

# TİBB İŞÇİLƏRİ ÜÇÜN KLİNİKİ VƏ REPRODUKTİV GENETİKA ÜZRƏ TƏLİMAT KİTABÇASI





**Prof. Dr. Volkan BALTACI**

Volkan BALTACI 1964-cü ildə Ankarada doğulub. 1988ci ildə Ankara Universiteti Tibb fakültəsindən məzun olub. Tibbi genetik uzmanlıq təhsilini 1993-cü ildə tamamlamış, 1999cu ildə bu istiqamətdə dossent və 2008 ciildə professor olmuşdur. Bundan əlavə 2003cü ildə toksikologiya istiqamətində doktorantura programını tamamlayan Dr. Baltacı 1993-cü ildən bu yana 40mindən çox xəstəyə prenatal genetik diaqnoz testi həyata keçirmiş, 1998 ci ildən etibarən isə çalışmalarını çoxalma genetikası və preimplantasyon genetik diaqnostika yönündə yoğunlaşdırılmış, bu mövzuda çox sayıda yerli və xarici məqalə yayımlamış və 5 mindən çox PGT işləməsi gerçəkləşdirmişdir. Baylor College və Maastricht Universitetlərində çoxalma genetikası və preimplantasyon genetik diaqnostika mövzularında çalışmış olan Dr. Baltacı fərqli universitetlərdə müəllim olaraq çalışmışdır. Evli və iki uşaq atası olan Dr. Volkan Baltacı, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tip Fakultesi Tibbi Genetik Anabilim Dalı başkanı və Mikrogen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi direktorudur.



## **Dr. Turab Canbaxışov**

Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyə Klinikasının  
2-ci Mama-ginekologiya şöbəsinin  
müdiri, Kafedranın assistenti.

### **Digər yazıçılar :**

Azadova Aysən

Vüsal Ə Əliyeva

Tel: 0502097555

Mail: [fetalnsmerkez@mail.ru](mailto:fetalnsmerkez@mail.ru)

Web: [fetalmerkeznsgenetics.az/](http://fetalmerkeznsgenetics.az/)

Ünvan : Bakı, Ziya Bünyadov 34

## Ön söz:

Ölkəmizdə yüksək qohum evliliyi faizi, coğrafi yerləşim və nəhayət yüksək doğum sürəti kimi səbəblər genetik xəstəliklərin sıxlıqla rast gəlinməsinə səbəb olmaqdadır.

Bu xəstəliklərin əksərən müalicələrinin olmamağı, xəstələrin baxıma möhtac olmaları, yüksək ölüm və xəstəliyə sahib olmaları qabaqlayıcı tibb tətbiqetmələrini (evlilikdən əvvəl, yeni doğmuş və digər araşdırırmalar, prenatal və preimplantasyon genetik diaqnozu) ön plana çıxarmaqdadır. Məsələn; tək gen xəstəliklərinə istiqamətlənmiş Preimplantasiya Genetik Diaqnoz Programı, qoruyucu həkimlik adına müasir tibbin ən təsirli silahlarından biri halına gəlmişdir. Günümüzdə genetik xəstəlik daşıyıcısı cütlükleri hamiləliyin sonlandırılmasından qoruyan, qısa zamanda sağlıqlı körpəyə sahib olmayı təmin edən və eyni zamanda birdən çox xəstəlik üçün diaqnoz imkanı verən başqa bir texnologiya mövcud deyildir. Bu vəziyyət, reproduktiv tibb ilə məşğul olan həkimlər başda olmaqla bütün məsləkdaşlarımızı tibbi genetik prinsipləri öyrənib mənimsəməyə və inkişafı daha yaxından izləyərək yaxşı bir tətbiqedici olmağa təşviq etməkdədir. Digər tərəfdən, demək olar ki bütün sahələrin həkimləri, genetik test və tətbiqlərə hər keçən gün daha çox ehtiyac duyurlar.

Siz həkimlərin tibbi genetik test və üsulları günlük programlarına daha çox daxil etmələrini təmin etmək məqsədilə hazırladığımız bu kitabın içindəki şəkillər və təcrübi diaqramlar, xəstələrinizə məsləhət verməyinizi və açıqlama etməyinizi asanlaşdıracaq.

