Genomik risk skorlaması perspektifinden koroner arter hastalığı, etik yaklaşım ve öneriler

Coronary artery disease from a perspective of genomic risk score, ethical approaches and suggestions

*Deniz Ağırbaşlı, Yeşim Işıl Ülman**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji *Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalları İstanbul-*Türkiye*

ÖZET

Mortalitenin en büyük sebeplerinden biri olan koroner arter hastalığı kompleks bir hastalık olarak genetik araştırmaların ilgi odağını oluşturmaktadır. Bireye özgü öngörüsel tıpta kardiyovasküler risk skorlamaları kolay ulaşılabilir olsa da ailesel, çevresel ve genetik risklerin tümünü tek bir skora indirgemek günümüz tıbbında henüz mümkün görünmemektedir. Genetik varyantlar hastalığa yatkınlığı arttırırken biyobelirteçler birçok metabolik yolakta rol oynamaktadır. Bu sebeple genetik bilginin birçok olasılığa bağlı olması test sonuçlarına kesin cevaplar arayan hasta ve ailelerine genetik danışman tarafından açıklanmalıdır. Genomik risk skorlamasında testi yaptıran kişide genetik yatkınlık alellerinin varlığı, ileride çıkması sadece olasılık dahilinde olan hastalıklar yüzünden bireyin endişeye, kötü alışkanlıklarını değiştirecek cesareti kaybederek kaderciliğe sürüklenmesine neden olabilir. Kompleks hastalıkların özellikleri genetik, çevresel ve etnik faktörlerin etkileşimlerini araştıran yeni tekniklerin gelişimine olanak vermektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde çoğu zaman yanıltıcı olabilen 'her hastaya aynı doz ilaç' anlayışı yerine tedavinin de kişiye özel olması gereği tedavinin etkinliğini arttıracaktır. Her sorumlu bireyin kendi genetik sicilini bilme hakkı etik kaygıları beraberinde getirmektedir. Genetik testlerin kolay ulaşılabilirliği nedeniyle genetik bilginin toplumda ayrımcılığa yol açacak şekilde kullanılmasının önlenmesi için genomik risk skorlamaları, terapötik uygulamalar ve etik yaklaşım eş zamanlı olarak ilerlemelidir. Bu derlemede kompleks hastalıklarda genetik testler ve genomik risk skorlamalarında etik yaklaşımların önemi ve gerekliliği belirtilmiş, bireysel sorumluluklar, hastaların yararı ve gizlilik hakkı göz önünde tutularak, çözüm önerileri sunulmuştur. *(Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 171-7)*

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, genetik testler, farmakogenomik, kişiye özgü öngörüsel tıp, genetik danışmanlık, etik sorunlar

ABSTRACT

As a leading cause of mortality, coronary artery disease is on the focus of genetic research as a complex trait. Although predictive genetic testing for cardiovascular diseases is on the counter, it is still hard to aggregate information from multiple genetic variants, environmental factors and family history into a single score. Every susceptibility allele provides small contribution to disease formation. Biomarkers play a role in various metabolic pathways. Genetic information and data depend heavily on probabilities. This should be clearly explained by genetic counselor to the patient and relatives who are looking for certain answers. Presence of susceptibility alleles can be a source of anxiety and it may result as a reduced self-confidence in ability to change health behavior. Complex diseases set a new stage to study novel techniques that can elucidate interactions among genetic, environmental and ethnic factors. The cookbook approach to treat a complex disease can often be misleading. Future studies may provide personalized information, which can improve the outcome of standardized treatments. As knowing one's own genetic risk is becoming a task for the responsible individual, it surely will add new challenges to ethical framework. Publicly marketing genetic tests for complex diseases raises ethical concerns. To avoid discriminatory use of genetic information; genetic risk scoring, therapeutic process, ethical policies must have a multifaceted progress. In this review, we summarized the attempts to resolve ethical issues related to genetic testing in complex diseases to resolve patient autonomy with individual responsibility and to aim the patient beneficence and confidentiality. (*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 171-7)*

Key words: Coronary artery disease, predictive genetic testing, personalized medicine, pharmacogenomics, genetic counseling, ethical concerns

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Deniz Ağırbaşlı, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gülsuyu Mah. Fevzi Çakmak Cad. Divan Sok No: 1, 34848 Maltepe, İstanbul-*Türkiye* Tel: +90 216 458 08 08 Faks: +90 216 589 84 85 E-posta: deniz.agirbasli@acibadem.edu.tr, detanyildiz@yahoo.com

Bu metnin özeti Türkiye Biyoetik Derneği VI. Tıp Etiği Kongresi: Biyoetikte Yeni Ufuklar, İstanbul 25-26 Kasım 2010, kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kabul Tarihi/Accepted Date: 18.08.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 03.02.2012

©Telif Hakkı 2012 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2012 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com
doi:10.5152/akd.2012.044

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde en sık mortalite ve morbidite sebebidir (1). Kardiyovasküler hastalıklarda riski belirleyebilmek sürekli gelişen bir araştırma konusudur. Geçmişte risk skorlama sistemleri (Framingham) on yıllık KAH riskini hesaplamak için kullanılmıştır (2). Ancak günümüzde teknolojik ve bilimsel gelişmelerin sunduğu biyo-belirteçler ve genetik veriler, var olan klinik skorlama sistemlerini önemli ölçüde değiştirecektir. Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş toplumlarda standart kardiyovasküler risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, sigara, egzersiz yoksunluğu) yaygın olarak gözlenmektedir. Hedeflendiği üzere toplumun daha ideal bir kardiyovasküler sağlığa kavuşması için öncelikle giderek yaygınlaşan standart risk faktörleriyle mücadele gerekmektedir. Bu bağlamda önümüzdeki on yılda kardiyovasküler risk belirleyici olarak çoklu tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) kullanarak kişinin koroner arter hastalığına yatkınlığını değerlendiren genetik risk skorlama sistemlerinin de geçerliliği sorgulanmaktadır. Bunun sebepleri yatkınlık genleri bulunan kişilerde ileride hastalığı geliştirme riskinin ancak 1.1-1.7 kat artması (3), analiz edilen genlerin başka metabolik yolaklarda da rol alması sonucu birden fazla hastalığa neden olabilmesi, hastalığa yatkınlık genlerinin birbirleriyle ve çevresel faktörlerle etkileşiminin analiz edilmesindeki zorluk sebebiyle ortaya çıkan çok geniş ölçekli bir verinin varlığıdır. Kardiyovasküler riski büyük ölçüde arttıran obezite, yanlış beslenme alışkanlıkları, egzersiz yoksunluğu, masa başı iş hayatı, yaygın sigara kullanımı modern toplumlarda yaygın olarak bulunurken, yeni teknolojilerin getirdiği genomik risk skorlama testlerinin kardiyovasküler hastalıkla mücadele planlarını değiştirip değiştirmeyeceği halen tartışma konusudur. Zira kişinin genetik alt yapısı ne olursa olsun hâlihazırdaki standart risk faktörlerinin kardiyovasküler riski belirgin derecede arttırdığı muhakkaktır. Toplumda kardiyovasküler sağlığı tehdit eden temel faktörler yaygın halde bulunurken genetik riski belirlemenin kaynakların doğru kullanımı açısından geçerliliği de sorgulanmaktadır. Ayrıca mevcut testler tüketicinin ve/veya toplumun beklentilerini karşılamaktan uzaktır. Bununla beraber genetik testlerin ve kardiyovasküler riski belirlemenin klinisyenler ve toplum tarafından doğru algılanması ileride doğabilecek sorunlara çözüm getirebilir.

