genler ve fenotipleri	13
Tablo 4.1. Çalışmamızda ACMG 81 genlerinde görülen bütün varyantlar, sıklıkları ve alel frekansları	21
Tablo 4.2. Bölgelere göre varyantların hastalarda görülme sıklıkları	28
Tablo 5.1. Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları	159
Tablo 5.2. Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları	161
Tablo 5.3. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili genler içinde varyantların görülme oranı.....	169
Tablo 5.4. Kanser hastalıkları ilişkili genlerde varyantların görülme oranı	173
Tablo 5.5. Çeşitli hastalıkları ilişkili en fazla görülen genlerin görülme sıklıkları	175
Tablo 5.6. Çalışmamızda tespit edilen <i>HFE</i> geni varyantları, sıklık ve alel sıklıkları....	179
Tablo 5.7. Taşıyıcılık tarama testinde OÇ genlerinde en fazla görülen gen ve varyantları	182
Tablo 5.8. Taşıyıcılık tarama testinde OÇ genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları	184
Tablo 5.9. Taşıyıcılık tarama testinde OB genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları	205
Tablo 5.10. Taşıyıcılık tarama testinde OB-OÇ genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları	208
Tablo 5.11. Taşıyıcılık tarama testinde XBB genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları	209
Tablo 5.12. Taşıyıcılık tarama testinde XBC genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları	210

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Hastaların Türkiye’deki bölgeye göre dağılımları	15
Şekil 3.2. Erkek hastaların yaş oranları	16
Şekil 3.3. Kadın hastaların yaş oranları	16
Şekil 3.4. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları	17
Şekil 3.5. Çalışmada tespit edilen varyantlar ve biyoinformatik akış şeması	19
Şekil 4.1. ACMG 81 ikincil bulguların genlere göre dağılımları	35
Şekil 4.2. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde bulunan varyant sayıları	36
Şekil 4.3. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde bulunan varyantların cinsiyet dağılımları.....	37
Şekil 4.4. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde tespiti edilen varyantların cinsiyet dağılımları.....	38
Şekil 4.5. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların hastalıklara dağılımları.....	39
Şekil 4.6. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalığına göre gen dağılımları	39
Şekil 4.7. <i>MUTYH</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı	40
Şekil 4.8. <i>MUTYH</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklığı	40
Şekil 4.9. Kanser ile ilişkili genlerdeki varyantların zigositeleri	41
Şekil 4.10. Kanser ile ilişkili genlerdeki varyantların zigositeleri ve varyant sayıları	42
Şekil 4.11. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklara göre gen dağılımları.....	42
Şekil 4.12. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları	43
Şekil 4.13. <i>MYH7</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri	44
Şekil 4.14. <i>MYH7</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	44
Şekil 4.15. <i>APOB</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri.....	45
Şekil 4.16. <i>APOB</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	45
Şekil 4.17. <i>TTN</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri	46

Şekil 4.18. <i>TTN</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	46
Şekil 4.19. <i>LDLR</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	47
Şekil 4.20. <i>LDLR</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	47
Şekil 4.21. <i>MYBPC3</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	48
Şekil 4.22. <i>MYBPC3</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	48
Şekil 4. 23. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri	49
Şekil 4.24. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigosite dağılımları	49
Şekil 4.25. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerin dağılımları	50
Şekil 4.26. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları	51
Şekil 4. 27. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri	51
Şekil 4.28. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları.....	52
Şekil 4.29. <i>BTB</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri	52
Şekil 4.30. <i>BTB</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	53
Şekil 4.31. <i>GAA</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri	53
Şekil 4.32. <i>GAA</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları.....	54
Şekil 4.33. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları	54
Şekil 4. 34. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları	55
Şekil 4.35. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları	56

Şekil 4.36. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri	56
Şekil 4.37. <i>ATP7B</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri	57
Şekil 4.38. <i>ATP7B</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	57
Şekil 4.39. <i>RPE65</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	58
Şekil 4.40. <i>RPE65</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	58
Şekil 4.41. <i>RYR1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri.....	59
Şekil 4.42. <i>RYR1</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	59
Şekil 4.43. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen varyantların sıklıkları.....	60
Şekil 4.44. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	61
Şekil 4. 45. ACMG 81 ikincil bulgularda Marmara bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	62
Şekil 4. 46. ACMG 81 ikincil bulgularda Karadeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	62
Şekil 4. 47. ACMG 81 ikincil bulgularda İç Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	63
Şekil 4. 48. ACMG 81 ikincil bulgularda Ege bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	63
Şekil 4. 49. ACMG 81 ikincil bulgularda Doğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	64
Şekil 4. 50. ACMG 81 ikincil bulgularda Güneydoğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları.....	64
Şekil 4. 51. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların patojenitelerini tahmin etmek için kullanılan araçların oran grafiği	65
Şekil 4.52. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli klinik ile ilişkili hastalıkların dağılımları.....	66
Şekil 4. 53. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların gen dağılımları	67

Şekil 4. 54. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların sayıları ve cinsiyet dağılımları	68
Şekil 4.55. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların sayıları.....	69
Şekil 4.56. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerin dağılımları	70
Şekil 4.57. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları.....	70
Şekil 4. 58. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri.....	71
Şekil 4.59. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayısı ve zigositesi.....	71
Şekil 4.60. <i>BRCA1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositesi (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	72
Şekil 4.61. <i>BRCA1</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	72
Şekil 4.62. <i>TSC2</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositesi (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	73
Şekil 4.63. <i>TSC2</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıklar (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	73
Şekil 4.64. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları ..	75
Şekil 4.65. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları	76
Şekil 4.66. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeler	76
Şekil 4.67. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri ve varyant sayıları.....	77

Şekil 4.68. <i>KCNQ1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	78
Şekil 4.69. <i>KCNQ1</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	78
Şekil 4.70. <i>TTN</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri.....	79
Şekil 4.71. <i>TTN</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	79
Şekil 4.72. <i>RYR2</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri.....	80
Şekil 4.73. <i>RYR2</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	80
Şekil 4.74. <i>DES</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	81
Şekil 4.75. <i>DES</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	81
Şekil 4.76. <i>MYH11</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	82
Şekil 4.77. <i>MYH11</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	82
Şekil 4.78. <i>FLNC</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	83
Şekil 4.79. <i>FLNC</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	83
Şekil 4.80. <i>DSP</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	84
Şekil 4.81. <i>DSP</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	84
Şekil 4.82. <i>FBN1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	85
Şekil 4.83. <i>FBN1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları.....	85
Şekil 4.84. <i>SCN5A</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	86
Şekil 4.85. <i>SCN5A</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	86
Şekil 4.86. <i>PKP2</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	87
Şekil 4.87. <i>PKP2</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	87
Şekil 4.88. <i>BAG3</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	88
Şekil 4.89. <i>BAG3</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	88

Şekil 4.90. <i>RBM20</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	89
Şekil 4.91. <i>RBM20</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003).....	89
Şekil 4.92. <i>APOB</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	90
Şekil 4.93. <i>APOB</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	90
Şekil 4.94. <i>DSC2</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	91
Şekil 4.95. <i>DSC2</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003).....	91
Şekil 4.96. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerin dağılımları	92
Şekil 4.97. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyant sayıları	92
Şekil 4.98. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositesi.....	93
Şekil 4.99. <i>BTB</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri.....	94
Şekil 4.100. <i>BTB</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları	94
Şekil 4.101. <i>GAA</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	95
Şekil 4.102. <i>GAA</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	95
Şekil 4.103. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları	96
Şekil 4.104. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları ...	96
Şekil 4.105. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları.....	98

Şekil 4.106. <i>CACNA1S</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	99
Şekil 4.107. <i>CACNA1S</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	100
Şekil 4.108. <i>RYR1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri.....	100
Şekil 4.109. <i>RYR1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	101
Şekil 4.110. <i>COL3A1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	101
Şekil 4.111. <i>COL3A1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	102
Şekil 4.112. <i>RPE65</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri	102
Şekil 4.113. <i>RPE65</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	103
Şekil 4.114. <i>ACVRL1</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri.....	103
Şekil 4.115. <i>ACVRL1</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006).....	104
Şekil 4.116. <i>ATP7B</i> geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	104
Şekil 4.117. <i>ATP7B</i> geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003).....	105
Şekil 4.118. ClinVar’da Patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigosite dağılımları.....	106
Şekil 4.119. ClinVar’da Patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri.....	107
Şekil 4. 120. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Karadeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları.....	108
Şekil 4. 121. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, İç Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları	109
Şekil 4. 122. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Ege bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları	109

Şekil 4. 123. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Doğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları	110
Şekil 4. 124. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Akdeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları	110
Şekil 4.125. <i>HFE</i> geninde görülen varyantların cinsiyetlere göre dağılımları	111
Şekil 4.126. <i>HFE</i> geninde görülen varyantların sıklığı ve zigositeleri	111
Şekil 4.127. <i>HFE</i> geninde görülen varyantların alel sıklığı	112
Şekil 4.128. Tespit edilen <i>HFE</i> geni varyantlarının zigositeleri.....	113
Şekil 4. 129. <i>HFE</i> geninde saptanan varyantların zigositesi ve varyant sayısı	113
Şekil 4.130. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların görülmes sıklıkları ve zigositeleri	115
Şekil 4.131. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	116
Şekil 4. 132. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları	118
Şekil 4.133. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki varyantların sayılar.....	119
Şekil 4. 134. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları	120
Şekil 4. 135. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları	121
Şekil 4. 136. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki varyantların sıklıkları	122
Şekil 4.137. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerde cinsiyetlere göre varyant sayıları.....	123
Şekil 4. 138. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki varyantların sıklıkları	124
Şekil 4. 139. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları	125
Şekil 4.140. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki varyantların alel sıklıkları	126
Şekil 4.141. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları	127

Şekil 4. 142. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ	
genlerdeki varyantların alel sıklıkları	128
Şekil 4. 143. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ	
genlerdeki varyantların sıklıkları	128
Şekil 4.144. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ	
genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları	129
Şekil 4.145. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB	
genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları	129
Şekil 4. 146. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB	
genlerdeki varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)	130
Şekil 4. 147. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB	
genlerdeki varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	130
Şekil 4.148. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC	
cinsiyetlere göre varyant sayıları	131
Şekil 4.149. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC	
genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları	132
Şekil 4. 150. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC	
genlerdeki varyantların alel sıklıkları	133
Şekil 4. 151. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC	
genlerdeki varyantların sıklıkları	133
Şekil 4. 152. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ	
cinsiyetlere göre varyant sayıları	135
Şekil 4. 153. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ	
genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları	136
Şekil 4. 154. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ	
genlerdeki varyantların alel sıklıkları	137
Şekil 4. 155. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ	
genlerdeki varyantların sıklıkları	138
Şekil 4. 156. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB	
genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları	139

Şekil 4. 157. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki varyantların cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları	140
Şekil 4. 158. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki varyantların alel sıklıkları	141
Şekil 4. 159. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki varyantların sıklıkları	142
Şekil 4.160. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları.....	143
Şekil 4.161. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları	144
Şekil 4. 162. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları	145
Şekil 4. 163. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki varyantların sıklıkları	146
Şekil 4.164. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları.....	147
Şekil 4.165. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları	148
Şekil 4. 166. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki varyantların alel sıklıkları	149
Şekil 4. 167. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki varyantların sıklıkları	149
Şekil 4.168. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları.....	150
Şekil 4.169. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları	151
Şekil 4.170. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları	152
Şekil 4.171. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBÇ genlerdeki varyantların sıklıkları	153
Şekil 4.172. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB-XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları.....	154

Şekil 4.173. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB-XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları.....	154
Şekil 4.174. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan XBB-XBÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)...	155
Şekil 4.175. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan XBB-XBÇ genlerdeki varyantların sıklıkları	155
Şekil 4.176. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan X kromozomuna bağlı genlerdeki varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)	156
Şekil 4.177. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan kalıtımı bilinmeyen <i>CTF1</i> geni varyantının sıklıklığı	156

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACMG	American College of Medical Genetics
AH	ailesel hiperkolesterolemi
AMP	Moleküler Patoloji Derneği
ASVK	aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
BCL	baz çağrılar
CAP	Amerikan Patologlar Koleji
CNV	kopya sayısı varyantları
DKM	dilate kardiyomiyopati
DOE	Enerji Bakanlığı
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HGMD	Human Gene Mutation Database
HKM	hipertrofik kardiyomiyopati
KAH	konjenital adrenal hiperplazi
KED	klirik ekzom dizileme
KF	kistik fibroz
KH	kalıtsal hemokromatozis
LoF	fonksiyon kaybı
LS	Lynch sendromu
MAP	MUTYH-Associated Polyposis
YND	yeni nesil dizileme
OB-OÇ	hem otozomal baskın hem de çekinik kalıtım
OÇ	otozomal çekinik
OMIM	online Mendelian Inheritance of Man
SNV	tek nokta varyant
TED	tüm ekzom dizileme
XBB	X kromozomuna bağı baskın
XBÇ	X kromozomuna bağı çekinik
XB	X kromozomuna bağı

1. GİRİŞ

Yeni nesil dizileme (YND) teknolojileri (Massively Parallel Sequencing olarak da adlandırılır) bir dizi farklı platform kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Tüm ekzom dizilemenin (TED) kohort tabanlı yüksek verimli dizilemesi, *de novo* varyantlar da dahil olmak üzere hastalıklar için nadir, nedensel varyantları bulmak için etkili bir yöntemdir. Özellikle fenotipik çeşitliliği yüksek olan bu hastalık gruplarının genetik etiyojisinin belirlenmesi ve tanısı için dizileme teknolojileri gereklidir (1). Yeni nesil dizileme teknolojisindeki gelişmeler ve gittikçe maliyeti düşen TED ve klinik ekzom dizileme (KED) tekniklerinin ortaya çıkması sayesinde yeni genler ve varyantlar keşfetme olasılığı artmaktadır. KED, varyantların hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilen ve İnsan Mutasyon Veri Taban'ında rapor edilen genlere odaklanan bir YND uygulamasını ifade etmektedir (2).

TED ve KED verilerinde, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) tıbbi olarak ağır seyreden hastalıklardaki patojenik varyantların bildirilmesini tavsiye etmektedir. Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji Çalışma Grubu, 2013 yılında KED ve TED ikincil bulgulara ilişkin kılavuzlar yayımlamıştır. Bu tavsiyeler, hastaların yaşına bakılmaksızın yalnızca ilgili hastalığa neden olduğu bilinen varyantların veya daha önce bildirilmemiş ancak hastalığa neden olması beklenen türdeki varyantların bildirilmesini önermektedir (3).

Bu ikincil sonuçların KED verilerinde keşfedilmesi, nadir görülen hastalıkların teşhisi ve yönetimi açısından önemli sonuçlar doğurmaktadır. Ancak bu bulguların açıklanması, özellikle de hasta erişkin değilse kaygılara yol açabilmektedir ve olası psikolojik sorunları da göz önüne almak kritik önem taşımaktadır. Klinik ekzom dizileme verilerini değerlendirirken, diğer aile üyelerinin hayatını tehdit eden ve/veya önlenebilir hastalıklara neden olan veya yatkınlık yaratan varyantlar keşfedilebilmektedir.

Biyoinformatik alanındaki gelişmeler, daha önce bilinmeyen varyantların ortaya çıkarılması ve bunların klinikle ilişkilendirilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Klinik ekzom dizileme sonuçlarında tespit edilen varyantlar InterVar ve ANNOVAR *in silico* patojenite tahmin ara yüzleri kullanılarak değerlendirilir (4).

Bu alışma, Türkiye'de Bursa Uludağ Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi KED verilerindeki ACMG 81 ikincil bulgulara ilişkin sonuçların eldilmesi, Türkiye'de nadir görülen hastalıkların tanımlanarak taşıyıcılıklar açısından değerlendirilmesi ile genetik hastalıkların önlenmesi için hassas ve koruyucu tıp açısından yeni yaklaşımların doğmasına olanak sağlanması adına önemlidir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları, ileride yapılacak ACMG 81 ikincil bulgular ve taşıyıcılık tarama testleri için Türk toplumundaki çalışmalara öncülük edecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ACMG Kriterleri

2013 yılında, klinik laboratuvar direktörleri ve klinisyenlerden oluşan Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG), Moleküler Patoloji Derneği (AMP) ve Amerikan Patologlar Koleji (CAP) çalışma grupları bir araya gelerek, kanıtlara dayalı olarak dizileme varyantlarını sınıflandırmak için standart terminolojinin kullanımını sağlamak amacı ile kriterler oluşturmuştur. Klinik laboratuvar topluluğunun bakış açılarını araştırmak için, www.GeneTests.org'da listelenen Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'dan 100'den fazla dizileme laboratuvarına anketler dağıtılmış ve terminoloji tercihleri ve varyantların sınıflandırılmasına yönelik kanıtlar hakkında geri bildirim istenmiştir. Kapsamlı laboratuvar test deneyimi nadir hastalıklar, farmakogenomik ve somatik kanser testlerini içermektedir. Terminolojik tercihlerini belirlemek üzere tasarlanan ilk anket Şubat 2013'te gönderilmiş ve bulgular yaklaşık 75 kişinin katıldığı 2013 ACMG yıllık konferansı sırasında açık bir tartışmada sunulmuştur. Kuzey Amerika'daki 45'in üzerinde laboratuvar ankete katılanlar tarafından temsil edilmiştir. Anket ve açık forum sonuçlarına göre; patojenik, muhtemel patojenik, belirsiz önem, muhtemel benign ve benign terimlerini kullanan beş aşamalı bir terminoloji sistemi tercih edilmiştir ve laboratuvarların çoğunluğu tarafından hâlihazırda kullanılmaktadır. Çalışma grubunun hedefi Mendel ve mitokondriyal varyantlara odaklanmaktadır (5-7).

Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji, 2013 yılında "tesadüfi/ikincil bulgular" terimini ortaya atmış ve hastanın tercihlerinden bağımsız olarak patojenik varyantların bildirilmesini önerdiği 56 genden oluşan listenin ilk versiyonunu açıklamıştır. ACMG tarafından önerilen gen listesinin ikinci versiyonu, Mart 2015 ile Mart 2016 arasında alınan ve biri dâhil edilme kriterlerini karşılamayan altı aday temel alınarak, dört gen eklenerek ve bir gen silinerek, gen sayısı 56'dan 59'a çıkarılarak güncellenmiş ve Şubat 2017'de yayımlanmıştır (8) Nisan 2017'de hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi bölümlerindeki bazı genlerde hata olduğu için rapor edilecek varyantlar düzeltilmiştir (9). 2021 yılında tesadüfi/ikincil bulgularda raporlanabilecek genlerde düzenlemeler yapılmış olup bazı genler çıkartılıp bazı genler eklenmiştir. Bu ekleme çıkartma sonunda gen sayısı 73 olmuştur (10). 2022 yılında yapılan

v3.1 güncellemesi ile 78 gene çıkan tesadüfi/ikincil bulgular genleri (11) son olarak Ağustos 2023 yılında yapılan güncelleme ile yeni genler eklenerek ACMG ikincil bulgular ACMG 81 gen olarak bildirilmiştir (12). Tablo 3.2’de ACMG 81 gen listesi ve ilişkili klinik fenotipler belirtilmiştir.

Kalıtsal hemokromatozis (KH), sistemik demir homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan genlerdeki patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır (13). KH’de demir homeostazının düzensizliği, gerekenden daha fazla demirin emilmesine ve depolanmasına yol açarak doku hasarına ve hastalığa neden olur. Beş gen, bozukluğun çeşitli alt tipleriyle ilişkilendirilmiştir (14). KH’de en sık görülen gen *HFE*’dir (OMIM 235200). Bu gendeki üç varyant (c.187C>G, c.845G>A ve c.193A>T varyantları) dünya genelinde en çok gözlenen varyantlardır (15, 16).

Demir homeostazını düzenleyen moleküler mekanizmalarla ilgili edinilen bilgilerin çoğu, aşırı demir yükünün *HFE* dışı formlarında rol oynayan genlerin tanımlanması ve karakterizasyonundan kaynaklanmaktadır. Sistemik demir homeostazının düzenlenmesinin merkezinde hepsidin-ferroportin eksenini yer almaktadır. Hepsidin, demir emilimi ve geri dönüşümünün negatif bir düzenleyicisidir ve demir taşıyıcısı ferroportine bağlanarak hücrelerden demir salınımını sınırlama, içselleştirilmesine ve bozulmasına neden olma işlevi görmektedir (17).

Şimdiye kadar bildirilen tüm KH formları, hepsidin veya ferroportinin kusurlu işlevi veya düzenlenmesinden kaynaklanmaktadır. KH’nin tüm otozomal çekinik formlarındaki aşırı demir yükü, hepsidin üretiminin ya uygunsuz şekilde düşük olmasından ya da hiç olmamasından kaynaklanmaktadır. Örneğin, *HFE* hepsidinin müspet şekilde düzenleyicisidir ve *HFE mutant* KH’li hastalar (tip1; OMIM 613609) demir depolarına göre düşük hepsidin konsantrasyonlarına sahiptir (18). Erken yaşta görülen KH’nin bir formu (tip 2A; OMIM 602390), hepsidinin müspet şekilde düzenleyicisi olan hemojuvelin (*HFE2* geni tarafından ifade edilmektedir) patojenik varyantlarından kaynaklanmaktadır (19). Erken yaşta görülen KH’nin ikinci bir formu (tip 2B; OMIM 613313), hepsidin genindeki (*HAMP*) patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır (20). Tip 3 KH (OMIM 604250) hastalarında, hepsidinin bir başka düzenleyicisi olan transferrin reseptörü 2’yi (*TFR2*) kodlayan gende patojenik varyantlar sonucunda görülmektedir (21). Kalıtsal hemokromatozis’in otozomal baskın bir formu (tip 4; OMIM 606069) ferroportin genindeki (*SLC40A1*) heterozigot

patojenik varyantlardan kaynaklanır ve demir taşıma yeteneği kaybı veya hepsidin duyarsızlığından kaynaklanan iki fenotipten biriyle sonuçlanabilmektedir (22).

Bu çalışmanın amacı, KED sonucunda elde edilen dataların, ACMG 81 ikincil bulgularda raporlanması önerilen, taşıyıcı tarama testleri için kullanılan genlerde ve yine ACMG 81'in içinde bulunan *HFE* genindeki varyantların Türk toplumundaki görülme ve alel sıklığının belirlenmesidir.

2.2. İnsan Genom Projesi

30 yıl önce başlayan otomatik DNA dizileme teknolojisi, insan genomu dizilemesini mümkün hale getirmiştir. Kavram üzerine resmi tartışmalar 1985 yılında Robert Sinsheimer'ın Santa Cruz'daki California Üniversitesi'nde insan genomu dizilimi üzerine bir sempozyuma ev sahipliği yapmasıyla başlamıştır (23). Aynı yıl Charles D. ve David A. Smith, İnsan Genomu Girişimi'nin uygulanabilirliğini araştırmak için Enerji Bakanlığı (DOE) destekli ilk Santa Fe toplantısını düzenlemiştir. DOE ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) 1990 yılında Kongre'ye ABD İnsan Genomu Projesi için 5 yıllık bir strateji sunmuştur. Projenin 15 yıl sürmesi ve 3 milyar dolara mal olması öngörülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) İnsan Genom Projesi, insanlara genomunun dizilenmesine ek olarak çok sayıda model hayvanın haritalanması için hedefler belirlemiştir. *E. coli*, maya (*S. cerevisiae*), solucan (*C. elegans*), meyve sineği (*D. melanogaster*) ve fareler (*Mus domesticus*'un laboratuvar suşları) bunlar arasındaydı. Kamu tarafından finanse edilen bu program, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'dan dizileme tesislerini içeren dünya çapında bir iş birliğine dönüşmüştür. İlk adım olarak, her kurum ayrıntılı haritalama istedi ve dizileme için genomun belirli bölümleri hedeflendi. Murray ve arkadaşları (1994) 5.840 haritalanmış lokus ile insan genomunun kapsamlı bir genetik haritasını yayımlamıştır (24). Artık Celera ile rekabet halinde olan kamu girişimi, 1998 yılında yeni ABI Prism 3700 kapiler dizileme cihazlarını kullanmıştır. İnsan Genomu Projesi, 1999 yılında dizilenen ilk milyar baz çiftini kutlamış ve bir insan kromozomunun (22. Kromozom) ilk tam genomunu açıklamıştır (25). 25 Haziran 2000'de Başkan Bill Clinton ve Başbakan Tony Blair, Beyaz Saray'da hem kamu destekli projeden hem de Celera'dan insan genomu dizisinin taslak kopyalarını yayımlamıştır. Şubat 2001'de Celera ve kamuya açık taslak insan genomu dizileri aynı hafta Science dergisinde yayımlanmıştır (26, 27).

2.3. Yeni Nesil Dizilemenin Gelişimi

Sanger ve meslektaşlarının yanı sıra Maxam ve Gilbert, 1970'lerde zincir sonlandırma yöntemini kullanan DNA dizileme yaklaşımlarını icat ettiler (28). Bu, genlerin ve daha sonra genomların tamamının kilidini açmayı mümkün kılarak biyolojik bilimlerde devrim yaptılar. Sanger ve arkadaşları tarafından önerilen ve Sanger dizilemesi olarak da bilinen yaklaşım, Maxam ve Gilbert'in tekniğine kıyasla tehlikeli maddelerin ve radyoaktif materyallerin daha az kullanılmasına imkân veriyordu ve sonuç olarak takip eden 30 yıl boyunca tercih edilen DNA dizileme yöntemi oldu. Daha fazla veri elde etmek için artan ihtiyaç, laboratuvarların otomasyonunun yanı sıra paralel dizileme tekniklerinin kullanılmasıyla çok sayıda dizileme malzemesiyle fabrika benzeri alt yapıların kurulmasına sebebiyet verdi. Tüm bu gelişmeler göz önünde alındığında, birinci nesil dizileme olarak da adlandırılan Sanger teknolojisi, 2004 yılında insan genom projesinin tamamlanmasını sağlamıştır (29).

Öte yandan, İnsan Genomu Projesi muazzam miktarda zamanın yanı sıra mali kaynak da kullanmıştır. Daha hızlı, daha verimli ve daha uygun fiyatlı teknolojilere ihtiyaç olduğu aşikârdır. Bu nedenle, aynı yıl içinde Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü, on yıl içinde insanlarda genom dizileme maliyetini bin Amerikan dolarına düşürmeyi hedefleyen bir fon sağlama planını duyurdu. Bu da yeni YND teknolojilerinin gelişimini hızlandırdı (30). Yeni nesil dizi analizi teknolojisinin piyasaya sürülmesi, bir zamanlar son derece yüksek maliyet ve uzun ıslak laboratuvar çalışmasını gerektiren dizi analizi sürecini kolaylaştırmış ve hızlandırmıştır. Daha hızlı olan ve dizilenen baz başı maliyeti daha düşük olan YND teknolojileri, giderek daha yavaş ve daha külfetli olan öncüllerinin yerini almıştır (31).

Illumina veya *Ion Torrent* dizileme cihazlarının da içinde yer aldığı ikinci nesil dizileme platformları tipik olarak DNA parçalanması, uç onarımı, adaptör bağlama, yüzey ekleri ve *in-situ* sentezleme işlemleriyle başlar. Milyonlarca farklı sekanslama reaksiyonunun paralel olarak gerçekleştiği, klonal olarak çoğaltılmış DNA moleküllerinin kısa okumalarının kitlesel dizilemesi, "kısa okuma" sekanslama teknolojilerinin bir özelliğidir (32). *Pacific Biosciences* veya *Oxford Nanopore* tarafından geliştirilen üçüncü nesil dizileme teknolojisi, Sanger veya kısa okumalı sekanslama tekniklerinden çok daha büyük olan, 10 kb'ye kadar okuma boyutlarına ulaşabilir. Bu "uzun okuma" yaklaşımları, genom çapında tekrarlayan dizilerin ve yapısal varyantların keşfedilmesi gibi kısa okuma ile incelenmesi zor olan bölgelerin dizilenme zorluklarının üstesinden gelebilir. Üçüncü nesil

dizilemedeki iyileştirmeler, minimal kütüphane hazırlama süreçlerini ve parçalanmamış DNA iplikçiklerinin gerçek zamanlı hedeflenmesini içerir; yüksek moleküler ağırlığa sahip DNA sentezi sınırlayıcı faktördür. Okumaların doğruluğu, ikinci nesil yaklaşımlara kıyasla bu üçüncü nesil yöntemlerin erken dönem kısıtlamasıydı, ancak bu durum teknolojinin gelişim süreci sırasında yazılım gelişmeleriyle iyileştirilmiştir (33).

Yeni nesil dizi analizi teknolojisi, germ hattı ve somatik genomlardaki değişiklikleri tespit etmek için birçok genetik kurumunda standartlaştırılmış bir tanı stratejisi olarak kullanılmaktadır. Genetik hastalıklarda germ hattı anormalliklerini tespit etmek için uygun teknikler arasında TED, tüm genom dizileme (TGD), KED ve mitokondriyal DNA dizileme yer almaktadır (34). Hedefe yönelik panel testi, nörogelişimsel bozukluklar, kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları ve siliopatiler gibi çeşitli genetik hastalık türleri için, araştırma bölgeleri arasında farklılık gösteren belirli hastalıkla ilişkili genlere odaklanan bir seçenek sunmaktadır (35). Kalıtsal genetik hastalıklar için, belirli bir klinik belirtiliyle bağlantılı genler için hedeflenen paneller genellikle ilk ve en uygun maliyetli değerlendirme tekniğidir. Hedefe yönelik testler ve KED bir hastanın tanısını belirlemede başarısız olduğunda, TED kullanılabilir. Yeni nesil dizi analizi sistemlerinde tespit edilen varyantların doğrulanması ve varyantların dağılımını anlamak için hastanın, sağlıklı kardeşlerin ve her iki ebeveynin test edilmesi gerekebilir. Bu işleme segregasyon analizi adı verilmektedir (36).

2.3.1. Yeni nesil dizileme platformları

Yeni nesil dizileme teknolojileri ikinci nesil dizileme yöntemleri olarak adlandırılmaktadır. Döngüsel dizi sekanslama 454/Roche, Illumina, Applied Biosystems/Life Technologies, Dover, Helicos Biosciences, Ion Torrent, Ion Proton ve AVITI Element Biosciences gibi yakın zamanda geliştirilen ticari olarak dizileme platformlarını kapsamaktadır (33, 37). Yeni nesil dizileme, paralel dizileme stratejisi kullandığından, tek bir örnekten elde edilen okuma sayısı, mevcut kapiler elektroforez tabanlı Sanger dizileme cihazlarıyla elde edilen okuma sayısından önemli ölçüde daha fazladır. Sanger dizilemede hedef bölge için en fazla 2 okuma gerçekleşirken, YND platformlarında yüzlerce okuma alınabilmektedir. Sanger dizileme ile karşılaştırıldığında, bu son derece yüksek okuma sayısı dizilenen bölgelerin uzunluğunu ve doğruluğunu büyük ölçüde artırmaktadır. Bununla birlikte, geniş dizi kapsamı nedeniyle, bu tür veriler daha doğru olabilir. Fakat yine de yapılan rutin çalışmalarda aile segregasyonları ve varyantların

doğrulanması klasik Sanger dizileme ile yapılmaya devam etmektedir. Dizileme çalışmaları devam ettikçe üçüncü ve hatta dördüncü nesil dizileme teknolojileri erişilebilir hale gelmekte ve rutin olarak kullanılmaya başlanılmaktadır (38, 39). *Pacific Biosciences* veya *Oxford Nanopore* gibi üçüncü nesil dizileme platformları, 10 kb'ye kadar okuma uzunluklarına ulaşabilirliği nedeni ile genom çapında tekrarları ve yapısal varyantları tespit etmek gibi kısa okumalarla ilişkili zorlukları çözebilir. Süreç modifikasyonları, ikinci nesil yaklaşımların aksine minimum kütüphane hazırlama süreçlerini ve parçalanmamış DNA moleküllerinin gerçek zamanlı olarak doğrudan hedeflenmesini gerektirir; sınırlayıcı yön, bu hedefler için yüksek moleküler ağırlıklı DNA üretimidir. Okumaların doğruluğu, bu üçüncü nesil teknolojilerin ikinci nesil yaklaşımlara kıyasla erken bir kısıtlamasıdır ve özellikle analiz yazılımlarındaki gelişmelerle zaman içinde iyileşmeye devam etmektedir (38-40).

Biyolojik araştırmalar için çok önemli olan YND teknolojileri 2004 ve 2006 yılları arasında piyasaya sürülmüş ve dizileme veriminde önemli bir artışa neden olmuştur (41). Nanoteknoloji kavramları ve ilerlemeleri, tek DNA moleküllerinin kitlesel olarak paralel dizilenmesini sağlayarak veri üretiminde büyük bir iyileşmeye yol açmıştır. Dizileme teknolojisi ne olursa olsun, tek molekül DNA dizileme ile yüksek verimin birleşimi YND'nin en ayırt edici özelliğidir. Teknolojinin gelişen yöntemleri, veri toplama ve analizi ile daha iyi entegre edilerek, uzun zaman alan ve düşük verimli klasik Sanger dizilemeden kurtarmakta ve elde edilen veri büyüklüklerinde inanılmaz bir artışa olanak sağlamaktadır. *Illumina* veya *Ion Torrent* platformları gibi ikinci nesil teknikler genellikle DNA parçalanması ile başlar, ardından DNA uç onarımı, adaptör ligasyonu, yüzey ekleme ve *in situ* amplifikasyon ile devam eder. Bu "kısa okuma" yaklaşımları, kısa okumaların büyük ölçüde paralel dizilenmesini gerektirir ve milyonlarca ayrı dizileme işlemi aynı anda gerçekleşir. Ancak kısa okuma teknolojisinin doğası gereği, DNA'nın uzun segmentlerini kapsayan dizileme verilerinin yeniden birleştirilmesi gerekir ve bu da yapısal değişiklikler nedeniyle bağlantılı sorunlar ortaya çıkarır (42). Genel olarak, YND platformu iş akışı dört adımdan oluşur: DNA izolasyonu, hedef dizilerin zenginleştirilmesi (hedef DNA dizilerinin belirli uzunluklara parçalanması), YND platformunda dizileme ve biyoinformatik analiz. Analiz sırasında fragman dizileri referans DNA ile hizalanır ve varyantlar elde edilir. Hastalığa neden olan varyantları bulmak için çoklu filtreler kullanılarak önceliklendirme yapılır. Varyantları doğrulamak için klasik Sanger dizileme kullanılır ve varyant tespitinin doğruluğunu ve verimliliğini ölçmek için aile segregasyonu kullanılır. Yeni nesil dizileme süreci, her platform için farklı nitelikte mikro bölmelerde (platforma bağlı olarak akış

hücreleri, akış çipleri veya pikotiter plaka olarak adlandırılır), klonal olarak çoğaltılmış tek DNA molekülünü kaydeden ve neredeyse tüm YND sistemleri tarafından paylaşılan ortak özelliktir.

Genellikle YND platformları olarak bilinen ikinci nesil dizileme teknolojileri iki temel prensibe dayanmaktadır: sentez tabanlı dizileme (Illumina, Roche 454 ve Ion Torrent) ve ligasyon tabanlı dizileme (Applied Biosystem SOLiD). Sentez tabanlı dizileme yaklaşımını kullanan 3 platform dizileme için farklı bileşikler kullanır. Roche 454, DNA sentezi sırasında üretilen inorganik PPI'yi (pirofosfatı) lusiferazın ışık üretmek için kullandığı ATP'ye dönüştürerek çalışır (43). Ion Torrent kimyası, Roche 454 ile karşılaştırılabilir, ancak nükleotid birleştirme olay(lar)ının neden olduğu küçük pH değişikliklerini izler (44). PPI veya proton salınımı kullanılan nükleotid tipinden bağımsız olduğundan, dört nükleotitin her biri ile ardışık reaksiyonlar gereklidir. Kümülatif sinyalin gücü homopolimer uzantılarını tespit etmek için kullanılır. Sonuç olarak, bir homopolimer uzantısındaki nükleotid sayısını belirlemek, özellikle sayı çok büyük olduğunda zordur (45). Buna karşılık Illumina'nın teknolojisi, her bir benzersiz nükleotid tarafından üretilen çeşitli renkli floresan emisyonunu teker teker tanımlar. Sinyal ölçümleri arasına sadece bir nükleotid eklendiğinden, homopolimerlerin kesin miktarını belirlemede daha başarılıdır (45, 46). Ligasyon için SOLiD platformu, hedef dizilere özgü çok çeşitli primerler kullanır. Okuma uzunluğu kısadır ve reaktif maliyeti yüksektir. Sonuç olarak, SOLiD yaklaşımı büyük ölçekli hedef dizileme için uygun değildir. Illumina platformu çözünürlük, hız, kapasite ve daha doğru dizilemeler elde edilmesi nedeniyle piyasadaki rutin çalışmalarda kullanılan hâkim platformdur.

Pacific Biosciences, klonal amplifikasyon olmadan tek moleküllü dizileme tekniğini kullandığı için bir istisnadır (47). Öte yandan Sanger dizileme, bireysel dizileme işlemlerinde oluşturulan ürünleri dizileyerek daha düşük bir verime sahiptir. Yeni nesil dizi analizi, genomik DNA'yı genellikle 300-500 bps aralığında küçük parçalara ayırarak başlar (48). DNA segmentlerinin uçları daha sonra platforma özgü adaptörlerle bağlanarak bağlanmalarına ve dizilenmelerine olanak tanır. Yeni nesil dizi analizi uygulamasında dizileme sonuçları, dört farklı renkteki polimeraz aracılı floresan nükleotid uzantılarından (örneğin Illumina'nın HiSeq sistemi), floresan etiketli oligonükleotid ligasyonunun yinelemeli döngülerinden (örneğin ABI SOLiD sistemi), küçük pH değişikliklerinin ölçülmesinden ve pirosekanslama yoluyla (örneğin Roche 454 sistemi) tekrarlanan döngüler

sırasında optik sinyallerin okunmasıyla elde edilir (43, 45, 49). Yarı iletken sensör iyon çipleri üzerinde DNA polimeraz sentezi ile üretilen hidrojen protonları kullanılarak optik olmayan DNA dizilemesi de yakın zamanda kurulmuştur (44). Yeni nesil dizileme cihazları, bu tür bir kitlesel paralel dizileme prosedüründe tek bir çalışmada 600 Gigabaz (Gb)'a kadar nükleotid dizisi oluşturabilir (50). Dizilenen parçalar "okuma" olarak adlandırılır ve uzunlukları bir veya iki uçtan 25 ila 100 bps arasında değişebilir. Yeni nesil dizilemenin muazzam kapasitesi nedeniyle, rastgele örtüşen çok sayıda DNA parçası dizilenebilir; bu nedenle, hedeflenen alanlardaki her nükleotid birkaç okumaya dâhil edilebilir, bu da tekrarlanan analiz ve kapsam derinliğine izin verir. Nihai nükleotid dizileri bir algoritma tarafından kalitelerine göre ayırt edildiğinden okuma derinlikleri ve dizilerin doğruluğunu artırır (51, 52).

2.3.2. Klinik ekzom dizileme (KED)

Protein kodlayan ekzom bölgeleri insan genomunun yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır (53). Tüm ekzom dizileme, protein kodlayan ekzom alanını ve proteinleri kodlayan ekstra bağlantı bölgelerini içeren genomun %1-2'sini dizileyerek varyantları belirlemeye yönelik bir tekniktir. Klinik ekzom dizileme, TGD ve TED'e göre daha basit ve daha ucuz olduğu için tercih edilmektedir. Klinik ekzom dizileme, nadir görülen genetik hastalıkların teşhisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, teşhis başarı oranı %25 civarındadır (36).

Negatif KED verileri, TGD ve TED'den farklı olarak, genetik hastalık mevcudiyetini ekarte etmeyebilir. Klinik ekzom dizilemede negatif sonuç alınması durumunda Mendel genetik bozukluğu olmadığı anlamına gelmemektedir. Mitokondriyal genler, bazı somatik varyantların kanser dışı genetik hastalık etkileri, oligogenik kökenler ve daha karmaşık genetik hastalıkların hepsi bazı genetik hastalıkların kaynağı olabilmektedir. Ayrıca hastalıkla ilişkili olan varyant, KED'in kapsamadığı intronik veya intergenik bir bölgede yer aldığında ilgili bölge dizilenmemiş olabilir. Tarama sürecindeki hatalar, birey varyantının tam olarak kapsanmamasına neden olabilir. Bunlara örnek olarak; patojenik varyantların intron bölgelerde bulunması ve intronların kapsanmaması, yeteri kadar okuma olmaması ve biyoinformatik araçlar tarafından patojenik olarak görülmemesi gibi örnekler verilebilir. Ek olarak, varyantın kendisi zararlı olmayabilir ve insan genomundaki binlerce gen varyantı ile, özellikle bu varyantlar herhangi bir veri tabanında bulunmadığında, yorumlama zorlaşır.

Anlamsız (yanlış anlamlı) veya çerçeve kayması varyantlarının yanı sıra eklenme (duplikasyon) varyantların tespiti de zor olabilir. Ayrıca, patojenik genetik varyantlar her zaman hastalığın kendisi olarak ortaya çıkmayabilir. Örneğin, eş anlamlı varyantlar splicing'i etkileyerek potansiyel olarak hastalığa neden olabilir. Bununla birlikte, çoğu sinonim (sessiz) varyantın iyi huylu olduğu göz önüne alındığında, genom analizi sırasında, özellikle hastalıkla ilişkili genler içinde gözden kaçabilirler.

2.4. Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri ile Nadir Genetik Hastalıkların Teşhisindeki Gelişmeler

Nadir hastalıklar, dünya nüfusu için önemli bir halk sağlığı yükü yanında sosyolojik ve ekonomik etkiler oluşturmaktadır. Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kökenli olduğu tahmin edilmektedir ve yeni genomik teknolojiler tanı yaklaşımında devrim niteliğindedir (54). Nadir hastalıklar insanlık tarihi boyunca insan sağlığını etkilemiş olsa da terminoloji de dâhil olmak üzere bu hastalık grubunun tek tip olarak tanınması 2000'li yıllara kadar ortaya çıkmamıştır (55). Nadir hastalıkların teşhisinde teknolojinin henüz yeterince gelişmemiş olması yüzünden geçmişte önemli zorluklarla karşılaşmıştır. Nadir hastalıkların ilk teşhisi yirminci yüzyılın başlarında başlamış ve dizileme teknolojilerinin aksine genellikle biyokimyasal parametrelere dayanmıştır (56). Sitogenetik yöntemler 1960'larda geliştirilmiş, moleküler genetik ve moleküler sitogenetik yöntemler ise yirminci yüzyılın son yıllarında ortaya çıkmıştır. Son on yılda ise genom dizilemesine dayalı yöntemler ortaya çıkmış, hızlıca geliştirilmiş ve böylece modern tıbbı nadir hastalıkların teşhisine yönelik dikkate değer bir araç kazandırılmıştır (57).

Yeni nesil dizilemede teknolojilerdeki hızlı ve geniş kapsamlı gelişmelere rağmen, nadir görülen hastalıkların etiyolojisinin ve doğru bir şekilde keşfedilmelerinde bazı hatalar ve zorluklar mevcuttur. Nadir genetik hastalıkların her biri veri tabanına eklenerek kullanıcıların daha iyi şekilde araştırma yapmasına olanak vermektedir. *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM) veri tabanına yaklaşık 3832 genle ilişkili 5520 farklı monogenik genetik bozukluk verisi kaydedilmiştir. Buna ek olarak DECIPHER ve ClinVar gibi veri tabanlarında, 17 Mb'den küçük genomun delesyonları, duplikasyonları ve diğer genomik yeniden düzenlemeleri gibi genomik varyantlarla ilişkili yaklaşık 67 tanınmış genetik sendrom vardır.

Genetik hastalığın nadir olmasının yanı sıra, karmaşıklığın bir kısmı da genetik ve klinik heterojenliklerinden kaynaklanmaktadır. Yani, tam veya benzer fenotip farklı genetik mekanizma ile ilişkili olabilir ve lokus veya alel heterojenitesine bağlı olabilmektedir. Aynı gen üzerinde bulunmasına rağmen varyantlardaki farklılıklar ve ikincisi alel farkları klinik heterojeniteye sebep olabilmektedir (58, 59). Dahası, birçok genetik hastalıkta, genetik yatkınlık her zaman penetrant değildir veya değişken fenotipik ifadeye sahip olabilir. Genetik hastalıkların klinik belirtileri sıklıkla patognomonik değildir, bu da nadir genetik hastalıkların tanımlanmasını daha da zorlaştırmaktadır (60-62).

Genetik hastalıkların nadir görülmesi, birinci, ikinci ve hatta sıklıkla üçüncü basamak sağlık kurumlarındaki sağlık çalışanlarının bu hastalıklarla çalışmaması ve aşına olmaması nedeniyle tanı konulması açısından zorluk teşkil etmektedir. Bu sorun, nadir hastalıklara sahip hasta sayısının az olduğu ve dolayısıyla nadir genetik hastalıklar konusunda altyapı, koordinasyon, kaynak ve bilgi eksikliği bulunan küçük nüfuslu ülkelerde daha da belirgindir. Ülkemizde birçok birinci basamak hastanelerde tıbbi genetik poliklinikleri, ruhsatlı genetik hastalıklar değerlendirme merkezleri bulunmakta ve buralarda tıbbi genetik uzmanları görev almaktadır.

Yeni nesil dizileme teknolojisinin hızla ilerlemesi de genetik çalışmalarda muazzam bir devir açmıştır. Mendel kalıtmı bozuklukları için gen tanımlamasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. 1986 yılına kadar genetik hastalıklardan sorumlu sadece 40 gen tanımlanmıştı. Genomdaki hedef genin haritalanmasını, ilgilenilen bölgenin klonlanmasını ve aday genlerin dizilenmesini içeren pozisyonel klonlama yaklaşımı, kistik fibroz ve Huntington hastalığı genleri de dâhil olmak üzere 1000'den fazla genin tanımlanmasına yol açmıştır (63, 64). Yeni nesil dizi analizinin 2010 yılında gen tanımlaması için ilk başarılı uygulamasından sonra (65), insan Mendel kalıtmı genetik bozukluklarıyla ilişkili genlerin sayısı katlanarak artmış ve 2017 yılına kadar gen keşiflerinin %87'si YND kullanımından kaynaklanmıştır (66). İnsan hastalıkları için yeni genlerin tanımlanmasının yanı sıra, YND kullanımı nadir genetik bozuklukların teşhisini önemli ölçüde geliştirmiş ve sağlık sistemlerine büyük oranda kolaylıklar sağlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik izni Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu (Proje No KA21/533) tarafından 2022/20-14 onay numarası ile 20.12.2022 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Aralık 2018 ve Eylül 2021 tarihleri arasında 1600 klinik ekzom dizileme verisi (yabancı uyruklular verilerden hariç tutulmuştur) anonim olarak değerlendirilmiş ve ACMG V3.2 ile belirlenen 81 gen ve literatür doğrultusunda oluşturulan taşıyıcılık genleri analiz edilmiştir. Çalışmanın değişkenleri bireylerin demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) ve klinik ekzom verilerinden oluşmaktadır. Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel bir çalışmadır.

3.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Dağılımları

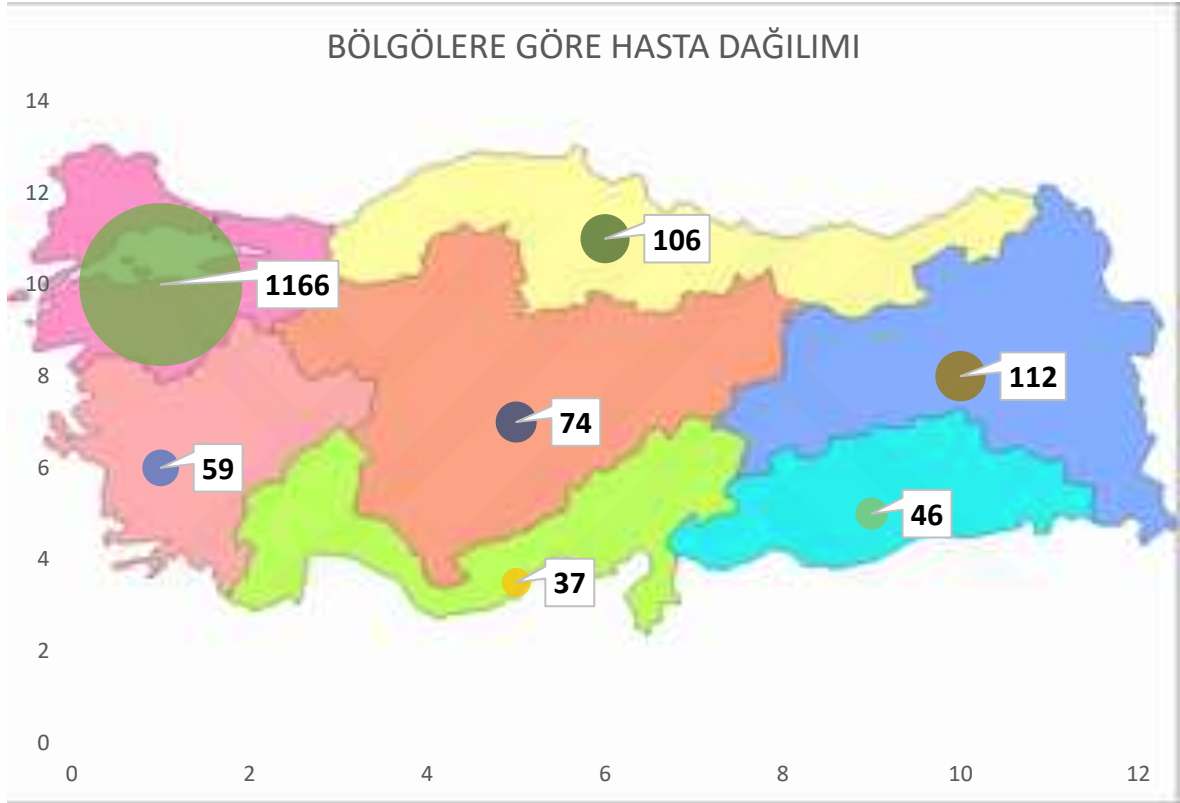
Gözlemsel, retrospektif çalışmamız için seçilen hasta grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, coğrafi bölge) ve klinik özellikleri (klinik tanı) hasta takip dosyaları ve hastane veri sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. Bursa Uludağ Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde KED analizi sonuçlarının ACMG rehberine göre ikincil olarak raporlanması tavsiye edilen 81 gendeki varyantlarının alel sıklıkları ve görülme sıklıklarının yanında (Tablo 3.1) hastaların taşıyıcılık taraması açısından da incelenmiştir. Şekil 3.1'de hastaların coğrafi bölgelere göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.2 ve Şekil 3.3 hastaların cinsiyetlere göre yaş dağılımını göstermektedir ve Şekil 3.4 ise cinsiyet dağılımını göstermektedir.

Tablo 3.1. ACMG v3.2 versiyonuna ikincil bulgularda göre raporlanması önerilen genler ve fenotipleri

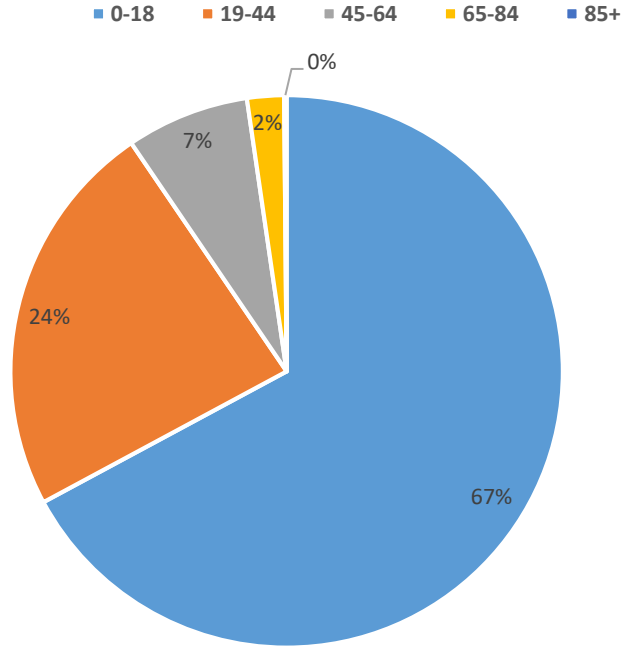
Kanser ilişkili genler	
Gen	Fenotip
APC	Ailesel adenomatöz polipozis
RET	Ailesel medüller tiroid kanseri
BRCA1, BRCA2, PALB2	Kalıtsal meme ve/veya yumurtalık kanseri
SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127	Kalıtsal paraganglioma- feokromositoma sendromu
BMPR1A, SMAD4	Juvenil polipozis sendromu

<i>TP53</i>	Li-Fraumeni sendromu
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Lynch sendromu
<i>MEN1</i>	Multipl endokrin neoplazi tip 1
<i>MUTYH*</i>	MUTYH ile ilişkili polipozis
<i>NF2</i>	Nörofibromatozis tip 2
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers sendromu
<i>PTEN</i>	PTEN hamartoma tümör sendromu
<i>RB1</i>	Retinoblastom
<i>TSC1, TSC2</i>	Tübero skleroz kompleksi
<i>VHL</i>	von Hippel-Lindau sendromu
<i>WT1</i>	WT1 ile ilişkili Wilms tümörü
Kardiyak ve/veya kan damarlarıyla ilgili genler	
Gen	Fenotip
<i>FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYH11</i>	Aortapatiler
<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>	Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
<i>RYR2, CASQ2, TRDN</i>	Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi
<i>BAG3, DES, RBM20, TNNC1, TNNT2, LMNA, FLNC, TTN</i>	Dilate kardiyomiyopati
<i>CALM1, CALM2, CALM3</i>	Uzun QT sendromu tip 14 ve 16
<i>COL3A1</i>	Ehlers-Danlos sendromu, vasküler tip
<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Ailesel hiperkolesterolemi
<i>MYH7, MYBPC3, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2</i>	Hipertrofik kardiyomiyopati
<i>KCNQ1, KCNH2</i>	Uzun QT sendromu tip 1 ve 2
<i>SCN5A</i>	Uzun QT sendromu 3; Brugada sendromu
Doğuştan metabolizma hastalıkları ile ilişkili genler	
Gen	Fenotip
<i>BTBD</i>	Biyotinidaz defisansı
<i>GLA</i>	Fabry hastalığı
<i>OTC</i>	Ornitin transkarbamilaz defisitesi
<i>GAA</i>	Pompe hastalığı
Diğer fenotiplerle ilişkili genler	
Gen	Fenotip
<i>HFE</i>	Kalıtsal hemokromatozis
<i>ACVRL1, ENG</i>	Kalıtsal hemorajik telenjektazi

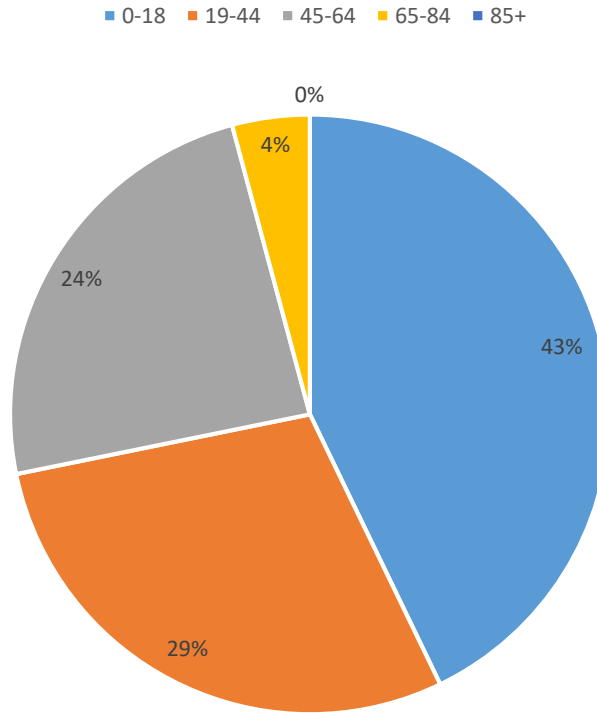
<i>RYR1, CACNA1S</i>	Malign hipertermi
<i>HNF1A</i>	Gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet
<i>RPE65</i>	<i>RPE65</i> ile ilişkili retinopati
<i>ATP7B</i>	Wilson hastalığı
<i>TTR</i>	Kalıtsal transthyretin amiloidozu



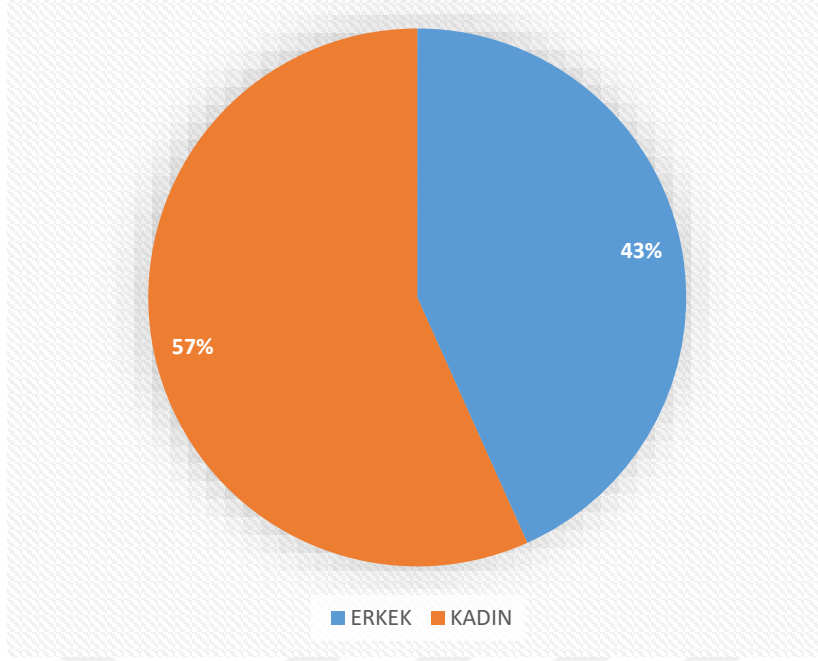
Şekil 3.1. Hastaların Türkiye'deki bölgeye göre dağılımları



Şekil 3.2. Erkek hastaların yaş oranları



Şekil 3.3. Kadın hastaların yaş oranları



Şekil 3.4. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

3.2. Klinik Ekzom Dizilemede Taşıyıcılık Panelinin Oluşturulması

Taşıyıcılık tarama testleri, doğum öncesindeki taramalar ile genetik hastalıklara neden olabilecek genlerdeki varyantların tespitine olanak sağlamaktadır. Bu testi yapmadaki en büyük engeller gen seçilimleri, bu genlerdeki varyantların patojenitelerinin belirlenmesi ve klinik ile uyumlu olup olmadıklarının değerlendirilmesidir. Birsoy ve arkadaşları küratörlüğünü yaptıkları 1514 gen-hastalık bağlantısı koleksiyonunu sunmuşlardır. Toplamda 954 genin, yeni doğan genom dizileme kriterlerini karşıladığı düşünülmektedir. Bu oluşturulan listede 15 yenidoğanda tespit edilen nadir varyantların %41'i için manuel değerlendirme ihtiyacını azaltmıştır (67). Çalışmamızda birçok genin dizilendiği KED verileri içinde en doğru taşıyıcılık genlerini belirlemek için kurum içi sanal taşıyıcılık paneli, literatürde bildirilen genler doğrultusunda seçilerek oluşturulmuştur (67-69). Çalışmamızda ACMG 81 ikincil bulgular kısmında bulunan genlerin 74'ü taşıyıcılık paneline dahil edilmemiştir. Bu genler hem taşıyıcılıkta hemde ikincil bulgularda olduğundan dolayı tekrar analiz etmemek için bu gruptan çıkarılmıştır.

3.3. Biyoinformatik Analizler

Ekzom zenginleştirmesi için *Clinical Exome Solution* v2 kiti (SOPHiA Genetics, Boston, ABD) kullanılmıştır. Tüm prosedürler üreticinin protokollerine göre gerçekleştirilmiştir. Yakalama tabanlı bir hedef zenginleştirme kitidir ve bilinen kalıtsal hastalığa neden olan varyantlara sahip 4.493 geni kapsar.

Eşleştirilmiş uç dizileme, 150 x 2 okuma uzunluğuna sahip bir Illumina NextSeq 500 sisteminde gerçekleştirilmiştir. Baz arama ve görüntü analizi Illumina'nın Gerçek Zamanlı Analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Baz çağrıları (BCL) ikilisi Illumina bcl2fastq paketi kullanılarak FASTQ'ya dönüştürülmüştür.

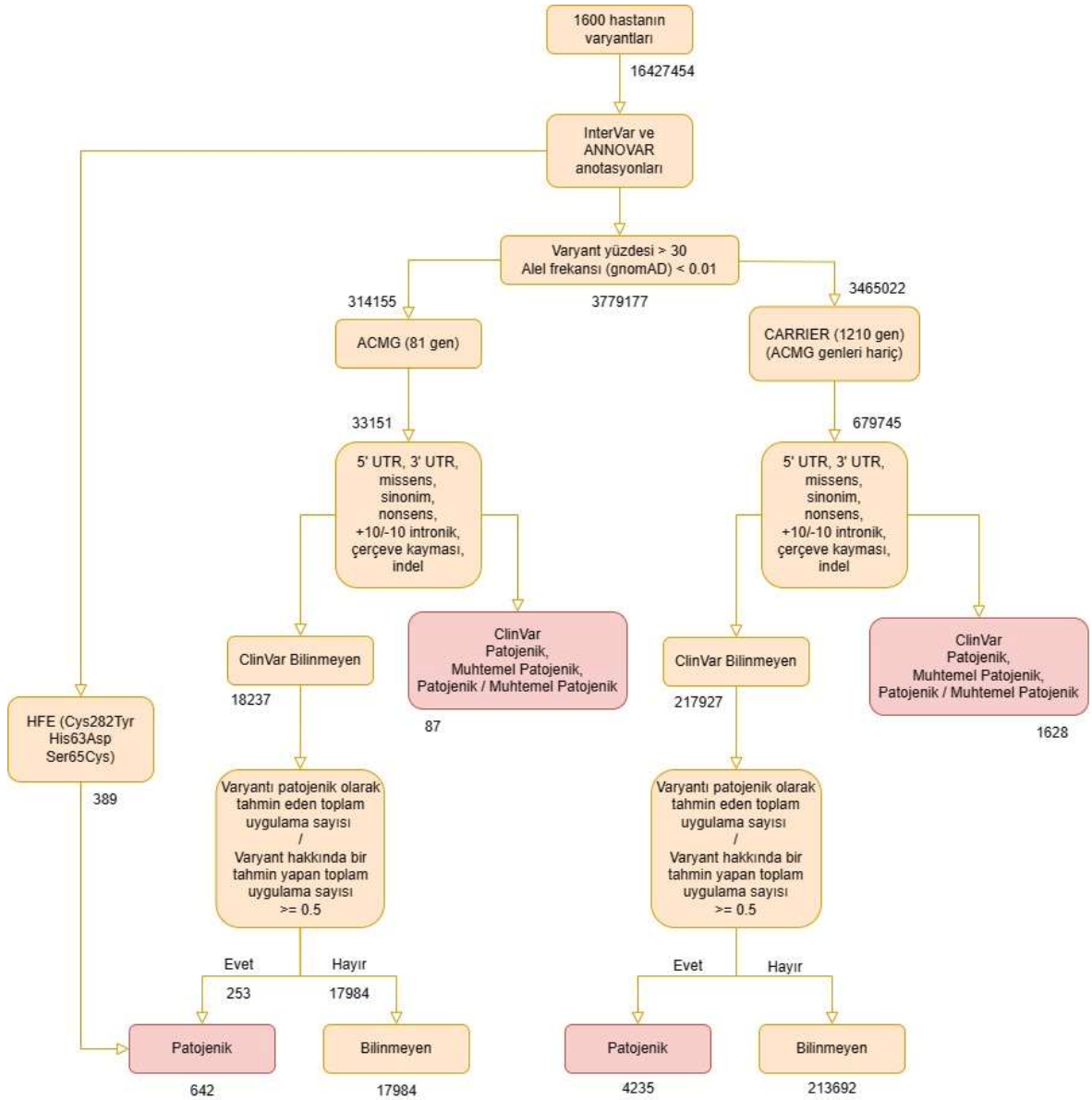
Genetik bozukluklar için ikincil bulguların spektrumunu incelemek için ACMG 81 genleri analize dahil edilmiştir, QC'den sonra varyantlar ANNOVAR tarafından ExAC, gnomAD ve 1000 *Genome Project* popülasyon veritabanının yanı sıra ClinVar klinik veritabanı incelenmiştir.

ACMG 81 genleri üzerinde bildirilen varyantların manuel incelemesi ve sınıflandırılmasında ClinVar veri tabanında patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen varyantlar önceliklendirilmiştir. Yalnızca ACMG 81 genlerinin kodlama bölgesinde veya kanonik splice bölgesinde bulunan varyantlar analiz için dâhil edilmiştir. SNP ve indel varyantları ACMG/AMP kılavuzlarına göre sınıflandırılmıştır. Kopya sayısı varyantları (CNV) tespitindeki sınırlama nedeniyle, CNV analizi bu tezde ACMG 81 ikincil bulgu analizine dâhil edilmemiştir.

3.4. Varyantların Gruplandırılması

Belirlenen varyantlar 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Hastaların KED datalarında tespit edilen varyantlar öncelikle ANNOVAR ve InterVar patojenite tahmin programları ile belirlenmiştir. Filtremede popülasyon veritabanlarındaki frekansa göre yapılmıştır (<0.01). Frekansı yüksek varyantlar çalışmaya alınmamıştır. ClinVar ve *Human Gene Mutation Database* (HGMD) gibi yerleşik varyant veri tabanlarının kapsamlı bir şekilde incelenmesini içermiştir. Bu veri tabanlarında mevcut sınıflandırmaları olan varyantlar, patojenite durumlarını değerlendirmek için dikkatle incelenmiştir. Bir varyantın ClinVar tarafından sınıflandırılmasında patojenik/muhtemel patojenik olarak değerlendirilen varyantlar direkt

olarak çalışmaya alınmıştır (Son güncelleme 27.08.2023). Klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar da çalışmaya dahil edilmiştir. Güvenilir veri tabanlarını kullanarak ve birincil literatürden gelen bilgileri destekleyerek varyant küratörlüğüne yönelik bu titiz yaklaşım, çalışmadaki varyantların doğru yorumlanmasına ve sınıflandırılmasına katkıda bulunmaktadır. İnceleme kriterlerinin ayrıntılı uygulaması aşağıdaki Şekil 3.5’de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Çalışmada tespit edilen varyantlar ve biyoinformatik akış şeması

ClinVar’da patojenitesi hakkında hiçbir veri bulunmayan 1600 hastadan alınan varyantların patojenitesi InterVar ve ANNOVAR kullanılarak tahmin edildi. ACMG'ye ait varyantlar önerilen 81 gen ve kurum içi seçilen taşıyıcı genler filtrelendi. 5' UTR, 3' UTR, yanlış anlamlı, anlamsız, eş anlamlı, indel ve çerçeve kayması ve kodlama bölgelerinden 10 bp'ye kadar uzaktaki varyantlar değerlendirildi. Tüm varyantlarda yalnızca GnomAD'de alel frekansı (MAF) 0,01'in altında olan ve “VarPercent” $\geq$ 30 olan varyantlar alındı. En son ClinVar ek açıklamaları (27.08.2023'te alındı) kullanıldı ve yalnızca klinik sonucu bilinmeyen varyantlar seçildi. Bu varyantlara ek olarak ayrıca 3 HFE (C282Y), (H63D), (S65C) varyantının tamamı herhangi bir filtreleme uygulanmadan eklenmiştir.

InterVar ve ANNOVAR'ın bir varyantı patojenik olarak tahmin eden araçları toplam sayıya bölündü. Bu değışkene ilişkin tahmini olan araç sayısı hesaplanmıştır. Bu orana sahip varyantlar 0,5'e eşit veya daha büyük olanlar patojenik olarak etiketlendi

4. BULGULAR

4.1. ACMG 81 İkincil Bulgular Sonuçları

Çalışmamızda, %57'si kadın ve %43'ü erkek olan 1600 hastanın KED verileri analiz edilmiştir. Toplamda 1600 hastanın dâhil edildiği çalışmada, en çok hasta alınan ilk üç bölge sırasıyla; Marmara bölgesi 1166 hasta (%72,8), Doğu Anadolu bölgesi 112 hasta (%7) ve Karadeniz bölgesi 106 hasta (%6,6). Hastaların yaş ortalaması 24,12±12.'tür. Hastaların yaş aralıkları karşılaştırıldığında, büyük çoğunluğun 0-18 yaş olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmada 50 farklı gende 271 farklı varyant saptanmıştır (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Çalışmamızda ACMG 81 genlerinde görülen bütün varyantlar, sıklıkları ve alel frekansları

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görülme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
ACTA2	c.1000C>A	0,000625	0,000313
ACVRL1	c.841G>C	0,00125	0,000625
ACVRL1	c.913T>A	0,000625	0,000313
ACVRL1	c.523G>C	0,000625	0,000313
APOB	c.13151T>C	0,001875	0,000938
APOB	c.7558C>T	0,000625	0,000313
APOB	c.7103A>G	0,00125	0,000625
APOB	c.11840G>T	0,000625	0,000313
APOB	c.1931C>A	0,000625	0,000313
APOB	c.10315A>T	0,000625	0,000313
APOB	c.6568G>T	0,000625	0,000313
ATP7B	c.3207C>A	0,00375	0,001875
ATP7B	c.3818C>T	0,000625	0,000313
ATP7B	c.2383C>T	0,000625	0,000313
ATP7B	c.2804C>T	0,00125	0,000625
ATP7B	c.1924G>C	0,000625	0,000313
ATP7B	c.2827G>A	0,000625	0,000313
ATP7B	c.3659C>T	0,000625	0,000313
ATP7B	c.2128G>A	0,00125	0,000625
ATP7B	c.3914T>A	0,000625	0,000313
ATP7B	c.1789G>A	0,000625	0,000313
ATP7B	c.1589T>C	0,000625	0,000313
ATP7B	c.1827C>A	0,000625	0,000313
BAG3	c.1375A>G	0,000625	0,000313
BAG3	c.1531C>A	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
<i>BAG3</i>	c.209C>G	0,000625	0,000313
<i>BMPRI1A</i>	c.500T>C	0,000625	0,000313
<i>BRCA1</i>	c.3770_3771delAG	0,000625	0,000313
<i>BRCA1</i>	c.856G>C	0,000625	0,000313
<i>BRCA1</i>	c.864C>A	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.1368A>C	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.1613G>A	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.469C>T	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.1369G>A	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.470G>A	0,001875	0,000938
<i>BTB</i>	c.1595C>T	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.749T>A	0,00125	0,000625
<i>BTB</i>	c.1450T>C	0,00125	0,000625
<i>BTB</i>	c.793C>T	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.104G>C	0,001875	0,000938
<i>CACNA1S</i>	c.1256G>T	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.1087C>A	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.1682C>T	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.2632G>C	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.3265G>A	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.3158C>A	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.872T>C	0,000625	0,000313
<i>CACNA1S</i>	c.910G>A	0,000625	0,000313
<i>CASQ2</i>	c.601A>G	0,000625	0,000313
<i>COL3A1</i>	c.4076T>C	0,000625	0,000313
<i>COL3A1</i>	c.2803C>A	0,000625	0,000313
<i>DES</i>	c.1300G>C	0,001875	0,000938
<i>DES</i>	c.1265C>T	0,00125	0,000625
<i>DSC2</i>	c.2084G>A	0,000625	0,000313
<i>DSC2</i>	c.565G>A	0,000625	0,000313
<i>DSC2</i>	c.2126-1G>C	0,000625	0,000313
<i>DSG2</i>	c.2349C>A	0,000625	0,000313
<i>DSG2</i>	c.685A>G	0,000625	0,000313
<i>DSP</i>	c.2039A>G	0,000625	0,000313
<i>DSP</i>	c.3745C>G	0,000625	0,000313
<i>DSP</i>	c.5765A>T	0,000625	0,000313
<i>DSP</i>	c.4237C>T	0,000625	0,000313
<i>ENG</i>	c.698C>A	0,000625	0,000313
<i>FBN1</i>	c.2920C>T	0,000625	0,000313
<i>FBN1</i>	c.4479T>G	0,000625	0,000313
<i>FBN1</i>	c.3272G>C	0,00125	0,000625
<i>FLNC</i>	c.2579A>G	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
<i>FLNC</i>	c.3961G>C	0,000625	0,000313
<i>FLNC</i>	c.4279C>T	0,000625	0,000313
<i>FLNC</i>	c.1255G>C	0,000625	0,000313
<i>FLNC</i>	c.7853G>T	0,000625	0,000313
<i>GAA</i>	c.2105G>A	0,000625	0,000313
<i>GAA</i>	c.-45T>G	0,005625	0,00125
<i>GAA</i>	c.1552-3C>G	0,00125	0,000625
<i>GAA</i>	c.2011A>G	0,000625	0,000313
<i>GAA</i>	c.2461G>T	0,00125	0,000625
<i>GAA</i>	c.270C>G	0,000625	0,000313
<i>HFE</i>	c.193A>T	0,005625	0,002813
<i>HFE</i>	c.845G>A	0,01	0,005313
<i>HFE</i>	c.187C>G	0,2275	0,120938
<i>HNFI1A</i>	c.1135C>T	0,00125	0,000625
<i>KCNH2</i>	c.910A>C	0,000625	0,000313
<i>KCNQ1</i>	c.914G>A	0,000625	0,000313
<i>KCNQ1</i>	c.461G>A	0,000625	0,000625
<i>KCNQ1</i>	c.1546G>A	0,000625	0,000625
<i>LDLR</i>	c.858C>A	0,000625	0,000313
<i>LDLR</i>	c.1846-1G>A	0,000625	0,000313
<i>LMNA</i>	c.29C>T	0,000625	0,000313
<i>LMNA</i>	c.1336G>A	0,000625	0,000313
<i>MSH2</i>	c.2670G>T	0,00125	0,000625
<i>MUTYH</i>	c.1129C>T	0,000625	0,000313
<i>MUTYH</i>	c.842C>T	0,005625	0,002813
<i>MUTYH</i>	c.1145G>A	0,0025	0,00125
<i>MUTYH</i>	c.692G>A	0,00125	0,000625
<i>MUTYH</i>	c.270C>A	0,00125	0,000625
<i>MUTYH</i>	c.1383G>T	0,000625	0,000313
<i>MYBPC3</i>	c.1483C>T	0,000625	0,000313
<i>MYBPC3</i>	c.2827C>T	0,000625	0,000313
<i>MYBPC3</i>	c.3331-1G>A	0,000625	0,000625
<i>MYBPC3</i>	c.2344A>T	0,000625	0,000313
<i>MYH11</i>	c.1606C>G	0,000625	0,000313
<i>MYH11</i>	c.2201G>A	0,000625	0,000313
<i>MYH11</i>	c.445G>A	0,000625	0,000313
<i>MYH11</i>	c.422T>C	0,00125	0,000625
<i>MYH11</i>	c.5808-2A>C	0,000625	0,000313
<i>MYH7</i>	c.2134C>T	0,00125	0,000625
<i>MYH7</i>	c.2606G>A	0,000625	0,000313
<i>MYH7</i>	c.2146G>A	0,000625	0,000313
<i>MYH7</i>	c.488A>C	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
MYH7	c.1640C>T	0,000625	0,000313
MYH7	c.4356C>G	0,000625	0,000313
MYL3	c.445A>G	0,000625	0,000313
MYL3	c.182T>C	0,000625	0,000313
PALB2	c.2257C>T	0,000625	0,000313
PALB2	c.1250C>T	0,000625	0,000313
PCSK9	c.1354+1G>A	0,000625	0,000313
PKP2	c.1885G>A	0,001875	0,000938
PKP2	c.746G>C	0,000625	0,000313
PMS2	c.2321A>T	0,000625	0,000313
PRKAG2	c.391T>C	0,000625	0,000313
RBM20	c.919G>T	0,000625	0,000313
RBM20	c.341C>T	0,000625	0,000313
RBM20	c.790G>A	0,000625	0,000313
RET	c.2257A>C	0,000625	0,000313
RPE65	c.304G>T	0,000625	0,000313
RPE65	c.370C>T	0,000625	0,000313
RPE65	c.1160C>G	0,00125	0,000625
RPE65	c.613A>C	0,00125	0,000625
RPE65	c.71C>T	0,000625	0,000313
RPE65	c.1433C>G	0,000625	0,000313
RYR1	c.10343C>T	0,00125	0,000625
RYR1	c.15021G>C	0,000625	0,000313
RYR1	c.6823G>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.838C>T	0,000625	0,000313
RYR1	c.11021T>C	0,00125	0,000625
RYR1	c.11414A>G	0,00125	0,000625
RYR1	c.12673G>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.8695G>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.11796C>G	0,000625	0,000313
RYR1	c.1900A>G	0,000625	0,000313
RYR1	c.1388A>C	0,000625	0,000313
RYR1	c.8518C>G	0,00125	0,000625
RYR1	c.10996G>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.7829T>C	0,000625	0,000313
RYR1	c.4427G>A	0,00125	0,000625
RYR1	c.12601C>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.5491G>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.8153C>T	0,000625	0,000313
RYR1	c.3101A>G	0,000625	0,000313
RYR1	c.6209T>A	0,000625	0,000313
RYR1	c.6914G>C	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
<i>RYR1</i>	c.7570G>A	0,000625	0,000313
<i>RYR1</i>	c.14128C>G	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.3800A>T	0,001875	0,000938
<i>RYR2</i>	c.3075G>T	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.8711C>T	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.1125G>C	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.940C>T	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.742C>T	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.4847_4849del	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.4105G>T	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.4852C>G	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.2585G>C	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.6037T>A	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.3110G>T	0,000625	0,000313
<i>SCN5A</i>	c.3794A>G	0,000625	0,000313
<i>SDHB</i>	c.143A>T	0,000625	0,000313
<i>TGFBR2</i>	c.1658G>A	0,000625	0,000313
<i>TGFBR2</i>	c.35T>A	0,000625	0,000313
<i>TMEM43</i>	c.191T>G	0,000625	0,000313
<i>TNNT2</i>	c.724G>A	0,00125	0,000625
<i>TSC2</i>	c.3412C>T	0,000625	0,000313
<i>TSC2</i>	c.1643G>A	0,000625	0,000313
<i>TSC2</i>	c.2728C>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.35876-2A>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.54278_54279delCT	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.22229G>A	0,000625	0,000625
<i>TTN</i>	c.5023C>T	0,00125	0,00125
<i>TTN</i>	c.10939G>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.1267A>C	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.28348G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.70195G>A	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.48583C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.52210G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.8111T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.85993G>A	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.7057C>T	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.73194G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.5767C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.102428C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.98935C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.54034C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.92G>A	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
<i>TTN</i>	c.40063C>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.47200A>T	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.102430G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.5378T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.72785T>A	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.26041T>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.94207G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.67829G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.63158G>A	0,001875	0,000938
<i>TTN</i>	c.36067G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.27361C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.55559C>T	0,003125	0,001563
<i>TTN</i>	c.60233A>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.64129T>C	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.72530A>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.54812A>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.68644C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.6376T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.38825A>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.5139A>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.72853T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.63406G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.56078G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.53233C>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.54266C>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.64118A>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.81347A>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.74228T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.6268G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.84682C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.12533T>C	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.16239G>T	0,001875	0,000938
<i>TTN</i>	c.95674G>A	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.70105C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.875C>T	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.6598G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.74077T>C	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.38191A>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.71369A>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.13916G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.5695A>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.53273G>C	0,000625	0,000313

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>Görölme Sıklığı</i>	<i>Alel Frekansı</i>
<i>TTN</i>	c.77552G>A	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.93136G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.82908A>C	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.560C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.9212A>G	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.54905A>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.68697G>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.53279G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.75503G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.92282C>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.89480A>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.63287C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.56785C>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.29461A>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.55571A>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.788C>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.64001C>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.65404C>T	0,00125	0,000625
<i>TTN</i>	c.51790T>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.76343T>G	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.61546C>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.67228G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.61465G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.53551G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.94915G>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.10904G>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.39653T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.51434G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.72620A>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.53767G>T	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.94996T>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.40056A>C	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.93419G>A	0,000625	0,000313
<i>TTN</i>	c.42347-2A>G	0,000625	0,000313
<i>TTR</i>	c.142G>T	0,000625	0,000313
<i>VHL</i>	c.499C>T	0,000625	0,000313

Çalışmamızda Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinden hastalar alınmıştır. Bu bölgeler arasında en çok hasta katılımının Marmara bölgesinden olduğu görülmektedir. Bu yüzden

varyantların görülme sıklıkları bu bölgede daha yoğun bir şekilde görülmektedir. Tespit edilen varyantlar bölgesel olarak kendi içinde değerlendirilerek, bu varyantların bölgelerde görülme sıklıkları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bölgelere göre hastaların sayısı sırası ile Akdeniz Bölgesi (AB) 37, Doğu Anadolu Bölgesi (DAB) 112, Ege Bölgesi (EB) 59, Güneydoğu Anadolu Bölgesi (GAB) 46, Karadeniz Bölgesi 106 (KB), Marmara Bölgesi (MB) 1166 ve İç Anadolu Bölgesi (İAB) 74 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. 2. Bölgelere göre varyantların hastalarda görülme sıklıkları

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>İAB</i>
<i>ACTA2</i>	c.1000C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ACVRL1</i>	c.841G>C	0	0	0	0	0	0,5	0,5
<i>ACVRL1</i>	c.913T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ACVRL1</i>	c.523G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.13151T>C	0	0	0	0	0,6	0,3	0
<i>APOB</i>	c.7558C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.7103A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.11840G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.1931C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.10315A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>APOB</i>	c.6568G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.3207C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.3818C>T	0	0	0	1	0	0	0
<i>ATP7B</i>	c.2383C>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>ATP7B</i>	c.2804C>T	0	0	0	0	0	0,5	0,5
<i>ATP7B</i>	c.1924G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.2827G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.3659C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.2128G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.3914T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.1789G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.1589T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>ATP7B</i>	c.1827C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>BAG3</i>	c.1375A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>BAG3</i>	c.1531C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>BAG3</i>	c.209C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>BMPRI1A</i>	c.500T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>BRCA1</i>	c.3770_3771delAG	0	0	0	0	0	1	0
<i>BRCA1</i>	c.856G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>BRCA1</i>	c.864C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTB</i>	c.1368A>C	0	0	0	1	0	0	0
<i>BTB</i>	c.1613G>A	0	0	0	0	0	1	0

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>iAB</i>
<i>BTD</i>	c.469C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.1369G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.470G>A	0	0	0	0	0,3	0,6	0
<i>BTD</i>	c.1595C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.749T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.1450T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.793C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>BTD</i>	c.104G>C	0	0,6	0	0	0	0,3	0
<i>CACNA1S</i>	c.1256G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.1087C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.1682C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.2632G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.3265G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.3158C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.872T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>CACNA1S</i>	c.910G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>CASQ2</i>	c.601A>G	0	0	0	0	1	0	0
<i>COL3A1</i>	c.4076T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>COL3A1</i>	c.2803C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>DES</i>	c.1300G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>DES</i>	c.1265C>T	0	0	0	0	0	0,5	0,5
<i>DSC2</i>	c.2084G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSC2</i>	c.565G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSC2</i>	c.2126-1G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSG2</i>	c.2349C>A	0	0	0	0	1	0	0
<i>DSG2</i>	c.685A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSP</i>	c.2039A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSP</i>	c.3745C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>DSP</i>	c.5765A>T	0	0	0	1	0	0	0
<i>DSP</i>	c.4237C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>ENG</i>	c.698C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>FBN1</i>	c.2920C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>FBN1</i>	c.4479T>G	0	0	0	0	0	0	1
<i>FBN1</i>	c.3272G>C	0,5	0	0	0	0	0,5	0
<i>FLNC</i>	c.2579A>G	0	1	0	0	0	0	0
<i>FLNC</i>	c.3961G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>FLNC</i>	c.4279C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>FLNC</i>	c.1255G>C	0	0	0	0	0	0	1
<i>FLNC</i>	c.7853G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>GAA</i>	c.2105G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>GAA</i>	c.-45T>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>GAA</i>	c.1552-3C>G	0	0	0,5	0	0	0,5	0
<i>GAA</i>	c.2011A>G	0	0	0	0	0	1	0

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>iAB</i>
<i>GAA</i>	c.2461G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>GAA</i>	c.270C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>HFE</i>	c.193A>T	0	0	0,1	0	0,1	0,7	0
<i>HFE</i>	c.845G>A	0	0	0	0	0,0625	0,9375	0
<i>HFE</i>	c.187C>G	0,03	0,035	0,035	0,024	0,085	0,725	0,063
<i>HNF1A</i>	c.1135C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>KCNH2</i>	c.910A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>KCNQ1</i>	c.914G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>KCNQ1</i>	c.461G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>KCNQ1</i>	c.1546G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>LDLR</i>	c.858C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>LDLR</i>	c.1846-1G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>LMNA</i>	c.29C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>LMNA</i>	c.1336G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MSH2</i>	c.2670G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MUTYH</i>	c.1129C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MUTYH</i>	c.842C>T	0	0,4	0	0	0	0,5	0
<i>MUTYH</i>	c.1145G>A	0	0	0,25	0	0	0,75	0
<i>MUTYH</i>	c.692G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MUTYH</i>	c.270C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MUTYH</i>	c.1383G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYBPC3</i>	c.1483C>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>MYBPC3</i>	c.2827C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYBPC3</i>	c.3331-1G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYBPC3</i>	c.2344A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH11</i>	c.1606C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH11</i>	c.2201G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH11</i>	c.445G>A	0	1	0	0	0	0	0
<i>MYH11</i>	c.422T>C	0	0	0	0	0,5	0,5	0
<i>MYH11</i>	c.5808-2A>C	0	0	1	0	0	0	0
<i>MYH7</i>	c.2134C>T	0	0	0	0,5	0,5	0	0
<i>MYH7</i>	c.2606G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH7</i>	c.2146G>A	0	0	0	0	1	0	0
<i>MYH7</i>	c.488A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH7</i>	c.1640C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYH7</i>	c.4356C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYL3</i>	c.445A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>MYL3</i>	c.182T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>PALB2</i>	c.2257C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>PALB2</i>	c.1250C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>PCSK9</i>	c.1354+1G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>PKP2</i>	c.1885G>A	0	0	1	0	0	0	0
<i>PKP2</i>	c.746G>C	0	0	0	0	0	1	0

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>iAB</i>
<i>PMS2</i>	c.2321A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>PRKAG2</i>	c.391T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RBM20</i>	c.919G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RBM20</i>	c.341C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RBM20</i>	c.790G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RET</i>	c.2257A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RPE65</i>	c.304G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RPE65</i>	c.370C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RPE65</i>	c.1160C>G	0	0	0	0	0,5	0	0,5
<i>RPE65</i>	c.613A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RPE65</i>	c.71C>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>RPE65</i>	c.1433C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.10343C>T	0	0	0	0	0,5	0	0,5
<i>RYR1</i>	c.15021G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.6823G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.838C>T	0	0	1	0	0	0	0
<i>RYR1</i>	c.11021T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.11414A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.12673G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.8695G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.11796C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.1900A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.1388A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.8518C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.10996G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.7829T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.4427G>A	0	0	0	0	1	0	0
<i>RYR1</i>	c.12601C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.5491G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.8153C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.3101A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.6209T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.6914G>C	0	0	1	0	0	0	0
<i>RYR1</i>	c.7570G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR1</i>	c.14128C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR2</i>	c.3800A>T	0	0	0	0,3	0,6	0	0
<i>RYR2</i>	c.3075G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR2</i>	c.8711C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR2</i>	c.1125G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR2</i>	c.940C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>RYR2</i>	c.742C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.4847_4849del	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.4105G>T	0	0	0	0	0	0	1

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>iAB</i>
<i>SCN5A</i>	c.4852C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.2585G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.6037T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.3110G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>SCN5A</i>	c.3794A>G	0	0	0	0	1	0	0
<i>SDHB</i>	c.143A>T	0	0	1	0	0	0	0
<i>TGFBR2</i>	c.1658G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TGFBR2</i>	c.35T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TMEM43</i>	c.191T>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TNNT2</i>	c.724G>A	0	0	0	0	0	0	1
<i>TSC2</i>	c.3412C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TSC2</i>	c.1643G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TSC2</i>	c.2728C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.35876-2A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.54278_54279delCT	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.22229G>A	1	0	0	0	0	0	0
<i>TTN</i>	c.5023C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.10939G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.1267A>C	0	0	0	0	0	0,5	0,5
<i>TTN</i>	c.28348G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.70195G>A	1	0	0	0	0	0	0
<i>TTN</i>	c.48583C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.52210G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.8111T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.85993G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.7057C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.73194G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.5767C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.102428C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.98935C>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.54034C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.92G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.40063C>A	0	0	0	0	0	0	1
<i>TTN</i>	c.47200A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.102430G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.5378T>C	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.72785T>A	0	1	0	0	0	0	0
<i>TTN</i>	c.26041T>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.94207G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.67829G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.63158G>A	0	0,3	0	0	0	0,6	0
<i>TTN</i>	c.36067G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.27361C>T	0	0	0	0	0	1	0

<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>iAB</i>
<i>TTN</i>	c.55559C>T	0	0	0	0	0,6	0,4	0
<i>TTN</i>	c.60233A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.64129T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.72530A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.54812A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.68644C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.6376T>C	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.38825A>G	0	0	0	0	0	0,5	0,5
<i>TTN</i>	c.5139A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.72853T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.63406G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.56078G>A	0	1	0	0	0	0	0
<i>TTN</i>	c.53233C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.54266C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.64118A>G	0	0	0	0	0,5	0,5	0
<i>TTN</i>	c.81347A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.74228T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.6268G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.84682C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.12533T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.16239G>T	0	0	0	0,3	0	0,6	0
<i>TTN</i>	c.95674G>A	0	0	0	0,5	0,5	0	0
<i>TTN</i>	c.70105C>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.875C>T	0	0	0	0	0,5	0,5	0
<i>TTN</i>	c.6598G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.74077T>C	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.38191A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.71369A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.13916G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.5695A>T	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.53273G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.77552G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.93136G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.82908A>C	0	0	0	0	0,5	0,5	0
<i>TTN</i>	c.560C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.9212A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.54905A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.68697G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.53279G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.75503G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.92282C>G	0	0	0	0	1	0	0
<i>TTN</i>	c.89480A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.63287C>T	0	0	0	0	0	1	0

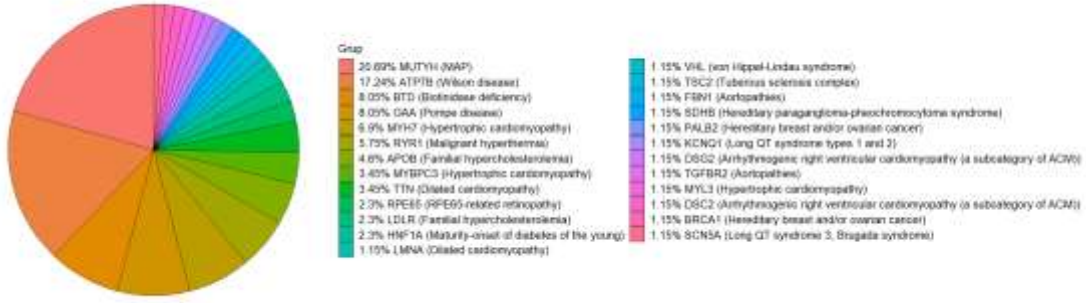
<i>Gen</i>	<i>Varyant</i>	<i>AB</i>	<i>DAB</i>	<i>EB</i>	<i>GAB</i>	<i>KB</i>	<i>MB</i>	<i>İAB</i>
<i>TTN</i>	c.56785C>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.29461A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.55571A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.788C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.64001C>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.65404C>T	0	0	0	0,5	0	0	0,5
<i>TTN</i>	c.51790T>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.76343T>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.61546C>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.67228G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.61465G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.53551G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.94915G>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.10904G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.39653T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.51434G>A	0	0	0	0	0	0	1
<i>TTN</i>	c.72620A>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.53767G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.94996T>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.40056A>C	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.93419G>A	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTN</i>	c.42347-2A>G	0	0	0	0	0	1	0
<i>TTR</i>	c.142G>T	0	0	0	0	0	1	0
<i>VHL</i>	c.499C>T	0	0	0	0	0	1	0

AB: Akdeniz Bölgesi, DAB: Doğu Anadolu Bölgesi, EB: Ege Bölgesi, GAB: Güneydoğu Anadolu Bölgesi, KB: Karadeniz Bölgesi, MB: Marmara Bölgesi, İAB: İç Anadolu Bölgesi

4.1.1. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen varyantlar

Tespit edilen varyantlar arasında ClinVar veri tabanında patojenik/muhtemel patojenik olan varyantlar önceliklendirilmiştir. Bu varyantlar içinde delesyon, duplikasyon, splice bölge değişimleri ve nokta varyantlar bulunmaktadır. ClinVar tarafından benign/muhtemel benign olarak sınıflandırılan varyantlar hariç tutulmuş ve patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar ANNOVAR ve InterVar gibi patojenite tahmin algoritmaları tarafından patojenitesi belirtilerek çalışmaya dâhil edilmiştir. Sıklık tahmininde, hastada genetik test endikasyonu ile tespit edilen ikincil bulgu arasında herhangi bir örtüşme olup olmadığı dikkate alınmamıştır, böylece bu hastanın fenotipinde tespit edilen genin etkisi hesaplamaya dâhil edilmemiştir. Bu çalışmadaki 1600 hastanın %45,5'inde (729 hasta) ACMG listesindeki 81 genden biriyle ilgili varyant tespit edilmiştir. 729 hastada tespit edilen ACMG

81 listesindeki genlere ait ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilmiş 86 hastada (%5,375) ikincil bulgular tespit edilmiştir (Şekil 4.1). Genler sırası ile 18 hastada *MUTYH*, 15 hastada *ATP7B*, 7 hastada *BTD* ve *GAA*, 6 hastada *MYH7*, 5 hastada *GAA*, 4 hastada *APOB* ve diğer genler olduğu görülmüştür.



