

Genetik Danışmanlık

Genetik Testlerin Yer Aldığı Klinik Araştırmalarda Ortaya Çıkan Tıbbi Gereklik

Doç. Dr. Hatice Iğın Ruhi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Günümüzde birçok klinik durumda genetik testlerin uygulamaya konması, elde edilen sonuçlarla klinik bulguların ilişkilendirilmesini ve elde edilen bilgilere göre kişinin genetik yapısının sağlık durumuna olan etkileri üzerine yorumlar yapılmasını sağlamaktadır. Genetik testlerin yer aldığı klinik uygulamalar bazen belirli bir hasta grubunda o hastalıkla ilgili olduğu düşünülen gen ya da genlerin tanınması şeklinde olabileceği gibi, bazen de belirli bir hastalıkta denenmek istenen yeni bir ilacın farmakogenetik yönden araştırılması şeklinde olabilir. Bu uygulamalar sırasında araştırmacının başlangıçta öngöremediği, genetik yapının irdelenmesiyle ilişkili bireye yönelik genetik danışmanlık gereksiniminin ortaya çıktığı durumlarla karşılaşılabilir.



Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, genetik bir durumla ilişkili olarak birey ve/veya ailenin hastalığın ortaya çıkma riski, hastalığın doğası ve sonuçları, sonraki kuşaklara aktarılma olasılığı, korunma ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi sürecidir. Bu uygulama konuyla ilgili olarak kişiye ve aileye karşı yaklaşımın tamamını içermekte ve bir iletişim sürecini kapsamaktadır. Genetik hastalıkların kalıtsal doğası nedeniyle, birçok klinik uzmanlık alanından farklı olarak **tıbbi genetik** sadece birey ile değil, aileyle de ilgilenmek durumundadır. Genetik danışmanlık tıbbi genetiğin temel etkinliklerinden birisidir ve bu nedenle de yaptığı her tanısal sürecin öncesinde ve sonrasında risk altındaki bireye ya da aileye bu hizmet verilmektedir.

Klinik Araştırma Kapsamında Genetik Uygulamalar

Günümüzde moleküler genetik yöntemlerin gelişmesi ile birçok hastalığın tanı ve tedavisine yönelik araştırmalar yaygın olarak uygulanmaktadır. Kişilerin yaşamını ciddi olarak tehdit eden hastalıklar açısından bireylerin risklerini önceden belirlemek, hastalıkların tedavisinde yeni seçeneklerin araştırılması, bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri, bu klinik araştırmaların yaygın amaçları arasında yer almaktadır. İnsandan biyolojik materyal alınmasını gerektiren bu araştırma süreci, birçok olası problemi de beraberinde getirmektedir. Araştırmanın ne için yapılacağı, kişiye ve topluma sağlayacağı yararlar, kişiden araştırma materyalinin nasıl elde edileceği, araştırma sonucunda elde edilecek bilgilerin kişiye geri dönüşü, genetik test yapıyorsa bunun yol açabileceği sorunlar, araştırmadan çekilebilme özgürlüğü, kimlik bilgilerinin ve sonuçların gizliliği gibi konular araştırmacılar tarafından açıklanmalı ve güvence altına alınmalıdır. Söz konusu bu bilgiler katılımcıya hem sözel hem de yazılı olarak anlatılmalıdır. “Aydınlatılmış Onam” dediğimiz yazılı metin içinde araştırma ile ilgili belirtilen tüm bu bilgiler yer almalı ve kişi kendi özgür iradesi ile gönüllü olarak araştırmaya katıldığına dair aydınlatılmış onam formunu imzalamalıdır. Bu formun teknik terimlerden uzak, kişilerin anlayabileceği düzeyde ancak ayrıntılı bir şekilde hazırlanması çok önemlidir. Araştırma kapsamında genetik testler yer alıyorsa bu

testlerle elde edilecek verilere yönelik genetik danışmanlık verilmesi gereği bu formun hazırlanması sırasında ortaya çıkacaktır.