Geçmişteki klasik risk skorlamaları on yıllık kardiyovasküler riski belirlemekteyken kardiyovasküler hastalıkların yaygın, kompleks ve kronik olmaları sebebiyle on yıllık risk yerine hayat boyu risk kavramı öne çıkmıştır (4). Genetik çalışmaların önemli kısıtlılığı bireyde henüz KAH gelişmemiş olmasının ilerde bu riskin olmayacağı anlamına gelmemesidir. Yeni risk skorlamalarının hedefi hayat boyu gelişebilecek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngörebilmektir. Bu amaçla yetişkin hayatta maruz kalınan risk faktörlerinin yanı sıra doğuştan maruziyetini gösteren veriler önem kazanmıştır. Amerikan Kalp Derneği'nin yayınladığı 2020 hedeflerinde de genetik belirteçlerin özellikle uygun farmakolojik tedaviyi seçmekte önem kazanacağı belirtilmiştir (4).

Buna ilaveten, İnsan Genom Projesi sırasında tüm insan genomunun dizilenmesi 3 milyar dolar (5) maliyetindeyken günümüzde yeni teknolojilerle bu rakamın 500.000 kat ucuzlaması (6) ve yakın zamanda her insan genomunun 100 dolara dizilenebileceği öngörüsü genetik testlerin klinik risk skorlama sistemlerinin yanında ileride yaşantımızda büyük rol oynayacağını göstermektedir.

Genetik testlerin sıkça başvurulur hale gelmesinden sonra, her sorumlu bireyin olası genetik riskini bilmesi yönünde görüşler yaygınlaşmaya başlamıştır. Kişisel genetik sicillerin yaşamının her alanında bireyi takip etme ve toplumda ayrımcılığa yol açma ihtimali, ileride çıkması sadece olasılık dahilinde olan hastalıklar yüzünden bireyin kaygı düzeyinin artması, kötü alışkanlıklarını değiştirecek cesareti yitirebilmesi, ileride karşılaşılabilecek sorunlar olarak öngörülebilir.

Çoklu SNP analizleriyle genomik risk skorlaması çalışmaları ve doğrudan tüketiciye yönelik genetik testler günümüzde internet odaklı pazarda da büyük yer tutmaktadır. Klinisyenler ve etik uzmanları bir yandan halkın genomik profilini bilme hakkını savunurken bir yandan da yanlış bilgilendirmeyi önleme yönünde uyarılar yapmaktadırlar (7). Genetik risk skorlama sistemlerini kullanarak hastalık öngörüsü yapan testlerin internette serbestçe satılıyor olması, ancak beraberinde hekim veya genetik danışman tarafından bire bir yeterli tıbbi genetik bilginin verilememesi, buna karşılık aileler ve bireyler arası bilgi paylaşımının yüreklendirilmesi, reçeteye tabi tıbbi ilaçların internette satılması kadar kaygı vericidir. Bu yazıda genomik risk skorlamalarının bugünü ve geleceği, klinik ve etik ilkeler ışığında tartışılacaktır.

Bireye özgü ve öngörüsel tıp uygulamaları: Koroner arter hastalığında genomik skorlamanın amacı

Koroner arter hastalığında çevresel risk faktörleri, aile hikayesi ve genetik faktörler hastalığın oluşumuna her kişi için değişen ağırlıkta katkı sağlarlar (8). Uzun QT sendromu gibi Mendelyen kalıtım gösteren kardiyovasküler hastalıklarda aile hikayesini esas alarak hastalığın gelişme riskini hesaplamak daha kolaydır. Genetik veri prognoz ve terapötik yaklaşıma karar vermekte büyük rol oynayabilir. Yine çok kolay ayırt edilemeyen aritmojenik özelliği olan ailesel idiyopatik ventriküler fibrilasyon gibi hastalıklarda genetik testler risk altındaki bireyleri belirlemekte faydalı olabilir (9, 10). Hipertrofik kardiyomiyopatide genetik testler risk altındaki akrabaları saptamak için uygun maliyetli bir yoldur ve ani kardiyak ölümler için riski belirleyebilir (11).

Koroner arter hastalığı gibi genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı kompleks hastalıklarda ise genetik bilgi kesin olmaktan çok tahmini değerleri gösterir. Koroner arter hastalığında genotip fenotip arasında basit bir otomatik ilişki yoktur. Kalıtımdan sorumlu tek majör lokus yerine birçok genin tek başına küçük etkilerle katıldığı, çevresel ve ailesel faktörlerle birleşen bir etki söz konusudur. Tüm dünyada en yüksek mortalite ve morbidite sebebi olması (1) nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere birçok ülkede sağlık harcamalarının büyük bir bölümünü kapsamaktadır. Bireye özgü ve öngörüsel tıp anlayışı İnsan Genom Projesi'nden sonra önem kazanmıştır. Hastanın genomik profiline uygun tıbbi önlem, tanı ve tedaviyi amaçlamaktadır. Hastalığa sebep olması muhtemel gen-gen, gen-protein ilişkileri ve bu ilişkileri çevresel faktörlerle bir örüntü halinde inceleyen çalışmalar yapılmaktadır (12). Genomik risk skorlamalarında geniş ölçekli-vaka kontrol çalışmaları sonucu aday gen

yaklaşımı ile DNA'da değişik lokuslardaki SNP'lerin kişi bazında taraması yapılmaktadır (13).