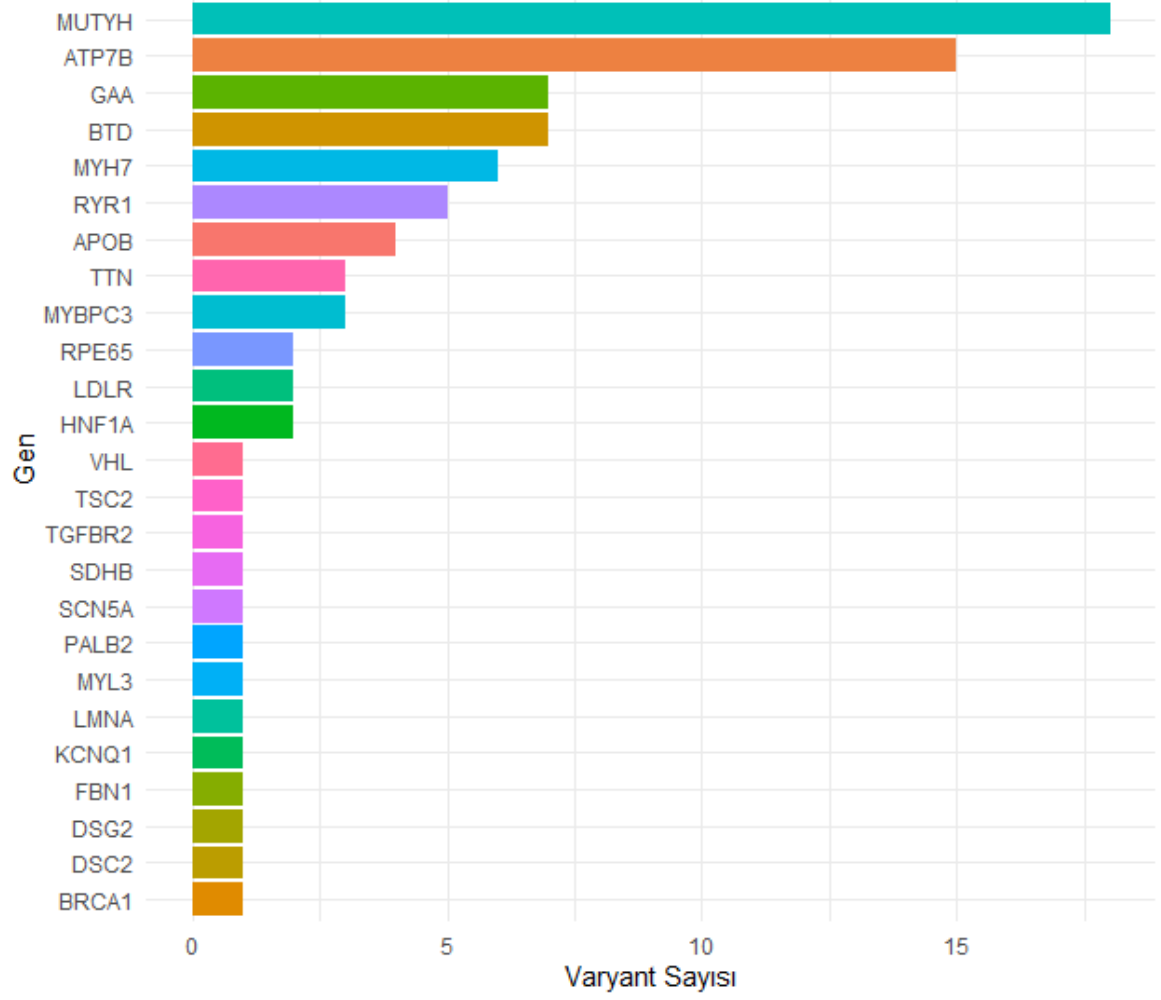
Şekil 4.1. ACMG 81 ikincil bulguların genlere göre dağılımları

Verilerden çıkan sonuca göre ClinVar'da bildirilen 56 farklı patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. Bu varyantların 36 tanesi yanlış anlamlı, 1 tanesi 5'UTR, 2 tanesi çerçeve kayması, 1 tanesi amino asit silinmesi, 1 tanesi intronik, 12 tanesi anlamsız ve 3 tanesi splice varyant olduğu görülmüştür. Bu varyantlar arasından, ACMG tavsiyelerine dayanarak, ilgili tüm kriterleri karşıladıkları için rapor edilmesi gereken varyantlar olduğu görülmüştür.

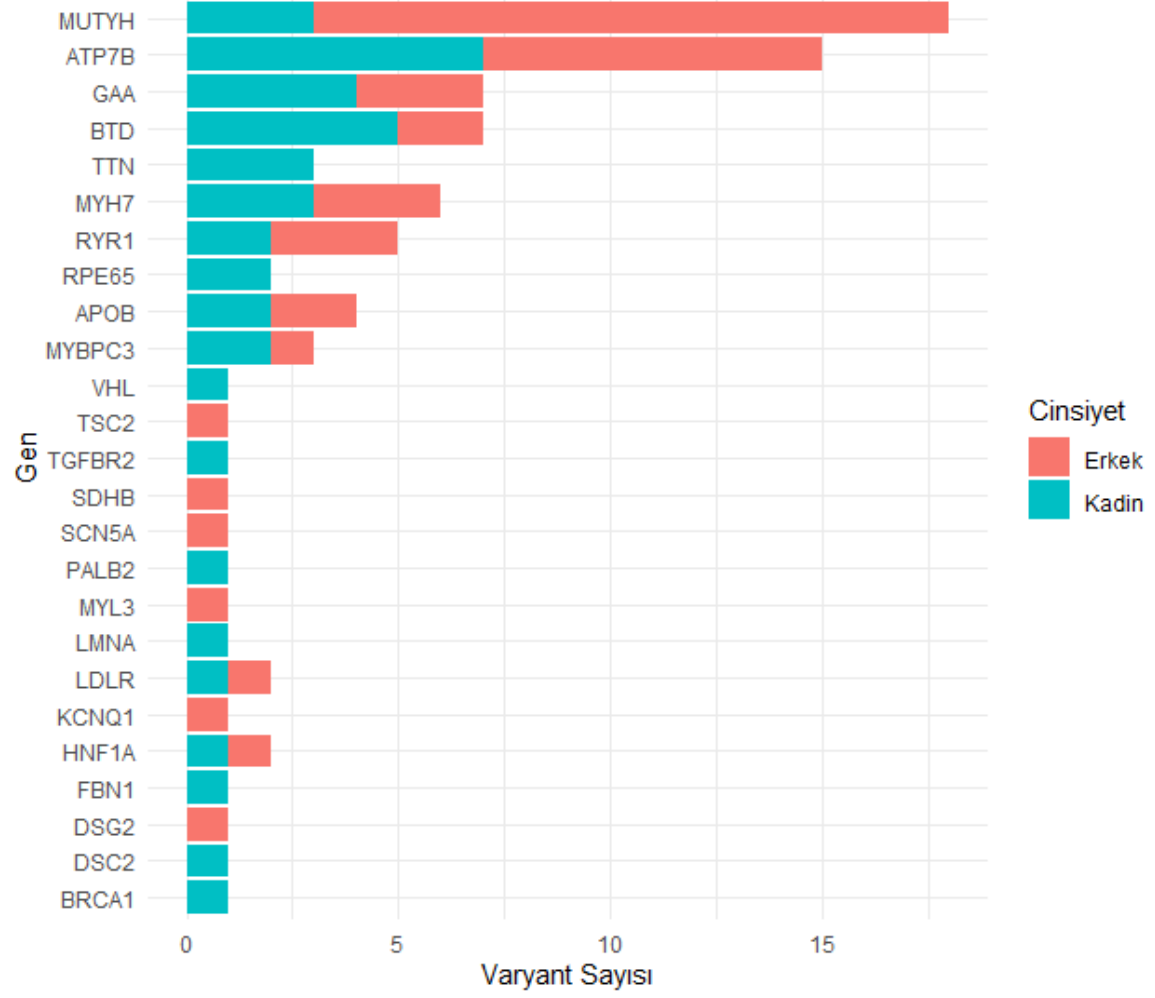
Analiz edilen hastalarda, KED çalışmamızda ACMG tarafından önerilen listedeki 81 genden birinde rapor edilecek ikincil bir bulguya sahip olma sıklığı %5,375'dir ve toplam 1600 hastanın 86'sına karşılık gelmektedir; öte yandan, hastaların %94,625'i (1514 hasta) rapor edilebilir hiçbir varyant görülmemiştir. Bir genin rapor edilecek bir varyanta sahip olma olasılığı %30,8 olup 81 genden 25'ine tekabül etmekte ve %69,2'sinde (56 gen) hiçbir varyant tespit edilmemiştir.

ACMG tarafından önerilen 81 genlik listede raporlanacak genler içinde en fazla görülen *MUTYH* genindeki c.842C>T varyantı sıklıkla görülmüş varyantlardandır. Bu varyantı sırası ile *MUTYH* geni c.1145G>A, *ATP7B* geni c.3207C>A, *TTN* geni c.35876-2A>G ve diğerleri olduğu tespit edilmiştir. Patojenik/ muhtemel patojenik olarak sınıflandırılan c.842C>T varyantı 9 hastada görülmüş olup %10,3'lük bir sıklığa sahiptir.

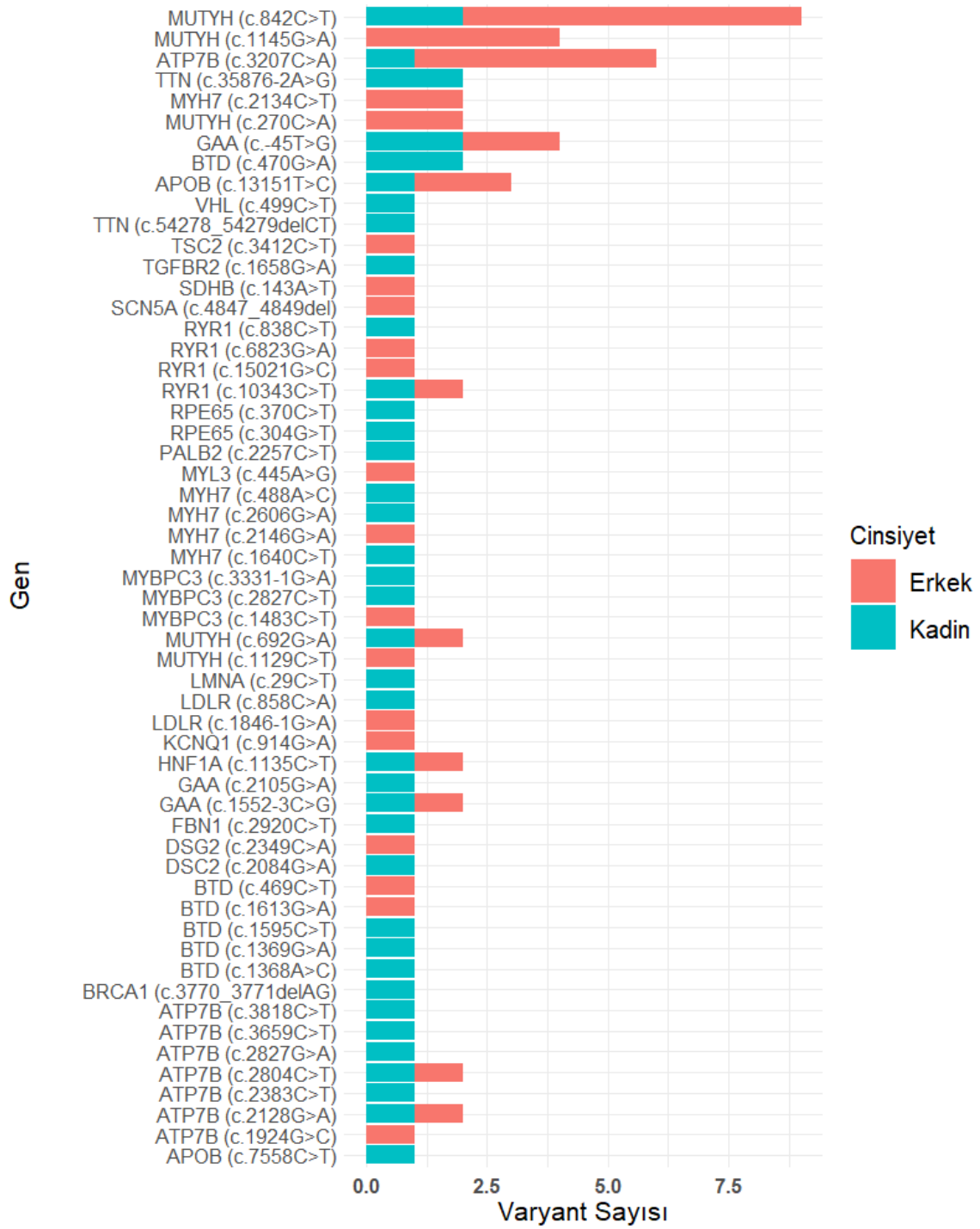
ACMG 81 ikincil bulgular genlerinde saptanan varyantların alel sıklıkları aşağıdaki şekillerde verilmiştir (Şekil 4.2 - 4.4).



Şekil 4.2 ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde bulunan varyant sayıları



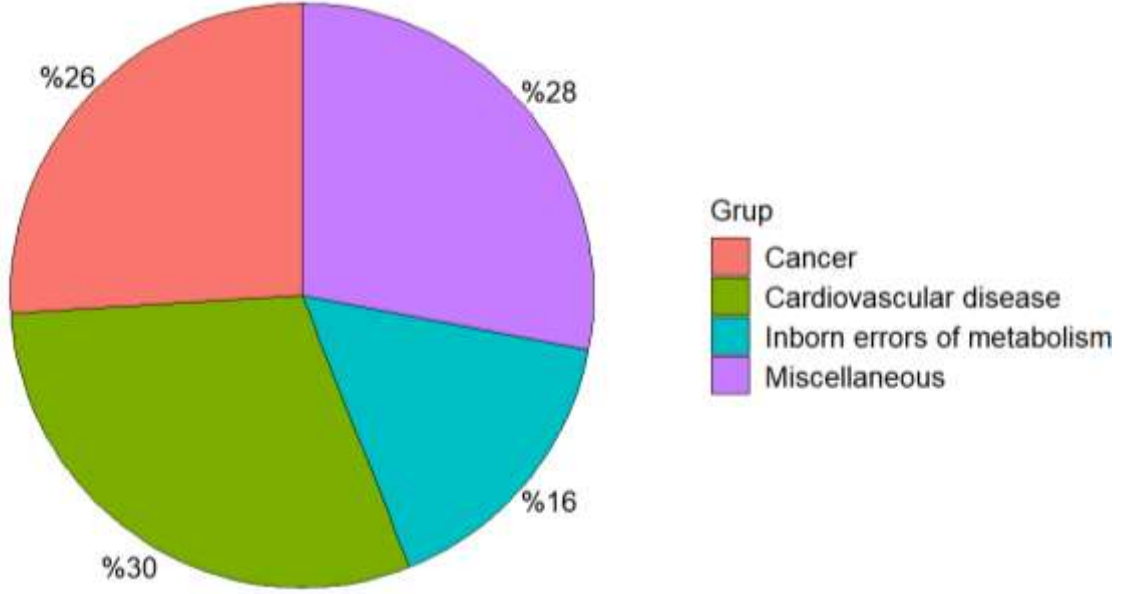
Şekil 4.3 ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde bulunan varyantların cinsiyet dağılımları



Şekil 4.4 ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen genlerde tespit edilen varyantların cinsiyet dağılımları

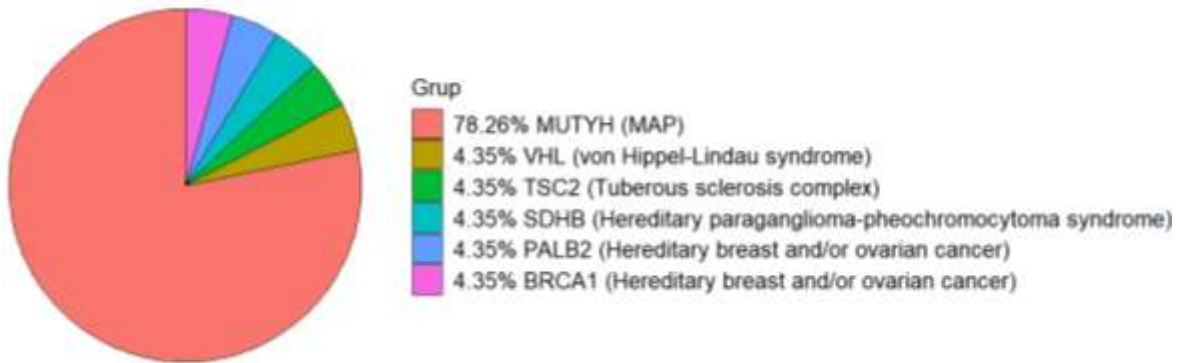
Yapılan KED analizine göre ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen varyantlardan sırası ile en fazla görülen hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genler (%30), kanser hastalıkları ilişkili genler (%26), yenidoğan metabolizma bozuklukları

ile ilişkili genler (%16) ve çeşitli hastalıklar ile ilişkili genlerde (%28) olduğu görülmüştür (Şekil 4.5).



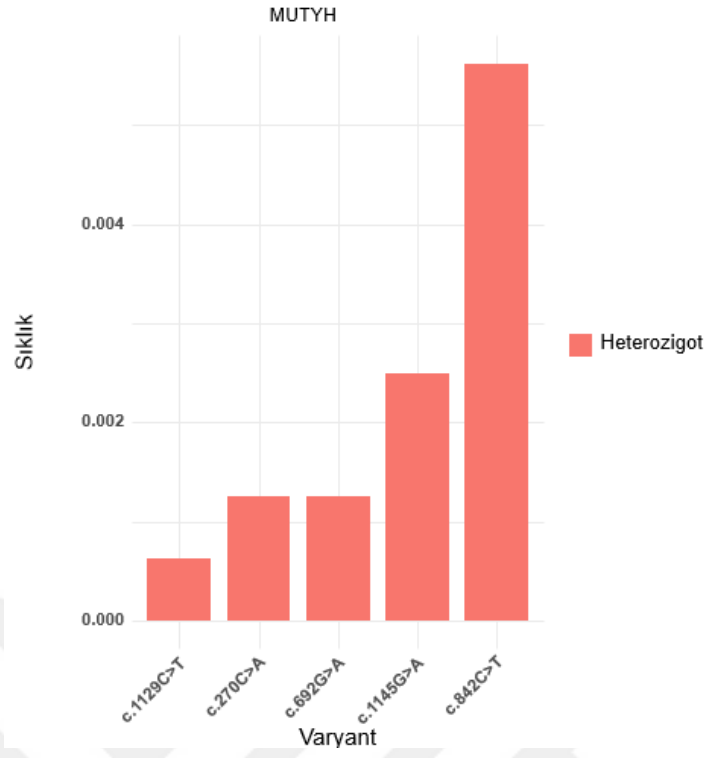
Şekil 4.5 Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların hastalıklara dağılımları

Kanser ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlarında sırası ile %78,26 ile *MUTYH* geni, %4,35 ile *VHL*, *TSC2*, *SDHB*, *PALB2* ve *BRCA1* genleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.6).

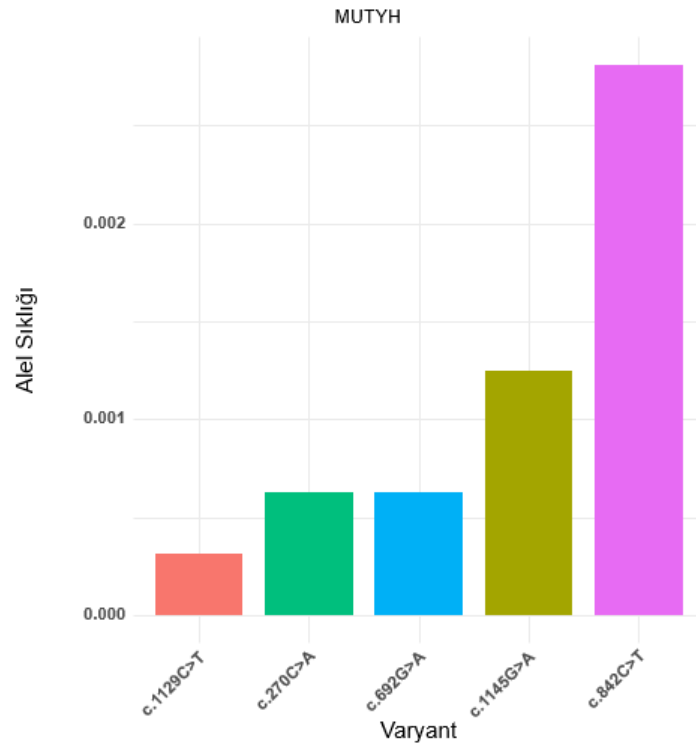


Şekil 4.6. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalığına göre gen dağılımları

KED analizi sonucunda *MUTYH* geninde toplam 18 kişide varyant tespit edilmiş (%1,125) olup en fazla görülen varyant c.842C>T olduğu saptanmıştır. Bu varyant 9 kişide tespit edilmiş olup ACMG ikincil bulgu rapor edilebilir olduğu görülmüştür (Şekil 4.7-4.8).

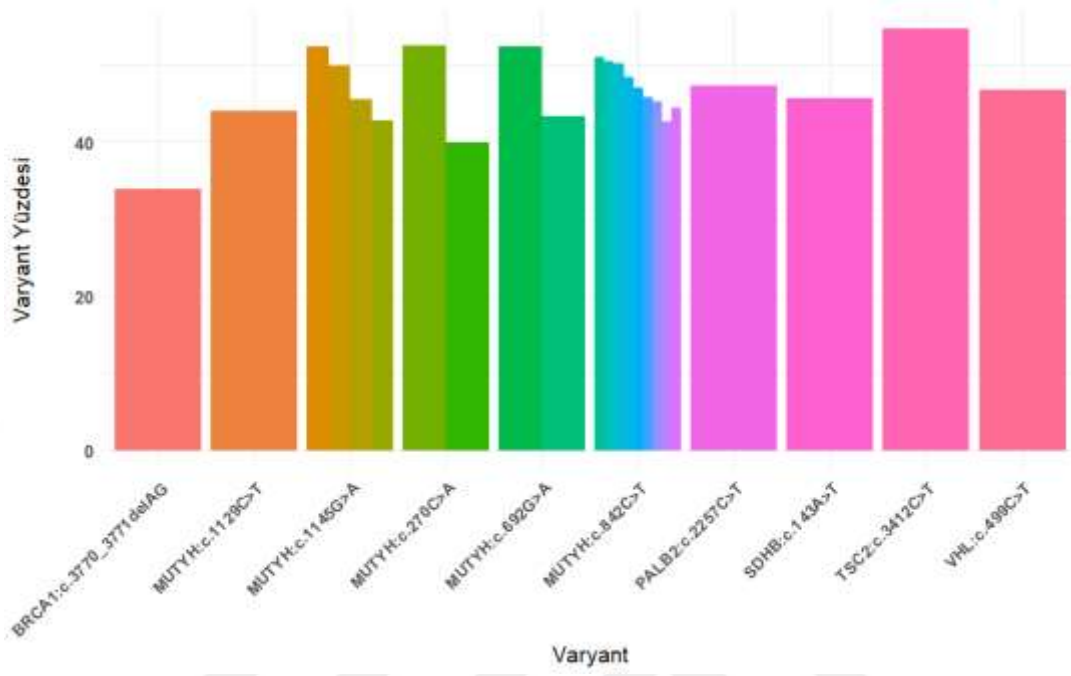


Şekil 4.7 *MUTYH* geninde tespit edilen varyantların sıklığı

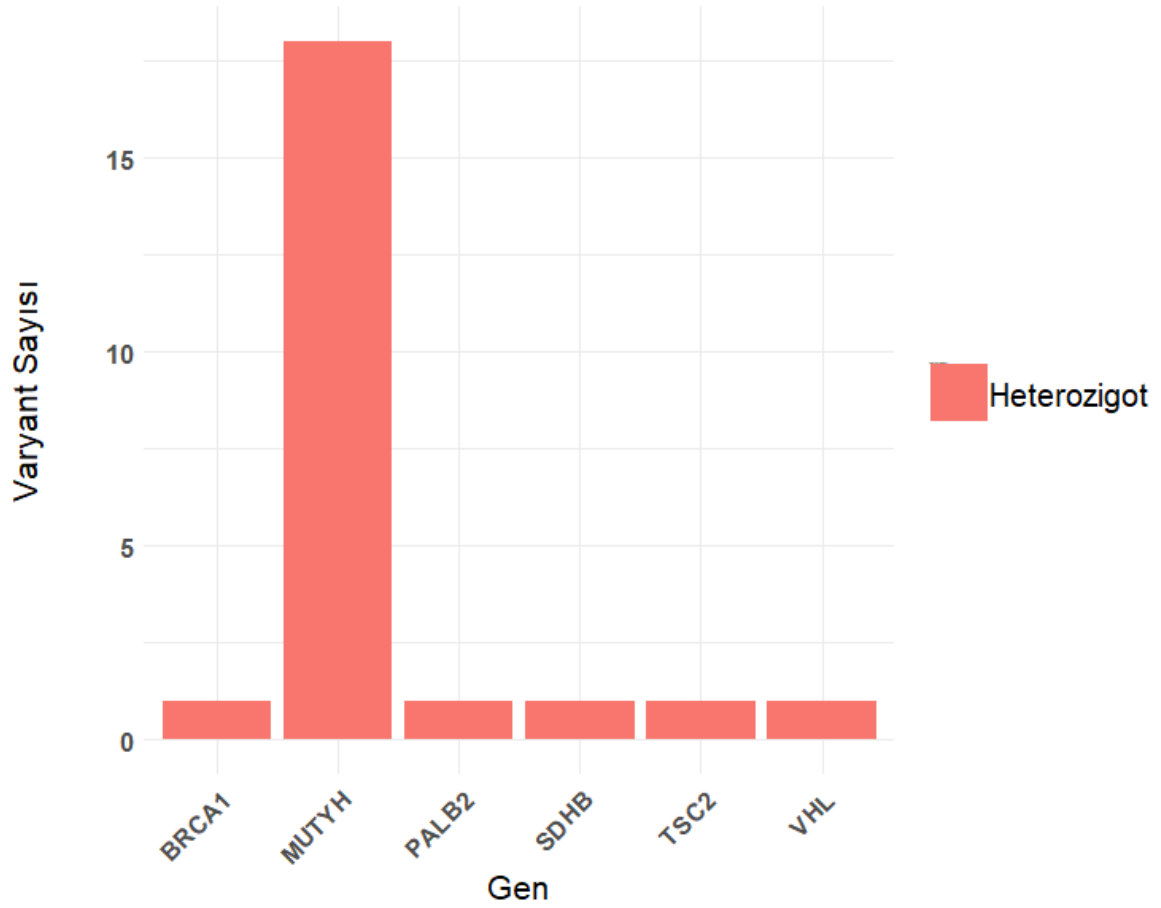


Şekil 4.8 *MUTYH* geninde tespit edilen varyantların alel sıklığı

Kanser ile ilişkili genlerdeki varyantların hepsinin zigositesinin heterozigot olduğu saptanmıştır (Şekil4.9-4.10).

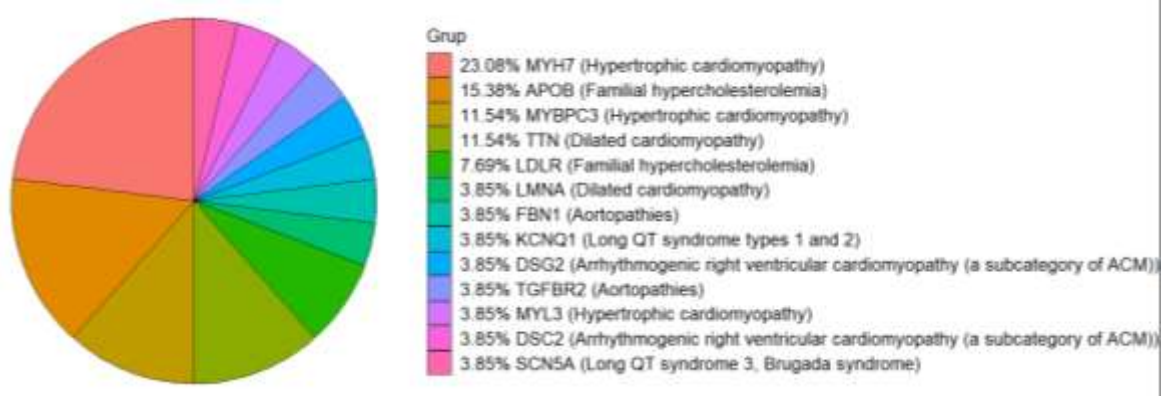


Şekil 4.9 Kanser ile ilişkili genlerdeki varyantların zigositeleri

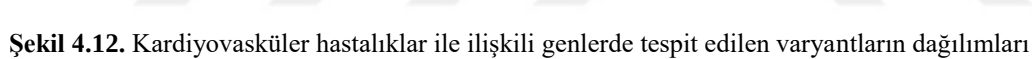


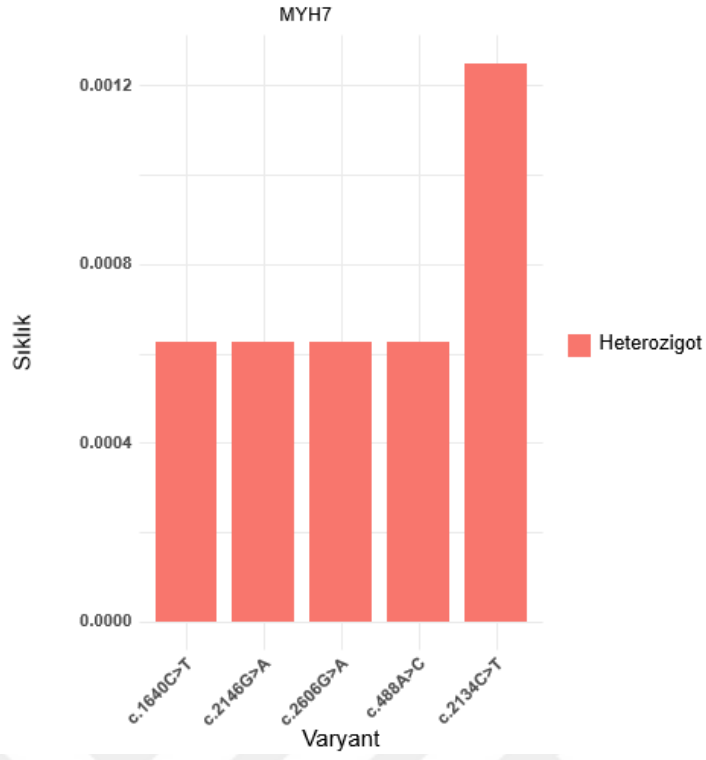
Şekil 4.10 Kanser ile ilişkili genlerdeki varyantların zigositeleri ve varyant sayıları

Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlarında sırası ile %23,08 ile *MYH7*, %15,38 ile *APOB*, %11,54 ile *MYBPC3* ve *TTN* genleri ve diğer genler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.11).

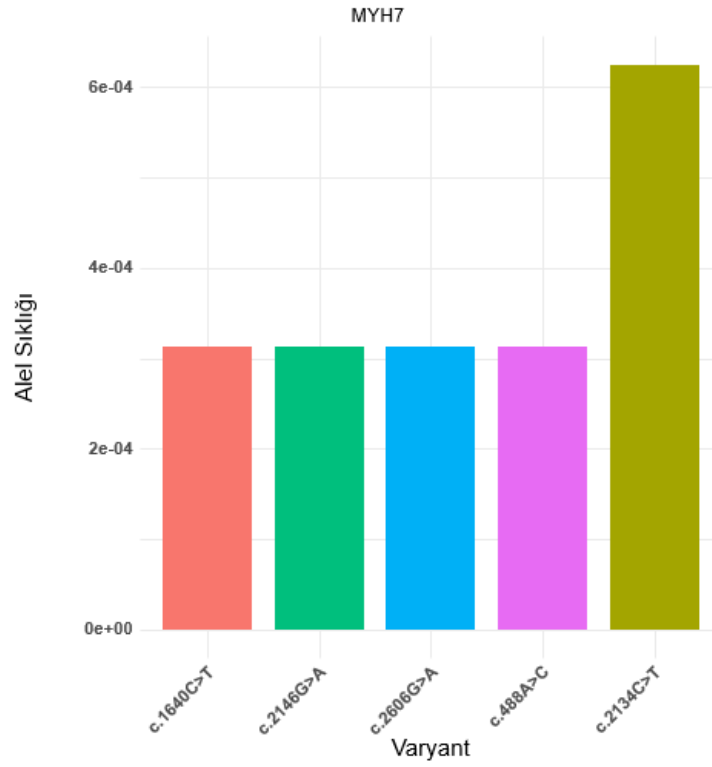


Şekil 4.11. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklara göre gen dağılımları

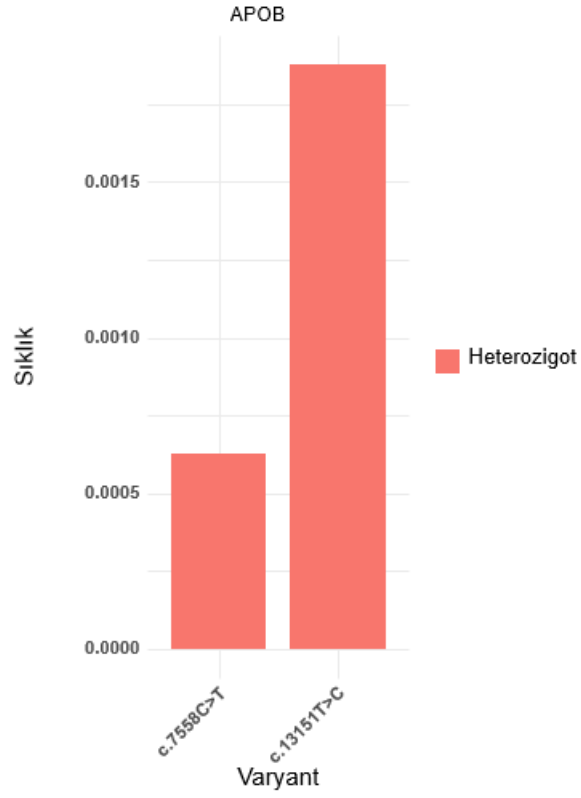




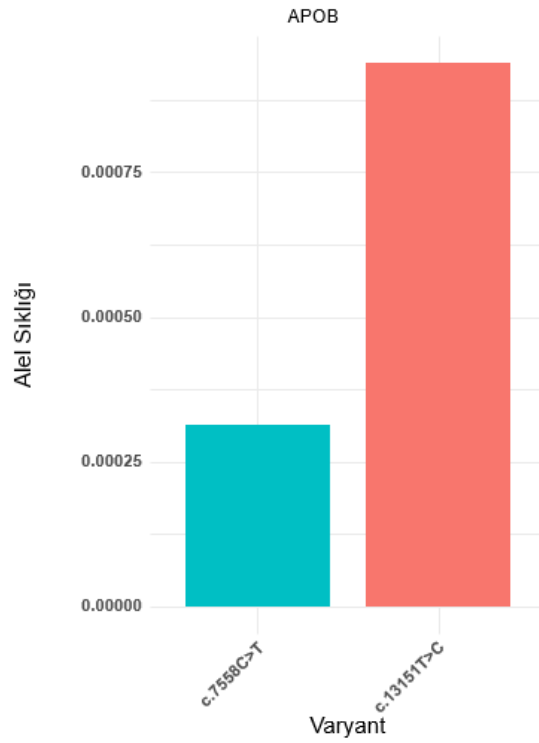
Şekil 4.13. MYH7 geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri



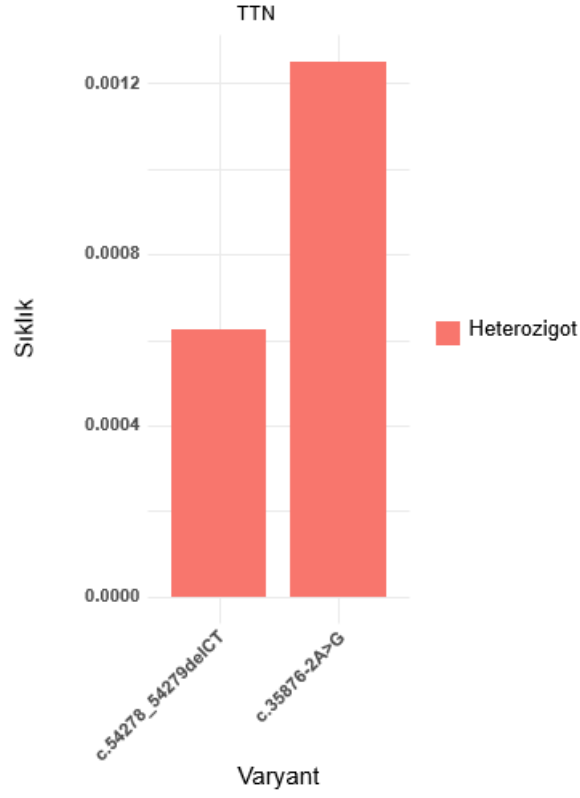
Şekil 4.14. MYH7 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



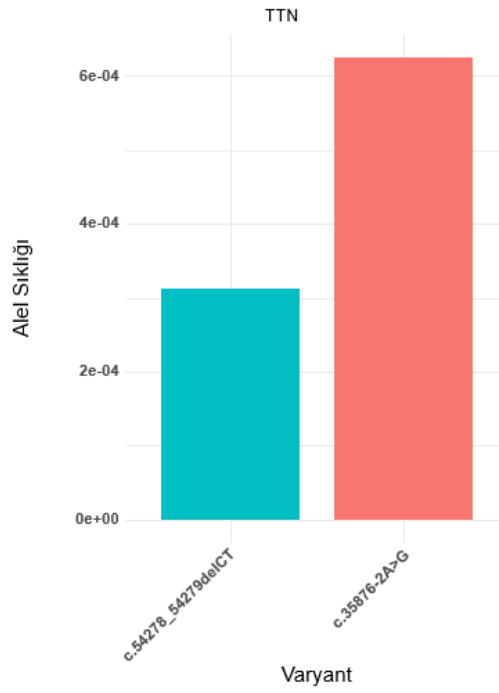
Şekil 4.15. APOB geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri



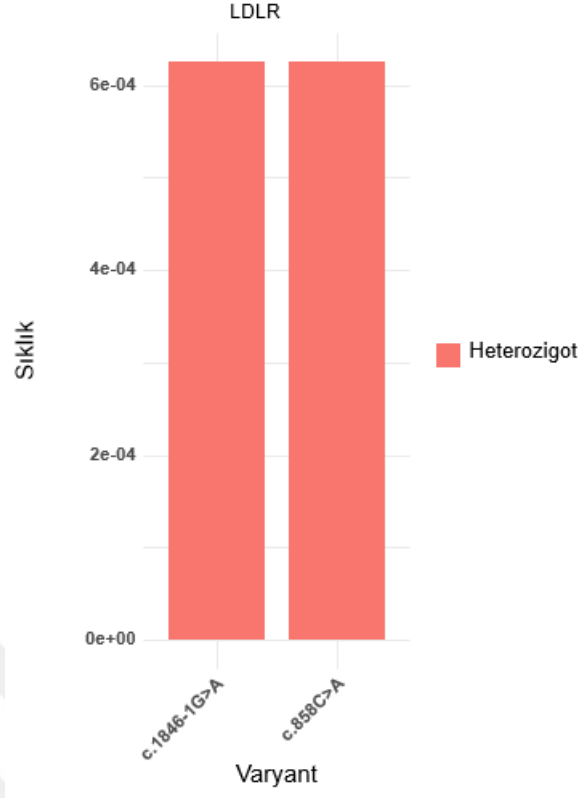
Şekil 4.16. APOB geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



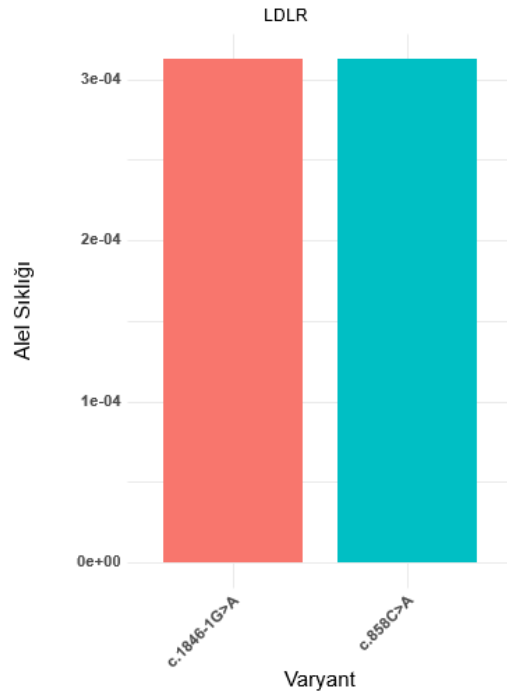
Şekil 4.17. *TTN* geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri



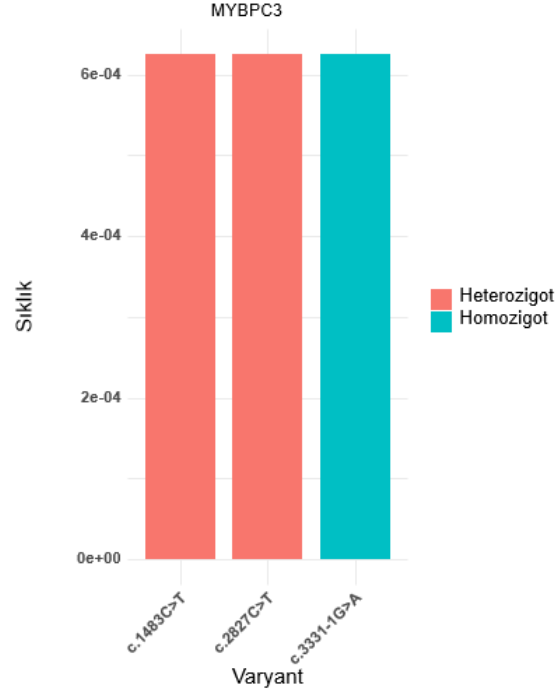
Şekil 4.18. *TTN* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



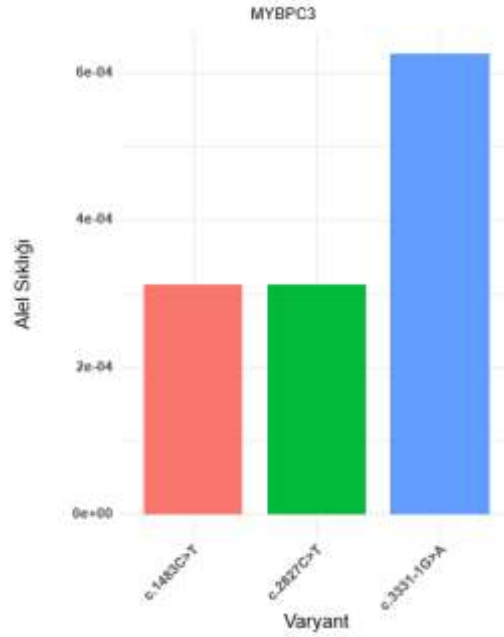
Şekil 4.19. LDLR geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4.20. LDLR geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

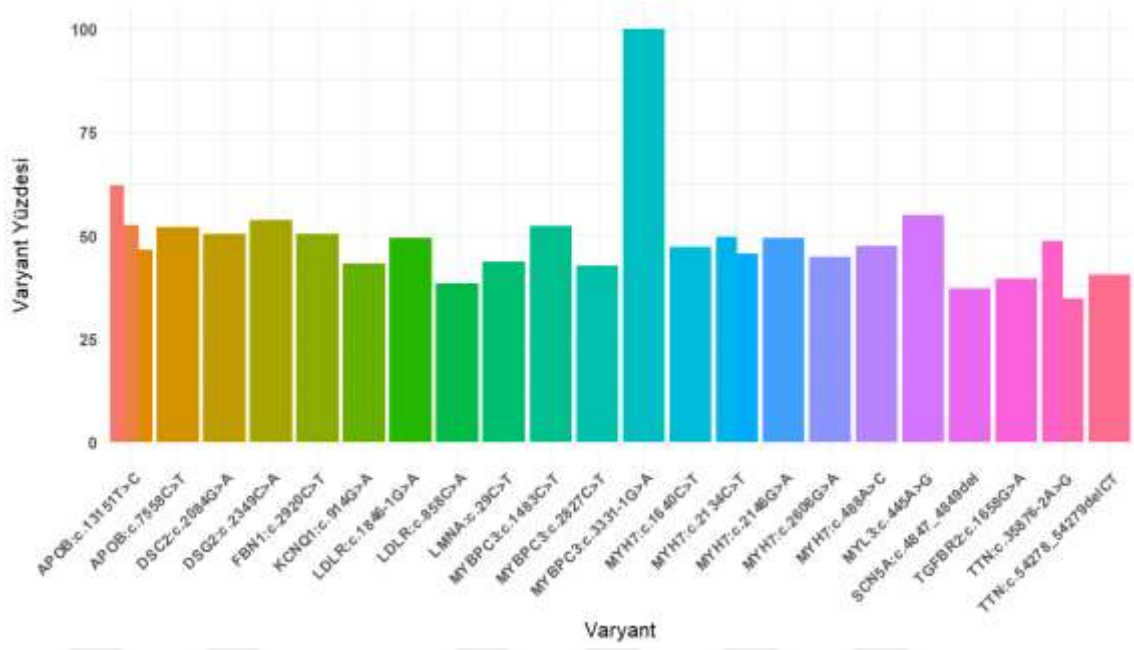


Şekil 4.21. *MYBPC3* geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



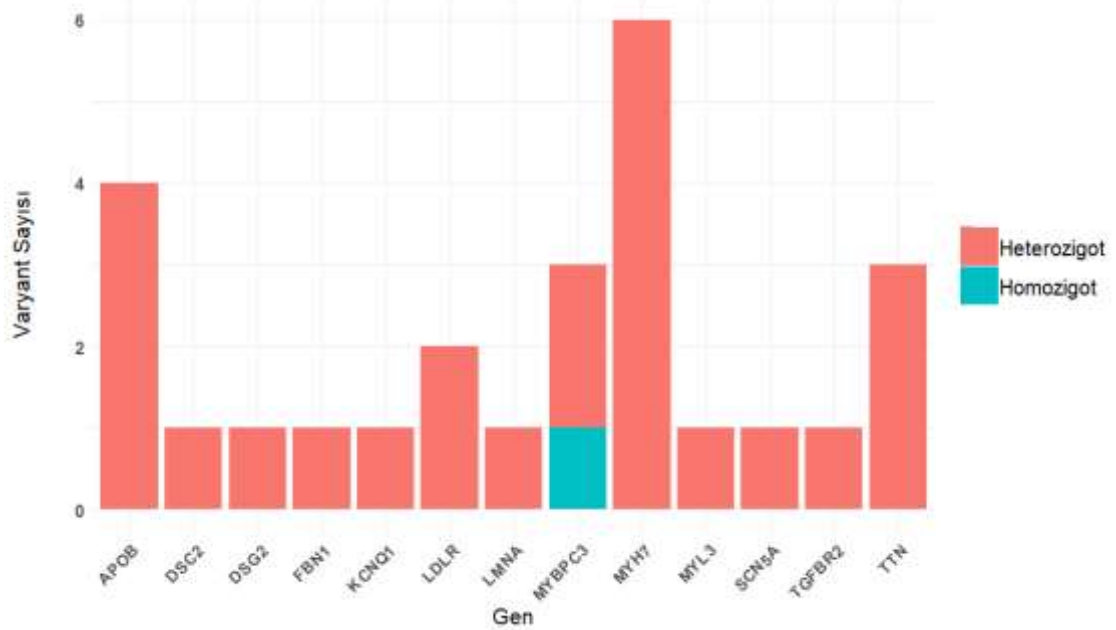
Şekil 4.22. *MYBPC3* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

Kardiyovasküler hastalıklarda tespit edilen genlerden sadece *MYBPC3* geni c.3331-1G>A varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Geri kalan bütün varyantlar heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.23).



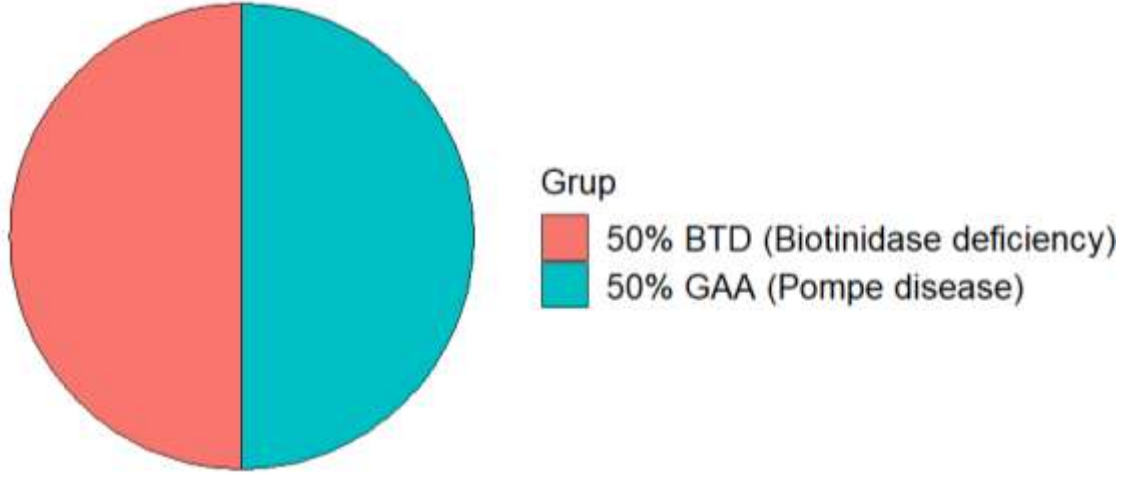
Şekil 4.23. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri

Tespit edilen varyantlardan sadece *MYBPC3* geni varyantı heterozigot ve homozigot, diğer genlerin varyantlarının tamamının heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.24).



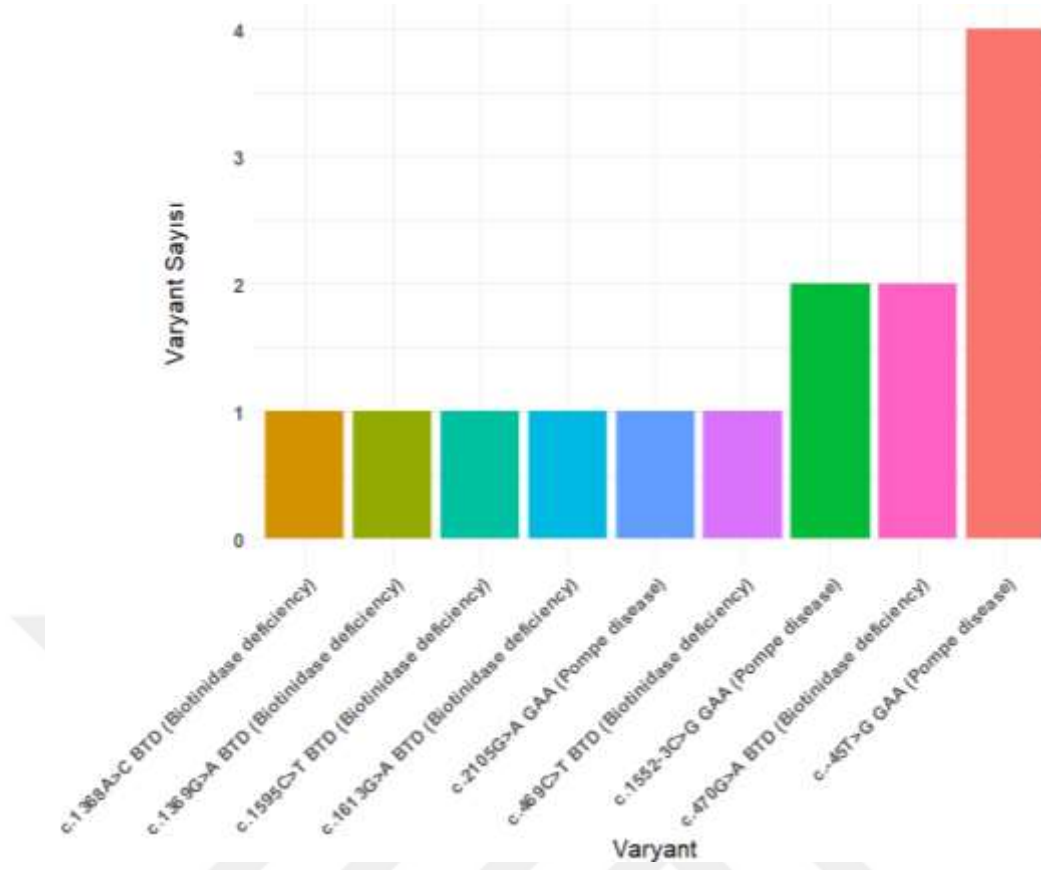
Şekil 4.24. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigosite dağılımları

Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlarının %50 *BTB* ve *GAA* genleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.25).

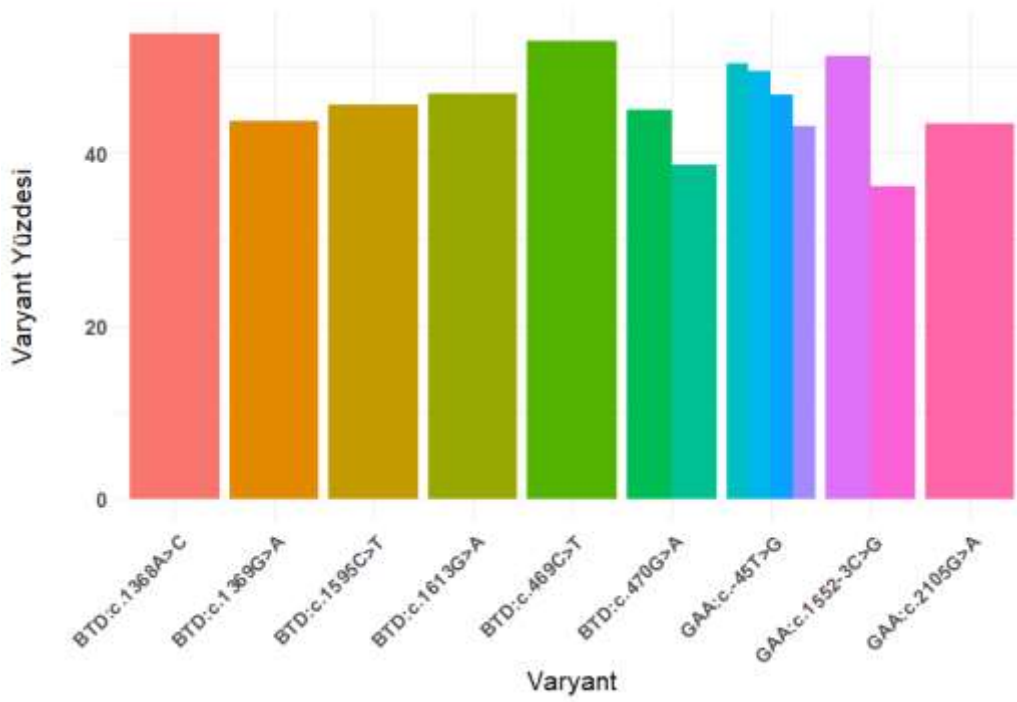


Şekil 4.25. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerin dağılımları

Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyant *GAA* geni c.-45T>A olduğu görülmüştür (Şekil 4.26). Ayrıca tespit edilen varyantların tamamı heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.28-4.32).

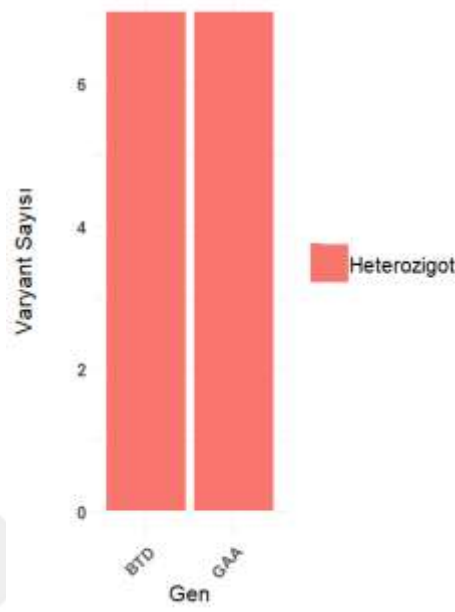


Şekil 4.26. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları

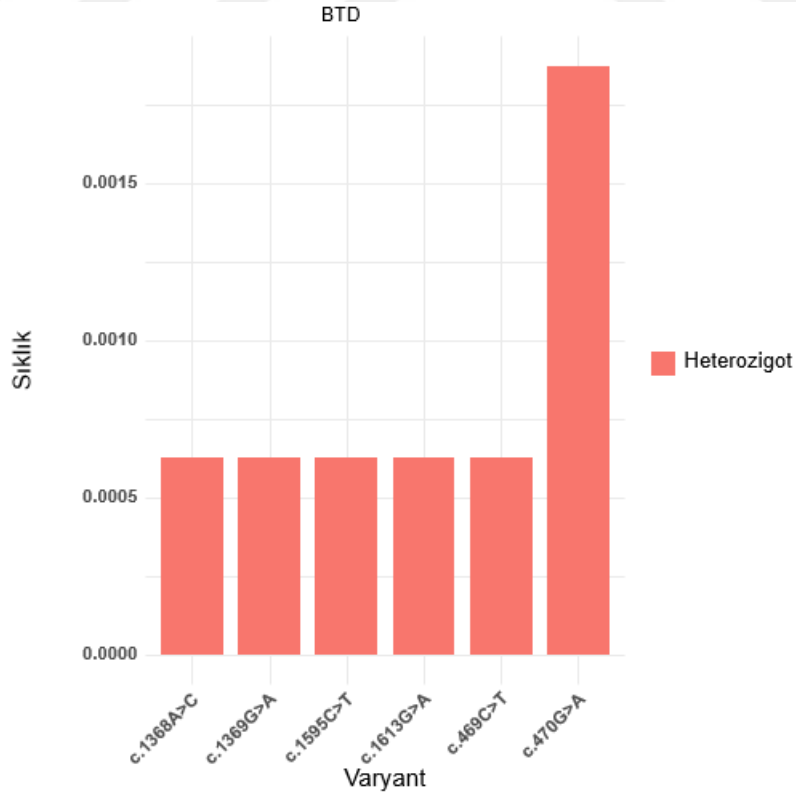


Şekil 4. 27. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri

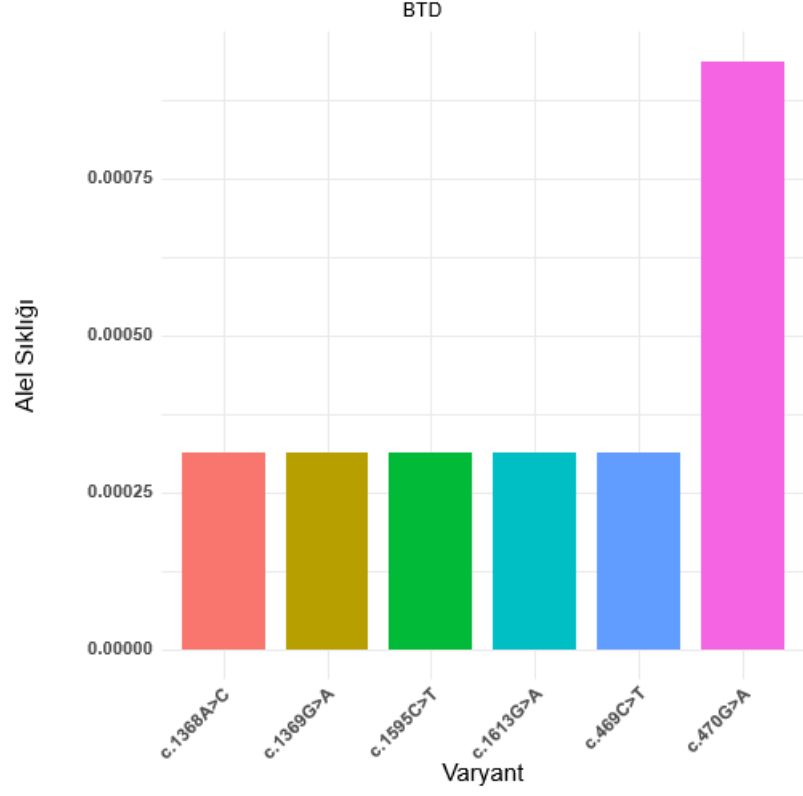
Yapılan analiz sonucunda 7 hastada *BTB* ve *GAA* varyantları saptanmıştır. Bu varyantların tamamının heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.28).



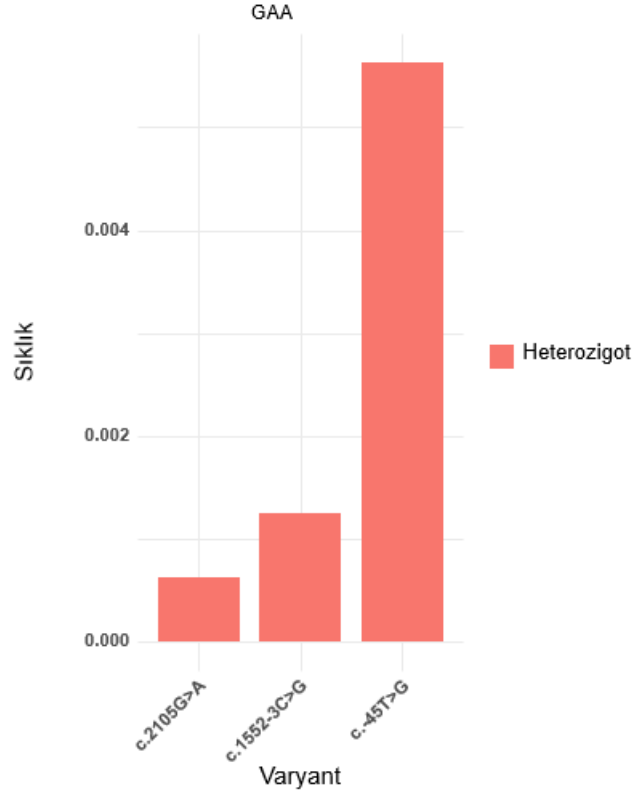
Şekil 4.28. Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları



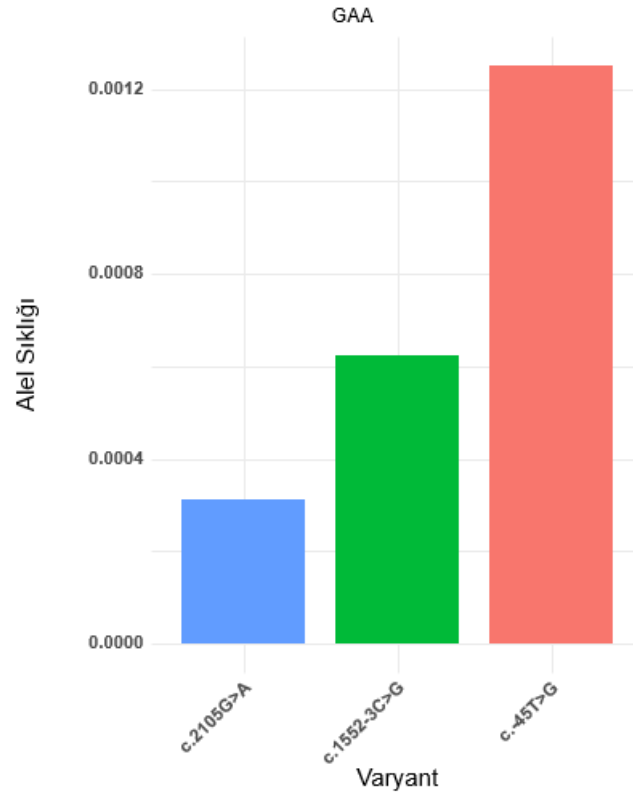
Şekil 4.29. *BTB* geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositleri



Şekil 4.30. BTD geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları

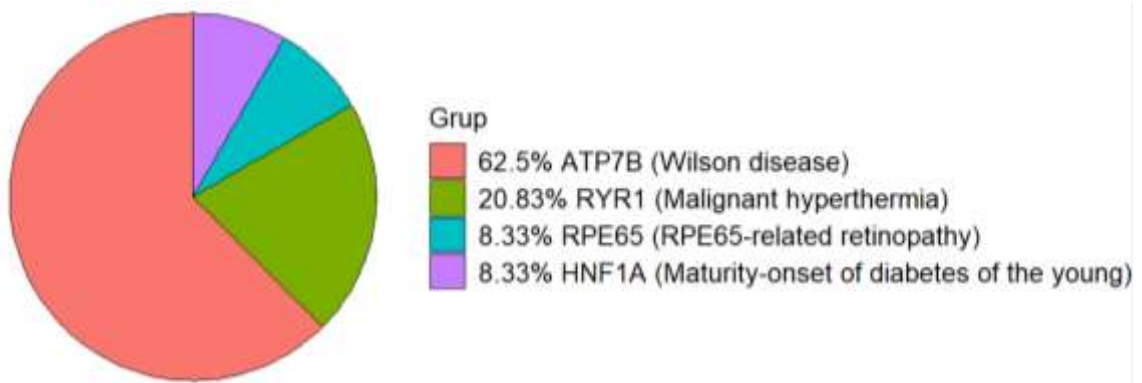


Şekil 4.31. GAA geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri



Şekil 4.32. GAA geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları

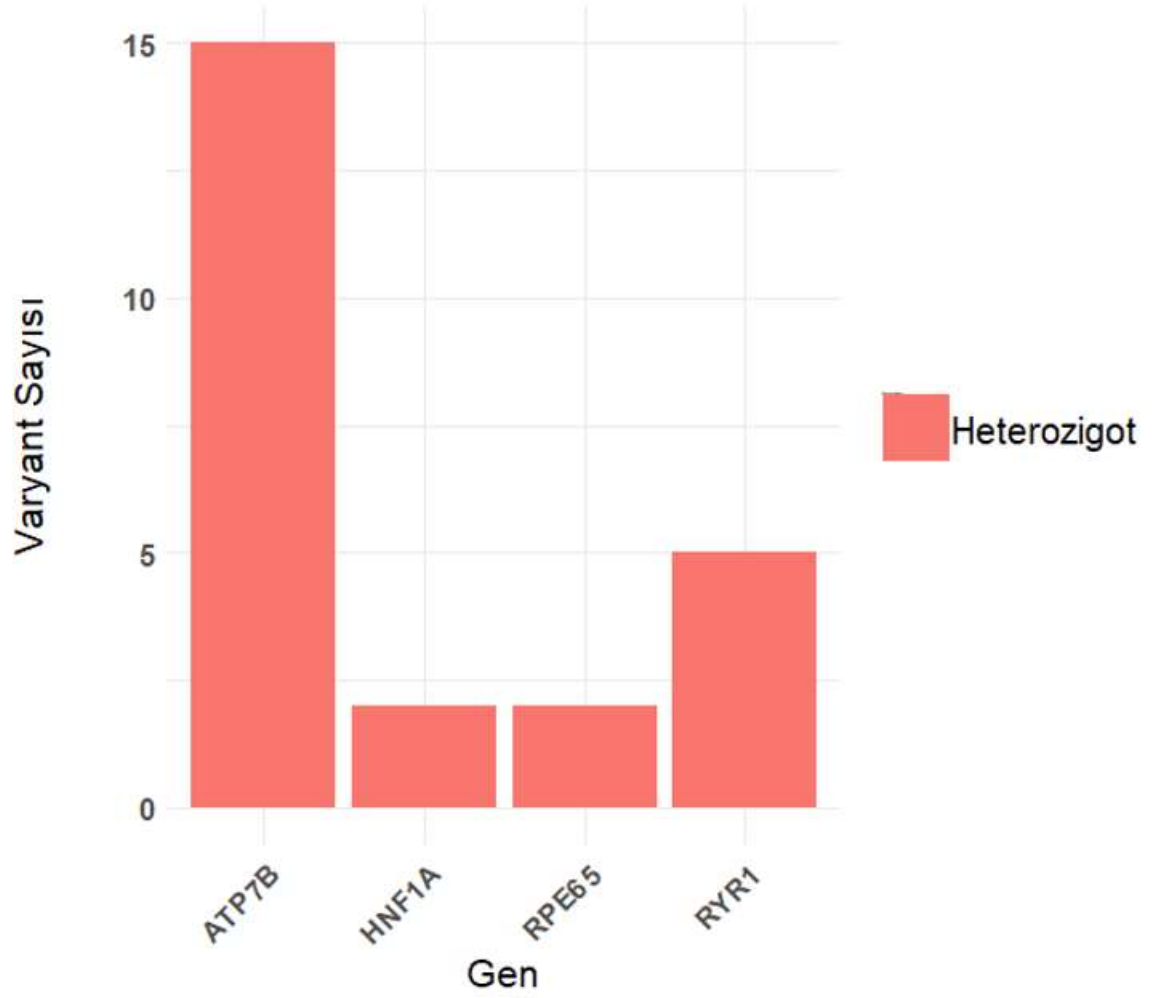
Çeşitli genetik hastalıklarla ilişkili varyantların genlere göre dağılımlarında %62,5 *ATP7B*, %20,83 *RYR1*, %8,33 *RPE65* ve *HNF1A* genleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.33).



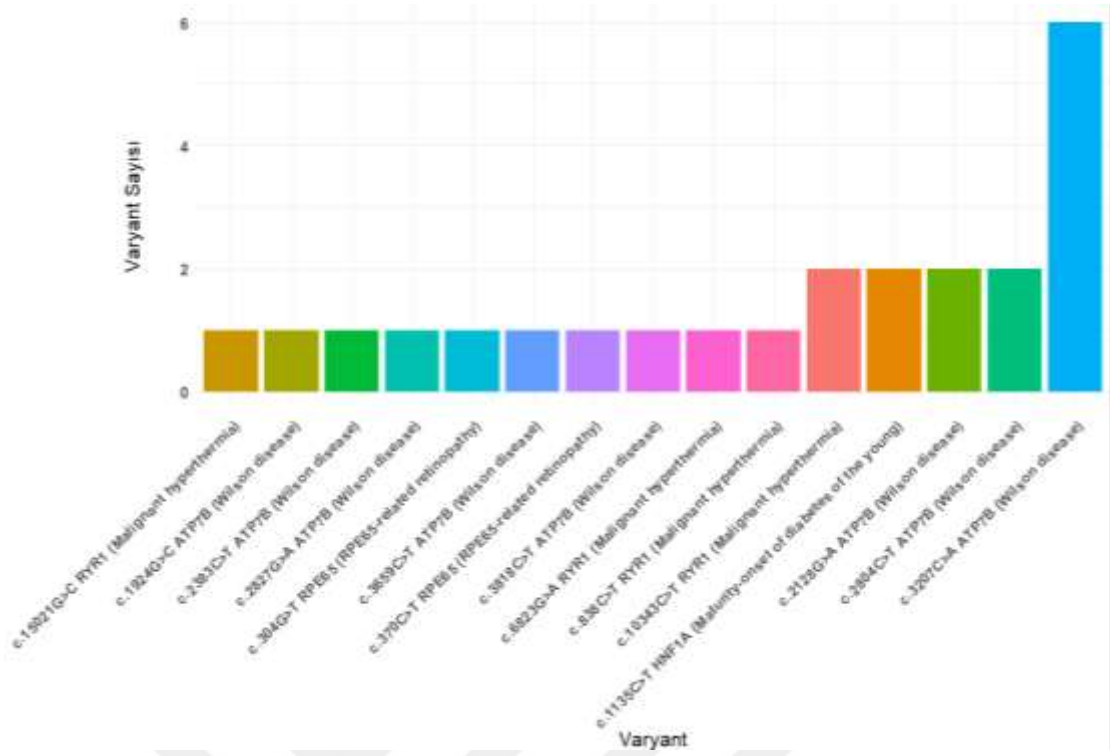
Şekil 4.33. Tespit edilen ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları

ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlarda çeşitli genetik hastalıklarla ilişkilendirilmiş genlerden en fazla görülen *ATP7B* geni olduğu görülmüştür

(Şekil 4.34). Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyant *ATP7B* geni c.3207C>A olduğu görülmüştür (Şekil 4.35).