Bu kitabı günlük praktikanızda bir müraciət formu olaraq masanızda saxlamağınız diləyi ilə sizlərə təqdim etməkdən xoşbəxtlik duymaqdayıq.

Redaktordan:

Tibbi genetik, həkimlərin gündəlik praktikalarında, pasientlərini izləyərkən ən çox müraciət etdikləri sahələrdən biri halına gəlmişdir. Tibbi sahələrin demək olaki hamısı ya diaqnoz, ya müalicə, ya da pasientin izlənməsi sırasında genetik testlərə və ya genetik konsultasiyaya ehtiyac hiss etməkdədir. Onkoloqlar, hematoloqlar, pediatrlar və qadın-doğum uzmanları başda olmaq üzrə çox sahə molekulyar genetik ilə birgə çalışmaqdadır.

Bu kitabı, xüsusilə qadın xəstəlikləri və doğum uzmanları başda olmaqla siz həkimlərə, "tibbi genetikanın" təməl mexanizmalarını, çalışma prinsiplərini və test texnologiyalarını izah etmək, ayrıca genetik diaqnoz və müalicə zamanı əldə edilən yeni nəticələri çatdırmaq, onları günlük praktikanıza daha çox daxil etməniz məqsədiylə hazırlanmışdır.

Bu kitabçanı masanızda tutacağınız bələdçi kimi hazırladıq və ümüb edirik ki, sizə gündəlik təcrübənizdə daha çox genetik məlumat əldə etməyə kömək edəcəyik.

# **İçindəkilər :**

HÜCEYRƏ-HÜCEYRƏ BÖLÜNMƏSİ (MEYOZ VƏ MİTOZ)- GAMETOGENEZ

1. Hüceyrə
2. Hüceyrə bölünməsi
3. Gametogenez

DNT-XROMOSOMLAR-MAYALANMA-ERKƏN EMRİYOGENEZ-MOZAİSİZM GENETİK XƏSTƏLİKLƏR

1. Tək gen xəstəlikləri
2. Ekstranuklear irsi xəstəliklər
3. Xromosomal xəstəliklər
4. Multifaktorial xəstəliklər

GENETİK RİSKLƏRİN DƏYƏRLƏNDİRİLMƏSİ VƏ GENETİK KONSULTASIYA

1. Ailə hekayəsi
2. Pedigri

TERATOGENLƏR

ÇOXALMA GENETİKASINDA İSTİFADƏ EDİLƏN TESTLƏR VƏ TEKNOLOGİYALAR

DAŞIYICI TARAMA TESTLƏRİ

DAŞIYICI TARAMA TEST METODLARI

DİGƏR TARAMA TESTLƏRİ

1. Hemoglobin Elektroforezi
2. Frajil-X taraması (CGG-AGG Analizi)
3. Spinal Muskulyar Atrofiya Taraması

DAŞIYICILIQ TARAMA TESTLƏRİ ÜÇÜN UYGULAMA BƏLƏDÇİSİ

FƏRQLİ TOPLUMLarda DAŞIYICILIQ NİSBƏTLƏRİ VƏ DAŞIYICI TARAMA TESTLƏRİNİN GÜCÜ

DİAQNOZU QOYULMAMIŞ GENETİK XƏSTƏLİKLİ UŞAQ SAHİBİ CÜTLÜKLƏR ÜÇÜN TARAMA

GENETİK XƏSTƏLİK RİSQLƏRİ YÜKSƏK OLAN CÜTLÜKLƏRƏ YANAŞMA VƏ ÇARƏLƏR

PRENATAL GENETİK DİAQNOSTİKA VƏ TARAMA

PRENATAL GENETİK TARAMA TESTLƏRİ

NONİNVAZİV PRENATAL TEST

PRENATAL GENETİK DİAQNOSTİKA TESTLƏRİ

1. Xorion xovların biopsiyası (CVS)
2. Amniosentez
3. Prenatal diaqnostika məqsədli kariotip analizi
4. Prenatal diaqnostika məqsədli Microarray (Array CGH-Molekulyar Kariotipləmə)
5. Prenatal diaqnostika məqsədli mutasiya analizi