Hastalığa sebep olan genlerdeki mutasyonları tanımlayan ve genellikle tek gen hastalıklarında kullanılan genetik testler ile hastalığa yol açması muhtemel yatkınlık genlerini kümülatif şekilde gösteren, kompleks hastalıklarda kullanılan genomik risk skorlamalarının ayrımını yapmak önemlidir. Çünkü kompleks hastalıklarda genetik bilgi risk tahmininde bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı için yapılan 53 çalışmadan toplanan bir meta-analizde 12 gende, 15 polimorfik varyant tespit edilmiş, bu meta-analizin sonucu olarak riskin hafif derecede arttığı gözlenmiştir (14) (OR:0.8-1.34). Genomik tıpta hastalık tahmininin bağlı olduğu faktörler; hastalığa neden olan gen sayısı, toplumdaki yatkınlık alellerinin frekansı ve penetransı, alellerin birbirleriyle ve diğer risk faktörleriyle etkileşim derecesidir (15). Koroner arter hastalığında bu etkileşimlerin kesin olarak saptanması, o hastalığa neden olan genlerin farklı metabolik yolaklarda birbirleriyle ve birçok çevresel faktörlerle değişen derecelerde etkileşimde oldukları için zordur. Bu nedenle, bireye özgü ve öngörüsel tıp uygulamalarının, hastalıktan korunma, tanı ve tedavi sürecinin tüm aşamalarında kullanıldığı ölçüde başarılı olacağı düşünülebilir.

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Yakın zamanlı ARIC, NHLBI-CARe çalışmaları (16, 17) ve diğer genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının (genome wide association studies-GWAS) (18) amacı yeni genetik belirteçlerin bulunması ve kişiye özgü tedavinin kolaylaşmasıdır. On milyon kadar SNP üzerinde genom risk profili oluşturulmaya çalışılmaktadır. Burada amaç, tek bir hastanın belirli bir hastalığa yatkınlığının derecesini belirlemekten çok, bireyin yüksek risk taşıdığı durumları belirlemeye yardımcı olmasıdır (19). Koroner arter hastalığı ve miyokart enfarktüsü ile ilgili son zamanlarda bulunan riskli bölge 9p21 lokusudur (20). Bu bölge gen bakımından zengin olmasa da transkripsiyon aktivasyonunu arttırıcılar (enhancer) açısından zengin bir bölgedir (21). Bu bölgeden bağımsız olarak yakın zamanlı genomik risk skorlaması amaçlı bir vaka-kontrol çalışmasında koroner arter hastalığı ile ilgili 13 SNP tespit edilmiştir. Bu riskli allel taşıyıcılarının %20'sinin hastalığı geçirme olasılığının 1.7 kat arttığı rapor edilmiştir (22). Ancak bunun klinik kullanıma geçmesi zaman alacaktır. Koroner arter hastalığına yönelik GWA çalışmalarının kardiyovasküler çalışmalara getirisi, hastalık fenotipinin bağlı olduğu patogenezde rol oynayan yeni lokuslar ve yeni yolakları tespit etmektir. Ancak GWA çalışmalarının epigenetik ilişkileri saptamada yetersiz kalması, vaka-kontrol çalışmalarında kontrol grubunun seçiminin (kontrol grubunun da ileride hastalık geliştirebileceği ihtimali sebebiyle) problemli olması ve genetik-çevresel etkenlerin her hasta için değişen ağırlıkta etki göstermesi, genotipik ve fenotipik heterojenite sebebiyle hastalığın diagnostik kategorilere ayrılmasının zorluğu, etnik gruplar arası farklar; örneğin batı toplumlarında önemli biyo-belirteçlerin diğer başka bir etnik grupta bu önemi arz etmemesi; bu çalışmaların kısıtlayıcı faktörleridir (6, 22). Bu eksiklikler GWA çalışmalarının ve bu çalışmaları yorumlayacak istatistik yöntemlerin gelişmesi gerektiğini göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalıklarda farmakogenomik çalışmalar

Genomik çalışmaların tanı ve prognozu belirlemenin haricinde bir hedefi de farmakogenomik adı altında, toplumdaki bireyler arasında ilaca yanıtı belirleyen genetik varyantların tanımlanması, böylelikle kişiye özgü ilaç seçiminin ve dozun belirlenmesidir. Genomik değerlendirmelerin hasta tedavisine etkileri 2010 yılında Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin klopidogrel kullanımı ile ilgili verdiği uyarı ile karşılık bulmuştur (23). FDA, ilaç metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450'de fonksiyon kaybına yol açan CYP2C19 genotiplerinin bazılarının (*2,*3 alelleri) azalmış enzim aktivitelerinin olduğu ve klopidogrele bağlı platelet inhibisyonunun azalmış olması sebebiyle bu alel taşıyıcılarında farklı tedavi veya yüksek doz klopidogrel kullanımını tavsiye etmiştir (23, 24). Yine paraoksonaz (PON-1) genindeki Q1902R polimorfizmleri de klopidogrelin klinik aktivitesini belirlemek için üzerinde çalışılan polimorfizmlerdir (25). Aynı şekilde kardiyolojide sık kullanılan warfarin farmakogenomik çalışmalardan etkilenmiştir. Yakın zamanlı GWA çalışmalarının sonucu olarak CYP2C19 ve VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) genotiplerinin warfarin`e yanıtta belirleyici olduğu ve warfarin kullanan kişilerde genotip bilgisinin hasta takibinde rol oynayacağı belirtilmiştir (26, 27). Kalp yetmezliği ve hipertansiyonda kullanılan β-blokerler ile ilgili de farmakogenomik çalışmalar yapılmakta, ADRB1(adrenerjik B reseptör-1) ile ilgili birçok varyantın bulunmasına ilaveten kodon 389 polimorfizmi ileride kişiye özgü tedavinin başlangıç noktası olmaya aday görünmektedir (28). Bazı genotiplere sahip kişilerde bucindololün kullanımı sonuçlarının diğer β-blokerlerle kıyaslandığında daha başarılı olduğu gözlenmektedir (29). Bu tür çalışmalar yakın gelecekte kardiyolojide kılavuzların yeniden düzenlenmesine yardımcı olacaktır.