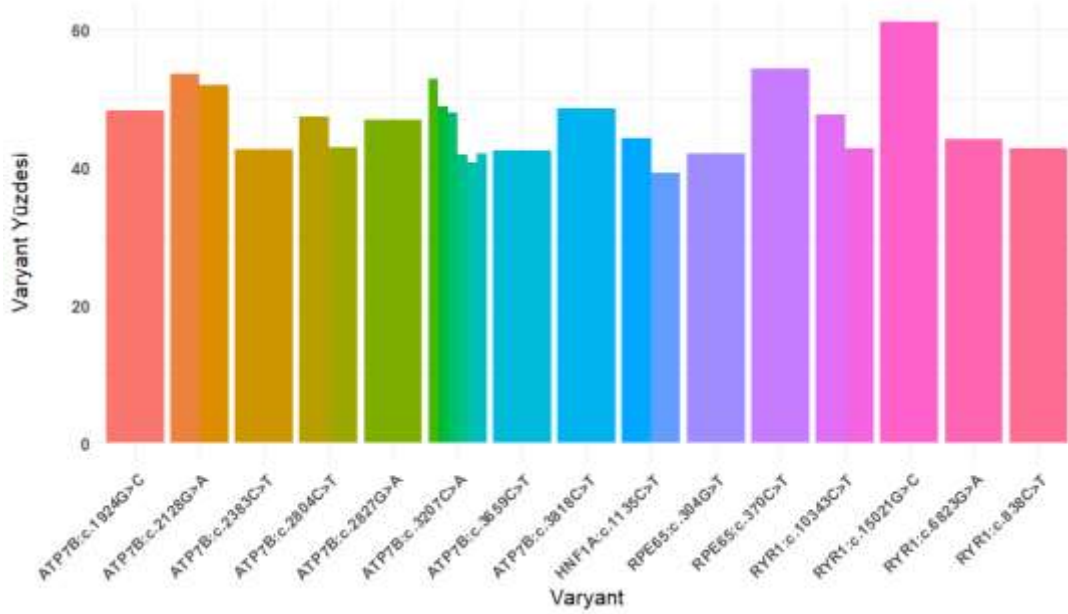


Şekil 4. 34. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları

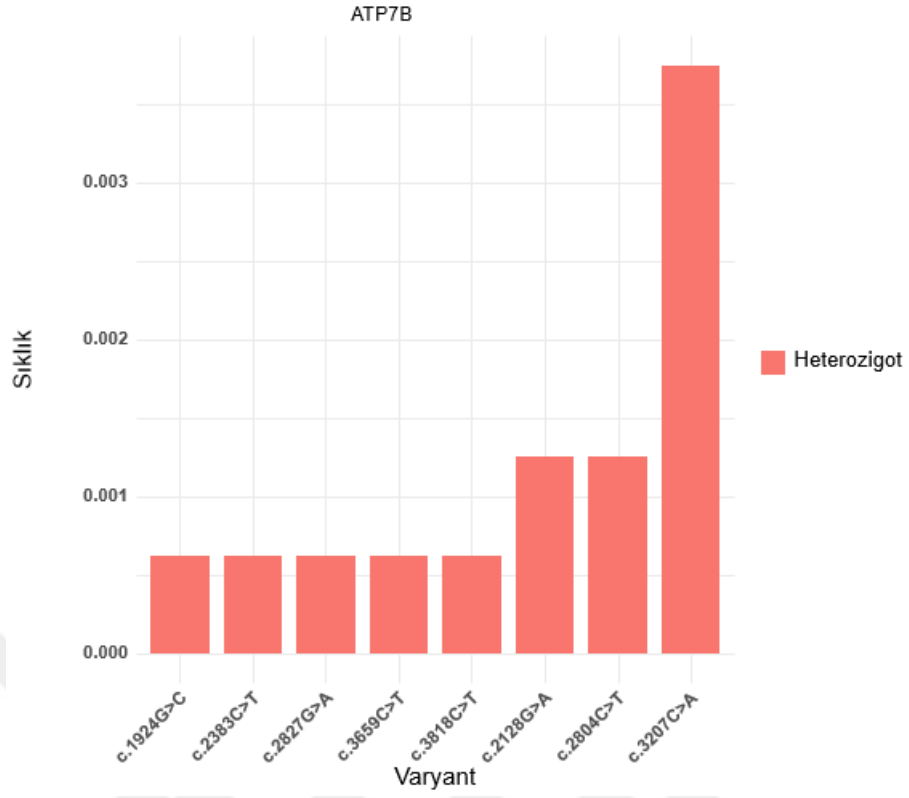


Şekil 4.35. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları

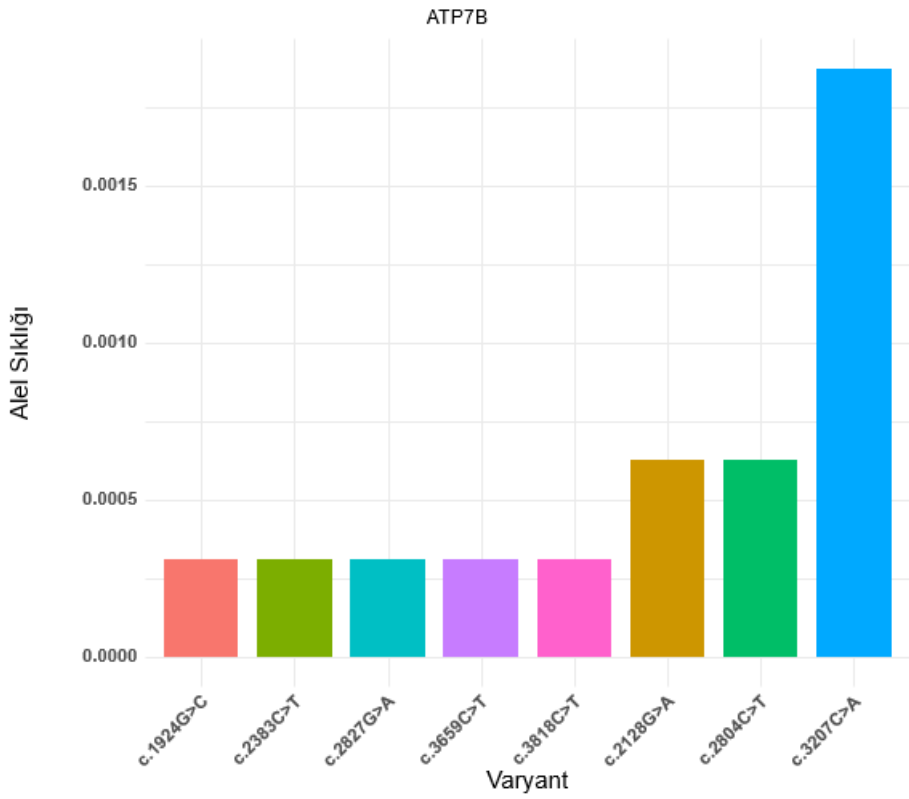
Tespit edilen bu varyantın tamamının heterozigot olduğu saptanmıştır (Şekil 4.36-4.42).



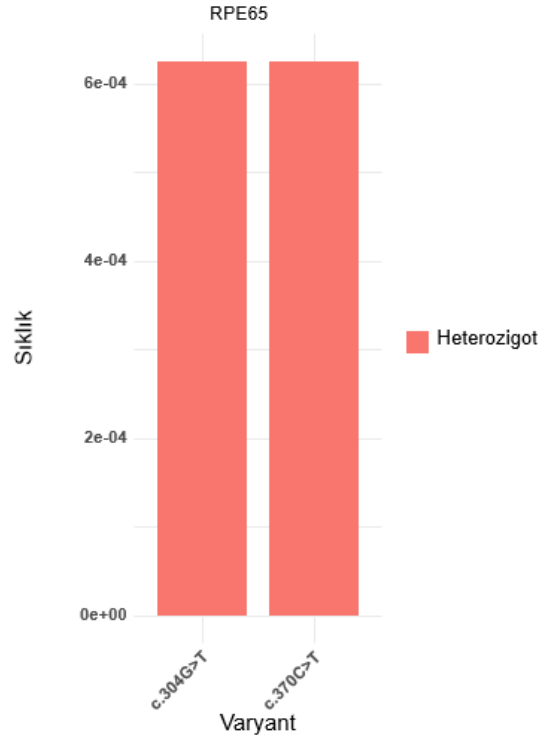
Şekil 4.36. Çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri



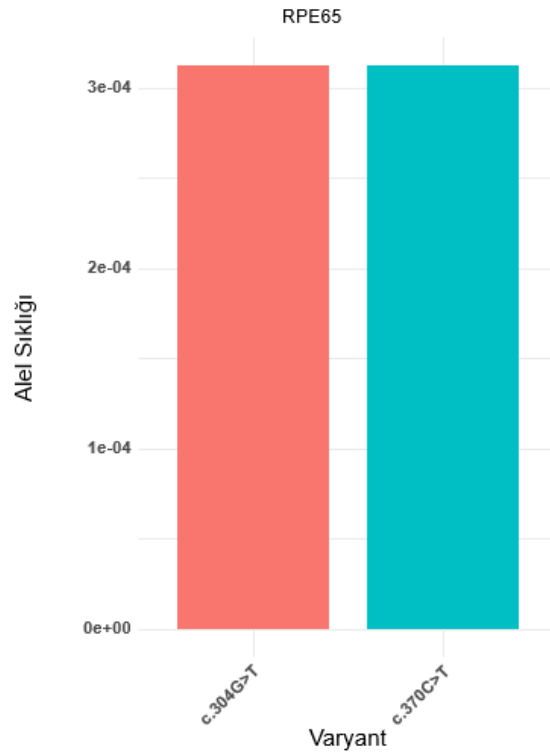
Şekil 4.37. ATP7B geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositleri



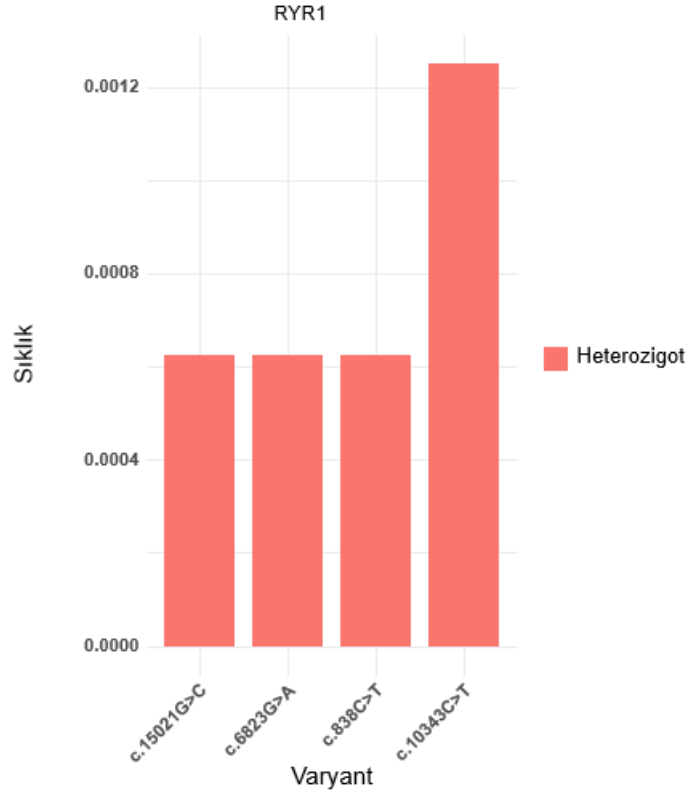
Şekil 4.38. ATP7B geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



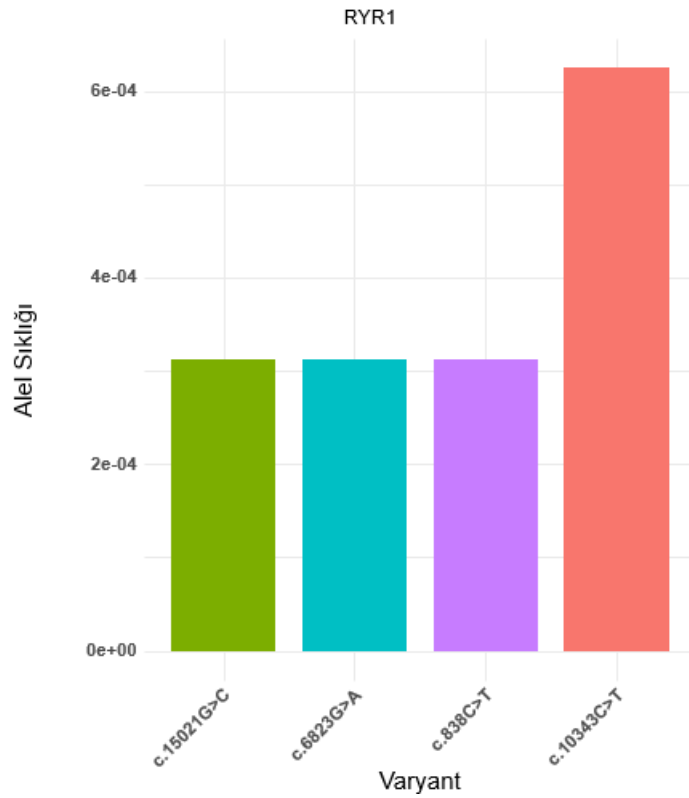
Şekil 4.39. *RPE65* geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4.40. *RPE65* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

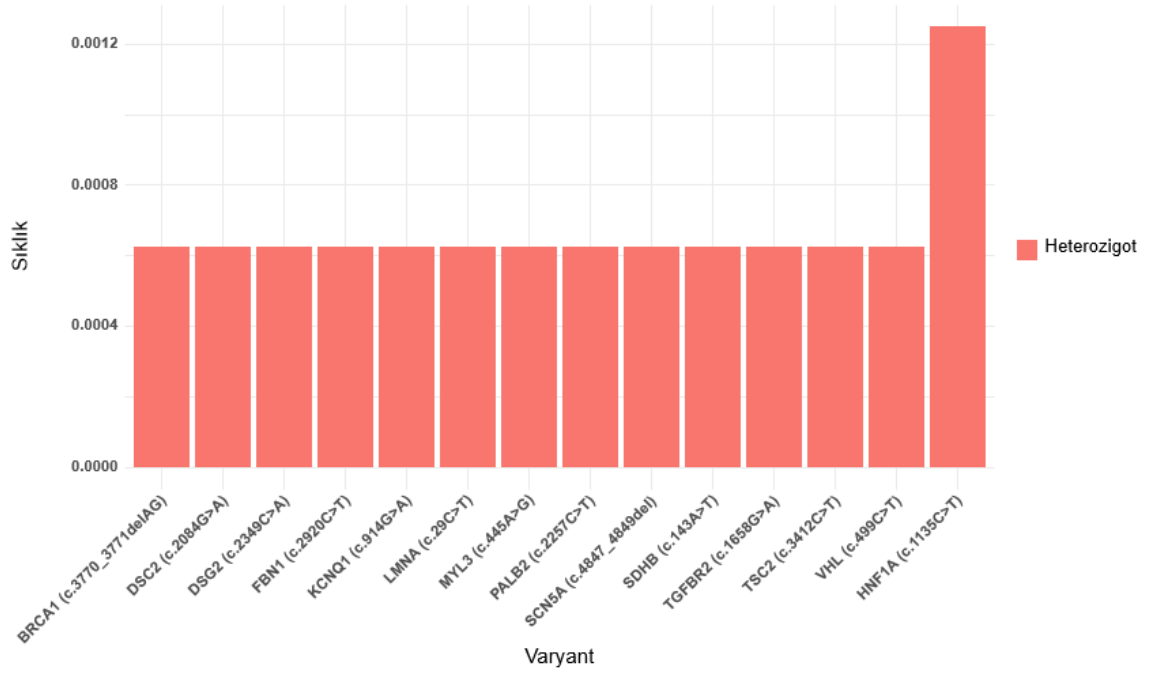


Şekil 4.41. *RYS1* geninde tespit edilen varyantların sıklığı ve zigositleri

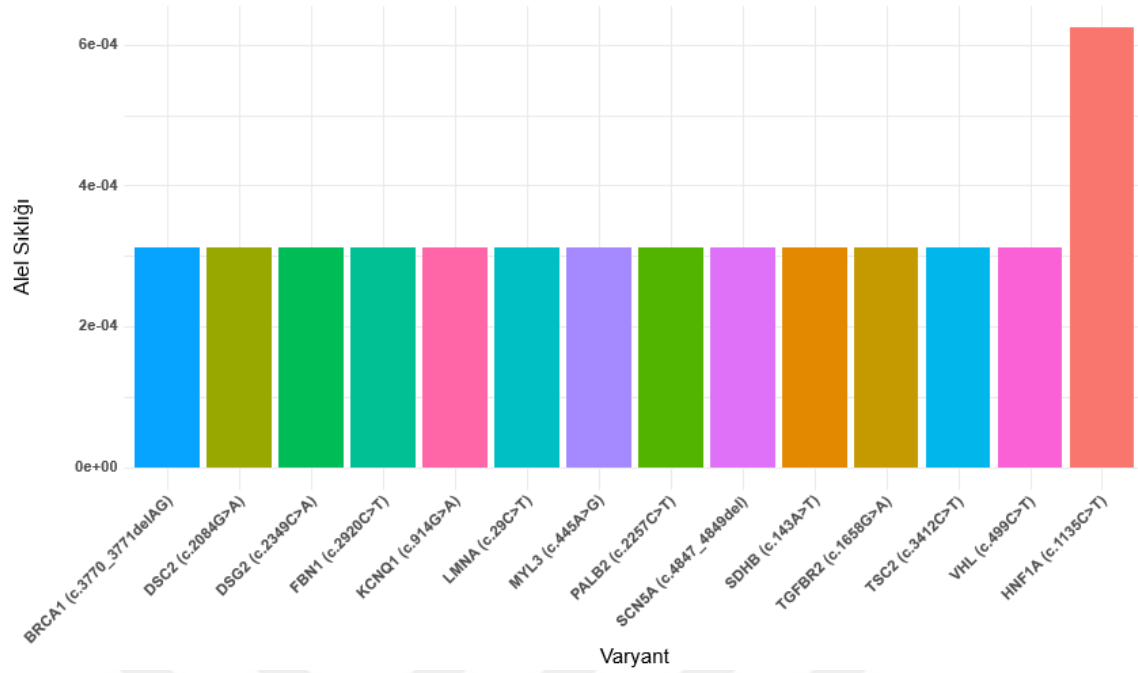


Şekil 4.42. *RYS1* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

Yapılan KED analizi sonucunda çeşitli genetik hastalıklar grubunda ClinVar’da bildirilmiş patojenik/muhtemel patojenik varyantlar en fazla *ATP7B* geni c.3207C>A, c.2804C>T, c.2128G>A varyantlarının görülmesinin yanında, çeşitli genetik hastalıklara sebep olan genler içinde diğer en sık görülen varyantlar sırası ile *RYR1* geni c.10343C>T, c.15021G>C, c.6823G>A, c.838 C>T, *RPE65* geni c.304G>T, c.370C>T ve *HNF1A* geni c.1135C>T varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Varyantların sıklık ve alel sıklıkları şekillerde verilmiştir (Şekil 4.37-4.44).

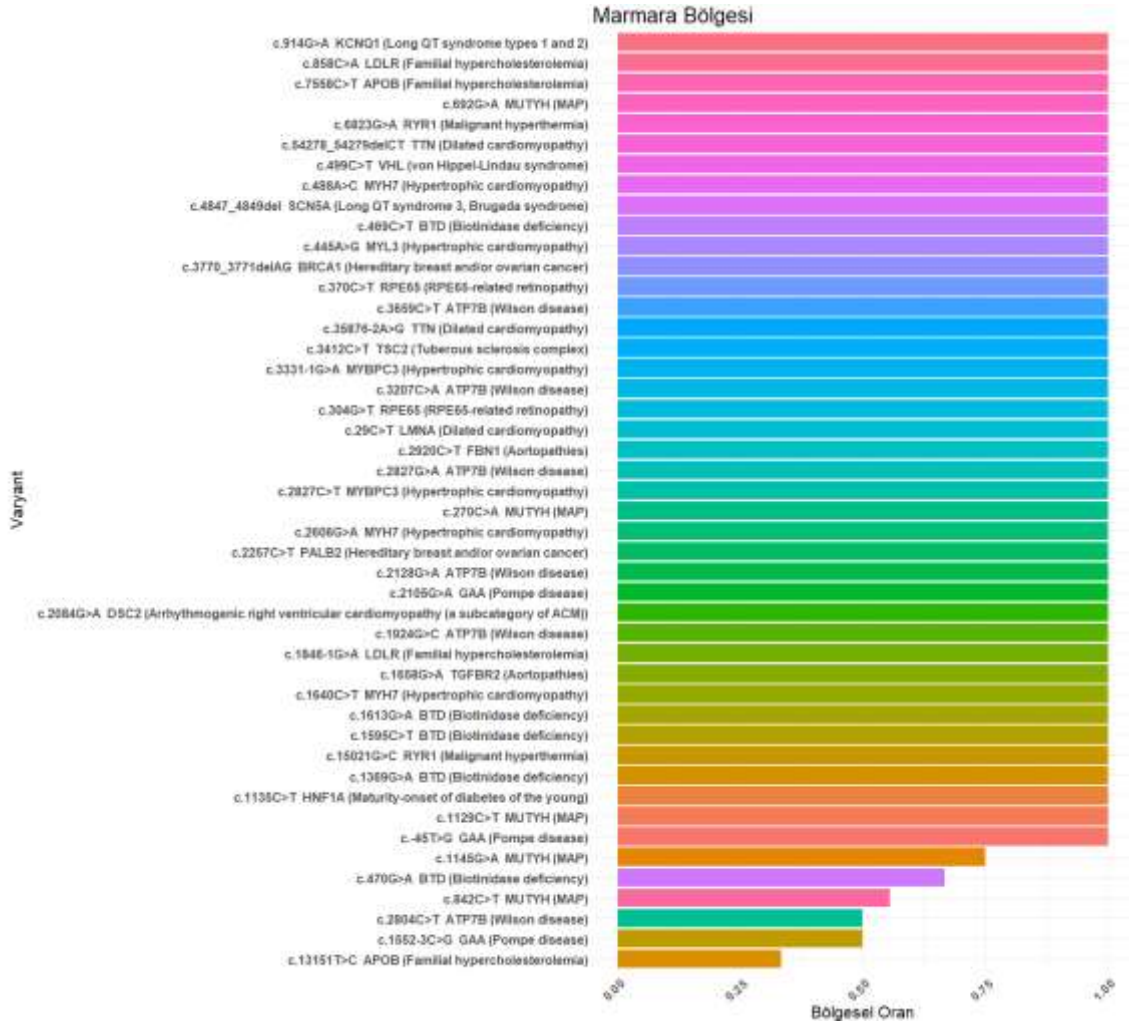


Şekil 4.43. Çalışmamızdaki genlerde tek varyant olarak tespit edilen ve ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen varyantların sıklıkları

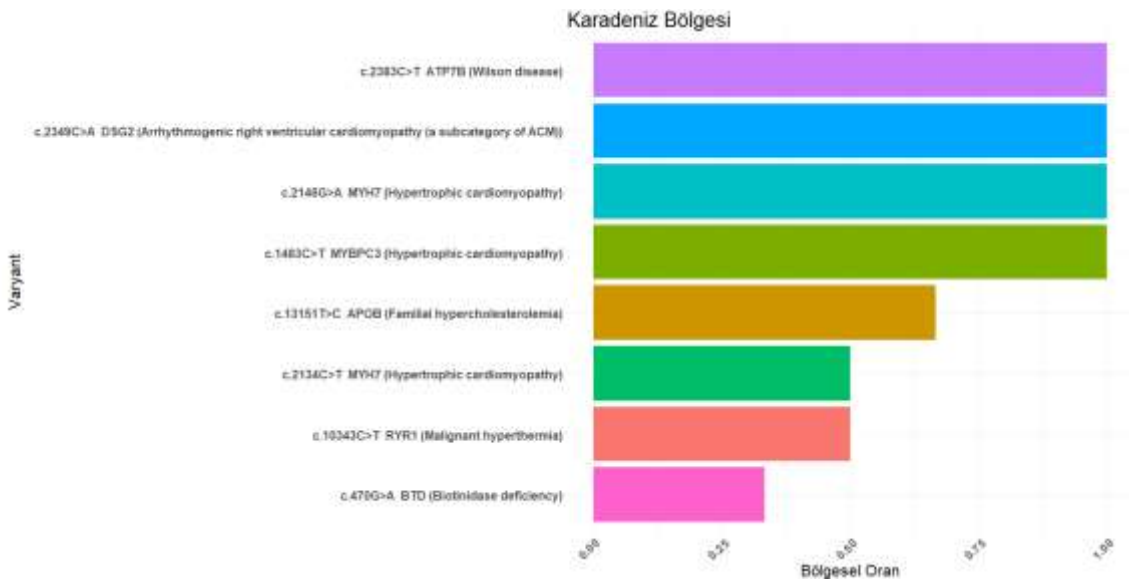


Şekil 4.44. Çalışmamızdaki genlerde tek varyant olarak tespit edilen ve ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik bildirilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

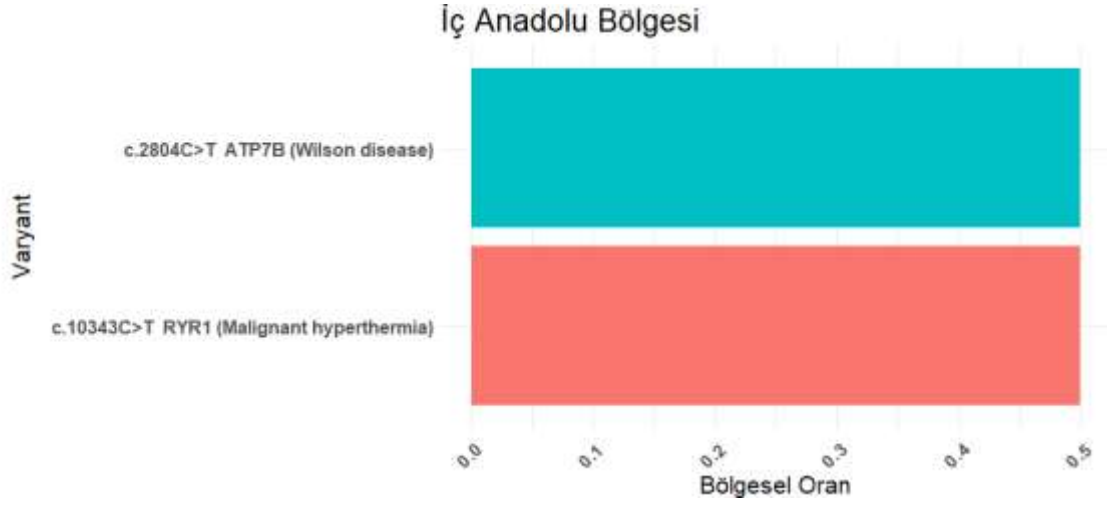
Çalışmamızda ACMG 81 ikincil bulgularda tespit edilen, ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantların bölgesel dağılımları incelendiğinde Marmara bölgesi en fazla varyant gözlenen bölge olmuştur (Şekil 4.45-4.50).



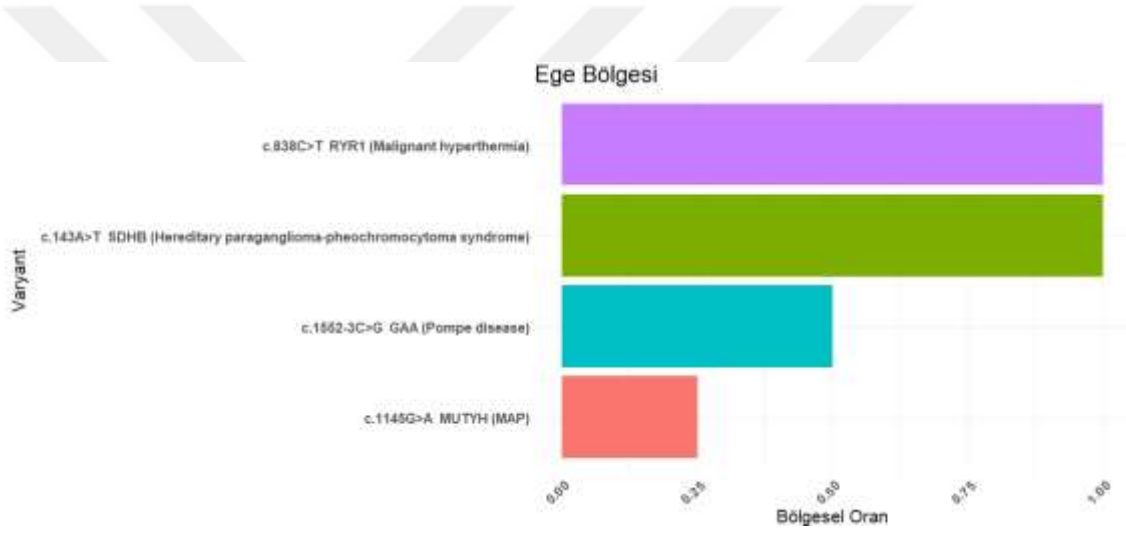
Şekil 4. 45. ACMG 81 ikincil bulgularla Marmara bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları



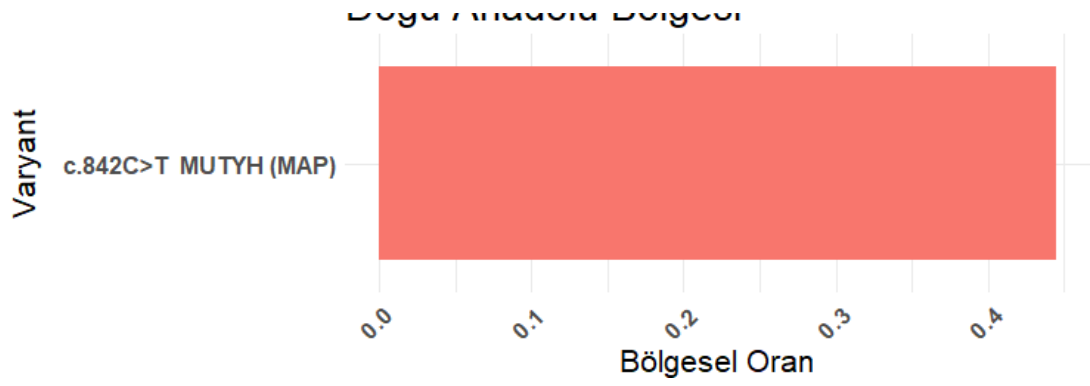
Şekil 4. 46. ACMG 81 ikincil bulgularla Karadeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları



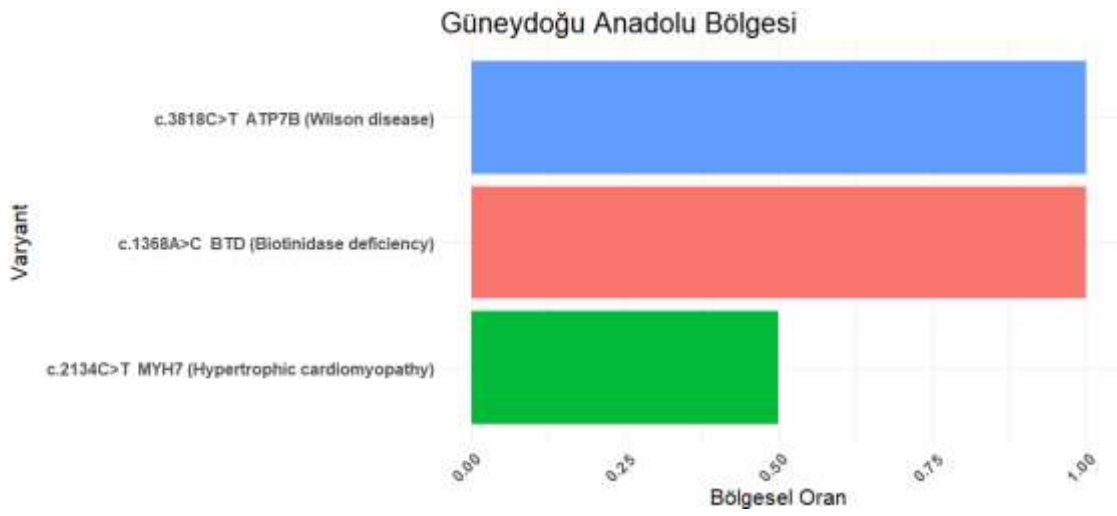
Şekil 4. 47. ACMG 81 ikincil bulgularda İç Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları



Şekil 4. 48. ACMG 81 ikincil bulgularda Ege bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları



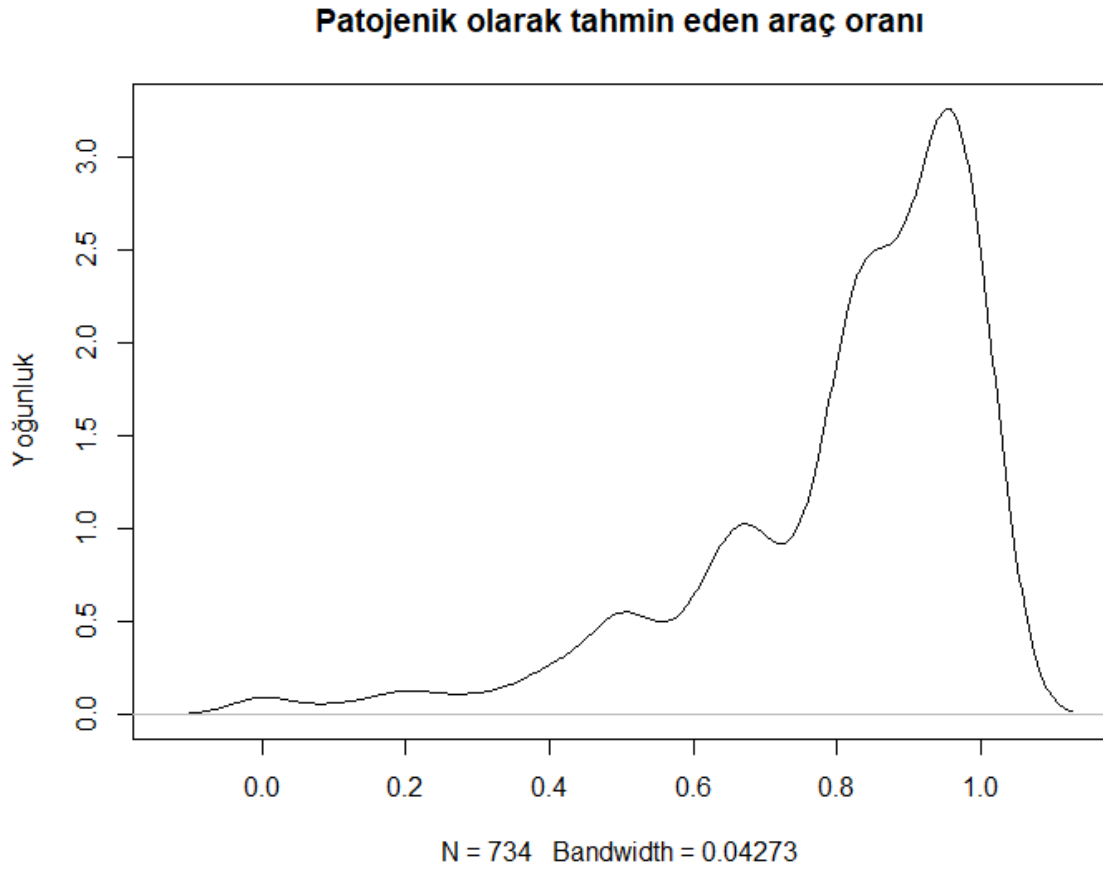
Şekil 4. 49. ACMG 81 ikincil bulgularda Doğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları



Şekil 4. 50. ACMG 81 ikincil bulgularda Güneydoğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilen varyantların oranları

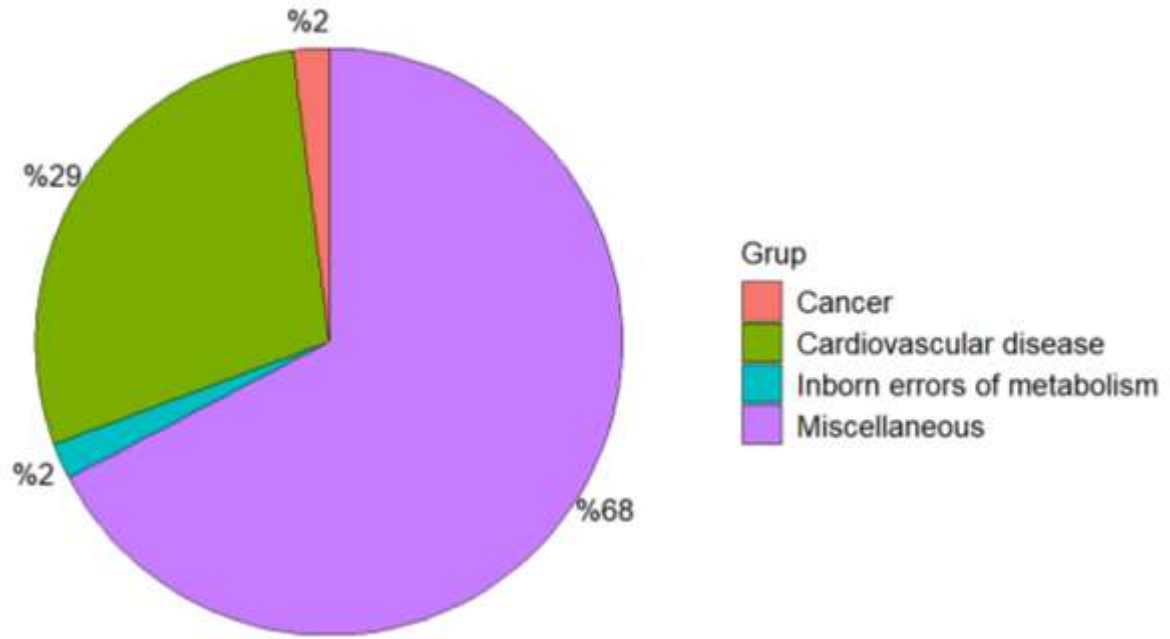
4.1.2. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar

ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilmeyen fakat ANNOVAR ve InterVar gibi patojenite tahmin algoritmaları tarafından patojenik olduğu öngörülen 547 hastada (%34,187) varyant saptanmıştır. Bu algoritma arayüz programlarında kullanılan araçlar Şekil 4.53’de gösterilmiştir.



Şekil 4. 51. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların patojenitelerini tahmin etmek için kullanılan araçların oran grafiği

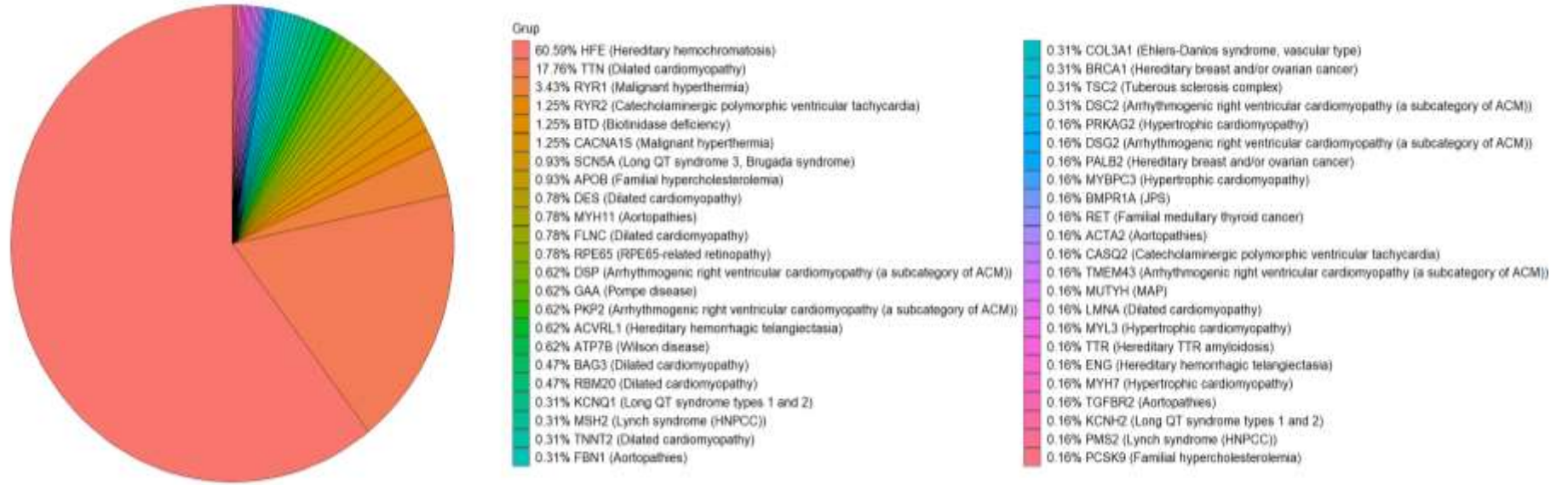
Tespit edilen patojenik/muhtemel patojenik varyantların fenotipleri; kardiyovasküler hastalıklar %29, kanser %2, konjenital metabolizma bozuklukları %2 ve diğerleri %68 şeklinde dağılım göstermektedir (Şekil 4.52).



Şekil 4.52. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli klinik ile ilişkili hastalıkların dağılımları

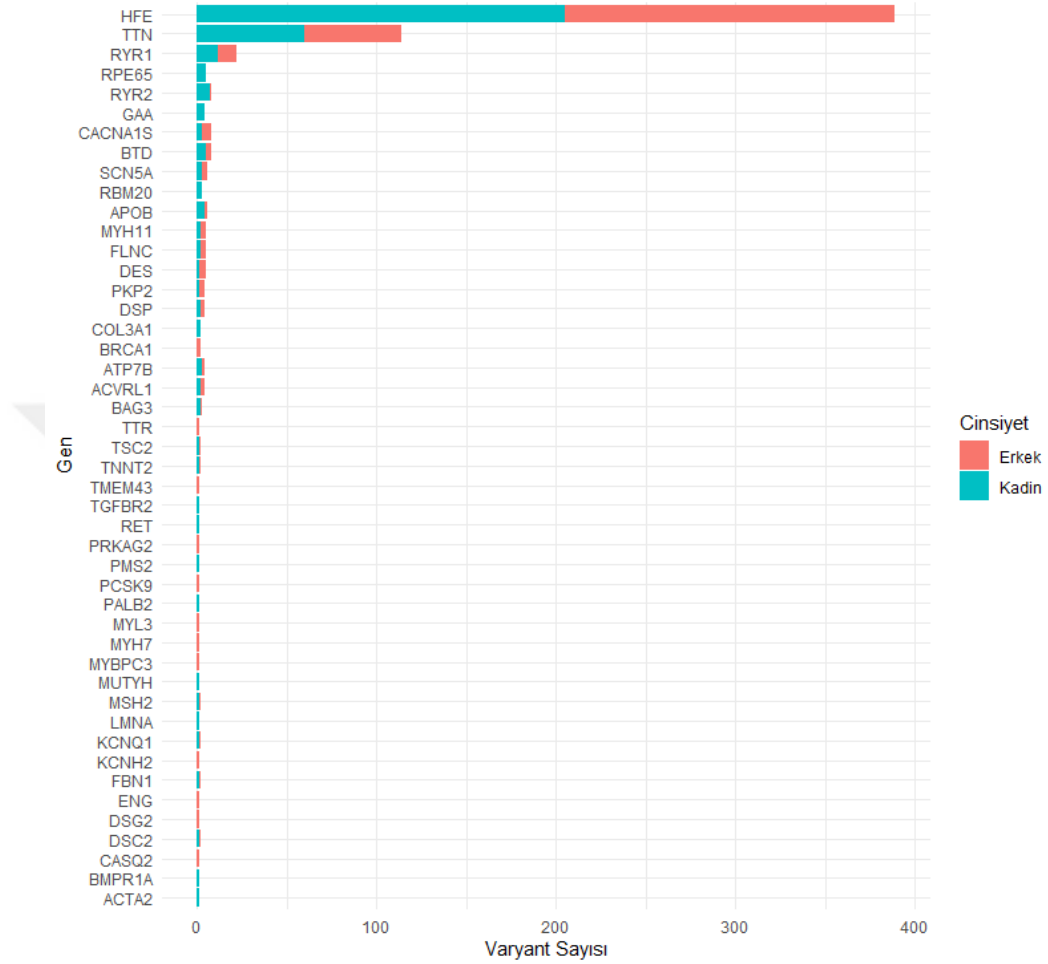
ACMG ikincil bulgularda *HFE* genindeki c.845G>A varyantının homozigot olanlarının rapor edilmesi tavsiye edilmektedir. Çalışmamızda *HFE* geni varyantlarının filtrelenmesi ACMG ikincil bulgularda filtrelendirilmemiş olup patojenitesine bakılmadan sık görülen üç varyant ayrı olarak filtrelenmiştir. ClinVar’da patojenitesi bildirilmeyen varyantlar başlığı altında da ayrıca *HFE* geni filtrelenmiştir. Bunun nedeni ise *HFE* c.193A>T ve c.187C>G varyantlarının sık görülmesi nedeni ile halen ClinVar’da patojenitesi hakkında tartışmalı bilgiler bulunmaktadır.

Yapılan KED analizinden çıkan sonuca göre, ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar sırası ile en fazla *HFE* (%60,59), *TTN* (%17,76), *RYR1* (%3,43), *RYR2* (%1,25), *BTBD* (%1,25) ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.53).

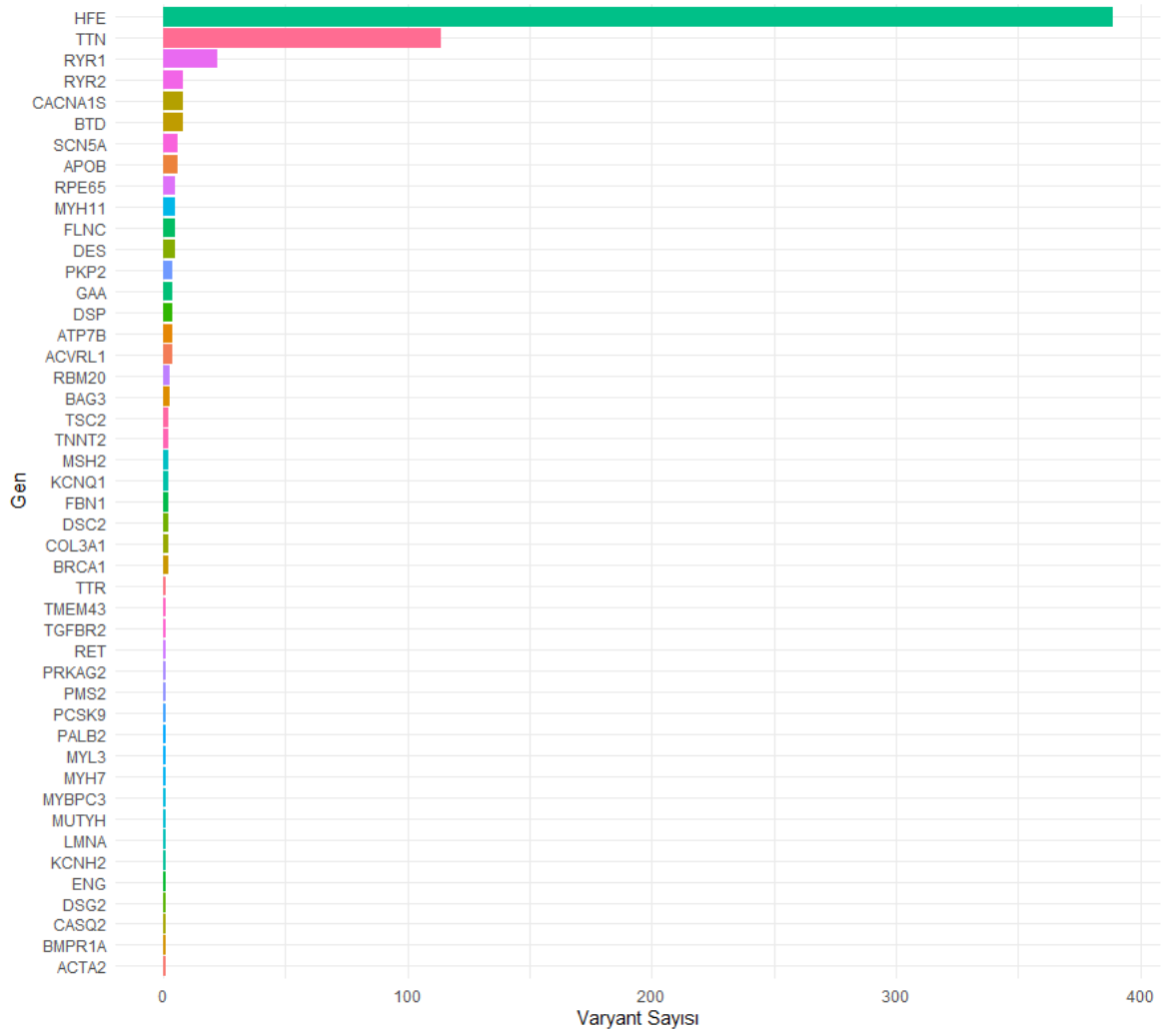


Şekil 4. 53. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların gen dağılımları

Tespit edilen genlerdeki varyantların cinsiyet ve sayısı dağılımları şekilde gösterilmiştir (Şekil 4.54-4.55)

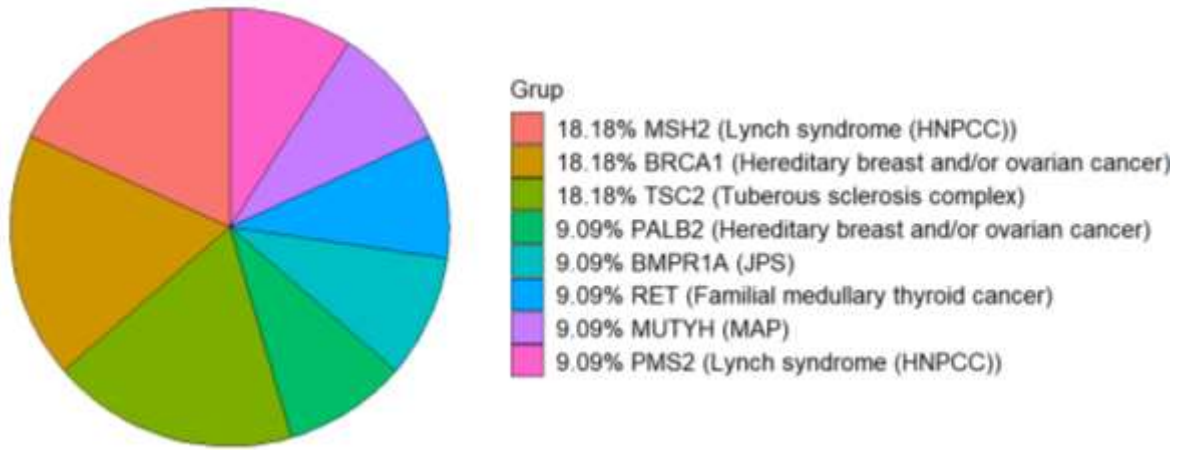


Şekil 4. 54. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların sayıları ve cinsiyet dağılımları



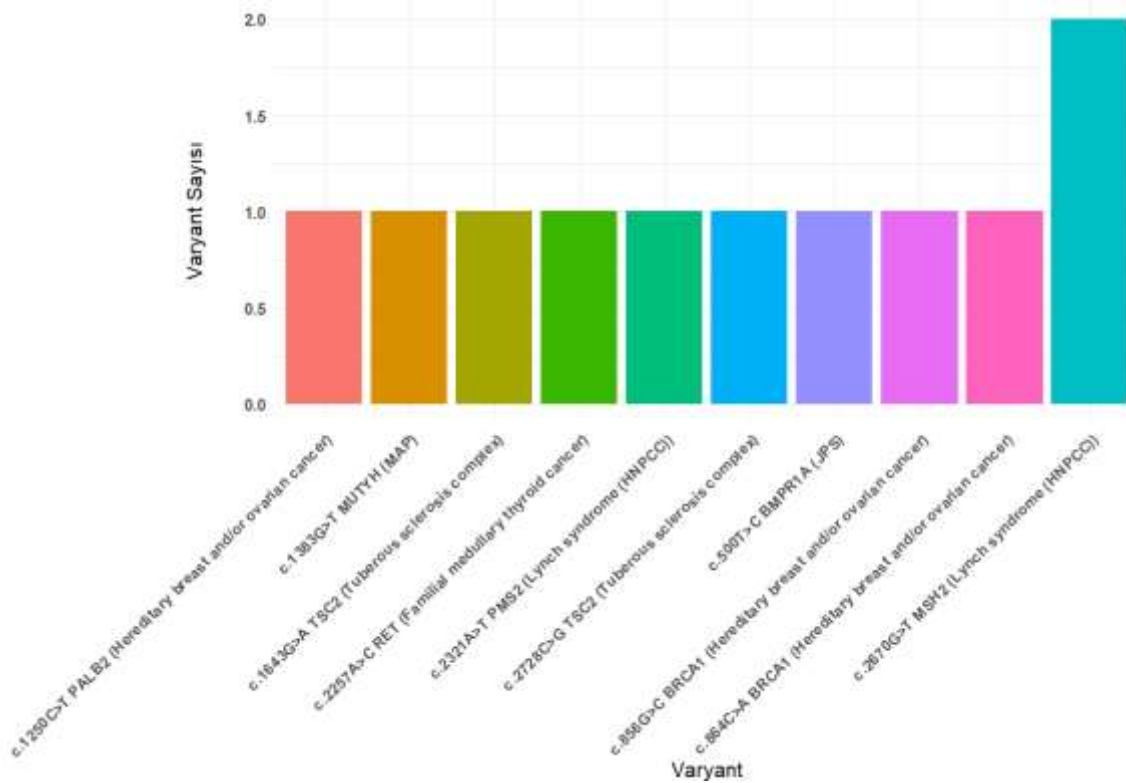
Şekil 4.55. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların sayıları

Çalışmamızda çıkan sonuca göre ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar içinde kanser ile ilişkili genlerin içinde en fazla varyant görülen genler sırası ile *MSH2* (%18,8), *BRCA1* (%18,8), *TSC2* (%18,8), *PALB2* (%9.09) ve diğer genler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.56).

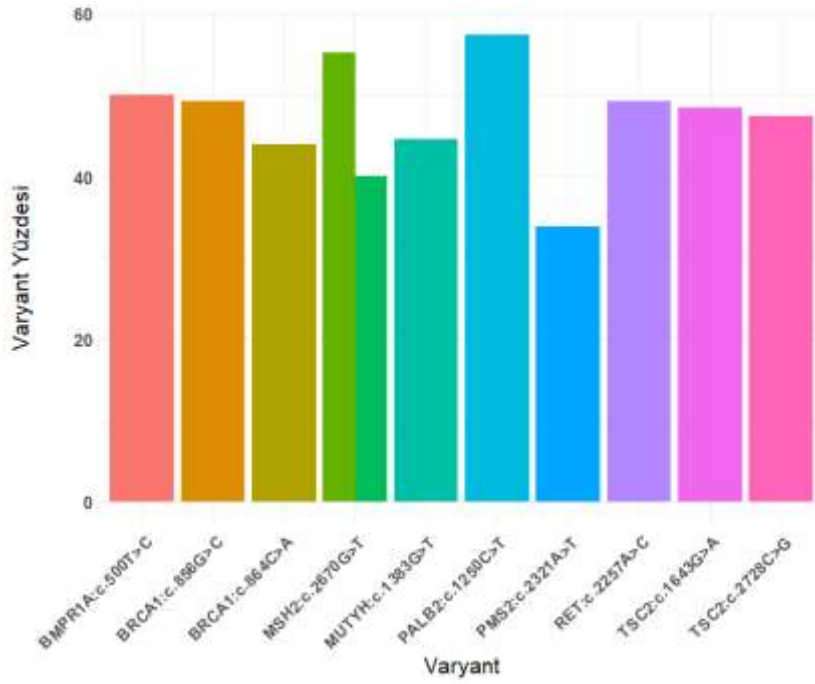


Şekil 4.56. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerin dağılımları

Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyantın *MSH2* geni c.2670G>T (Şekil 4.57) ve tespit edilen bütün varyantların heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.58).

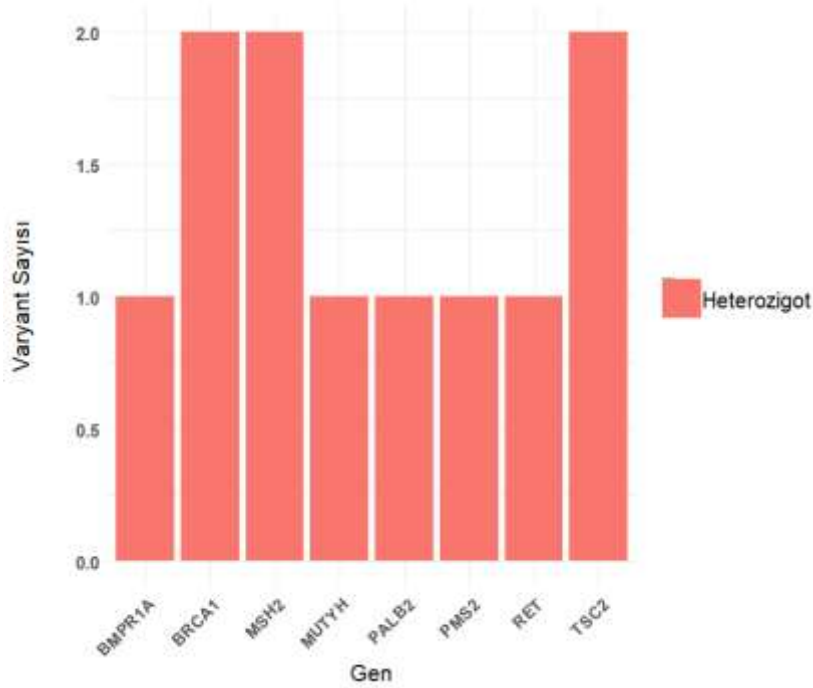


Şekil 4.57. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları



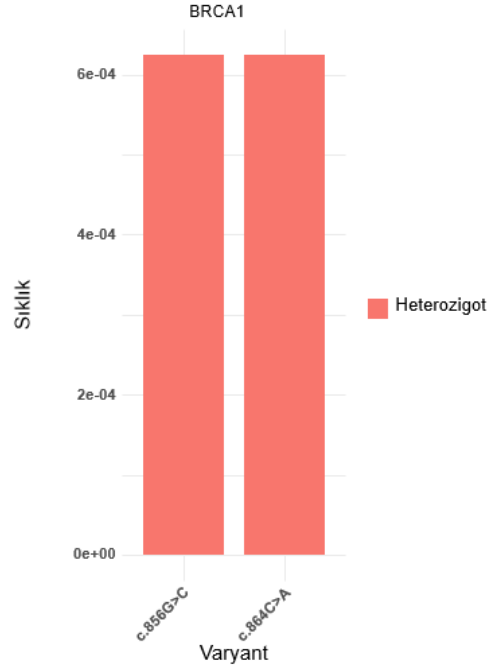
Şekil 4. 58. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri

ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlarda tespit edilen varyantların tamamının heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.59).

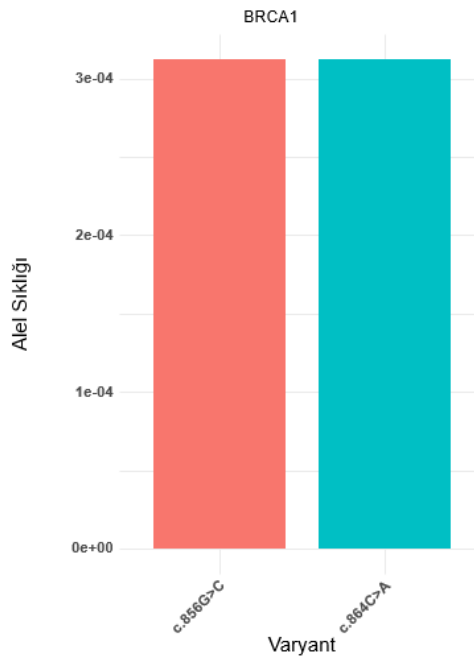


Şekil 4.59. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kanser hastalıkları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayısı ve zigositeleri

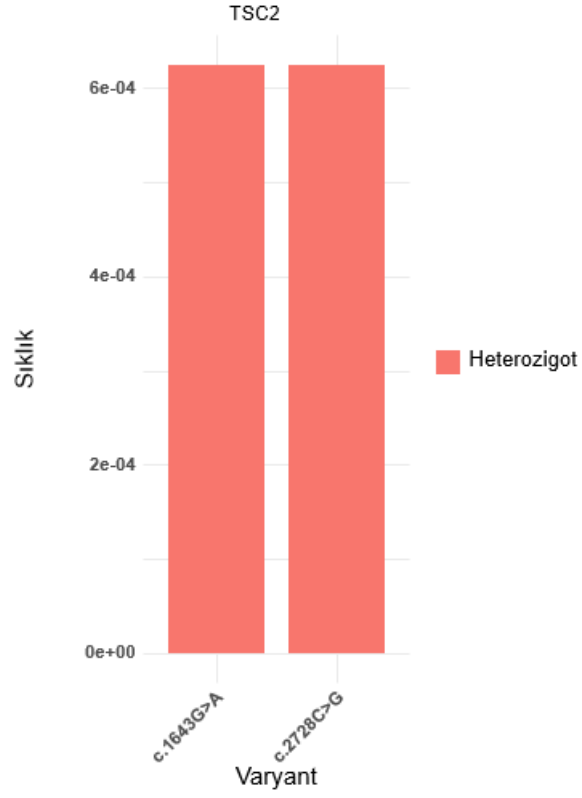
Çalışmamızda ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların içinde sık görülen *BRCA1* geni varyantlarının sıklığı ve alel sıklıkları şekilde verilmiştir (Şekil 4.60-4.63).



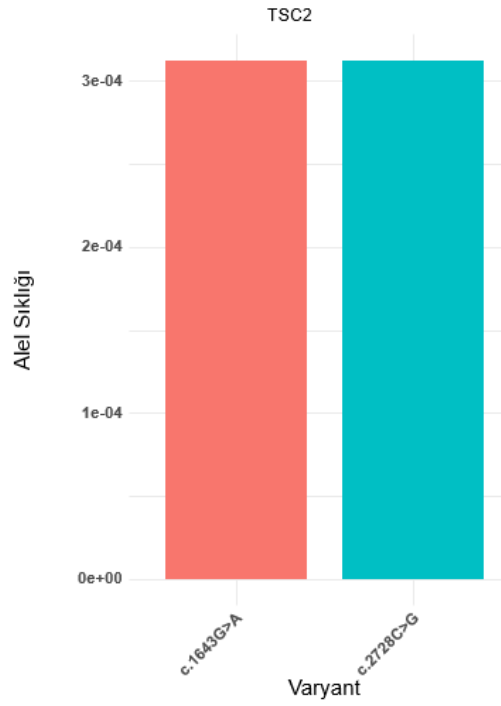
Şekil 4.60. *BRCA1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositesi (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4.61. *BRCA1* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



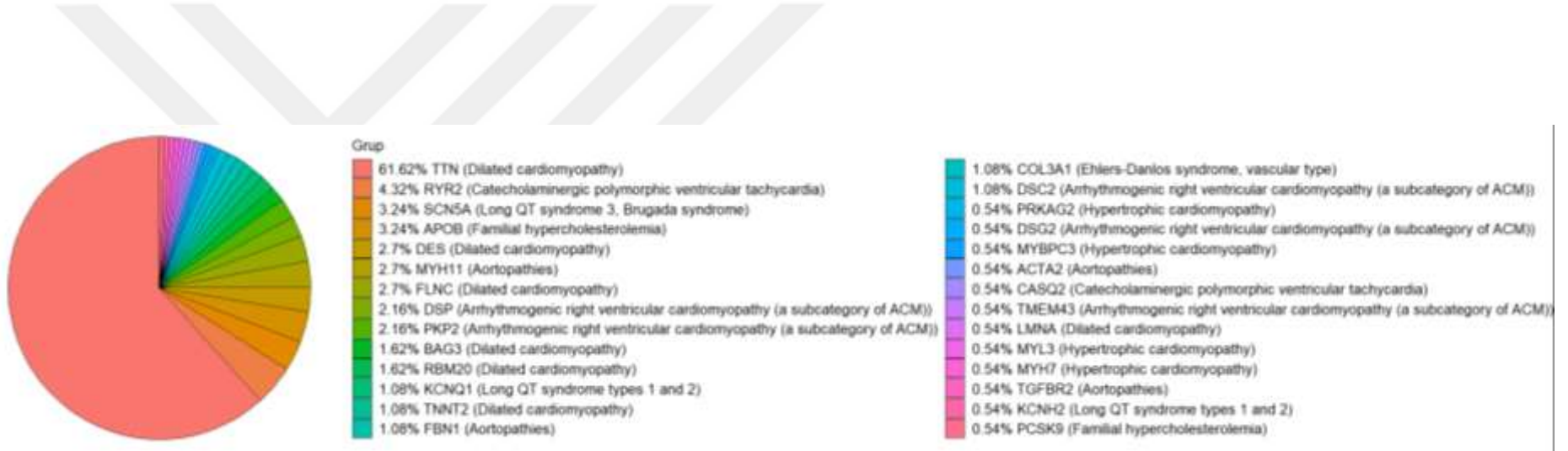
Şekil 4.62. TSC2 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositesi (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



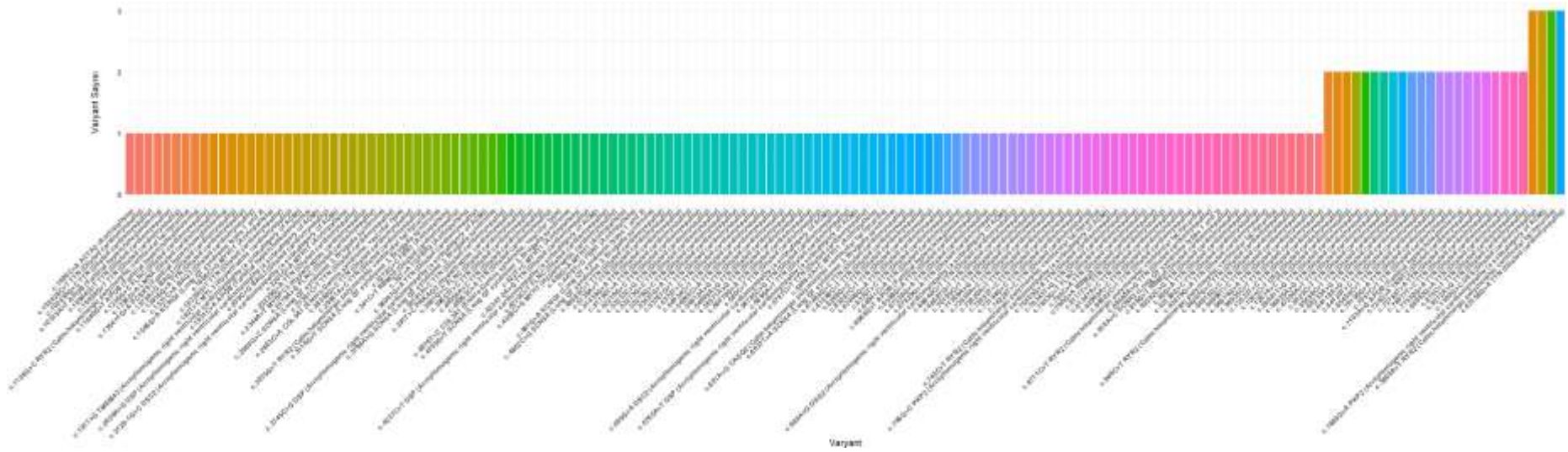
Şekil 4.63. TSC2 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlar %61,62 *TTN*, %4,32 *RYR2*, %3,24 *SCN5A* ve diğer genler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.64). Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyant *TTN* geni c.63158G>A olduğu görülmüştür (Şekil 4.65).



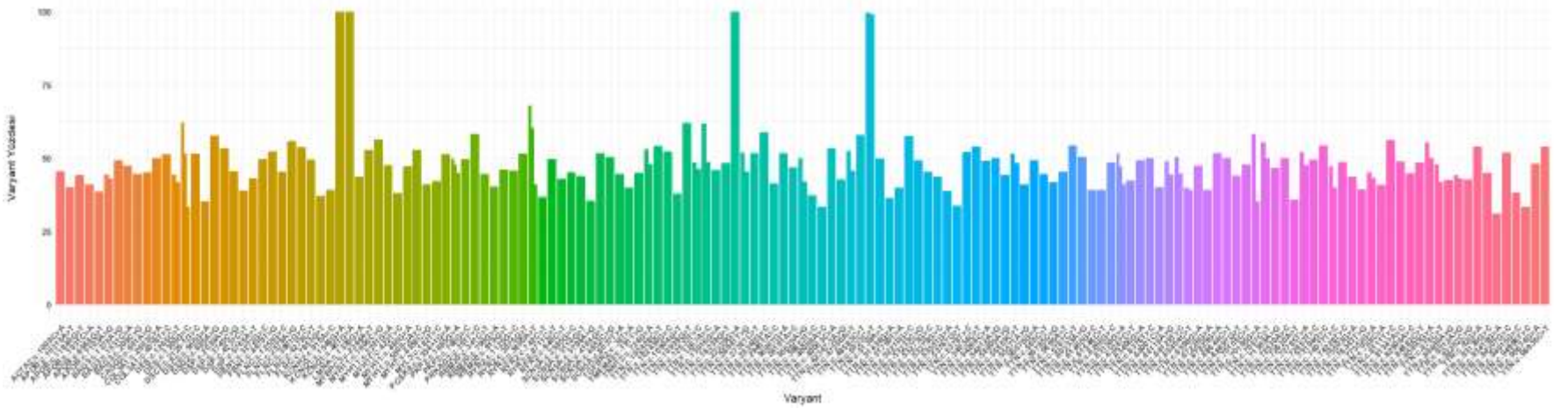


Şekil 4.64. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları

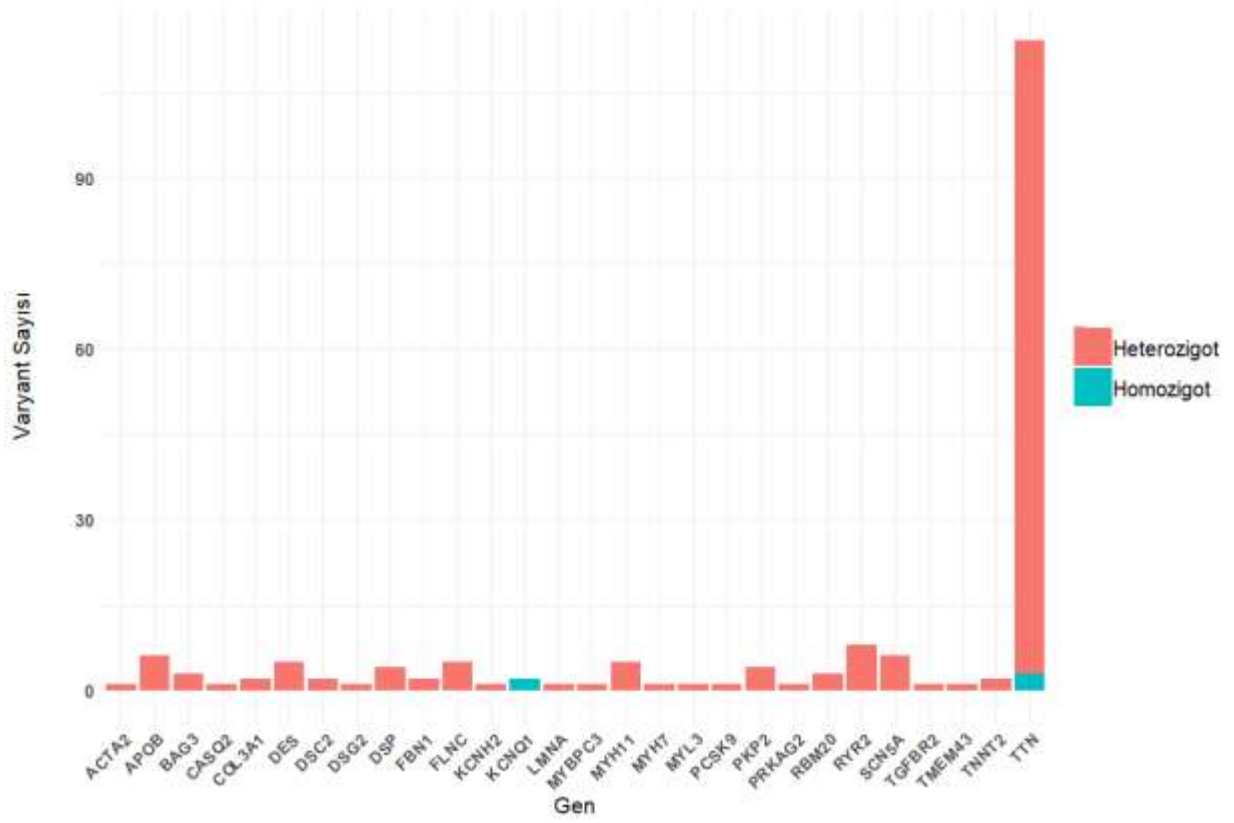


Şekil 4.65. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sayıları

Tespit edilen bu varyantlardan *KCNQ1* geni c.461G>A, c.1546G>A ve *TTN* geni c.22229G>A, c.5023C>T varyantları homozigot olarak saptanmıştır. Diğer tespi edilen varyantlar ise heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.66-4.67)

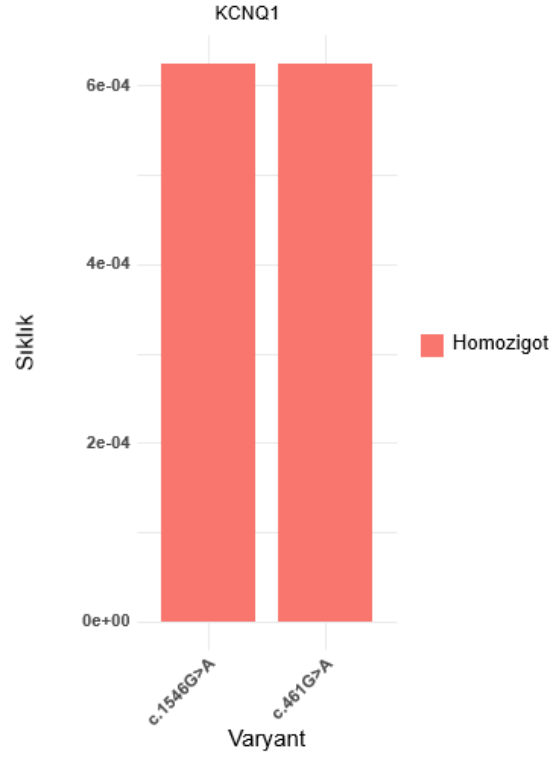


Şekil 4.66. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeler

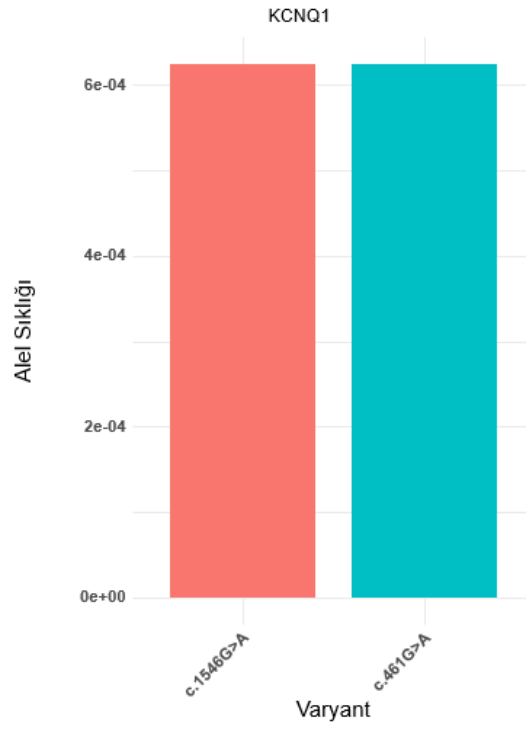


Şekil 4.67. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri ve varyant sayıları

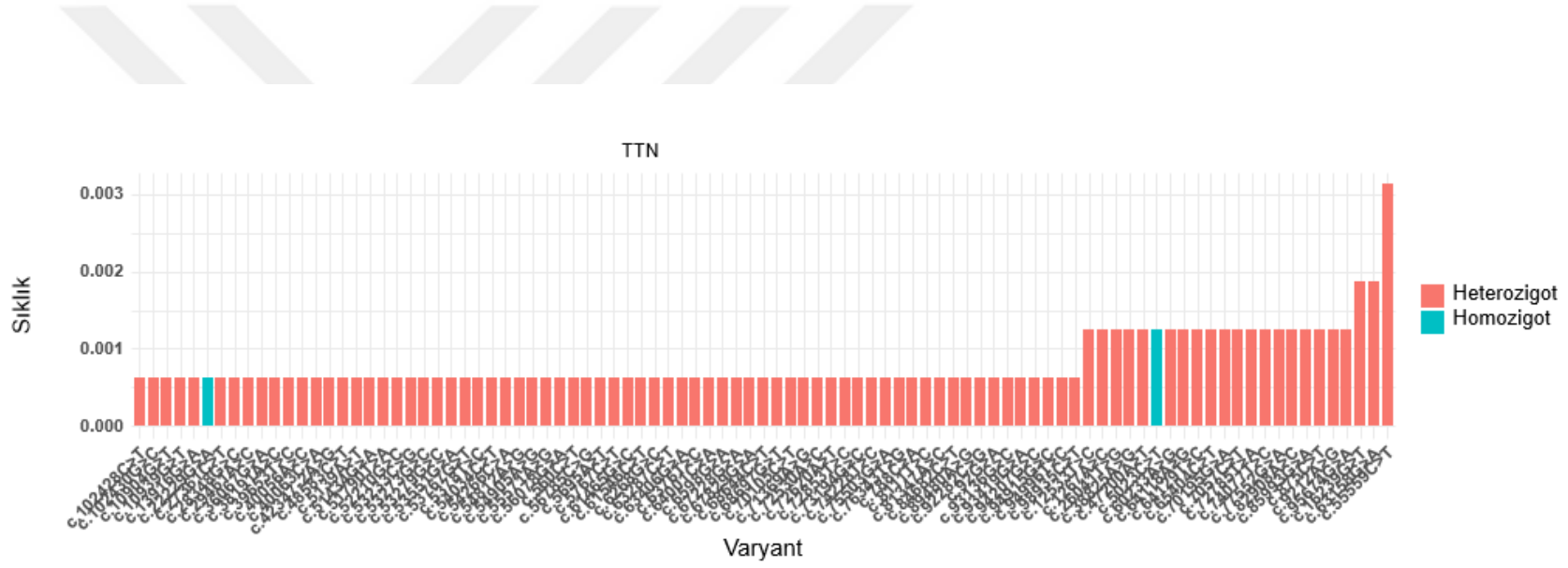
Çalışmamızda ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları Şekil 4.68-4.95’de verilmiştir.



