

Tüm Ekzom Dizileme Verilerinde İkincil Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Secondary Findings in Whole Exome Sequencing Data

Özgür BALASAR^a, Müşerref BAŞDEMİRCİ^a

^aKonya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZET Amaç: Tüm ekzom dizileme [whole exome sequencing (WES)], etiolojisinde genetik ve klinik heterojenite gösteren hastalıkların tanısında kullanılan etkili bir moleküler yöntemdir. Ayrıca bu yöntem ile hastanın genetik teste tabi tutulmasına neden olan birincil hastalık dışında, ikincil bulgu olarak adlandırılan, yaşamı tehdit eden veya önlenebilir hastalığa neden olan genlerdeki değişiklikler de tespit edilebilir. Bu çalışmanın amacı, WES uygulanan hastalarda ikincil bulguların sıklığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma retrospektif bir çalışmadır, 113 erkek ve 103 kadın olmak üzere toplam 216 hastanın WES verileri ikincil bulgular açısından Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji [American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)] SF v3.2 tavsiyelerine göre araştırıldı. İlgili genlerdeki patojenik ve olası patojenik varyantlar çalışmaya dâhil edildi. **Bulgular:** Hastaların 10'unda (%4,6) ikincil bulgu tespit edilmiştir. Tespit edilen ikincil bulguların 4'ü (%40) kanser fenotipleriyle ilişkili genlerde iken 6'sı (%60) kardiyovasküler fenotipleriyle ilişkili genlerdeydi. Lynch sendromu, ailesel hiperkolesterolemi ve dilate kardiyomyopati, hastalarda en sık tespit edilen ikincil bulgularla ilişkili hastalıklardı. Doğuştan gelen metabolizma hataları fenotipleriyle ilişkili genlerde ikincil bulgu tespit edilmedi. **Sonuç:** Bildiğimiz kadarıyla Türk toplumunda güncel ACMG tavsiyeleriyle WES verilerinden ikincil bulguları değerlendiren yayımlanmış bir çalışma yoktur. WES verilerinden morbidite ve mortaliteyi önlemeyi veya önemli ölçüde azaltmayı amaçlayan bilgileri çıkarmak, değerli ve hayat kurtarıcı bir çabadır. Bu çalışmanın sonuçları, ekzom dizilemede ikincil bulgular hakkında mevcut bilgilere ve Türk toplumunda gelecekteki çalışmalara katkı sağlayacaktır.

ABSTRACT Objective: Whole exome sequencing (WES) is an effective molecular method used in the diagnosis of diseases that show genetic and clinical heterogeneity in their etiology. Also with this method, in addition to the primary disease that causes the patient to undergo genetic testing, variants in genes that cause life-threatening or preventable diseases, called secondary findings, can also be detected. The aim of this study is to investigate the frequency of secondary findings in patients undergoing WES. **Material and Methods:** The study is a retrospective study and WES datas of 216 (113 male, 103 female) patients were investigated for secondary findings according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) SF v3.2 recommendations. Pathogenic and likely pathogenic variants in relevant genes were included in the study. **Results:** Secondary findings were detected in 10 of the (4.6%) patients. Of the secondary findings detected, 4 (40%) were in genes related to cancer phenotypes and 6 (60%) were in genes related to cardiovascular phenotypes. Lynch syndrome, familial hypercholesterolemia and dilated cardiomyopathy were the most frequently detected diseases in patients. No secondary findings were detected in genes related with inborn errors of metabolism phenotypes. **Conclusion:** To our knowledge, there is no published study evaluating secondary findings from WES data with current ACMG recommendations in the Turkish population. Extracting information aimed at preventing or significantly reducing morbidity and mortality from WES data is a valuable and life-saving endeavor. The results of this study will contribute to the current knowledge about secondary findings in exome sequencing and future studies in the Turkish population.

Anahtar Kelimeler: Tesadüfi bulgular; tüm ekzom sekanslama

Keywords: Incidental findings; whole exome sequencing

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Balasar Ö, Başdemirci M. Tüm ekzom dizileme verilerinde ikincil bulguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2024;44(2):91-6.