Bireye özgü ve öngörüsel tıpta verilen genetik danışmanlıkta sorunlar ve öneriler

Günümüzde genomik skorlama dünyada ve ülkemizde birçok tıbbi tanı merkezi ve hastanede kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığında genetik testlerin yaygınlaşması ve kolay ulaşılabilir olması bireylerin genetik risk skorlarını bilmeyi "sağlığının kontrolünü ele alma" olarak algılayabileceklerini göstermektedir (30). İdeal olarak öngörüsel genetik testlerin ileride hastalığı geliştirip geliştirmeme kriterine göre kişileri hastalık-pozitif ve hastalık-negatif olarak ayırması beklenmektedir (31).

Bununla birlikte günümüzde sağlıklı bireylerde sınırlı sayıda SNP ile yapılan testler gerçek bir hastalık öngörüsü yapmaktan uzak olup, ancak tıbbi tavsiye verebilecek yeterliliktedir. Koroner arter hastalığında, yatkınlık genleri bulunan kişilerin ileride hastalığı geliştirme risklerinin ancak 1.1-1.7 kat arttığı rapor edilmiştir (3). Testi yaptıran bireylerin beklentisi, genetik danışman veya hekimin, kendisine, o hastalığa ait polimorfizmleri taşıyorsa, bu hastalığın gelişme riskinin yüksek olduğu, taşımıyorsa hastalığı geliştirmeyeceğini telkin etmesi yönünde olmaktadır (32). Bireye özgü öngörüsel tıbbın amacı, çoklu SNP'lerden ve çevresel risk faktörlerinden toplanan bilginin hesaplanabilir tek bir risk skoruna indirgenmesidir (33). Ne var ki hastaların/bireylerin beklentilerinin tersine şuanki testlerin içeriği bu riski hesaplamaktan uzaktır. Bunun nedeni; testlerde bakılan SNP sayısının sınırlı olması ve gen-gen,

gen-çevre ilişki bilgilerinin değerlendirilememesi, öngörü değerinin düşük olması, yeni varyantlar bulunduğunda skorlamanın değişmesi ve test sonuçlarının halihazırda hastalara verilen koruyucu uygulamalara yeni bir şey katamamasıdır (9).

Bunun ötesinde birey, genlerinde, ileride bazı hastalıklara yol açması muhtemel genetik varyantların bulunduğu bilgisiyle ne yapacağını bilememekte ve kaygı duymaktadır. Örneğin, koroner arter hastalığı ile ilgili bazı riskli alellerin pozitif olduğu test verileri elinde bulunan birey, yaşama ve beslenme biçimini yeniden düzenleyerek sağlığını koruyucu önlemler alma motivasyonunu kaybedebilir. Bunun tam tersi olarak bireyin genlerinde hiçbir riskli alelin bulunmaması, onu ömür boyu koroner arter hastalığına yakalanmayacağı gibi yanıltıcı bir düşünceye sevk ederek kötü alışkanlıklarını değiştirmeyi umursamaz bir davranışa sürükleyebilir.

Sık görülen kompleks hastalıklarda genetik danışmanlık ve genetik skorlama testlerinin dayandığı iki ölçüt; kişisel riski hesaplayabilme ve yüksek riskli kişilerde riski düşürecek önlemler sağlayabilme yetisidir (34, 35). Kompleks hastalıklarda hekim ve/veya genetik danışman, hastalığı oluşturma riski taşıyan her genin katkısının ve bilimsel verilerin sınırlarını belirterek bireye ve ailesine bu testlere hayati bir anlam yüklemelerinin sakıncalarını açıkça anlatmalıdır.

Bu testlere ulaşımın kolay olması, bireyin herhangi bir belirti olmadan, örneğin koroner arter hastalığına yatkınlık için genetik testler yaptırması, sonuçları açısından bazı sakıncalar doğurabilir. Öncelikle testlerin yetersizlikleri ve içeriği bireye doğru ve gerçekçi bir tavsiyede bulunabilecek kadar ayrıntılı anlatılmalıdır. Genomik skorlama ile ilgili bir çalışmada SNP'lerin özelliğinin ve risk skor hesaplama algoritmasının toplum geneline değil, bireye özel olacağı rapor edilmiştir (36). Genomik risk skorlamasındaki başka bir sorun da ilgili SNP'lerin diğer başka birçok yolak ve hastalıkla ilişkili olmasıdır. Bu yüzden testlerin bu konu da göz önünde bulundurularak yapılması gerekmektedir.

Genetik testlerin uygulanma ölçütleri ve biçimi genetik danışman ve klinisyen tarafından planlanmalıdır. Örneğin ailesel hiperkolesterolemi tanısında özgül bir alelin tanımlanmasından daha çok biyokimyasal tahlil sonucunun ve tedavi hedeflerinin doğru yorumlanması önemlidir (37). Bu durumda seçilecek olan yol iyi tanımlanmalıdır.

Genetik testlerin bilimsellikten uzak biçimde ticari amaçlı kullanımı engellenmelidir. Bu yüzden testlerin uygulanacağı hasta/aday grubu iyi tanımlanmalı, bu gruplar öncelik sırasına göre belirlenmelidir. Gruplar oluşturulurken, göz önünde bulundurulacak ölçütler; hastalığın var olduğu akrabaların derecesi, hastalığın akrabalarda ve/veya bireyde erken/geç başlangıçlı olması, testi yaptıran bireyin risk grubunda olup olmaması ve o hastalıkla ilişkili başka bir hastalığının bulunup bulunmamasıdır (32).

Ayrıca yetişkin çağda başlayan kompleks hastalıklarda bu testlerin uygulanma yaşı da önemlidir. Örneğin erken başlangıçlı koroner hastalığı için aile hikayesi pozitif olan bir anne baba, çocuğuna bu hastalık için genetik test yaptırmalı mıdır? Çocuk için bu hastalıklarda genetik riskini bilmenin erken tanı ve tedavi açısından yararı sorgulanmalıdır (38, 39). Günümüzde Türkiye'de henüz yaygın olmasa da, internetten genetik test sipariş edilebilmekte ve "doğrudan tüketiciye yönelik" (direct to consumer genetic testing DTCGT) olarak adlandırılmaktadır. Bu sektörde, kişiye ve ailelerine genetik verilerini bilmelerinin yararı en üst düzeyde ayrıntılı biçimde vurgulanırken, bilgiyi yorumlama hatası ve bilgi paylaşımının doğurabileceği sakıncalara asgari düzeyde değinen bir yaklaşım sergilenmektedir. Testi yaptıran kişi, saç kıvırcıklığı, kelliğe yatkınlık gibi bilgilerle birlikte; diyabet, Alzheimer gibi hayati hastalıklara yatkınlığa ait verileri bir paket halinde almaktadır (40). Bu şirketler sayesinde aileler kendi genetik profillerini ve en önemlisi çocuklarının genetik profillerini sosyal ağda bilgi ve veri paylaşımı için kullanabilmekte ve şirketler tarafından bunun için yüreklendirilmektedirler (41, 42). Bu yaklaşımda en önemli eksik genetik danışman ve birey arasında bire bir ilişki kurulamaması ve bilimsel bilginin ticari kaygılarla kullanılabiliyor olmasıdır.