Şekil 4.68. *KCNQ1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

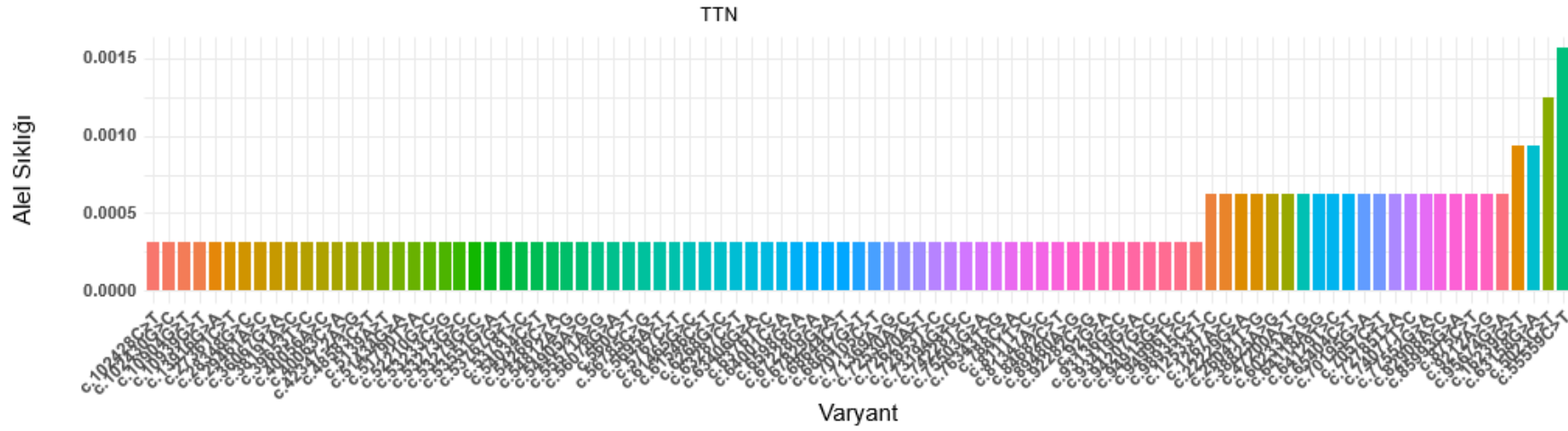


Şekil 4.69. *KCNQ1* geninde tespit edilen varyantların allel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

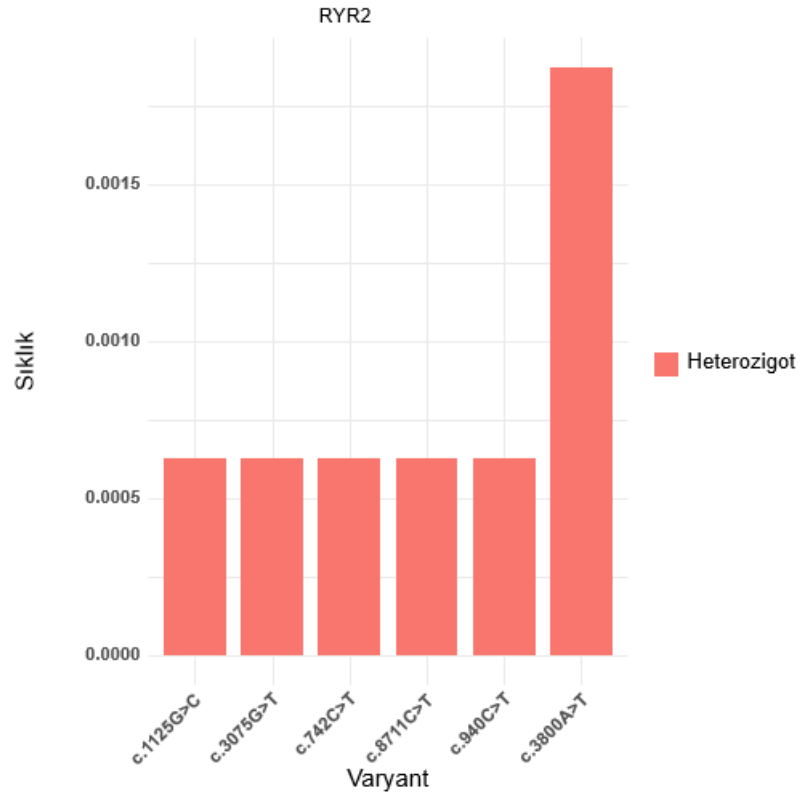


67

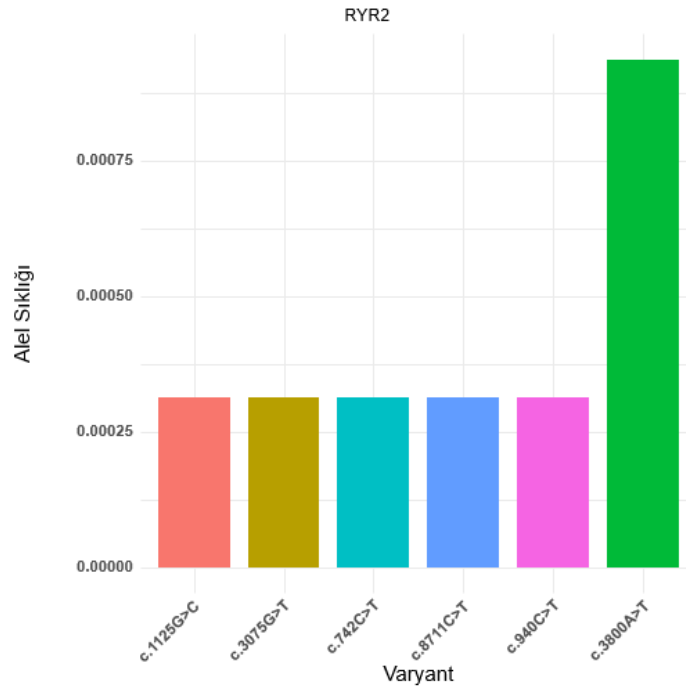
Şekil 4.70. TTN geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



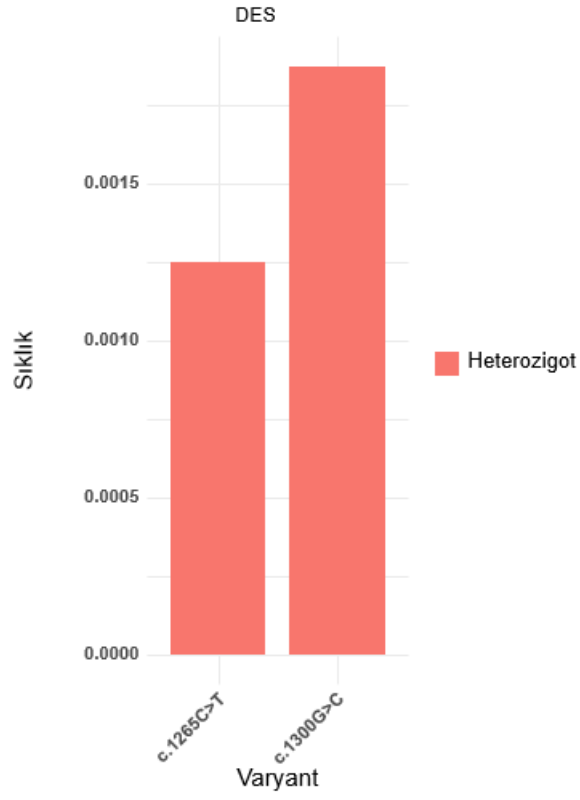
Şekil 4.71. TTN geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



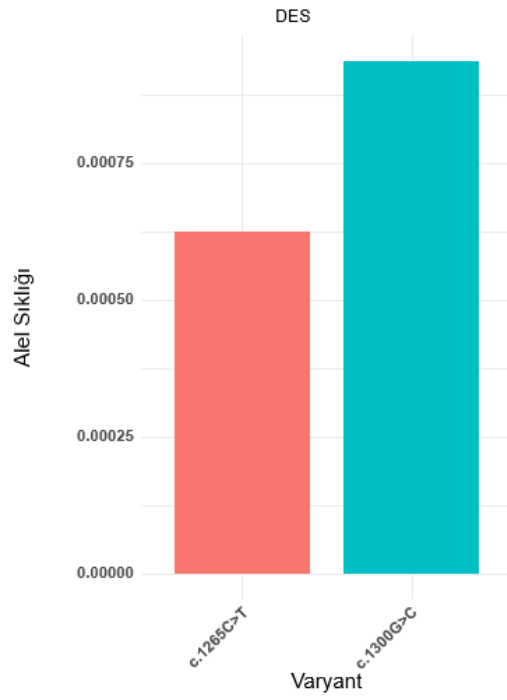
Şekil 4.72. RYS2 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



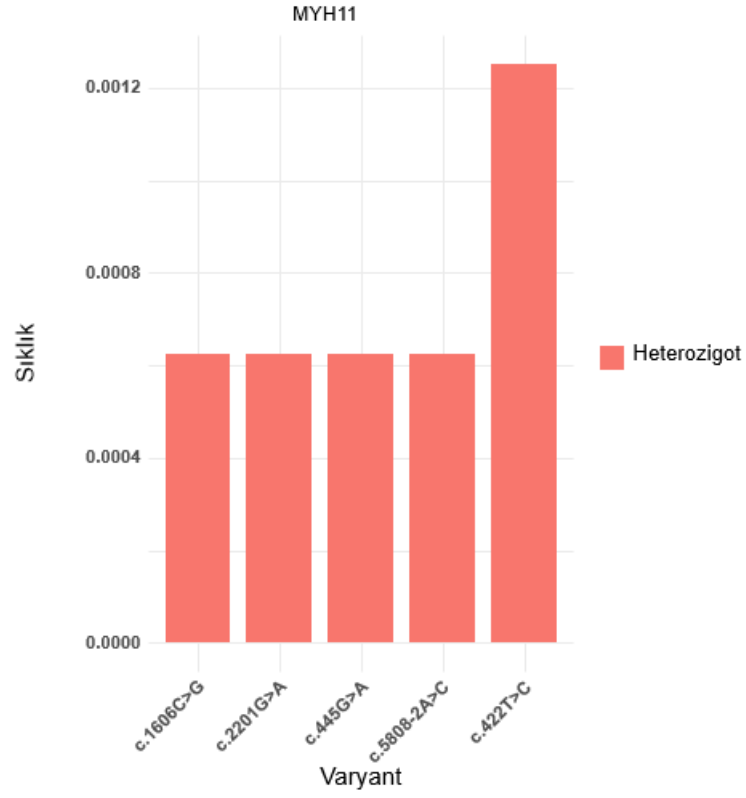
Şekil 4.73. RYS2 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



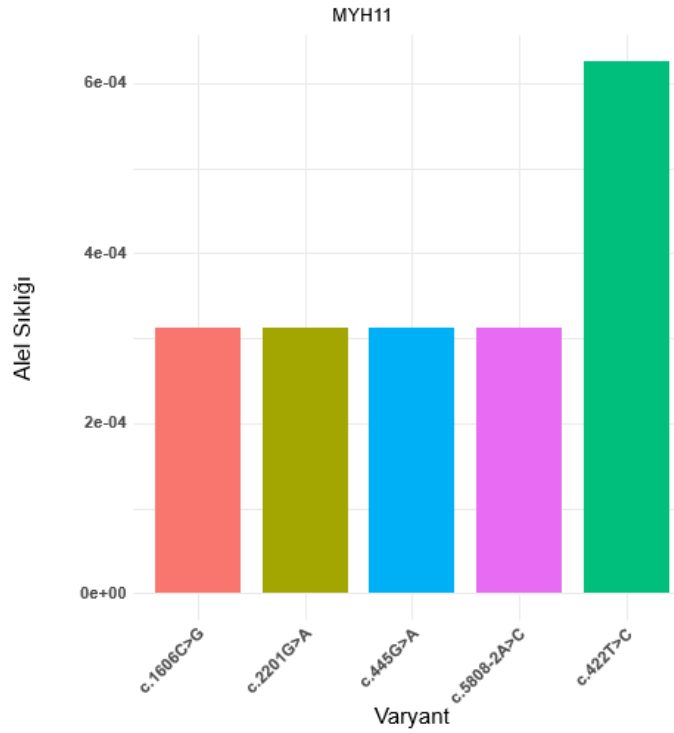
Şekil 4.74. DES geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



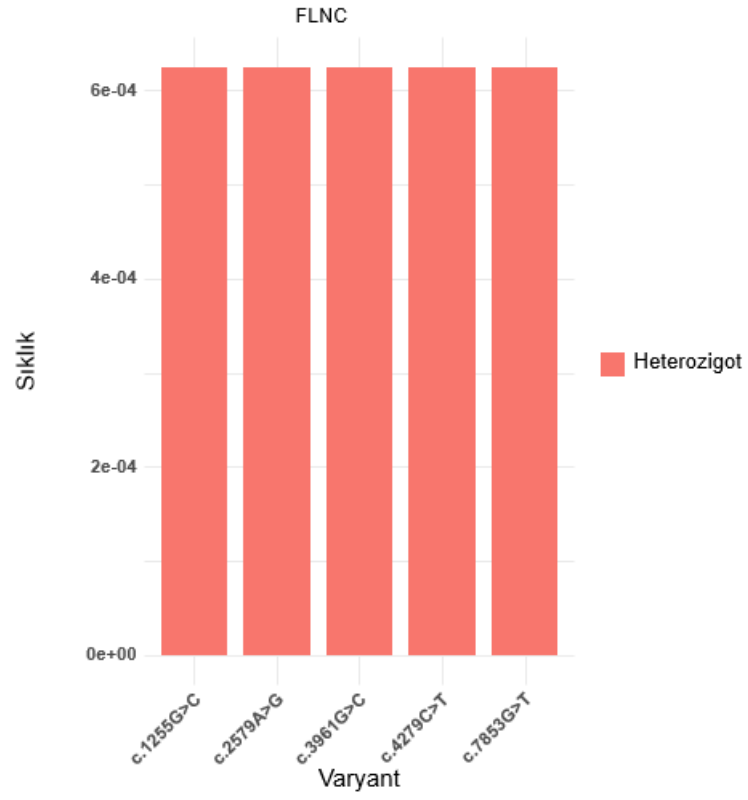
Şekil 4.75. DES geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



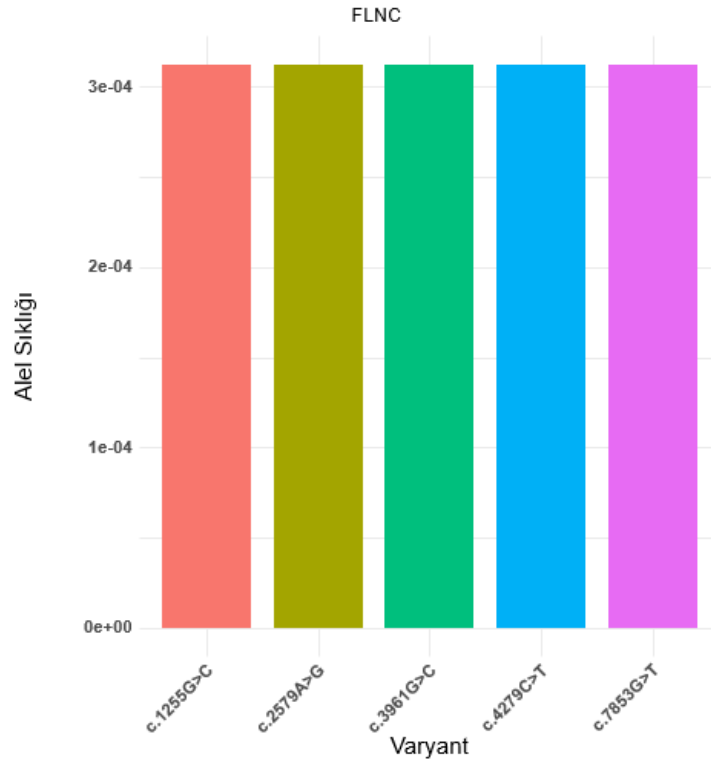
Şekil 4.76. *MYH11* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositleri



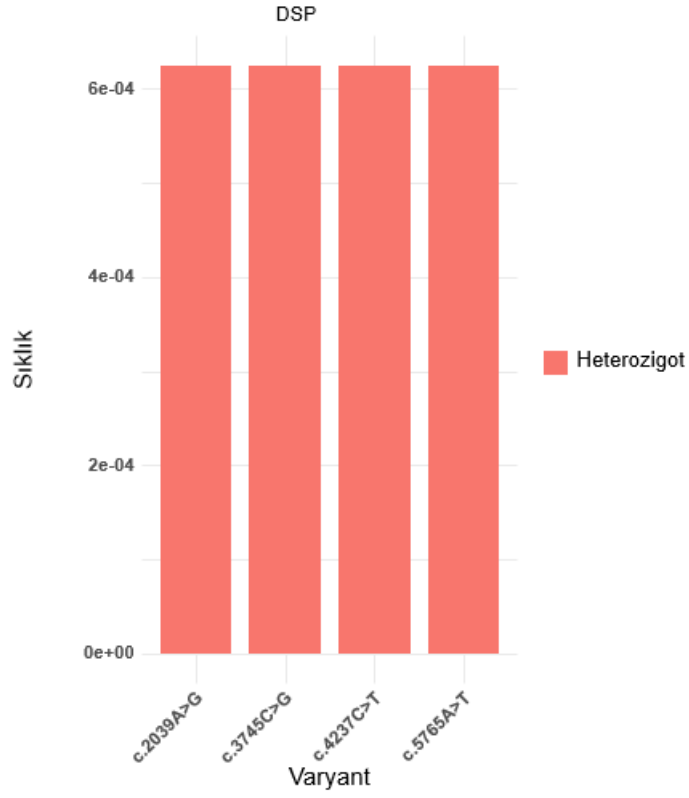
Şekil 4.77. *MYH11* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



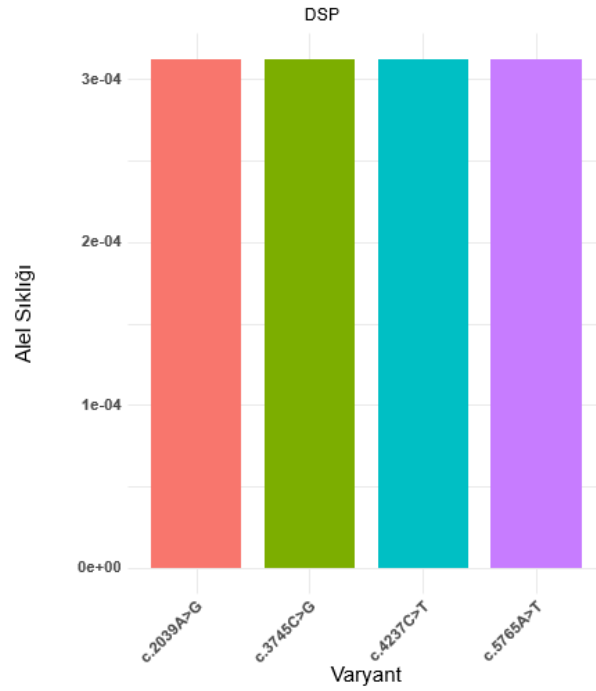
Şekil 4.78. *FLNC* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



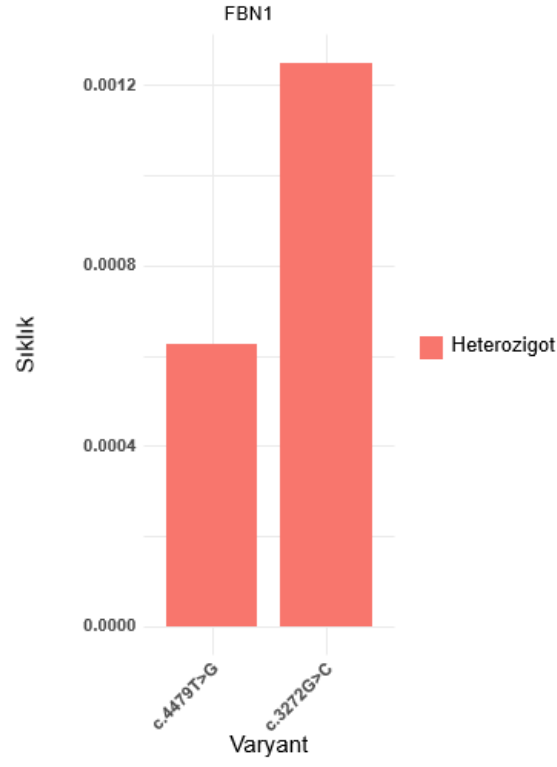
Şekil 4.79. *FLNC* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



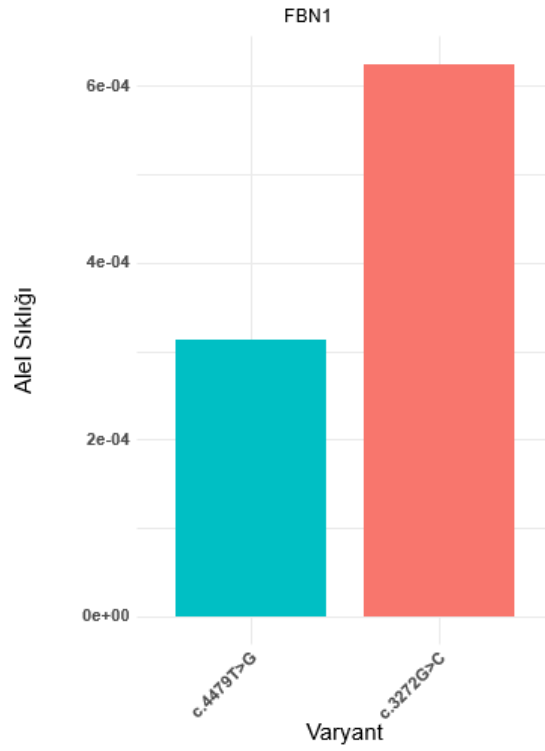
Şekil 4.80. DSP geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



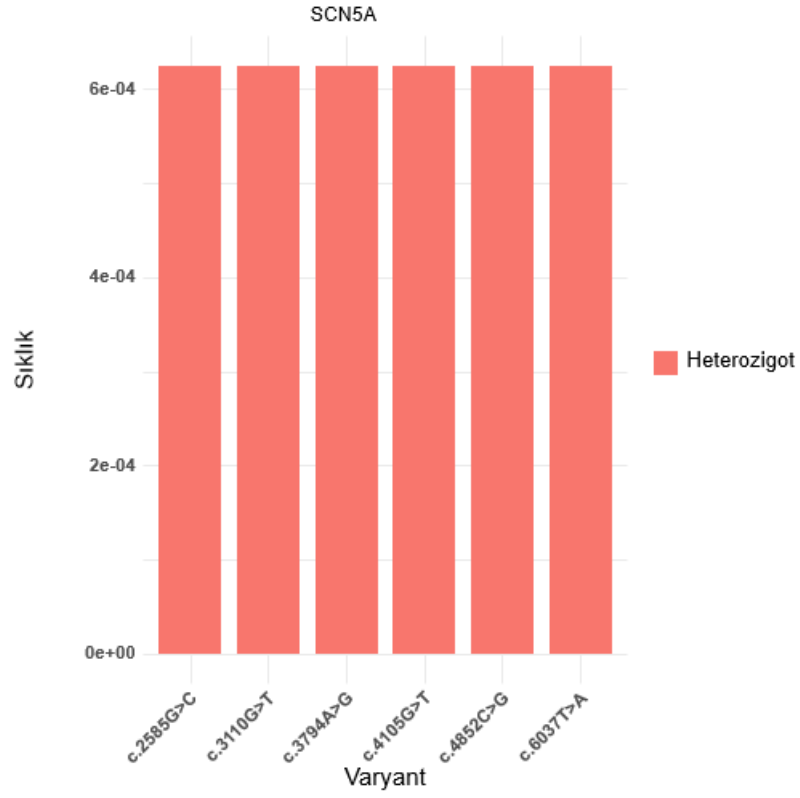
Şekil 4.81. DSP geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



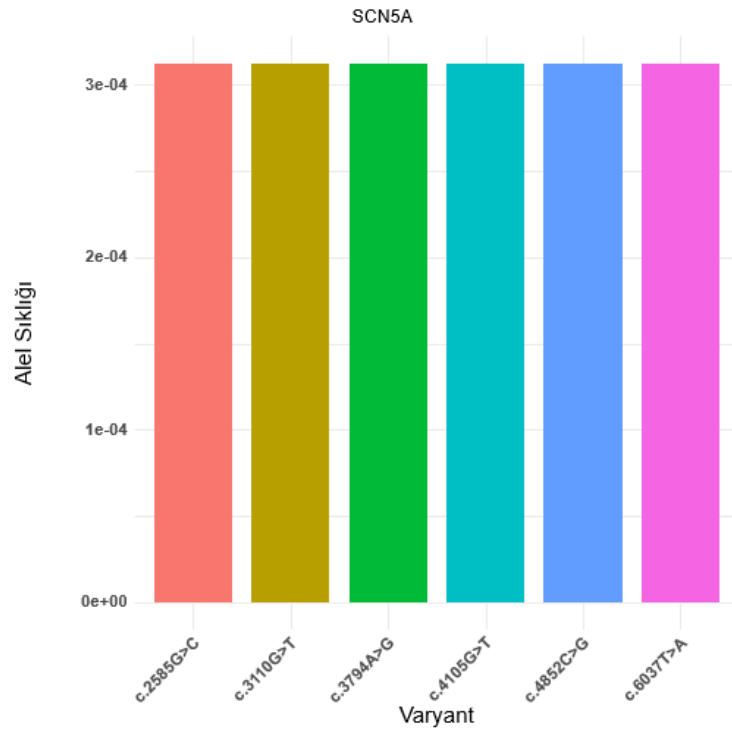
Şekil 4.82. *FBN1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



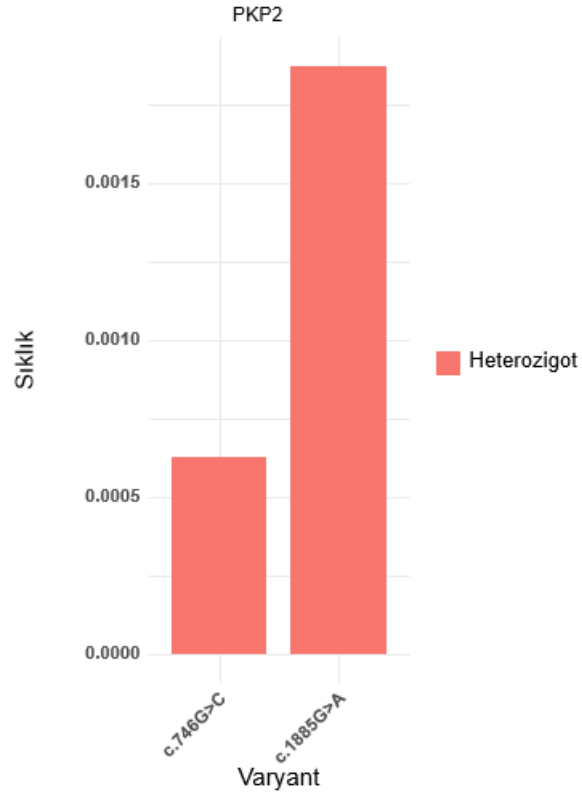
Şekil 4.83. *FBN1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları



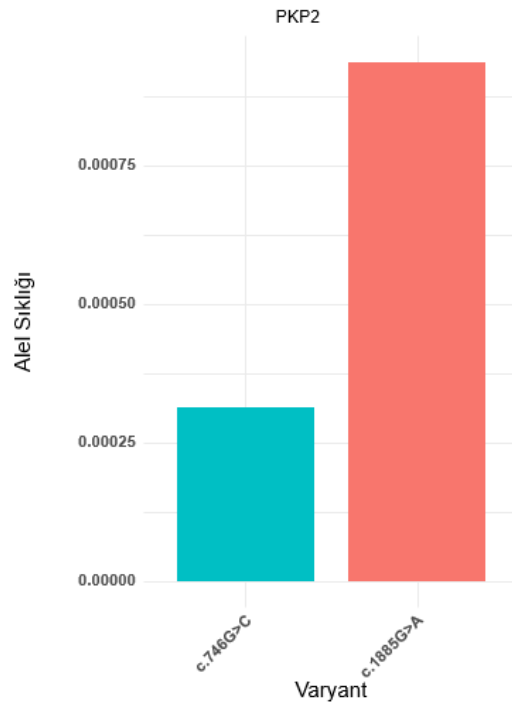
Şekil 4.84. *SCN5A* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



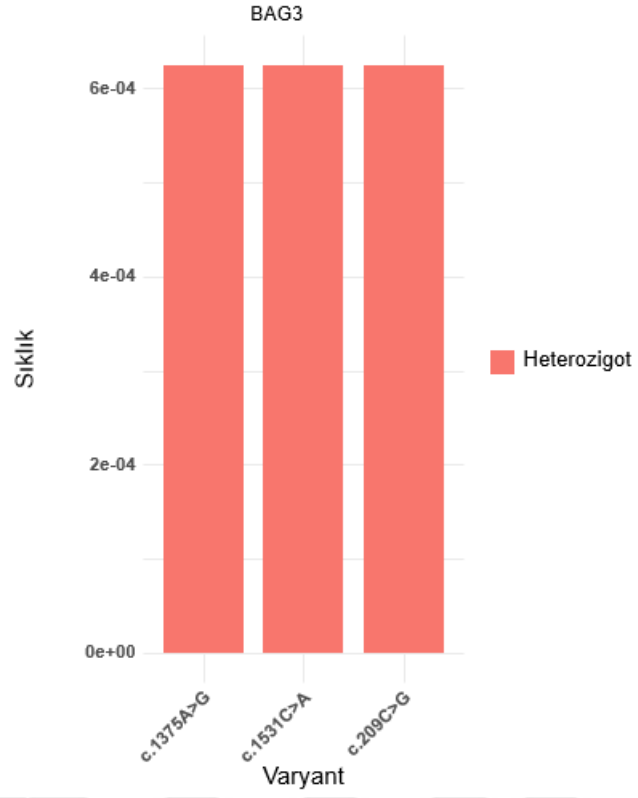
Şekil 4.85. *SCN5A* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



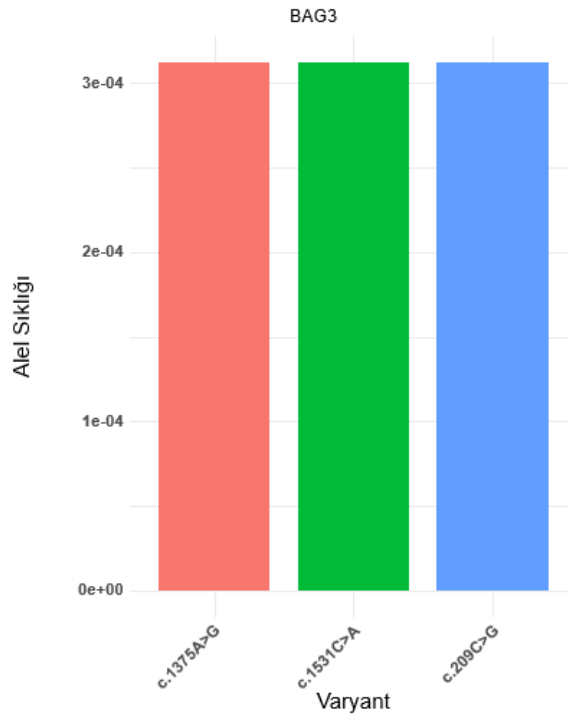
Şekil 4.86. PKP2 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



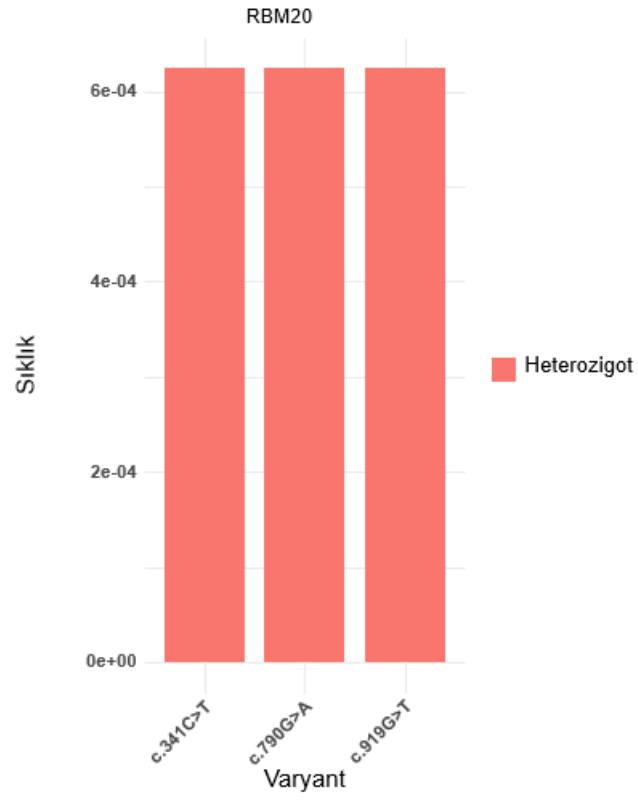
Şekil 4.87. PKP2 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



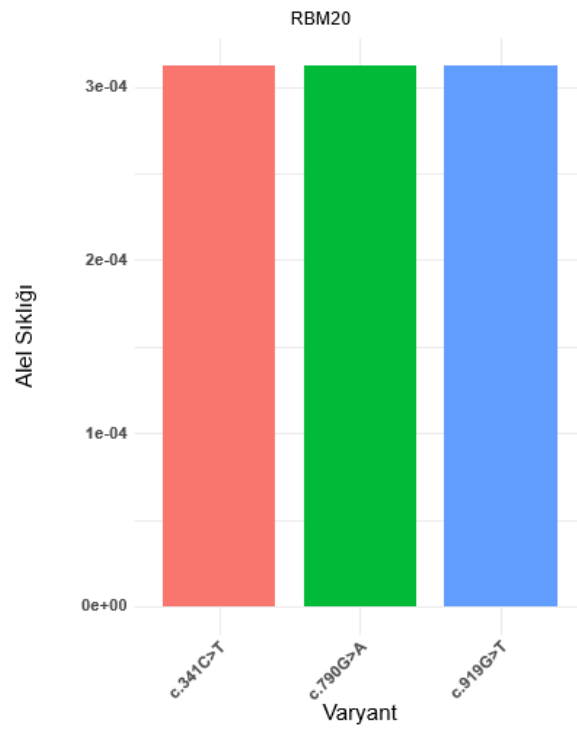
Şekil 4.88. BAG3 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



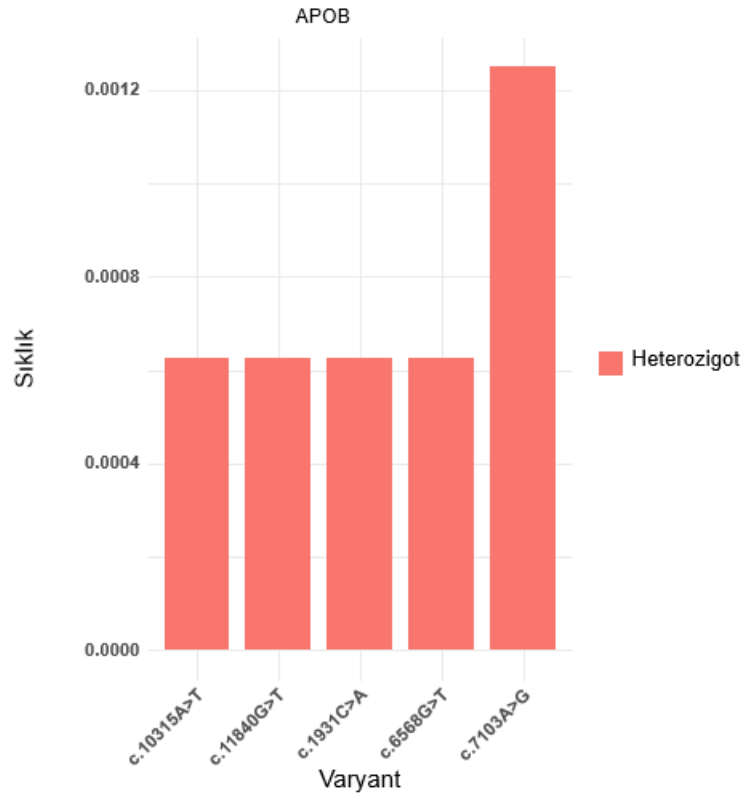
Şekil 4.89. BAG3 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



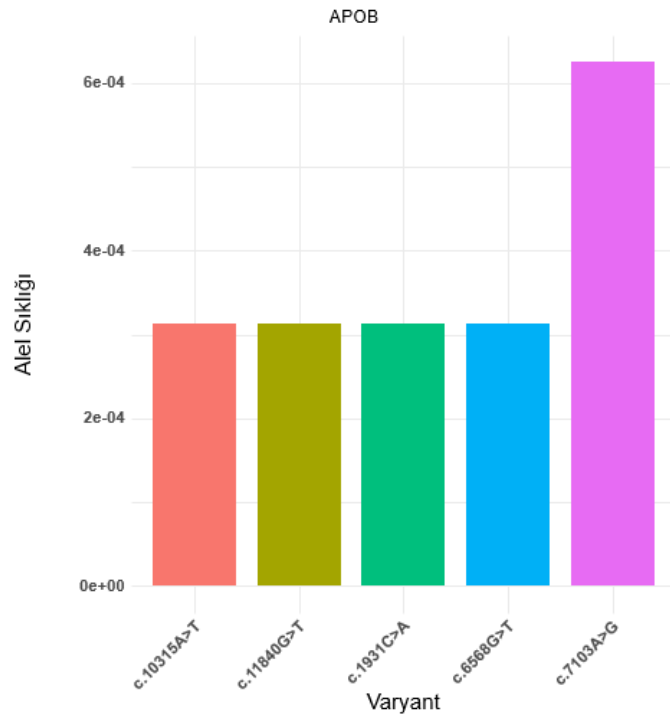
Şekil 4.90. *RBM20* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



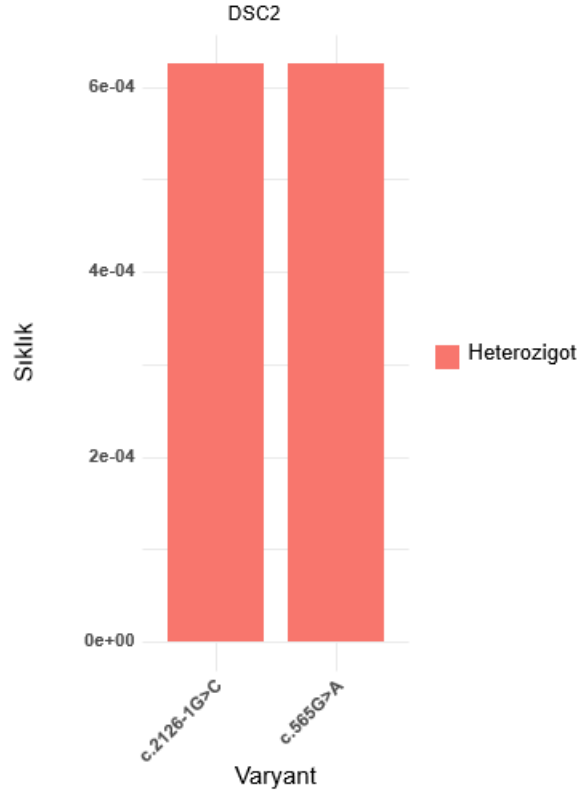
Şekil 4.91. *RBM20* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



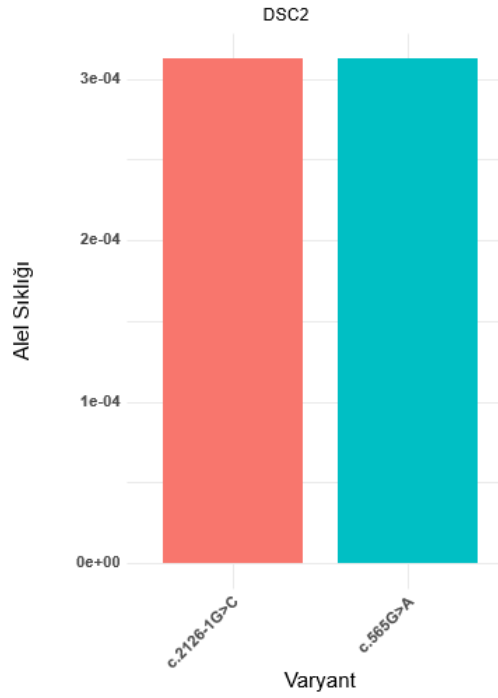
Şekil 4.92. *APOB* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



Şekil 4.93. *APOB* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

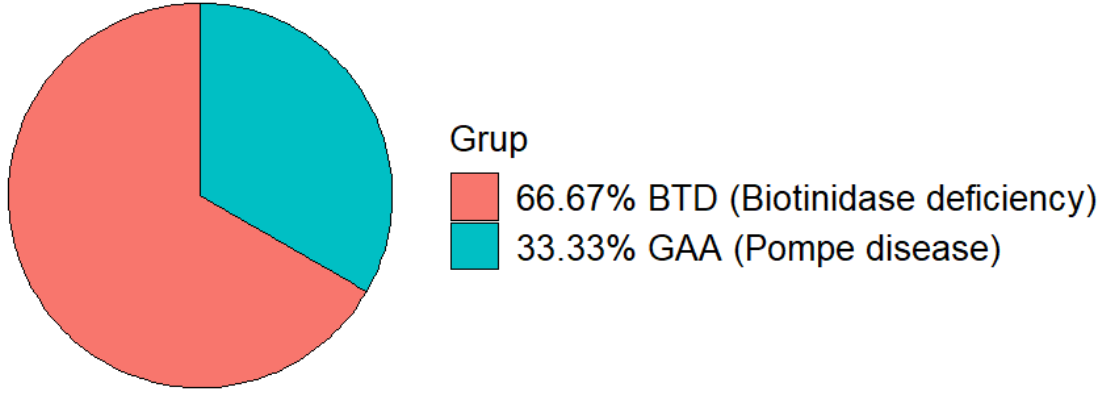


Şekil 4.94. DSC2 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

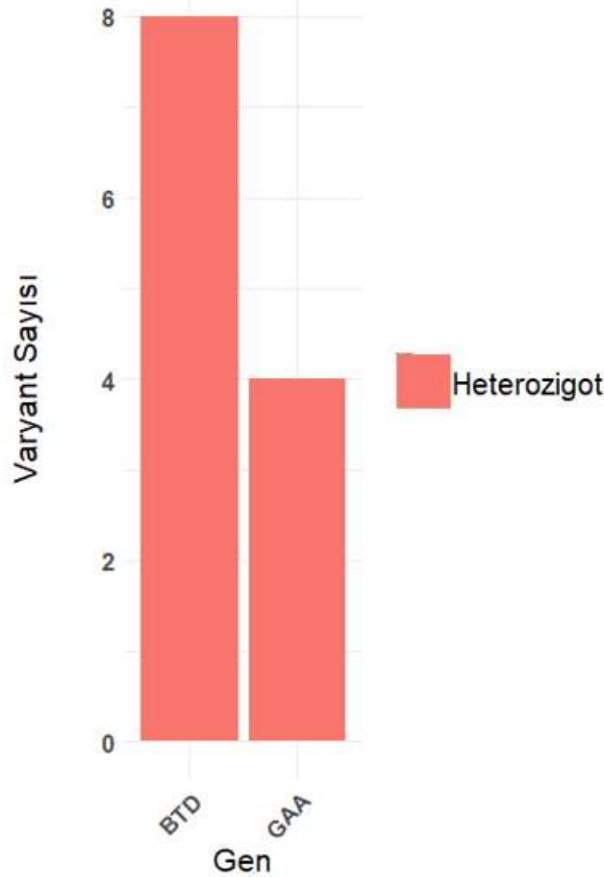


Şekil 4.95. DSC2 geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

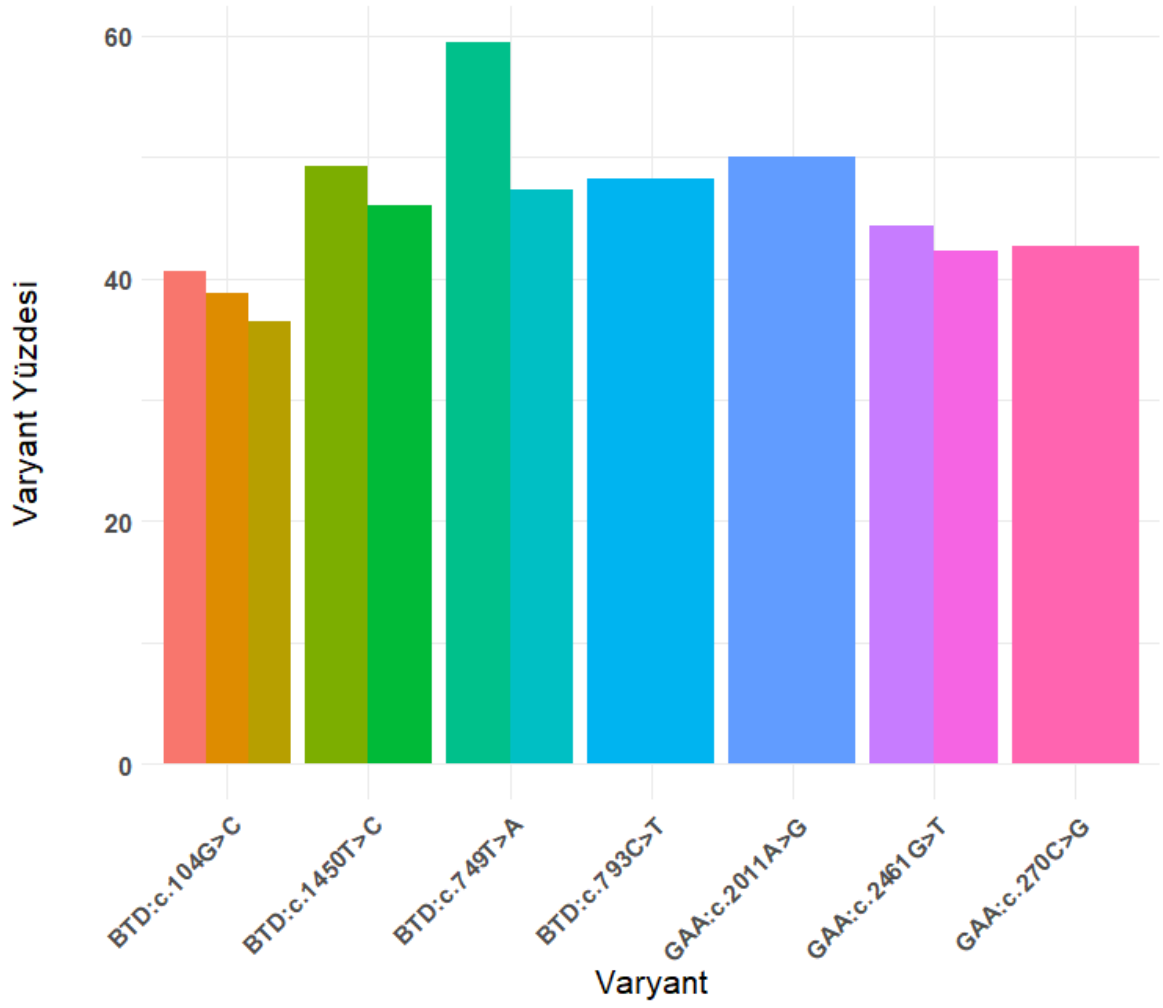
Konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlarının %66,67 *BTĐ* ve %33,3 *GAA* genleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.96-4.97). Tespit edilen varyantların hepsinin heterozigot olduğu saptanmıştır (Şekil 4.98).



Şekil 4.96. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerin dağılımları

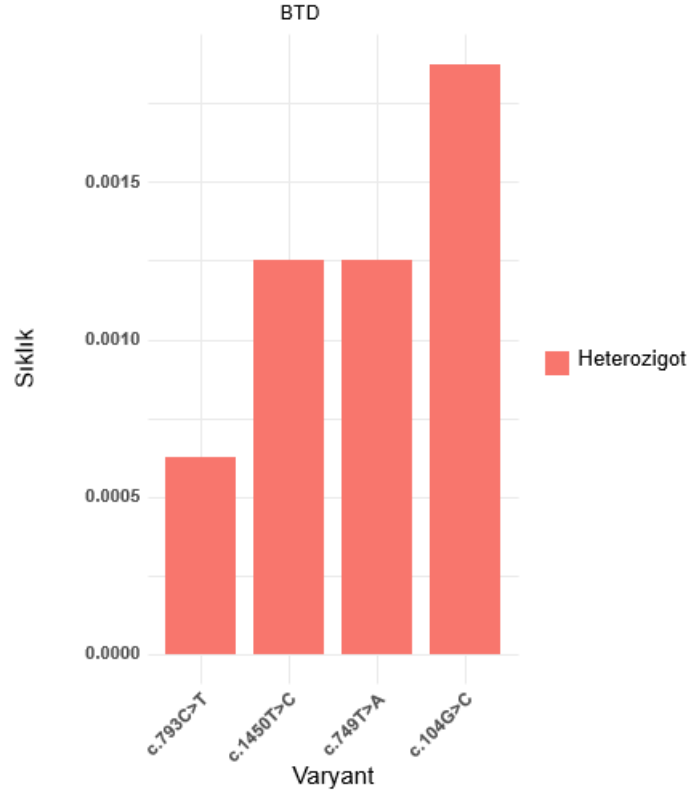


Şekil 4.97. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyant sayıları

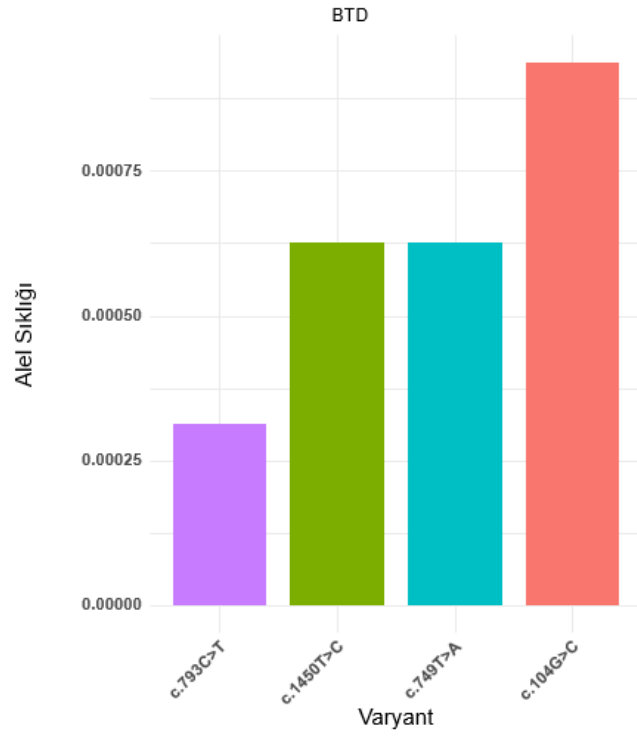


Şekil 4.98. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositesi

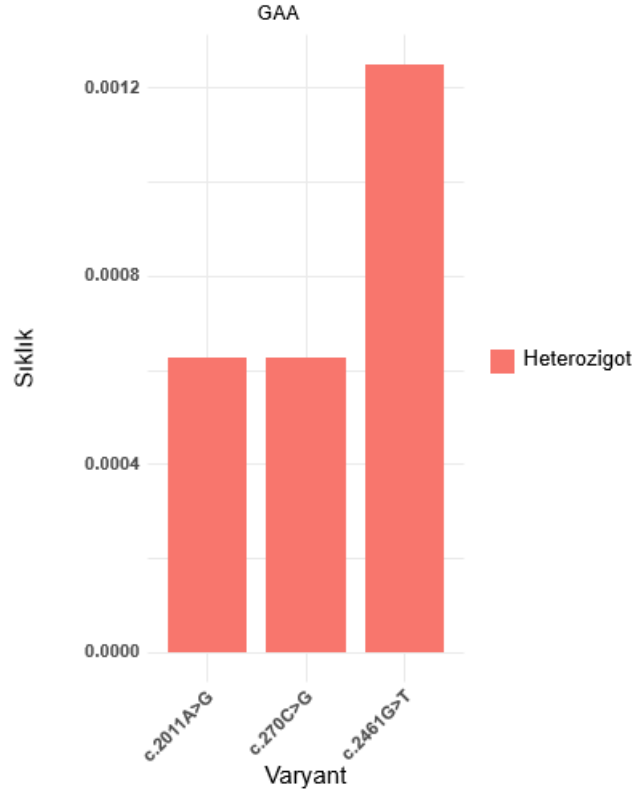
Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyant *BTDC* geni c.104G>C olduğu görülmüştür (Şekil 4.99-4.100).



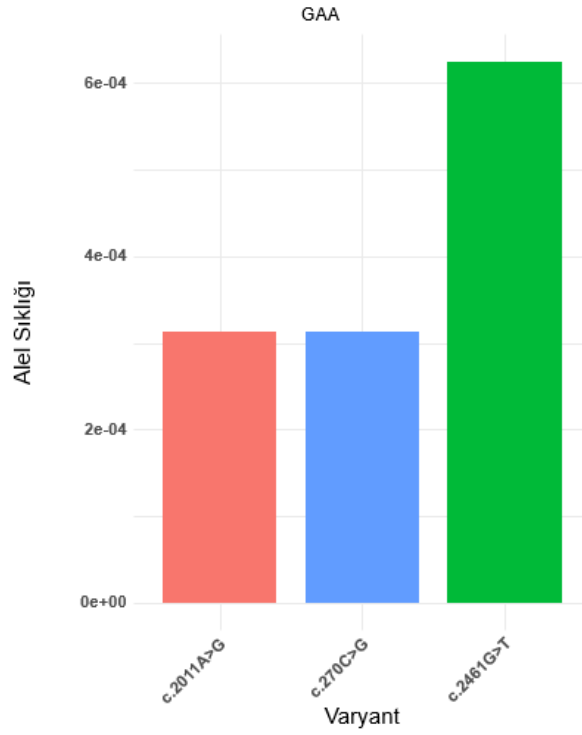
Şekil 4.99. BTD geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositleri



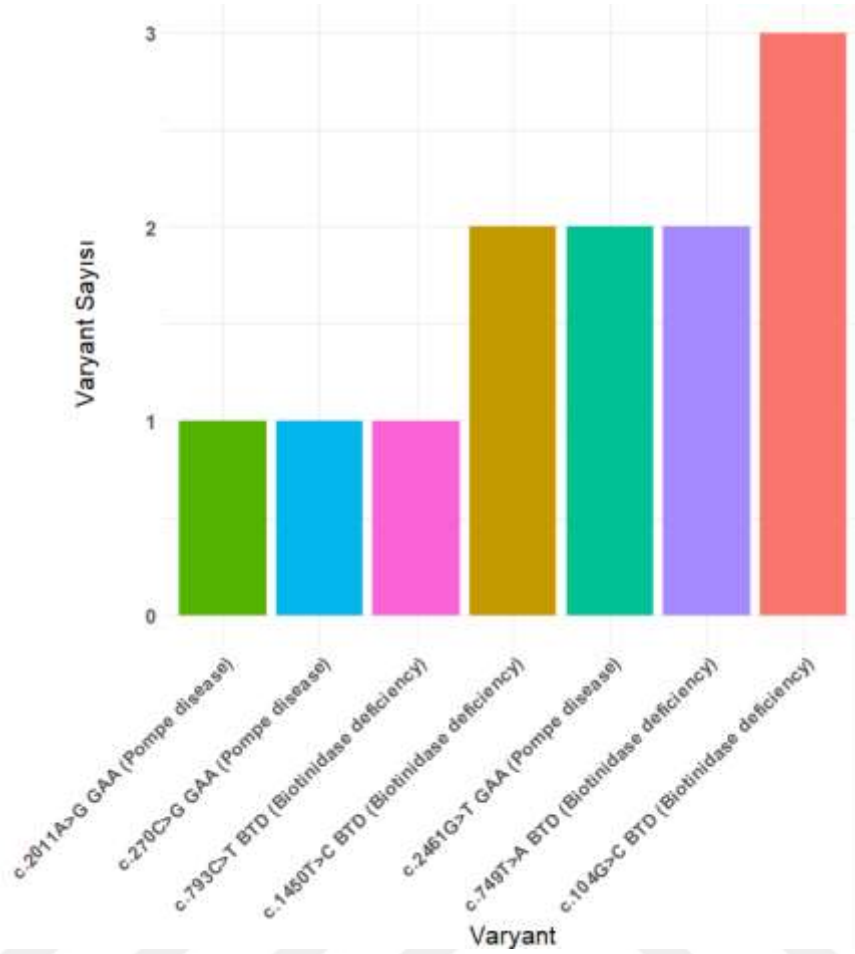
Şekil 4.100. BTD geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları



Şekil 4.101. GAA geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri

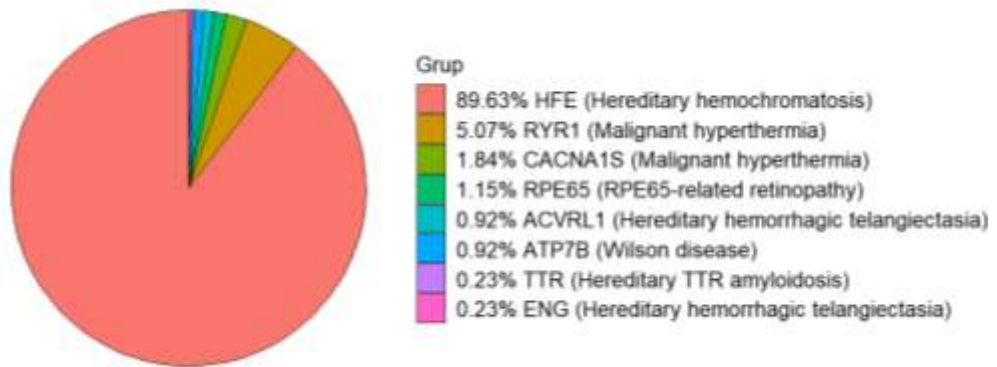


Şekil 4.102. GAA geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4.103. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların konjenital metabolizma bozuklukları ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları

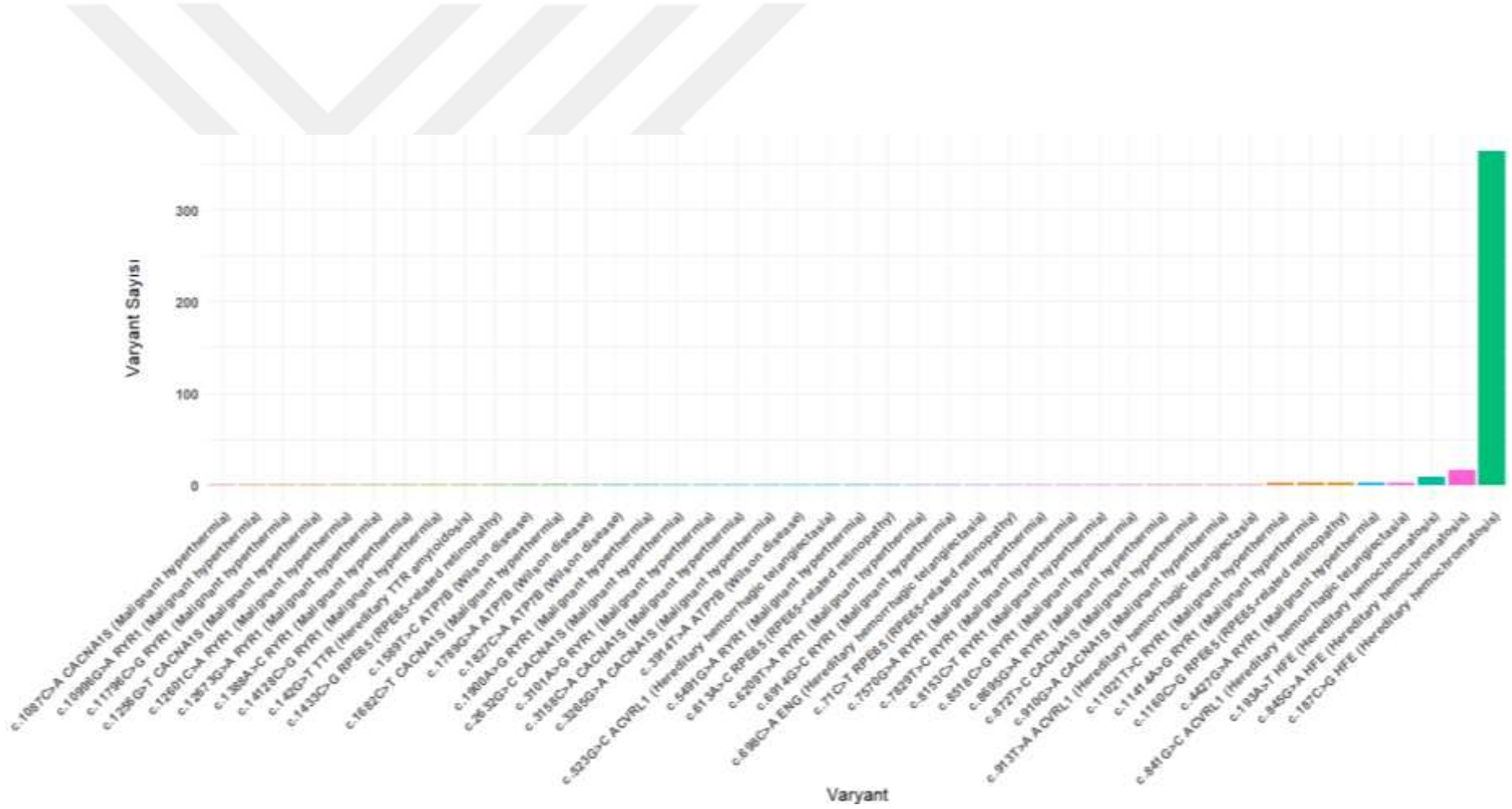
Diğer fenotipler ile ilişkili varyantların genlere göre dağılımlar %89,63 *HFE*, %5,07 *RYR1*, %1,84 *CACNA1S*, %1,15 *RPE65*, %0,92 *ACVRL1* ve *ATP7B*, %0,23 *TTR* ve %0,23 *ENG* genleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.104).



Şekil 4.104. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerin dağılımları

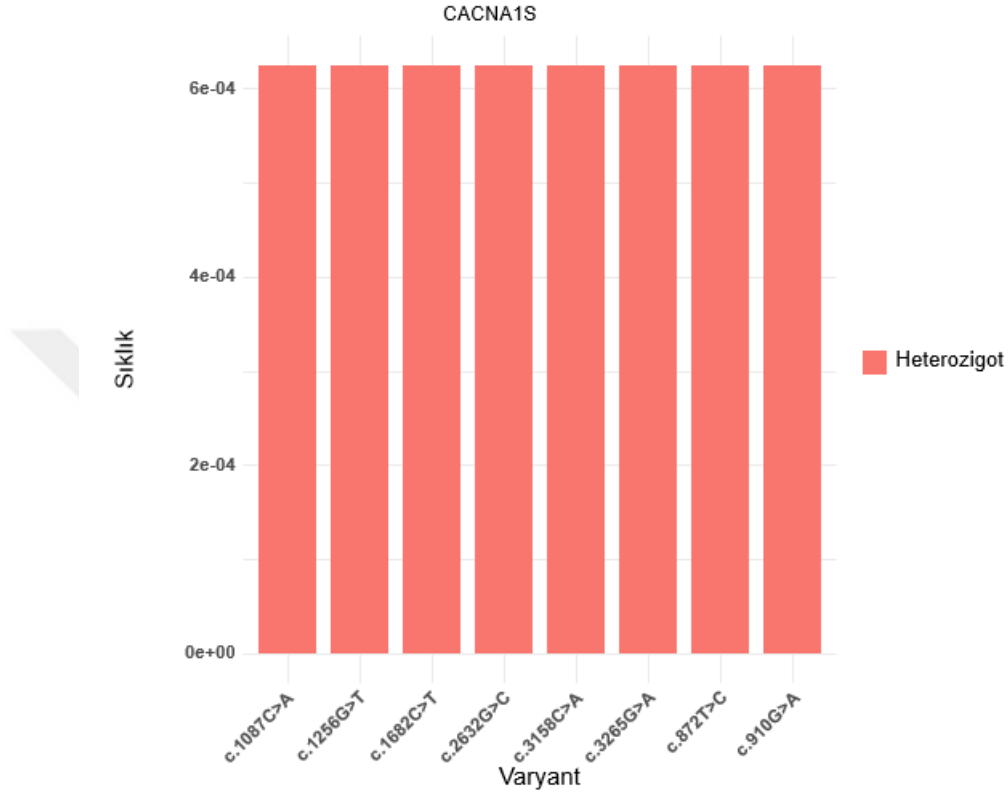
Bu genler arasında en fazla tespit edilen varyant *HFE* geni c.187C>G olduğu görölmüştür (Şekil 4.105).



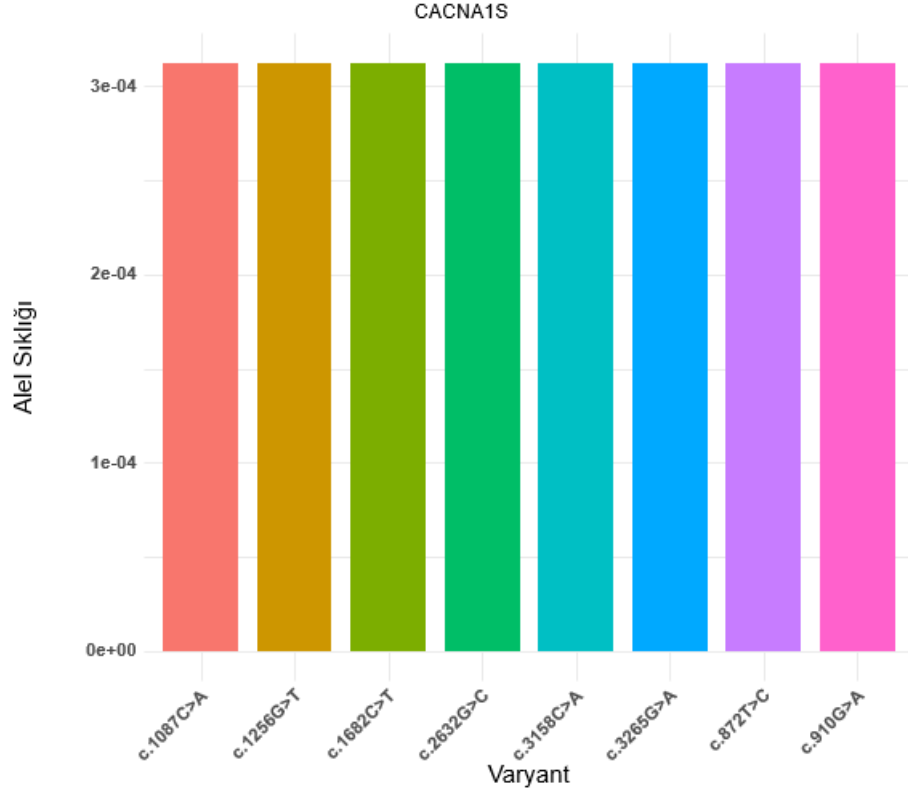


Şekil 4.105. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların dağılımları

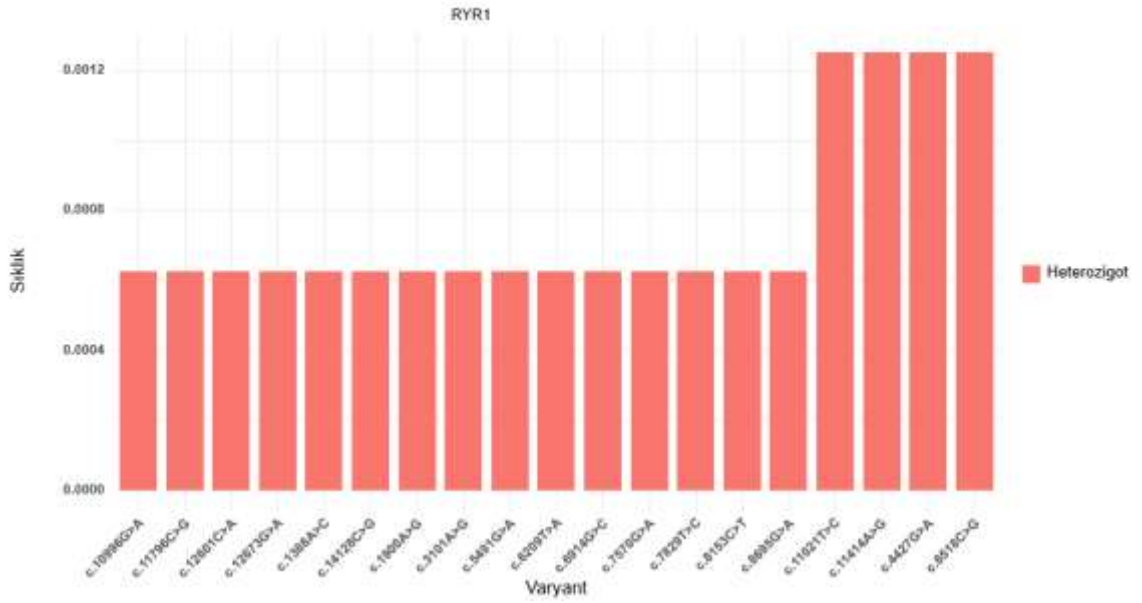
Çalışmamızda ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları aşağıdaki şekillerde verilmiştir (Şekil 4.106-4.117).



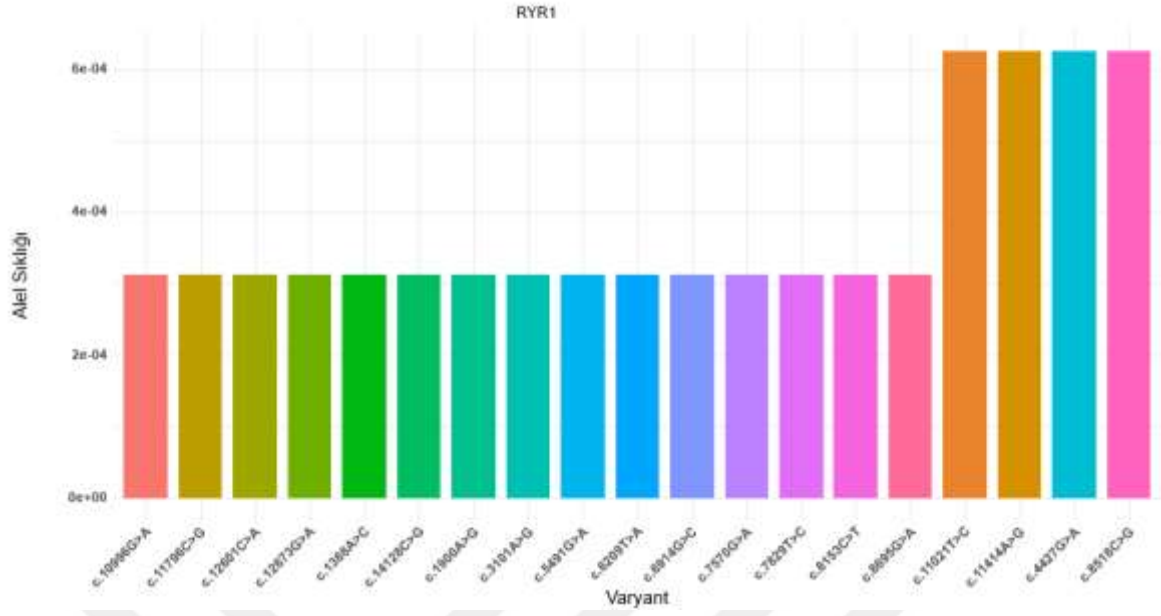
Şekil 4.106. *CACNA1S* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



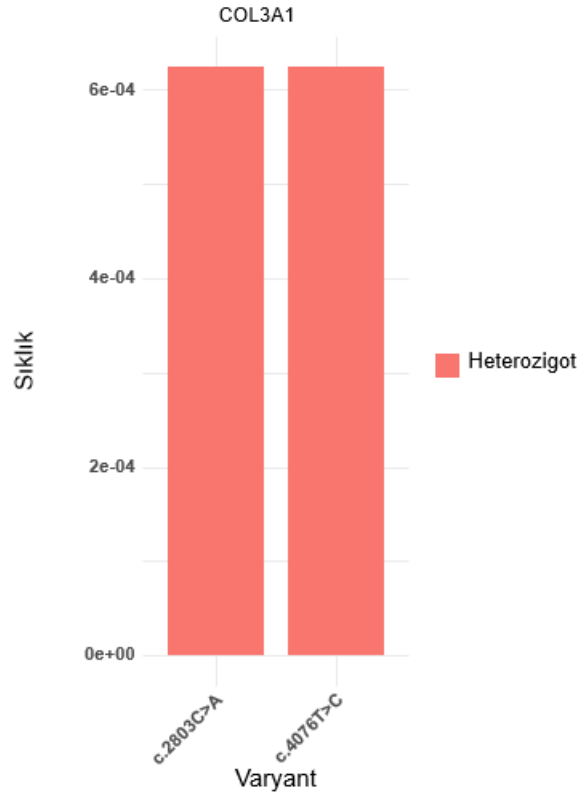
Şekil 4.107. *CACNA1S* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



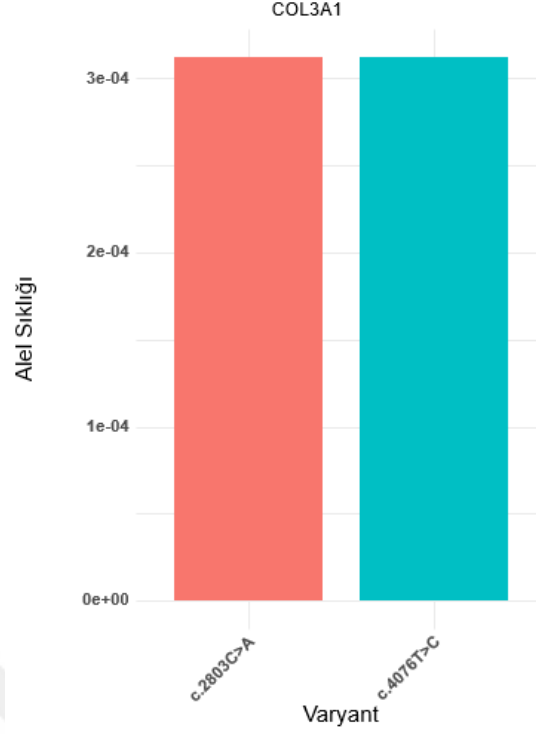
Şekil 4.108. *RYR1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



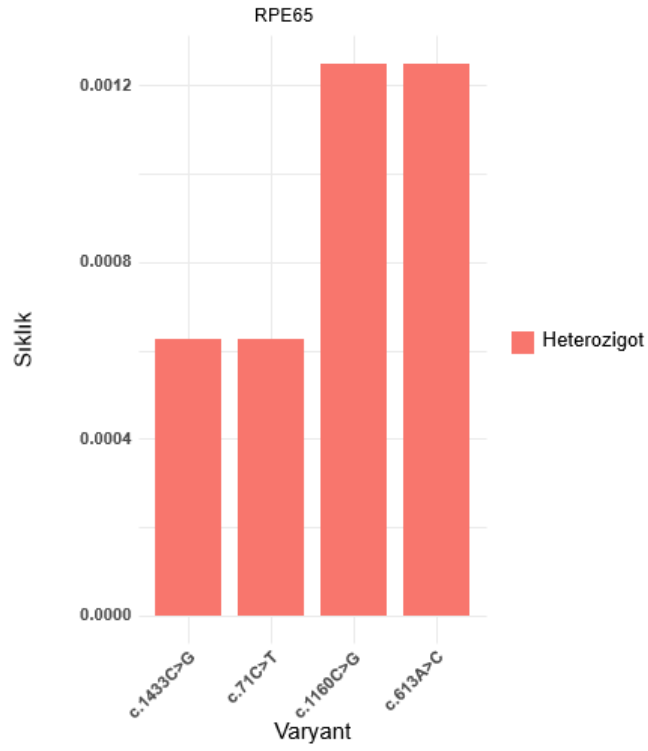
Şekil 4.109. *RYR1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



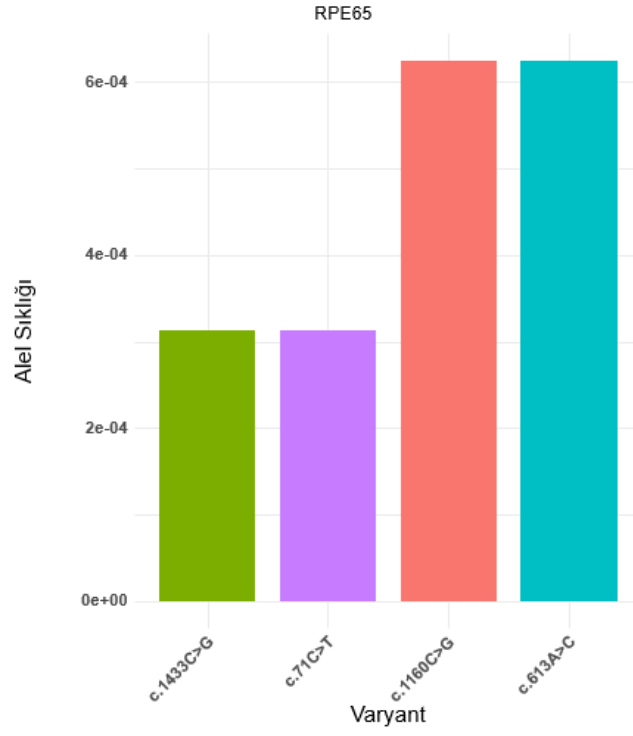
Şekil 4.110. *COL3A1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



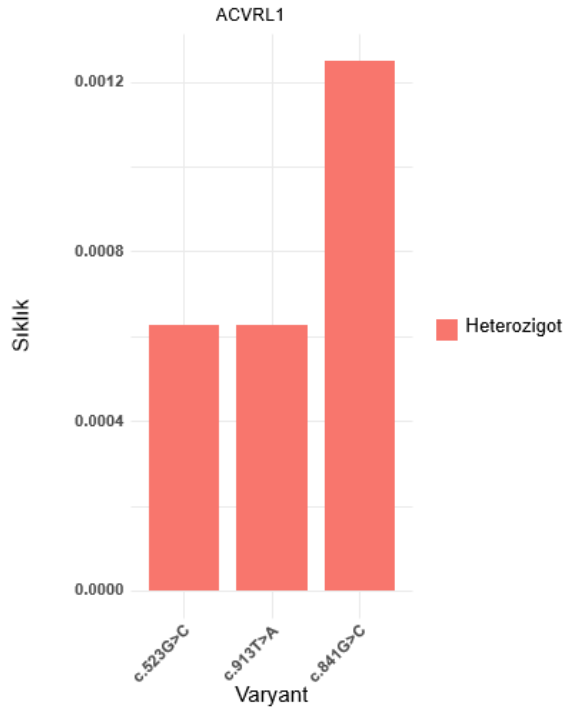
Şekil 4.111. COL3A1 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)



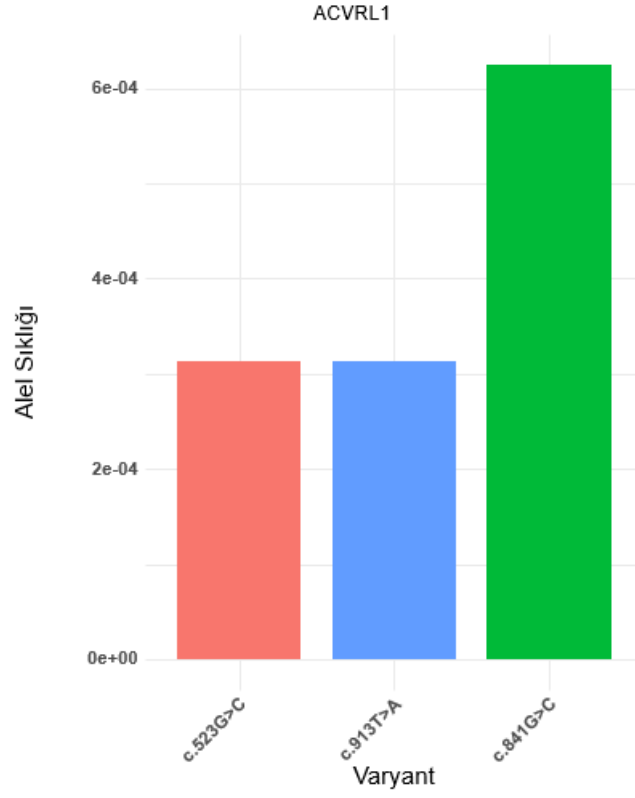
Şekil 4.112. RPE65 geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



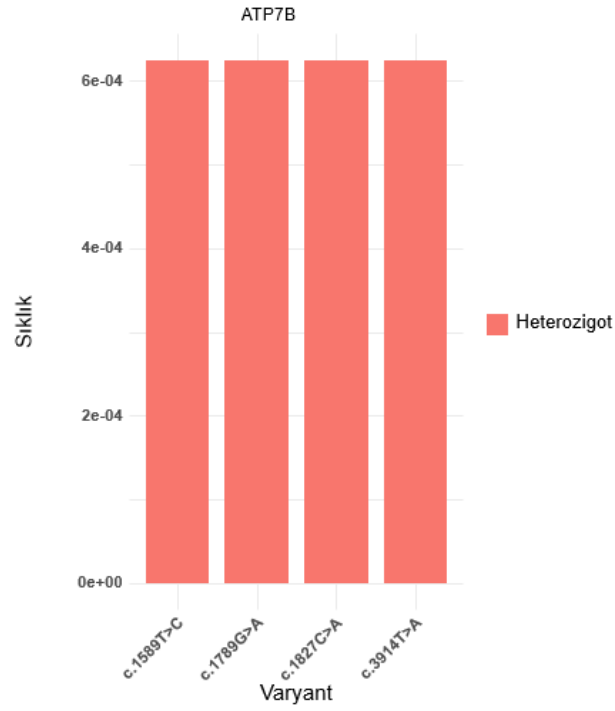
Şekil 4.113. *RPE65* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



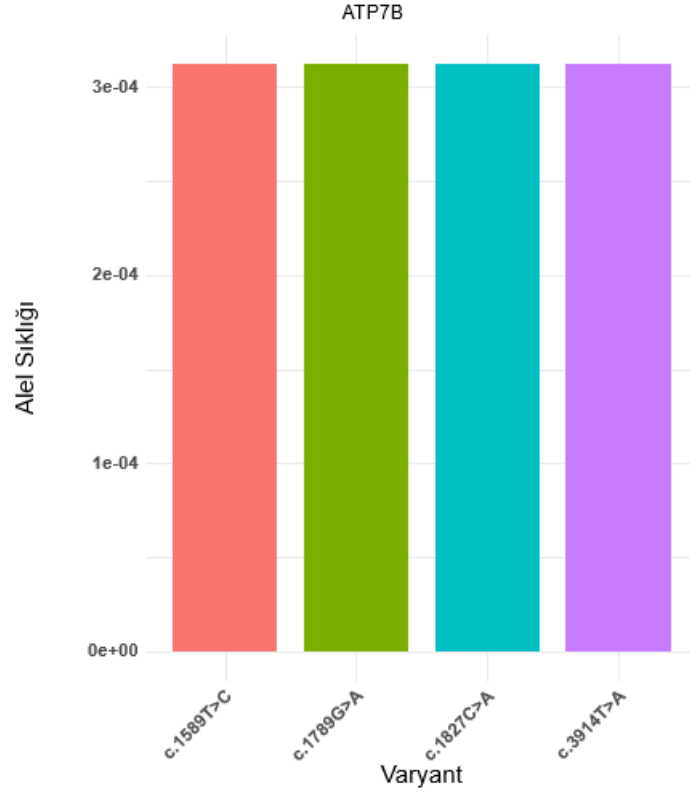
Şekil 4.114. *ACVRL1* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri



Şekil 4.115. *ACVRL1* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

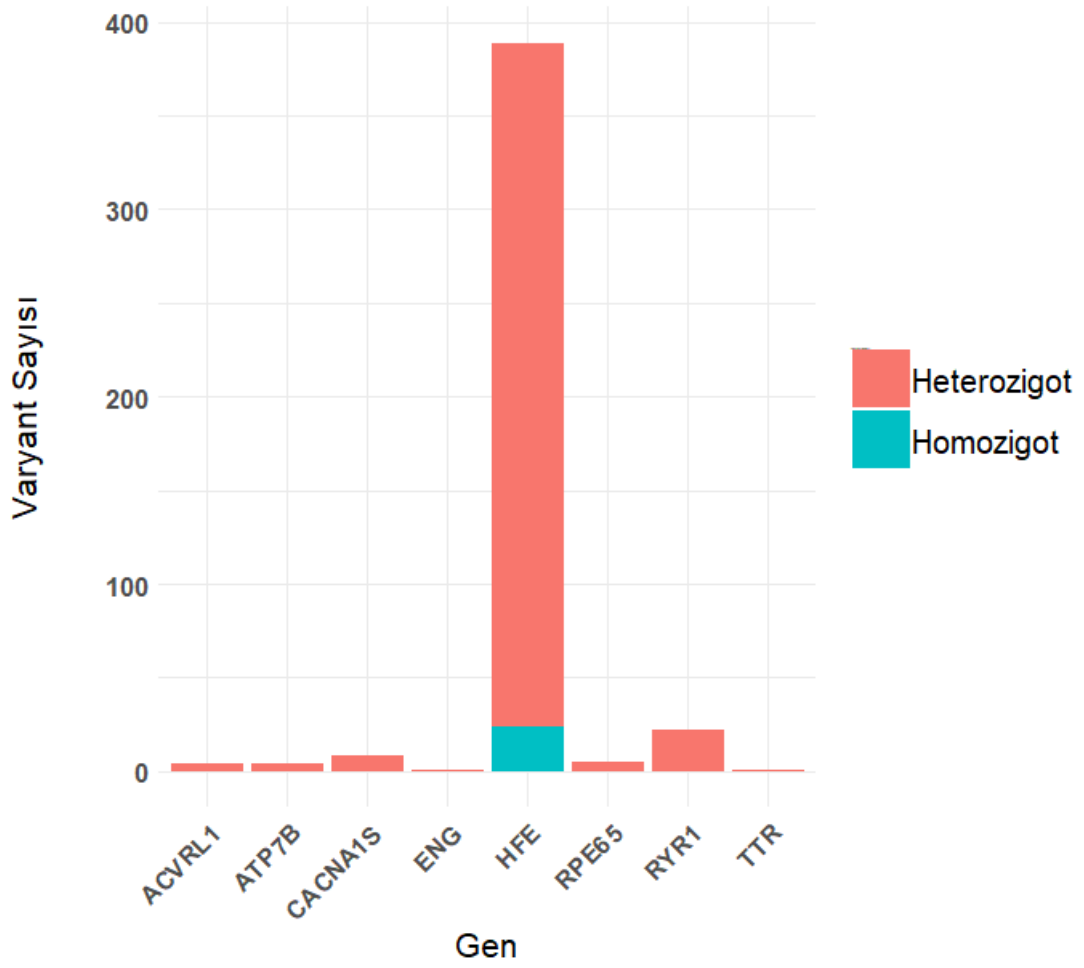


Şekil 4.116. *ATP7B* geninde tespit edilen varyantların sıklıkları ve zigositeleri (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

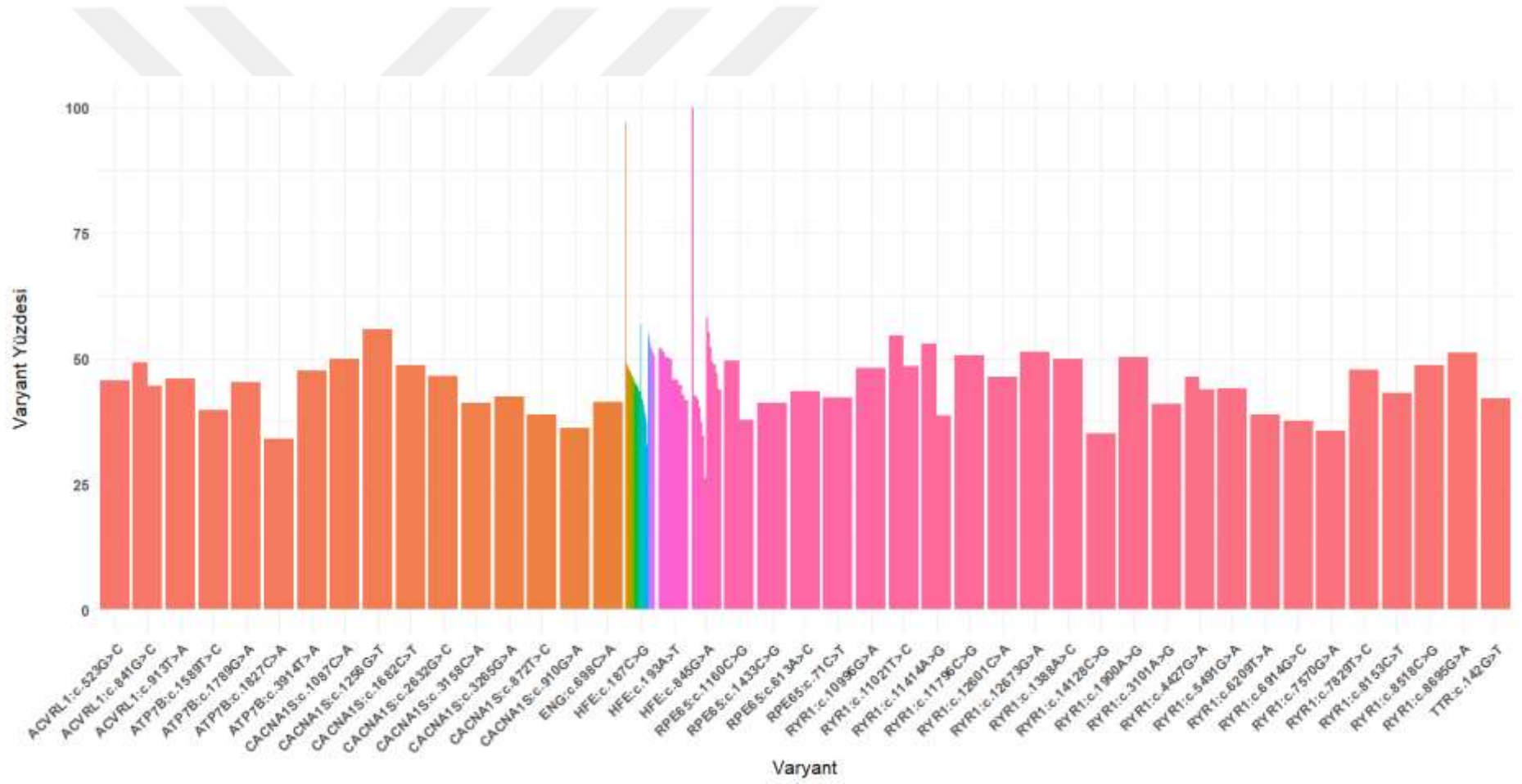


Şekil 4.117. *ATP7B* geninde tespit edilen varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

Ayrıca çalışmamızda tespit edilen varyantlardan *HFE* geninde bulunan 24'ü homozigot olmak üzere geri kalan varyantların tamamının heterozigot olduğu görülmüştür (Şekil 4.11-4.119).