Araştırma Amacına Odaklanma

Aydınlatılmış onam formuyla yola çıkan araştırmacılar, yukarıda söz edilen sorunlarla ilişkili olarak herhangi bir olumsuzlukla karşılaşmayacaklarını düşünebilirler. Bazen özgün bir hasta grubunda genetik araştırma planlanmış olabilir. Ancak, tamamen belirli bir genetik yapının araştırılması nedeniyle sonuçlar alınmaya başlanınca fark edilen, araştırmanın planlanması aşamasında öngörülmemiş durumlarla karşılaşılabilir. Bu duruma örnek olarak bir önceki yazıdaki ikinci örnek verilebilir. “Presenil demansta genetik yatkınlığın saptanması”na yönelik yapılan bu araştırmada dışlama ölçütü olarak “bireylerin Huntington hastalığının olmaması” alınmış ve araştırma protokolünde de belirtilmişti. Ancak araştırma sürecinde araştırmacıların Huntington hastalığı tanısı alan bireyleri saptadıklarında nasıl bir yol izleyecekleri konusu atlanmıştı.

Oysa Huntington hastalığı karmaşık etik sorunlar oluşturabilecek bir durumdur. Bu hastalık, gerek tanıya yönelik test öncesi, gerekse test sonuçları alındıktan sonra genetik danışmanlık gerektirecek genetik bir hastalıktır. Bu hastalıkta bulgular genellikle geç yaşta başlamaktadır. Kişiler genellikle çocuk sahibidir. Toplumda belli bir işi, konumu olan bireyde hastalık bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmaya başlar ve gittikçe ilerler. Ortalama 15 yıl kadar sonra da başkalarının bakımına muhtaç hale gelmiş olan birey kaybedilir. Bu hastalık otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalıktır. Hasta bireyin çocuklarına hastalıktan sorumlu genetik değişikliği aktarmış olma olasılığı %50 oranındadır. Araştırma kapsamında Huntington hastalığı gibi bir hastalık dışlama ölçütü olarak alındığında, araştırmaya alınan gönüllülere bu tanının kendilerine koyalma olasılığı, hastalıkla ilgili bilgilendirme, sonraki kuşakların etkilenme durumu gibi bilgiler verildikten sonra bu araştırma kapsamında yer almaya karar vermeleri istenmelidir. Kişi Huntington hastası ise %50 olasılıkla çocukları da etkilenmiş olacaktır. Böyle bir süreçte birçok yeni sorun karşımıza çıkacaktır. Örneğin, bu trajik hastalıkta bulgular henüz ortaya çıkmadan bireyin çocuk-

larında tanı testi uygulanabilir mi? Çünkü, hasta bireyin çocukları hastalık bulguları başlamadan moleküler tanı testi yaptırarak yaşamlarının daha sonraki bir aşamasında anne veya babalarına benzer şekilde hasta olup olmayacaklarını önceden öğrenmek isteyebilirler. Yaşamlarını bu bilgiye dayanarak planlayıp, bu bilgiye göre çocuk sahibi olup olmayacaklarına karar verebilirler. Ancak, bunun için mutasyon saptanmış ebeveynin bu bilgiyi çocuklarıyla veya ailedeki diğer bireylerle paylaşması gerekmektedir. Kişi, bilginin saklı tutulmasını isteyebilir. Böyle bir durumda, hasta bireyin sağlıklı ya da henüz hastalık bulguları ortaya çıkmamış çocukları, kendi çocukları için prenatal/preimplantasyon genetik tanı uygulamalarını talep edebilirler. Bu bireylerin çocuklarında bu uygulama yapıldığında; fetus/embriyoda mutasyon saptandığı takdirde bireyin anne ya da babasının da gelecekte hasta olacağı ortaya çıkmış olur, bu durumda da hasta ebeveynin bilgiyi saklı tutma hakkı korunmamış olacaktır. Huntington hastalığı görüldüğü gibi çok çeşitli etik sorunların ortaya çıkabileceği bir örnektir. Birçok genetik hastalık için de benzer durumlar söz konusu olabilir. Araştırma kapsamında bu tür örnekler yer alıyorsa daha detaylı bir hazırlık planı ve ilgili uzmanlık alanından profesyonel destek alınması, bu sorunları ortadan kaldırarak araştırmanın daha sorunsuz sürdürülmesini sağlayacaktır.