Correspondence: Özgür BALASAR

Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Konya, Türkiye

E-mail: ozgbalasar@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 09 Jan 2024 **Accepted:** 12 Feb 2024 **Available online:** 06 Mar 2024

2146-9040 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Son yıllarda teknolojiadaki ilerleme, artık bireylerin genomunun uygun bir maliyetle dizilenmesini mümkün kılan genomik tıbbın gelişmesine yol açtı. Yeni nesil dizileme, bir bireyin genomunu veya tüm genomun %1,5'ine karşılık gelen kodlama bölgelelerini içeren ekzonlarını analiz etmek için kullanılan yenilikçi bir teknoloji hâline geldi.¹ Yeni nesil dizileme ve özellikle tüm ekzom dizileme [whole exome sequencing (WES)], artık rutin uygulamada ve araştırmada yaygın olarak kullanılmaya başlandı.¹ WES, klasik yaklaşımlarla belirlenemeyen Mendeliyen kalıtım gösteren hastalıkların moleküler temellerini anlamamıza da yardımcı oldu.

Genetik bir hastalığın tanısında, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme ve aile öyküsünü içeren hastanın kapsamlı bir klinik değerlendirilmesi gerekir. Bir bireyin genetik test istenmesine neden olan klinik durumunu tamamen veya kısmen açıklayan genetik varyantlara birincil bulgular adı verilir. Bir gendeki, bireyin klinik durumuyla ilgili olmayan ancak yine de hasta için tıbbi değeri olabilecek patojenik veya olası patojenik bir varyant ikincil bulgu (İB) olarak adlandırılır.

2013 yılında, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji [American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)], tıbbi olarak eyleme geçirilebilen Mendeliyen kalıtım gösteren bozukluklarla ilişkili 56 genden (v1.0) oluşan bir liste yayımlayarak "tesadüfi bulguların" rapor edilmesine yönelik önerilerde bulunmuştur.² Bu listede bulunan genler; kanser fenotipleriyle (KF) ilişkili genler, kardiyovasküler fenotipleriyle (KVF) ilişkili genler ve doğuştan gelen metabolizma hataları fenotipleriyle ilişkili genler olmak üzere 3 ana kategoride sınıflandırılmıştır. 2016 yılında bu bulguların adı "İB"ler olarak revize edilmiştir ve 1 genin çıkarıldığı (*MYLK*) ve 4 genin (*BMPRIA*, *SMAD4*, *ATP7B*, *OTC*) eklendiği gen listesi güncellenmiştir.³ Bu gen listesi 2021 ve 2022 yıllarında sırasıyla önce 73 gene sonra 78 gene genişletilmiştir.^{4,5} Şu anda kullanılan 2023 yılına ait olan güncel listede (v3.2) 81 gen bulunmaktadır.⁶ Liste her güncellemede genişlese de bunu minimum bir liste olarak sürdürme hedefi devam etmektedir.⁶ ACMG İB'ler listesinin yıllık olarak güncellenmesine yönelik bir çerçeve de belirlemiş bulunmaktadır.

Çalışmada, ACMG İB'ler listesinin en son sürümünden (v3.2) yararlanılarak, klinik olarak genetik hastalıklardan şüphelenilen ve WES uygulanan bireylerde İB'lerin sıklığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Çalışmada 2020-2022 yılları arasında nörogelişimsel gerilik, epileptik ensefalopati, retinal bozukluklar, metabolik ve endokrinolojik bozukluklar, iskelet bozuklukları sebebiyle WES yapılan 216 hastanın WES verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar veya hasta velileri yüz yüze bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışma, KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 27 Ekim 2023; no: 2023/008) ve Konya Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (tarih: 7 Eylül 2023; no: 09-29) tarafından onaylandı.

MOLEKÜLER ÇALIŞMA

Hastaların kan örneklerinden ticari kitler kullanılarak genomik DNA izole edildi. DNA dizileme kitaplıkları, çoğunlukla ticari hazırlama kitleri kullanılarak kimyasal parçalama ile oluşturuldu. Qiagen firmasına ait "QIAseq Human Exome Kit"i (Qiagen, Almanya) kullanılarak insan genomunun 37 Mb büyüklüğündeki ekzonik bölgeleri hedef alındı. Hedef bölgelerin ~%99'unda en az 20X ve üzeri kapsama derinliği hedeflendi. Islak laboratuvarı takiben dizileme işlemi Illumina Novaseq 6000 cihazı (Illumina, San Diego, USA) ile yapılmıştır. Akabindeki biyoinformatik süreçler (bcl'den fastq dönüşümü, kalite değerlendirmeleri, referans genom haritalama, düşük kalitedeki okuma ve varyantların filtrelenmesi ve vcf dosyası oluşturma) "Qiagen CLC Genomics Workbench 12.0.3" üzerinde gerçekleştirilmiştir.