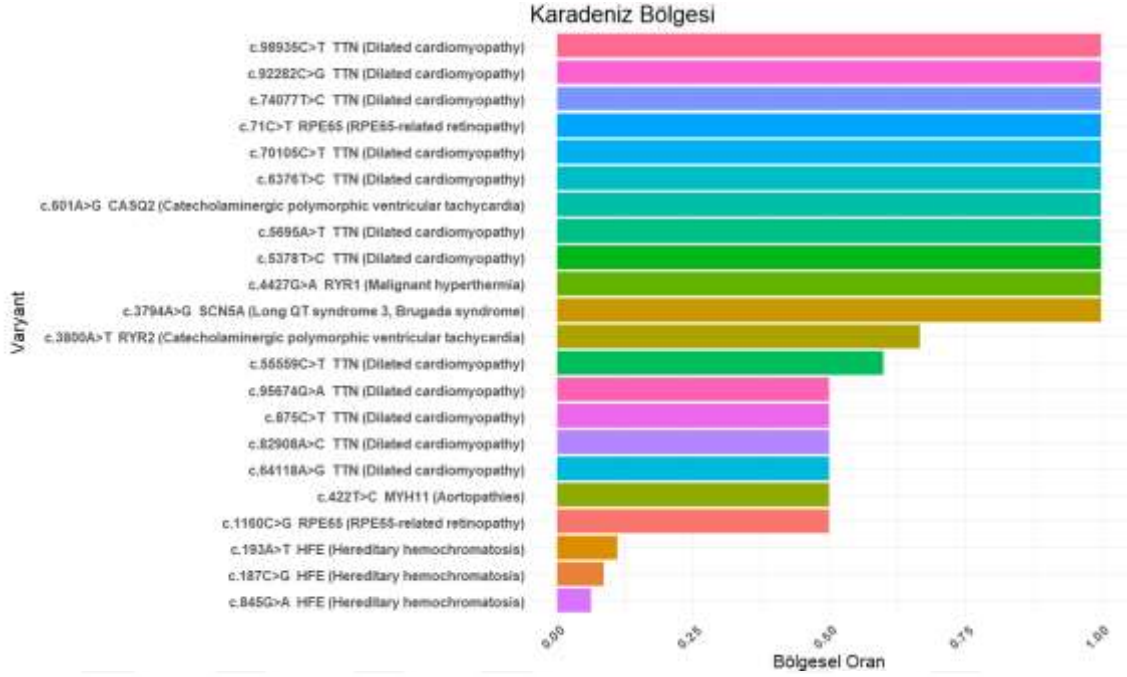


Şekil 4.118. ClinVar’da Patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigosite dağılımları

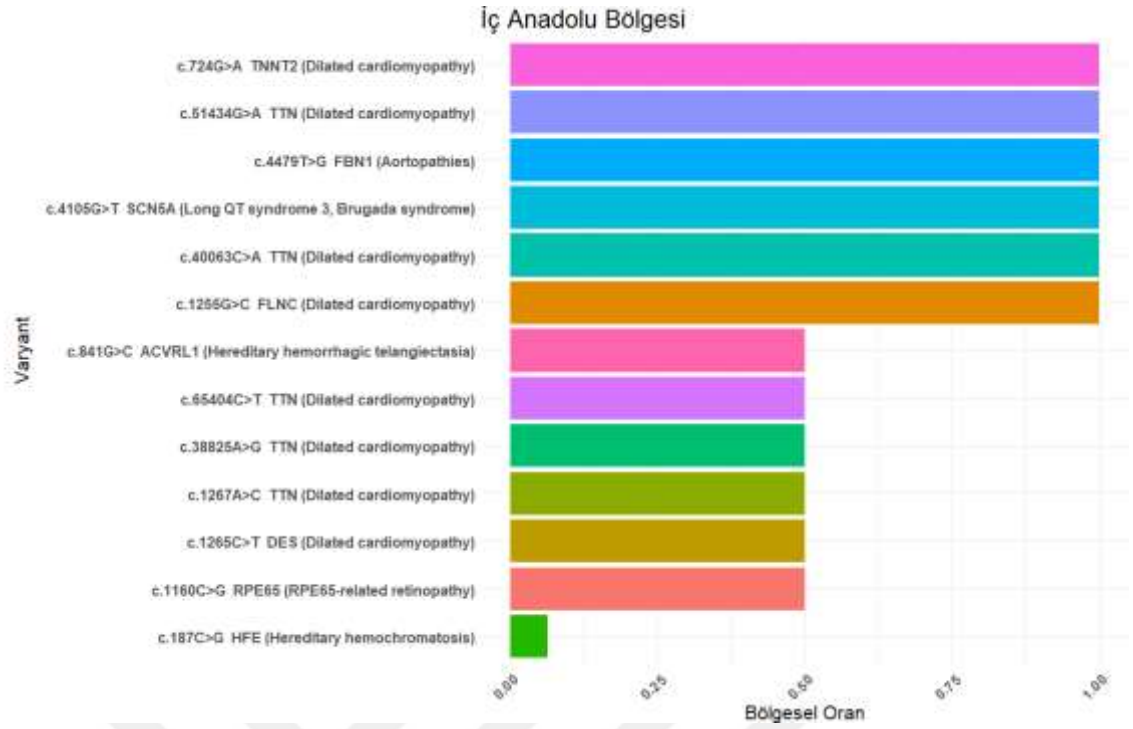


Şekil 4.119. ClinVar'da Patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların ACMG 81 ikincil bulguların çeşitli genetik hastalıklar ile ilişkili genlerde tespit edilen varyantların zigositeleri

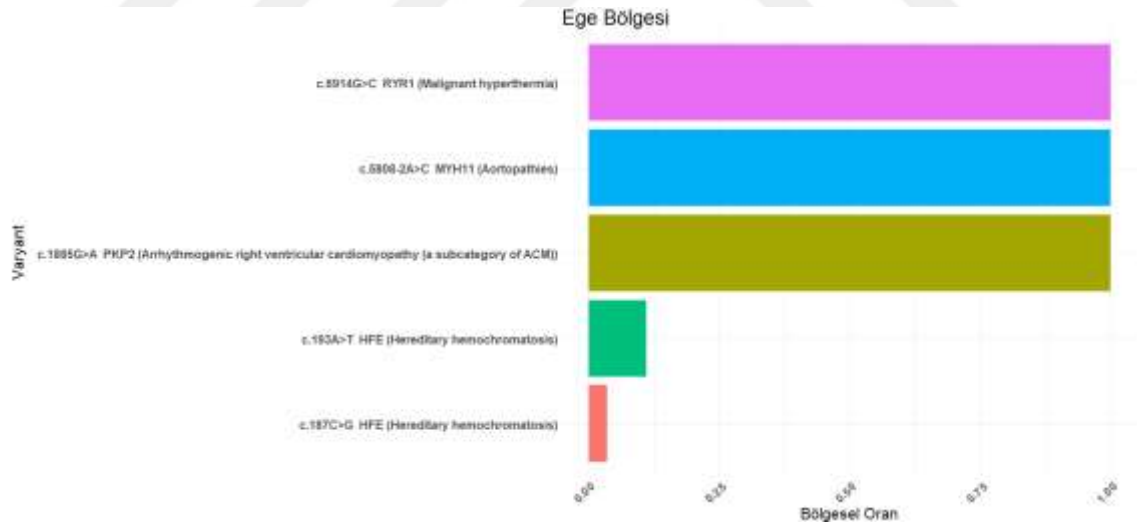
Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar hasta yoğunluğunun fazla olmasından dolayı diğer bölgelere oran ile Marmara bölgesinde fazla tespit edilmiştir. Marmara bölgesindeki varyantların çok fazla olmasından dolayı bu bölge hariç diğer bölgelerin dağılımları aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.108 - 4.112).



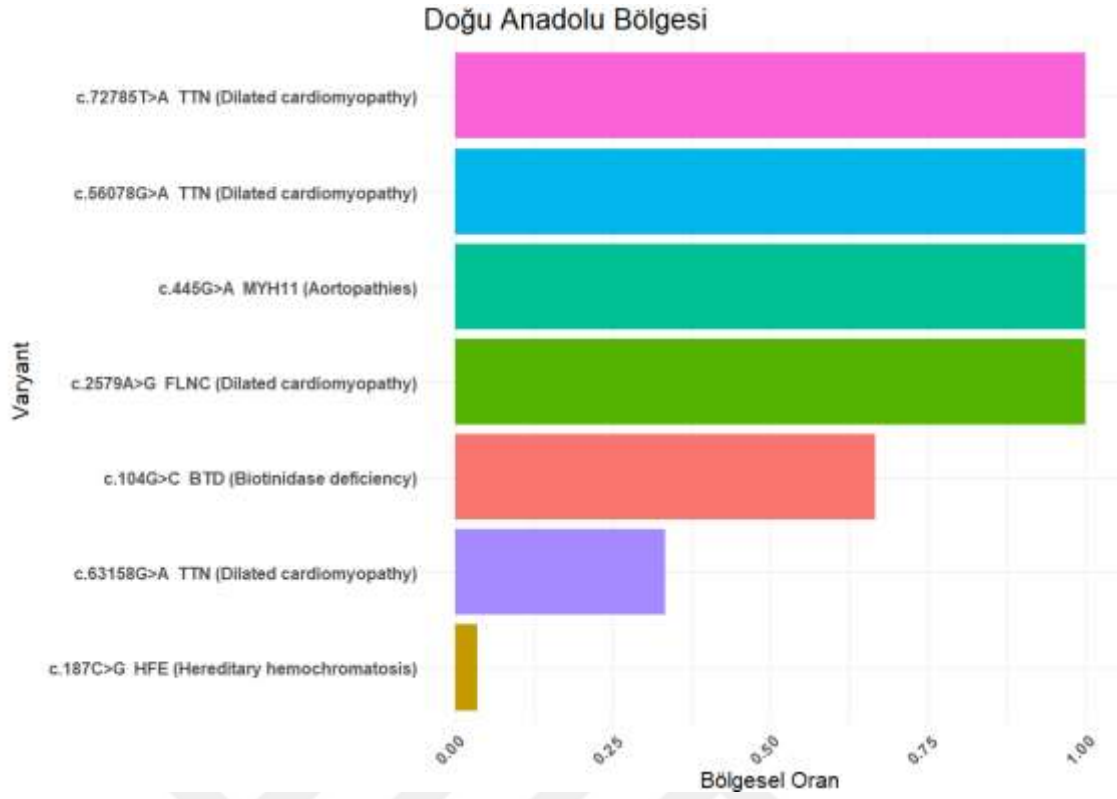
Şekil 4. 120. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Karadeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları



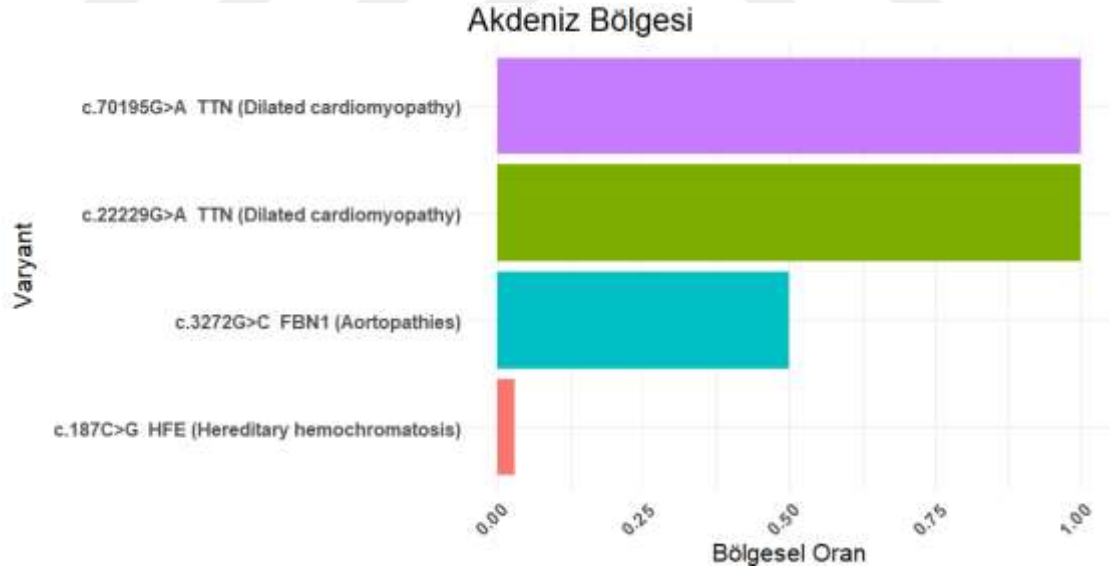
Şekil 4. 121. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, İç Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları



Şekil 4. 122. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Ege bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları



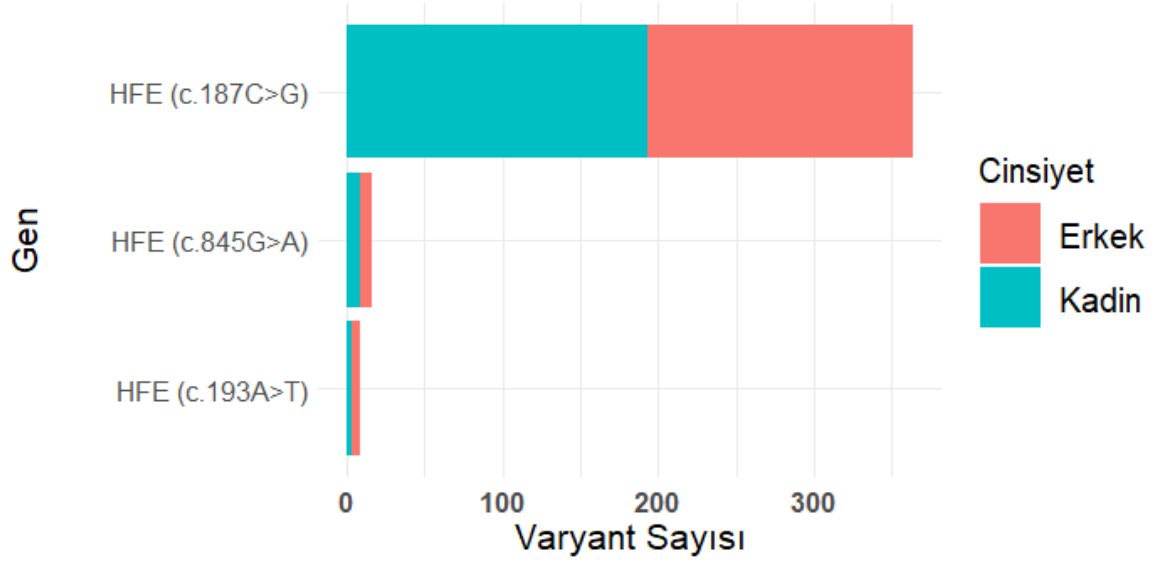
Şekil 4. 123. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Doğu Anadolu bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları



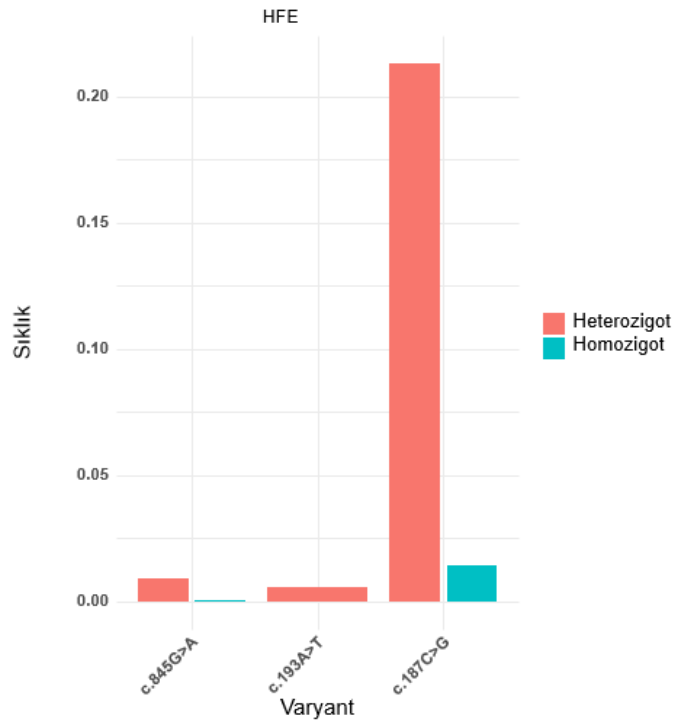
Şekil 4. 124. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların, Akdeniz bölgesinden katılımcı olan hastalarda tespit edilme oranları

ACMG ikincil bulgular kriterlerine göre HFE geninde c.845G>A varyantlarının homozigotlarının rapor edilmesi tavsiye edilmektedir. Bu çalışmada ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen *HFE* geninde c.187C>G, c.845G>A,

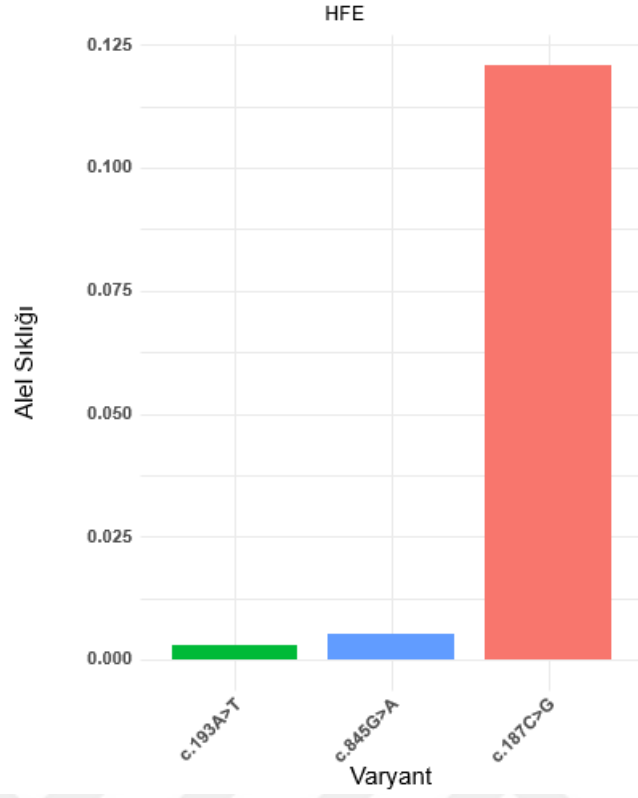
c.193A>T varyantları 385 hastada saptanmıştır. Bu hastalar arasında 1 kişide homozigot c.845G>A varyantı olduğu tespit edilmiştir (%0,259) (Şekil 4.125).



Şekil 4.125. *HFE* geninde görülen varyantların cinsiyetlere göre dağılımları

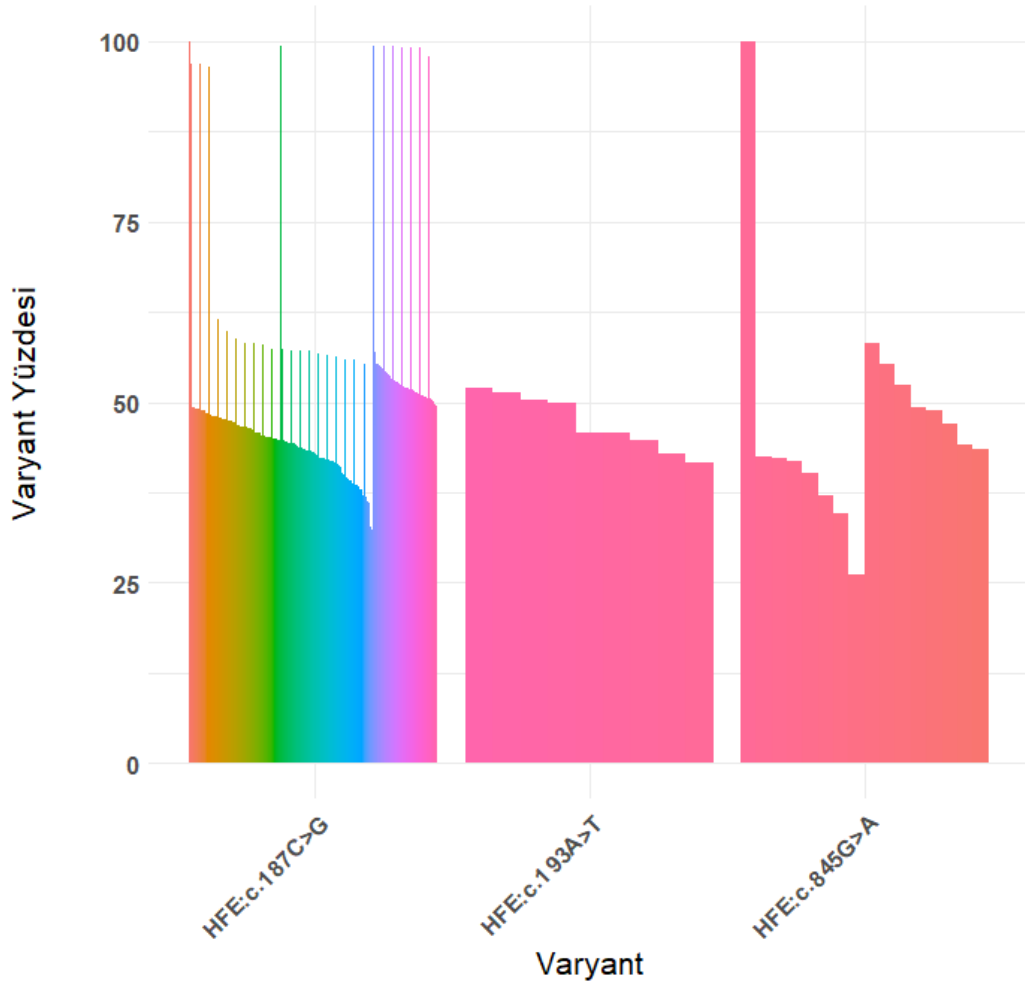


Şekil 4.126. *HFE* geninde görülen varyantların sıklığı ve zigositeleri

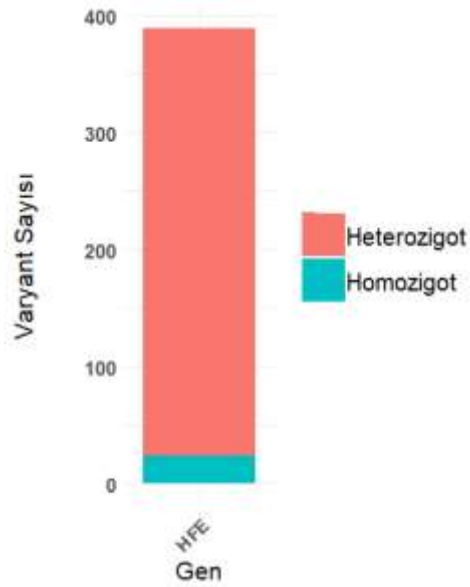


Şekil 4.127. *HFE* geninde görülen varyantların alel sıklığı

Bu varyantlar arasında en çok görülen geni c.187C>G varyantı olduğu görülmüştür ve bu varyantlar en çok heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.128).



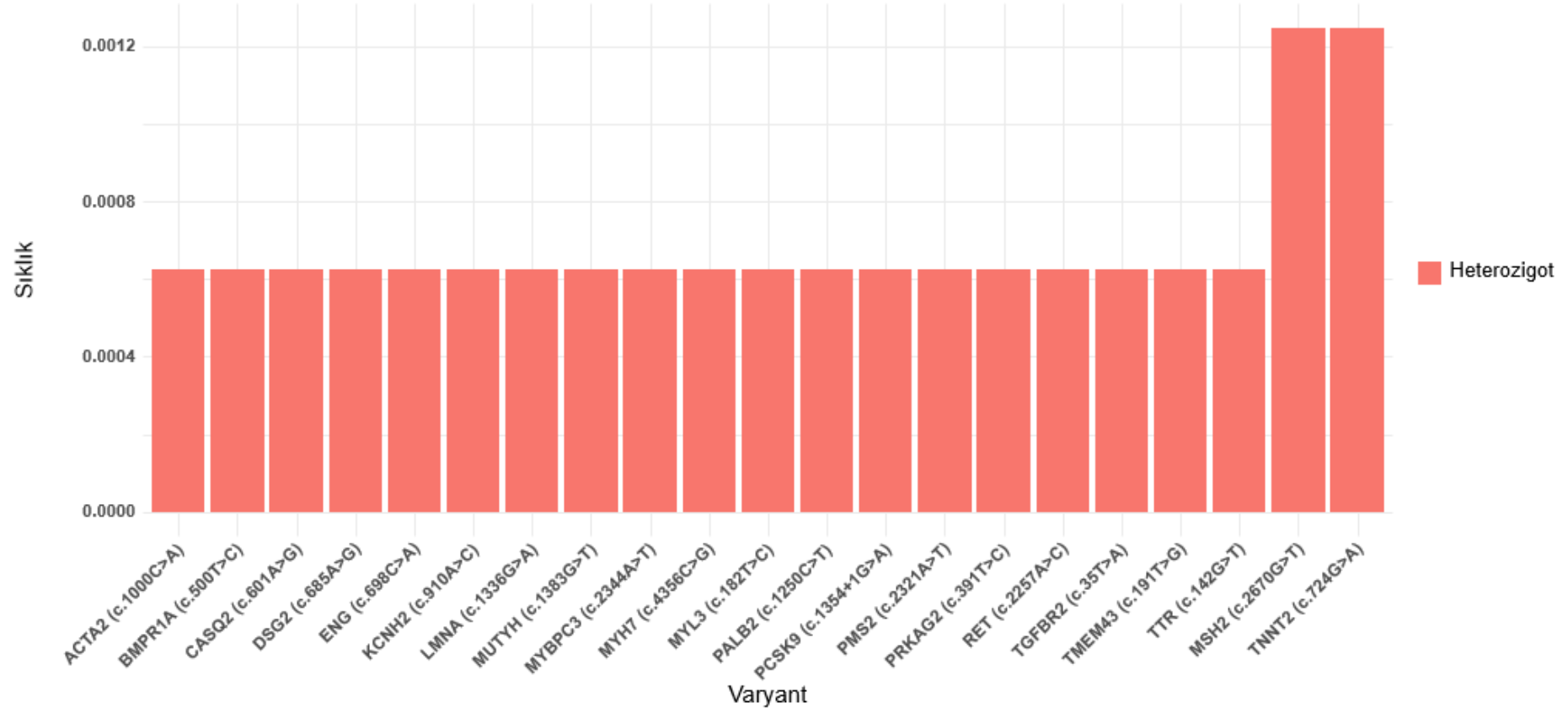
Şekil 4.128. Tespit edilen *HFE* geni varyantlarının zigositeleri



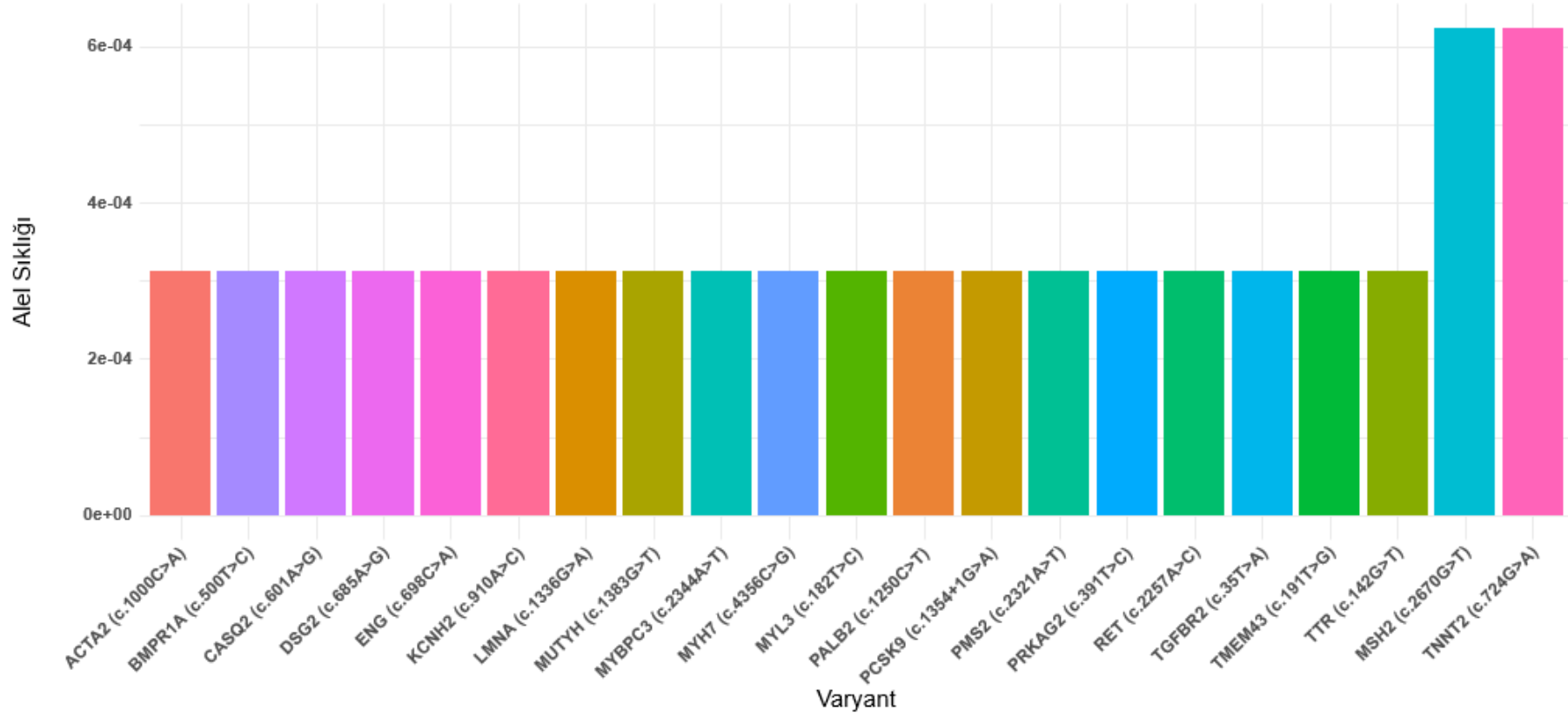
Şekil 4. 129. *HFE* geninde saptanan varyantların zigositesi ve varyant sayısı

Özet olarak çalışmamızda ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların InterVar ve ANNOVAR patojenite tahmin algoritmaları ile tespit edilmiş patojenik olduğu düşünülen varyantlar arasında en fazla sırası ile *TNNT2* c.724G>A, *MSH2* c.2670G>T ve diğer genlerdeki varyantlar olduğu görülmüştür. Bu gendeki varyantların sıklıkları ve alel sıklıklar Şekil 4.130-4.131’de verilmiştir.





Şekil 4.130. Çalışmamızdaki genlerde tek varyant olarak tespit edilen ve ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların sıklıkları



Şekil 4.131. Çalışmamızdaki genlerde tek varyant olarak tespit edilen ve ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

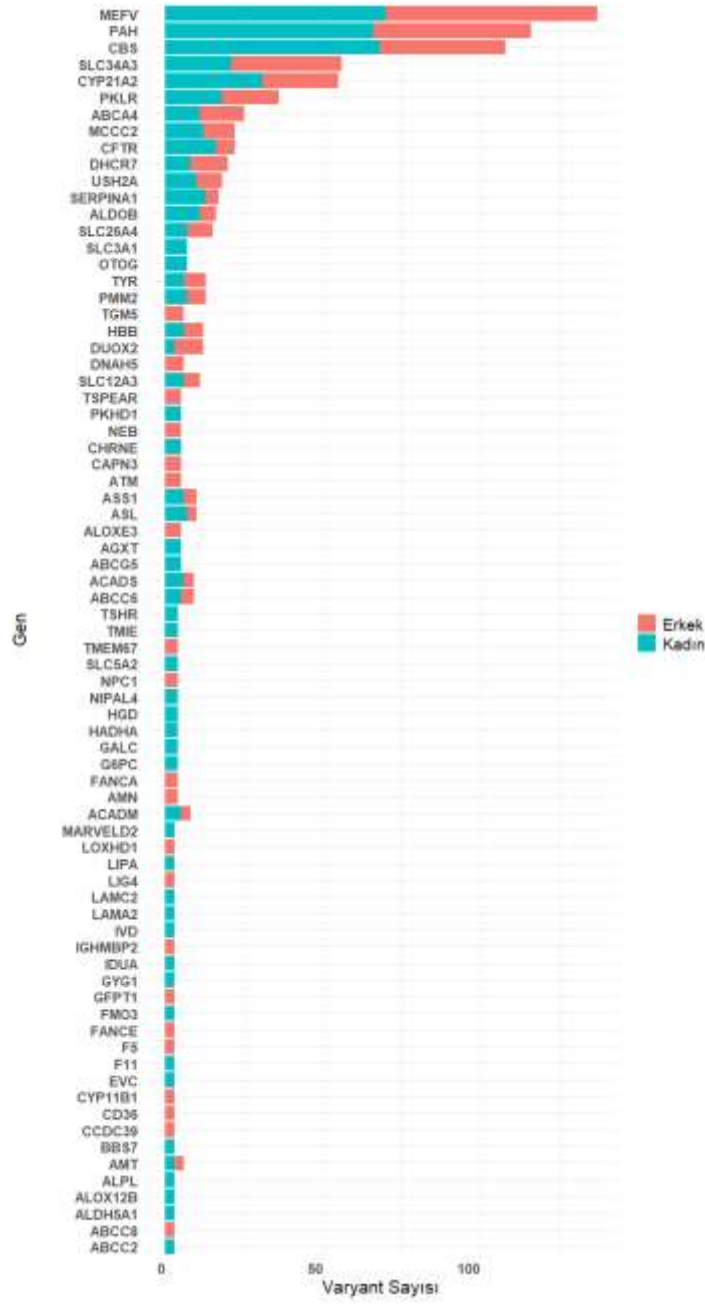
4.2. Genetik Taşıyıcılık Taraması

Taşıyıcı taramasının türü, hedeflenen genlere ve analizi yapan laboratuvara göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamız KED genlerinden elde edilen datalarda literatürde bildirilen genler göz önünde bulundurularak analiz yapılmıştır. Taşıyıcı taraması yapılan katılımcılar genellikle genetik danışman ve kadın doğum uzmanları aracılığıyla aile hikayelerine göre teste yönlendirilmektedir. Tüm genom dizileme, TED ya da KED gibi yüksek verimli yeni nesil dizileme yöntemleri genellikle taşıyıcı genleri ihtiva ettiğinden rahatlıkla taşıyıcı taraması yapılabilir. Bu yüzden başka bir nedenle yapılmış olan KED verileri özel bir taşıyıcı tarama testi paneline ihtiyaç duyulmadan bu yönde analiz edilebilmektedir.

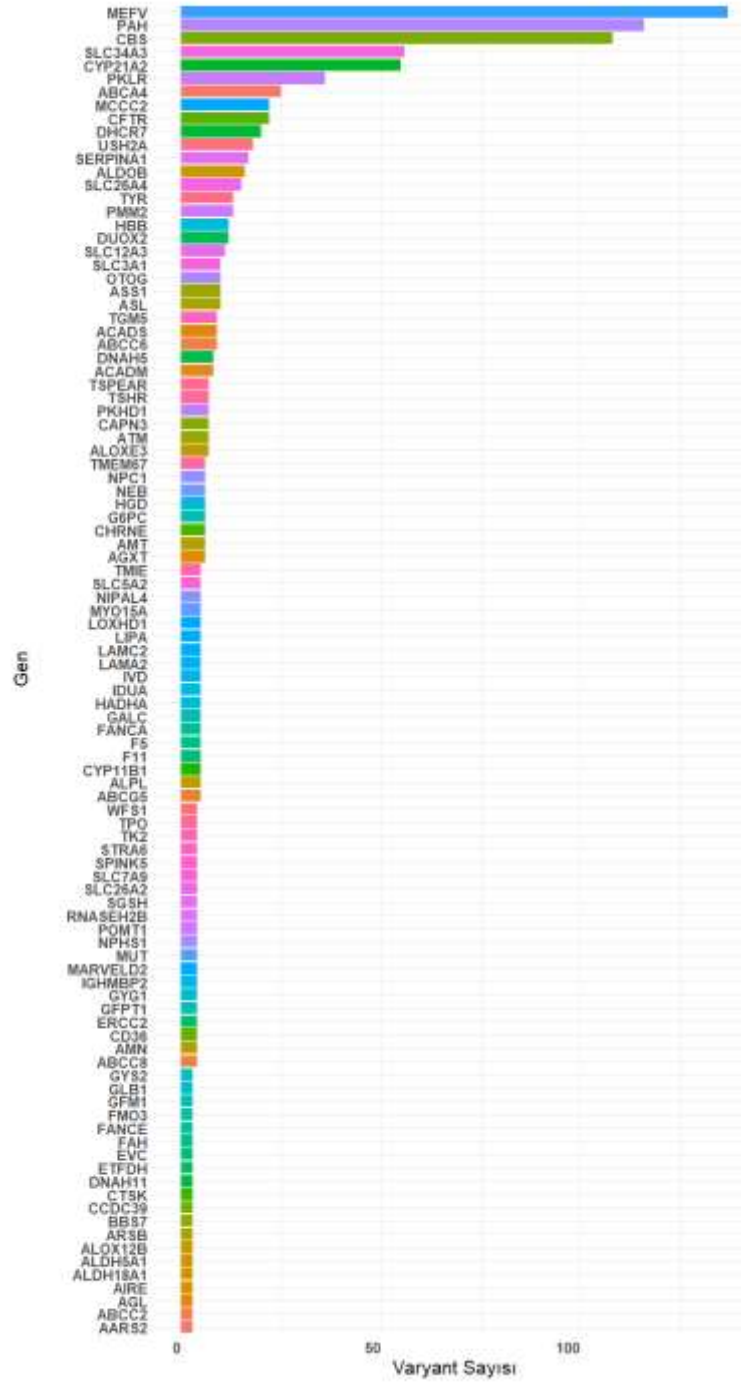
4.2.1. ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak belirtilen varyantlar

Türk popülasyonundaki taşıyıcı frekansları hakkında yeterli bilgi olmaması ve ticari paneller tarafından taranacak genlerin az olması nedeniyle taşıyıcı taraması yapılması kıymetlidir. Bu çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden çalışmaya alınmış 1600 hastanın genleri taşıyıcılık durumu açısından incelenmiş ve otozomal çekinik genlerde 962, hem otozomal baskın hem de çekinik genlerde 31, otozomal baskın genlerde 79, X kromozomuna bağlı baskın genlerde 4 ve X kromozomuna bağlı çekinik genlerde 37 hastada patojenik/muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmış varyant (SNV'ler ve küçük indeller) tespit edilmiştir. Çalışmamızda Y kromozomuna bağlı kalıtım modelinde hiçbir hastada varyant saptanmamıştır.

Bu bulgular içerisinde ClinVar'da bildirilmiş olan en fazla patojenik/muhtemel patojenik varyantlara sahip genler otozomal çekinik (OÇ) kalıtmı *MEFV*, *PAH*, *CBS*, *SLC34A3*, *CYP21A2* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.132-4.133).

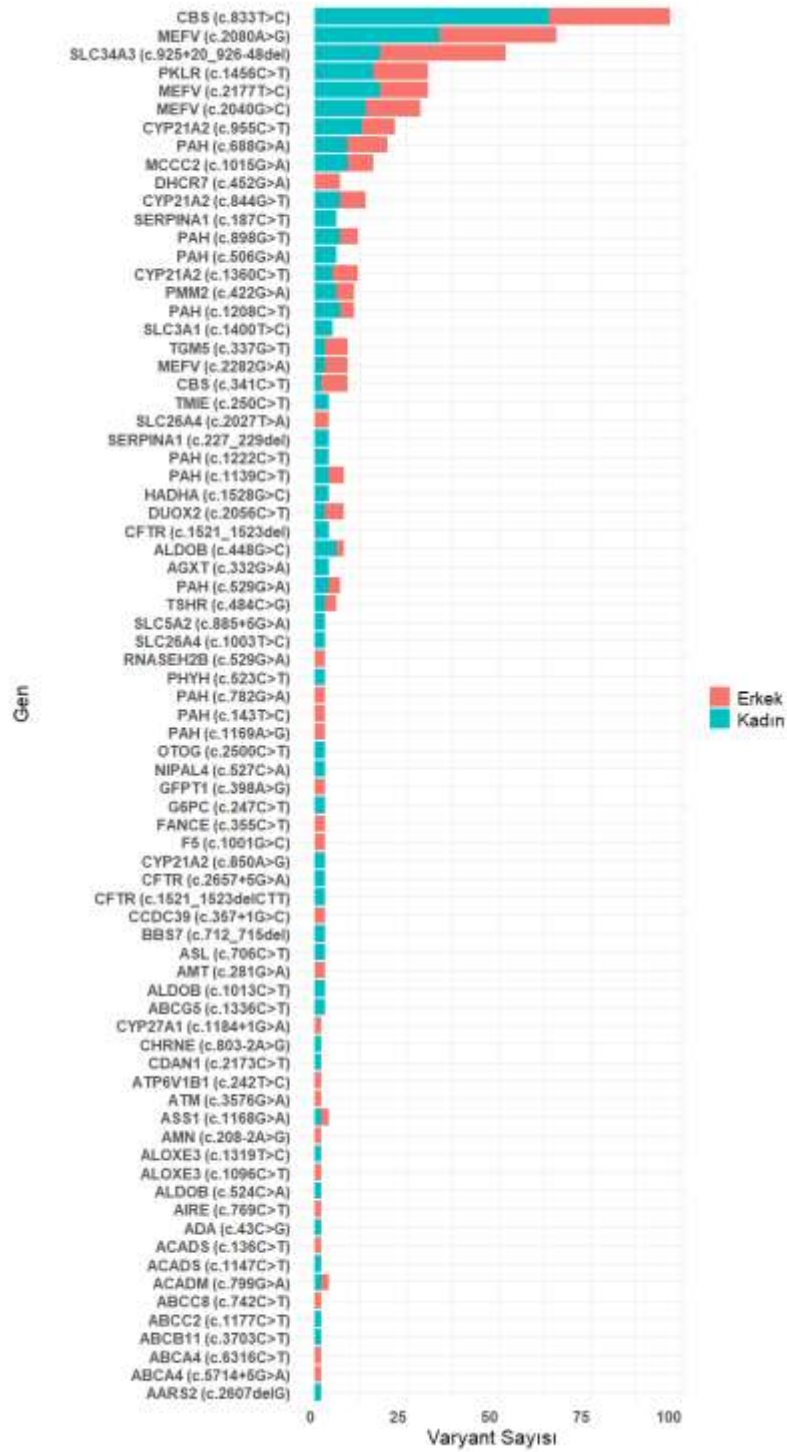


Şekil 4. 132. ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları

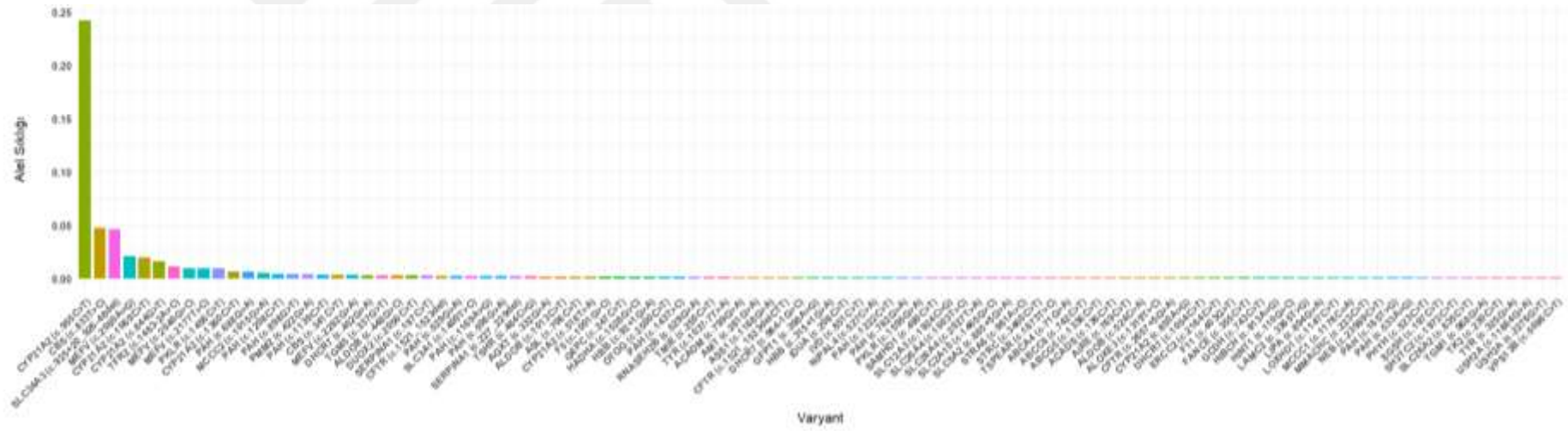


Şekil 4.133. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki varyantların sayılar

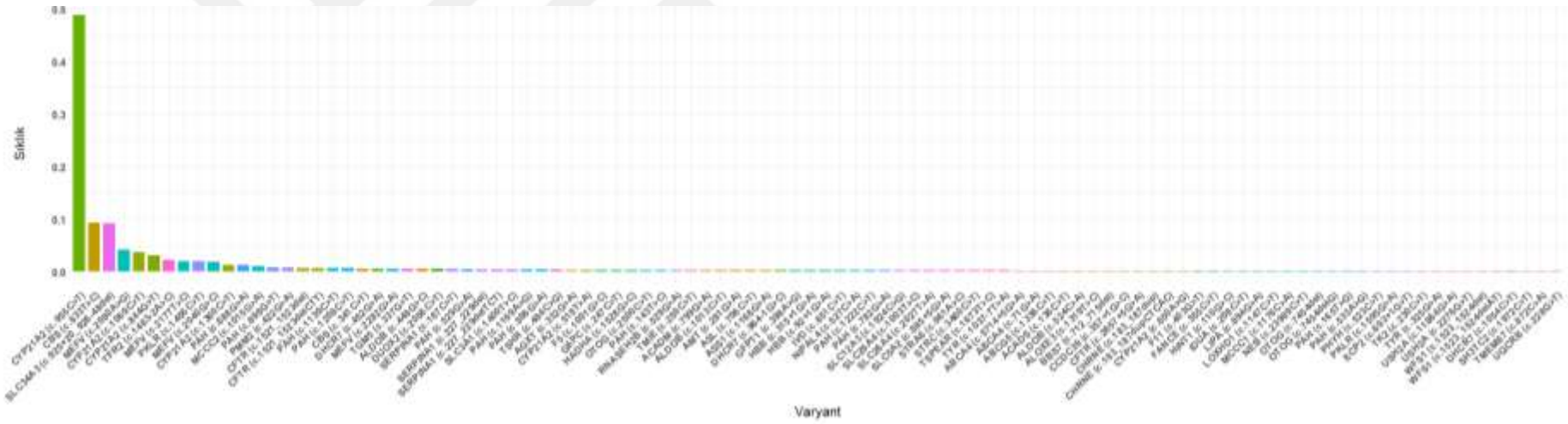
Bu sonuçlara göre OÇ kalıtmı taşıyıcı genler içinde en çok görülen varyantlar sırası ile *CYP21A2* c.955C>T, *CBS* geni c.833T>C, *MEFV* geni c.2080A>G, *SLC34A3* geni c.925+20_926-48 del ve diğer varyantlar olduğu görülmüştür (Şekil 4.133). Otozomal çekinik kalıtmı genlerdeki varyantların cinsiyetlere göre varyant sayıları, sıklıklar ve alel sıklıkları şekil 4.134-4.136’da verilmiştir.



Şekil 4. 134. ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları

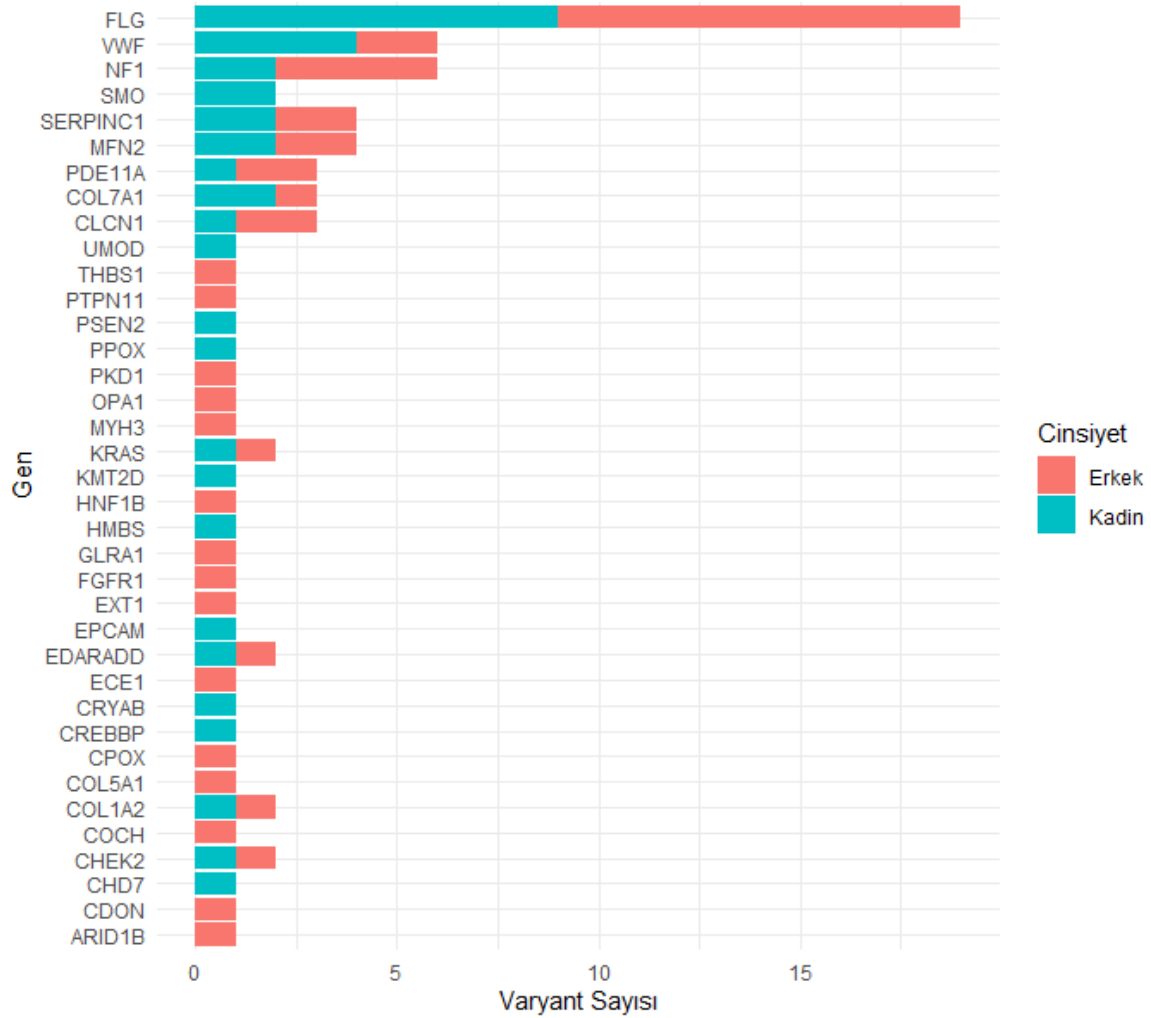


Şekil 4. 135. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerindeki varyantların alel sıklıkları



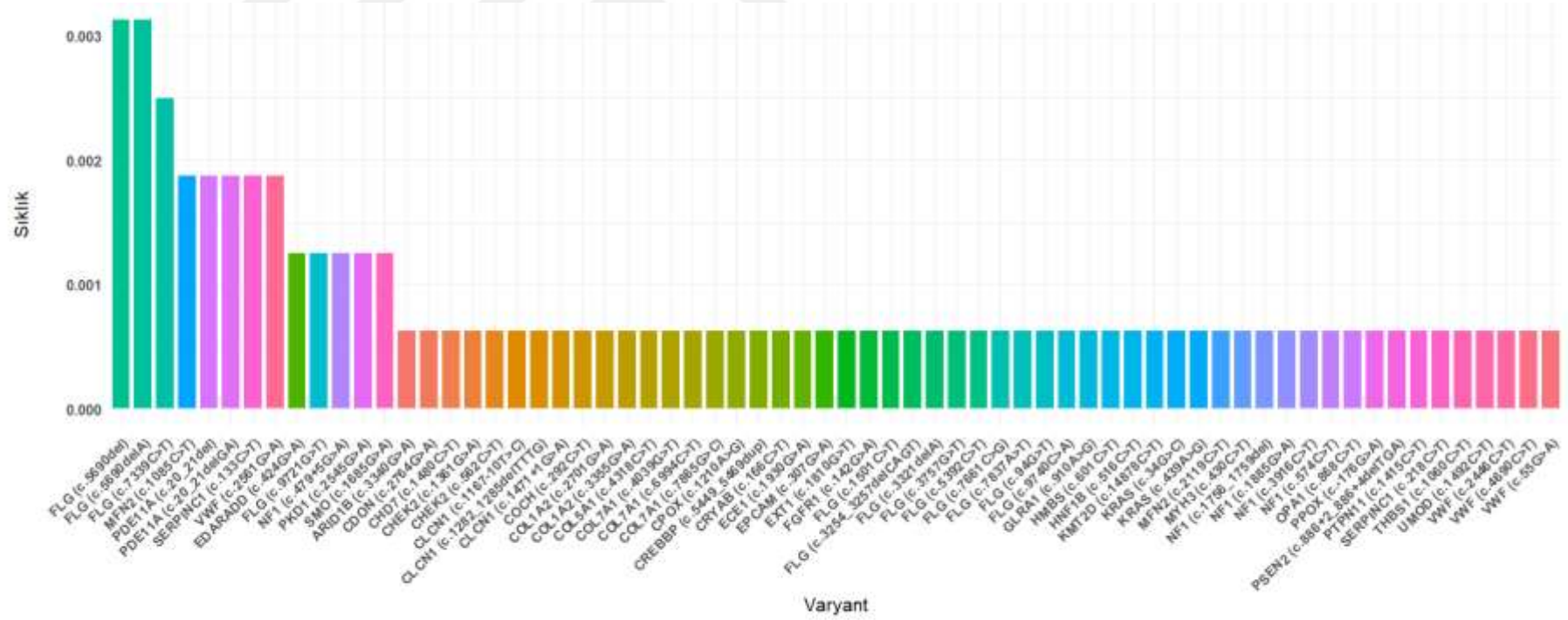
Şekil 4. 136. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OÇ genlerindeki varyantların sıklıkları

Bu bulgular içerisinde ClinVar’da bildirilmiş olan en fazla patojenik/muhtemel patojenik varyantlara sahip genler otozomal baskın (OB) kalıtmımlı *FLG*, *VWF*, *NF1*, *SERPINC1*, *MFN2*, *PDE11A* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.137).

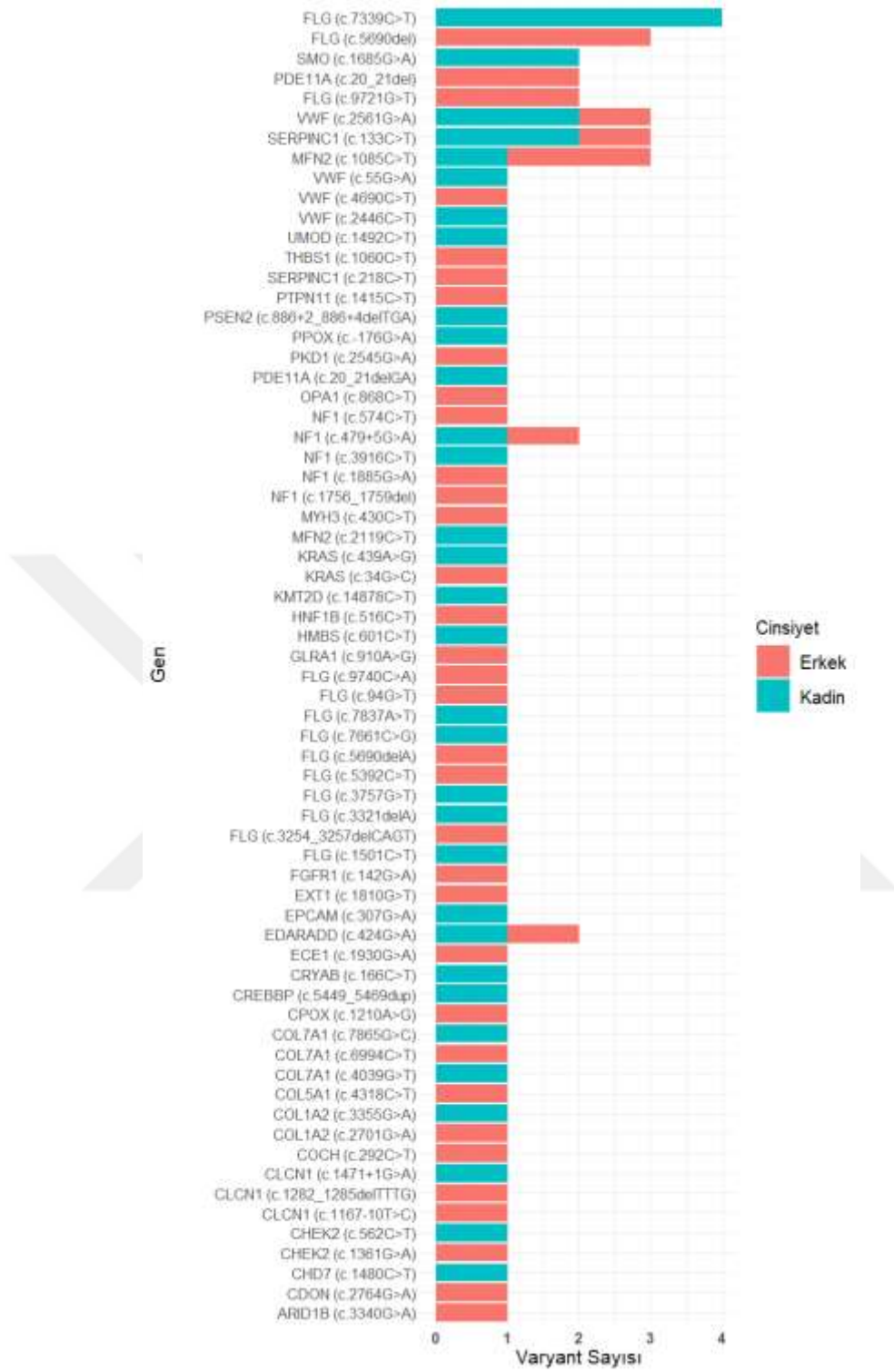


Şekil 4.137. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerde cinsiyetlere göre varyant sayıları

Elde edilen veri analizleri sonucunda OB kalıtmımlı genlerde en fazla görülen varyantlar sırası ile *FLG* geni olup c.7339C>T/c.5690del varyantları diğer varyantlara göre sıklıkları fazladır (Şekil 4.138). Kadınlara göre erkeklerde daha fazla ClinVar’da bildirilmiş patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.139).

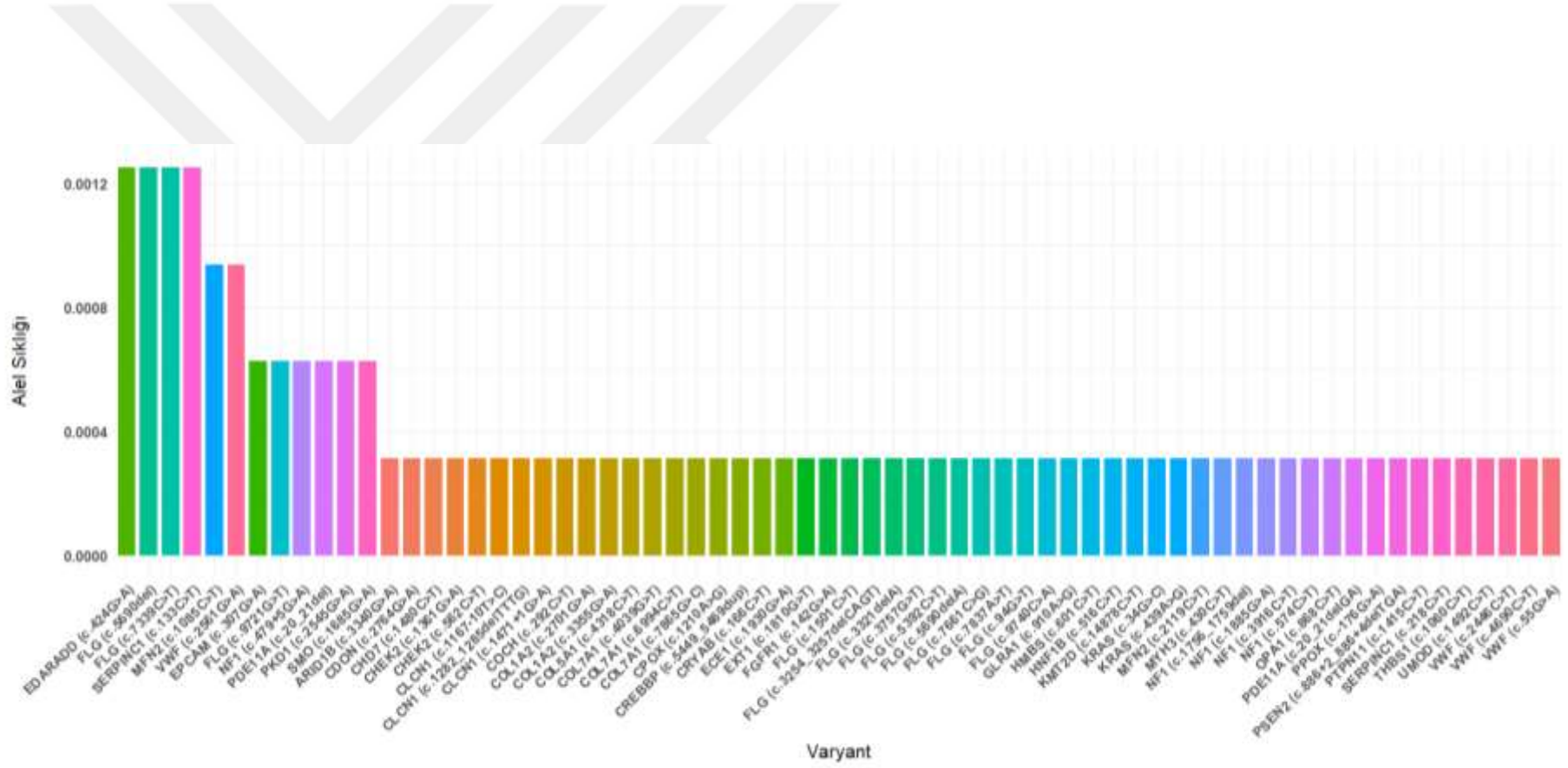


Şekil 4. 138. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki varyantların sıklıkları



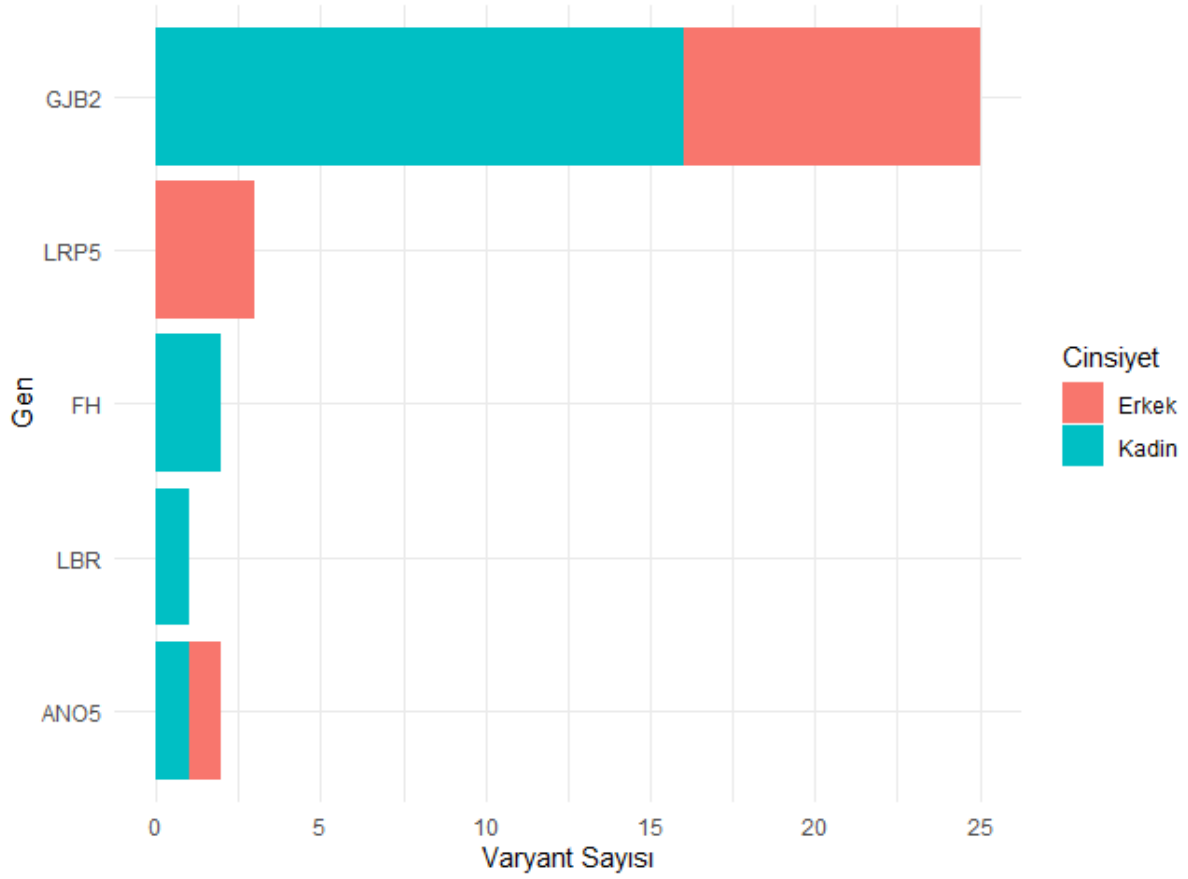
Şekil 4. 139. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları

Otozomal baskın genlerde tespit edilen varyantların alel sıklıkları sırası ile *EDARADD* geni c.424G>A ve *FLG* geni olup c.7339C>T/c.5690del varyantları olduğu görülmüştür (Şekil 4.140)



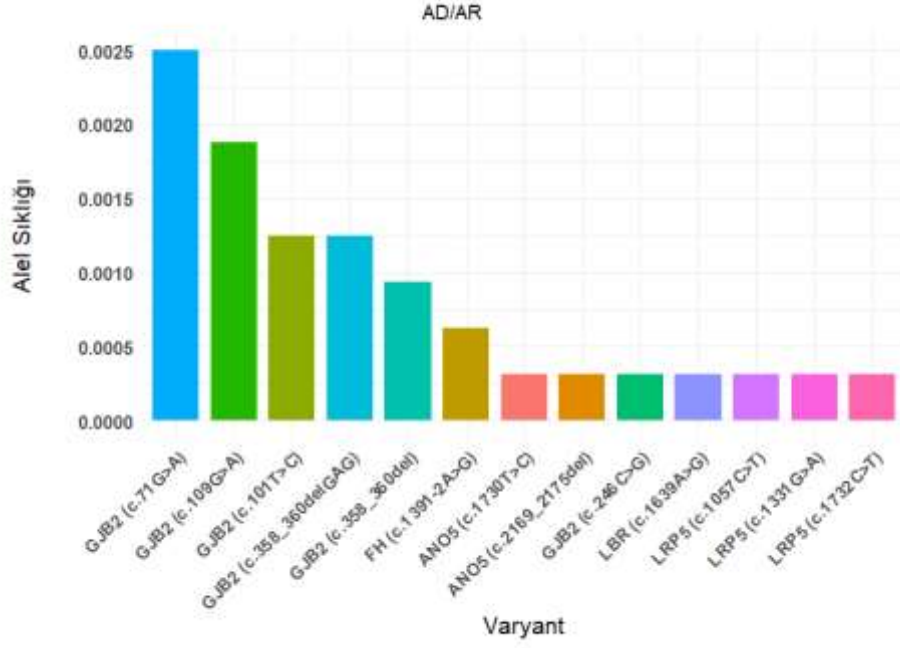
Şekil 4.140. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB genlerdeki varyantların alel sıklıkları

ClinVar’da bildirilmiş OB-OÇ genleri arasında en fazla görülen gen *GJB2* genidir. Bu geni sırası ile *LRP5*, *FH*, *LBR* ve *ANO5* genleri takip etmektedir. Bu kalıtım modelinde en çok kadınlarda varyant saptanmıştır (Şekil 4.141).

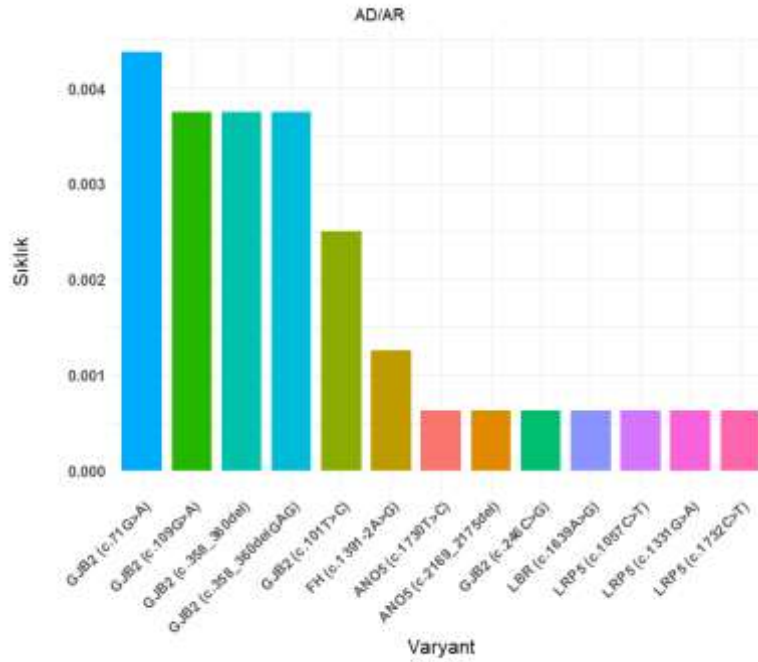


Şekil 4.141. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları

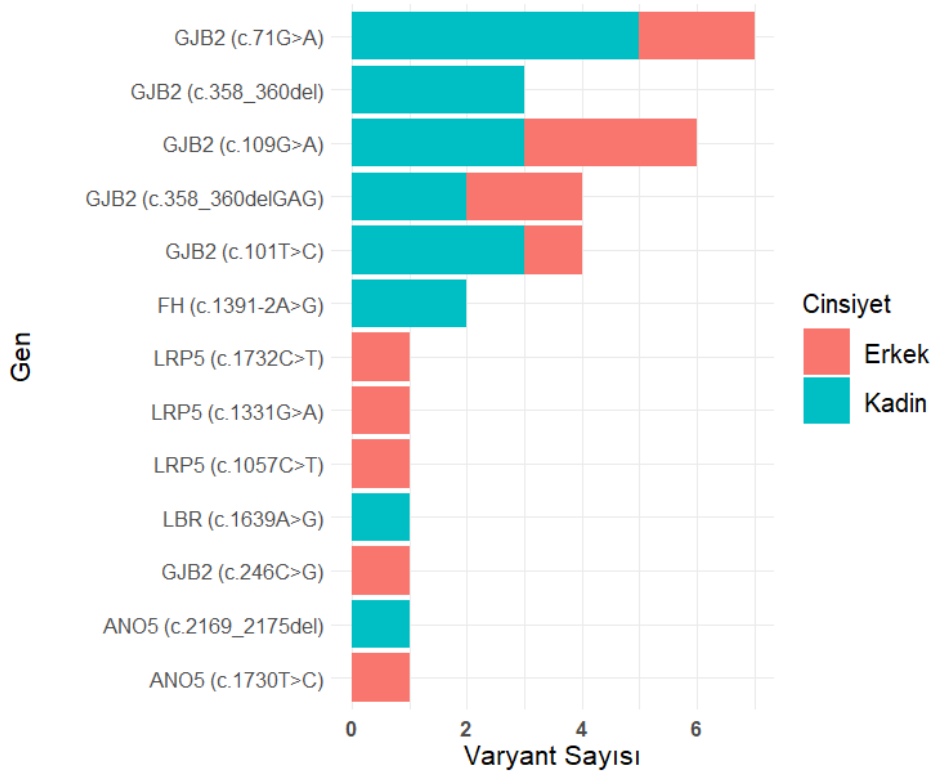
Bu genler arasında en fazla görülen varyantın *GJB2* c.71G>A olduğu belirlenmiştir. Bu genlerdeki varyant sayıları, sıklık ve alel sıklıkları şekil 4.142-4.144’de verilmiştir.



Şekil 4. 142. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ genlerindeki varyantların alel sıklıkları

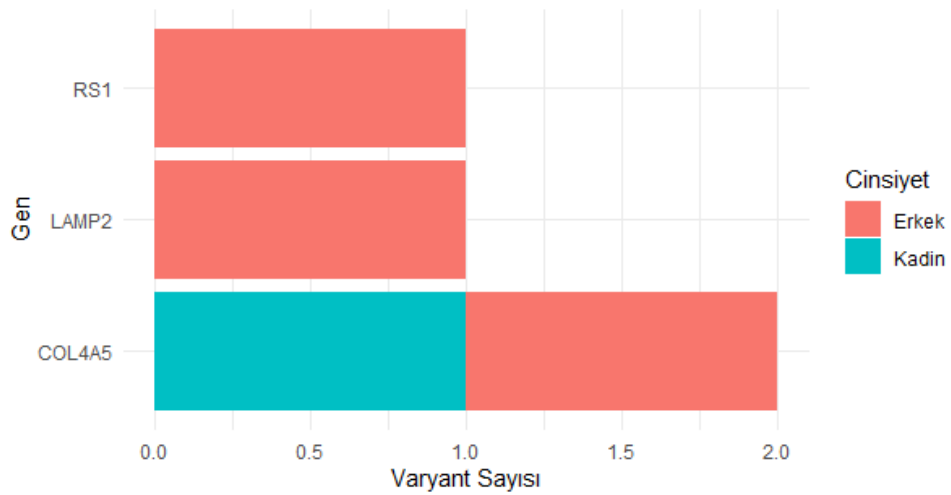


Şekil 4. 143. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ genlerindeki varyantların sıklıkları

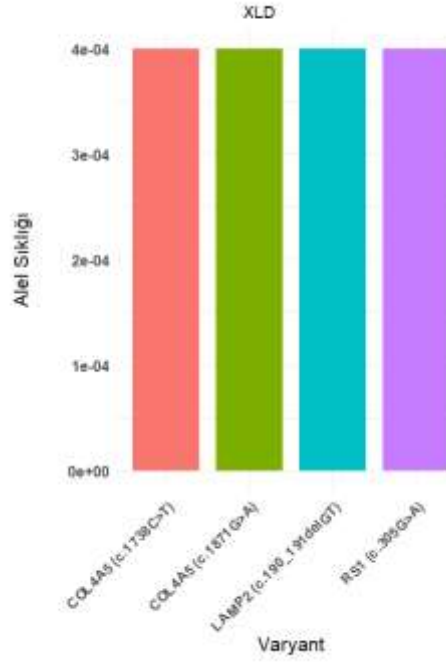


Şekil 4.144. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları

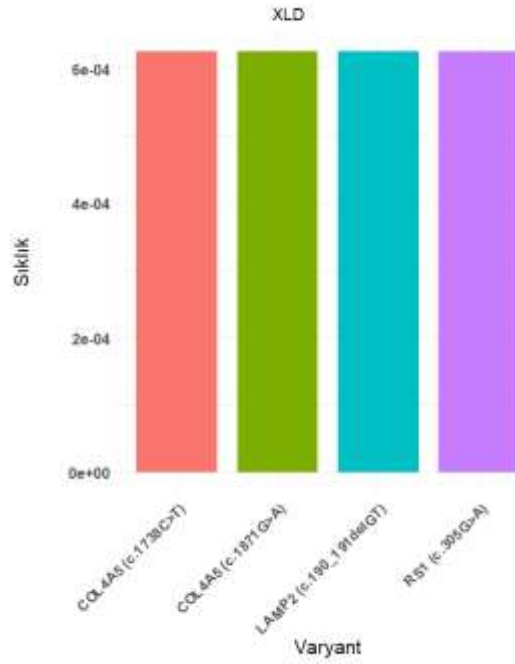
ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlarda, XBB genlerinin görülme sıklıkları sırası ile *COL4A5*, *RS1* ve *LAMP2* genlerinin varyantları olduğu görülmüştür (Şekil 4.145-4.147).



Şekil 4.145. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları

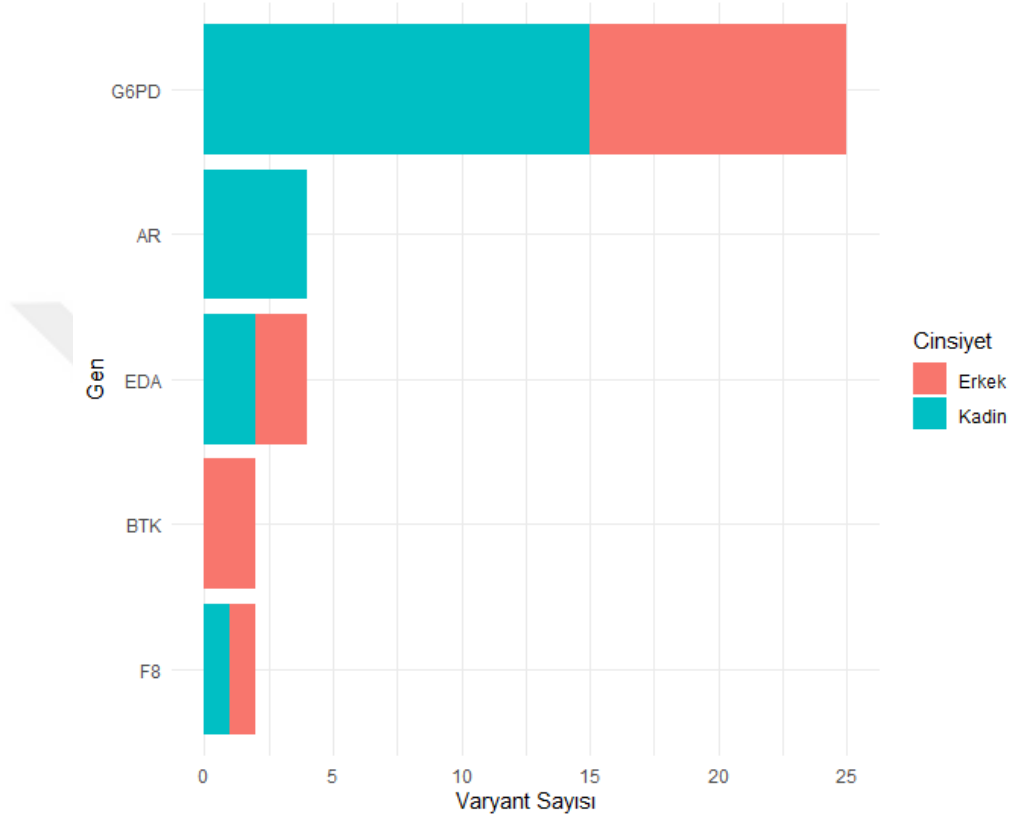


Şekil 4. 146. ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB genlerindeki varyantların alel sıklıkları (1e-04: 0.0001, 2e-04: 0.0002, 3e-04: 0.0003)

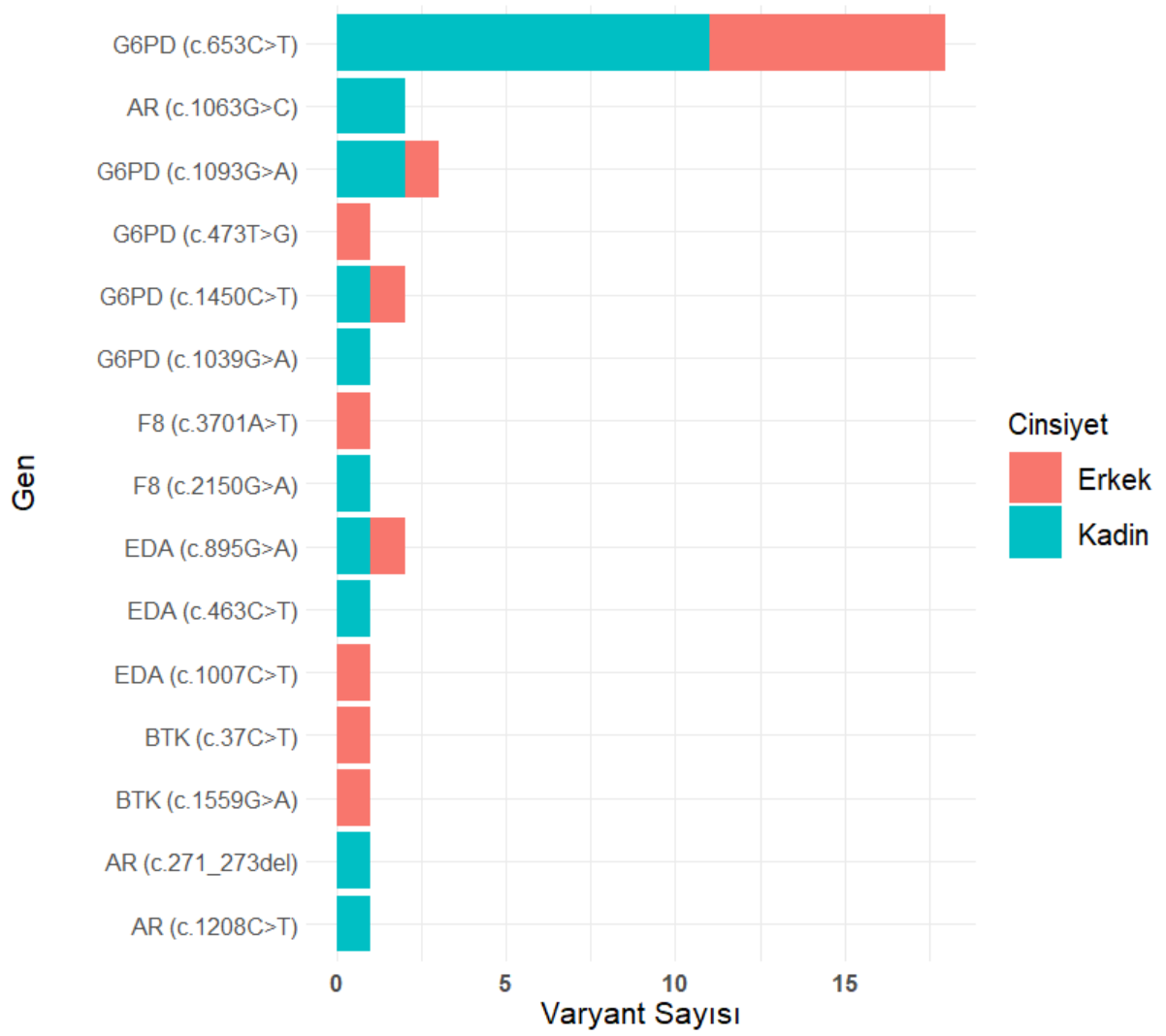


Şekil 4. 147. ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBB genlerindeki varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)

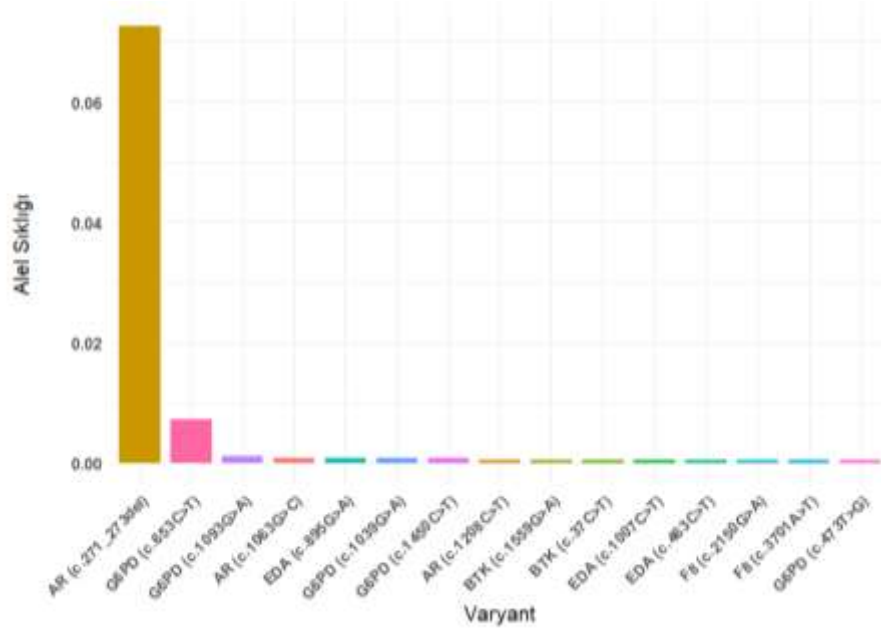
X kromozomuna bağılı çekinik genler incelendiğinde en fazla patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilen genler sırası ile *G6PD*, *AR*, *EDA*, *BTK* ve *F8* genleri olduğu görülmüştür (4.148). *G6PD* ve *AR* genlerinde görülen varyantlar en çok kadınlarda görülmüştür. *G6PD* geni c.653C>T varyantı en sık görülen varyanttır (4.149-4.151).