DÜŞÜK MATERİALININ TEST EDİLMƏSİ

YENİDOĞULMUŞ TARAMA TESTİ

TÖVSIYYƏ EDİLƏN YENİDOĞULMUŞ TARAMA PANELİ

PREİMPLANTASIYON GENETİK DİAQNOSTİKA VƏ TARAMA (PGT-A)

EMBRİYO BİOPSİYASI

PREİMPLANTASIYON GENETİK DİAQNOSTİKA

PGT İŞ AXIŞI

TƏK GEN XƏSTƏLİKLƏRİ ÜÇÜN PGT

XROMOSOMAL XƏSTƏLİKLƏR ÜÇÜN PGT

PREİMPLANTASIYON GENETİK TARAMA (PGT-A)

PGT-A-DA İSTİFADƏ EDİLƏN TEST METODLARI

BƏZİ NADİR XƏSTƏLİKLƏR, GENETİK TƏMƏLLƏRİ VƏ GENETİK YAXINLAŞMALAR

1. Alzheimer Xəstəliyi
2. Autizm
3. Diqqət əksikliyi pozğunluğu, Diqqət əksikliyi və Hiperaktivitə Pozğunluğu
4. Autoimmun xəstəliklər
5. Yarıq dodaq və/vəya Damaq
6. Düşük ayaq
7. Konjenital ürək xəstəlikləri
8. Epilepsiya/Tutmalar
9. Hidrosefaliya
10. Nöral Tüp Deffektləri
11. Parkinson Xəstəliyi
12. Psixiatrik pozğunluqlar

## NADİR XƏSTƏLİKLƏRƏ YANAŞMA

### İSTİFADƏ EDİLƏN DİAQNOZ TESTLƏRİ

#### TEZ-TEZ RASTLANAN GENETİK XƏSTƏLİKLƏR

1. Alfa talassemiya
2. Autosomal Resessiv Polikistik Böyrək Xəstəliyi
3. Betta Talassemiya
4. Biyotinidaz Əksikliyi
5. Klassik Konjenital Adrenal hiperplaziya
6. Klassik Qalaktozemiya
7. Kongenital Qlikozilləşmə pozğunluğu
8. Kistik Fibrozis
9. Ailəvi Ağdəniz qızdırması
10. Dyuşen Əzələ Distrofiyası
11. Fenilketonuriya
12. Frajil-X sindromu
13. Oraqvari Hüceyrə anemiyası
14. Kongenital Karlıq
15. Spinal Əzələ atrofiyası
16. Tey-Saks xəstəliyi

# TİBB İŞÇİLƏRİ ÜÇÜN KLİNİKİ VƏ REPRODUKTİV GENETİKA ÜZRƏ

## TƏLİMAT KİTABÇASI

### GİRİŞ

Tibbi Genetika tibb işçilərinin gündəlik təcrübələrində xəstələrinə nəzarət edərkən ən çox müraciət etdikləri sahələrdə birinə çevrilmişdir. Demək olar ki, tibb sahələrinin hamisində ya diaqnostika mərhələsində, ya müalicə mərhələsində, ya da xəstəyə nəzarət mərhələsində genetik analizlərə və ya genetik məsləhətlərə ehtiyac duyulur. Bir çox ixtisas sahibləri, xüsusən də, onkoloqlar, hematoloqlar, pediatrlar və ginekoloqlar molekulyar genetika ilə qarşılıqlı şəkildə işləyirlər. Fərdiləşdirilmiş tibb inkişaf etdikcə bu tələbat daha da artacaqdır.

Bu kitabça, xüsusilə ginekoloqlar başda olmaqla, tibb işçiləri üçün “tibbi genetika”nın əsas mexanizmlərini, iş prinsiplərini və analiz texnologiyalarını izah etmək və eyni zamanda genetik diaqnostika və müalicə sahəsində olan yenilikləri siz tibb işçilərinə çatdırmaq, onları gündəlik təcrübələrinizə daha çox daxil etmənizi təmin etmək məqsədilə tərtib edilmişdir.

Bu kitabçanı iş masanızın üzərində saxlayacağınız bələdçi şəklində hazırladıq və ümid edirik ki, gündəlik təcrübənizə genetikanı daha çox daxil edəcəksiniz.