İKİNCİL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Varyantların değerlendirilmesinde Qiagen firmasına ait "Qiagen Clinical Insight, QCI" yazılımı kullanıldı. Varyantlar patojeniteleri ve nedenselliklerine göre değerlendirildi ve ACMG yönergelerine göre 5 sınıfta kategorize edildi; patojenik [pathogenic (P)] varyant, "hastalık yapıcı etkisi kesin olarak bilinen

varyantlar”, olası patojenik [likely pathogenic (LP)] varyant, “hastalık yapıcı etkisi kesin olarak bilinmese de hastalık sebebi olabileceğine dair güçlü kanıtlar bulunan varyantlar”, önemi bilinmeyen varyant [variant of uncertain significance (VUS)], “hastalık yapıcı etkisi hakkında herhangi bir yorum yapılmadığı varyantlar”, olası benign varyant [likely benign (LB)], “hastalık yapıcı etkisi olmadığı kesin olarak bilinmese de hastalık yapmadığına dair güçlü kanıtlar bulunan varyantlar” ve benign (B) varyant “hastalık yapıcı etkisi olmadığı kesin olarak bilinen varyantlar”.⁷ İB’ler ACMG SF v3.2 tavsiyelerine göre değerlendirildi. İlgili genlerdeki patojenik ve olası patojenik varyantlar belirlendi. Hastalara genetik danışmanlık, tıbbi genetik uzmanları tarafından verildi.

BULGULAR

Çalışma grubu 113 erkek ve 103 kadın olmak üzere toplam 216 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların 10’unda (%4,6) İB tespit edildi (Tablo 1). İB tespit edilen hastaların 3’ü erkek, 7’si kadındı. Bu varyantlar toplamda 7 farklı genetik hastalıkla ilişkili 10 farklı gende (*APOB*, *BRCA2*, *LDLR*, *LMNA*, *MSH2*, *MSH6*, *MYL3*, *SCN5A*, *SDHD* ve *TTN*) bulunmaktaydı.

Tespit edilen İB’lerden 4’ü (%40) KF’lerle ilişkili genlerdeydi; *BRCA2* herediter meme ve/veya over kanseri -1, *MSH2* Lynch sendromu -1, *MSH6* Lynch sendromu -1 ve *SDHD* herediter paraganglioma-feokromositoma sendromu -1. Geri kalan 6 İB (%60) KVF’lerle ilişkili genlerdeydi; *APOB* ailesel hiperkolesterolemi -1, *LDLR* ailesel hiperkolesterolemi -1, *LMNA* dilate kardiyomiyopati -1, *TTN* dilate kardiyomiyopati -1, *MYL3* hipertrofik kardiyomiyopati -1 ve *SCN5A* uzun QT sendromu 3; Brugada sendromu -1. Doğuştan gelen metabolizma hataları fenotipleriyle ilişkili genlerde İB tespit edilmedi.

Lynch sendromu, ailesel hiperkolesterolemi ve dilate kardiyomiyopati hastalarda en sık tespit edilen İB’lerle ilişkili hastalıklardı. Tespit edilen hastalıkların tamamı otozomal dominant kalıtım göstermekteydi ve hastalar bunlar için heterozigot zigositeye sahiptiler. Missense varyantlar en sık görülen (5/10) varyant tipi idi. Diğerleri sırasıyla, frameshift delesyon (3/10) ve nonsense varyantlardı (2/10).

TARTIŞMA

Çalışmada 216 hastanın WES verileri, İB’ler açısından güncel ACMG önerilerine göre değerlendirildi ve hastaların 10’unda primer hastalığı ile ilişkisi olmayan LP/P varyantlar saptandı. Çalışmamızda İB sıklığı %4,6 olarak tespit edildi.

TABLO 1: ACMG tavsiyelerine göre tespit edilen P/LP varyantlar.