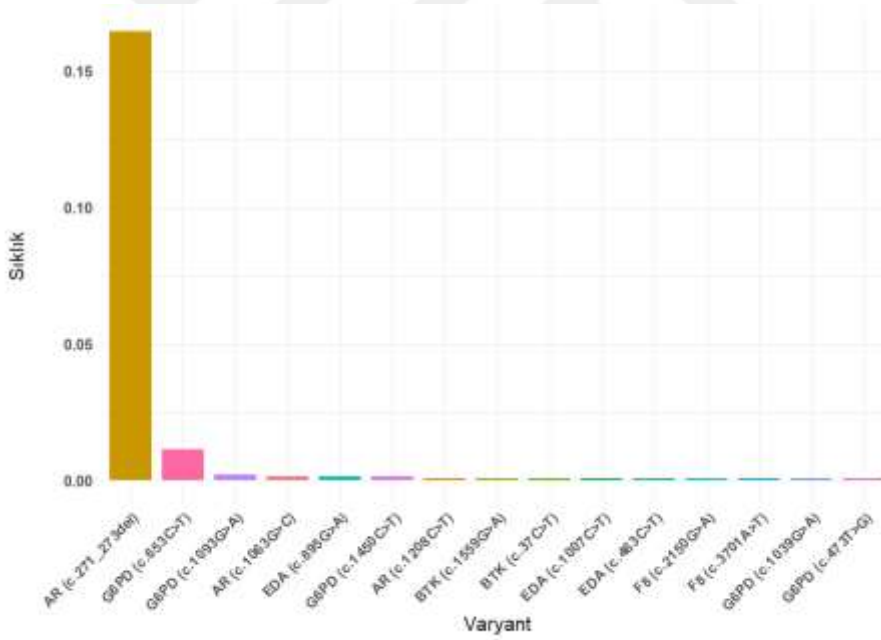
Şekil 4.148. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC cinsiyetlere göre varyant sayıları



Şekil 4.149. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBÇ genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları



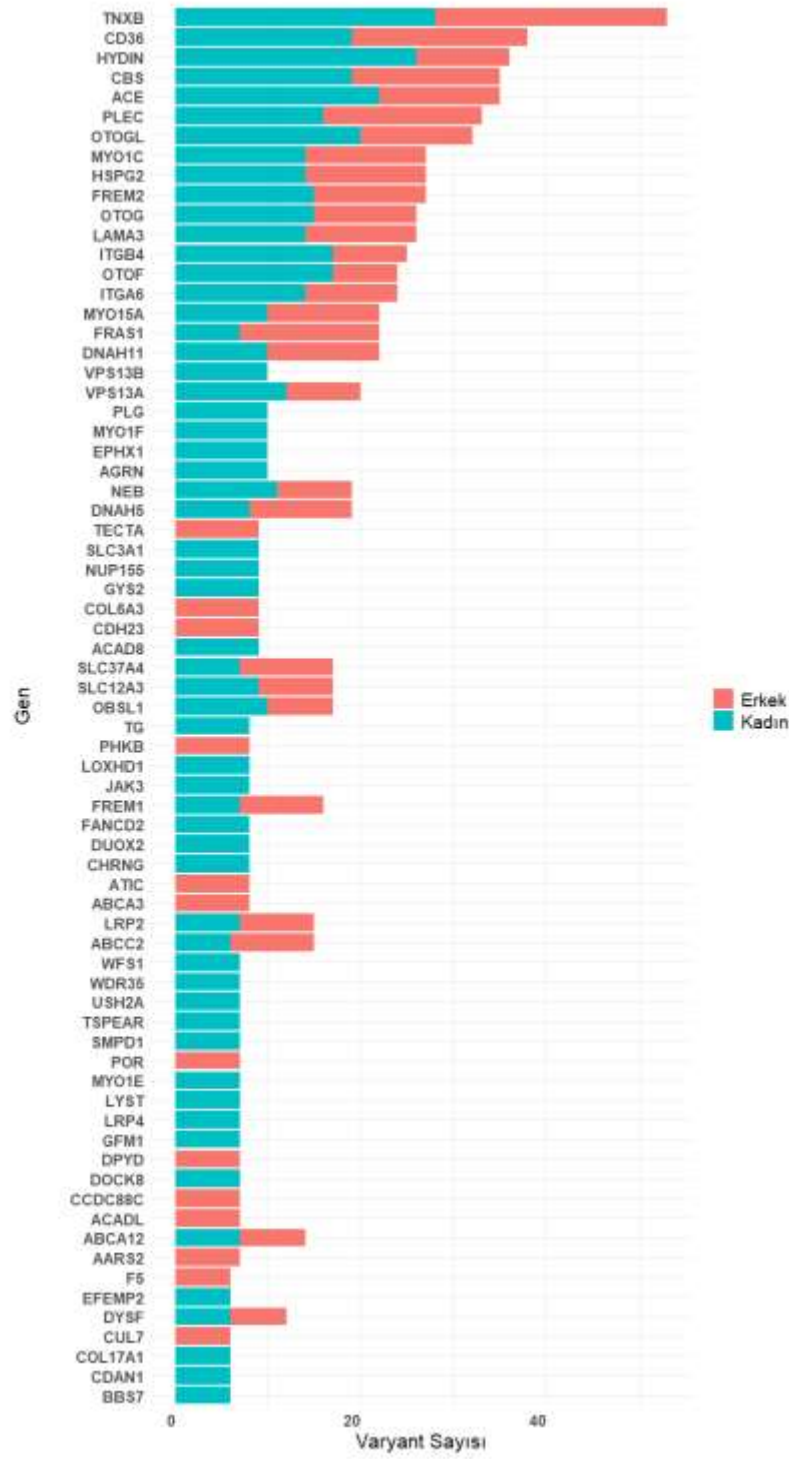
Şekil 4. 150. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC genlerindeki varyantların alel sıklıkları



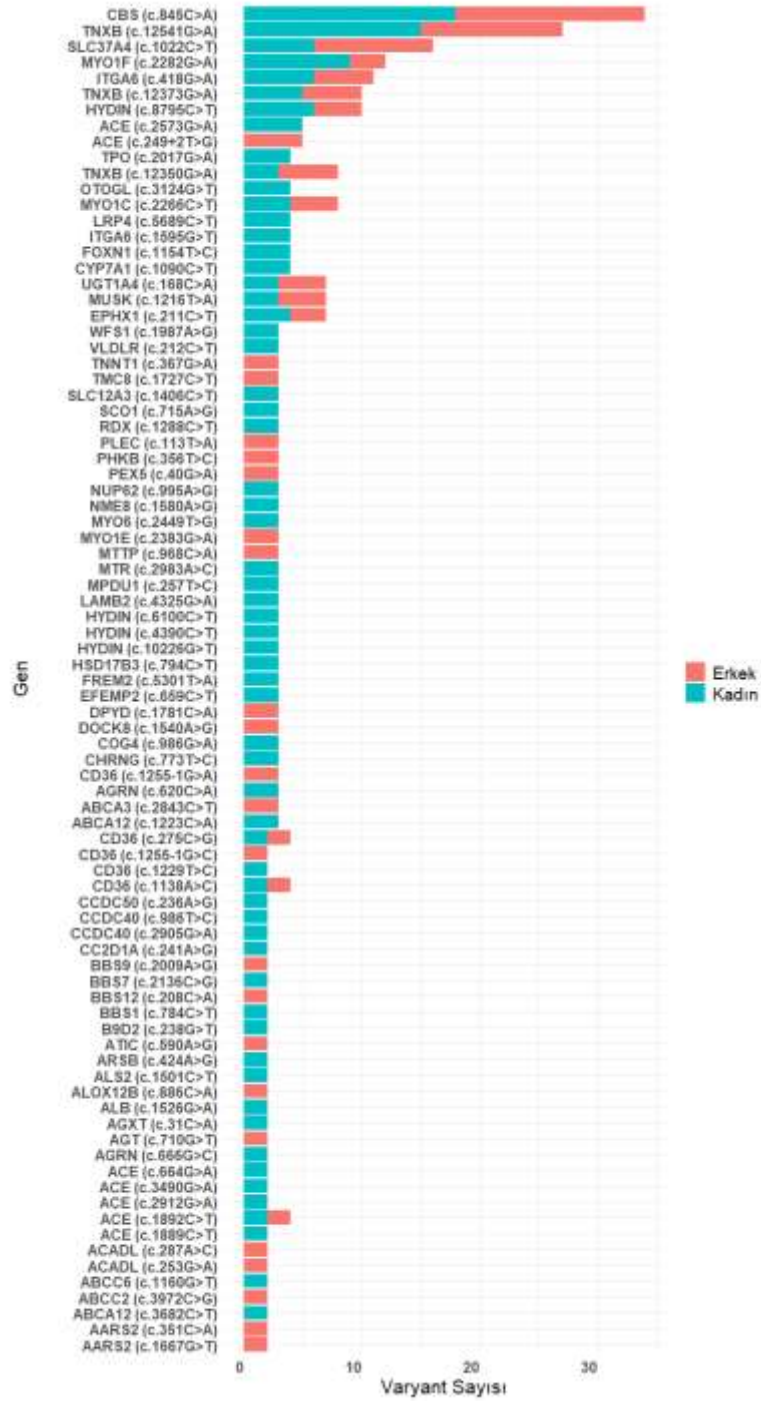
Şekil 4. 151. ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen XBC genlerindeki varyantların sıklıkları

4.2.2. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar

Taşıyıcılık tarama testi için analiz edilmiş genlerin içinde ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların patojenitesi InterVar ve ANNOVAR patojenite tahmin algoritmaları tarafından tespit edilmiştir. Bu çalışmada Türkiye’nin farklı bölgelerinden çalışmaya alınmış 1600 hastanın genleri taşıyıcılık durumu açısından incelenmiş olup ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 1245 kişide OÇ, 778 kişide OB, 51 kişide OB-OÇ, 22 XBB, 91 kişide XBC, 4 kişide XBB-XBC, 3 kişide XB ve 2 kişide kalıtım modeli bilinmeyen varyant (SNV’ler ve küçük indeller) tespit edilmiştir. Otozomal çekinik genlerinde varyant görülme sıklıkları sırası ile *TNXB*, *CD36*, *HYDIN*, *CBS*, *ACE* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.152–4.153). Çalışmamızda Y kromozomuna bağlı kalıtım modelinde hiçbir hastada varyant saptanmamıştır.



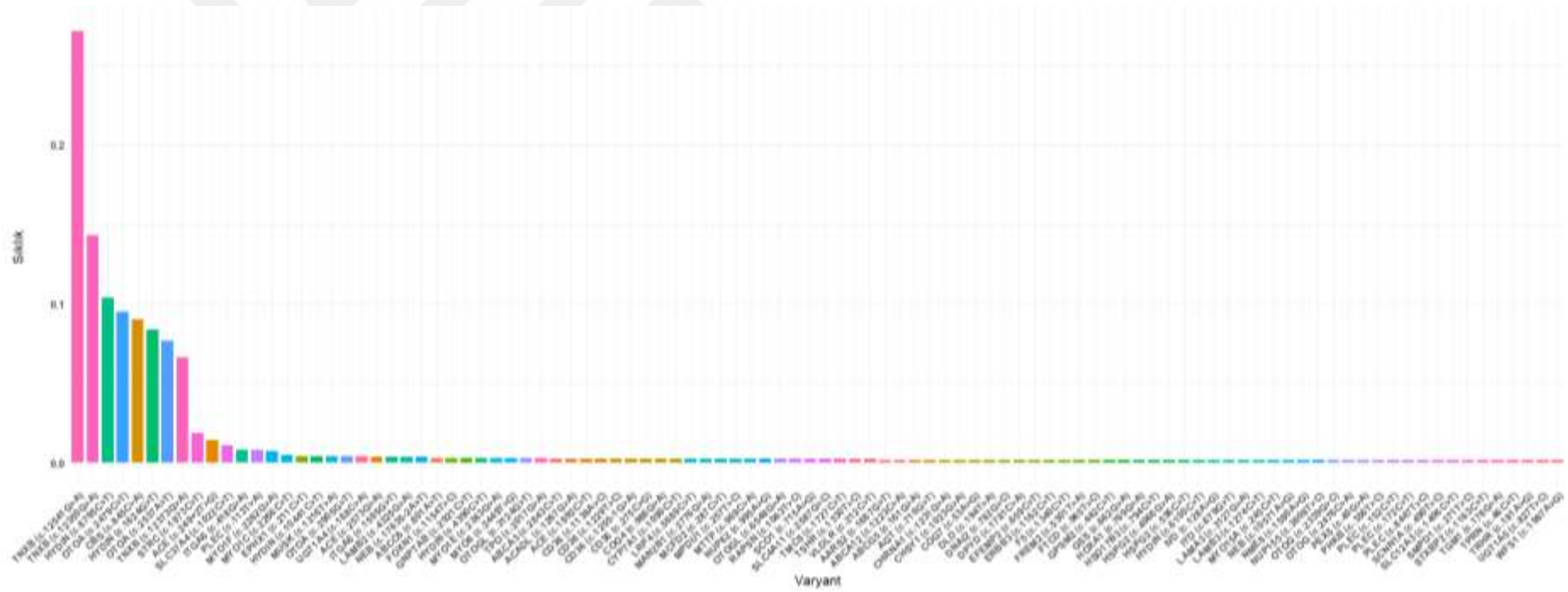
Şekil 4. 152. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ cinsiyetlere göre varyant sayıları



Şekil 4. 153. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ genlerdeki cinsiyetlere göre farklı varyantların sayıları

Otozomal çekinik genlerde tespit edilen varyantlar içinde alel sıklığı en fazla *TNXB* geni c.12541G>A/c.12350G>A ve diğer varyantlar olduğu saptanmıştır (Şekil 4.154-4.155).

Şekil 4. 154. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları

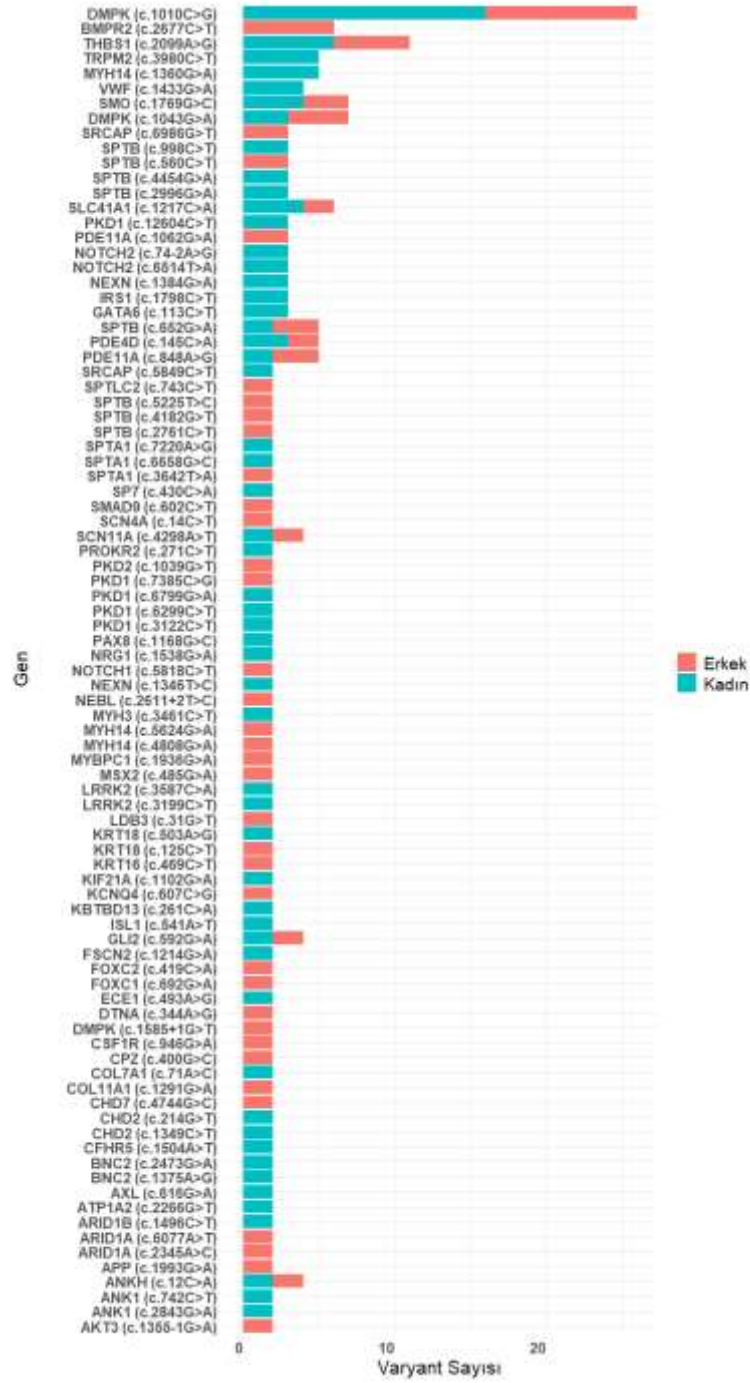


Şekil 4. 155. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OÇ genlerdeki varyantların sıklıkları

Otozomal baskın kalıtılan genlerde varyant görülme sıklıkları sırası ile *DMPK*, *SPTB*, *TRPM2*, *PKD1* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.156-4.157).



Şekil 4. 156. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki cinsiyetlere göre varyant sayıları

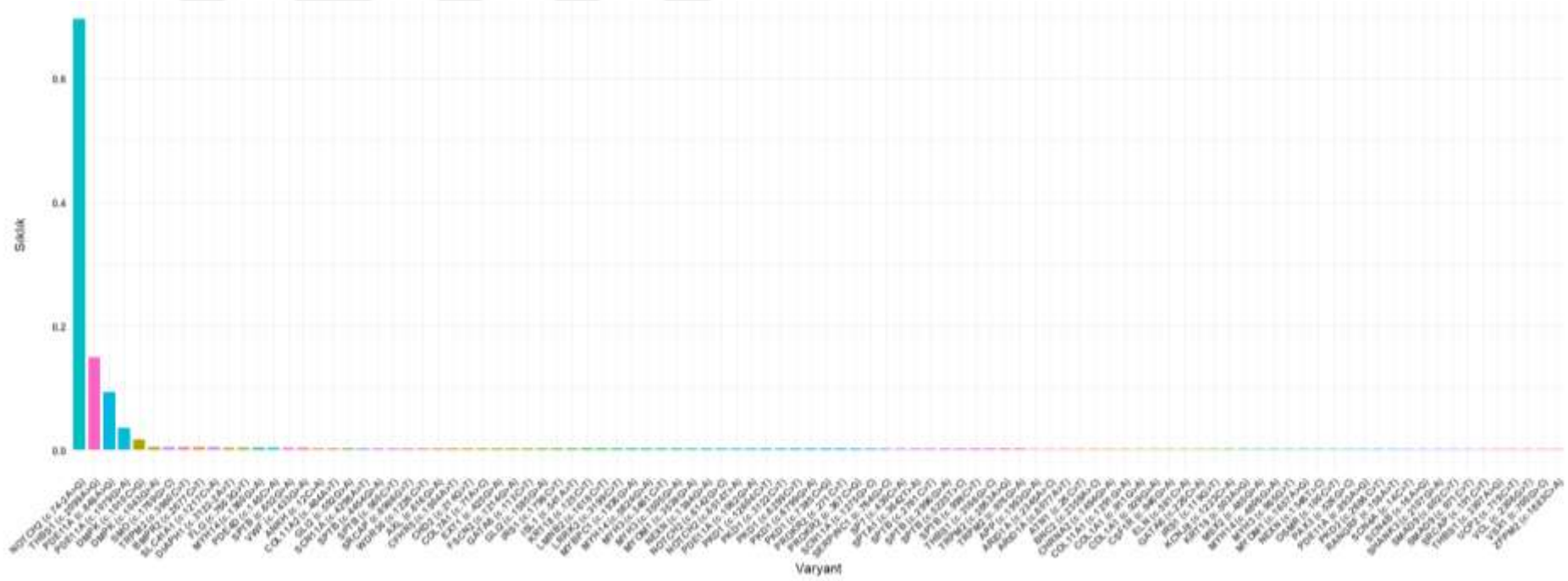


Şekil 4. 157. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki varyantların cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları

Otozomal baskın genlerde tespit edilen varyantlar içinde alel sıklığı en fazla *NOTCH2* geni c.74-2A>G, *PDE11A* geni c.152C>T ve diğer varyantlar olduğu saptanmıştır (Şekil 4.158-4.159).

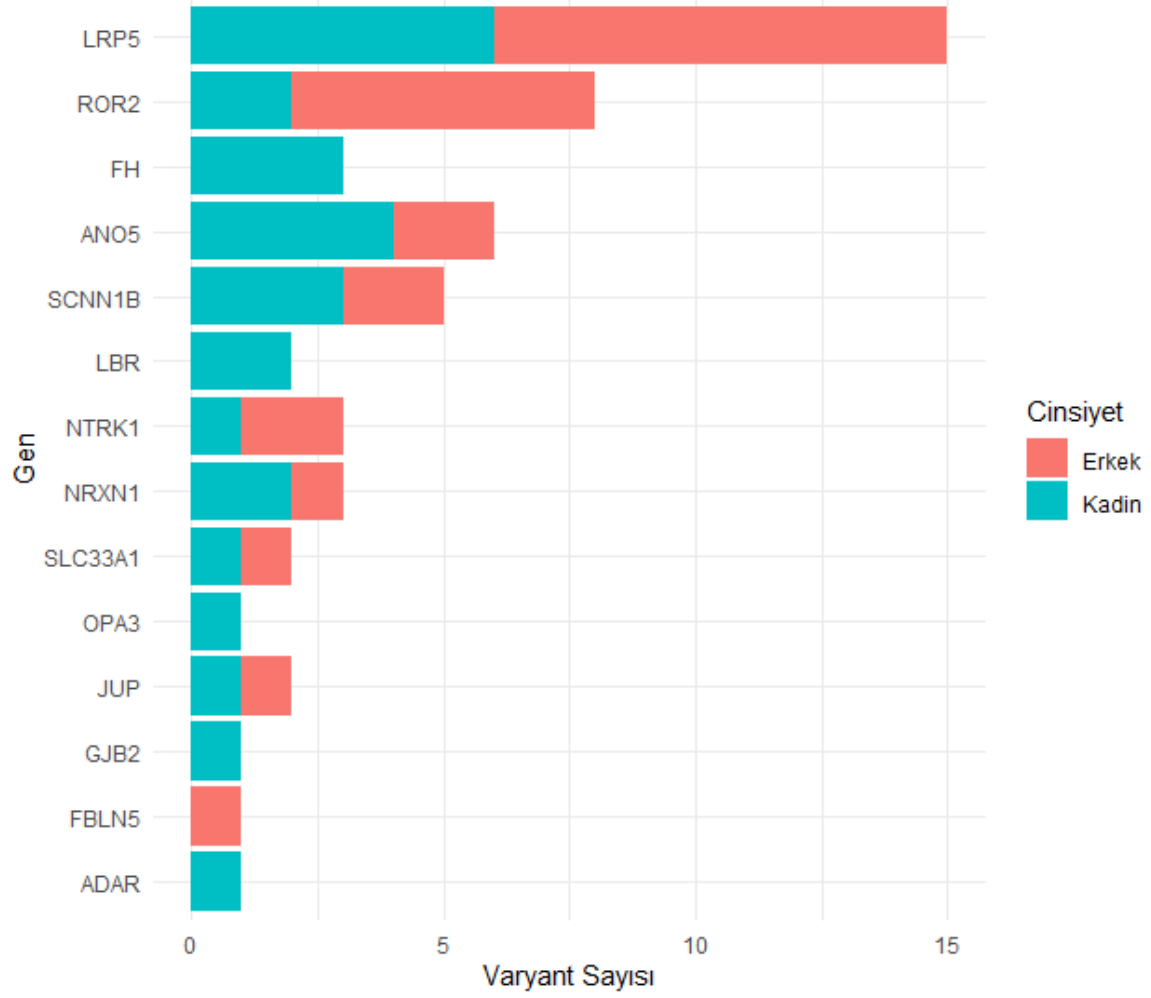


141



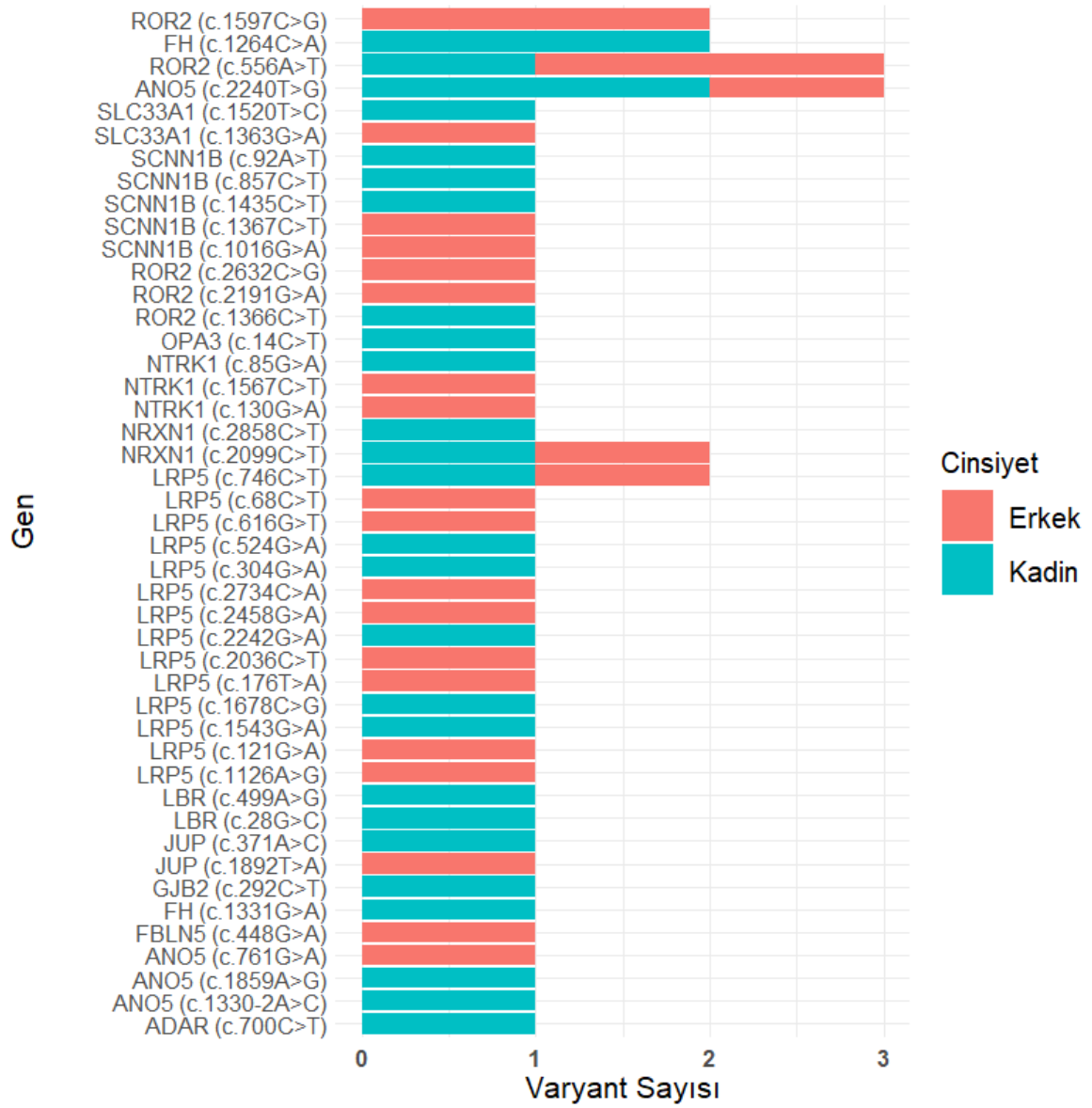
Şekil 4. 159. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB genlerdeki varyantların sıklıkları

OB-OÇ genlerinin görülme sıklıkları sırası ile *LRP5*, *ROR2*, *ANO5* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.154).



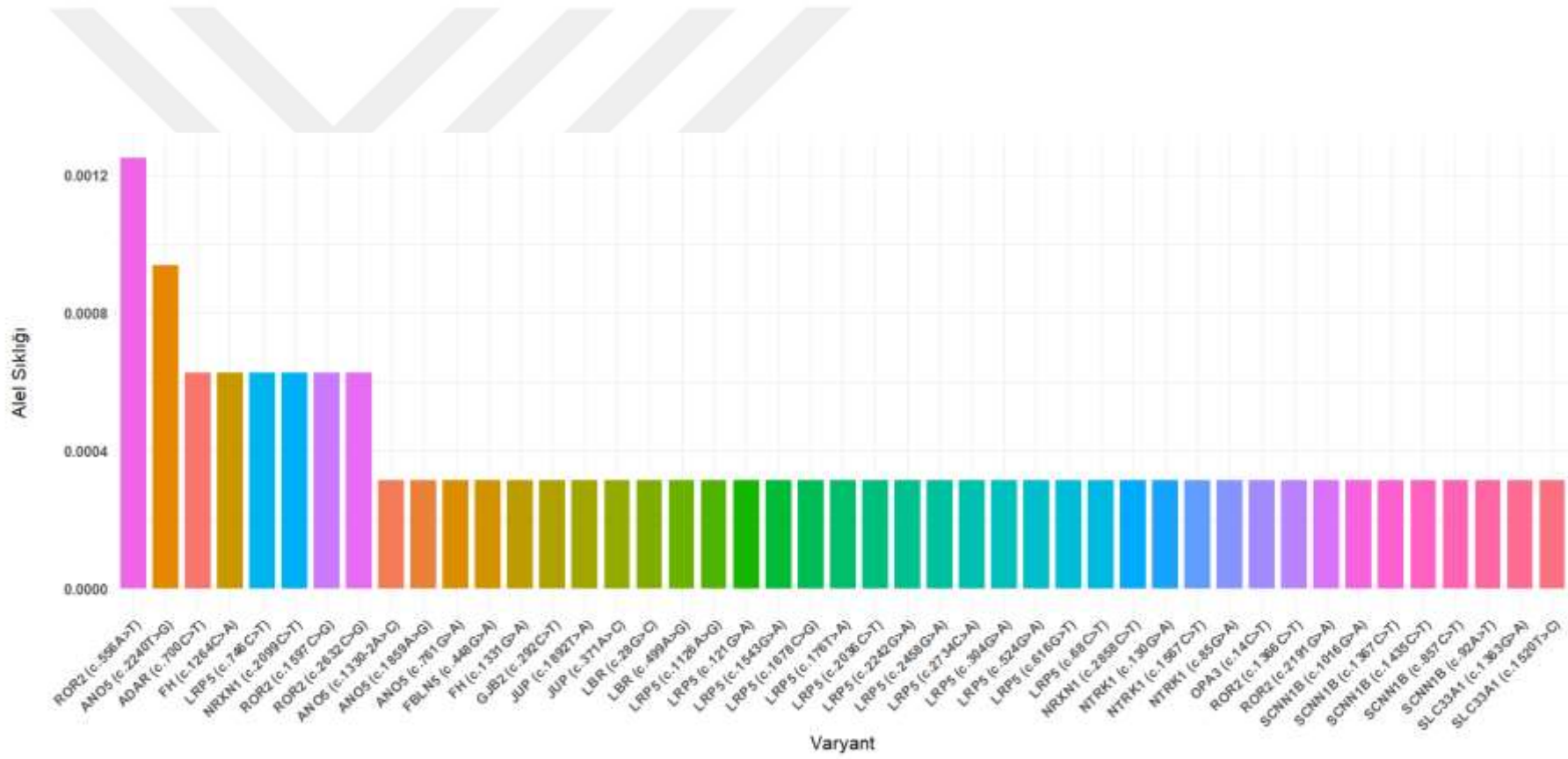
Şekil 4.160. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları

Bu genlerde görülen varyantlar en çok kadınlarda görülmüştür. *ROR2* geni c.556A>T ve *ANO5* geni c. 2240T>G varyantları en sık görülen varyantlar olduğu saptanmıştır (Şekil 4.155).

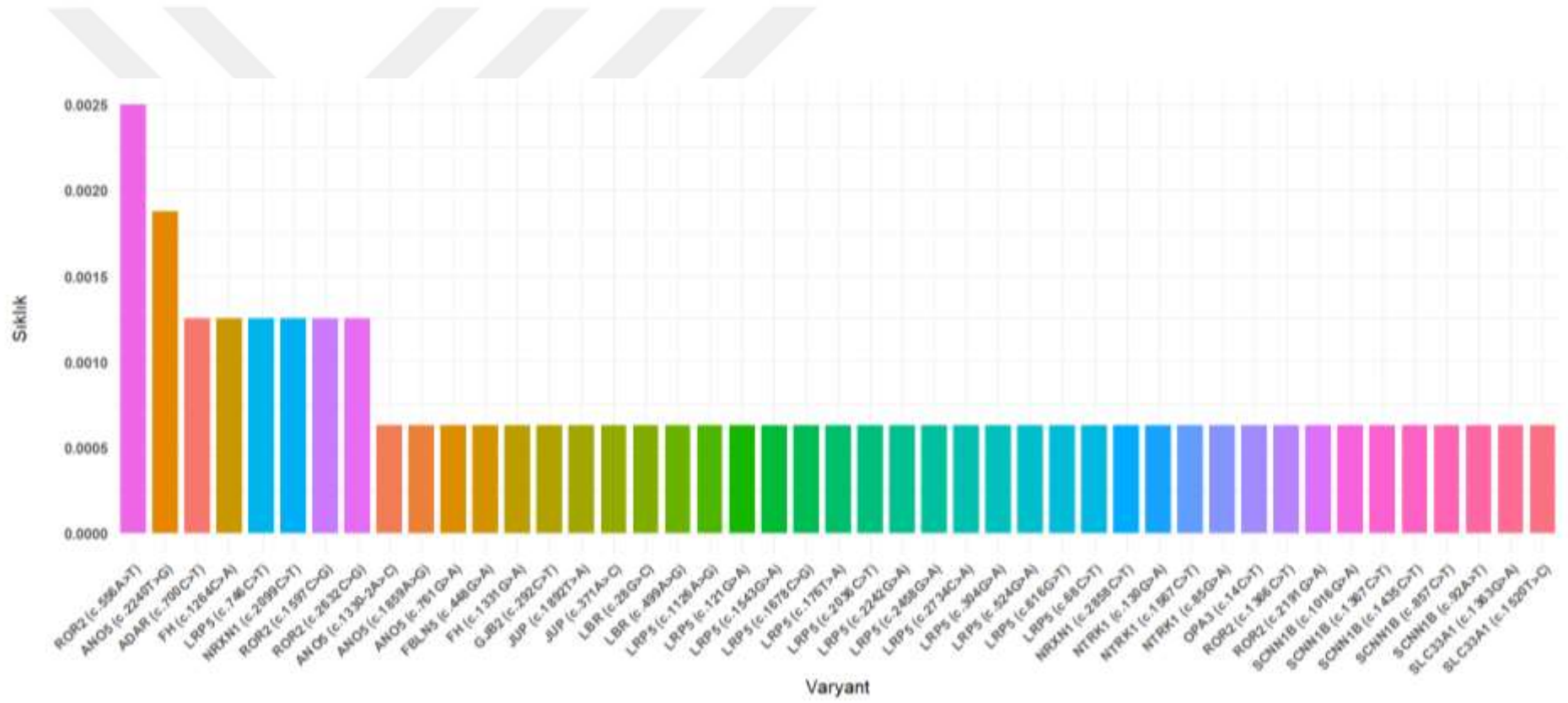


Şekil 4.161. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları

Hem otozomal dominant hem de çekinik genlerde tespit edilen varyantlar içinde alel sıklığı en fazla *ROR2* geni c.556A>T, *ANO5* c.2240T>G ve diğer varyantlar olduğu saptanmıştır (Şekil 4.161 – 4.162).

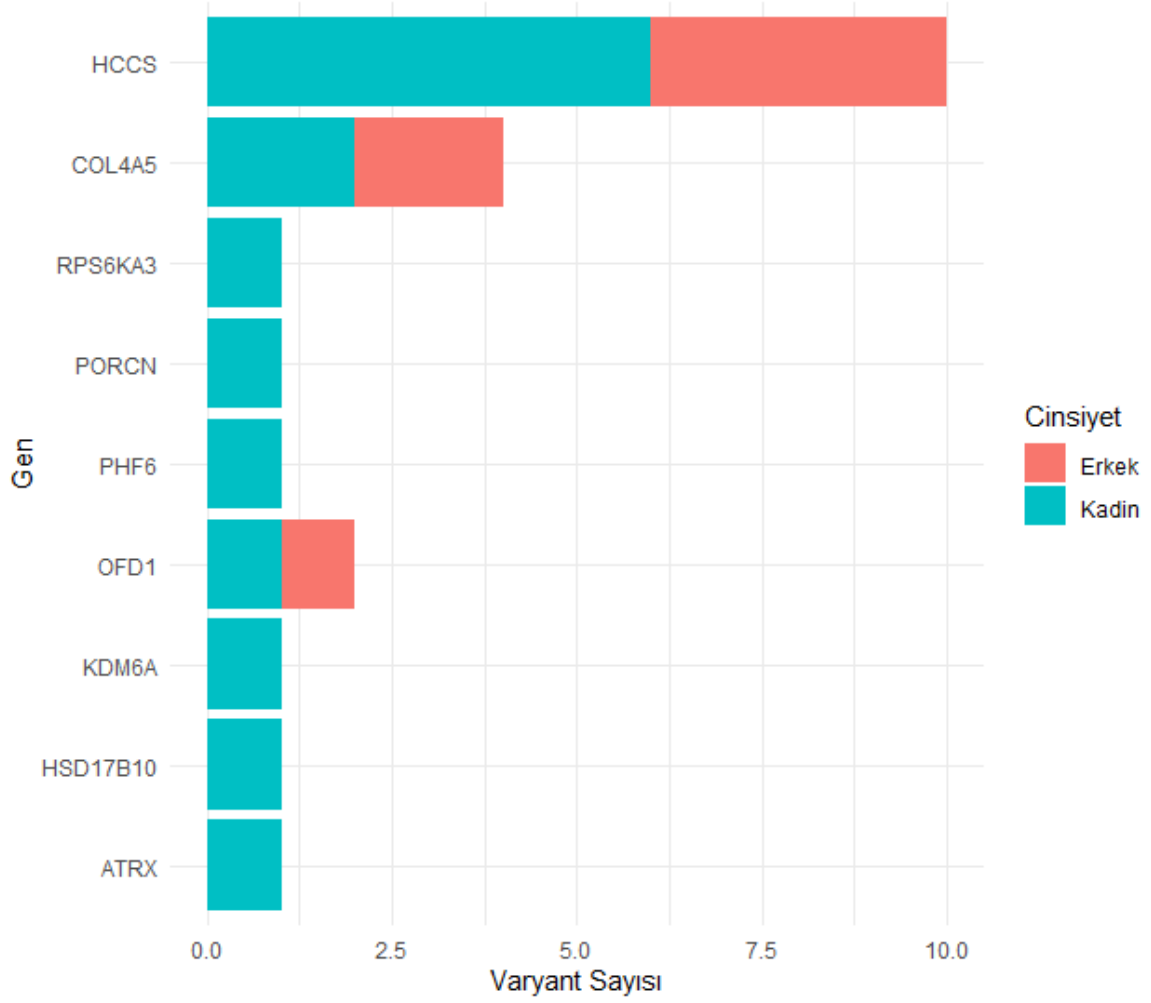


Şekil 4. 162. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerindeki varyantların alel sıklıkları



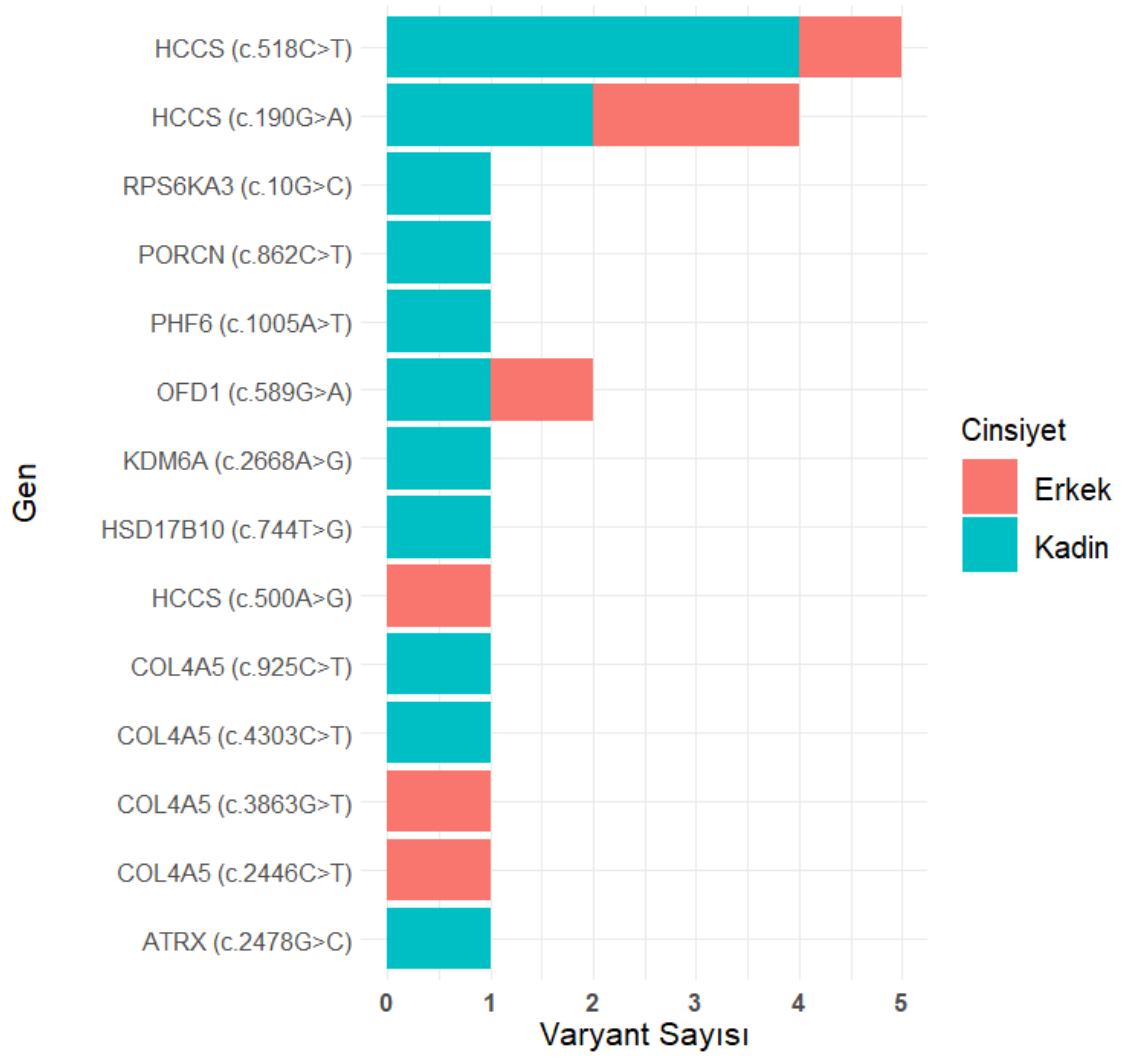
Şekil 4. 163. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların OB-OÇ genlerdeki varyantların sıklıkları

ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlarda, XBB genlerinin görülme sıklıkları sırası ile *HCCS*, *COL4A5*, *OFD1* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.164).

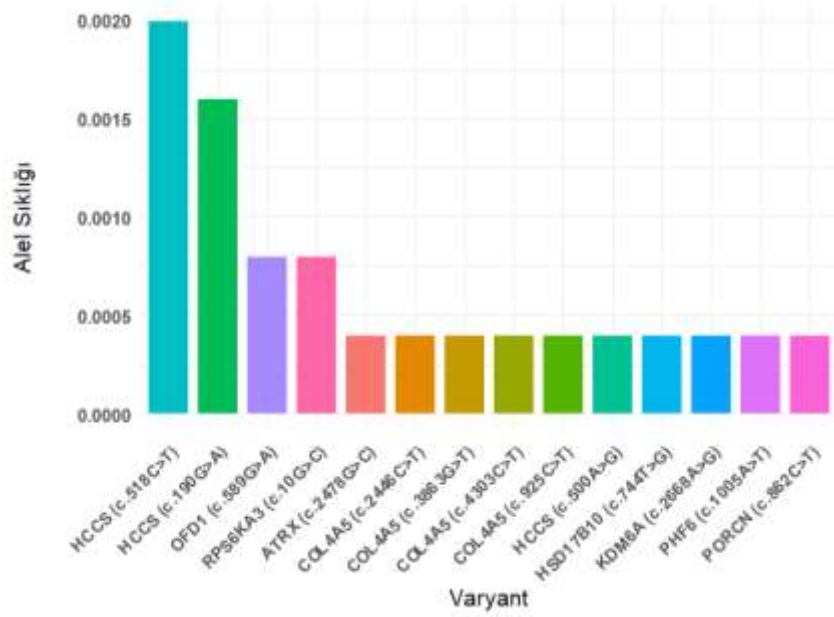


Şekil 4.164. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları

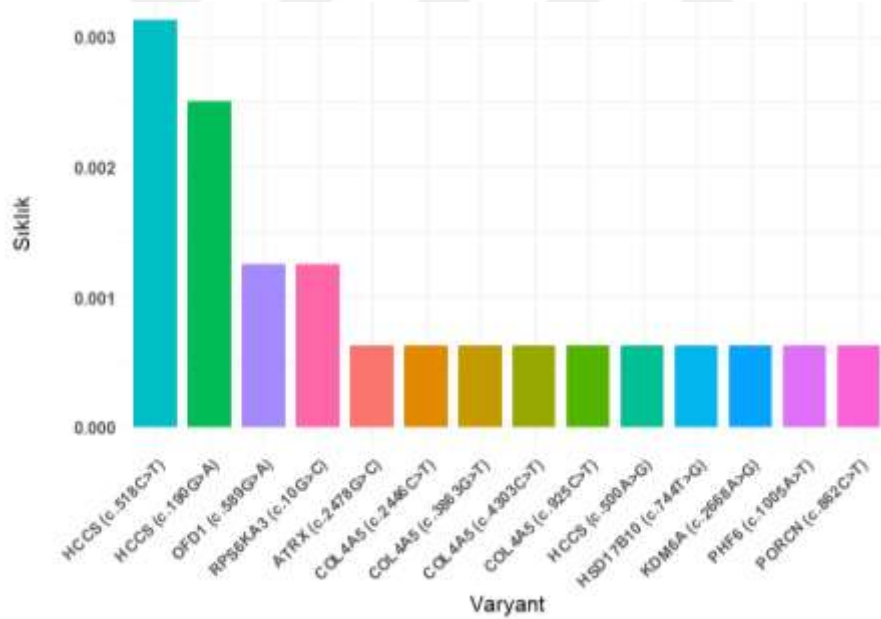
Bu genlerde görülen varyantlar en çok kadınlarda görülmüştür. Bu genler arasında *HCCS* geni c.518C>T varyantı en sık görülen varyant olduğu saptanmıştır (Şekil 4.165 – 4.167).



Şekil 4.165. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları

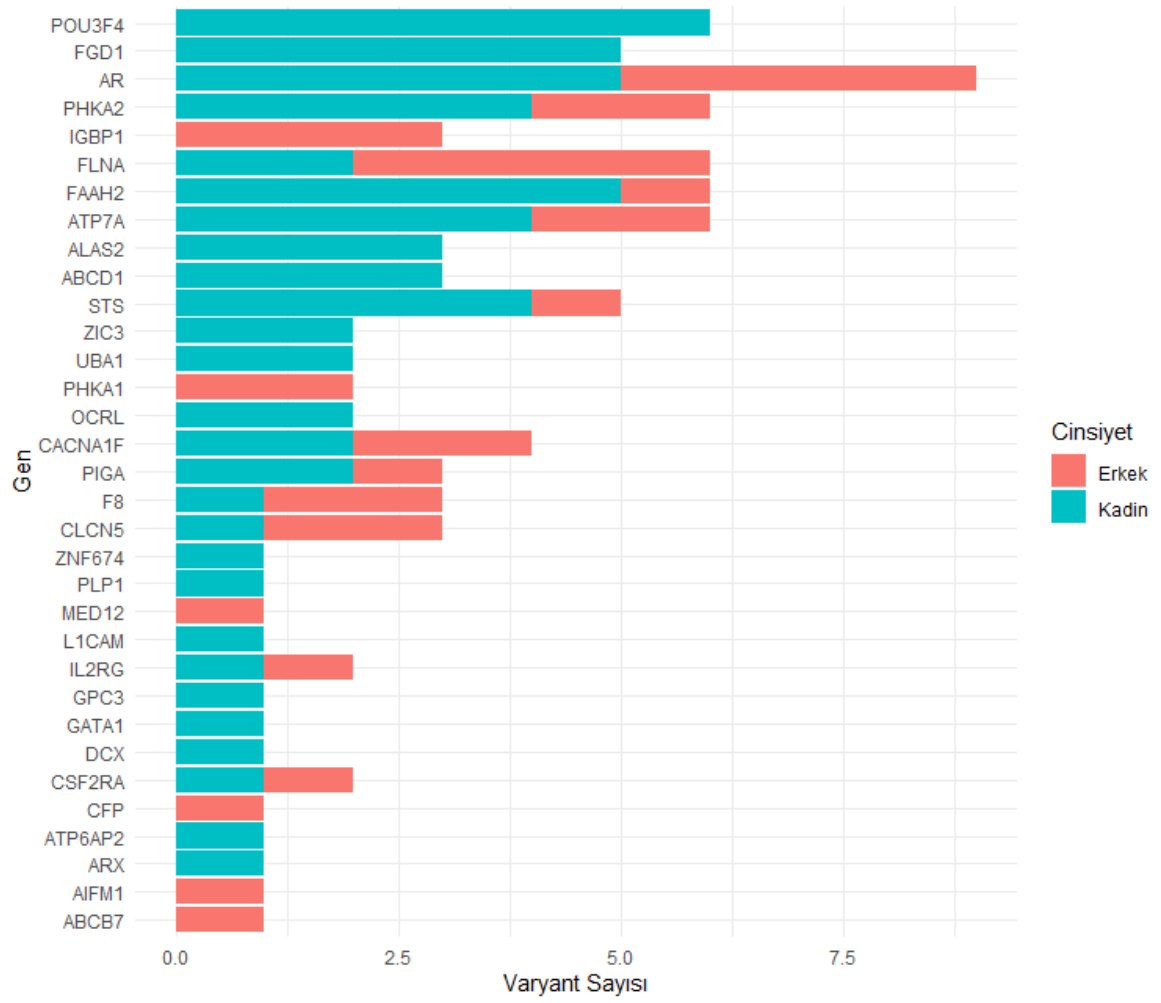


Şekil 4. 166. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki varyantların alel sıklıkları



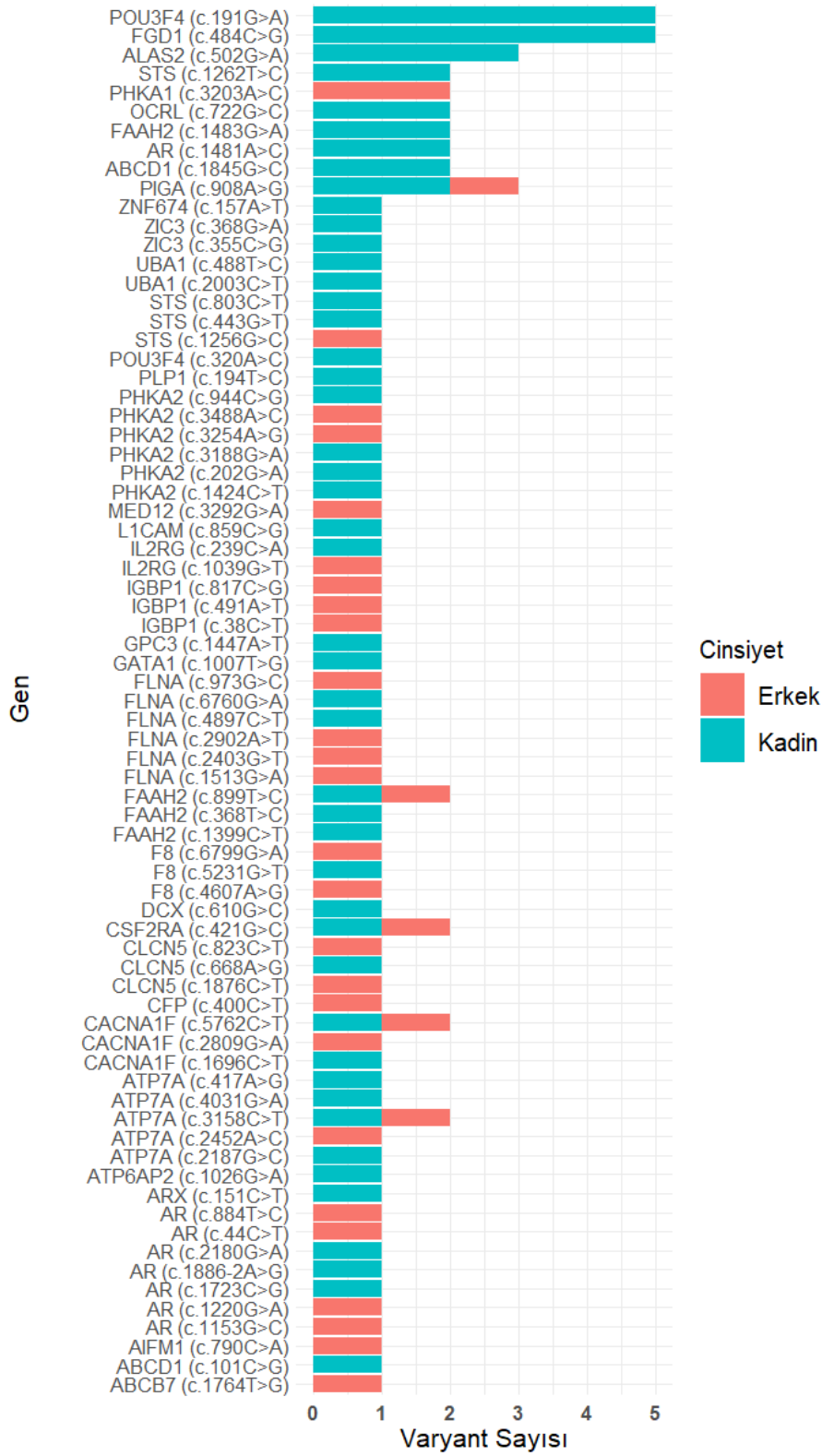
Şekil 4. 167. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB genlerdeki varyantların sıklıkları

ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlarda, XBC genlerinde varyant görülme sıklıkları sırası ile *AR*, *PHKA2*, *POU3F4*, *FLNA*, *FAAH2*, *ATP7A* ve diğer genler olduğu görülmüştür (Şekil 4.168).



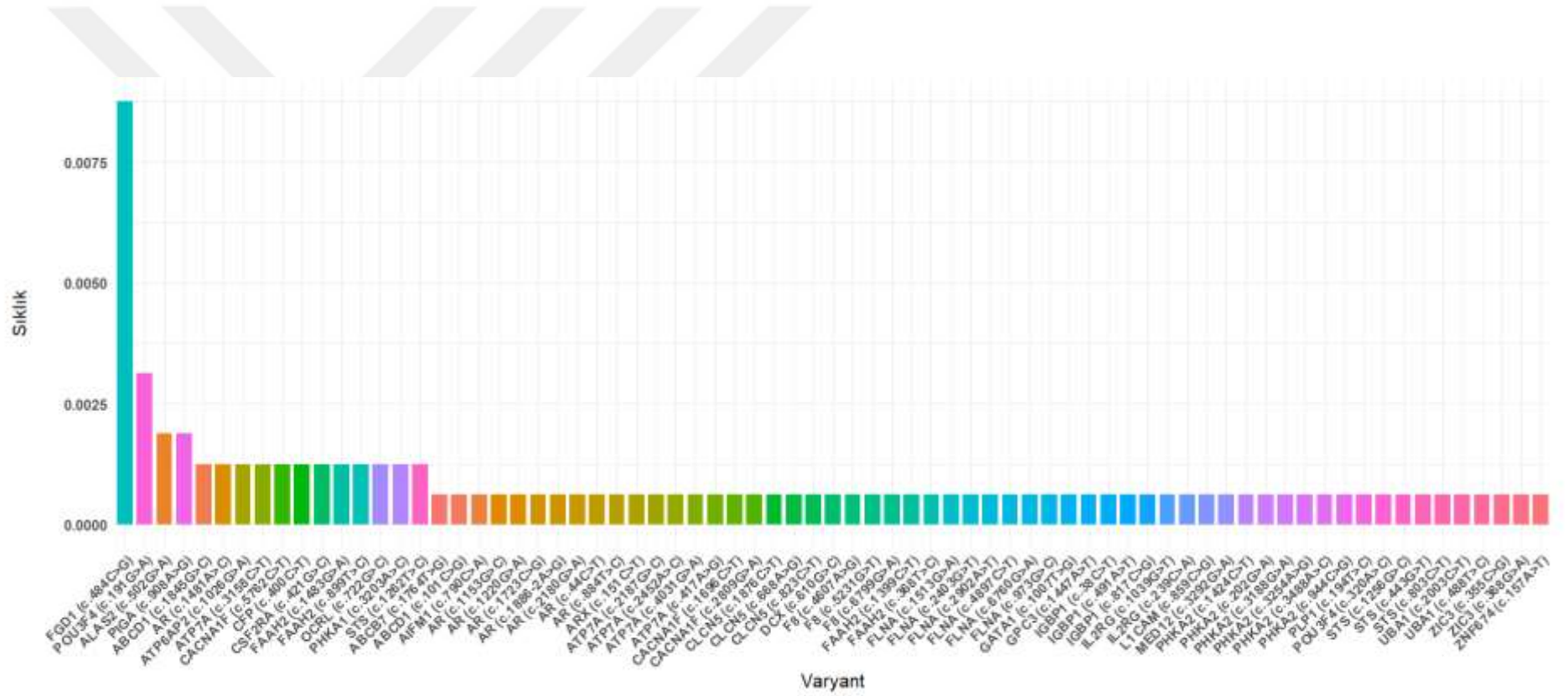
Şekil 4.168. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları

X kromozomuna bağlı çekinik (XBÇ) genlerde görülen varyantlar en çok kadınlarda görülmüştür. Hastalarda tespit edilen varyantlar arasında *POU3F4* geni c.191G>A, *FGD1* geni c.484C>G ve *ALAS2* c.502G>A varyantları en sık görülen varyantlar olduğu saptanmıştır (Şekil 4.169).



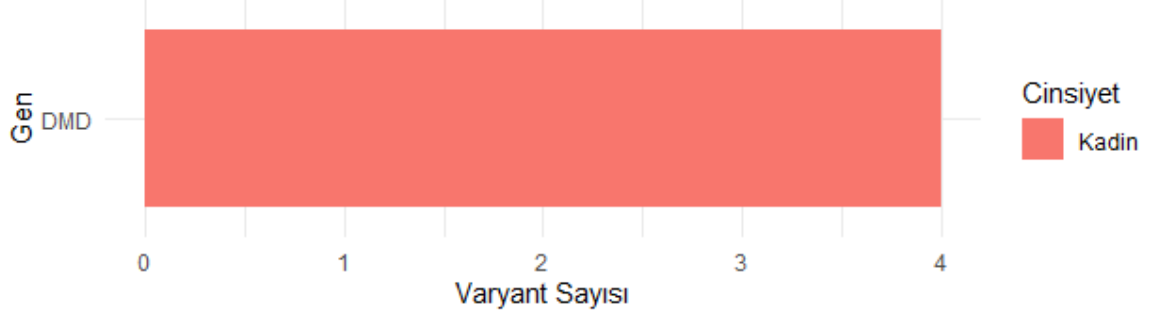
Şekil 4.169. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBC genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları

Şekil 4.170. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBC genlerindeki varyantların alel sıklıkları



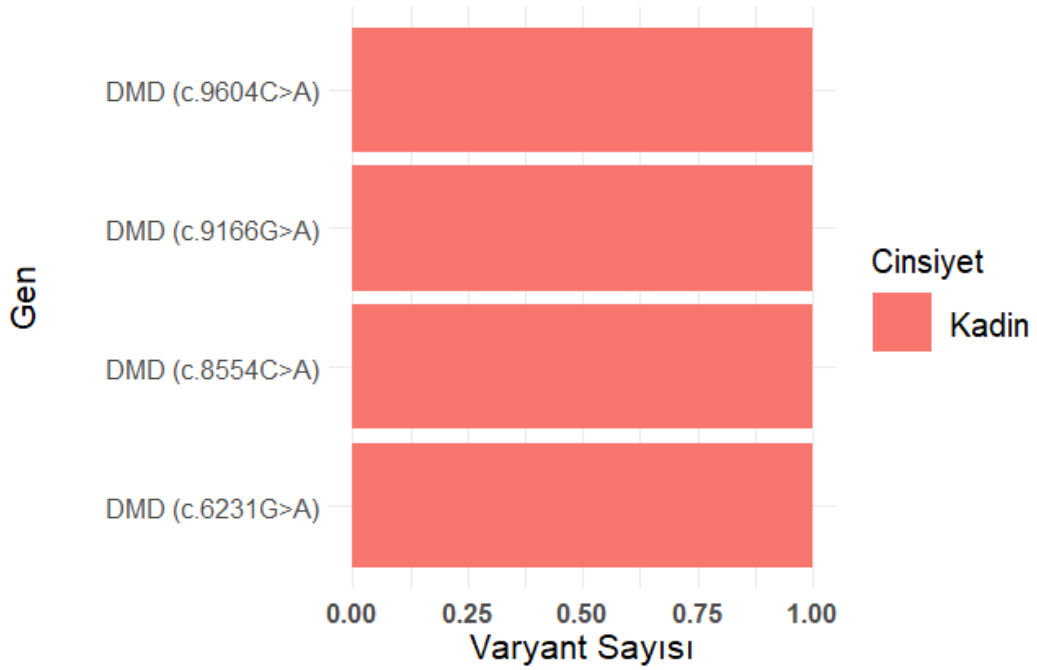
Şekil 4.171. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBC genlerindeki varyantların sıklıkları

ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlarda, XBB-XBÇ genlerinde *DMD* geninde varyantlar saptanmıştır (Şekil 4.172).

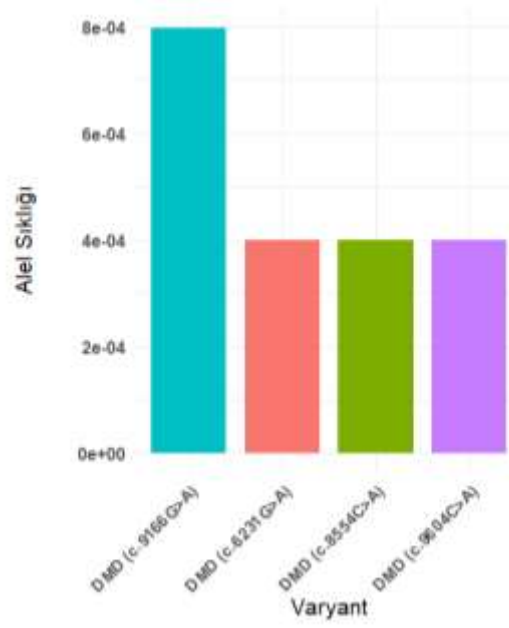


Şekil 4.172. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB-XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve görülme sıklıklarına göre dağılımları

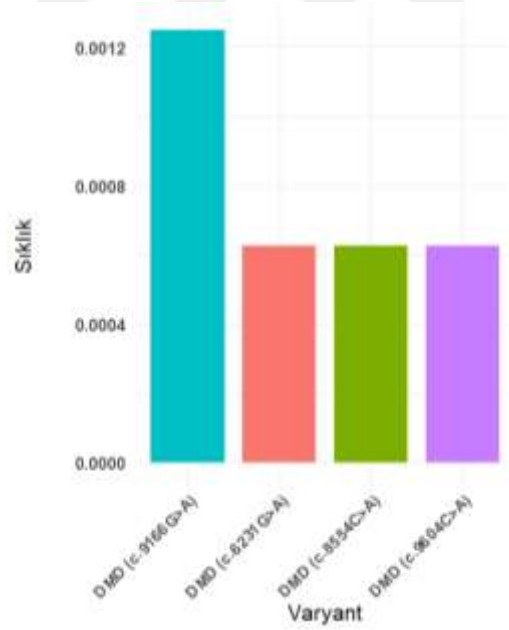
Bu gende görülen varyantlar sadece kadınlarda görülmüştür. *DMD* geni c.960C>A, c.9166G>A, c.8554C>A ve c.6231G>A varyantları saptanmıştır (Şekil 4.173).



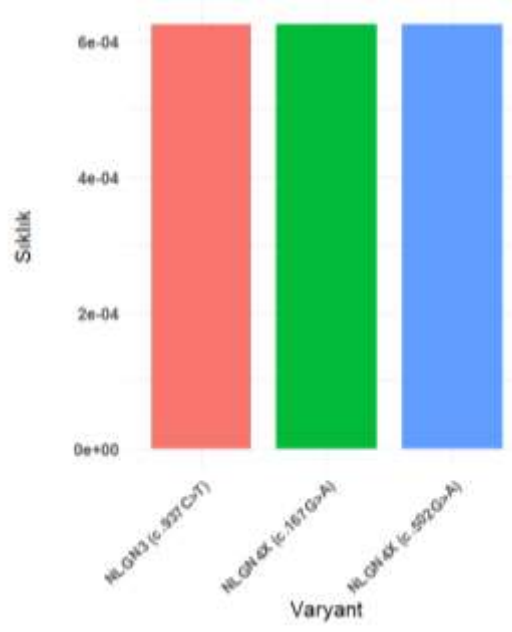
Şekil 4.173. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantların XBB-XBÇ genlerdeki cinsiyetlere ve varyantlara göre dağılımları



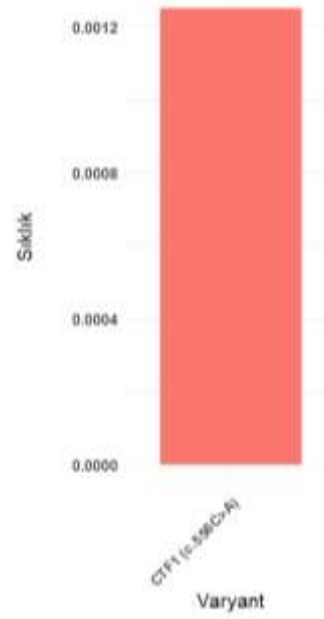
Şekil 4. 174. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan XBB-XBÇ genlerdeki varyantların alel sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4. 175. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan XBB-XBÇ genlerdeki varyantların sıklıkları



Şekil 4. 176. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan X kromozomuna bağlı genlerdeki varyantların sıklıkları (2e-04: 0.0002, 4e-04: 0.0004, 6e-04: 0.0006)



Şekil 4. 177. ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan kalıtımı bilinmeyen *CTF1* geni varyantının sıklıklığı

5. TARTIŞMA

Klinik ekzom dizileme, monogenik hastalıkları olan hastalarda fonksiyonel mutasyonların tanımlanması için sadece önemli değil, aynı zamanda hızlı, ucuz ve zorunlu bir araç haline gelmiştir. Tek bir aday genin (hedef gen) odaklanmış analizinden, genomdaki genetik hastalıklarla ilişkili olduğu kanıtlanan ve sıklıkla görülen genlerin (~3.000-5000 gen) filtrelenmesini ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini içeren kapsamlı bir analize geçilmiştir. Tüm ekzom dizileme, KED çalışmalarına göre daha kapsamlı olarak, daha fazla gendeki varyantları taramaktadır (~30.000 gen). Bu kapsamlı analiz sırasında, ikincil bulgular olarak zararlı varyantlar bulunabilir ve ACMG bu varyantların bilgilendirilmiş onam ile hastaya bildirilmesini tavsiye etmektedir (8). Sadece TED verilerinden elde edilen datalarda ACMG ikincil bulguları bildirilmemiş olup KED çalışmalarında da ACMG ikincil bulguların bildirildiği çalışmalar mevcuttur (70-74). Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de Bursa Uludağ Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde KED yapılan bireylerde ACMG tarafından önerilen güncel genler açısından rapor edilecek ikincil bulguların ve genişletilmiş taşıyıcılık panel genlerinde bulunan varyantların toplumda görülme ve alel sıklıkları saptanarak bu varyantların taşıyıcılarının sağlığı üzerinde tıbbi bir etkiye sahip olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bu verilerin özgün sonuçlarının tartışılması ile çalışmamızda kişilerde hassas ve koruyucu tıp uygulamalarının yolunun açılması, kişilerin hastalıklarının yönetimine katkı sağlaması ve sık görülen gen ve varyantların daha fazla kişilerde taranmasının sağlanması ile belki de yeni doğan tarama kitlerine eklenmesi gibi katkıları olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada ACMG ikincil bulgularının tavsiyelerinin 3.2 versiyonu sınıflandırma kriterleri olarak kullanılmıştır. Bu sürüm hâlihazırda kullanılan en güncel versiyondur. Lawrence ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Avrupalı (beyaz), Afrikalı Amerikalı (siyah), Asyalı, çok etnik kökenli ve soyu bilinmeyen ailelerden 543 ekzomun 27'sinde (%4,9); dokuz gende 14 patojenik varyant bulmuşlardır (75). Alel frekansını dışlama kriteri olarak kullanmamışlar, ACMG tavsiyelerinin 1.0 versiyonunu ve diğer sınıflandırma kriterlerini kullanmışlardır, çünkü tavsiyelerin 2.0 versiyonu ve ACMG ve AMP kılavuzlarında yayınlanan kriterler daha sonra yayımlanmıştır. Görülebileceği gibi çalışmamızda 86 hastada (%5,375) ACMG ikincil bulgu olarak raporlanacak patojenik varyant tespit edilmiş, rapor edilecek varyantların yaygınlığı açısından sonuçlar bu

çalışmayla benzerlik göstermektedir. Jurgens ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya Avrupa, Afrika ve Latin kökenli kişiler dâhil edilmiş ve 232 kişinin ikisinde (%0,86) iki gende (tüm ekzom) raporlanabilir iki varyant tespit edilmiştir (76). ACMG tavsiyelerinin 1.0 versiyonunu, dışlayıcı olarak $MAF \geq 0.01$ 'i ve Dorschner ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan sınıflandırma kriterlerini kullanmışlardır (77). Güney Kore'de yayınlanan iki çalışmadan ilkinde Jang ve arkadaşları 196 bireyin 13'ünde (~%7) (tüm ekzom) on gende, on bir patojenik ve muhtemel patojenik varyant olduğunu bulmuştur (78). Öte yandan, Kwak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 1.303 katılımcının (tüm ekzom dizileme) 32'sinde (%2,45) 26 varyant kategorize edilmiştir. Her iki çalışmada da ACMG önerilerinin 1.0 versiyonu kullanılmıştır (79). Tang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 954 Doğu Asyalı hastanın 24'ünde (%2,5) (tüm genom), on iki gende 21 patojenik ve muhtemelen patojenik varyant tespit etmişler ve hastaların yaşını belirtmemişlerdir (80). Varyantları iyi huylu olarak sınıflandırmak için dışlama parametresi olarak $MAF > 0.05$, ACMG önerilerinin 2.0 versiyonu ve ACMG ve AMP kılavuzlarının sınıflandırma kriterlerini kullanmışlardır. Yamaguchi-Kabata ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 2.049 Japon bireyin (tüm genom) 431'inde (%21), önerilen 57 genin 47'sinde 143 raporlanabilir patojenik varyant tespit etmişlerdir (81). ACMG önerilerinin 2.0 versiyonunu (59 genin tamamı olmasa da), dışlama kriteri olarak $MAF > 0.01$ 'i ve ACMG ve AMP kılavuzlarının sınıflandırma kriterlerini kullanmışlardır. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tüm ekzom dizileme verilerinden çıkan sonuca göre hastaların 12'sinde (%2,85), sekiz gende 11 patojenik ve muhtemelen patojenik varyant bulmuşlardır (82). ACMG önerilerinin 2.0 versiyonunu, > 0.005 sonucu olan varyantları hariç tutarak daha sıkı MAF kriterlerini ve ACMG ve AMP kılavuzunun sınıflandırma kriterlerini kullanmışlardır.

5.1. ACMG 81 İkincil Bulgular

Bu çalışmada, ACMG 81 genlerinin analizi için 1600 hastanın KED verileri analiz edildi. Bu data'lara göre 86 hastada ACMG v3.2 raporlama kriterlerine göre raporlanabilir olan bir veya daha fazla gende 44 patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edildi. Bu çalışmanın prevalansı, yaklaşık %5,375 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre ACMG ikincil bulgularda 25 gende 57 farklı varyant tespit edilmiş olup 86 hastada ikincil raporlanabilecek varyant tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>APOB</i>	c.13151T>C	0,001875	0,000938
	c.7558C>T	0,000625	0,000313
	c.13151T>C	0,001875	0,000938
<i>ATP7B</i>	c.3207C>A	0,00375	0,001875
	c.3818C>T	0,000625	0,000313
	c.2383C>T	0,000625	0,000313
	c.2804C>T	0,00125	0,000625
	c.1924G>C	0,000625	0,000313
	c.2827G>A	0,000625	0,000313
	c.3659C>T	0,000625	0,000313
	c.2128G>A	0,00125	0,000625
<i>BRCA1</i>	c.3770_3771delAG	0,000625	0,000313
<i>BTB</i>	c.1368A>C	0,000625	0,000313
	c.1613G>A	0,000625	0,000313
	c.469C>T	0,000625	0,000313
	c.1369G>A	0,000625	0,000313
	c.470G>A	0,001875	0,000938
	c.1595C>T	0,000625	0,000313
<i>DSC2</i>	c.2084G>A	0,000625	0,000313
<i>DSG2</i>	c.2349C>A	0,000625	0,000313
<i>FBN1</i>	c.2920C>T	0,000625	0,000313
<i>GAA</i>	c.2105G>A	0,000625	0,000313
	c.-45T>G	0,005625	0,00125
	c.1552-3C>G	0,00125	0,000625
<i>HNF1A</i>	c.1135C>T	0,00125	0,000625
<i>KCNQ1</i>	c.914G>A	0,000625	0,000313
<i>LDLR</i>	c.858C>A	0,000625	0,000313
<i>LDLR</i>	c.1846-1G>A	0,000625	0,000313
<i>LMNA</i>	c.29C>T	0,000625	0,000313
<i>MUTYH</i>	c.1129C>T	0,000625	0,000313
	c.842C>T	0,005625	0,002813
	c.1145G>A	0,0025	0,00125
	c.692G>A	0,00125	0,000625
	c.270C>A	0,00125	0,000625
<i>MYBPC3</i>	c.1483C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
	c.2827C>T	0,000625	0,000313
	c.3331-1G>A	0,000625	0,000625
MYH7	c.2134C>T	0,00125	0,000625
	c.2606G>A	0,000625	0,000313
	c.2146G>A	0,000625	0,000313
	c.488A>C	0,000625	0,000313
	c.1640C>T	0,000625	0,000313
MYL3	c.445A>G	0,000625	0,000313
PALB2	c.2257C>T	0,000625	0,000313
RPE65	c.304G>T	0,000625	0,000313
	c.370C>T	0,000625	0,000313
RYR1	c.10343C>T	0,00125	0,000625
	c.15021G>C	0,000625	0,000313
	c.6823G>A	0,000625	0,000313
	c.838C>T	0,000625	0,000313
SCN5A	c.4847_4849del	0,000625	0,000313
SDHB	c.143A>T	0,000625	0,000313
TGFBR2	c.1658G>A	0,000625	0,000313
TSC2	c.3412C>T	0,000625	0,000313
TTN	c.35876-2A>G	0,00125	0,000625
	c.54278_54279delCT	0,000625	0,000313
VHL	c.499C>T	0,000625	0,000313

Çalışmamızda *HFE* geni varyantları hariç tespit edilen, ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar InterVar ve ANNOVAR algoritmaları ile patojeniteleri tahmin edilmiş olup 226 hastada 45 farklı gende 212 farklı patojenik olduğu öngörülen varyant saptanmıştır. Bu tahmini patojenik varyantlara tam olarak patojenik diyebilmek için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Tespit edilen varyantların öncelikle aile segregasyonunun mutlaka yapılması gereklidir. Ayrıca literatür taraması ve yapılabiliyorsa fonksiyonel çalışmalarının yapılması da kanıtları arttıracaktır. Bu çalışmalar sonrası patojenik olduğu kanıtlanabilen varyantlar raporlanabilir hastalar içine alınabilir. Tablo 2’de ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 5.2. Çalışmamızda tespit edilen, ClinVar’da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar, sıklıkları ve alel sıklıkları

Gene	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ACTA2</i>	c.1000C>A	0,000625	0,000313
<i>ACVRL1</i>	c.841G>C	0,00125	0,000625
	c.913T>A	0,000625	0,000313
	c.523G>C	0,000625	0,000313
<i>APOB</i>	c.11840G>T	0,000625	0,000313
	c.7103A>G	0,00125	0,000625
	c.1931C>A	0,000625	0,000313
	c.10315A>T	0,000625	0,000313
	c.6568G>T	0,000625	0,000313
<i>ATP7B</i>	c.3914T>A	0,000625	0,000313
	c.1789G>A	0,000625	0,000313
	c.1589T>C	0,000625	0,000313
	c.1827C>A	0,000625	0,000313
<i>BAG3</i>	c.1375A>G	0,000625	0,000313
	c.1531C>A	0,000625	0,000313
	c.209C>G	0,000625	0,000313
<i>BMPR1A</i>	c.500T>C	0,000625	0,000313
<i>BRCA1</i>	c.856G>C	0,000625	0,000313
	c.864C>A	0,000625	0,000313
<i>BTD</i>	c.749T>A	0,00125	0,000625
	c.1450T>C	0,00125	0,000625
	c.793C>T	0,000625	0,000313
	c.1450T>C	0,00125	0,000625
	c.104G>C	0,001875	0,000938
<i>CACNA1S</i>	c.1256G>T	0,000625	0,000313
	c.1087C>A	0,000625	0,000313
	c.1682C>T	0,000625	0,000313
	c.2632G>C	0,000625	0,000313
	c.3265G>A	0,000625	0,000313
	c.3158C>A	0,000625	0,000313
	c.872T>C	0,000625	0,000313
	c.910G>A	0,000625	0,000313
<i>CASQ2</i>	c.601A>G	0,000625	0,000313
<i>COL3A1</i>	c.4076T>C	0,000625	0,000313
	c.2803C>A	0,000625	0,000313

Gene	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>DES</i>	c.1300G>C	0,001875	0,000938
	c.1265C>T	0,00125	0,000625
<i>DSC2</i>	c.565G>A	0,000625	0,000313
	c.2126-1G>C	0,000625	0,000313
<i>DSG2</i>	c.685A>G	0,000625	0,000313
<i>DSP</i>	c.2039A>G	0,000625	0,000313
	c.3745C>G	0,000625	0,000313
	c.5765A>T	0,000625	0,000313
	c.4237C>T	0,000625	0,000313
<i>ENG</i>	c.698C>A	0,000625	0,000313
<i>FBN1</i>	c.4479T>G	0,000625	0,000313
	c.3272G>C	0,00125	0,000625
<i>FLNC</i>	c.2579A>G	0,000625	0,000313
	c.3961G>C	0,000625	0,000313
	c.4279C>T	0,000625	0,000313
	c.1255G>C	0,000625	0,000313
	c.7853G>T	0,000625	0,000313
<i>GAA</i>	c.2011A>G	0,000625	0,000313
	c.270C>G	0,000625	0,000313
	c.2461G>T	0,00125	0,000625
<i>KCNH2</i>	c.910A>C	0,000625	0,000313
<i>KCNQ1</i>	c.461G>A	0,000625	0,000625
	c.1546G>A	0,000625	0,000625
<i>LMNA</i>	c.1336G>A	0,000625	0,000313
<i>MSH2</i>	c.2670G>T	0,00125	0,000625
<i>MUTYH</i>	c.1383G>T	0,000625	0,000313
<i>MYBPC3</i>	c.2344A>T	0,000625	0,000313
<i>MYH11</i>	c.1606C>G	0,000625	0,000313
	c.2201G>A	0,000625	0,000313
	c.445G>A	0,000625	0,000313
	c.422T>C	0,00125	0,000625
	c.5808-2A>C	0,000625	0,000313
<i>MYH7</i>	c.4356C>G	0,000625	0,000313
<i>MYL3</i>	c.182T>C	0,000625	0,000313
<i>PALB2</i>	c.1250C>T	0,000625	0,000313
<i>PCSK9</i>	c.1354+1G>A	0,000625	0,000313
<i>PKP2</i>	c.746G>C	0,000625	0,000313

Gene	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
	c.1885G>A	0,001875	0,000938
<i>PMS2</i>	c.2321A>T	0,000625	0,000313
<i>PRKAG2</i>	c.391T>C	0,000625	0,000313
<i>RBM20</i>	c.919G>T	0,000625	0,000313
	c.341C>T	0,000625	0,000313
	c.790G>A	0,000625	0,000313
<i>RET</i>	c.2257A>C	0,000625	0,000313
<i>RPE65</i>	c.613A>C	0,00125	0,000625
	c.71C>T	0,000625	0,000313
	c.1433C>G	0,000625	0,000313
<i>RPE65</i>	c.1160C>G	0,00125	0,000625
<i>RYR1</i>	c.11414A>G	0,00125	0,000625
	c.12673G>A	0,000625	0,000313
	c.8695G>A	0,000625	0,000313
	c.11796C>G	0,000625	0,000313
	c.1900A>G	0,000625	0,000313
	c.1388A>C	0,000625	0,000313
	c.8518C>G	0,00125	0,000625
	c.11021T>C	0,00125	0,000625
	c.10996G>A	0,000625	0,000313
	c.7829T>C	0,000625	0,000313
	c.4427G>A	0,00125	0,000625
	c.12601C>A	0,000625	0,000313
	c.5491G>A	0,000625	0,000313
	c.4427G>A	0,00125	0,000625
	c.8153C>T	0,000625	0,000313
	c.3101A>G	0,000625	0,000313
	c.6209T>A	0,000625	0,000313
	c.11414A>G	0,00125	0,000625
	c.6914G>C	0,000625	0,000313
	c.7570G>A	0,000625	0,000313
	c.14128C>G	0,000625	0,000313
<i>RYR2</i>	c.3800A>T	0,001875	0,000938
	c.3075G>T	0,000625	0,000313
	c.8711C>T	0,000625	0,000313
	c.1125G>C	0,000625	0,000313
	c.940C>T	0,000625	0,000313

Gene	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
	c.742C>T	0,000625	0,000313
SCN5A	c.4105G>T	0,000625	0,000313
	c.4852C>G	0,000625	0,000313
	c.2585G>C	0,000625	0,000313
	c.6037T>A	0,000625	0,000313
	c.3110G>T	0,000625	0,000313
	c.3794A>G	0,000625	0,000313
TGFB2	c.35T>A	0,000625	0,000313
TMEM43	c.191T>G	0,000625	0,000313
TNNT2	c.724G>A	0,00125	0,000625
TSC2	c.1643G>A	0,000625	0,000313
	c.2728C>G	0,000625	0,000313
TTN	c.102430G>C	0,000625	0,000313
	c.10904G>T	0,000625	0,000313
	c.10939G>T	0,000625	0,000313
	c.12533T>C	0,00125	0,000625
	c.1267A>C	0,00125	0,000625
	c.13916G>A	0,000625	0,000313
	c.16239G>T	0,001875	0,000938
	c.22229G>A	0,000625	0,000625
	c.26041T>G	0,00125	0,000625
	c.27361C>T	0,000625	0,000313
	c.28348G>C	0,000625	0,000313
	c.29461A>C	0,000625	0,000313
	c.36067G>A	0,000625	0,000313
	c.38191A>C	0,000625	0,000313
	c.38825A>G	0,00125	0,000625
	c.39653T>C	0,000625	0,000313
	c.40056A>C	0,000625	0,000313
	c.40063C>A	0,000625	0,000313
	c.42347-2A>G	0,000625	0,000313
	c.47200A>T	0,00125	0,000625
	c.48583C>T	0,000625	0,000313
	c.5023C>T	0,00125	0,00125
	c.5139A>T	0,000625	0,000313
	c.51434G>A	0,000625	0,000313
	c.51790T>A	0,000625	0,000313

Gene	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
	c.52210G>C	0,000625	0,000313
	c.53233C>G	0,000625	0,000313
	c.53273G>C	0,000625	0,000313
	c.53279G>C	0,000625	0,000313
	c.53551G>A	0,000625	0,000313
	c.53767G>T	0,000625	0,000313
	c.5378T>C	0,000625	0,000313
	c.54034C>T	0,000625	0,000313
	c.54266C>A	0,000625	0,000313
	c.54812A>G	0,000625	0,000313
	c.54905A>G	0,000625	0,000313
	c.55559C>T	0,003125	0,001563
	c.55571A>G	0,000625	0,000313
	c.56078G>A	0,000625	0,000313
	c.560C>T	0,000625	0,000313
	c.56785C>G	0,000625	0,000313
	c.5695A>T	0,000625	0,000313
	c.5767C>T	0,000625	0,000313
	c.60233A>G	0,00125	0,000625
	c.61465G>C	0,000625	0,000313
	c.61546C>T	0,000625	0,000313
	c.6268G>C	0,000625	0,000313
	c.63158G>A	0,001875	0,000938
	c.63287C>T	0,000625	0,000313
	c.63406G>A	0,000625	0,000313
	c.6376T>C	0,000625	0,000313
	c.64001C>A	0,000625	0,000313
	c.64118A>G	0,00125	0,000625
	c.64129T>C	0,00125	0,000625
	c.65404C>T	0,00125	0,000625
	c.6598G>A	0,000625	0,000313
	c.67228G>A	0,000625	0,000313
	c.67829G>A	0,000625	0,000313
	c.68644C>T	0,000625	0,000313
	c.68697G>T	0,000625	0,000313
	c.70105C>T	0,000625	0,000313
	c.70195G>A	0,00125	0,000625

Gene	cDNA	Sıklık	Allel Sıklığı
	c.7057C>T	0,00125	0,000625
	c.71369A>G	0,000625	0,000313
	c.72530A>C	0,000625	0,000313
	c.72620A>T	0,000625	0,000313
	c.72785T>A	0,00125	0,000625
	c.72853T>C	0,000625	0,000313
	c.73194G>C	0,000625	0,000313
	c.74077T>C	0,00125	0,000625
	c.74228T>C	0,000625	0,000313
	c.75503G>A	0,000625	0,000313
	c.76343T>G	0,000625	0,000313
	c.77552G>A	0,00125	0,000625
	c.788C>A	0,000625	0,000313
	c.8111T>C	0,000625	0,000313
	c.81347A>C	0,000625	0,000313
	c.82908A>C	0,00125	0,000625
	c.84682C>T	0,000625	0,000313
	c.85993G>A	0,00125	0,000625
	c.875C>T	0,00125	0,000625
	c.89480A>G	0,000625	0,000313
	c.9212A>G	0,00125	0,000625
	c.92282C>G	0,000625	0,000313
	c.92G>A	0,000625	0,000313
	c.93136G>C	0,000625	0,000313
	c.93419G>A	0,000625	0,000313
	c.94207G>C	0,000625	0,000313
	c.94915G>C	0,000625	0,000313
	c.94996T>C	0,000625	0,000313
	c.95674G>A	0,00125	0,000625
	c.98935C>T	0,000625	0,000313
<i>TTR</i>	c.142G>T	0,000625	0,000313

ACMG 81 ikincil bulguların patojenik/muhtemel patojenik varyantlarının yaygınlığının, 1000 Genom ve NHLBI GO Ekzom Dizileme Projesi gibi büyük ölçekli kohortların analizlerine dayanarak %2,2 ila %3,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (77, 83). MyCode Toplum Sağlığı Girişimi gibi çalışmalar, daha önceki v2.0 genlerinin (%2,1-

2,6'dan %2,6-3,1'e) aksine ACMG v3.0 genlerini dâhil ettiklerinde pozitif tarama oranında %19-24 arasında önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur (8, 84). Çalışmamız, büyük ölçekli kohortlarda TGD, TED ve KED araştıran diğer bazı çalışmalara kıyasla ACMG 81 genlerinde nispeten daha yüksek bir patojenik/muhtemel patojenik varyantı prevalansı (%5,375) tespit etmiştir. Bu ACMG ikincil bulguların bireylerin onamı ile rapor edilmesi potansiyel olarak hem hastalığın yönetimi hem de aile bireylerine bakılarak hastalıkların önlenmesi açısından faydalı olacaktır. En son olarak ACMG tavsiyelerine göre, çekinik hastalıkların ACMG ikincil bulgusu yalnızca bialelik mutasyonlara sahip olduğunda belirtilmesi önerilmiştir (11). Fakat ülkemizde akraba evliliklerinin yoğun olmasından dolayı (85, 86) çalışmamızda çekinik kalıtmıli heterozigot sonuçlarda eklenmiştir. Yapılan çalışmalarda KED ve TED verilerinden SNV yanında CNV analizlerinin yapılması genetik hastalıkların teşhisinde önem arz etmektedir (87-89). Çalışmamızda kullanılan SOPHIA DDM platformunda CNV'ler analiz edilebilmektedir. Fakat CNV verilerinin anonim olarak SOPHIA DDM platformundan çekilebilmesi mümkün olmadığından çalışmamızda CNV'ler değerlendirmeye alınamamıştır. Bu nedenle *BRCA1*, *BRCA2* ve *SMN1* gibi genlerde bulunan büyük silinme ve eklenme varyantları filtrelemenin dışında kaldığından, bu varyantlar saptanamamaktadır. Bu da çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden biridir.