### HÜCEYRƏ – HÜCEYRƏNİN BÖLÜNMƏSİ (MEYOZ VƏ MİTOZ) - QAMETOGENEZ

#### HÜCEYRƏ:

İnsan bədənində “somatik” və “qametlər” olmaqla iki növ hüceyrə mövcuddur. Somatik hüceyrələr bədənin örtüyünü təşkil etməklə yanaşı, qidalanma, enerji yaratma, hərəkət və digər xüsusi həyatı funksiyaları yerinə yetirən hüceyrələrdir. Qamet hüceyrələri isə (sperma və oosit) genetik materialı sonrakı nəslə ötürən, rekombinasiyalar etməklə nəsillərin fərqliliklərlə davamlılığını təmin edən, spesifik xüsusiyyətlərə malik hüceyrələrdir. Hər bir hüceyrə spesifik və sabit organoïdlərə malikdir. Lakin bu organoïdlər yerləşdiyi toxuma və orqanlardan asılı olaraq kəmiyyət və struktur dəyişiklikləri əks etdirə bilirlər. Misal olaraq, mitokondriyalar enerji ehtiyacı yüksək olan orqanlara aid hüceyrələrdə (məsələn, nevronlar və ya hepatositlər) istər xüsusi quruluşda, istərsə də, kəmiyyətcə çox sayıda olsa da, daha az enerji ehtiyacı olan hüceyrələrdə (qan hüceyrələri kimi) daha az miqdarda olur.

Organoïdlər hüceyrənin sitoplazmasının daxilində sərbəst və ya asılı şəkildə ola bilir. Hər bir organoïd həyatı funksiyalara malikdir. Organoïdlər arasında yalnız nüvə və mitokondriyada genetik

material mövcuddur. Bununla belə, bütün organoidlər genetik materialın nəzarətindədir və genetik nəzarətin pozulması nəticəsində yaranan funksional pozuntulara və genetik xəstəliklərə səbəb ola bilirlər. Genetik xəstəliklərin böyük əksəriyyəti nüvə DNT-sindəki (dezoksiribonuklein turşusu) dəyişikliklər (patogen variasiya-mutasiyalar) nəticəsində yaranır, bu da kitabçada ətraflı izah ediləcəkdir. Bununla belə, bəzi genetik xəstəliklər organoidlərlə əlaqələndirilir və bu baxımdan ən çox yayılmış orgaṇoid mitokondriyadır. Mitochondrial DNT-dəki mutasiyalar yaxşı tanıdığımız bir çox xəstəliyə səbəb olur. Bu xəstəliklər adətən enerji yaranması əlamətlərini əks etdirir və bir çox orqan və sistemi əhatə edir (məsələn, Leigh xəstəliyi, MELAS). Genetik xəstəliklərə səbəb olan digər bir orgaṇoid hüceyrənin membranıdır. Tərkibində genetik material olmamasına baxmayaraq, hüceyrə membranında və ya lizosomal membranda meydana gələ biləcək genetik problemlər kistik fibroza və ya lizosomal xəstəliklərə (Sistinoz kimi) səbəb ola bilir.

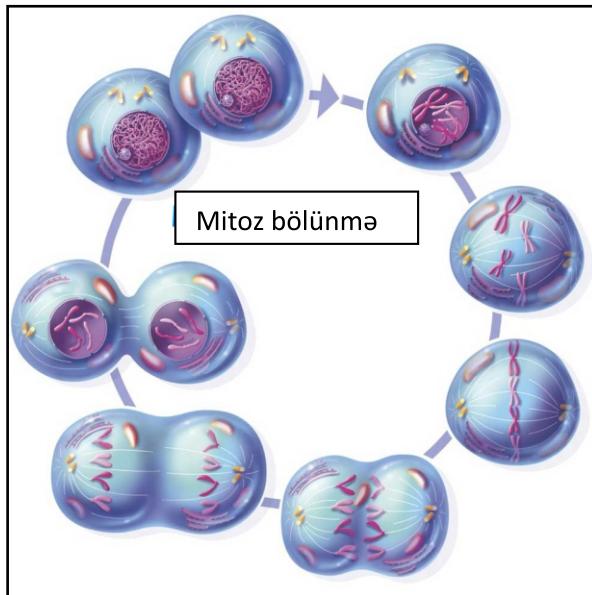
### **HÜCEYRƏNİN BÖLÜNMƏSİ (MEYOZ VE MİTOZ)**