Farmakogenetik Araştırmalar

Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yanıt etkinliği ve yan etkilerin ortaya çıkması kişiden

kişiye farklılık göstermektedir. Aynı dozda kullanılmasına rağmen tedavi bazı kişilerde etkisiz kalırken, bazılarında ilacın kesilmesini gerektiren toksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ilaç metabolizmasında yer alan enzim etkinliğinin belirlenip, bireyler arasında düzey farklılığına yol açan gen polimorfizmlerinin çalışılması birçok araştırmanın temelini oluşturmaktadır. Yine bir önceki yazıda ele alınan ilaç yanıt farklılığının araştırılmasına yönelik olarak planlanan çok merkezli çalışmada gönüllülerin DNA örnekleri yurtdışına gönderilmekteydi. Gelen ilk sonuçlarda bireylerin bir kısmında kansere yatkınlık oluşturan majör bir değişiklik saptanmıştı ve bu bireylerde ikinci bir araştırmanın planlanması istenmekteydi. Çünkü bizim toplumumuzdan gönderilen örneklerde söz konusu değişiklik sık olarak karşılaşılmıştı. Araştırma protokolüne tekrar bakıldığında, DNA'da incelenen bölgelerden birinin kanser yatkınlığı ile ilişkisi genelde bilinen bir husus idi, ancak üzerinde hiç durulmamıştı. Ayrıca araştırma kapsamında alınan gönüllülere ait DNA'ların sadece bu araştırma için kullanımına izin verilmiş ve gönüllüler sadece çalışma ilacının etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilişkili olarak bilgilendirilmişlerdi. Bununla birlikte, aydınlatılmış onamda "kansere" kelimesi hiç yer almıyordu. Bu konuyla ilgili çeşitli sorunlar dikkati çekmektedir. Örneğin; bu çalışmada aydınlatılmış onamda kanser yatkınlığından hiç söz edilmemişti. Bu çalışmada katılımcı araştırma sonucunun kendisine bildirilmemesini istemiş olabilir. Oysa bu konu aydınlatılmış onamda



yer alsaydı, gönüllü belki de katılımcı olmayacaktı ya da sonuçla ilişkili olarak bilgilendirilmeyi isteyecekti. Diğer bir açıdan kişinin sağlığını etkileyebilecek bir sonuçla karşılaşıldığında sonucun katılımcıya bildirilmesi ile ilişkili olarak araştırmacının sorumluluğunun ne olacağı sorusunun da cevaplanması gerekmektedir. Tamamen kör olarak yapılan bir çalışmada örneklerden bazılarında mutasyon saptanmış olabilir. Bu durumda mutasyon saptanan materyalin kimden alındığına dair kimlik bilgilerine ulaşılması araştırmacının sorumluluğunda mıdır? Diyelim ki kimlik bilgilerine ulaşıldı. Katılımcı sonucun kendisine bildirilmesini istememiş olabilir. Katılımcının sonucu bilmek istememe hakkı korunmalı mıdır yoksa araştırmacı sonucu katılımcıya bildirmeli midir? Sonucun bildirilmesi ile katılımcının hayatında sağlığı ile ilişkili önemli kararlar almasını gerektirecek süreçler başlayacaktır. Araştırmacının sonucu bilmek istemeyen kişinin yaşantısını sonucu bildirerek değiştirmeye hakkı var mıdır? Sonuçtan haberdar olmak isteyen katılımcı varlığında ise tersi bir durumla karşılaşılabilir. Bu durumda katılımcıya genetik danışmanlık verilmesi ve bu yeni durumla ilişkili olabilecek koruyucu hekimlik uygulamalarında katılımcının yalnız bırakılmaması, tetkik ve tedaviye yönelik giderlerin karşılanması ile ilişkili kaynakların önceden belirlenmiş olması gerekmektedir. Ayrıca böyle bir durumda katılımcının ailesindeki kişiler de akrabalık derecesi ile ilişkili olarak riskli hale gelmiş olabilirler. Bu bireylerin durumdan haberdar edilmesi katılımcının sorumluluğunda mıdır? Araştırmacının yükümlülüğü var mıdır? Bu tür sorunlara yol açması nedeniyle araştırmanın planlanması ve protokolün hazırlanması aşamalarında genetik incelemenin kapsamı iyi anlaşılmalı, yol açacağı etik sorunlara yönelik öngörü oluşturularak protokolde yer alması sağlanmalıdır. Bu aşamada genetik bir yatkınlık olasılığı söz konusu olduğunda, buna yönelik genetik danışmanlık gereksiniminin nasıl karşılanacağı belirtilmelidir.