Cinsiyet	Gen	Transkript	Varyant	Zigosite	Varyant tipi	Protein değişikliği	dbSNP ID	GnomAD	ACMG	Hastalık adı	Kalıtım
E	BRCA2	NM_000059.4	c.7975A>G	Heterozigot	Missense	p.Arg2659Gly	rs80359026	-	P	Herediter meme ve/veya over kanseri	OD
K	MSH2	NM_002513	c.842C>G	Heterozigot	Nonsense	p.Ser281*	rs63749991	-	P	Lynch sendromu	OD
E	MSH6	NM_00179.3	c.1579delC	Heterozigot	Frameshift delesyon	p.Leu527TTrp5*44	-	-	LP	Lynch sendromu	OD
K	SDHD	NM_003002.4	c.407delT	Heterozigot	Nonsense	p.Leu134*	-	-	LP	Herediter paraganglioma-feokromositoma sendromu	OD
K	TTN	NM_133379.5	c.11782_11783delAT	Heterozigot	Frameshift delesyon	p.Met6928Glu5*4	rs747773899	%0.0004	LP	Dilate kardiyomiyopati	OD
E	LMNA	NM_170707.4	c.1303C>T	Heterozigot	Missense	p.Arg435Cys	rs150840924	%0.0008	LP	Dilate kardiyomiyopati	OD
K	MYL3	NM_00258.3	c.170C>G	Heterozigot	Missense	p.Ala57Gly	rs139794067	%0.0072	LP	Hipertrofik kardiyomiyopati	OD
K	SCN5A	NM_000335.5	c.4856C>T	Heterozigot	Missense	p.Thr1619Met	rs199473282	%0.0004	LP	Uzun QT sendromu 3; Brugada sendromu	OD
K	LDLR	NM_000527.5	c.1324T>C	Heterozigot	Missense	p.Tyr442His	rs879254863	-	LP	Ailesel hiperkolesterolemi	OD
K	APOB	NM_000384.3	c.7387delG	Heterozigot	Frameshift delesyon	p.Ala2463Leufs*4	rs1324933978	-	LP	Ailesel hiperkolesterolemi	OD

ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji; P: Patojenik; LP: Olası patojenik; OD: Otozomal dominant.

Ülkemizde 622 hastaya ait klinik ekzom verilerinin araştırıldığı çalışmada, İB sıklığı %2,1 tespit edilmiştir.⁸ Çalışmamızda daha yüksek çıkmasının sebebi, WES verilerinin araştırılmış olması ve incelenen gen sayısının daha fazla olması olabilir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, ACMG önerileri doğrultusunda incelenen gen sayısı farklılıklar gösterebilmektedir (56, 59, 73 veya 78 gen).

Literatürde tespit edilen İB sıklıkları %0,6-6,6 arasında değişmektedir.^{9,10} Aloraini ve ark. yaptıkları çalışmada, Suudi nüfusundaki İB sıklığını %8 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır.¹¹ Ancak çalışmaya katılan aile sayısına (574) göre 48 bireyde İB sıklığı hesaplanmıştır. Tüm katılımcıların (1.254) hesaplamaya dâhil edilmesi durumunda İB sıklığı önemli ölçüde azalacaktır (%3,83).

Literatürde İB çalışmalarına dâhil edilen katılımcı sayısı 161-21.915 arasında değişmektedir.^{12,13} Örneklem büyüklüğünün çok büyük olduğu çalışmalar etik ve finansal bazı engeller ortaya koyabilir, ancak örneklem büyüklüğünün çok küçük olduğu çalışmalar bulguların toplum düzeyine yansıtılmasını engelleyebilir.¹⁴ Yayımlanan çalışmalar arasında en yüksek tespit edilen İB frekansları, %6,6 ve %6,1 ile sırasıyla 196 ve 280 katılımcı sayısı nispeten düşük olan çalışmalarda gösterilmiştir.^{10,15}

İB çalışmalarının çoğu Çin, Hollanda, Katar, Kore, Lübnan, Pakistan, Singapur, Suudi Arabistan ve Tayland gibi yerel popülasyonları temsil ediyordu.^{9-11,15-20} Literatürde 4 ana ata grubundaki (Avrupa, Doğu Asya, Afrika ve Amerika) 14 farklı popülasyonu içeren temsili çalışmalar vardı.²¹ Çalışmamız ülkemizde, bildiğimiz kadarıyla WES verilerinden güncel ACMG önerileriyle İB frekansının araştırıldığı ilk çalışmadır.