Genomik risk skorlama testlerinin ve genetik danışmanlığın etik boyutu, yasal düzenlemeler ve öneriler

Koroner arter hastalığında genomik risk skorlaması uluslararası platformda önemli ölçüde tartışma ve araştırma konusu olan özgül bir alandır. Açılmakta olan sağlık merkezleri dikkate alındığında ülkemizde de bu tıbbi hizmet sunumuna ilgi arttığı ve internet erişiminin yaygınlığının, meselenin boyutlarını sınırlar ötesi anlamda etkilediği gözlenmektedir. Konuyu etik yönden irdelerken dünyada ve ülkemizde genetik araştırmaların mesleki değerlere etkileri, evrensel etik ilkeler yönüyle incelenmeye çalışılmıştır. Bu bağlamda ayrımcılık yapmama, mesleki gizlilik, özel yaşama saygı gibi değerler; genetik danışmanlıkta aydınlatma ve bilgilendirmenin önemi, kişi özerkliği ve sorumluluğu, testlerin bilimsel geçerliliği ve güvenilirliği, kişinin kendisi ile ilgili genetik bilgilere erişim hakkı uluslararası ve ulusal yasal düzenlemeler ışığında değerlendirilerek, çözüme ilişkin öneriler sunulacaktır.

Genetik araştırmaların ayırıcı özelliği, olağanüstü hızla gelişmeleri; sonuçlarının, hem araştırmaların konusu olan tekil bireyleri, hem de ailelerini ve genel anlamda toplumu da ilgilendirmesidir (43). Bu bağlamda insan genetik verilerine ilişkin tıbbi araştırmalar, evrensel insan hakları hukuku ve etik ilkeler ışığında, bireye ait bilgilerin gizliliği, güvenliği sağlanarak, araştırma özgürlüğünü de kapsayacak şekilde yürütülmelidir (44). Yaşam döngüsünün, döllenme, ana rahmi, doğum, çocukluk, erişkinlik gibi her aşamasını ilgilendiren tıbbi araştırmalar, pek çok genetik testin geliştirilmesini sağlamıştır. Gen dizi analizleri ve genetik skorlama da bu testlerdendir. Özellikle gelişmiş batı ülkelerinde genetik testlere ilgi giderek artarken; belli ölçüde yararı göz ardı edilemeyecek bu tekniklerin, aynı zamanda etik açıdan, damgalama, ayrımcılık, özel hayata müdahale, mesleki gizliliğin ihlali yönleriyle bireye zarar verebilecek sonuçlarına dikkat çekilmektedir (45). Genetik testler öncelikle yanlış pozitiflik vermeyecek şekilde geçerli, güvenilir olmalı, hastalığın önlenmesi ve tedavisine hizmet edebilmelidir (46). Birey kendisi ile ilgili genetik bilgileri öğrenme ve bu bilgilere erişim hakkına sahiptir. Ancak bu hakkın kullanılması, bireyi yanlış yönlendirici ya da eksik bilgiden korumaya tam olarak uyularak gerçekleştirilmelidir. Tıbbi genetik danışmanlığın, bireyin özerkliğine, kendi yaşamı ve geleceği hakkında belirleyiciliğine saygı gösterilerek, tıbbi endikasyon

ölçütleriyle, ihtiyaç halinde psikososyal destek eşliğinde uygulanması önemlidir (7, 47).

Genetik testler ile elde edilen veriler, diğer tıbbi bilgilere kıyasla bireye, ailesine, gelecek nesillere ilişkin daha öznel bilgiler içerir (48). Bireye özgü bilgilerin aile üyelerince paylaşımı hekim-hasta ilişkisinde güven unsurunun korunmasını zorlayıcı etik bir sorun alanıdır. Çünkü bireyin kendisine ait tıbbi bilgilerin saklı tutulmasını isteme hakkı karşısında, aile üyeleri ve gelecek nesillerin sağlığının korunması ve zarar görmemeleri yönünden bu bilgilerin onlara açıklanması gereği etik yönden çelişebilir. Bu tür bilgilerin açıklanması, bireye, hekim ve/veya genetik uzman tarafından bizzat yapılmalı; kişi, tıbbi ve genetik durumu, hastalığın ortaya çıkma olasılığı, bu durumda olası riskler konusunda aydınlatılıp, ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Verilen genetik danışmanlıkta yapılan aydınlatma ve bilgilendirme, varsa, aile üyelerinin, akrabaların, taşıdığı olası riskler konusunda ayrıntıları içermelidir (49). Kişinin kendisiyle ilgili bilgilerin paylaşımına izin vermediği durumlarda, aile üyelerinin karşı karşıya kalabileceği olası riskler karşısında hekim ve/veya genetik danışman insan sağlığını koruma, hastaya yararlı olma ödevi ve toplumsal sorumluluğu arasında ikileme düşer. Bu tür bir ikilemde hekimler ve genetik danışmanlar için Dünya Tabipler Birliği Tıp Etiği Kuralları yol göstericidir (50). Bu uluslararası koda göre hekim-hasta ilişkisinde mesleki gizliliğin kırılabilmesi, hastayı bilgilendirip onayı alınarak ve hem hastaya hem de ilgili üçüncü taraflara mutlak zarar verme olasılığının bulunması halinde söz konusu olabilir. Bununla bağlantılı olarak Nuffield Biyoetik Konseyi, tarafların hak ve sorumluluklarını dengeleyen bir çözüme gidilmesi; aile bireylerinin sağlığını etkileyebilecek, onların sağlığına zarar verebilecek bozukluk ve hastalıklara ilişkin genetik bilgilerin açıklanması konusunda bireyin sorumlulukla davranması (43) gereğine vurgu yapmaktadır.