Erken Tanı / Yatkınlık Değerlendirmesi Kapsamında Yapılan Araştırmalar

Belirli bir hastalıkta sorumlu gen ya da genleri ortaya çıkarmaya yönelik yapılan klinik araştırmalar sonucunda hastalık oluşumuna katkısı olan genetik bilgilere ulaşılabilir. Elde edilen bilgiler doğrultusunda riskli gruplar taranarak, olgu izlemleri bu

bilgiler ışığında sürdürülebilir, koruyucu tedaviler hastalık başlamadan uygulanabilir. Erken tanı ve bu yöndeki izlem gerekliliği çocuk yaştaki riskli gruplara da genetik testlerin uygulanmasını gündeme getirecektir. Henüz hastalık bulguları ortaya çıkmayan çocuk yaştaki riskli gruplara genetik test uygulanması konusunda ya tedavi seçeneğinin olması ya da hastalığın erken yakalanmasını sağlayacak izlem/koruyucu tedavi yaklaşımlarının bulunması gibi hassas bir çizgi bulunmaktadır. Bir önceki yazının ilk örneği bu açıdan ele alınmalıdır. Risk altındaki çocuk yaş grubunun belirlenmesinde genetik danışmanlık ilkelerinden faydalanılır. Soy ağacı çıkartılarak hasta bireylerle olan akrabalık ilişkileri ortaya koyulur ve popülasyon riskiyle bireyin riski karşılaştırılır. Karşılaştırma sonucunda anlamlı fark elde edilecek olursa genetik test yapılması gerekliliği ortaya çıkacaktır. Bu gereklilik ortaya çıktıktan sonra da genetik test için biyolojik materyal almadan önce birey ve/veya ebeveynine genetik danışmanlık verilmelidir. Benzer şekilde, genetik test sonuçları genetik danışmanlık eşliğinde birey ve/veya ebeveynine açıklanmalıdır.

Sonuç

Klinik araştırmalarda genetik testlerin yer alması durumunda; araştırmanın planlama ve protokol oluşturulması aşamalarında öngörülemez, genetik testlerin uygulanması sonrasında ortaya çıkan bazı durumlar katılımcılara geri dönmeyi gerekli kılabilir. Bu durumda araştırmanın başlangıcında katılımcıda konuyla ilişkili farkındalık yaratılmadığından araştırma sürecini etkileyebilecek sonuçlar ortaya çıkabilir. Üstelik katılımcı hiç ortada yok iken yaşamını etkileyecek yeni sorunlarla karşı karşıya bırakılmış olacaktır. Bu tür durumlarla olabildiğince karşılaşmamak için araştırma planlanması, protokollerin oluşturulması, aydınlatılmış onamların hazırlanması aşamalarında genetik testle ilişkili karşılaşılabilecek durumların çok iyi irdelenmesi, gerekirse ilgili uzmanlık alanından destek alınması yerinde olacaktır.