ACMG yönergelerinde İB'lerle ilişkili güncellemelerine bağlı olarak çalışmalarda incelenmesi gereken gen sayısı artış göstermektedir. Dolayısıyla güncel çalışmalarda incelenen gen sayısı daha fazladır. Son yayımlanan ACMG SF v3.2 yönergeline göre incelenmesi önerilen gen sayısı 81'dir.⁶ Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma dışında ACMG SF v3.2'nin kullanıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Yalnızca hasta bireylerle yapılan çalışmalarda, İB frekansının %1,0-6,1 arasında değiştiği bildiril-

miştir.^{15,22} Yalnızca asemptomatik bireylerle yapılan çalışmalarda ise İB frekansının %0,6-2,7 arasında değiştiği rapor edilmiştir.^{9,17} Çalışmamız sadece hasta bireylerden oluşmaktadır ve İB frekansı literatür ile uyumludur. Literatürdeki çalışmalarda İB sıklığının farklı bulunması; ACMG güncellemeleriyle incelenmesi önerilen gen sayısının artması, yöntem farklılığı, örneklem büyüklüğü, semptomatik/ asemptomatik bireylerin dâhil edilmesi ve farklı coğrafyalardan kaynaklanabilmektedir.

Literatürdeki İB çalışmalarında kanser ve KVF ile ilgili hastalıklar daha sık görülmektedir. Önceki çalışmalarda KF oranı %16,7-46,2 ve KVF oranı %11,7-54,5 arasında değişmektedir.^{10,15-17} Çalışmamızdaki yüksek KVF yüzdesi (%60) kullanılan farklı ACMG versiyonlarıyla kısmen açıklanabilir. ACMG v3.2'yi kullanarak *TTN* genine ait bir varyantı daha dâhil ettik. ACMG İB güncel listesinin v3.0'dan farkı, *TTN* geninin de listeye dâhil olmasıdır. Bu da KVF yüzdesinin artmasına katkı sağlamış olabilir. İB çalışmalarında, KVF'de en sık uzun QT sendromu 3; Brugada sendromu ve hipertrofik kardiyomiyopati rapor edilmiştir. *BRCA1/2* ilişkili herediter meme ve/veya over kanseri ve Lynch sendromu en sık bildirilen kanser sendromlarıdır. Sıklıkla bildirilen diğer İB'ler arasında ailesel hiperkolesterolemi, malign hipertermi, Marfan sendromu ve Loeys-Dietz sendromu yer alır. Çalışmamızda KF ilişkili hastalıklarda en sık Lynch sendromu tespit edilirken, KVF ilişkili hastalıklarda dilate kardiyomiyopati ve ailesel hiperkolesterolemi tespit edilmiştir. Genel olarak, İB'lerde tespit edilen hastalıkların sıklığı, esas olarak hastalıkların popülasyondaki yaygınlığını yansıtmaktadır. Prevalansı yüksek olan hastalıklar daha yüksek sıklıkta tespit edilmiştir: Lynch sendromu %0,44, dilate kardiyomiyopati %0,25-0,4 ve ailesel hiperkolesterolemi %0,2-0,5.²³⁻²⁵

Çalışmada, doğuştan gelen metabolizma hataları fenotipleriyle ilişkili bir hastalık tespit edilmemiştir. Bunun sebebi bu gruptaki hastalıkların yenidoğan döneminde bulgu vermesi, yenidoğan tarama programında olması veya metabolik testlerle tanı alması olabilir. Raporlanması önerilmeyen VUS varyantların önümüzdeki yıllarda patojenitesinin ek çalışmalarla netleşmesi ve ACMG listesinin genişlemesi ile İB frekanslarında artış olması beklenmektedir.

ACMG, listede yer alan otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda 2 P/LP varyant bulunan bireylerin raporlandırılmasını önermektedir. Tek P/LP varyantı bulunan taşıyıcı bireyler gözden kaçmaktadır. Akraba evliliklerinin yoğun olduğu toplumlarda taşıyıcı bireylerin de raporlandırılmasının sonraki nesiller için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışma grubu semptomatik bireylerden oluşmaktadır ve sonuçların doğrudan bir bütün olarak Türkiye nüfusunu yansıttığını iddia etmek güçtür.

SONUÇ

WES, Mendeliyen kalıtım gösteren ve kompleks genetik hastalıkların nedenlerinin anlaşılmasında büyük ilerlemelere yol açan ileri bir moleküler yöntemdir. Öte yandan ekzom verileri analiz edilirken, diğer aile üyelerini ilgilendiren, yaşamı tehdit eden ve/veya önlenabilir hastalıklara neden olan veya yatkın hâle getiren genomik değişikliklerle karşılaşılabılır. Etik ve psikososyal sorunlara yol açabilecekleri için bunları bildirmeye karar vermek zordur. 2023 yılında bildirilen ACMG tavsiyeleri, bu konuda bize yol göstermektedir ve 81 gendeki P/LP değişikliklerin bildirilmesini önermektedir. Ancak her toplumun genom havuzunun farklı olmasının yanı sıra sosyodemografik özellikleri ile de diğerlerinden farklılık