Hər bir insan həyata bir hüceyrə olaraq başlayır və yetkin bir insan olduqda bu miqdar  $10^{12} - 10^{16}$  qədər olur. Hər saniyə milyonlarla hüceyrəmiz ölü və yeniləri yaranır. Yeni yaranan hüceyrələrimizdə xromosom səviyyəsində və ya DNT səviyyəsində proseslər demək olar ki, heyrətamız dərəcədə dəqiq gedir, lakin az da olsa xətalar baş verə bilər. Xromosomlardakı pozuntular təxminən 100.000 bölünmədə bir dəfə baş verir. DNT səviyyəsində meydana gələn təzə mutasiya nisbəti isə təxminən hər 30 milyon baza cütündə bir olacaq şəkildə tezliyə malikdir (1). Bu səhvlər DNT təmir mexanizmləri, apoptoz və ya digər mexanizmlər tərəfindən nəzarət altında saxlanılmaqla yanaşı, somatik mutasiyalar ilə xərçəng formasiyaları və ya qamet hüceyrələrində isə yeni nəslə ötürülən de novo genetik xəstəliklər şəklində qarşımıza çıxa bilər. İnsan hüceyrələrinin bölünmə ehtiyacı böyümə, sağalma, əksilən hüceyrələrin yerinin dolması kimi səbəblərlə yanaşı, hüceyrə həcmiinin artması ilə də sıx əlaqəlidir. Hüceyrə böyüdükcə hüceyrənin həcmi radiusunun kubu nisbətində böyük miqdarda artsa da, hüceyrə membranının səthi isə radiusun kvadratı ilə mütənasib olaraq daha az nisbətdə artır. Müəyyən müddətdən sonra hüceyrə həcmindəki artım səthdəki artımdan böyük olur və hüceyrə membranı hüceyrə həyatı üçün, tələblərə cavab verə bilməz. Bu vəziyyəti aradan qaldırmaq üçün hüceyrə iki kiçik yeni hüceyrəyə bölünür ki, buna "mitoz" deyilir. Mitoz bölünmə somatik hüceyrələrdə olsa da, meyoz bölünmə yalnız qamet hüceyrələrində baş verir.

### **MİTOZ HÜCEYRƏ BÖLÜNMƏSİ**

Hüceyrələr bölünmədikdə interfaza adlanan fazada gözləyirlər. İnterfaza hüceyrənin inkişaf mərhələsidir. Mitozun başlanğıcında birinci mərhələ profilaktikadır və bu mərhələdə sentrosomlar əks qütblərə doğru hərəkət edərkən onların arasında mil lifləri əmələ gəlir. Xromosomlar qabarılmasınağa başlayır (yəni xromatin dəstəsi əmələ gəlir). Növbəti metafaza mərhələsində nüvə membranı yoxa çıxmaga başlayır (metafaza lövhələrindən Kariotipi belə təhlil edə bilirik), nüvəcik görünməz olur və qoşlaşmış xromosomlar (homoloji xromosomlar) hüceyrənin ekvatorunda düzülür və sonrakı ana faza mərhələsində sentromer bölgəsindən bir-birinə bağlanan qohum xromosomlar əks qütblərə çəkilir. Telofaz mərhələsində xromosomların qütblərə çəkilməsi başa