Genetik testlerin günümüzde internet aracılığıyla satılması ve bireye özgü bilgiler içerebilen testlere kolayca ulaşılabilmesi, bu testlerin sonuçlarının bireye birebir uzman tarafından anlatılamaması hekim-hasta ilişkisinin güven, dürüstlük ve mesleki gizliliğe saygıya dayalı örüntüsünü kökten değiştirmektedir. Test bulgularının birey/hasta için tıbbi anlamı ve öneminin, geleceğe yönelik önerilerin hekim tarafından doğrudan açıklanarak anlatmasının önemsenmemesi; verilerin testi yaptıran diğer kişilerle internet aracılığıyla kolaylıkla paylaşılarak mahremiyetin ihlal edilebilmesi, bu firmalarca hasta yararının asgari düzeyde de olsa, gözetildiğine ilişkin derin kuşkular uyandırmaktadır. Hukuki açıdan da, gen analizlerinin ve genetik testlerin bir an önce yasal bir çerçeveye alınması zorunluluğuna uzmanlarca işaret edilmektedir (51). Genetik test yaptıran kişinin genetik bilgilerine ulaşması ve bunu kullanması konusunda; bu bilgilerin işveren, sigorta şirketi, çalışma ortamı gibi üçüncü taraflarca, ileride ortaya çıkabilme olasılığı taşıyan, ancak kesinlik içermeyen hastalık olasılığı karşısında, bireyi işe almama, işten çıkarma, sigorta primi yükseltme ya da hiç kapsama almama gibi damgalayıcı, dışlayıcı, ötekileştirici ve ayrım yaratıcı biçimde kullanılabilmesi etik yönünden kabul edilemez (46).

Buna ek olarak genetik testlerinin sonuçları ırk ve etnik köken temelli ayrımcılık ve damgalama amacı ile kullanılmamalıdır. Genetik testlerin hedef kitlesi içinde çocuklar da bulunmaktadır (41, 42). Yakın zamanlı bir çalışmada, genomik skorlama testleriyle ilgili sosyal paylaşım ağını kullananların %54'ü kişiye özel genom testinin çocuklarına uygulanmasına sıcak baktıkları; %63'ü ise anne-babaların çocuklarına bu testi yaptırabilmeleri gerektiğini ifade edilmektedir (52). Avrupa İnsan Genetiği Derneği (7), Amerikan Pediatri Akademisi gibi uzmanlık kurumları, çocuklarda genetik testlerin kullanımını denetleyici kılavuzlar oluşturmuşlardır. Bu metinlerde, tıbbi yönden testlerin aile ve bireye karşı mesleki sorumluluğunu yerine getiren bir hekimin görüş ve gözetiminde uygulanması modelinin önemi özellikle vurgulanmıştır. Hekim en başta testin verilmesinin uygunluğunu, tıbbi yönden yarar-zarar değerlendirmesi yaparak denetleyebilmelidir. Hekimden, çocuk için yarar getirmeyeceği, tıbbi açıdan anlamlı ve gereksinime karşılık verecek bilginin sağlanamayacağı durumlarda, zararın oluşabilme olasılığını ortadan kaldırmak üzere tıbbi görüşünü açıklayarak sorumluluğunu yerine getirmesi beklenmektedir (53, 54).

Ancak internet yoluyla "doğrudan tüketiciye yönelik genetik testlerin" kullanımı, tanımı gereği hekimin/genetik danışmanın tıbbi yol göstericiliği işlevini ortadan kaldırabilen bir uygulamadır ve bu yöntemle gerçekleştirilecek testlerin tıbbi yararı son derece kuşkuludur (41). Bu nedenle söz konusu testlerin reşit olmamış çocuklarda kullanılmasına tıbbi gerekçelerle izin verilmemektedir (7).

Ülkemizde, konumuzla ilgili yasal düzenlemeler açısından bakıldığında ilk dikkati çeken 10 Haziran 1998 tarihli 23368 sayılı "Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği"dir. Yönetmelik Türkiye'de "genetik hastalıkların prenatal ve/veya postnatal tanısı için açılacak genetik tanı merkezlerinin faaliyet usul ve esaslarını" düzenlemektedir (55). Yönetmeliğin 5. Maddesinde "genetik tanı merkezlerinin açılması, denetlenmesi ve kapatılmasıyla ilgili olarak bilimsel tavsiye kararları almak üzere, Bakanlık tarafından "Genetik Hastalıklar Bilim Komisyonu" oluşturulması öngörülmüştür. Ancak, çalışmamızda ele alınan koroner arter hastalığı ve diğer kompleks hastalıkların öngörüsel tıp anlayışıyla tanı ve tedavisi uygulamalarını düzenleme amacını taşımamakta ve bu haliyle genetik testlerin uygulanmasının hukuki ve etik yönden düzenlenmesi gereksinimine yanıt verememektedir. İç hukukumuzca kabul edilmiş Avrupa İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi ise ufuk açıcı ve yol gösterici niteliktedir. Sözleşmenin 12. Maddesi'ndeki "Genetik hastalıkları teşhise yönelik veya kişinin bir hastalıktan sorumlu bir gen taşıyıp taşımadığını belirlemeye ya da bir hastalığa genetik yatkınlığı veya hassasiyeti olup olmadığını ortaya çıkarmaya yönelik testler, sadece sağlık amaçlarıyla veya sağlık amaçlı bilimsel araştırmalar için ve uygun genetik danışmanlık hizmeti verilmesi şartıyla yapılabilir" (56) ifadesi, yazımızda yer alan özgül çalışma alanında etik zemine yaslanan hukuki çerçeveyi yetkinlikle çizmiştir. Buna ek olarak, "Türk Tabipleri Birliği Tıbbi Genetik Veriler Bildirgesi" (44) ülkemiz için bu alandaki kurumsal işleyişe yol gösterebilecek etik standartları çizen önemli bir kaynaktır. Bu belgeler genetik testler ve taramaların tıbbi yarar gözetilerek uygulanmasını düzenleyici yönetmelik ya da yönergelere kaynak ve zemin oluşturabilir. Benzer biçimde uzmanlık derneklerinin, genomik skorlama testlerinin ve genetik testlerin erişkinde ve çocuklarda tıbbi

gerekçelerle uygulanmasını denetleyebilecek kılavuzlar geliştirebilmeleri önemlidir. Ülkemizde genetik araştırmaları bilimsel ve etik yönden denetleyen, saydamlık ve hesap verilebilirlik kuralları ile işleyen merkezi bir etik kurulun işlevine gereksinim vardır. Siyasi otoriteden bağımsız, özerk, uluslararası ve ulusal yasal düzenlemeleri gözeterek, evrensel etik ilkeler ve değerler ışığında karar alabilen, denetleyici bir yapının oluşturulabilmesi; genetik araştırmaların, genetik test ve taramaların bilimsel ve etik ilkeler ışığında yürütülebilmesinde önemli bir işlev taşıyacaktır. Bu işlevlerle yapılandırılacak kurulun sağlık bilimleri, hukuk, etik alanlarından uzmanlardan oluşan çok disiplinli yapı taşıması işleyiş ve karar alıcılık açısından önemlidir.