gösterdiğinden, bu listenin gözden geçirilmesi ve genişletilmesi kaçınılmaz görünmektedir. Bildiğimiz kadarıyla Türk toplumunda güncel ACMG önerileriyle WES verilerinden İB'leri değerlendiren yayımlanmış bir çalışma yoktur, bu nedenle Türk toplumunun WES verilerini değerlendiren bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını ümit etmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özgür Balasar; **Tasarım:** Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci; **Denetleme/Danışmanlık:** Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özgür Balasar; **Analiz ve/veya Yorum:** Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci; **Kaynak Taraması:** Özgür Balasar; **Makalenin Yazımı:** Özgür Balasar; **Eleştirel İnceleme:** Özgür Balasar, Müşerref Başdemirci.

KAYNAKLAR

1. Delanne J, Nambot S, Chassagne A, Putois O, Pelissier A, Peyron C, et al. Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. a review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2019;62(6):103529. [Crossref] [PubMed]
2. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15(7):565-74. Erratum in: *Genet Med.* 2017;19(5):606. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, 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. Erratum in: *Genet Med.* 2017;19(4):484. [Crossref] [PubMed]
4. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. 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. Erratum in: *Genet Med.* 2021. [Crossref] [PubMed]
5. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. 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. [Crossref] [PubMed]
6. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]

7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Arslan Ateş E, Türkyılmaz A, Yıldırım Ö, Alavanda C, Polat H, Demir Ş, et al. Secondary findings in 622 Turkish clinical exome sequencing data. *J Hum Genet*. 2021;66(11):1113-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Jain A, Gandhi S, Koshy R, Scaria V. Incidental and clinically actionable genetic variants in 1005 whole exomes and genomes from Qatar. *Mol Genet Genomics*. 2018;293(4):919-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Jang MA, Lee SH, Kim N, Ki CS. Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes. *Genet Med*. 2015;17(12):1007-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Aloraini T, Alsabaie L, Alasker S, Al Maitiri A, Alswaid A, Eyiad W, et al. The rate of secondary genomic findings in the Saudi population. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):83-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Kuo CW, Hwu WL, Chien YH, Hsu C, Hung MZ, Lin IL, et al. Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in Taiwanese exomes. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1455. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. eMERGE Clinical Annotation Working Group. Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants. *Genet Med*. 2020;22(9):1470-7. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. *Dental Press J Orthod*. 2014;19(4):27-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Jalkh N, Mehawej C, Chouery E. Actionable exomic secondary findings in 280 Lebanese participants. *Front Genet*. 2020;11:208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Chen W, Li W, Ma Y, Zhang Y, Han B, Liu X, et al. Secondary findings in 421 whole exome-sequenced Chinese children. *Hum Genomics*. 2018;12(1):42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Haer-Wigman L, van der Schoot V, Feenstra I, Vulto-van Silfhout AT, Gilissen C, Brunner HG, et al. 1 in 38 individuals at risk of a dominant medically actionable disease. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(2):325-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Skrahin A, Cheema HA, Hussain M, Rana NN, Rehman KU, Kumar R, et al. Secondary findings in a large Pakistani cohort tested with whole genome sequencing. *Life Sci Alliance*. 2023;6(3):e202201673. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Januar SS, Kuan JL, Brett M, Tiang Z, Tan WL, Lim JY, et al. Incidentalome from genomic sequencing: a barrier to personalized medicine? *EBioMedicine*. 2016;5:211-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Chetruengchai W, Shotelersuk V. Actionable secondary findings in the 73 ACMG-recommended genes in 1559 Thai exomes. *J Hum Genet*. 2022;67(3):137-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Olfson E, Cottrell CE, Davidson NO, Gurnett CA, Heusel JW, Stitzel NO, et al. Identification of medically actionable secondary findings in the 1000 genomes. *PLoS One*. 2015;10(9):e0135193. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Natarajan P, Gold NB, Bick AG, McLaughlin H, Kraft P, Rehm HL, et al. Aggregate penetrance of genomic variants for actionable disorders in European and African Americans. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra151. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Haraldsdottir S, Rafnar T, Frankel WL, Einarsdottir S, Sigurdsson A, Hampel H, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. *Nat Commun*. 2017;8:14755. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: a translational review of current literature. *J Intern Med*. 2019;286(4):362-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(47):4517. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]