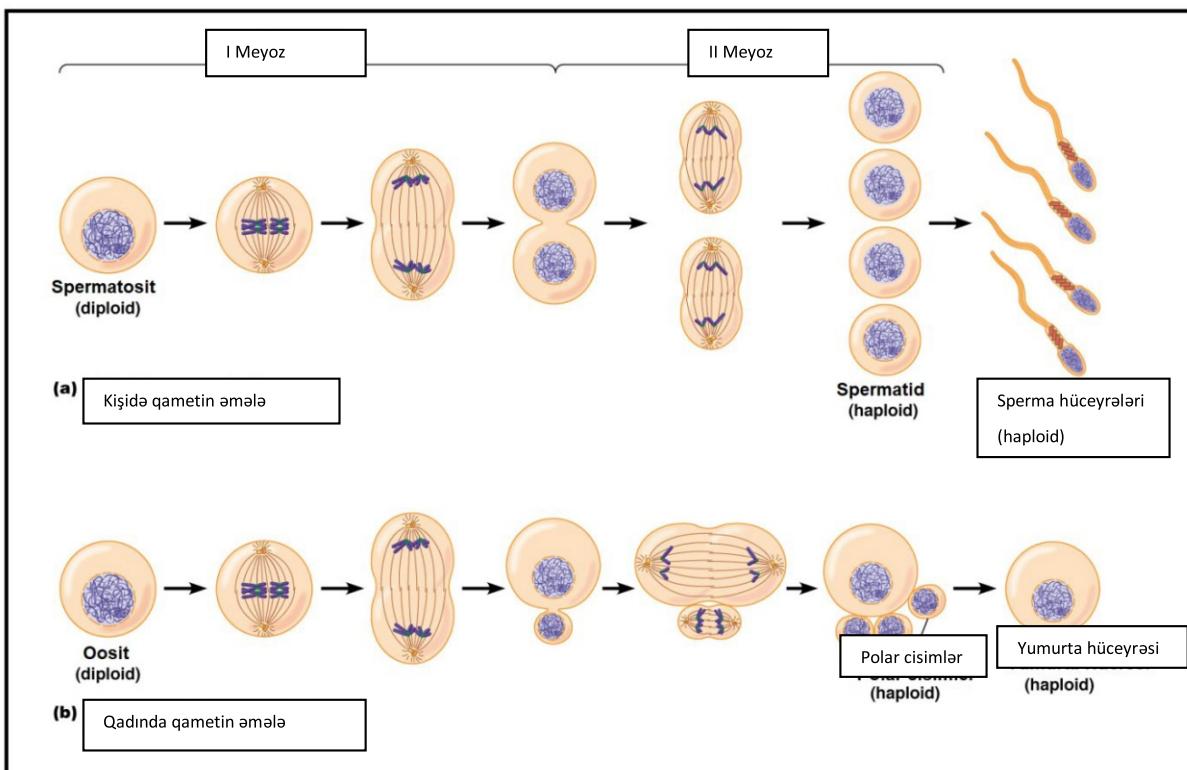
çatır. Mitoz somatik hüceyrələrdə baş verir və bu bölmədə 46 xromosomlu hüceyrələrdən 46 xromosomlu kiçik hüceyrələr əmələ gəlir (Şəkil 1-a).



**Şəkil 1-a:** Mitoz bölünmənin fazaları

### MEYOZ BÖLÜNMƏ

Meyoz bölünmə iki mərhələdən ibarətdir və bunun nəticəsində meydana gələn hüceyrələrdə xromosomların sayı yarıya düşür. Meyoz nəticəsində əmələ gələn reproduktiv hüceyrələr bir-birindən krossing-over (keçid) səbəbiylə genetik olaraq fərqlənirlər və beləliklə nəsildən-nəslə çox böyük fərqlilik göstərirlər. 1. Meyozun ilk mərhələsində (Profaza 1) cütləşmiş homoloq xromosomların qohum olmayan xromatidləri arasında gen mübadiləsi (krossing-over) baş verir və bu gen mübadiləsi sayəsində xromosumlarda yeni gen kombinasiyaları baş verir (qamet müxtəlifliyi). 2. Meyoz bölünmədə isə romosomlar bir daha cütləşmir, lakin qohum xromatidlər bir müddət bağlı qalaraq 2-ci anafazada ayrılırlar. Beləliklə, meyz nəticəsində həm əcdad hüceyrəsi, həm də bir-birindən genetik cəhətdən fərqlənən 4 haploid qamet hüceyrəsi əmələ gəlir (Şəkil 1-b).