Sonuç ve Değerlendirme

Modern tıp, kişisel genetik profillerin oluşturulması, hastaların tanısının, tedavi seçeneklerinin, ilaç dozlarının, yan etkilerin kişisel bazda ayırt edilmesi yönünde ilerlemektedir. Gen-gen, gen-çevre ilişkilerinin belirlendiği bilgisayar yazılımları, moleküle ait DNA, RNA, protein özellikleri ve ait olduğu metabolik yolakları fonksiyonel bir örüntü içine yerleştiren sistem biyolojisi hızla ilerlemektedir. Nutrigenomik, moleküler biyoloji, farmakogenomik, biyoteknoloji, biyoinformatik gibi temel bilim dallarının klinik dallar ile birlikte çalışmalarının yolu açılmıştır. Genomik tıpta asıl amaç hastalıktan korunma, tanı ve tedavinin bireye göre düzenlenmesi ve bu şekilde insan sağlığının önde tutulmasıdır. Günümüzdeki çalışmaların bilimsel ve etik yöntemini bu amaç belirlemelidir.

Teknoloji ve tıp alanındaki gelişmeler, çevresel faktörlerin kümülatif ve interaktif etkilerinin rol aldığı kompleks hastalıklardan biri olan koroner arter hastalığına yatkınlığın genetik olarak belirlenebileceği beklentisini doğurmuştur. Yüksek hacimli vaka -kontrol gruplarında yapılan GWA çalışmaları koroner arter hastalığı için belli gen bölgeleri saptamış olsa da bu bilgilerin bir skora indirgenmesi için zaman, teknoloji ve gen-gen, gen-çevre ilişkilerini yorumlayabilen gelişmiş istatistik ölçümleri gerekmektedir.

Kardiyolojide genetik testleri kullanacak klinisyenleri bekleyen en önemli sorunlardan biri, tek gen hastalıklarında belirleyici rol oynayan mutasyonların bakıldığı genetik testlerle, kompleks hastalıklarda hastalığa katkısı olabilecek bir çok mutasyonun etkilerinin değerlendirildiği genomik skorlama testlerinin ayrımını yapmak olacaktır. Koroner arter hastalığı için genomik risk skorlama testlerinin yorumlanması konusunda, hastalar tıbbi genetik uzmanı tarafından yeterli ölçüde bilgilendirilmelidir. Bu tekniklerin bireylere, yeterince aydınlatılmadan uygulanması bilimsel ve etik yönden savunulamaz. Fonksiyonel genomik, proteomik, metabolomik, transkriptomik gibi yeni alanların yanı sıra genetik danışmanlık ve genetik etik uzmanlarının içinde bulunduğu multidisipliner yaklaşım bu hastalığın tanı ve tedavisinde genetiğin ve etiğin rolünün belirlenmesi açısından önemlidir.

Genetik testler ve skorlama testlerine hem dünyada hem de ülkemizde ilgi ve talep gün geçtikçe artmaktadır. Genetik araştırmaların, kişi özerkliğine saygı duyularak ve bireysel sorumlulukla dengelenerek; bireye ait bilgilerin korunmasına özen gösterilerek; bilimsel araştırma özgürlüğü desteklenmekle birlikte, insan sağlığı, yararı ve esenliği öncelenerek yürütülmesi esas olmalıdır. Elde edilen bilgilerin ayrımcılık ve damgalama yaratacak şekilde ya da maliyet odaklı ticari kaygılar ile kötüye kullanılmasının önüne geçilmelidir. Ülkemizde genetik testler ile ilgili her türlü kurumsal işleyiş, uluslararası hukukta taraf olduğumuz evrensel belgeler ile yapılandırılmalı, iç hukukta bu bakış açısı ile gereksinim duyulan düzenlemeler yapılmalı; saydamlık ve hesap verilebilirlik ilkeleri ile çalışan bağımsız bir merkezi etik kurul bu araştırmaları denetleyebilmelidir.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yazarlık katkıları: Fikir - D.A., Y.Ü; Tasarım - D.A., Y.Ü; Denetleme - D.A., Y.Ü; Analiz ve/veya yorum - D.A., Y.Ü; Literatür taraması - D.A., Y.Ü; Makale yazma - D.A., Y.Ü.; Kritik inceleme - D.A., Y.Ü.

Kaynaklar

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2010; 121: e46-e215. [CrossRef]
2. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53. [CrossRef]
3. Casas JP, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. Ann Hum Genet 2006; 70: 145-69. [CrossRef]
4. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation 2010; 121: 586-613. [CrossRef]
5. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409: 860-921. [CrossRef]
6. Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. Circ Res 2011; 108: 1252-69. [CrossRef]
7. European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct-to consumer genetic testing for heath related purposes. Eur J Hum Genet 2010; 18: 1271-3. [CrossRef]
8. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 667-79. [CrossRef]
9. Janssens AC, Wilde AA, van Langen IM. The sense and nonsense of direct to consumer genetic testing for cardiovascular disease. Neth Heart J 2011; 19: 85-8. [CrossRef]
10. Hofman N, Tan HL, Alders M, van Langen IM, Wilde AA. Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment? J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2570-6. [CrossRef]
11. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van den Berg MP, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. Eur Heart J 2010; 31: 842-8. [CrossRef]
12. Ağırbaşlı D, Çırakoglu B, Eren F, Sümerkan M, Aksoy S, Aral C, et al. Effects of lecithin: cholesterol acyltransferase genotypes, enzyme