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup analiz için arşivlenmiş dizileme verileri kullanılmıştır. Merkezimizde rutin olarak yapılan KED çalışmalarında ACMG 81 ikincil bulguları rapor edilmekte olup çalışmalarda tespit edilen patojenik/muhtemel patojenik varyantların doğrulaması ve aile segregasyonu yapılmaktadır. Hastaların sonuçları genetik danışmanlık eşliğinde verilmektedir. Bu çalışmada ise KED verilerinin anonim değerlendirilmesi ele alınmaktadır. Hâlihazırda, sağlıklı nesillerin devam edebilmesi için ACMG ikincil bulguların genel nüfusa nasıl rapor edileceğini gösteren sınırlı bilimsel kanıt bulunmaktadır. Patojenik varyantlar hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu hastalıkla başvuran hastalarda değerlendirilmiştir, bu nedenle tespit yanlışlığı konusunda endişeler vardır (90). Klinik laboratuvarlar arasında geri dönüşün nasıl olacağına dair hala bir fikir birliği yoktur. ACMG, genomik test için birincil endikasyonla ilgisi olmayan ikincil bulguların bildirilmesini desteklerken, Avrupa İnsan Genetiği Derneği ve Kanada Tıbbi Genetikçiler Koleji ikincil bulguların raporlanmasını onaylamamaktadır (91, 92). Daha fazla çalışma, tartışma ve yerel deneyimler Türkiye'de ve Dünya'daki uygulamaya rehberlik edecektir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda ACMG 59 gen ikincil bulguları farklı versiyonları ile farklı oranlarda rapor edilmiştir. Sistematik inceleme çalışmasında bildirilen oranlar %0,59 ile %17 gibi farklı spektrumda olduğu bildirilmiştir (93). Yapılan çalışmalarda tespit ettiğimiz orandan (%5,375) düşük ve yüksek oranların olması yanında yakın sonuçlarında tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (36, 75, 78, 94). Bu çalışmada bireylerin %5,375'inde ACMG 81 ikincil bulgu taşıdığı tespit edilmiştir ki bu oran aynı ACMG 81 gen listesi kullanılarak 161 birey üzerinde gerçekleştirilen çalışma tarafından tespit edilen %1,86 oranından oldukça fazladır (94). Bununla birlikte, çalışmamıza yakın sayıda hasta ile yapılmış bir çalışmada 954 hastanın TGD verileri kullanılarak ACMG 59 genlerindeki varyantların değerlendirilmesinde, ACMG ikincil bulgu taşıyan hasta oranının %2,50 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya nispeten çalışmamızda tespit oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (80). Bu çalışmalarda saptanan 21 patojenik/muhtemel patojenik varyantın tamamının yanlış anlamlı ve fonksiyon kaybı (LoF) tipinde olması ve TGD tarafından tespit edilen hiçbir patojenik/muhtemel patojenik CNV veya intronik mutasyon olmaması KED açısından incelemenin kısıtlılığını gidermektedir. Arabistanda, çalışmamıza yakın sayıdaki katılımcı ile yapılmış çalışmada, ikincil bulguları tespit edilen pozitif vakaların genel oranı %8 olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki orandan daha yüksek bir oran tespit edilmiştir (95). Coğrafyalar arası benzerlikler farklı çalışmaların karşılaştırılması ile daha görünür hale gelmekte olup bölgesel çalışmaların benzer olduğunu göstermektedir. Daha önce, 1303 Korelinin TED analizinde, ACMG tarafından önerilen 56 gende %2,46 taşıyıcılık sıklığı tespit edilmiştir (79). Yapılan bir çalışmada, 4300 Avrupalı'da %0,7 ve 2203 Afrika kökenli yetişkinlerde %0,5 oranında raporlanabilir ACMG ikincil bulgular olduğu bildirilmiştir (83). Geniş bir katılımcı sayısı ile Katar'da yapılan bir başka çalışmada ikincil bulgu tespit edilme oranı %2,3 olduğu bildirilmiştir (96). Türk hastaların KED verilerinin araştırıldığı bir çalışmada 622 hastanın ACMG 59 gen ikincil bulgular açısından incelenmiştir. Bu hastalar içinde 13 vakada raporlanabilir varyant (%2,1) 15 vakada (%2,4) ise OÇ hastalıklar için heterozigot patojenik veya muhtemel patojenik varyant tesbit etmişlerdir. Türkiye'de akraba evliliklerinin yüksek oranda olmasından dolayı sonuçlara OÇ genler de dâhil edildiklerinde bu oran %4,5'e çıkmaktadır. Bu oran, çalışmamızda saptanan %5,375 oranına yakındır (67). Sonuçlarımızın Doğu Asya bölgesinde yapılan çalışmaların bulgularıyla benzer olduğu görünmektedir ve Türk toplumunda ACMG ikincil bulgu prevalansı Avrupalılar ve Afrikalılardan daha yüksektir. Bununla birlikte, katılımcı sayımız Avrupa ve Afrika katılımcı sayılarından daha küçük olduğundan, daha anlamlı bir karşılaştırma için daha fazla araştırma ve daha büyük sayıda

katılımcı gerekmektedir. Ayrıca, farklı oranlar filtreleme kriterlerindeki ve varyant yorumlamasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan çalışmalardaki kohortlar etnik köken ve dizileme platformlarındaki kapsam farklılıkları, varyasyonların sıklığını etkileyebilecek özellikler açısından homojen olmadığından, değerlendirme daha komplike bir metodoloji gerektirmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilmiş varyantlarda en fazla sırası ile kardiyovasküler (%30), kanser (%26), konjenital metabolik hastalıkları (%16) ve diğer hastalıklar (%28) ile ilişkili olan genlerde ACMG ikincil bulguları olan genler olduğu görülmüştür (Şekil 5.1).

Tablo 5.3. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili genler içinde varyantların görülme oranı

Gen	Görülme Oran
<i>MYH7</i>	%23,08
<i>APOB</i>	%15,38
<i>MYBPC3</i>	%11,54
<i>TTN</i>	%11,54
<i>LDLR</i>	%7,69
<i>LMNA</i>	%3,85
<i>FBN1</i>	%3,85
<i>KCNQ1</i>	%3,85
<i>DSG2</i>	%3,85
<i>TGFBR2</i>	%3,85
<i>MYL3</i>	%3,85
<i>DSC2</i>	%3,85
<i>SCN5A</i>	%3,85

86 hastanın 8’inde (%9,3) *MYH7*, *APOB*, *MYBPC3* ve *TTN* ve diğerleri gibi kardiyovasküler sistem genlerinde ACMG ikincil bulgu saptanmıştır. Bu genler, ailesel hiperkolesterolemi, aritmiler, miyopati ve kardiyomiyopatilerin gelişimindeki rolleri nedeniyle ani kardiyak ölümle ya da uzun vâdede kalp hastalıkları ile bağlantılıdır. Bu verilere göre, bu bireylerin ani kardiyak ölüm tehlikesi ya da ileri dönemde ilişkili bulguların

gelişmesini engellemek adına sağlık kontrollerini düzenli olarak sağlamaları gerekir. Jalkh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 18 kişide ACMG ikincil bulgu olarak raporlanabilecek varyant tespit edilmiştir. Bu 18 hasta arasında, sırasıyla kardiyogenetik hastalıklar ile ilişkili 6 (%33) hastada ve onkogenetik hastalıklar ile ilişkili 3 (%20) hastada varyant tespit etmişlerdir (97). Çalışmamızda bu oranları literatüre göre düşük kalması bölgesel ve varyant yorumlama farklılıklarından oluştuğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda üçüncü en sık varyant görülen genlerden birisi de *MYBPC3* geni patojenik/muhtemel patojenik varyantlarıdır. Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C (*MYBPC3* NM_000256.3, OMIM*600958) fosforilasyon ve proteolitik degradasyon yoluyla kalp kası kasılmasının modülasyonunda rol oynar ve elastik filamentlerde miyozin ağır zincirine ve titine bağlanır (98). Bu gende 3 farklı hastada sırası ile c.1483C>T yanlış anlamalı, c.2827C>T anlamsız ve c.3331-1G>A splice bölge varyantları saptanmıştır. ClinVar veri tabanına göre bu varyantlar patojeniktir ve otozomal dominant kalıtım gösteren hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) (OMIM #115197) ve dilate kardiyomiyopati (DKM) (OMIM #615396) ile ilişkilidir. Ayrıca bir hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan *MYBPC3* geni c.2344A>T varyantı saptanmıştır. Hipertrofik kardiyomiyopati ve DKM kalp kasını etkileyen üç ana kardiyomiyopatiden ikisidir ve koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, valvüler veya konjenital kalp hastalığı olmaksızın kalp odacığı boyutunda, ventriküler duvar kalınlığında ve anormal kasılmada değişikliklerle karakterize edilir. Hipertrofik kardiyomiyopati en yaygın kalıtsal kardiyovasküler hastalıktır, sıklığı 1/500'dür, penetrans yaşa (genç insanlar) ve cinsiyete (kadın cinsiyeti) bağlı olarak tam değildir, 40 yaşın üzerindeki taşıyıcılarda %96,7'dir ve 55 yaşın üzerinde penetrans %100'e ulaşır. Vakaların %60'ı, 8 sarkomer protein geninden 1'inde mutasyon taşır. Etkilenen ana genler *MYBPC3* ve *MYH7* genleridir ve varyantların %70-80'i tanımlanmıştır. Çalışmamızda 5 hastada ClinVar'da bildirilen 5 farklı *MYH7* geni varyantı tespit edilmiştir (c.2134C>T, c.2606G>A, c.2146G>A, c.488A>C ve c.1640C>T). ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgisi olmayan bir hastada c.4356C>G varyantı saptanmıştır. Hastalar kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2014 yılında yayınladığı kılavuzda, HKM için tanı kriterlerini karşılayan bireylerin akrabalarında genetik tarama yapmak için genetik test yapılmasını tavsiye etmiştir. Hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyon varlığı ile karakterize edilir, 1/2.500 görülme sıklığı vardır, tam olmayan penetrans vardır (bildirilen vaka sayısının sınırlı olması nedeniyle *MYBPC3* geni için veri mevcut değildir). En yaygın

varyant tespit edilen gen *TTN*'dir, bunu *MYBPC3* takip eder, ikincisi HKM vakalarının %4'ü kadarını oluşturur (99-102). Çalışmamızda *MYBPC3*, *MYH7*, *TTN* genlerindeki ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilmiş varyantlar araştırıldığında 12 hastada (%13,95) ve ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlarda 113 hastada varyant saptanmıştır. Ani ölüme sebebiyet veren bu hastalıklar açısından gelecek nesillerin ve erişkin bireylerin korunması elzemdir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar içinde klinikte sıkça görülen aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ASVK) fenotipidir. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi eksik penetranslı otozomal dominant bir hastalıktır. Birinci derece akraba taşıyıcılarının yaşla ilişkili olan, desmozomları ve hücre birleşimini etkileyen hastalığa yakalanma riskinin %34-40 olduğu bildirilmiştir (OMIM #609040). Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatiye neden olan varyantların %25 den fazlası *PKP2* geninde tanımlanmıştır (103, 104). Çalışmamızda ClinVar'da bildirilmiş varyant taşıyan hasta tespit edilememiştir. Fakat ANNOVAR ve InterVar tahmin programlarına göre patojenik/muhtemel patojenik olduğu saptanan 4 hastada bu gende varyant görülmüştür (c.746G>C, c.1885G>A). Ayrıca *DSC2* ve *DSG2* genlerinin de bu hastalığın gelişiminde önemli etkileşimleri bulunmuştur (104). Çalışmamızda iki hastada patojenik/muhtemel patojenik *DSG2* geni c.2349C>A ve *DSC2* geni c.2084G>A varyantları tespit edilmiştir. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, 35 yaşın altındaki sporcularda ani ölüm vakalarının yaklaşık %20'sine neden olur ve 1/1.000-1/5.000 gibi nispeten düşük bir prevalansa sahiptir. Bu durum, yeterli egzersiz dozlarının yaşam tarzına eklenmesi ile tedavi edilebilir; ancak kesin bir yaklaşım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (105). Genetik testler, şüpheli vakalarda tanının doğrulanması için iyi bir araçtır ve aile üyelerinin taranmasını kolaylaştırır. Patojenik varyantlarla tanımlanan ergenlerin ve genç yetişkinlerin her iki ila üç yılda bir takip edilmesi ve aile üyelerinin yaşlarına ve mutasyona sahip olup olmadıklarına bağlı olarak her iki ila beş yılda bir değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu takip stratejisi ani kalp rahatsızlıklarından dolayı ölümleri azaltacaktır (105, 106).

Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (*LDLR* NM_000527.4, OMIM *606945) geni, kolesterol homeostazından sorumlu hücre membranında lokalize bir reseptörü kodlamaktadır (107). Çalışmamızda bir hastada, proteinin 286. kodonda Serin amino asidinin arjinin ile yer değiştirmesine (p.Ser286Arg) neden olan heterozigot formda yanlış anlamlı c.858C>A varyantı tespit edilmiştir. Bir diğer hastada ise c.1846-1G>A splice bölge varyantı tespit edilmiştir. Bu iki varyant ClinVar'da bildirilmiş olup patojenik/muhtemel patojenik varyantlar, otozomal dominant kalıtmı Ailesel hiperkolesterolemi (AH) (OMIM

#143890) ile ilişkilidir (108). Ailesel Hiperkolesterolemi yüksek total ve LDL kolesterol seviyeleri ve erken ateroskleroz ile karakterize, dünyadaki en yaygın kalıtsal hastalıklardan biridir. Erkeklerin yaklaşık %50'sinde ve kadınların %30'unda tedavi edilmediği takdirde 55 yaşından önce koroner kalp hastalığı gelişebilir ve bu durum önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Kuzey Amerika ve Avrupa'dan heterozigotlarda 1/400 ila 1/500, 1/200 ila 1/500 ve farklı popülasyon ve etnik kökenlerden heterozigotlarda 1/67 ila 1/500 sıklık bildirilmiştir (109). Tanı, fenotipin (tendon ksantomları ve prematüre korneal arkus), aile öyküsünün, biyokimyasal analizin gözden geçirilmesini ve genetik testlerle doğrulanmasını gerektirir. *LDLR* geninin heterozigot patojenik varyantları için penetrans %90 kadar yüksek olabilir ve bu gen AH'nin ana nedenidir; ancak bu durum için *APOB* ve *PCSK9* gibi etkilenebilecek başka genler de vardır (110). Benzer şekilde, bu genlerden birinde patojenik varyant tespit edilmesi, diğer akrabalarda ve gelecek nesillerde ailesel risk oluşturur.

Kardiyovasküler ve kardiyomiyopati hastalıkları ile ilişkili olan *TTN* (NM_001267550.2, OMIM *188840) geni KED çalışmalarına alınan genler içinde en büyük olan genlerden biridir (111). Bu yüzden *TTN* geni varyantların yorumlanmasında temel olarak 2 zorluk olduğu bildirilmiştir. İlk zorluk, *TTN* geninin bazı bölgelerinin yetersiz kapsamından kaynaklanan düşük okuma kalitesi ve diğer zorluk ise *TTN* geninin hangi bölgelerinin kardiyovasküler ve kardiyomiyopati hastalıklarına katkıda bulunma olasılığının en yüksek olduğunun belirlenememesidir. NM_001267550.2 transkriptinde protein ifade eden 107.976 baz çifti bulunmaktadır. Ancak dizilemelerde kullanılan birden fazla alternatif transkript kullanılmaktadır (10). 1473 kişi (%60 Beyaz, %34 Afrikalı-Amerikalı veya Siyah, %6 diğer) ile yapılmış bir çalışmada bu gende saptanan Thr23001Asnfs*12 ve Ser30046Ilefs*10 varyantları (%0,13) iki vakada tespit edilmiştir. Johnston ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada farklı kökenden bireyler alınmasından dolayı bu farkın çıkmasının temel nedeni coğrafi bölgenin farklılığından kaynaklanmış olması düşünülebilir (112). Çalışmamızda ise 2 hastada c.35876-2A>G ve 1 hastada p.Pro18093Argfs*5 ClinVar'da patojenik olarak bildirilen varyantlar saptanmıştır (%3,4). Ayrıca 111 hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 93 farklı varyant saptanmıştır (c.22229G>A, c.5023C>T, c.10939G>T, c.1267A>C, c.28348G>C, c.70195G>A, c.48583C>T, c.52210G>C, c.8111T>C, c.85993G>A, c.7057C>T, c.73194G>C, c.5767C>T, c.102428C>T, c.98935C>T, c.54034C>T, c.92G>A, c.40063C>A, c.47200A>T, c.102430G>C, c.5378T>C, c.72785T>A, c.26041T>G,

c.94207G>C, c.67829G>A, c.63158G>A, c.36067G>A, c.27361C>T, c.55559C>T, c.60233A>G, c.64129T>C, c.72530A>C, c.54812A>G, c.68644C>T, c.6376T>C, c.38825A>G, c.5139A>T, c.72853T>C, c.63406G>A, c.56078G>A, c.53233C>G, c.54266C>A, c.64118A>G, c.81347A>C, c.74228T>C, c.6268G>C, c.84682C>T, c.12533T>C, c.16239G>T, c.95674G>A, c.70105C>T, c.875C>T, c.6598G>A, c.74077T>C, c.38191A>C, c.71369A>G, c.13916G>A, c.5695A>T, c.53273G>C, c.77552G>A, c.93136G>C, c.82908A>C, c.560C>T, c.9212A>G, c.54905A>G, c.68697G>T, c.53279G>C, c.75503G>A, c.92282C>G, c.89480A>G, c.63287C>T, c.56785C>G, c.29461A>C, c.55571A>G, c.788C>A, c.64001C>A, c.65404C>T, c.51790T>A, c.76343T>G, c.61546C>T, c.67228G>A, c.61465G>C, c.53551G>A, c.94915G>C, c.10904G>T, c.39653T>C, c.51434G>A, c.72620A>T, c.53767G>T, c.94996T>C, c.40056A>C, c.93419G>A, c.42347-2A>G).

Tablo 5.4. Kanser hastalıkları ilişkili genlerde varyantların görülme oranı

Gen	Görülme Oranı
<i>MUTYH</i>	%78,26
<i>VHL</i>	%4,35
<i>TSC2</i>	%4,35
<i>SDHB</i>	%4,35
<i>PALB2</i>	%4,35
<i>BRCA1</i>	%4,35

MUTYH (NM_001048174.2, OMIM * 604933) geni, otozomal çekinik *MUTYH-Associated Polyposis*'e (MAP) neden olan bir *mismatch* tamir mekanizmasının bileşenini kodlar. *MUTYH* patojenik varyantları kolorektal ve meme kanseri gibi kanserlerle de ilişkilendirilmiştir (113). Çalışmamızda, ACMG 81 ikincil bulgular içinde en fazla tespit edilmiş varyantlar *MUTYH* geninde tespit edilmiş olup %20'sini oluşturan patojenik *MUTYH* varyantlarına sahip 18 hasta tespit edildi. Bütün katılımcılar ile kıyaslandığında bu oranın %1,125 olduğu saptanmıştır. Türk toplumunda *MUTYH* varyantlarının sıklığına ilişkin veri olmamasına rağmen, Win ve arkadaşları patojenik *MUTYH* varyantlarının taşıyıcı sıklığını 1/45 olarak bulmuştur (114). Bu hastalarda 16 farklı patojenik varyasyondan hepsi nokta değişim varyantlardır (SNV) (c.228C>A, c.270C>A, c.445A>G, c.470G>A, c.650G>A,

c.692G>A, c.842C>T, c.858C>A, c.914G>A, c.1595C>T, c.1658G>A, c.2920C>T, c.2349C>A, c.2146G>A, c.2128G>A, c.13151T>C). Türk hastalarda yapılmış çalışmada c.692G>A ve c.842C>T varyantlarının ortak olduğu tespit edilmiştir (72).

Çalışmamızda ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen 5 farklı *MUTYH* geni varyantları 18 hastada saptanmıştır (c.1129C>T, c.842C>T, c.1145G>A, c.692G>A, c.270C>A). Ayrıca 1 hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan c.1383G>T varyantı saptanmıştır. Ateş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada c.692G>A, c.842C>T ve c.1145G>A varyantlarının bizim çalışmamızda bildirilen varyantların üçü ile ortak olduğu tespit edilmiştir (72).

ACMG ikincil bulgulara sahip 86 hastanın 1'i (%1,16), yaşam tarzı değişiklikleri, etkili tarama programları ve önleyici operasyonlarla önlenilecek kansere eğilimli bozukluklara neden olan genlerde mutasyon taşımaktadır. *BRCA1* (NM_007294.4, OMIM *113705) ve *BRCA2* (NM_000059.4, OMIM *600185) genleri kalıtsal kanser ile en sık bağlantılı olan genlerdir. *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki patojenik varyantların genel popülasyonun sırasıyla %0,07 ve %0,14'ünde mevcut olduğu tahmin edilmektedir (115). Çalışmamızda 1600 hastanın birinde *BRCA1* geninde ClinVar'da bildirilmiş bir çerçeve kayması varyantı (c.3770_3771delAG, p.Glu1257Glyfs*9) ve iki hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan c.856G>C ve c.864C>A varyantlarını tespit ettik, bu gen için %0,18 prevalansa işaret etmektedir. c.3770_3771delAG varyantı ClinVar'da ve literatürde ailesel kanser öyküsü bulunan bireylerde bildirilmiştir (116). Lynch sendromu (LS), başta kolorektal ve endometriyal kanser olmak üzere belirli kanser türleriyle bağlantılı, iyi bilinen bir başka kalıtsal kanser hastalığına sebep olan sendromdur. LS, DNA tamir mekanizmasında yanlış eşleşmelerin onarımdan sorumlu genlerdeki varyantlardan (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *MLH3*) kaynaklanır. Genel popülasyonda LS'nin tahmini sıklığı 1/2000 ile 1/660 arasında olduğu bildirilmektedir (117). *MSH2*'nin LS'de en sık etkilenen gen olmasına rağmen, çalışmaya alınan hastalarda *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *MLH3* genlerinde patojenik bir varyant tespit edilmedi, ancak 1600 vakanın 3'ünde kanser genlerinde ClinVar'da bildirilmiş olan varyantlar açısından, varyant tespit edilmiş birinin birinci derece akrabaları ve torunları olası risklerini değerlendirmek için taranmalıdır.

Tablo 5. 5. Çeşitli hastalıkları ilişkili en fazla görülen genlerin görülme sıklıkları

Gen	Görülme Sıklığı
<i>ATP7B</i>	%62,5
<i>RYR1</i>	%20,83
<i>RPE65</i>	%8,33
<i>HNF1A</i>	%8,33

Bu çalışmada, *ATP7B* (NM_000053.4, OMIM *606882) genindeki 10 farklı patojenik/muhtemel patojenik varyanttan hepsi literatürde bildirilmiştir. Bu çalışmada dört kişide ClinVar'da bildirilmiş dört farklı varyant saptanmıştır (c.3914T>A, c.1789G>A, c.1589T>C, c.1827C>A). Ayrıca 15 hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 8 farklı varyant saptanmıştır (c.1924G>C, c.2128G>A, c.2383C>T, c.2804C>T, c.2827G>A, c.3207C>A, c.3659C>T, c.3818C>T). Tespit edilen c.2804C>T varyantı Türk hastalar ile yapılmış bir çalışmada da bildirilmiştir (72). Önceki çalışmalar farklı etnik gruplar arasında değişken prevalans oranları göstermiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada prevalans oranı 100.000'de 1,5 vaka olarak hesaplanmıştır (118). Tayvan'da yapılan bir başka çalışmada prevalans oranı 100.000'de 1,81 vaka olarak bildirilmiştir (119). Dolayısıyla Hardy-Weinberg dengesine göre heterozigot taşıyıcılık oranı %0,85'tir. Çalışmamızda, 1600 bireyden 15'inde *ATP7B* patojenik varyantının olduğunu tespit ettik (%0,93). Bu sıklık, diğer çalışmalara göre Fransa (%3,2) (120) Hong Kong (%1,36) (121), Kore (%2) (122) ve ABD'deki (%1,1) (123) düşüktür. Bu bulgu, Avrupa, Amerika ve Doğu Asya gibi coğrafik bölgelerdeki yüksek WH prevalansına sahip bölgelere göre ülkemizde WH'nın genetik prevalansının epidemiyolojik tahminlerden daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca Türkiye'de yapılan bir çalışmada WH taşıyıcı sıklığı %1 olarak belirtilmiştir (72). Bu sonuç, Akdeniz popülasyonlarında WH taşıyıcı sıklığını 1/90 olarak bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (124). Bu uyum çalışmamızda da gözlenmektedir. Tüm *ATP7B* varyantları daha önce tanımlanmış yanlış anlamlı varyantlardır. Bu yayımlanmış çalışmalar ve veri tabanları göz önüne alındığında, WH'nin görülme oranı ve *ATP7B* gen mutasyonlarının taşıyıcılık oranı farklı etnik kökenler arasında değişkenlik göstermektedir. Özellikle, yaygınlık oranı ve taşıyıcılık oranı Tayvan, Kore ve Çin gibi Doğu Asya ülkelerinde ve şaşırtıcı bir şekilde Fransa'da daha yüksektir. Bu nedenle, çevredeki bölgenin geçmişi göz önüne alındığında, mutasyona uğramış *ATP7B* gen varyantlarının daha yüksek taşıyıcı oranı kurucu etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda, *ATP7B*

geninde 4 adet ClinVar'da tanımlanmamış varyant tespit edildi. Birçok nadir varyant hala işlevsel analizden yoksundur ve bazı varyantlar özellikle ülkemizde nadir görülen polimorfizmler olabilir. Bu varyantları sınıflandırmak ve daha fazla raporlamanın gerekli olup olmadığına karar vermek klinisyenler arasında tartışmalı konular olmaya devam etmektedir ve bu kararlar bireylerin gelecekteki tıbbi kararlarını etkileyebilir. Bu nedenle, *ATP7B* genindeki bu nadir varyantlarla ilgili daha fazla çalışma yapılması, bu soruları yanıtlamak ve laboratuvarlara bu varyantları bildirme ihtiyacı konusunda rehberlik etmek için gerekli olacaktır. *ATP7B*'deki varyasyonların heterozigot durumda ortaya çıkmaları halinde rapor edilmeleri önerilmemiştir. Ancak Türk toplumu gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda, gelecek nesiller için prenatal ve preimplantasyon genetik tanı açısından önemlidir ve değerlendirilmeleri gerekli olabilir. Çoğunlukla Marmara bölgesinden hasta alınan çalışmamızda incelenen 1600 hastanın KED verileri, bu çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden hastaları barındırsa da sonuçların tüm Türk nüfusunu yansıttığını söylemek zordur. Bunun için daha kapsamlı ve homojen bölgesel dağılımlı çalışmalar yapmak gerekecektir.

Bu çalışmada en fazla ACMG 81 ikincil bulgularda tespit edilen genlerden biri, *RYR1* (NM_000540.3, OMIM *180901) geni patojenik varyantlarıdır. Bu gendeki patojenik varyantların anestezi tetikleyici ilaçların varlığında potansiyel olarak ölümcül bir sendrom olan malign hipertermi yatkınlığı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (125). Dört farklı hastada, ClinVar'da bildirilmiş üç farklı yanlış anlamlı (c.6823G>A p.Val2275Met, c.10343C>T p.Ser3448Phe, c.15021G>C p.Gln5007His) ve bir anlamsız varyantın (c.838C>T p.Arg280*) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 22 hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 19 varyant saptanmıştır (c.8695G>A, c.8518C>G, c.8153C>T, c.7829T>C, c.7570G>A, c.6914G>C, c.6209T>A, c.5491G>A, c.4427G>A, c.3101A>G, c.1900A>G, c.14128C>G, c.1388A>C, c.12673G>A, c.12601C>A, c.11796C>G, c.11414A>G, c.11021T>C, c.10996G>A). Buna göre tespit edilen oran, bütün hastalara oran ile %1,625 olarak tespit edilmiştir. Bu frekans literatüre göre yaklaşık olarak 1600 kat daha fazladır (126). Malign hiperterminin, çocuklarda 1/5.000 ve yetişkinlerde 1/50.000 insidansa sahip olup *MHS*, *RYR1* ve *CACNA1S* genlerindeki patojenik varyantlar sebebiyle klinikte görüldüğü bildirilmiştir (127). Çalışmamızda *MHS* ve *CACNA1S* genlerinde patojenik varyant sahibi hasta bulunmamakla beraber *RYR1* geninde yüksek bir frekansta olduğu belirlenmiştir. Türk toplumunda *RYR1* genindeki patojenik varyantların sıklığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Kohortumuzdaki patojenik varyant sıklığının küresel popülasyonda

beklenenden daha yüksek olduğu görülmektedir, ancak 6503 katılımcıdan 7'sinin (%0,1) *RYR1* geninde patojenik/muhtemel patojenik varyantlarına sahip olduğu Amendola ve arkadaşlarının bulgularına yakındır (83). Jalkh ve arkadaşları 280 Lübnanlı arasında patojenik *RYR1* mutasyonlarına sahip üç kişi bulmuşlardır ve bu da katılımcıların %1'ini oluşturmaktadır (97). 954 Doğu Asyalı üzerinde yapılan bir başka araştırmada *RYR1* gen varyasyonlarına rastlanmamıştır (80).

Çalışmamızda tespit edilmiş olan, çeşitli genetik hastalıklara sebep olan *RPE65* geni retinopati, retinitis pigmentosa ve leber konjenital amoroz hastalıkları (OMIM *180069) ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup, gen terapisi tedavisinin mevcut olması nedeniyle ACMG v3.0'a ACMG ikincil bulgulara dahil edilmiştir, ancak henüz birçok ülkede bu tedaviye ulaşmak mümkün olmamaktadır (128). Doğu Asyalılar ve Korelilerde gnomAD ve Kore Referans Genom Veritabanı'ndan elde edilen toplam taşıyıcı sıklıkları sırasıyla %0,10 (11/10.919) ve %0,06 (2/3.631) olduğu bildirilmiştir. 86 Türk hastada kalıtsal retinal hastalıkların genotip-fenotip korelasyon çalışmasında 1 hastada (%1) *RPE65* geni c.433G>C varyantı tespit edilmiş (129) olup retinitis pigmentosa hastalarında yapılan başka bir Türk hasta grubunda 50 hastadan 4'ünde %8 oranında *RPE65* geni varyantı ve *RPE65* geni c.731G>A varyantının %0,28 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (130, 131). Leiden açık varyasyon veri tabanına (LOVD) göre, *RPE65*'te en yaygın patojenik varyantlar c.271 C>T, c.1102T>C ve c.11+5G>A olup, *RPE65*'te tanımlanan patojenik varyantların %26,7'sini oluşturmaktadır Çalışmamızda ACMG 81 ikincil bulgularda raporlanabilir hastalar içinde 2 hastada (%2,3) ClinVar'da bildirilmiş c.304G>T ve c.370C>T varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Ayrıca 5 hastada ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan c.1160C>G, c.613A>C, c.71C>T ve c.1433C>G varyantları heteozigot olarak tespit edilmiştir. Bu durumda Türk hastalarda farklı varyantların tespit edilmesi ve farklı oranlarda görülmesini, hasta seçimleri, bölgesel farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülebilir. Fakat tespit edilen *RPE65* geni varyantları çalışmamızda heterozigot olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastalar arasında ClinVar'da patojenitesi bildirilmemiş olanlarda eklendiğinde 7 hastada (%0,43) görülmüş olup literatürdeki oranlara benzer bir oran göstermektedir. *RPE65* geni patojenik varyantları ACMG raporlanabilir ikincil bulgular tavsiyelerinde 2 patojenik varyant ya da homozigot varyantların varlığında raporlanması tavsiye edildiğinden, hastalarımızda tespit edilen *RPE65* geni varyantları rapor edilebilir değildir.. Ancak Türk toplumunda akraba evliliği fazla olduğu için taşıyıcılık açısından bu veri kıymetlidir

Yetişkin tipi diyabetin erken yaşta ortaya çıkan bir formu olan gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet (MODY), pankreatik beta hücrelerinin işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir monojenik diyabet formudur. MODY, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %2-5'ini oluşturmaktadır. MODY genetik olarak heterojen bir monojenik diyabet grubu olduğundan, bugüne kadar MODY ile ilişkili 14 gen tanımlanmıştır. Genel olarak, birçok farklı popülasyonda yapılan çalışmalarda, MODY tip 3 (%21-64) ve MODY tip 2 (%8-63) sırasıyla patojenik *HNF1A* ve *GCK* gen varyasyonlarının neden olduğu en yaygın MODY tipleridir (132, 133). Türk hastalarda yapılmış çalışmalarda sırası ile 40 hastanın dördünde (%10) c.505_506delAA, c.476G>A, c.862G>A, c.376 C>T varyantları, 92 hastanın beşinde (%5,4) c.273C>A, c.493T>C, c.517G>A, 182 hastanın 9'unda (%4,9) *HNF1A* geni c.375_377del, C.392G>A, c.1699G>A, c.1816G>A, c.872dupC, c.1421A>G, c.1136dupC varyantları saptanmıştır. Ayrıca daha düşük hasta yoğunluğu ile yapılmış bir çalışmada ise 61 hastanın birinde patojenik birinde klinik önemi belirsiz (%3,2) *HNF1A* geni c.872dupC ve c.1769-3C>T varyantları saptanmıştır. Genel olarak *HNF1A* geni varyant tespit oranı %3,2-10 arasında görülmüştür (134-138). Çalışmamızda iki hastada ClinVar'da bildirilmiş c.1135C>T varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. 86 raporlanabilir hastalarda görülme oranı %2,3 olduğu tespit edilmiş olup bütün hastalarda görülme oranı %0,125 olduğu görülmüştür. Tespit edilen bu varyant son yapılmış çalışmalarda Türkler arasında hiç bildirilmiştir.

ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen *HFE* (NM_000410.4, OMIM *613609) geni varyantlarından p.His63Asp varyantı dünya genelinde oldukça sık görülmektedir ancak sıklığı Avrupa kökenli beyazlarda en yüksektir (139, 140). Etnik çeşitliliğe sahip Batı Avrupa popülasyonlarında p.His63Asp alel frekansları %10-29 ve Kuzey Amerikalı İspanyol olmayan beyazlarda %14-15'tir (141, 142). Çalışmamızda 385 hastada *HFE* geni varyantı saptanmıştır. Bu gendeki varyantlar sırası ile p.His63Asp 361 hastanın 23'ünde homozigot 341'inde heterozigot, p.Cys282Tyr varyantı 16 hastanın 1'inde homozigot 15'inde heterozigot ve p.Ser65Cys 9 hastanın hepsinde heterozigot olarak saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda çıkan sonuca göre p.His63Asp varyantı en fazla görülen varyant olduğu görülmüştür (%22). Bu durum literatürdeki dünyada en fazla görülen varyant tipinin ülkemizde de benzer olarak görüldüğünü desteklemektedir.

HFE p.Cys282Tyr sıklığı Ekzom Dizileme Projesi'nin Avrupalı-Amerikalı kohortunda (%6,4), ExAC'nin Finli olmayan Avrupalı kohortunda (%5,14) ve 1000G'nin

Avrupalı kohortunda (%4,3) en yüksek olduğu bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda 389 hastanın 16'sında belirlenmiş olup ikinci en çok görülen varyant olduğu saptanmıştır (%1). *HFE* p.Cys282.

Tyr için alel frekansları, Avrupalı bireylerle yapılan diğer popülasyon çalışmalarında bildirilenlerden daha fazla görülmüştür (143). Avrupa toplumları arasında KH prevalansının yüksek olması neredeyse tamamen *HFE* p.Cys282Tyr mutasyonunun yüksek sıklığından kaynaklanmaktadır. Kuzey Amerika Hemokromatoz ve Aşırı Demir Yüğü Tarama çalışması ve Melbourne Health Iron çalışması gibi büyük popülasyon tarama çalışmaları da dahil olmak üzere birçok çalışma bu mutasyonun popülasyon prevalansını belirlemiştir (144). Güney Avrupa popülasyonları p.Cys282Tyr için daha düşük taşıyıcılık oranlarına sahiptir ve *HFE* dışı genlerle ilişkili olan KH oranı, p.Cys282Tyr mutasyonunun daha az yaygın olduğu güney Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde daha yüksektir (145, 146). Asya ülkelerinde ise KH vakalarının çoğunluğu *HFE* dışı genlerle ilişkilidir (147). Çalışmamızdan çıkan sonuca göre bu gende KH'ya sebep olabilecek varyantların görülme sıklığı 1600 hastanın 389'ünde görülmüştür (%4,11).

Tablo 5.6. Çalışmamızda tespit edilen *HFE* geni varyantları, sıklık ve alel sıklıkları

Gen	cDNA	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>HFE</i>	c.193A>T	0,005625	0,002813
	c.845G>A	0,01	0,005313
	c.187C>G	0,2275	0,120938

Bizim çalışmamıza benzer bulgular tespit edilmiş olan 2016 yılında Türk hastalarda yapılmış küçük ölçekli bir çalışmada (44 hasta) hastaların %32,2'sinde p.His63Asp varyantı saptanmıştır. Bu varyantın alel sıklığı %21,3 olarak görülmüş olup 9 hastada (%29) heterozigot durumda ve 1 hastada (%3) homozigot gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada p.Cys282Tyr varyantı hiç görülmemiştir (148). Ateş ve arkadaşlarının 622 Türk hastada yapmış oldukları KED verilerinden ACMG 59 ikincil bulguları belirlenmiş olup *HFE* geninde ikincil bulgu olarak rapor edilebilecek varyanta rastlamadıklarını rapor etmişlerdir (67). Fakat bu çalışmamızda 389 kişide *HFE* geni varyantları saptanmıştır. Tespit edilen hastalar arasında p.His63Asp 23 hastada ve p.Cys282Tyr varyantı 1 hastada homozigot olarak saptanmıştır. ACMG 81 gen ikincil bulgularda ise sadece p.Cys282Tyr varyantlarının

homozigot olarak tespit edilenlerinin raporlanması tavsiye edilmiştir. Ateş ve arkadaşları aynı alel frekansı filtresi kullanmasına rağmen hiç *HFE* varyantı hasta raporlamamışlardır (<0.01). Bunun nedeninin ACMG v2 ile ikincil bulgu olarak raporlanması tavsiye edilen 59 genin içinde *HFE* geninin yer almaması olduğunu düşünmekteyiz. Yeni tavsiye edilen genlerin artışı tespit edilecek olan ikincil bulguları arttırmıştır. Ayrıca alel sıklığının sağlıklı bir şekilde belirlenebilmesi için hasta sayısının arttırılması, coğrafi olarak homojen seçim yapılması gereklidir. Ayrıca KED *HFE* genindeki intronik bölgelerde ve büyük indel varyantları görememektedir. Dolayısıyla çalışmamızda derin intronik varyantların yakalanmamış olması mümkündür. Son güncellenen ACMG 81 ikincil bulgulara göre sadece p.Cys282Tyr varyantlarının homozigot olanları önerildiğinden sadece bu varyanta yoğunlaşmak sonuçları değiştirmeyecektir. Fakat ülkemizde akraba evliliğinin sık olmasından dolayı elde ettiğimiz *HFE* genindeki heterozigot alel sıklığını da bildirmek önemli ve gereklidir..

5.2. Taşıyıcılık Tarama Testleri

Bir popülasyondaki genetik varyasyonlar ile hastalık insidans oranları arasındaki bağlantıyı anlamak kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne farklı endikasyonlar ile başvuran hastalara rutin hizmet olarak yapılmış Klinik ekzom dizileme verilerini kullanarak, taşıyıcı taraması için patojenik/muhtemel patojenik varyantların incelenmesini amaçlandı. Varyantların patojenitelerini yorumlamak için aynı ACMG'nin önerdiği 81 genin bulgularında olduğu gibi ClinVar patojenik/muhtemel patojenik varyantlar önceliklendirildi. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyantlar için de ANNOVAR ve InterVar patojenite tahmin programları kullanılarak varyantların patojenitesi sınıflandırıldı.

Bu çalışmanın bir diğer amacı da yapılan KED çalışmasındaki Türk popülasyonun taşıyıcılık sıklık oranı ve alel sıklığını göstermektir. Bu genlerdeki patojenik varyantlar ağır hastalıklara sebebiyet vermektedir. Bu durumda, akraba evliliğinin sık olarak görüldüğü ülkemizde ağır klinik ile seyreden genlerde tarama yapılması ekonomi, toplum sağlığı ve psikolojik olarak önem arz etmektedir. Taşıyıcı alellerdeki varyant sıklıkları ile hastalıkların görülme sıklığı arasındaki ilişkinin güncellenmiş veriler ve gözden geçirilmiş analizlerle daha fazla incelenmesinin, genomik varyantlar ile hastalık görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturacağı düşünülmektedir. Varyant açıklaması ve yorumu, deneysel veya tıbbi

kanıtların dahil edilmesi ve tıbbi uzmanlar tarafından küratörlük yapılmasıyla geliştirilebilir. Bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda taşıyıcı sıklıklarında görülen sapmaların nedenleri coğrafi nedenler ve çalışmalara alınan hastaların heterojenliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (149). Ayrıca, teşhislerde yanlış pozitifler ve yanlış negatifler olabilir ve dolayısıyla gözlemlenen insidans oranlarını etkileyebilir (150-152). Genomlara dayalı tahmini taşıyıcı sıklığı ile bir hastalık için bildirilen insidans arasında herhangi bir fark varsa, genomik veriler ile insidans arasındaki farkların yönü ve derecesi, (örneğin, ek sorumlu genomik lokuslar, etnik ve coğrafi konum farklılıkları, modifier genler veya varyantlar ve çevresel faktörler) sapmaların olası nedenleri olabilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuca göre, bütün hastalar incelendiğinde ClinVar'da bildirilmiş 1628 varyant 1016 kişide (%63,5) görülmüştür. Bu kişilerde tespit edilen varyantların genleri kalıtlarına göre gruplama yapıldığında; OÇ genlerde 962 kişide 1472 varyant, OB genlerde 79 kişide 82 varyant, OB-OÇ genlerde 31 kişide 33 varyant, XBB genlerde 4 kişide 4 varyant ve XBC genlerde 37 kişide 37 varyant saptanmıştır. ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan 4235 varyant 1397 kişide (%87,3) görülmüştür. Bu kişilerde tespit edilen varyantların genleri kalıtlarına göre gruplama yapıldığında; OÇ genlerde 1245 kişide 2900 varyant, OB genlerde 778 kişide 1156 varyant, OB-OÇ genlerde 51 kişide 53 varyant, XBB genlerde 22 kişide 22 varyant, XBC genlerde 91 kişide 95 varyant, XBB-XBC genlerde 4 kişide 4 varyant, XB genlerde 3 kişide 3 varyant ve kalıtım modeli bilinmeyen genlerde 2 kişi 2 varyant saptanmıştır. Gruplar ayrı olarak hesaplandığında ClinVar'da bildirilmiş varyant saptanan 1113 kişi ve ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan varyant saptanan 2196 kişi olduğu görülmektedir. Bu durum bir kişide farklı kalıtım modellerinden olmak üzere birden fazla varyanta sahip olması kaynaklıdır. Bu durumda çalışmaya alınanlar arasında nerede ise tamamında ağır ya da hafif seyreden bir genetik hastalık taşıma potansiyeli olduğu görülmüştür. Bu durum ağır seyreden hastalıklar açısından tarama testlerinin ne kadar önemli olduğunun bir kanıtı niteliğindedir. Ancak, sonuçlar tek bir sorumlu gene sahip hastalıklar arasında büyük farklılıklar göstermiştir. Otozomal çekinik ve dominant kalıtlımlı genler açısından anlamlı bir sonuç elde edilirken, diğer kalıtıma sahip genler açısından yeterli örnekleme ulaşılamamıştır. Bunun için daha ileri çalışmalar yapılarak anlamlılık değerini arttırmak için örnek büyüklüğünü arttırmak gerekmektedir.

Tablo 5.7. Taşıyıcılık tarama testinde OÇ genlerinde en fazla görülen gen ve varyantları

Gen	Varyant	Görülme Sıklığı
<i>CYP21A2</i>	c.518T>A	0,003125
	c.844G>T	0,03125
	c.850A>G	0,001875
	c.955C>T	0,489375
	c.1069C>T	0,0375
	c.1019G>A	0,000625
	c.1360C>T	0,013125
<i>CBS</i>	c.341C>T	0,005625
	c.833T>C	0,093125
	c.1135C>T	0,000625
	c.1111G>A	0,000625
<i>MEFV</i>	c.2080A>G	0,04125
	c.2040G>C	0,018125
	c.2040G>A	0,000625
	c.2082G>A	0,000625
	c.2177T>C	0,019375
	c.2282G>A	0,005625
<i>BTB</i>	c.470G>A	0,001875
	c.469C>T	0,000625
	c.1613G>A	0,000625
	c.1595C>T	0,000625
	c.1369G>A	0,000625
	c.1368A>C	0,000625
<i>PAH</i>	c.1208C>T	0,006875
<i>MCCC2</i>	c.1015G>A	0,010625
	c.464G>A	0,000625
	c.295G>C	0,000625
	c.518C>T	0,000625
	c.1208A>C	0,00125
	c.512-1G>A	0,000625
<i>CFTR</i>	c.3472C>T	0,000625
	c.350G>A	0,000625
	c.3196C>T	0,000625
	c.1040G>C	0,000625
	c.254G>A	0,000625

Gen	Varyant	Görülme Sıklığı
	c.2491G>T	0,000625
	c.2195T>G	0,000625
	c.1478A>G	0,000625
	c.2845C>T	0,000625
	c.1624G>T	0,000625
	c.2657+5G>A	0,001875
	c.2988+1G>A	0,000625
	c.1521_1523delCTT	0,006875

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kortizol biyosentezi için gerekli olan steroidojenik aktiviteyi bozan bir adrenal korteks bozukluğu olduğu bildirilmiştir (153). Literatürde KAH insidansı ~1:5000-1:15.000 bebek olarak belirtilirken (154-156) akraba evliliğinin çok yaygın olduğu ülkemizde, bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (157). Seçilmiş hasta grubunda yapılan çalışmalarda varyant sıklığı 0.00833 ile 0.01667 arasında olduğu bildirilmiştir (158). Çalışmamızda ClinVar’da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen *CYP21A2* genindeki varyantlar sırası ile c.955C>T p.(Gln319*) ve c.844T p.(Val282Leu) varyantları olup görülme sıklıkları 0,489375 ve 0,03125 olarak saptanmıştır. Bu yüksek oran akraba evliliklerinin yoğun olduğu coğrafi bölgelerde OÇ katılımlı ağır hastalıklara sebep olan genlerde taşıyıcılık tarama testlerinin önemini göstermektedir.

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, karın ağrısı, serozit, eklem bulguları, erizipel benzeri eritem ve renal komplikasyonların ana özellikleri olduğu monojenik otoinflamatuvar bir hastalıktır. MEditerranean FeVer (*MEFV*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bu hastalık, Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni popülasyonlarında daha yüksek bir insidansla birlikte, esas olarak Akdeniz kökenli insanlarda yoğun olarak görülmektedir (159). OMIM’de bildirilen fenotiplere göre *MEFV* geni varyantları OÇ ve OB katılım paternleri bulunmaktadır (MIM *608107). Yapılan çalışmalarda aynı coğrafyada bulunan bireylerin ortak gen havuzunun dar alandaki dağılımından dolayı belli varyantlarda sıklıklar göze çarpmaktadır (159-163). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *MEFV* geni varyantlarının heterozigot veya homozigot saptanma oranları %59-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda *MEFV* geni polimorfizmleri de filtrelemeye alınmıştır. (159, 163-166). Akdeniz bölgesindeki ülkelerde sık görülen c.2080A>G, c.2040G>C, c.2040G>A, c.2082G>A, c.2177T>C, c.2282G>A varyantları sık görülen varyantlardan olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da bu varyantlar tespit edilmiş olup çalışmamızdan çıkan sonuca

göre 137 hastanın (%8,5) 134'ü heterozigot 3'ü homozigot olarak saptanmıştır. Literatüre göre düşük oranda *MEFV* geni varyantlarının tespit edilmesindeki temel neden c.605G>A pR202Q gibi popülasyonda sıkça görülen *MEFV* varyantlarının filtrelenmemiş olmasıdır. Çalışmamıza alınan hastalar direkt olarak AAA kliniği göstermeselerde saptanan varyantların yüksek olması bu hastalık açısından genetik danışmanın ve önleyici hekimlik uygulamalarının faaliyete geçirilmesinin faydalı olacağını göstermektedir.

Konjenital metabolik bozukluk genellikle OÇ kalıtım ile yeni nesillere aktarılmaktadır. Bu bozukluklara sebep olan genler, taşıyıcılık taramalarında sıkça kullanılmaktadır. Bu genlerle ilgili çalışmalar oldukça fazladır. Bu genlerden olan *PAH* (NM_000277.3, *612349) geninde daha önce sıklıkla patojenik varyantlar bildirilmiştir. Çalışmamızda 116 hastada ClinVar'da bildirilmiş patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada c.1208C>T yanlış anlamalı varyantı en fazla tespit edilmiş varyanttır (167). Ayrıca 4300 Avrupa kökenli Amerikalı bireyde 0,0017 sıklıkta olduğu bildirilmiştir (168). Çalışmamızda 32 farklı varyant bulunmuş olup, c.1208C>T varyantı 13 hastada görülmüştür. Çeşitli varyantları tespit etmek insidans oranlarını açıklamakta iyi olsada daha çok katılımcı ve farklı etnik gruplar ile yapılacak çalışmaların meta analizleri sonucunda doğru bir insidans oranı açıklanabilir.

Tablo 5.8. Taşıyıcılık tarama testinde OÇ genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>AARS2</i>	c.1874G>A	0,000625	0,000313
<i>AARS2</i>	c.2607delG	0,00125	0,000625
<i>ABCA3</i>	c.3145T>C	0,000625	0,000313
<i>ABCA3</i>	c.127C>T	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.71G>A	0,001875	0,000938
<i>ABCA4</i>	c.3808G>T	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.3259G>A	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.3113C>T	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.6563T>C	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.6316C>T	0,00125	0,000625
<i>ABCA4</i>	c.6112C>T	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.4793C>A	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.4462T>C	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.4316G>A	0,000625	0,000313
<i>ABCA4</i>	c.3149G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
ABCA4	c.658C>T	0,000625	0,000313
ABCA4	c.1964T>G	0,000625	0,000313
ABCA4	c.52C>T	0,000625	0,000313
ABCA4	c.1834C>T	0,000625	0,000313
ABCA4	c.4102C>T	0,00125	0,000625
ABCA4	c.2743G>A	0,000625	0,000313
ABCA4	c.716G>A	0,000625	0,000313
ABCA4	c.5714+5G>A	0,001875	0,000938
ABCA4	c.5917delG	0,000625	0,000313
ABCB11	c.3703C>T	0,00125	0,000625
ABCC2	c.2302C>T	0,000625	0,000313
ABCC2	c.1177C>T	0,00125	0,000625
ABCC6	c.2263G>A	0,000625	0,000313
ABCC6	c.2294G>A	0,000625	0,000313
ABCC6	c.3413G>A	0,000625	0,000313
ABCC6	c.3704G>A	0,00125	0,000625
ABCC6	c.1339-2A>G	0,000625	0,000313
ABCC6	c.4434delA	0,000625	0,000313
ABCC6	c.3775delT	0,000625	0,000313
ABCC6	c.105del	0,000625	0,000313
ABCC8	c.331G>A	0,000625	0,000313
ABCC8	c.3640C>T	0,000625	0,000313
ABCC8	c.742C>T	0,00125	0,000938
ABCG5	c.1336C>T	0,001875	0,000938
ABCG5	c.1256G>A	0,000625	0,000313
ABCG5	c.-76C>T	0,000625	0,000313
ACAD9	c.1595G>A	0,000625	0,000313
ACADM	c.734C>T	0,000625	0,000313
ACADM	c.799G>A	0,0025	0,00125
ACADM	c.407C>T	0,000625	0,000313
ACADM	c.946-2A>C	0,000625	0,000313
ACADM	c.601delT	0,000625	0,000313
ACADS	c.1112G>T	0,000625	0,000313
ACADS	c.814C>T	0,000625	0,000313
ACADS	c.1058C>T	0,000625	0,000313
ACADS	c.1147C>T	0,00125	0,000625
ACADS	c.136C>T	0,001875	0,000938

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ACADS</i>	c.2T>C	0,000625	0,000313
<i>ACADVL</i>	c.1269+1G>A	0,000625	0,000313
<i>ACAT1</i>	c.890C>T	0,000625	0,000313
<i>ACAT1</i>	c.472A>G	0,000625	0,000313
<i>ACSF3</i>	c.1567C>T	0,000625	0,000313
<i>ACSF3</i>	c.1672C>T	0,000625	0,000313
<i>ADA</i>	c.43C>G	0,00125	0,000625
<i>ADAMTS13</i>	c.3178C>T	0,000625	0,000313
<i>ADAMTS13</i>	c.3638G>A	0,000625	0,000313
<i>ADAMTSL2</i>	c.499G>A	0,000625	0,000313
<i>AGL</i>	c.118C>T	0,000625	0,000313
<i>AGL</i>	c.1405C>T	0,000625	0,000313
<i>AGL</i>	c.753_756del	0,000625	0,000313
<i>AGRN</i>	c.5288T>C	0,000625	0,000313
<i>AGT</i>	c.1124G>A	0,000625	0,000313
<i>AGXT</i>	c.332G>A	0,003125	0,001563
<i>AGXT</i>	c.508G>A	0,000625	0,000313
<i>AHI1</i>	c.2212C>T	0,000625	0,000313
<i>AHI1</i>	c.2172delA	0,000625	0,000313
<i>AIRE</i>	c.247A>G	0,000625	0,000313
<i>AIRE</i>	c.769C>T	0,00125	0,000938
<i>ALB</i>	c.1780G>A	0,000625	0,000313
<i>ALDH18A1</i>	c.2137G>C	0,000625	0,000313
<i>ALDH18A1</i>	c.2288G>A	0,00125	0,000625
<i>ALDH5A1</i>	c.1226G>A	0,000625	0,000313
<i>ALDH5A1</i>	c.1234C>T	0,000625	0,000313
<i>ALDH5A1</i>	c.278G>T	0,000625	0,000313
<i>ALDOB</i>	c.1005C>G	0,000625	0,000313
<i>ALDOB</i>	c.1013C>T	0,0025	0,001563
<i>ALDOB</i>	c.524C>A	0,001875	0,000938
<i>ALDOB</i>	c.448G>C	0,005	0,0025
<i>ALG8</i>	c.121C>T	0,000625	0,000313
<i>ALMS1</i>	c.3334del	0,000625	0,000625
<i>ALOX12B</i>	c.1180G>A	0,000625	0,000313
<i>ALOX12B</i>	c.805C>T	0,000625	0,000313
<i>ALOX12B</i>	c.1463G>A	0,000625	0,000313
<i>ALOXE3</i>	c.814C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ALOXE3</i>	c.1096C>T	0,00125	0,000625
<i>ALOXE3</i>	c.1319T>C	0,001875	0,000938
<i>ALOXE3</i>	c.1642T>C	0,000625	0,000313
<i>ALPL</i>	c.667C>T	0,000625	0,000313
<i>ALPL</i>	c.542C>T	0,000625	0,000313
<i>ALPL</i>	c.1444C>T	0,00125	0,000625
<i>ALPL</i>	c.659G>C	0,000625	0,000313
<i>AMN</i>	c.742C>T	0,000625	0,000313
<i>AMN</i>	c.208-2A>G	0,00125	0,000625
<i>AMN</i>	c.1257+10C>T	0,000625	0,000313
<i>AMT</i>	c.281G>A	0,0025	0,00125
<i>AMT</i>	c.992G>A	0,000625	0,000313
<i>AMT</i>	c.664C>T	0,000625	0,000313
<i>APOE</i>	c.940A>C	0,000625	0,000313
<i>ARSA</i>	c.542T>G	0,00125	0,000625
<i>ARSB</i>	c.200T>A	0,000625	0,000313
<i>ARSB</i>	c.962T>C	0,000625	0,000625
<i>ARSB</i>	c.430G>A	0,000625	0,000313
<i>ASL</i>	c.35G>A	0,000625	0,000313
<i>ASL</i>	c.337C>T	0,000625	0,000625
<i>ASL</i>	c.706C>T	0,0025	0,001563
<i>ASL</i>	c.707G>A	0,000625	0,000313
<i>ASL</i>	c.1135C>G	0,00125	0,000625
<i>ASL</i>	c.857A>G	0,000625	0,000313
<i>ASPA</i>	c.212G>A	0,000625	0,000313
<i>ASPA</i>	c.876_879del	0,000625	0,000313
<i>ASS1</i>	c.787G>A	0,000625	0,000313
<i>ASS1</i>	c.1085G>T	0,00125	0,000625
<i>ASS1</i>	c.535T>C	0,00125	0,000625
<i>ASS1</i>	c.1168G>A	0,0025	0,00125
<i>ASS1</i>	c.911G>A	0,000625	0,000313
<i>ATM</i>	c.8977C>T	0,000625	0,000313
<i>ATM</i>	c.8147T>C	0,000625	0,000313
<i>ATM</i>	c.7788G>A	0,000625	0,000313
<i>ATM</i>	c.3576G>A	0,00125	0,000625
<i>ATM</i>	c.4909+1G>A	0,000625	0,000625
<i>ATM</i>	c.4237-2A>G	0,00125	0,000625

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ATP6V0A2</i>	c.2293+1G>A	0,00125	0,000625
<i>ATP6V1B1</i>	c.242T>C	0,00125	0,000625
<i>ATP8B1</i>	c.2600G>A	0,000625	0,000313
<i>BBS1</i>	c.479G>A	0,000625	0,000313
<i>BBS10</i>	c.145C>T	0,000625	0,000313
<i>BBS12</i>	c.1483_1484delGA	0,000625	0,000625
<i>BBS4</i>	c.10G>T	0,00125	0,000625
<i>BBS7</i>	c.712_715del	0,001875	0,000938
<i>BBS9</i>	c.832C>T	0,000625	0,000313
<i>BBS9</i>	c.190C>T	0,000625	0,000313
<i>BCS1L</i>	c.296C>T	0,000625	0,000313
<i>BLM</i>	c.1642C>T	0,000625	0,000313
<i>BSND</i>	c.22C>T	0,000625	0,000625
<i>BSND</i>	c.1A>T	0,000625	0,000313
<i>C3</i>	c.3908G>A	0,000625	0,000313
<i>CAPN3</i>	c.2243G>A	0,000625	0,000625
<i>CAPN3</i>	c.1250C>T	0,000625	0,000313
<i>CAPN3</i>	c.1381C>T	0,000625	0,000313
<i>CAPN3</i>	c.985G>A	0,000625	0,000313
<i>CAPN3</i>	c.245C>T	0,000625	0,000313
<i>CAPN3</i>	c.1194-9A>G	0,000625	0,000625
<i>CAPN3</i>	c.1401_1403del	0,000625	0,000313
<i>CBS</i>	c.1135C>T	0,000625	0,000313
<i>CBS</i>	c.833T>C	0,093125	0,047188
<i>CBS</i>	c.1111G>A	0,000625	0,000313
<i>CBS</i>	c.341C>T	0,005625	0,003125
<i>CCDC39</i>	c.357+1G>C	0,001875	0,000938
<i>CCDC40</i>	c.940-1G>C	0,000625	0,000313
<i>CD36</i>	c.1144C>T	0,00125	0,000625
<i>CD36</i>	c.332_333delCA	0,000625	0,000313
<i>CD36</i>	c.667_671delAAAGT	0,00125	0,000625
<i>CDAN1</i>	c.2173C>T	0,00125	0,000625
<i>CDH23</i>	c.3215C>A	0,000625	0,000313
<i>CDK5RAP2</i>	c.4672C>T	0,000625	0,000313
<i>CDT1</i>	c.880C>T	0,000625	0,000313
<i>CENPJ</i>	c.1969C>T	0,000625	0,000313
<i>CENPJ</i>	c.407_411delGGGCT	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>CEP290</i>	c.6961-1G>T	0,000625	0,000313
<i>CFHR1</i>	c.887C>T	0,00125	0,000625
<i>CFL2</i>	c.1A>C	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.3472C>T	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.350G>A	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.3196C>T	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.1040G>C	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.254G>A	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.2491G>T	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.2195T>G	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.1478A>G	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.2845C>T	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.1624G>T	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.2657+5G>A	0,001875	0,000938
<i>CFTR</i>	c.2988+1G>A	0,000625	0,000313
<i>CFTR</i>	c.1521_1523delCTT	0,006875	0,00125
<i>CFTR</i>	c.1521_1523del	0,006875	0,002188
<i>CHRNE</i>	c.803-2A>G	0,00125	0,000625
<i>CHRNE</i>	c.183_187dup	0,001875	0,000625
<i>CHRNE</i>	c.183_187dupCTCAC	0,001875	0,000313
<i>CHRNE</i>	c.1319_1326+15del	0,000625	0,000313
<i>CHRNA1</i>	c.753_754del	0,000625	0,000313
<i>CLRN1</i>	c.658C>T	0,000625	0,000313
<i>CNGB3</i>	c.1578+1G>A	0,00125	0,000625
<i>COL17A1</i>	c.3277+1G>A	0,000625	0,000313
<i>COL6A2</i>	c.2554C>T	0,000625	0,000313
<i>COL9A1</i>	c.1519C>T	0,00125	0,000625
<i>COLQ</i>	c.444G>A	0,00125	0,000625
<i>CP</i>	c.1948G>A	0,000625	0,000313
<i>CPS1</i>	c.3055_3057del	0,000625	0,000313
<i>CR2</i>	c.1078C>T	0,000625	0,000313
<i>CTC1</i>	c.1753C>T	0,000625	0,000313
<i>CTC1</i>	c.1A>G	0,000625	0,000313
<i>CTNS</i>	c.589G>A	0,000625	0,000313
<i>CTNS</i>	c.681G>A	0,000625	0,000313
<i>CTSK</i>	c.830C>T	0,000625	0,000313
<i>CTSK</i>	c.721C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>CTSK</i>	c.136C>T	0,000625	0,000313
<i>CUBN</i>	c.4689T>A	0,000625	0,000313
<i>CYBA</i>	c.70G>A	0,000625	0,000313
<i>CYP11A1</i>	c.1351C>T	0,000625	0,000313
<i>CYP11B1</i>	c.896T>C	0,00125	0,000625
<i>CYP11B1</i>	c.954G>A	0,000625	0,000625
<i>CYP11B1</i>	c.421C>T	0,000625	0,000313
<i>CYP11B1</i>	c.1200+1G>A	0,000625	0,000313
<i>CYP11B1</i>	c.1179_1180dupGA	0,00125	0,000625
<i>CYP21A2</i>	c.1069C>T	0,0375	0,019375
<i>CYP21A2</i>	c.955C>T	0,489375	0,241875
<i>CYP21A2</i>	c.518T>A	0,003125	0,001563
<i>CYP21A2</i>	c.844G>T	0,03125	0,015938
<i>CYP21A2</i>	c.1360C>T	0,013125	0,006563
<i>CYP21A2</i>	c.850A>G	0,001875	0,000938
<i>CYP21A2</i>	c.1019G>A	0,000625	0,000313
<i>CYP27A1</i>	c.1184+1G>A	0,00125	0,000625
<i>CYP27B1</i>	c.1376G>A	0,000625	0,000313
<i>CYP7B1</i>	c.1250G>A	0,000625	0,000313
<i>DBH</i>	c.339+2T>C	0,00125	0,000625
<i>DBT</i>	c.901C>T	0,000625	0,000313
<i>DBT</i>	c.241_242delGT	0,000625	0,000313
<i>DCLRE1C</i>	c.194C>T	0,000625	0,000313
<i>DDC</i>	c.1040G>A	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.1054C>T	0,00125	0,000938
<i>DHCR7</i>	c.724C>T	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.278C>T	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.452G>A	0,005625	0,002813
<i>DHCR7</i>	c.292C>T	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.821A>G	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.1327C>T	0,000625	0,000313
<i>DHCR7</i>	c.964-1G>C	0,0025	0,00125
<i>DNAAF3</i>	c.469C>T	0,000625	0,000313
<i>DNAH11</i>	c.10264G>A	0,00125	0,000625
<i>DNAH11</i>	c.1A>G	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.6304C>T	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.5281C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>DNAH5</i>	c.5177T>C	0,000625	0,000625
<i>DNAH5</i>	c.1326C>G	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.2710G>T	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.7967T>C	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.10815delT	0,000625	0,000313
<i>DNAH5</i>	c.8440_8447del	0,000625	0,000313
<i>DOK7</i>	c.194_197dup	0,00125	0,000625
<i>DPM1</i>	c.494+2T>C	0,00125	0,000625
<i>DPYD</i>	c.1681C>T	0,000625	0,000313
<i>DUOX2</i>	c.1126C>T	0,000625	0,000313
<i>DUOX2</i>	c.2056C>T	0,005	0,0025
<i>DUOX2</i>	c.1873C>T	0,000625	0,000313
<i>DUOX2</i>	c.513+1G>C	0,000625	0,000313
<i>DUOX2</i>	c.2895_2898delGTTC	0,000625	0,000313
<i>DYSF</i>	c.4170+1G>T	0,000625	0,000313
<i>EDAR</i>	c.73C>T	0,000625	0,000313
<i>EPM2A</i>	c.85C>G	0,000625	0,000313
<i>ERCC1</i>	c.693C>G	0,000625	0,000313
<i>ERCC2</i>	c.2164C>T	0,00125	0,000938
<i>ERCC2</i>	c.1846C>T	0,00125	0,000625
<i>ERCC2</i>	c.591_594del	0,000625	0,000313
<i>ERCC3</i>	c.325C>T	0,00125	0,000625
<i>ERCC5</i>	c.787C>T	0,000625	0,000625
<i>ERCC6</i>	c.2551T>A	0,000625	0,000313
<i>ETFDH</i>	c.538C>A	0,00125	0,000625
<i>ETFDH</i>	c.35-2A>T	0,000625	0,000313
<i>ETHE1</i>	c.455G>A	0,000625	0,000313
<i>EVC</i>	c.2731C>T	0,000625	0,000313
<i>EVC</i>	c.175-2A>G	0,000625	0,000313
<i>EVC</i>	c.-16_20del	0,000625	0,000313
<i>EVC2</i>	c.955C>T	0,000625	0,000313
<i>F11</i>	c.943G>A	0,000625	0,000313
<i>F11</i>	c.901T>C	0,000625	0,000313
<i>F11</i>	c.403G>T	0,001875	0,000938
<i>F5</i>	c.1001G>C	0,003125	0,001563
<i>FAH</i>	c.497T>G	0,000625	0,000625
<i>FAH</i>	c.1062+5G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>FAH</i>	c.554-1G>T	0,000625	0,000313
<i>FAM161A</i>	c.1567C>T	0,000625	0,000313
<i>FANCA</i>	c.3971C>T	0,000625	0,000313
<i>FANCA</i>	c.1084-1G>A	0,000625	0,000313
<i>FANCA</i>	c.1A>G	0,000625	0,000313
<i>FANCA</i>	c.3788_3790delTCT	0,000625	0,000313
<i>FANCA</i>	c.1164_1165delAG	0,000625	0,000313
<i>FANCC</i>	c.844-1G>C	0,000625	0,000313
<i>FANCD2</i>	c.1279-2A>G	0,000625	0,000313
<i>FANCE</i>	c.355C>T	0,001875	0,000938
<i>FANCI</i>	c.1461T>A	0,000625	0,000313
<i>FANCM</i>	c.1894C>T	0,00125	0,000625
<i>FGA</i>	c.1653del	0,000625	0,000313
<i>FKRP</i>	c.826C>A	0,000625	0,000313
<i>FMO3</i>	c.667C>T	0,000625	0,000313
<i>FMO3</i>	c.929C>T	0,000625	0,000313
<i>FMO3</i>	c.591_592delTG	0,000625	0,000313
<i>FRAS1</i>	c.5125C>T	0,000625	0,000313
<i>FREM2</i>	c.4063C>T	0,000625	0,000313
<i>G6PC</i>	c.247C>T	0,003125	0,001563
<i>G6PC</i>	c.883C>T	0,000625	0,000313
<i>GALC</i>	c.749T>C	0,000625	0,000313
<i>GALC</i>	c.1592G>A	0,00125	0,000625
<i>GALC</i>	c.1623G>A	0,000625	0,000313
<i>GALC</i>	c.236G>A	0,000625	0,000313
<i>GALK1</i>	c.766C>T	0,00125	0,000625
<i>GALNS</i>	c.1156C>T	0,000625	0,000625
<i>GALNS</i>	c.143T>G	0,000625	0,000313
<i>GBA</i>	c.680A>G	0,000625	0,000313
<i>GCDH</i>	c.743C>T	0,00125	0,000938
<i>GFM1</i>	c.805C>T	0,00125	0,000625
<i>GFM1</i>	c.661C>T	0,000625	0,000313
<i>GFPT1</i>	c.398A>G	0,0025	0,00125
<i>GJC2</i>	c.970_971dupGC	0,00125	0,000625
<i>GLB1</i>	c.176G>A	0,000625	0,000313
<i>GLB1</i>	c.569G>A	0,00125	0,000625
<i>GNE</i>	c.577C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>GNE</i>	c.2228T>C	0,000625	0,000313
<i>GNPTAB</i>	c.3503_3504del	0,000625	0,000313
<i>GNPTAB</i>	c.3503_3504delTC	0,000625	0,000313
<i>GNPTG</i>	c.347_349delACA	0,000625	0,000625
<i>GYG1</i>	c.919C>T	0,00125	0,000625
<i>GYG1</i>	c.646C>T	0,000625	0,000313
<i>GYG1</i>	c.143+3G>C	0,000625	0,000313
<i>GYS2</i>	c.574C>T	0,000625	0,000313
<i>GYS2</i>	c.736C>T	0,00125	0,000625
<i>HADH</i>	c.349G>T	0,00125	0,000625
<i>HADHA</i>	c.1528G>C	0,003125	0,001563
<i>HARS2</i>	c.172A>G	0,000625	0,000313
<i>HARS2</i>	c.1198C>T	0,00125	0,000625
<i>HBB</i>	c.364G>A	0,000625	0,000313
<i>HBB</i>	c.92+1G>A	0,0025	0,001563
<i>HBB</i>	c.315+1G>A	0,0025	0,00125
<i>HBB</i>	c.92+5G>C	0,000625	0,000313
<i>HBB</i>	c.17_18delCT	0,00125	0,000625
<i>HEXA</i>	c.805G>A	0,000625	0,000313
<i>HEXB</i>	c.1250C>T	0,000625	0,000313
<i>HGD</i>	c.481G>A	0,000625	0,000313
<i>HGD</i>	c.808G>A	0,000625	0,000313
<i>HGD</i>	c.674G>A	0,000625	0,000313
<i>HGD</i>	c.673C>T	0,00125	0,000625
<i>HGD</i>	c.1188+1G>A	0,000625	0,000313
<i>HGSNAT</i>	c.1622C>T	0,000625	0,000313
<i>HGSNAT</i>	c.493+1G>A	0,000625	0,000313
<i>HIBCH</i>	c.913A>G	0,00125	0,000938
<i>HINT1</i>	c.110G>C	0,001875	0,000938
<i>HLCS</i>	c.1522C>T	0,000625	0,000313
<i>HPS4</i>	c.649C>T	0,000625	0,000313
<i>HPS6</i>	c.1054_1055del	0,000625	0,000313
<i>HTRA1</i>	c.883G>A	0,000625	0,000313
<i>HTRA1</i>	c.1274C>T	0,00125	0,000625
<i>IDUA</i>	c.208C>T	0,001875	0,00125
<i>IDUA</i>	c.1889G>A	0,000625	0,000313
<i>IDUA</i>	c.494-1G>A	0,000625	0,000625

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>IFT122</i>	c.1174C>T	0,000625	0,000313
<i>IFT122</i>	c.3532C>T	0,000625	0,000313
<i>IGHMBP2</i>	c.638A>G	0,00125	0,000625
<i>IGHMBP2</i>	c.1540G>A	0,000625	0,000625
<i>IGHMBP2</i>	c.790C>T	0,000625	0,000313
<i>INVS</i>	c.1780+2T>C	0,00125	0,000625
<i>INVS</i>	c.209_224dup	0,000625	0,000313
<i>ISPD</i>	c.550C>T	0,000625	0,000313
<i>IVD</i>	c.851C>T	0,0025	0,00125
<i>IVD</i>	c.158G>A	0,000625	0,000313
<i>KCNJ1</i>	c.608G>A	0,000625	0,000313
<i>KCNJ1</i>	c.996_999del	0,000625	0,000313
<i>LAMA2</i>	c.4348C>T	0,000625	0,000313
<i>LAMA2</i>	c.2901C>A	0,000625	0,000313
<i>LAMA2</i>	c.2322+1G>A	0,00125	0,000625
<i>LAMA2</i>	c.5234+1G>A	0,000625	0,000313
<i>LAMA3</i>	c.3376C>T	0,000625	0,000313
<i>LAMB2</i>	c.2809C>T	0,000625	0,000313
<i>LAMC2</i>	c.3385C>T	0,000625	0,000313
<i>LAMC2</i>	c.3365T>G	0,00125	0,000938
<i>LAMC2</i>	c.134_137delGACA	0,00125	0,000625
<i>LIFR</i>	c.2074C>T	0,000625	0,000313
<i>LIG4</i>	c.2440C>T	0,000625	0,000313
<i>LIG4</i>	c.1271_1275delAAAGA	0,000625	0,000313
<i>LIG4</i>	c.1746_1750delAAAGA	0,000625	0,000313
<i>LIPA</i>	c.260G>T	0,00125	0,000625
<i>LIPA</i>	c.894G>A	0,001875	0,000938
<i>LOXHD1</i>	c.1147C>T	0,001875	0,000938
<i>LOXHD1</i>	c.2434C>T	0,000625	0,000313
<i>LOXHD1</i>	c.2641G>A	0,000625	0,000313
<i>LRTOMT</i>	c.358+4A>C	0,000625	0,000313
<i>MAN2B1</i>	c.1929G>A	0,000625	0,000313
<i>MARVELD2</i>	c.296G>A	0,000625	0,000313
<i>MARVELD2</i>	c.490C>T	0,000625	0,000313
<i>MARVELD2</i>	c.1331+2T>C	0,00125	0,000938
<i>MAT1A</i>	c.1070C>T	0,000625	0,000313
<i>MCCC1</i>	c.804A>C	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>MCCC1</i>	c.1176C>A	0,001875	0,000938
<i>MCCC1</i>	c.1728delA	0,000625	0,000313
<i>MCCC2</i>	c.1015G>A	0,010625	0,005313
<i>MCCC2</i>	c.464G>A	0,000625	0,000313
<i>MCCC2</i>	c.295G>C	0,000625	0,000313
<i>MCCC2</i>	c.518C>T	0,000625	0,000313
<i>MCCC2</i>	c.1208A>C	0,00125	0,000625
<i>MCCC2</i>	c.512-1G>A	0,000625	0,000313
<i>MEFV</i>	c.2080A>G	0,04125	0,020625
<i>MEFV</i>	c.2040G>C	0,018125	0,009688
<i>MEFV</i>	c.2040G>A	0,000625	0,000313
<i>MEFV</i>	c.2177T>C	0,019375	0,009688
<i>MEFV</i>	c.2082G>A	0,000625	0,000313
<i>MEFV</i>	c.2282G>A	0,005625	0,003125
<i>MFSD8</i>	c.1361T>C	0,00125	0,000625
<i>MFSD8</i>	c.754+2T>A	0,000625	0,000313
<i>MKS1</i>	c.160+2T>C	0,00125	0,000625
<i>MLPH</i>	c.103C>T	0,000625	0,000313
<i>MMAA</i>	c.433C>T	0,000625	0,000313
<i>MMACHC</i>	c.223C>T	0,00125	0,000938
<i>MMACHC</i>	c.274_275del	0,000625	0,000313
<i>MOCS1</i>	c.956G>A	0,000625	0,000313
<i>MOCS2</i>	c.33T>G	0,000625	0,000313
<i>MOGS</i>	c.1285C>T	0,000625	0,000313
<i>MPI</i>	c.656G>A	0,000625	0,000313
<i>MPL</i>	c.127C>T	0,000625	0,000313
<i>MPL</i>	c.235_236del	0,000625	0,000313
<i>MPV17</i>	c.122G>A	0,000625	0,000313
<i>MSRB3</i>	c.2T>G	0,000625	0,000313
<i>MTO1</i>	c.1510C>T	0,000625	0,000313
<i>MTRR</i>	c.1129C>T	0,000625	0,000313
<i>MUT</i>	c.1843C>A	0,00125	0,000625
<i>MUT</i>	c.1296A>C	0,000625	0,000313
<i>MUT</i>	c.1677-1G>C	0,000625	0,000313
<i>MVK</i>	c.613A>G	0,00125	0,000625
<i>MVK</i>	c.1006G>A	0,000625	0,000313
<i>MYO15A</i>	c.1223C>T	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>MYO15A</i>	c.8183G>A	0,00125	0,000625
<i>MYO15A</i>	c.8601+2T>G	0,000625	0,000313
<i>MYO15A</i>	c.9518-2A>G	0,000625	0,000313
<i>MYO3A</i>	c.1370_1371delGA	0,00125	0,000313
<i>MYO7A</i>	c.3476G>T	0,000625	0,000313
<i>MYO7A</i>	c.1258A>T	0,000625	0,000625
<i>MYO7A</i>	c.6321G>A	0,00125	0,000625
<i>NAGA</i>	c.759+1_759+8del	0,000625	0,000313
<i>NCF4</i>	c.314G>A	0,00125	0,000625
<i>NEB</i>	c.23989C>T	0,001875	0,000938
<i>NEB</i>	c.5764-2A>G	0,000625	0,000625
<i>NEB</i>	c.25058-2A>C	0,000625	0,000313
<i>NEB</i>	c.23451+1G>C	0,000625	0,000313
<i>NEB</i>	c.24527_24528delCT	0,000625	0,000313
<i>NIPAL4</i>	c.527C>A	0,0025	0,00125
<i>NIPAL4</i>	c.889G>A	0,000625	0,000313
<i>NLRP7</i>	c.2078G>C	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.2861C>T	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.1990G>A	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.2819C>T	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.1123A>G	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.1166G>A	0,000625	0,000313
<i>NPC1</i>	c.1672G>A	0,000625	0,000313
<i>NPC2</i>	c.358C>T	0,00125	0,000625
<i>NPHP3</i>	c.2694-2_2694-1del	0,00125	0,000313
<i>NPHP3</i>	c.2694-2_2694-1delAG	0,00125	0,000313
<i>NPHP4</i>	c.1072+1G>A	0,000625	0,000313
<i>NPHS1</i>	c.1379G>A	0,00125	0,000625
<i>NPHS1</i>	c.1135C>T	0,000625	0,000313
<i>NPHS1</i>	c.3478C>T	0,000625	0,000313
<i>OTOF</i>	c.3032T>C	0,000625	0,000313
<i>OTOF</i>	c.5431A>T	0,000625	0,000625
<i>OTOG</i>	c.2500C>T	0,003125	0,001563
<i>OTOG</i>	c.3700C>T	0,000625	0,000313
<i>OTOG</i>	c.3223C>T	0,000625	0,000313
<i>OTOG</i>	c.7454del	0,001875	0,000625
<i>OTOG</i>	c.7454delG	0,001875	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
OTOGL	c.547C>T	0,000625	0,000625
OTOGL	c.1430del	0,000625	0,000313
PAH	c.1238G>C	0,000625	0,000313
PAH	c.533A>G	0,001875	0,000938
PAH	c.721C>T	0,00125	0,000625
PAH	c.734T>C	0,000625	0,000313
PAH	c.1139C>T	0,006875	0,003438
PAH	c.311C>A	0,00125	0,000625
PAH	c.1114A>T	0,000625	0,000313
PAH	c.688G>A	0,0125	0,00625
PAH	c.1162G>A	0,000625	0,000313
PAH	c.662A>G	0,000625	0,000313
PAH	c.838G>A	0,000625	0,000313
PAH	c.974A>G	0,000625	0,000313
PAH	c.1222C>T	0,0025	0,00125
PAH	c.1208C>T	0,006875	0,00375
PAH	c.1169A>G	0,00375	0,001875
PAH	c.898G>T	0,0075	0,00375
PAH	c.842C>T	0,00125	0,000625
PAH	c.781C>T	0,00125	0,000625
PAH	c.782G>A	0,0025	0,00125
PAH	c.727C>T	0,000625	0,000313
PAH	c.473G>A	0,00125	0,000625
PAH	c.143T>C	0,003125	0,001563
PAH	c.355C>T	0,00125	0,000625
PAH	c.506G>A	0,00375	0,001875
PAH	c.529G>A	0,004375	0,002188
PAH	c.165T>G	0,001875	0,000938
PAH	c.1218A>G	0,00125	0,000625
PAH	c.1238G>A	0,000625	0,000313
PAH	c.441+5G>T	0,000625	0,000313
PAH	c.843-5T>C	0,000625	0,000313
PAH	c.47_48del	0,000625	0,000313
PAH	c.592_613del	0,00125	0,000625
PANK2	c.629T>A	0,000625	0,000313
PCCA	c.937C>T	0,000625	0,000313
PCCA	c.1209+3A>G	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>PCCA</i>	c.1900-1G>A	0,000625	0,000313
<i>PCCB</i>	c.337C>T	0,000625	0,000313
<i>PCNT</i>	c.7465C>T	0,000625	0,000313
<i>PCNT</i>	c.3111-1G>A	0,00125	0,000625
<i>PEX1</i>	c.2528G>A	0,000625	0,000625
<i>PEX1</i>	c.782_783del	0,000625	0,000313
<i>PEX10</i>	c.1A>G	0,000625	0,000313
<i>PEX13</i>	c.937T>G	0,000625	0,000313
<i>PEX6</i>	c.1314_1321del	0,000625	0,000313
<i>PFKM</i>	c.1294C>T	0,000625	0,000313
<i>PHKB</i>	c.1969C>T	0,00125	0,000625
<i>PHYH</i>	c.523C>T	0,001875	0,000938
<i>PINK1</i>	c.1162T>C	0,000625	0,000313
<i>PKHD1</i>	c.5513A>G	0,000625	0,000313
<i>PKHD1</i>	c.2279G>A	0,000625	0,000313
<i>PKHD1</i>	c.982C>T	0,000625	0,000313
<i>PKHD1</i>	c.1486C>T	0,000625	0,000313
<i>PKHD1</i>	c.107C>T	0,00125	0,000625
<i>PKHD1</i>	c.2702A>C	0,000625	0,000313
<i>PKLR</i>	c.1456C>T	0,019375	0,009688
<i>PKLR</i>	c.1595G>A	0,001875	0,00125
<i>PKLR</i>	c.1492C>T	0,000625	0,000313
<i>PKLR</i>	c.993C>A	0,000625	0,000313
<i>PLA2G6</i>	c.1077G>A	0,000625	0,000313
<i>PLA2G6</i>	c.1610G>A	0,000625	0,000313
<i>PLOD2</i>	c.1318C>T	0,000625	0,000313
<i>PMM2</i>	c.710C>G	0,000625	0,000313
<i>PMM2</i>	c.422G>A	0,0075	0,00375
<i>PMM2</i>	c.359T>C	0,000625	0,000313
<i>PNKP</i>	c.1253_1269dup	0,000625	0,000313
<i>PNKP</i>	c.143del	0,000625	0,000313
<i>PNKP</i>	c.1267_1286dup	0,000625	0,000313
<i>PNPLA1</i>	c.100G>A	0,000625	0,000313
<i>PNPO</i>	c.674G>A	0,000625	0,000313
<i>POMGNT1</i>	c.1539+1G>T	0,000625	0,000313
<i>POMT1</i>	c.1792C>T	0,000625	0,000313
<i>POMT1</i>	c.598G>C	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
POMT1	c.765+1G>A	0,000625	0,000313
POMT1	c.1195_1196del	0,000625	0,000313
POMT2	c.551C>T	0,000625	0,000313
POMT2	c.1997A>G	0,000625	0,000313
POMT2	c.1237C>T	0,000625	0,000313
POR	c.1825C>T	0,000625	0,000313
POR	c.1685_1688dup	0,000625	0,000313
PRF1	c.853_855del	0,00125	0,000625
PRICKLE1	c.311G>A	0,00125	0,000625
PROC	c.925G>A	0,00125	0,000625
PROP1	c.2T>C	0,000625	0,000313
PROP1	c.301_302delAG	0,000625	0,000313
PTS	c.260C>T	0,000625	0,000313
PYGL	c.1666+1G>A	0,000625	0,000313
RAG1	c.322C>T	0,000625	0,000313
RAG1	c.2210G>A	0,000625	0,000313
RAG1	c.2522G>A	0,000625	0,000625
RECQL4	c.2269C>T	0,000625	0,000313
RECQL4	c.1048_1049del	0,000625	0,000313
REN	c.1159C>T	0,000625	0,000313
RNASEH2B	c.529G>A	0,003125	0,001563
RPGRIP1L	c.1945C>T	0,000625	0,000313
RPGRIP1L	c.2305-1G>A	0,000625	0,000625
SACS	c.10933C>T	0,000625	0,000313
SAMHD1	c.490C>T	0,00125	0,00125
SCN1A	c.3637C>T	0,000625	0,000313
SCN1A	c.664C>T	0,000625	0,000313
SCN1A	c.3706-2A>G	0,000625	0,000313
SCNN1A	c.1435T>C	0,00125	0,000625
SCO2	c.418G>A	0,000625	0,000313
SCP2	c.693+1G>T	0,001875	0,000938
SERPINA1	c.187C>T	0,005	0,0025
SERPINA1	c.194T>C	0,000625	0,000313
SERPINA1	c.552C>G	0,000625	0,000313
SERPINA1	c.227_229del	0,004375	0,001875
SERPINA1	c.227_229delTCT	0,004375	0,000313
SGCA	c.739G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
SGCA	c.293G>A	0,000625	0,000313
SGCA	c.271G>A	0,000625	0,000313
SGSH	c.1298G>A	0,000625	0,000313
SGSH	c.220C>T	0,000625	0,000313
SGSH	c.197C>T	0,00125	0,000938
SH3TC2	c.1972C>T	0,00125	0,000938
SLC12A1	c.1316G>A	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.1387G>A	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.1924C>G	0,0025	0,00125
SLC12A3	c.403C>T	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.160C>T	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.1742T>C	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.569C>A	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.55C>T	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.1180+1G>T	0,000625	0,000313
SLC12A3	c.2883+1G>T	0,000625	0,000313
SLC17A5	c.1016G>A	0,00125	0,000625
SLC22A5	c.1484G>A	0,00125	0,000625
SLC25A13	c.1081C>T	0,00125	0,000625
SLC26A2	c.1957T>A	0,00125	0,000625
SLC26A2	c.835C>T	0,00125	0,000938
SLC26A4	c.845G>A	0,000625	0,000313
SLC26A4	c.578C>T	0,00125	0,000625
SLC26A4	c.2027T>A	0,0025	0,00125
SLC26A4	c.1334T>G	0,000625	0,000313
SLC26A4	c.1226G>A	0,000625	0,000313
SLC26A4	c.1003T>C	0,0025	0,00125
SLC26A4	c.919-2A>G	0,00125	0,000625
SLC2A10	c.1465G>C	0,00125	0,00125
SLC34A2	c.313G>C	0,000625	0,000313
SLC34A3	c.1274C>T	0,000625	0,000313
SLC34A3	c.448+1G>A	0,000625	0,000313
SLC34A3	c.925+20_926-48del	0,091875	0,04625
SLC34A3	c.1639_1652delCGCTCCTGGGCCTG	0,00125	0,000625
SLC37A4	c.1042_1043del	0,000625	0,000313
SLC3A1	c.808C>T	0,000625	0,000313
SLC3A1	c.1400T>C	0,004375	0,002188

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>SLC3A1</i>	c.647C>T	0,000625	0,000313
<i>SLC3A1</i>	c.916A>T	0,000625	0,000313
<i>SLC4A11</i>	c.2062G>A	0,000625	0,000313
<i>SLC5A2</i>	c.1102C>T	0,000625	0,000313
<i>SLC5A2</i>	c.885+5G>A	0,0025	0,00125
<i>SLC5A5</i>	c.1546C>T	0,000625	0,000313
<i>SLC6A19</i>	c.1341_1342delAG	0,000625	0,000313
<i>SLC7A9</i>	c.313G>A	0,000625	0,000313
<i>SLC7A9</i>	c.217G>A	0,000625	0,000313
<i>SLC7A9</i>	c.1266_1267del	0,00125	0,000625
<i>SMARCA1</i>	c.2459G>A	0,000625	0,000313
<i>SMPD1</i>	c.1268A>G	0,000625	0,000313
<i>SMPD1</i>	c.847G>A	0,00125	0,000625
<i>SPINK5</i>	c.2557C>T	0,000625	0,000313
<i>SPINK5</i>	c.891C>T	0,00125	0,000625
<i>SPINK5</i>	c.410+1G>A	0,000625	0,000625
<i>SPR</i>	c.655C>T	0,000625	0,000313
<i>STRA6</i>	c.961A>C	0,0025	0,00125
<i>STRC</i>	c.3460C>T	0,0025	0,00125
<i>STXBP2</i>	c.1421C>T	0,000625	0,000313
<i>SURF1</i>	c.442G>A	0,000625	0,000313
<i>SURF1</i>	c.518_519del	0,00125	0,000625
<i>SURF1</i>	c.427_428delAG	0,000625	0,000313
<i>TBC1D24</i>	c.1499C>T	0,000625	0,000313
<i>TCIRG1</i>	c.2008C>T	0,000625	0,000313
<i>TFR2</i>	c.1483-2A>C	0,0225	0,01125
<i>TG</i>	c.886C>T	0,00125	0,000625
<i>TGM1</i>	c.968G>A	0,00125	0,000938
<i>TGM5</i>	c.337G>T	0,005625	0,002813
<i>TJP2</i>	c.1165C>T	0,000625	0,000625
<i>TK2</i>	c.295C>T	0,000625	0,000313
<i>TK2</i>	c.230C>T	0,001875	0,000938
<i>TMC1</i>	c.884+1G>A	0,000625	0,000313
<i>TMEM237</i>	c.418C>T	0,000625	0,000313
<i>TMEM237</i>	c.396-2A>G	0,000625	0,000313
<i>TMEM67</i>	c.872C>A	0,00125	0,000625
<i>TMEM67</i>	c.432G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>TMEM67</i>	c.1391G>A	0,000625	0,000313
<i>TMEM67</i>	c.1526T>C	0,000625	0,000313
<i>TMEM67</i>	c.1601G>A	0,000625	0,000313
<i>TMIE</i>	c.250C>T	0,003125	0,001563
<i>TMPRSS3</i>	c.1273G>A	0,000625	0,000313
<i>TMPRSS3</i>	c.413C>A	0,000625	0,000313
<i>TNXB</i>	c.2461C>T	0,000625	0,000313
<i>TPO</i>	c.1994G>A	0,000625	0,000313
<i>TPO</i>	c.1618C>T	0,00125	0,000625
<i>TPO</i>	c.2578G>A	0,000625	0,000313
<i>TPP1</i>	c.1340G>A	0,000625	0,000313
<i>TPP1</i>	c.622C>T	0,000625	0,000313
<i>TPP1</i>	c.509-1G>C	0,000625	0,000313
<i>TRIP11</i>	c.1225G>T	0,000625	0,000313
<i>TRMU</i>	c.196G>T	0,000625	0,000313
<i>TSEN54</i>	c.919G>T	0,00125	0,000625
<i>TSFM</i>	c.259C>T	0,000625	0,000313
<i>TSHB</i>	c.205C>T	0,000625	0,000625
<i>TSHR</i>	c.484C>G	0,00375	0,001875
<i>TSHR</i>	c.1789G>A	0,000625	0,000313
<i>TSPEAR</i>	c.1673T>C	0,0025	0,00125
<i>TSPEAR</i>	c.889C>T	0,000625	0,000313
<i>TSPEAR</i>	c.585T>G	0,00125	0,000625
<i>TTC21B</i>	c.626C>T	0,00125	0,000625
<i>TTC37</i>	c.1757+1G>A	0,000625	0,000313
<i>TYMP</i>	c.1327_1346del	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.650G>A	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.346C>T	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.325G>A	0,001875	0,000938
<i>TYR</i>	c.140G>A	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.61C>T	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.996G>A	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.715C>T	0,000625	0,000313
<i>TYR</i>	c.1037-7T>A	0,0025	0,001563
<i>UGT1A1</i>	c.1456T>G	0,000625	0,000625
<i>UNC13D</i>	c.1366C>T	0,000625	0,000313
<i>UNC13D</i>	c.2346_2349delGGAG	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>UNC13D</i>	c.2135_2137del	0,000625	0,000313
<i>UQCRB</i>	c.228G>T	0,00125	0,000625
<i>UROD</i>	c.616C>T	0,000625	0,000313
<i>USH1G</i>	c.419C>A	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.2276G>T	0,001875	0,000938
<i>USH2A</i>	c.11156G>A	0,00125	0,000625
<i>USH2A</i>	c.908G>A	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.11713C>T	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.6967C>T	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.14803C>T	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.11864G>A	0,001875	0,000938
<i>USH2A</i>	c.13576C>T	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.12094G>A	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.12067-2A>G	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.8682-9A>G	0,000625	0,000313
<i>USH2A</i>	c.5877delT	0,00125	0,000313
<i>USH2A</i>	c.1836_1839dupTACA	0,000625	0,000313
<i>VIPAS39</i>	c.749_753del	0,000625	0,000313
<i>VPS13A</i>	c.2191C>T	0,000625	0,000313
<i>VPS13B</i>	c.5086C>T	0,00125	0,000938
<i>VPS13B</i>	c.11833C>T	0,000625	0,000625
<i>WDR19</i>	c.1883+1G>A	0,00125	0,000625
<i>WDR35</i>	c.3378G>A	0,000625	0,000313
<i>WFS1</i>	c.1523_1524del	0,001875	0,000625
<i>WFS1</i>	c.1523_1524delAT	0,001875	0,000313
<i>WFS1</i>	c.2293del	0,000625	0,000313
<i>WNT10A</i>	c.433G>A	0,00125	0,000625
<i>WRN</i>	c.1105C>T	0,000625	0,000313
<i>ZMPSTE24</i>	c.1105C>T	0,000625	0,000313

Literatürde bildirilmiş olan 3552 kişi ile yapılmış taşıyıcılık tarama analizinde *BTB* (NM_001370658.1, *609019) geninde ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmış olan iki varyant, p.(Arg79His) ve p.(Arg211Cys) (%0.056) 2 tane vakada heterozigot olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 16 vakada, *PAH* geninde p.(Arg241Cys), p.(Arg243Gln), p.(Arg252Trp), p.(Tyr356*), p.(Thr380Met), c.536delA p.(Lys179fs), ve c.344_347del:p.Lys115fs heterozigot varyant tespit etmişlerdir. (169). Ülkemizde yapılan

çalışmalarda, kümülatif olarak Türk popülasyonundaki tüm mutant alellerin %72,3'ünü oluşturan p.R157H, p.D444H, c.98-104del7ins3, p.T532M *BTB* geni varyantları olduğu bildirilmiştir. Karaca ve arkadaşlarının bildirdiği bir kohort sonucuna göre 210 hastadan 106'sında (%50,4) homozigot *BTB* geni varyantları, Çelebi ve arkadaşlarının taşıyıcılık tarama testlerinde yaptıkları çalışmada 279 hastanın 23'ünde (%8,24) ve Göksoy'un yapmış olduğu bir çalışmada ise tanı oranının %48,3 olduğu bildirilmiştir (170-173). Çalışmamızda ClinVar'da bildirilmiş p.(Gln456His), p.(Arg538His), p.(Arg157Cys), p.(Val457Met), p.(Arg157His), p.(Thr532Met) varyantları 7 hastada (%0,43) ve ClinVar'da bildirilmemiş p.(Phe250Tyr), p.(Phe484Leu), p.(His265Tyr), p.(Cys35Ser) varyantları 8 hastada (%0,5) heterozigot olarak tespit edilmiştir. Diğer yapılan çalışmalarda az oranda *BTB* geni varyantlarının tespit edilmesi hasta seçiminin farklılığından kaynaklandığını düşünülebilir. Ayrıca ülkemizdeki akraba evliliğinin sıklıkla görülmesinden dolayı *PAH* geni varyantları da sıklıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalardaki tanı oranları %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (167, 174-177). Çalışmamızda bütün hastalar içinde *PAH* geninde ClinVar'da bildirilen 1 hastada homozigot (p.Ala403Val), 4 hastada (%0,312) bileşik heterozigot ve 107 hastada (%6,68) heterozigot (c.974A>G, c.898G>T, c.843-5T>C, c.842C>T, c.838G>A, c.782G>A, c.781C>T, c.734T>C, c.727C>T, c.721C>T, c.688G>A, c.662A>G, c.592_613del, c.533A>G, c.529G>A, c.506G>A, c.473G>A, c.47_48del, c.441+5G>T, c.355C>T, c.311C>A, c.165T>G, c.143T>C, c.1238G>C, c.1238G>A, c.1222C>T, c.1218A>G, c.1208C>T, c.1169A>G, c.1162G>A, c.1139C>T, c.1114A>T) varyant tespit edilmiştir. Bu yüzden, ülkemizde *BTB* ve *PAH* genlerindeki patojenik varyantlar sıklıkla görülmesine karşı ailelerin genetik danışmanlık almaları ve önleyici hekimlik uygulamalarına uymaları önerilmektedir (172).

Pompe hastalığı olarak da bilinen glikojen depo hastalığı tip II (GSD2), kas dokusu içindeki lizozomlarda glikojen birikimine neden olan metabolik bir hastalıktır. Bu aktivite Pompe hastalığının değerlendirilmesi ve tedavisini açıklamakta ve bu hastalığa sahip hastaların yönetiminde meslekler arası ekibin rolünü vurgulamaktadır. Görülme sıklığı etnik kökene ve bölgeye göre değişmektedir; ABD için 1:40.000, Afrikalı Amerikalılar için 1:14.000 olduğu tahmin edilmektedir (178). Hastalığın genetik etiyolojisi, otozomal resesif bir şekilde kalıtılan *GAA* gendeki patojenik varyantlar, kararsız mRNA'nın eksik veya anlamsız bir proteine çevrilmesine yol açtığı bildirilmiştir (179). Yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunda taşıyıcılık tarama testlerinde *GAA* geni patojenik varyantlarının görülme oranının %5,88 olduğu bildirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda, bütün hastalar içinde 7

hastada (%0,43) ClinVar’da bildirilmiş c.-45T>G, c.2105G>A, c.1552-3C>G ve 4 hastada (%0,25) ClinVar’da bildirilmemiş c.270C>G, c.2461G>T, c.2011A>G varyantları heterozigot olarak saptanmıştır. Pompe hastalığı nadiren ve ağır klinik görülmektedir ve Pompe hastalığı öyküsü olan aileler için genetik danışmanlık gereklidir. Pompe hastalığı ile ilişkili mutasyonların tanımlanması, erken tanı, enzim replasman tedavisinin erken reçete edilmesi ve implantasyon öncesi genetik tanı ile yardımcı üreme tekniği için yararlıdır.

Özellikle hamilelikleri sırasında tarama yaptırırken yüksek düzeyde kaygı yaşayan kadınlar ve hali hazırda Kistik Fibroz’lu (KF) bir çocuğu sahip olan ve gebe kalma öncesi seçenekleri kullanma fırsatına sahip olmak isteyen kadınlar desteklenmektedir (181, 182). Çalışmamızda en fazla taşıyıcılık tespit edilen otozomal çekinik kalıtmıli hastalıklarından olan 3-Metilkrotonil-CoA karboksilaz 2 eksikliği (*MCCC2* geni) (%1,5) ve KF (*CFTR* geni) olduğu (%1,5) görülmüştür. Çalışmamızda çıkan sonuca göre 1600 hastanın içindeki 22 hastada (%1,375) ClinVar’da bildirilmiş *MCCC2* geni c.518C>T, c.512-1G>A, c.464G>A, c.295G>C, c.1208A>C, c.1015G>A ve 3 hastada (%0,187) ClinVar’da bildirilmemiş *MCCC2* geni c.281G>A, c.592C>G, c.1475G>A heterozigot varyantları tespit edilmiştir. Aynı şekilde bütün hastaların varyantları incelendiğinde 22 hastada (%1,375) ClinVar’da bildirilmiş *CFTR* geni c.350G>A, c.3472C>T, c.3196C>T, c.2988+1G>A, c.2845C>T, c.2657+5G>A, c.254G>A, c.2491G>T, c.2195T>G, c.1624G>T, c.1521_1523delCTT, c.1478A>G, c.1040G>C ve 3 hastada (%0,187) ClinVar’da bildirilmemiş 22 hastada *CFTR* geni c.4351C>T, c.2930C>G, c.4055A>C heterozigot varyantları tespit edilmiştir.

Tablo 5.9. Taşıyıcılık tarama testinde OB genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ARID1B</i>	c.3340G>A	0,000625	0,000313
<i>CDON</i>	c.2764G>A	0,000625	0,000313
<i>CHD7</i>	c.1480C>T	0,000625	0,000313
<i>CHEK2</i>	c.1361G>A	0,000625	0,000313
<i>CHEK2</i>	c.562C>T	0,000625	0,000313
<i>CLCN1</i>	c.1167-10T>C	0,000625	0,000313
<i>CLCN1</i>	c.1471+1G>A	0,000625	0,000313
<i>CLCN1</i>	c.1282_1285delTTTG	0,000625	0,000313
<i>COCH</i>	c.292C>T	0,000625	0,000313
<i>COL1A2</i>	c.3355G>A	0,000625	0,000313
<i>COL1A2</i>	c.2701G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>COL5A1</i>	c.4318C>T	0,000625	0,000313
<i>COL7A1</i>	c.6994C>T	0,000625	0,000313
<i>COL7A1</i>	c.7865G>C	0,000625	0,000313
<i>COL7A1</i>	c.4039G>T	0,000625	0,000313
<i>CPOX</i>	c.1210A>G	0,000625	0,000313
<i>CREBBP</i>	c.5449_5469dup	0,000625	0,000313
<i>CRYAB</i>	c.166C>T	0,000625	0,000313
<i>ECE1</i>	c.1930G>A	0,000625	0,000313
<i>EDARADD</i>	c.424G>A	0,00125	0,00125
<i>EPCAM</i>	c.307G>A	0,000625	0,000625
<i>EXT1</i>	c.1810G>T	0,000625	0,000313
<i>FGFR1</i>	c.142G>A	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.1501C>T	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.3757G>T	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.9740C>A	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.5392C>T	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.7339C>T	0,0025	0,00125
<i>FLG</i>	c.7661C>G	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.94G>T	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.9721G>T	0,00125	0,000625
<i>FLG</i>	c.7837A>T	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.3254_3257delCAGT	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.3321delA	0,000625	0,000313
<i>FLG</i>	c.5690del	0,003125	0,00125
<i>FLG</i>	c.5690delA	0,003125	0,000313
<i>GLRA1</i>	c.910A>G	0,000625	0,000313
<i>HMBS</i>	c.601C>T	0,000625	0,000313
<i>HNF1B</i>	c.516C>T	0,000625	0,000313
<i>KMT2D</i>	c.14878C>T	0,000625	0,000313
<i>KRAS</i>	c.439A>G	0,000625	0,000313
<i>KRAS</i>	c.34G>C	0,000625	0,000313
<i>MFN2</i>	c.1085C>T	0,001875	0,000938
<i>MFN2</i>	c.2119C>T	0,000625	0,000313
<i>MYH3</i>	c.430C>T	0,000625	0,000313
<i>NF1</i>	c.574C>T	0,000625	0,000313
<i>NF1</i>	c.3916C>T	0,000625	0,000313
<i>NF1</i>	c.1885G>A	0,000625	0,000313

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>NF1</i>	c.479+5G>A	0,00125	0,000625
<i>NF1</i>	c.1756_1759del	0,000625	0,000313
<i>OPA1</i>	c.868C>T	0,000625	0,000313
<i>PDE11A</i>	c.20_21del	0,001875	0,000625
<i>PDE11A</i>	c.20_21delGA	0,001875	0,000313
<i>PKD1</i>	c.2545G>A	0,00125	0,000625
<i>PPOX</i>	c.-176G>A	0,000625	0,000313
<i>PSEN2</i>	c.886+2_886+4delTGA	0,000625	0,000313
<i>PTPN11</i>	c.1415C>T	0,000625	0,000313
<i>SERPINC1</i>	c.218C>T	0,000625	0,000313
<i>SERPINC1</i>	c.133C>T	0,001875	0,00125
<i>SMO</i>	c.1685G>A	0,00125	0,000625
<i>THBS1</i>	c.1060C>T	0,000625	0,000313
<i>UMOD</i>	c.1492C>T	0,000625	0,000313
<i>VWF</i>	c.55G>A	0,000625	0,000313
<i>VWF</i>	c.2561G>A	0,001875	0,000938
<i>VWF</i>	c.2446C>T	0,000625	0,000313
<i>VWF</i>	c.4690C>T	0,000625	0,000313

En yaygın *FLG* varyantları p.Arg501*, 2282del4 ve p.Arg2447* olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki çoğu çalışma bu 3 varyant üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastaların %12,6'lık sıklıkla bu varyantların olduğu gösterilmiştir. p.Arg501* (%9,9) AD kohortumuzda en yaygın varyantı olup, bunu p.Arg2447* (%2,7) ve 2282del4 (%1,8) izlemiştir (183). Bu sonuçlar, literatüre kazandırılmış birçok çalışmada benzerlik göstermiştir (184-189). Taşıyıcı tarama testleri çalışmalarında bu gen ile alakalı literatürde bildirilmiş varyant bulunmamaktadır (69, 169, 190-192). Çalışmamızda, *FLG* geninde ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen varyantlar 14 hastada heterozigot olarak tespit edilmiştir (%1,18). Literatürde bulunan bu farklılığın temelde hasta seçimi ile ilgili olduğu, özellikle klinik olarak dermatit ve iktiyozis vulgaris hastaların seçiminin bu sıklığı arttırdığı düşünülmüştür.

Tablo 5. 10. Taşıyıcılık tarama testinde OB-OÇ genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
ANO5	c.1730T>C	0,000625	0,000313
	c.2169_2175del	0,000625	0,000313
FH	c.1391-2A>G	0,00125	0,000625
GJB2	c.246C>G	0,000625	0,000313
	c.109G>A	0,00375	0,001875
	c.101T>C	0,0025	0,00125
	c.71G>A	0,004375	0,0025
	c.358_360delGAG	0,00375	0,00125
	c.358_360del	0,00375	0,000938
LBR	c.1639A>G	0,000625	0,000313
LRP5	c.1057C>T	0,000625	0,000313
	c.1331G>A	0,000625	0,000313
	c.1732C>T	0,000625	0,000313

GJB2 genindeki patojenik varyantlar kalıtsal ve konjenital işitme kaybının en yaygın nedeni olduğu bilinmektedir. Taşıyıcılık tarama testlerinde yüksek sıklıkla çıkan genlerden bir tanesidir (192). Doğu Asya popülasyonunda %7,2 frekansa sahip olduğu bildirilen bu gen, OB-OÇ kalıtsal bir gendir. Yapılan bir taşıyıcılık tarama testi çalışmasında bu frekans %9 olarak bildirilmiştir (69). Koklear implant programından 506 hastadan oluşan bir kohortta *GJB2* geninin dizilenmesi ile varyantları tespit edilen bir çalışmada biallel varyantların genel prevalansı %13,4 olarak tespit edilmiştir (193). Heterozigotların prevalansı ise yaklaşık %10,1 olarak bulunmuştur ki bu da genel popülasyonda beklenen değerin yaklaşık 3,3 katıdır (193-195). Bütün hastaların *GJB2* geni varyantları incelendiğinde, çalışmamızda bu gende ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilen 25 hastada c.71G>A, c.358_360delGAG, c.358_360del, c.246C>G, c.109G>A, c.101T>C varyantları heterozigot olarak saptanmıştır (%1,5). Bir hastada (%0,0625) ClinVar'da bildirilmemiş c.292C>T varyantı saptanmıştır. Literatürden (193-195) daha düşük olarak tespit edilen sonuçlarımızda tespit edilen varyantlar sırası ile p.Ile82Met (sıklık=0,000625), p.Val37Ile (sıklık=0,00375), p.Met34Thr (sıklık=0,0025), p.Trp24* (sıklık=0,004375), p.Glu120del (sıklık=0,00375) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5.11. Taşıyıcılık tarama testinde XBB genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>ATRX</i>	c.2478G>C	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.1738C>T	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.1871G>A	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.2446C>T	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.925C>T	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.4303C>T	0,000625	0,000399
<i>COL4A5</i>	c.3863G>T	0,000625	0,000399
<i>HCCS</i>	c.190G>A	0,0025	0,001596
<i>HCCS</i>	c.500A>G	0,000625	0,000399
<i>HCCS</i>	c.518C>T	0,003125	0,001994
<i>HSD17B10</i>	c.744T>G	0,000625	0,000399
<i>KDM6A</i>	c.2668A>G	0,000625	0,000399
<i>LAMP2</i>	c.190_191delGT	0,000625	0,000399
<i>OFD1</i>	c.589G>A	0,00125	0,000798
<i>PHF6</i>	c.1005A>T	0,000625	0,000399
<i>PORCN</i>	c.862C>T	0,000625	0,000399
<i>RPS6KA3</i>	c.10G>C	0,00125	0,000798
<i>RS1</i>	c.305G>A	0,000625	0,000399

Alport sendromu prevalansının nüfusun 1:50.000'inde olduğu tahmin edilmekte olup XBB kalıtmı *COL4A5* geninin varyantları içeren ve vakaların %80'inden fazlasını oluşturan en yaygın tiptir (196). Kalıtım paternine göre erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir (197). Alport sendromlu gebeliklerle ilgili orta veya şiddetli böbrek yetmezliğinin olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve gebe kalmadan önce veya gebelik sırasında proteinürinin diğer böbrek hastalıkları gibi gebelik sonuçları için potansiyel bir belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (198). Heterozigot *COL4A3* ve *COL4A4* varyantları popülasyonda *COL4A5* varyantlarından en az 20 kat daha yaygın olduğu vurgulanmıştır. Genel olarak, *COL4A3-COL4A5* varyantları ailesel Fokal segmental glomerüloskleroza sahip kişilerin %22-%38'inde bulunduğu bildirilmiştir (199). Taşıyıcı tarama testlerinde bu oranın düşmesi olasıdır. Çalışmamızda XBB kalıtmı genlerde en çok görülen gen olduğu belirlenmiştir. Bu gendeki varyantlar sık görülen varyantlar içinde olup ClinVar'da patojenik/muhtemel patojenik olarak bildirilmiştir. Bütün hastalar içinde 2 hastada (%0,125) *COL4A5* geninde p.Gln580* ve p.Gly624Asp varyantları

tespit edilmiş olup sırası ile görülme sıklıkları 0,000625 ve 0,000625 olduğu saptanmıştır. 4 hastada (%0,25) ClinVar’da bildirilmeyen c.925C>T, c.4303C>T, c.3863G>T, c.2446C>T COL4A5 geni varyantları saptanmıştır. Erkek hastaların sayıca kadın hastalardan az olduğu çalışmamızda ağır klinik gösteren bu gen açısından taşıyıcılık tarama testlerinin faydalı olacağı öngörülebilmektedir.

Tablo 5.12. Taşıyıcılık tarama testinde XBÇ genlerinde görülen varyantların sıklıkları ve alel sıklıkları

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
ABCB7	c.1764T>G	0,000625	0,000399
ABCD1	c.101C>G	0,000625	0,000399
ABCD1	c.1845G>C	0,00125	0,000798
AIFM1	c.790C>A	0,000625	0,000399
ALAS2	c.502G>A	0,001875	0,001197
AR	c.1063G>C	0,00125	0,000798
AR	c.1208C>T	0,000625	0,000399
AR	c.271_273del	0,164375	0,072597
AR	c.44C>T	0,000625	0,000399
AR	c.1153G>C	0,000625	0,000399
AR	c.884T>C	0,000625	0,000399
AR	c.1220G>A	0,000625	0,000399
AR	c.1723C>G	0,000625	0,000399
AR	c.1481A>C	0,00125	0,000798
AR	c.2180G>A	0,000625	0,000399
AR	c.1886-2A>G	0,000625	0,000798
ARX	c.151C>T	0,000625	0,000399
ATP6AP2	c.1026G>A	0,00125	0,000798
ATP7A	c.2452A>C	0,000625	0,000399
ATP7A	c.417A>G	0,000625	0,000399
ATP7A	c.3158C>T	0,00125	0,000798
ATP7A	c.2187G>C	0,000625	0,000399
ATP7A	c.4031G>A	0,000625	0,000399
BTK	c.1559G>A	0,000625	0,000399
BTK	c.37C>T	0,000625	0,000399
CACNA1F	c.5762C>T	0,00125	0,000798
CACNA1F	c.2809G>A	0,000625	0,000399
CACNA1F	c.1696C>T	0,000625	0,000399
CFP	c.400C>T	0,00125	0,000798

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>CLCN5</i>	c.823C>T	0,000625	0,000399
<i>CLCN5</i>	c.1876C>T	0,000625	0,000399
<i>CLCN5</i>	c.668A>G	0,000625	0,000399
<i>CSF2RA</i>	c.421G>C	0,00125	0,000798
<i>DCX</i>	c.610G>C	0,000625	0,000399
<i>EDA</i>	c.895G>A	0,00125	0,000798
<i>EDA</i>	c.1007C>T	0,000625	0,000399
<i>EDA</i>	c.463C>T	0,000625	0,000399
<i>F8</i>	c.3701A>T	0,000625	0,000399
<i>F8</i>	c.2150G>A	0,000625	0,000399
<i>F8</i>	c.4607A>G	0,000625	0,000399
<i>F8</i>	c.6799G>A	0,000625	0,000399
<i>F8</i>	c.5231G>T	0,000625	0,000399
<i>FAAH2</i>	c.899T>C	0,00125	0,000798
<i>FAAH2</i>	c.1483G>A	0,00125	0,000798
<i>FAAH2</i>	c.1399C>T	0,000625	0,000399
<i>FAAH2</i>	c.368T>C	0,000625	0,000399
<i>FGD1</i>	c.484C>G	0,00875	0,005584
<i>FLNA</i>	c.2902A>T	0,000625	0,000399
<i>FLNA</i>	c.2403G>T	0,000625	0,000399
<i>FLNA</i>	c.1513G>A	0,000625	0,000399
<i>FLNA</i>	c.973G>C	0,000625	0,000399
<i>FLNA</i>	c.6760G>A	0,000625	0,000399
<i>FLNA</i>	c.4897C>T	0,000625	0,000399
<i>G6PD</i>	c.1093G>A	0,001875	0,001197
<i>G6PD</i>	c.653C>T	0,01125	0,00718
<i>G6PD</i>	c.1450C>T	0,00125	0,000798
<i>G6PD</i>	c.1039G>A	0,000625	0,000798
<i>G6PD</i>	c.473T>G	0,000625	0,000399
<i>GATA1</i>	c.1007T>G	0,000625	0,000399
<i>GPC3</i>	c.1447A>T	0,000625	0,000399
<i>IGBP1</i>	c.38C>T	0,000625	0,000399
<i>IGBP1</i>	c.817C>G	0,000625	0,000399
<i>IGBP1</i>	c.491A>T	0,000625	0,000399
<i>IL2RG</i>	c.1039G>T	0,000625	0,000399
<i>IL2RG</i>	c.239C>A	0,000625	0,000399
<i>L1CAM</i>	c.859C>G	0,000625	0,000399

Gen	Varyant	Sıklık	Alel Sıklığı
<i>MED12</i>	c.3292G>A	0,000625	0,000399
<i>OCRL</i>	c.722G>C	0,00125	0,000798
<i>PHKA1</i>	c.3203A>C	0,00125	0,000798
<i>PHKA2</i>	c.3254A>G	0,000625	0,000399
<i>PHKA2</i>	c.3488A>C	0,000625	0,000399
<i>PHKA2</i>	c.944C>G	0,000625	0,000399
<i>PHKA2</i>	c.3188G>A	0,000625	0,000399
<i>PHKA2</i>	c.1424C>T	0,000625	0,000399
<i>PHKA2</i>	c.202G>A	0,000625	0,000399
<i>PIGA</i>	c.908A>G	0,001875	0,001197
<i>PLP1</i>	c.194T>C	0,000625	0,000399
<i>POU3F4</i>	c.320A>C	0,000625	0,000399
<i>POU3F4</i>	c.191G>A	0,003125	0,001994
<i>STS</i>	c.1256G>C	0,000625	0,000399
<i>STS</i>	c.1262T>C	0,00125	0,000798
<i>STS</i>	c.443G>T	0,000625	0,000399
<i>STS</i>	c.803C>T	0,000625	0,000399
<i>UBA1</i>	c.2003C>T	0,000625	0,000399
<i>UBA1</i>	c.488T>C	0,000625	0,000399
<i>ZIC3</i>	c.355C>G	0,000625	0,000399
<i>ZIC3</i>	c.368G>A	0,000625	0,000399
<i>ZNF674</i>	c.157A>T	0,000625	0,000399

Bireylerin taşıyıcı taramasına ilişkin algı ve sonuçlarını inceleyen birçok araştırmacı tarafından bildirilmiş makaleler mevcuttur ve potansiyel uygulama taktikleri hakkında fikir vermektedir. Genel olarak, taşıyıcı taramasına yönelik tutumlar, özellikle tek gen testi için ve taşıyıcılık durumu ve riski hakkında zaten verilen genetik danışmanlık ve farkındalıktan dolayı bireyler arasında olumlu karşılanmaktadır ve teşvik edilmektedirler (200, 201). Hastalıkların hafife alınması, eğitimsizlik ve genetik danışmadan yoksunluklar tarayıcı testlere ket vurmaktadır (181, 201-203). Birçok koşul dahil edildiğinde veya koşula özgü bilgi verilmediğinde bireylerin ikna edilmesindeki başarı oldukça düşmektedir. Bunun yanı sıra birçok kişi birçok genetik hastalık için tarama yaptırmanın uygun olduğunu düşünmektedir (181). Bu bir yanılgı olup çoğu hasta ailelerde sadece diyabet ve kalp hastalıkları gibi çok faktörlü hastalıkların genetik hastalık olduğu kanısı oldukça yüksektir. Bu da toplumda taşıyıcı taraması konusunda bilgi eksikliğinin olduğuna işaret etmektedir

(203, 204). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, hızlı TGD'ye dayalı hassas tıbbın maliyeti ve hastanede yatış süresini azalttığı bildirilmiştir (205). Böyle bir strateji yakın gelecekte birçok merkezde uygulanabilir olacaktır. Genom temelli hassas tıp yoluyla bebeklerin ani ölümlerini veya ciddi rahatsızlıklarını önlemek oldukça önemli olacaktır. Ayrıca son zamanlarda ciddi, erken başlangıçlı bozukluklar açısından risk altındaki yenidoğanları belirlemek için yapılan TGD tarama testleri önleyici hekimlik açısından önemli bir unsur haline gelmiştir. Bu yaklaşımın riskleri, faydaları ve yararına ilişkin tutumları geniş katılımcılar ile yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (206-211). Yapılan bir başka çalışmada yenidoğan taramalarında, yenidoğanda çocuklukta başlayan hastalık riskini %9,4 gibi yüksek bir oran ile ortaya çıkarmıştır (206). Bu durumda çalışmamızda sunulan taşıyıcılık tarama testlerinin önleyici hekimlik ve genetik hastalıkların toplumdan eradike edilmesinin önemini bir kere daha ortaya koymaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda araştırmacıların ortaya koymak istediği, geniş kapsamlı YND sistemlerinden alınan datalardan genetik hastalıkların taranması süreçleri, sosyal ve etik sonuçları ile 2000'li yıllardan (212) başlayarak günümüze kadar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (213-216). Buradan çıkan en önemli görüş, taşıyıcı taraması gelecek nesillerin genetik hastalıklar açısından korunması ve ağır seyreden hastalıkların eradike edilmesini amaçlamaktadır (203, 217, 218). Bununla birlikte, taşıyıcı taraması etik ve kültürel ilkelere ters düşebilmektedir. Bu nedenle hangi hastalıklar açısından taşıyıcı taramalarının yapılması gerektiğine dair görüşler farklılık gösterebilir. Normal şartlarda üreme özgürlüğünün olduğu bir ortamda bu hastalıklar açısından hem sosyo-kültürel hem de sağlık birimleri tarafından sosyal bir baskı olmasından çekinilmektedir (219). Tarama testlerinde belirlenen bazı genetik hastalıklar için tedaviler mevcut ise bu durum gelecek nesiller için öncül tedaviler için zaman kazandıracaktır (191, 220). Ayrıca, taramayı reddeden ve daha sonra etkilenen çocuklara sahip olan çiftlerin negatif ayrımcılığa uğramasına yol açabilmektedir. Taşıyıcı taramasıyla önlenebilecek genetik bozukluklarla yaşayan bireyler, aynı durumu gelecek nesillerin de yaşamasından çekindiklerinden, genellikle olumlu tutumlara sahiptir (221).

Bu çalışma, KED sonuçlarının Türk popülasyonundaki taşıyıcı tarama genlerinde tespit edilen varyantların görülme ve alel sıklıkları üzerine yapılmış bir çalışmadır. Türk popülasyonu hakkında yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle önem arz etmektedir. Elde edilen sonuçlara göre hastaların neredeyse tamamının bir veya daha fazla çekinik durum için

taşıyıcı olduğunu ve genetik kalıtsal durumlar için taşıyıcı olduğunu göstermektedir. Tanımlanan patojenik/muhtemel patojenik varyantlar arasında en çok etkilenen OÇ genler *PAH*, *CFTR*, *CYP21A2*, *CBS*, *ABCA4*, *MEFV*, *MCCC2*, *PKLR*, *SLC34A3*, OB genler *FLG*, *VWF*, *NF1*, *SERPINC1*, *MFN2*, *PDE11A* ve diğerleri; OB-OÇ genler *GJB2*, *LRP5*, *FH*, *ANO5*, *LBR*; XBB genler *COL4A5*, *RS1*, *LAMP2*; ve XBÇ genler *G6PD*, *EDA*, *AR*, *F8*, *BTK* idi. Elde edilen sonuçlar, otozomal baskın genlerde erkeklerde, kadınlara göre daha fazla patojenik/muhtemel patojenik varyant tespit edildiğini göstermektedir. Bu bağlamda taşıyıcı tarama testlerinin doğum öncesinde yapılmasının önemli olduğu kanısına varılmıştır. Bu çalışma Türk popülasyonundaki taşıyıcı frekansları ve çeşitli kalıtım modellerindeki patojenik/muhtemel patojenik varyantların dağılımı hakkında değerli bilgiler sunmaktadır, bu da genetik çeşitliliği ve potansiyel sağlık risklerini anlamamıza katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışma, KED verilerinin ACMG 81 ikincil bulguları ile Türk popülasyonundaki bir genetik hastalık için risk oluşturacak taşıyıcılık durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Klinik ekzom dizilemenin teknik ve biyoinformatik kısıtlamaları nedeniyle, bu çalışmada tüm gen delesyonu ve intronik varyantlar incelenmemiştir. Tespit edilen varyantlar, ClinVar'daki çalışmalar ile karşılaştırıldığında 86 hastada (%5,375) bulunan varyantların klinik ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Tekrarlayan varyantlar tanımlanmış olsa da, bu çalışmada her bir varyant için alel sayısı azdı. Bu çalışma literatürde mevcut olan çalışmalar nezdinde örneklem büyüklüğü nedeniyle, yerel popülasyondaki varyantların spektrumunu ve sıklığını tanımlamak için daha büyük hasta grupları ile çalışılması gerekebilir. Bundan sonraki aşamada Ulusal Genetik Konsorsiyumu öncülüğünde Türkiye'de bulunan Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri'nin KED verileri birleştirilerek yerel popülasyondaki varyantların spektrum ve sıklıkları, alel sıklıkları tanımlanmalıdır. Bu çalışma bu gibi çalışmaların yapılabilmesi için öncü nitelikte önemli bir kaynak olmuştur. Ayrıca 226 hastada (%14,125) ClinVar'da patojenitesi hakkında bilgi olmayan fakat InterVar ve ANNOVAR algoritmalarında patojenik olduğu bildirilen hastaların varlığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, hemen hemen her hastada taşıyıcılığı taranan genlerde bir genetik hastalık için risk oluşturacak ClinVar'da bildirilen patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmıştır. Bu durum, özellikle sıklığı yüksek olan OÇ kalıtmı genlerde taşıyıcılık taramalarının önemini göstermiştir. Sağlıklı nesillerin meydana gelmesi, ağır genetik hastalıkların toplumdan izole edilmesi ve sağlık sistemlerinin ağır hastalıklara harcanan maddi harcamaların azaltılması açısından toplumsal taşıyıcı tarama testlerinin önemi çok büyüktür. KED sonuçlarından yüksek sıklıklarda ağır hastalıklara sebebiyet veren genlerde patojenik varyantların tespit edilmektedir, daha geniş kapsamlı dizilemeler ile daha fazla gen incelendiğinde bu sıklıkların artacağı öngörülmektedir. Fakat maliyet-fayda oranına göre KED verilerinde hem ACMG ikincil bulguların saptanmasında hem de taşıyıcılık taramasında önemli rolü olduğunu ortaya koyduğumuza inanıyoruz.

ACMG ikincil bulguların genel popülasyona dağılımını tam anlamı ile ortaya koyabilmek için ülke genelindeki farklı merkezlerin çalışmalarının eklenmesi ile daha etkin sonuçlar elde edilebilecektir. Bu nedenle, şu anda, ACMG ikincil bulguların dağılımlarının uzun vadeli bir takip planının yapılması gerektiğine inanılmaktadır. ACMG ikincil bulguda

kullanılan KED verileri, TED ya da TGD'den farklı olarak mitokondriyal genom dizileme verilerine sahip olmayabilir. Hedef dışı mitokondriyal genom verilerini yakalayıp yakalayamayacakları kütüphane kitlerine bağlı olup yeni KED dizileme kitlerinde mitokondriyal genom dizileme olanakları sağlanmaktadır. Ayrıca CNV varyantları, yapılan çalışmalar genetik tanı için çok kıymetli olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda CNV varyantları analiz edilebilmesine rağmen SOPHIA DDM platformundan 1600 anomin vakanın CNV verisi çekilemediği için toplu analiz olanaksız hale gelmiştir. Bu teknik zorluk nedeni ile CNV verileri çalışmaya dâhil edilmemiştir.



KAYNAKLAR

1. Dunn, P, CL Albury, N Maksemous, MC Benton, HG Sutherland, RA Smith, et al. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Front Genet.* 2018;9(20).
2. Friedman, JM, KL Jones, and JC Carey. Exome Sequencing and Clinical Diagnosis. *JAMA.* 2020;
3. Amendola, LM, GP Jarvik, MC Leo, HM McLaughlin, Y Akkari, MD Amaral, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1067-76.
4. Li, Q and K Wang. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):267-80.
5. Green, RC, JS Berg, WW Grody, SS Kalia, BR Korf, CL Martin, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15(7):565-74.
6. Plon, SE, DM Eccles, D Easton, WD Foulkes, M Genuardi, MS Greenblatt, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91.
7. Richards, CS, S Bale, DB Bellissimo, S Das, WW Grody, MR Hegde, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008;10(4):294-300.
8. Miller, DT, K Lee, AS Gordon, LM Amendola, K Adelman, SJ Bale, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1391-98.
9. Kalia, SS, K Adelman, SJ Bale, WK Chung, C Eng, JP Evans, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(2):249-55.
10. Miller, DT, K Lee, WK Chung, AS Gordon, GE Herman, TE Klein, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing:

a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1381-90.

11. Miller, DT, K Lee, NS Abul-Husn, LM Amendola, K Brothers, WK Chung, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2022;24(7):1407-14.
12. Miller, DT, K Lee, NS Abul-Husn, LM Amendola, K Brothers, WK Chung, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(8):100866.
13. Darshan, D, DM Frazer, and GJ Anderson. Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12(e36).
14. Wallace, DF and VN Subramaniam. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4690-8.
15. Piperno, A, C Arosio, L Fossati, M Vigano, P Trombini, A Vergani, et al. Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2000;119(2):441-5.
16. Barton, JC, CE McLaren, WP Chen, GA Ramm, GJ Anderson, LW Powell, et al. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. *Ann Hepatol.* 2018;17(5):871-79.
17. Nemeth, E, MS Tuttle, J Powelson, MB Vaughn, A Donovan, DM Ward, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
18. Bridle, KR, DM Frazer, SJ Wilkins, JL Dixon, DM Purdie, DH Crawford, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003;361(9358):669-73.
19. Papanikolaou, G, ME Samuels, EH Ludwig, ML MacDonald, PL Franchini, MP Dube, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 2004;36(1):77-82.
20. Roetto, A, G Papanikolaou, M Politou, F Alberti, D Girelli, J Christakis, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003;33(1):21-2.

21. Camaschella, C, A Roetto, A Cali, M De Gobbi, G Garozzo, M Carella, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet.* 2000;25(1):14-5.
22. Mayr, R, AR Janecke, M Schranz, WJ Griffiths, W Vogel, A Pietrangelo, et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol.* 2010;53(5):941-9.
23. Sinsheimer, RL. To reveal the genomes. *The American Journal of Human Genetics.* 2006;79(2):194-96.
24. Murray, JC, KH Buetow, JL Weber, S Ludwigsen, T Scherpbier-Heddema, F Manion, et al. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). *Science.* 1994;265(5181):2049-54.
25. Dunham, I, N Shimizu, BA Roe, S Chissole, AR Hunt, JE Collins, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature.* 1999;402(6761):489-95.
26. Venter, JC, MD Adams, EW Myers, PW Li, RJ Mural, GG Sutton, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291(5507):1304-51.
27. Daly, MJ, JD Rioux, SF Schaffner, TJ Hudson, and ES Lander. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet.* 2001;29(2):229-32.
28. Sanger, F, S Nicklen, and AR Coulson. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-7.
29. van Dijk, EL, H Auger, Y Jaszczyszyn, and C Thermes. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet.* 2014;30(9):418-26.
30. Schloss, JA. How to get genomes at one ten-thousandth the cost. *Nat Biotechnol.* 2008;26(10):1113-5.
31. von Bubnoff, A. Next-generation sequencing: the race is on. *Cell.* 2008;132(5):721-3.
32. Tucker, T, M Marra, and JM Friedman. Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):142-54.
33. Hu, T, N Chitnis, D Monos, and A Dinh. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol.* 2021;82(11):801-11.
34. Boycott, KM, MR Vanstone, DE Bulman, and AE MacKenzie. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet.* 2013;14(10):681-91.
35. Sawyer, SL, T Hartley, DA Dymant, CL Beaulieu, J Schwartzentruber, A Smith, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet.* 2016;89(3):275-84.

36. Yang, Y, DM Muzny, JG Reid, MN Bainbridge, A Willis, PA Ward, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1502-11.
37. Metzker, ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11(1):31-46.
38. Loit, K, K Adamson, M Bahram, R Puusepp, S Anslan, R Kiiker, et al. Relative Performance of MinION (Oxford Nanopore Technologies) versus Sequel (Pacific Biosciences) Third-Generation Sequencing Instruments in Identification of Agricultural and Forest Fungal Pathogens. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85(21):
39. Lin, B, J Hui, and H Mao. Nanopore Technology and Its Applications in Gene Sequencing. *Biosensors (Basel).* 2021;11(7):
40. Pervez, MT, MJU Hasnain, SH Abbas, MF Moustafa, N Aslam, and SSM Shah. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *Biomed Res Int.* 2022;2022(3457806).
41. Mardis, ER. Next-generation sequencing platforms. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2013;6(287-303).
42. Speranskaya, AS, K Khafizov, AA Ayginin, AA Krinitsina, DO Omelchenko, MV Nilova, et al. Comparative analysis of Illumina and Ion Torrent high-throughput sequencing platforms for identification of plant components in herbal teas. *Food control.* 2018;93(315-24).
43. Margulies, M, M Egholm, WE Altman, S Attiya, JS Bader, LA Bembien, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437(7057):376-80.
44. Rothberg, JM, W Hinz, TM Rearick, J Schultz, W Mileski, M Davey, et al. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature.* 2011;475(7356):348-52.
45. Wicker, T, E Schlagenhauf, A Graner, TJ Close, B Keller, and N Stein. 454 sequencing put to the test using the complex genome of barley. *BMC Genomics.* 2006;7(275).
46. Cui, H, *Methods of gene enrichment and massively parallel sequencing technologies*, in *Next Generation Sequencing: Translation to Clinical Diagnostics.* 2013, Springer. p. 39-58.
47. Carneiro, MO, C Russ, MG Ross, SB Gabriel, C Nusbaum, and MA DePristo. Pacific biosciences sequencing technology for genotyping and variation discovery in human data. *BMC Genomics.* 2012;13(375).

48. Borgstrom, E, S Lundin, and J Lundeberg. Large scale library generation for high throughput sequencing. *PLoS One*. 2011;6(4):e19119.
49. Metzker, ML. Emerging technologies in DNA sequencing. *Genome Res*. 2005;15(12):1767-76.
50. Clark, MJ, R Chen, HY Lam, KJ Karczewski, R Chen, G Euskirchen, et al. Performance comparison of exome DNA sequencing technologies. *Nat Biotechnol*. 2011;29(10):908-14.
51. Tang, W, D Qian, S Ahmad, D Mattox, NW Todd, H Han, et al. A low-cost exon capture method suitable for large-scale screening of genetic deafness by the massively-parallel sequencing approach. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(6):536-42.
52. Lin, X, W Tang, S Ahmad, J Lu, CC Colby, J Zhu, et al. Applications of targeted gene capture and next-generation sequencing technologies in studies of human deafness and other genetic disabilities. *Hear Res*. 2012;288(1-2):67-76.
53. Genomes Project, C, GR Abecasis, D Altshuler, A Auton, LD Brooks, RM Durbin, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061-73.
54. Vinksel, M, K Writzl, A Maver, and B Peterlin. Improving diagnostics of rare genetic diseases with NGS approaches. *J Community Genet*. 2021;12(2):247-56.
55. Richter, T, S Nestler-Parr, R Babela, ZM Khan, T Tesoro, E Molsen, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14.
56. Garrod, A. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *The Lancet*. 1902;160(4137):1616-20.
57. Durmaz, AA, E Karaca, U Demkow, G Toruner, J Schoumans, and O Cogulu. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int*. 2015;2015(461524).
58. Posey, JE, AH O'Donnell-Luria, JX Chong, T Harel, SN Jhangiani, ZH Coban Akdemir, et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genet Med*. 2019;21(4):798-812.
59. Deng, Y and W Pan. Significance Testing for Allelic Heterogeneity. *Genetics*. 2018;210(1):25-32.
60. Rahit, K and M Tarailo-Graovac. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(3):

61. Wright, CF, B West, M Tuke, SE Jones, K Patel, TW Laver, et al. Assessing the Pathogenicity, Penetrance, and Expressivity of Putative Disease-Causing Variants in a Population Setting. *Am J Hum Genet.* 2019;104(2):275-86.
62. Schacherer, J. Beyond the simplicity of Mendelian inheritance. *C R Biol.* 2016;339(7-8):284-8.
63. Lipner, EM and DA Greenberg. The rise and fall and rise of linkage analysis as a technique for finding and characterizing inherited influences on disease expression. *Disease Gene Identification: Methods and Protocols.* 2018;381-97.
64. Kremer, B, P Goldberg, SE Andrew, J Theilmann, H Telenius, J Zeisler, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1401-6.
65. Ng, SB, KJ Buckingham, C Lee, AW Bigham, HK Tabor, KM Dent, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42(1):30-5.
66. Bamshad, MJ, DA Nickerson, and JX Chong. Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight. *Am J Hum Genet.* 2019;105(3):448-55.
67. Ceyhan-Birsoy, O, K Machini, MS Lebo, TW Yu, PB Agrawal, RB Parad, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med.* 2017;19(7):809-18.
68. Lazarin, GA, IS Haque, S Nazareth, K Iori, AS Patterson, JL Jacobson, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med.* 2013;15(3):178-86.
69. Punj, S, Y Akkari, J Huang, F Yang, A Creason, C Pak, et al. Preconception Carrier Screening by Genome Sequencing: Results from the Clinical Laboratory. *Am J Hum Genet.* 2018;102(6):1078-89.
70. Niu, X, LM Amendola, R Hart, CS Bennette, P Heagerty, M Horike-Pyne, et al. Clinical exome sequencing vs. usual care for hereditary colorectal cancer diagnosis: A pilot comparative effectiveness study. *Contemp Clin Trials.* 2019;84(105820).
71. Pauta, M, B Campos, M Segura-Puimedon, G Arca, A Nadal, A Tubau, et al. Next-Generation Sequencing Gene Panels and "Solo" Clinical Exome Sequencing Applied in Structurally Abnormal Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(10):746-56.
72. Arslan Ates, E, A Turkyilmaz, O Yildirim, C Alavanda, H Polat, S Demir, et al. Secondary findings in 622 Turkish clinical exome sequencing data. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1113-19.

73. Xiao, H, JT Zhang, XR Dong, YL Lu, BB Wu, HJ Wang, et al. Secondary genomic findings in the 2020 China Neonatal Genomes Project participants. *World J Pediatr.* 2022;18(10):687-94.
74. Huang, Y, B Liu, J Shi, S Zhao, K Xu, L Sun, et al. Landscape of Secondary Findings in Chinese Population: A Practice of ACMG SF v3.0 List. *J Pers Med.* 2022;12(9):
75. Lawrence, L, M Sincan, T Markello, DR Adams, F Gill, R Godfrey, et al. The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genet Med.* 2014;16(10):741-50.
76. Jurgens, J, H Ling, K Hetrick, E Pugh, F Schiettecatte, K Doheny, et al. Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics. *Genet Med.* 2015;17(10):782-8.
77. Dorschner, MO, LM Amendola, EH Turner, PD Robertson, BH Shirts, CJ Gallego, et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet.* 2013;93(4):631-40.
78. Jang, MA, SH Lee, N Kim, and CS Ki. Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes. *Genet Med.* 2015;17(12):1007-11.
79. Kwak, SH, J Chae, S Choi, MJ Kim, M Choi, JH Chae, et al. Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study. *Exp Mol Med.* 2017;49(7):e356.
80. Tang, CS, S Dattani, MT So, SS Cherny, PKH Tam, PC Sham, et al. Actionable secondary findings from whole-genome sequencing of 954 East Asians. *Hum Genet.* 2018;137(1):31-37.
81. Yamaguchi-Kabata, Y, J Yasuda, O Tanabe, Y Suzuki, H Kawame, N Fuse, et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet.* 2018;63(2):213-30.
82. Chen, J-M, E Masson, W-B Zou, Z Liao, E Genin, DN Cooper, et al. Validation of the ACMG/AMP guidelines-based seven-category variant classification system. *medRxiv.* 2023;2023.01. 23.23284909.
83. Amendola, LM, MO Dorschner, PD Robertson, JS Salama, R Hart, BH Shirts, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res.* 2015;25(3):305-15.
84. Kelly, M, K Cardone, C Mayk, J Leader, C Martin, M DiStefano, et al. OP037: Assessing the impact of expanded ACMG secondary findings recommendations on

- population genomic screening in the Geisinger MyCode Community Health Initiative. *Genetics in Medicine*. 2022;24(3):S364.
85. Dong, W, H Kaymakcalan, SC Jin, NS Diab, C Tanidir, ASY Yalcin, et al. Mutation spectrum of congenital heart disease in a consanguineous Turkish population. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(6):e1944.
 86. Fidan, C, R Akdur, CN Unver, OC Sahin, AB Alper, and A Ayhan. Carrier screening programs for rare diseases in developed countries and the case of Turkey: A systematic review. *Intractable Rare Dis Res*. 2023;12(3):161-69.
 87. Retterer, K, J Scuffins, D Schmidt, R Lewis, D Pineda-Alvarez, A Stafford, et al. Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. *Genet Med*. 2015;17(8):623-9.
 88. de Ligt, J, PM Boone, R Pfundt, LE Vissers, T Richmond, J Geoghegan, et al. Detection of clinically relevant copy number variants with whole-exome sequencing. *Hum Mutat*. 2013;34(10):1439-48.
 89. Dong, X, B Liu, L Yang, H Wang, B Wu, R Liu, et al. Clinical exome sequencing as the first-tier test for diagnosing developmental disorders covering both CNV and SNV: a Chinese cohort. *J Med Genet*. 2020;57(8):558-66.
 90. Topol, EJ. Individualized medicine from prewomb to tomb. *Cell*. 2014;157(1):241-53.
 91. Fung, JLF, MHC Yu, S Huang, CCY Chung, MCY Chan, S Pajusalu, et al. A three-year follow-up study evaluating clinical utility of exome sequencing and diagnostic potential of reanalysis. *NPJ Genom Med*. 2020;5(1):37.
 92. Mak, CC, GK Leung, GT Mok, KS Yeung, W Yang, CW Fung, et al. Exome sequencing for paediatric-onset diseases: impact of the extensive involvement of medical geneticists in the diagnostic odyssey. *NPJ Genom Med*. 2018;3(19).
 93. Elfatih, A, I Mohammed, D Abdelrahman, and B Mifsud. Frequency and management of medically actionable incidental findings from genome and exome sequencing data: a systematic review. *Physiol Genomics*. 2021;53(9):373-84.
 94. Kuo, CW, WL Hwu, YH Chien, C Hsu, MZ Hung, IL Lin, et al. Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in Taiwanese exomes. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1455.
 95. Aloraini, T, L Alsubaie, S Alasker, A Al Munitiri, A Alswaid, W Eyiad, et al. The rate of secondary genomic findings in the Saudi population. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):83-88.

96. Elfatih, A, B Mifsud, N Syed, R Badii, H Mbarek, F Abbaszadeh, et al. Actionable genomic variants in 6045 participants from the Qatar Genome Program. *Hum Mutat.* 2021;
97. Jalkh, N, C Mehawej, and E Chouery. Actionable Exomic Secondary Findings in 280 Lebanese Participants. *Front Genet.* 2020;11(208).
98. Previs, MJ, S Beck Previs, J Gulick, J Robbins, and DM Warshaw. Molecular mechanics of cardiac myosin-binding protein C in native thick filaments. *Science.* 2012;337(6099):1215-8.
99. Lorca, R, J Gómez, M Martín, R Cabanillas, J Calvo, V León, et al. Entendimiento de la miocardiopatía hipertrófica mediante el estudio de una variante patogénica fundadora. *Revista Española de Cardiología.* 2019;72(2):138-44.
100. Reinstein, E, S Tzur, C Bormans, and DM Behar. Exome sequencing identified mutations in CASK and MYBPC3 as the cause of a complex dilated cardiomyopathy phenotype. *Genet Res (Camb).* 2016;98(e8).
101. Szabadosova, V, I Boronova, P Ferenc, I Tothova, J Bernasovska, M Zigova, et al. Analysis of selected genes associated with cardiomyopathy by next-generation sequencing. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(2):
102. Sabater-Molina, M, I Perez-Sanchez, JP Hernandez Del Rincon, and JR Gimeno. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet.* 2018;93(1):3-14.
103. Lazzarini, E, JD Jongbloed, K Pilichou, G Thiene, C Basso, H Bikker, et al. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat.* 2015;36(4):403-10.
104. Xu, T, Z Yang, M Vatta, A Rampazzo, G Beffagna, K Pillichou, et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(6):587-97.
105. Haggerty, CM, B Murray, C Tichnell, DP Judge, H Tandri, M Schwartz, et al. Managing Secondary Genomic Findings Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Case Studies and Proposal for Clinical Surveillance. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(7):e002237.
106. Roberts, JD, JC Herkert, J Rutberg, SM Nikkel, AC Wiesfeld, D Dooijes, et al. Detection of genomic deletions of PKP2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2013;83(5):452-6.
107. Brown, MS and JL Goldstein. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(7):3330-7.

108. Do, R, NO Stitzel, HH Won, AB Jorgensen, S Duga, P Angelica Merlini, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537):102-6.
109. Lopez, G, LM Bernal, N Gelvez, LF Gomez, A Nova, AI Sanchez, et al. Mutational analysis of the LDLR gene in a cohort of Colombian families with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277(434-39.
110. Brautbar, A, E Leary, K Rasmussen, DP Wilson, RD Steiner, and S Virani. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(4):491.
111. Satoh, M, M Takahashi, T Sakamoto, M Hiroe, F Marumo, and A Kimura. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;262(2):411-7.
112. Johnston, JJ, ML Brennan, B Radenbaugh, SJ Yoo, SM Hernandez, NRP Core, et al. The ACMG SF v3.0 gene list increases returnable variant detection by 22% when compared with v2.0 in the ClinSeq cohort. *Genet Med*. 2022;24(3):736-43.
113. Colas, C, V Bonadona, S Baert-Desurmont, D Bonnet, F Coulet, M Dhooge, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet*. 2020;63(12):104078.
114. Win, AK, MA Jenkins, JG Dowty, AC Antoniou, A Lee, GG Giles, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):404-12.
115. Anglian Breast Cancer Study, G. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1301-8.
116. Sokolenko, AP, LV Sultanova, IA Stepanov, AA Romanko, AR Venina, TN Sokolova, et al. Strong founder effect for BRCA1 c.3629_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer. *Cancer Med*. 2023;12(3):3167-71.
117. de la Chapelle, A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005;4(3):233-7.
118. Poujois, A and F Woimant. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512-20.
119. Tai, CS, JF Wu, HL Chen, HY Hsu, MH Chang, and YH Ni. Modality of treatment and potential outcome of Wilson disease in Taiwan: A population-based longitudinal study. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(5):421-26.

120. Collet, C, JL Laplanche, J Page, H Morel, F Woimant, and A Poujois. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):143.
121. Mak, CM, CW Lam, S Tam, CL Lai, LY Chan, ST Fan, et al. Erratum to: Mutational analysis of 65 Wilson disease patients in Hong Kong Chinese: Identification of 17 novel mutations and its genetic heterogeneity. *J Hum Genet.* 2008;53(4):375.
122. Park, HD, CS Ki, SY Lee, and JW Kim. Carrier frequency of the R778L, A874V, and N1270S mutations in the ATP7B gene in a Korean population. *Clin Genet.* 2009;75(4):405-7.
123. Gao, J, S Brackley, and JP Mann. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2019;21(5):1155-63.
124. Figus, A, A Angius, G Loudianos, C Bertini, V Dessi, A Loi, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet.* 1995;57(6):1318-24.
125. Litman, RS, SM Griggs, JJ Dowling, and S Riazi. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology.* 2018;128(1):159-67.
126. Karczewski, KJ, LC Francioli, G Tiao, BB Cummings, J Alfoldi, Q Wang, et al. Author Correction: The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2021;590(7846):E53.
127. Monnier, N, R Krivosic-Horber, JF Payen, G Kozak-Ribbens, Y Nivoche, P Adnet, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 2002;97(5):1067-74.
128. Lorenz, B, J Tavares, LI van den Born, JP Marques, HPN Scholl, and EVn Group. Current Management of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degenerations in Europe: Results of a Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network. *Ophthalmic Res.* 2021;64(5):740-53.
129. Duzkale, N and U Arslan. Investigation of genotype–phenotype relationship in Turkish patients with inherited retinal disease by next generation sequencing. *Ophthalmic Genetics.* 2021;42(6):674-84.
130. ALTINTAŞ, N, ÖS YILMAZ, A SOYLU, and İ BİÇER. Analysis of Mutations of Retinitis pigmentosa by Sequencing. *Journal of Applied Biological Sciences.* 2017;11(1):11-14.

131. Eroğul, Ö, M Elmas, M Doğan, HH Gobeka, AN Demir, and LE EROĞUL. Genetic and Clinical Evaluation of Retinitis Pigmentosa. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022;12(5):749-56.
132. Giuffrida, FM and AF Reis. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(4):318-26.
133. Anik, A, G Catli, A Abaci, and E Bober. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3-4):251-63.
134. Gökçay Canpolat, A, Ç Keskin, Bİ Aydoğan, S Güllü, Ö Demir, M Şahin, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY)-related genetic variants in a Turkish patient cohort with early-onset diabetes: a cross-sectional study. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2023;43(2):244-51.
135. Yalcintepe, S, F Ozguc Comlek, H Gurkan, S Demir, EI Atli, E Atli, et al. The Application of Next Generation Sequencing Maturity Onset Diabetes of the Young Gene Panel in Turkish Patients from Trakya Region. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):320-31.
136. Ates, EA, O Ustay, H Polat, T Apaydin, O Elbasan, O Yildirim, et al. Genetic and Clinical Characterization of Patients with Maturity-Onset of Diabetes of the Young (MODY): Identification of Novel Variations. *Balkan Med J*. 2021;38(5):272-77.
137. Dogan, M, R Eroz, S Bolu, H Yuce, A Gezdirici, I Arslanoglu, et al. Study of ten causal genes in Turkish patients with clinically suspected maturity-onset diabetes of the young (MODY) using a targeted next-generation sequencing panel. *Mol Biol Rep*. 2022;49(8):7483-95.
138. Ozsü, E, FM Cizmecioglu, G Yesiltepe Mutlu, AB Yuksel, M Caliskan, A Yesilyurt, et al. Maturity Onset Diabetes of the Young due to Glucokinase, HNF1-A, HNF1-B, and HNF4-A Mutations in a Cohort of Turkish Children Diagnosed as Type 1 Diabetes Mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):257-65.
139. Merryweather-Clarke, AT, JJ Pointon, AM Jouanolle, J Rochette, and KJ Robson. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test*. 2000;4(2):183-98.
140. Merryweather-Clarke, AT, JJ Pointon, JD Shearman, and KJ Robson. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet*. 1997;34(4):275-8.
141. Barton, JC and CQ Edwards, *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment*. Vol. 978. 2000: Cambridge University Press Cambridge.
142. Acton, RT, JC Barton, BM Snively, CE McLaren, PC Adams, EL Harris, et al. Geographic and racial/ethnic differences in HFE mutation frequencies in the

- Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Ethn Dis.* 2006;16(4):815-21.
143. Wallace, DF and VN Subramaniam. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2016;18(6):618-26.
 144. Allen, KJ, LC Gurrin, CC Constantine, NJ Osborne, MB Delatycki, AJ Nicoll, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(3):221-30.
 145. Piperno, A, M Sampietro, A Pietrangelo, C Arosio, L Lupica, G Montosi, et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology.* 1998;114(5):996-1002.
 146. Sanchez, M, M Villa, M Ingelmo, C Sanz, M Bruguera, C Ascaso, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol.* 2003;38(6):745-50.
 147. McDonald, CJ, DF Wallace, DH Crawford, and VN Subramaniam. Iron storage disease in Asia-Pacific populations: the importance of non-HFE mutations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(7):1087-94.
 148. Terzi, YK, T Bulakbasi Balci, C Boga, Z Koc, Z Yilmaz Celik, H Ozdogu, et al. Effect of Hereditary Hemochromatosis Gene H63D and C282Y Mutations on Iron Overload in Sickle Cell Disease Patients. *Turk J Haematol.* 2016;33(4):320-25.
 149. Gambin, T, SN Jhangiani, JE Below, IM Campbell, W Wiszniewski, DM Muzny, et al. Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample. *Genome medicine.* 2015;7(1-14).
 150. Zaffanello, M, G Zamboni, C Maffeis, and L Tato. Neonatal birth parameters of positive newborns at PKU screening as predictors of false-positive and positive results at recall-testing. *J Med Screen.* 2003;10(4):181-3.
 151. McCabe, LL and ER McCabe. Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5(57-69).
 152. Holtzman, NA, RA Kronmal, W van Doorninck, C Azen, and R Koch. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med.* 1986;314(10):593-8.
 153. El-Maouche, D, W Arlt, and DP Merke. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390(10108):2194-210.

154. Kaur, G, K Thakur, S Kataria, TR Singh, BS Chavan, G Kaur, et al. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(1):5-13.
155. Mikami, A, M Fukushi, H Oda, K Fujita, and K Fujieda. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo City: sixteen years experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30 Suppl 2(100-2.
156. Pang, S and A Clark. Newborn screening, prenatal diagnosis, and prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 1990;1(6):300-7.
157. Guran, T, B Tezel, F Gurbuz, B Selver Eklioglu, N Hatipoglu, C Kara, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(1):13-23.
158. Gao, Y, B Yu, J Mao, X Wang, M Nie, and X Wu. The prevalence of heterozygous CYP21A2 deficiency in patients with idiopathic acne, hirsutism, or both. *Endocrine.* 2020;67(3):665-72.
159. Dundar, M, U Fahrioglu, SH Yildiz, B Bakir-Gungor, SG Temel, H Akin, et al. Clinical and molecular evaluation of MEFV gene variants in the Turkish population: a study by the National Genetics Consortium. *Funct Integr Genomics.* 2022;22(3):291-315.
160. KARAER, D, B ŞAHİNOĞLU, Aİ GÜRLER, and K KARAER. Evaluation of the frequency of MEFV gene variants in patients with a pre-diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF) in southeast Türkiye. *Pamukkale Medical Journal.* 2023;16(3):456-64.
161. Alibakhshi, R, A Mohammadi, K Ghadiri, S Khamooshian, M Kazeminia, and K Moradi. Spectrum of MEFV gene mutations in 4,256 familial Mediterranean fever patients from Iran: a comprehensive systematic review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2022;23(1):5.
162. Cakir, N, H Azakli, D Ustek, O Uysal, and E Gozke. MEFV mutation frequencies in a Turkish cohort with low prevalence of familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):1702-05.
163. Nacar, MC, S Yigit, AZ Ozsoy, F Demirturk, AF Nursal, and N Karakus. MEFV gene pathogenic variants: a risk factor for dysmenorrhea in the Turkish population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2023;1-12.

164. Batu, ED, O Basaran, Y Bilginer, and S Ozen. Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the Association with the Mefv Gene. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(6):206-12.
165. Kirnaz, B, Y Gezgin, and A Berdeli. MEFV gene allele frequency and genotype distribution in 3230 patients' analyses by next generation sequencing methods. *Gene.* 2022;827(146447).
166. Arpaci, A, S Dogan, HF Erdogan, C El, and SE Cura. Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings. *Mol Biol Rep.* 2021;48(3):2025-33.
167. Öz, Ö, ED Akbulut, ME Karadağ, A Gönel, and İ Koyuncu. Amino acid metabolism disorders and PAH gene mutations in Southeastern Anatolia Region. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2021;46(4):387-92.
168. Fu, W, TD O'Connor, G Jun, HM Kang, G Abecasis, SM Leal, et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. *Nature.* 2013;493(7431):216-20.
169. Yamaguchi-Kabata, Y, J Yasuda, A Uruno, K Shimokawa, S Koshihara, Y Suzuki, et al. Estimating carrier frequencies of newborn screening disorders using a whole-genome reference panel of 3552 Japanese individuals. *Hum Genet.* 2019;138(4):389-409.
170. Göksoy, E. Evaluation of newborn screening for biotinidase deficiency from southeastern region of Türkiye. *TRENDS IN PEDIATRICS.* 2023;4(4):247-52.
171. Gunsul, AS, MC Ergoren, H Kemal, HR Kafshboran, L Cerit, A Turgay, et al. Determination of Carrier Frequency of Actionable Pathogenic Variants in Autosomal Recessive Genetic Diseases in the Turkish Cypriot Population. *Genes.* 2023;14(10):1967.
172. Gerik-Celebi, HB and A Koc. Carrier Rates of Phenylketonuria, Biotinidase Deficiency and Cystic Fibrosis in Turkey. *Gazi Medical Journal.* 2023;34(4):
173. Karaca, M, RK Ozgul, O Unal, D Yucel-Yilmaz, M Kilic, B Hismi, et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *Eur J Pediatr.* 2015;174(8):1077-84.
174. Dobrowolski, SF, C Heintz, T Miller, C Ellingson, C Ellingson, I Özer, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Molecular genetics and metabolism.* 2011;102(2):116-21.

175. Alibakhshi, R, K Moradi, Z Mohebbi, and K Ghadiri. Mutation analysis of PAH gene in patients with PKU in western Iran and its association with polymorphisms: identification of four novel mutations. *Metabolic brain disease*. 2014;29(131-38).
176. Çınar, M, G Kılıç Yıldırım, S Kocagil, and O Çilingir. Spectrum of PAH gene mutations and genotype–phenotype correlation in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022;35(5):639-47.
177. Ozturk, FN and T Akin Duman. An update of the mutation spectrum of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the population of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(5):663-68.
178. van den Hout, HM, W Hop, OP van Diggelen, JA Smeitink, GP Smit, BT Poll-The, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112(2):332-40.
179. Douillard-Guilloux, G, N Raben, S Takikita, A Ferry, A Vignaud, I Guillet-Deniau, et al. Restoration of muscle functionality by genetic suppression of glycogen synthesis in a murine model of Pompe disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19(4):684-96.
180. Gunsel, AS, MC Ergoren, H Kemal, HR Kafshboran, L Cerit, A Turgay, et al. Determination of Carrier Frequency of Actionable Pathogenic Variants in Autosomal Recessive Genetic Diseases in the Turkish Cypriot Population. *Genes (Basel)*. 2023;14(10):
181. Beard, CA, DJ Amor, L Di Pietro, and AD Archibald. "I'm Healthy, It's Not Going To Be Me": Exploring experiences of carriers identified through a population reproductive genetic carrier screening panel in Australia. *Am J Med Genet A*. 2016;170(8):2052-9.
182. McClaren, BJ, SA Metcalfe, DJ Amor, M Aitken, and J Massie. A case for cystic fibrosis carrier testing in the general population. *Med J Aust*. 2011;194(4):208-9.
183. Gonzalez-Tarancon, R, R Sanmartin, F Lorente, E Salvador-Ruperez, A Hernandez-Martin, L Rello, et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):98-102.
184. Barker, JN, CN Palmer, Y Zhao, H Liao, PR Hull, SP Lee, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):564-7.

185. Greisenegger, E, N Novak, L Maintz, T Bieber, F Zimprich, D Haubenberger, et al. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):607-10.
186. Mlitz, V, J Latreille, S Gardinier, R Jdid, Y Drouault, P Hufnagl, et al. Impact of filaggrin mutations on Raman spectra and biophysical properties of the stratum corneum in mild to moderate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):983-90.
187. Cubero, JL, M Isidoro-Garcia, N Segura, D Benito Pescador, C Sanz, F Lorente, et al. Filaggrin gene mutations and new SNPs in asthmatic patients: a cross-sectional study in a Spanish population. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12(31).
188. Cascella, R, V Foti Cuzzola, T Lepre, E Galli, V Moschese, L Chini, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol.* 2011;131(4):982-4.
189. Pipinic, IS and J Macan. [Filaggrin Gene Null-Mutations and Atopic Diseases]. *Acta Med Croatica.* 2015;69(5):467-73.
190. Rowe, CA and CF Wright. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J Community Genet.* 2020;11(1):21-38.
191. Mastantuoni, E, G Saccone, HB Al-Kouatly, M Paternoster, P D'Alessandro, B Arduino, et al. Expanded carrier screening: A current perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;230(41-54).
192. Westemeyer, M, J Saucier, J Wallace, SA Prins, A Shetty, M Malhotra, et al. Clinical experience with carrier screening in a general population: support for a comprehensive pan-ethnic approach. *Genet Med.* 2020;22(8):1320-28.
193. Burke, WF, A Warnecke, A Schoner-Heinisch, A Lesinski-Schiedat, H Maier, and T Lenarz. Prevalence and audiological profiles of GJB2 mutations in a large collective of hearing impaired patients. *Hear Res.* 2016;333(77-86).
194. Neagu, A, AI Mocanu, A Bonciu, G Coadă, and H Mocanu. Prevalence of GJB2 gene mutations correlated to presence of clinical and environmental risk factors in the etiology of congenital sensorineural hearing loss of the Romanian population. *Exp Ther Med.* 2021;21(6):612.
195. Posukh, OL, MV Zytsar, MS Bady-Khoo, VY Danilchenko, EA Maslova, NA Barashkov, et al. Unique Mutational Spectrum of the GJB2 Gene and its Pathogenic

- Contribution to Deafness in Tuvinians (Southern Siberia, Russia): A High Prevalence of Rare Variant c.516G>C (p.Trp172Cys). *Genes* (Basel). 2019;10(6):
196. Fernandez-Rosado, F, A Campos, MJ Alvarez-Cubero, A Ruiz, and C Entrala-Bernal. Improved genetic counseling in Alport syndrome by new variants of COL4A5 gene. *Nephrology* (Carlton). 2015;20(7):502-5.
 197. Gibson, JT, M de Gooyer, M Huang, and J Savige. A Systematic Review of Pathogenic COL4A5 Variants and Proteinuria in Women and Girls With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2454-61.
 198. Shi, WH, MJ Ye, SC Chen, JY Zhang, YY Chen, ZY Zhou, et al. Case Report: Preimplantation Genetic Testing and Pregnancy Outcomes in Women With Alport Syndrome. *Front Genet*. 2021;12(633003).
 199. Savige, J and P Harraka. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(6):857-64.
 200. McClaren, BJ, MB Delatycki, V Collins, SA Metcalfe, and M Aitken. 'It is not in my world': an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier screening. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(4):435-44.
 201. Fu, X, Y Cai, Y Hu, J Liu, and T Yang. Attitudes toward carrier screening and prenatal diagnosis for recessive hereditary deafness among the educated population in urban China. *Am J Med Genet A*. 2016;170(12):3180-84.
 202. Ekstrand Ragnar, M, T Tyden, U Kihlbom, and M Larsson. Swedish parents' interest in preconception genetic carrier screening. *Ups J Med Sci*. 2016;121(4):289-94.
 203. Plantinga, M, E Birnie, KM Abbott, RJ Sinke, AM Lucassen, J Schuurmans, et al. Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(10):1417-23.
 204. Mathijssen, IB, KCA Holtkamp, CPE Ottenheim, JMC van Eeten-Nijman, P Lakeman, H Meijers-Heijboer, et al. Preconception carrier screening for multiple disorders: evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(2):166-75.
 205. Farnaes, L, A Hildreth, NM Sweeney, MM Clark, S Chowdhury, S Nahas, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3(10).

206. Ceyhan-Birsoy, O, JB Murry, K Machini, MS Lebo, WY Timothy, S Fayer, et al. Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: results from the BabySeq Project. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):76-93.
207. Ross, LF and EW Clayton. Ethical issues in newborn sequencing research: the case study of BabySeq. *Pediatrics*. 2019;144(6):
208. Pereira, S, JO Robinson, AM Gutierrez, DK Petersen, RL Hsu, CH Lee, et al. Perceived benefits, risks, and utility of newborn genomic sequencing in the BabySeq Project. *Pediatrics*. 2019;143(Supplement_1):S6-S13.
209. Wojcik, MH, T Zhang, O Ceyhan-Birsoy, CA Genetti, MS Lebo, TW Yu, et al. Discordant results between conventional newborn screening and genomic sequencing in the BabySeq Project. *Genetics in Medicine*. 2021;23(7):1372-75.
210. Holm, IA, PB Agrawal, O Ceyhan-Birsoy, KD Christensen, S Fayer, LA Frankel, et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. *BMC pediatrics*. 2018;18(1-10).
211. Pereira, S, HS Smith, LA Frankel, KD Christensen, R Islam, JO Robinson, et al. Psychosocial effect of newborn genomic sequencing on families in the BabySeq Project: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 2021;175(11):1132-41.
212. Couillard, P. *From Chance to Choice: Genetics and Justice* Allen Buchanan, Dan W. Brock, Norman Daniels et Daniel Wikler Cambridge, Cambridge University Press, 2000, xii, 398 p. *Dialogue: Canadian Philosophical Review/Revue canadienne de philosophie*. 2003;42(2):408-11.
213. Peterson, RE, K Kuchenbaecker, RK Walters, C-Y Chen, AB Popejoy, S Periyasamy, et al. Genome-wide association studies in ancestrally diverse populations: opportunities, methods, pitfalls, and recommendations. *Cell*. 2019;179(3):589-603.
214. Botkin, JR, JW Belmont, JS Berg, BE Berkman, Y Bombard, IA Holm, et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(1):6-21.
215. Henneman, L, P Borry, D Chokoshvili, MC Cornel, CG van El, F Forzano, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *European journal of human genetics*. 2016;24(6):e1-e12.
216. Khoury, MJ. From genes to public health: the applications of genetic technology in disease prevention. *The Ethics of Public Health, Volumes I and II*. 2018;371-76.

217. van der Hout, S, W Dondorp, and G de Wert. The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood. *Bioethics*. 2019;33(5):568-76.
218. De Wert, GM, WJ Dondorp, and BM Knoppers. Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet*. 2012;3(3):221-8.
219. Kihlbom, U. Ethical issues in preconception genetic carrier screening. *Ups J Med Sci*. 2016;121(4):295-98.
220. Zuckerman, S, A Lahad, A Shmueli, A Zimran, L Peleg, A Orr-Urtreger, et al. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. *JAMA*. 2007;298(11):1281-90.
221. Boardman, FK, PJ Young, O Warren, and FE Griffiths. The role of experiential knowledge within attitudes towards genetic carrier screening: A comparison of people with and without experience of spinal muscular atrophy. *Health Expect*. 2018;21(1):201-11.