levels and activity on high density lipoprotein levels. J Clin Lipidol 2011; 5: 152-8. [CrossRef]
13. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. Circulation 2010; 121: 2235-48. [CrossRef]
14. Ntzani EE, Rizos EC, Ioannidis JP. Genetic effects versus bias for candidate polymorphisms in myocardial infarction: case study and overview of large-scale evidence. Am J Epidemiol 2007;165:973-84. [CrossRef]
15. Hall WD, Morley KI, Lucke JC. The prediction of disease risk in genomic medicine. EMBO Rep 2004; 5: S22-6. [CrossRef]
16. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol 2007; 166: 28-35. [CrossRef]
17. Lettre G, Palmer CD, Young T, Ejebe KG, Allayee H, Benjamin EJ, et al. Genome-wide association study of coronary heart disease and its risk factors in 8.090 African Americans: the NHLBI CARe Project. PloS Genet 2011; 7: e1001300. [CrossRef]
18. Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2: 7-15. [CrossRef]
19. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. N Engl J Med 2010; 363: 166-76. [CrossRef]
20. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med 2007; 357: 443-53. [CrossRef]
21. Harismendy O, Notani D, Song X, Rahim NG, Tanasa B, Heintzman N, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon-gama signaling response. Nature 2011; 470: 264-8. [CrossRef]
22. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. Lancet 2010; 376: 1393-400. [CrossRef]
23. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm (Accessed August 9, 2011)
24. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. N Engl J Med 2010; 363: 1704-14. [CrossRef]
25. Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. Thromb Res 2011; 18: 907-16.
26. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med 2011; 364: 1144-53. [CrossRef]
27. Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. Pharmacogenomics 2010;11:493-6. [CrossRef]
28. Shin J, Johnson JA. β-Blocker pharmacogenetics in heart failure. Heart Fail Rev 2010; 15: 187-96. [CrossRef]
29. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 11288-93. [CrossRef]
30. Levitt M. Let the consumer decide? The regulation of commercial genetic testing. J Med Ethics 2001; 27: 398-403. [CrossRef]
31. Holmes MV, Harrison S, Talmud PJ, Hingorani AD, Humphries SE. Utility of genetic determinants of lipids and cardiovascular events in assessing risk. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 207-21. [CrossRef]
32. Khoury MJ. Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. Genet Med 2003; 5: 261-8. [CrossRef]
33. Ağırbaşlı M, Güney AI, Özturhan HS, Ağırbaşlı D, Ulucan K, Sevinç D, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1 and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18: 803-9.
34. Ağırbaşlı D, Ağırbaşlı M, Williams SM, Phillips JA 3rd. Interaction among 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase, plasminogen activator inhibitor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predicts the severity of coronary artery disease in Turkish patients. Coron Artery Dis 2006; 17: 413-7. [CrossRef]
35. Rutter M, Plomin R. Opportunities for psychiatry from genetic findings. Br J Psychiatry 1997; 171: 209-19. [CrossRef]
36. Aston CE, Ralph DA, Lalo DP, Manjeshwar S, Gramling BA, DeFreese DC, et al. Oligogenic combinations associated with breast cancer risk in women under 53 years of age. Hum Genet 2005; 116: 208-21. [CrossRef]
37. Wadman M. No consensus on FDA role in gene tests? Nature 1997; 386: 531. [CrossRef]
38. Annes JP, Giovanni MA, Murray MF. Risks of presymptomatic direct-to consumer genetic testing. N Engl J Med 2010; 363: 1100-1. [CrossRef]
39. Malpas PJ. Predictive genetic testing of children for adult-onset diseases and psychological harm. J Med Ethics 2008; 34: 275-8. [CrossRef]
40. Kaye J. The regulation of direct-to-consumer genetic tests. Hum Mol Genet 2008; 17: R180-3. [CrossRef]
41. Tabor HK, Kelley M. Challenges in the use of direct-to-consumer personal genome testing in children. Am J Bioeth 2009; 9: 32-4. [CrossRef]
42. http://spitoon.23andme.com/208/10/28/23andkids-growing-up-genotyped/ (Accessed February 10,2011)
43. Nuffield Council on Bioethics. Genetic Screening Ethical Issues. London, UK: Nuffield Foundation: 1993. Available at: URL: http://www.nuffieldbioethics.org/genetic-screening (Accessed April 22, 2011)
44. Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri, "Tıbbi Genetik Veriler Bildirgesi", Türk Tabipler Birliği Etik Kurulu, TTB Yayınları, 1. Baskı, Ankara, Mayıs 2010: 31-3.
45. Schickle D, Chadwick R. The ethics of screening: is 'screeningitis' an incurable disease?", J Med Ethics 1994; 20: 12-8.
46. Shamoo AE, Resnik DB, editors. Responsible conduct of research. New York: Oxford University Press; 2nd edit, 2009.
47. Ülman YI. Aydınlatılmış Onam. Güncel Hukuk 2007; 46: 51-3.
48. Chadwick R. Genetic testing and screening. In: Singer PA, Viens AM, editors. Cambridge Textbook of Bioethics. 3rd ed. Cambridge University Press: New York; 2009. p. 161.
49. Chadwick RF. What counts as success in genetic counseling? J Med Ethics 1993; 19: 43-6. [CrossRef]
50. WMA International Code of Ethics. Available at: URL: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage] (Accessed April 16, 2011).
51. Özsunay E. Genetikle ilgili yeni hukuksal gelişmeler. Güncel Hukuk 2010; 82: 10-3.
52. McGuire AL, Diaz CM, Wang T, Hilsenbeck SG. Social networkers' attitudes toward direct-to-consumer personal genome testing. Am J Bioeth 2009; 9: 3-10. [CrossRef]
53. American Academy of Pediatrics. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. Pediatrics 2001; 107: 1451-5. [CrossRef]
54. Ülman YI, "Yaşamın Başlangıcı ile ilgili Tıp Etiği Sorunları", Tıp Tarihi ve Tıp Etiği Ders Kitabı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 40. Yılda 40 Kitap Serisi, Üniv. Yay.no.4711, Fakülte yay no.00249, 2007: 371-80.
55. Genetik Hastalıklar Tanı Merkezleri Yönetmeliği. Available at: URL: http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23368.pdf&main=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23368.pdf (Accessed April 5, 2011)
56. Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, Madde 12. Available at: URL: http://www.turkhukuksitesi.com/showthread.php?t=6582, (Accessed November 14, 2010)