**Şəkil 1-b:** Qamet hüceyrələrində meyozi bölünmə

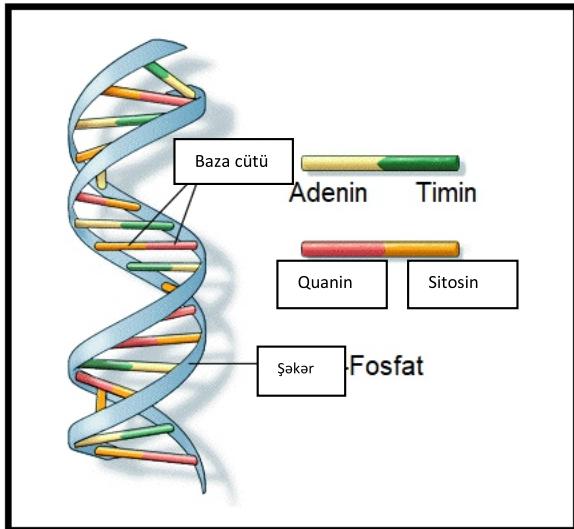
### OOGENEZ – SPERMATOGENEZ

Qadınlarda ilkin oositlər rüseyim dövrünün 3-cü ayında formalaşmağa başlayır və 7-ci ayın sonunda ilkin oositlər tam formalaşır. Yetkinlik dövründə birinci oositlər növbə ilə yetişməyə başlayır və hər ay növbəti ikinci oosit yetişir, lakin ikinci oositin tam yetişməsi, yəni ikinci meyozen tamamlanması üçün bu oosit sperma ilə mayalanmalıdır. Mayalanma baş verməzsə, peritona atılan və boruya daxil olan oosit həyat prosesini tamamlamış olur və birinci oosit yenidən yetkinləşməsi ilə növbəti dövr təkrarlanır. Oogenez zamanı yalnız bir hüceyrə yumurta hüceyrəsinə çevrilir, digərləri isə (qütb bədəni) sitoplazması olmadığı üçün inkişaf edə bilmir. Spermatogenez kişilərdə yetkinlik dövründə inkişaf edir. Meyozi nəticəsində əmələ gələn spermatidlər differensiallaşır və yetkin sperma hüceyrələrini əmələ gətirir. Spermatogenez zamanı ikinci meyoz tamamlandıqda qadınlardan fərqli olaraq 4 haploid sperma hüceyrəsi əmələ gəlir.

### DNT – XROMOSOMLAR – MAYALANMA – ERKƏN EMBRİOGENEZ – MOZAİSİZM

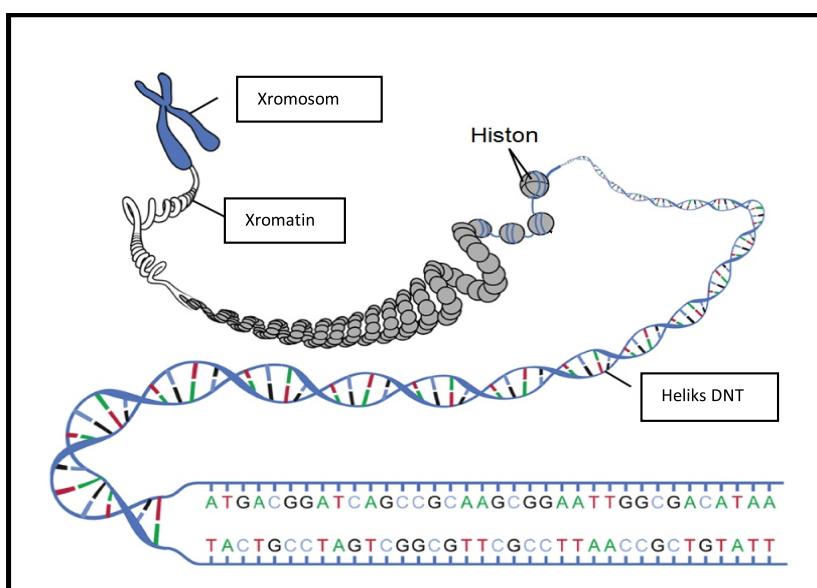
İnsanın bütün hüceyrələri eyni genomik DNT-ni daşıyır. DNT-nin demək olar ki, hamısı nüvədə yerləşir, lakin kiçik bir hissəsi mitokondridə (mt DNT) yerləşir. Genetik kod DNT-də yerləşən 4 əsas elementin (**A**dənin, **Q**uanin, **S**itosin və **T**imin) müxtəlif ardıcılılığı ilə kodlanır və saxlanılır. Bu əsas ardıcılıqlar insanların təxminən 99%-də oxşardır. İki əks DNT zəncirinin cütləşməsi A ilə T elementləri və G ilə C elementləri arasında baş verir (Şəkil 2). Hər bir element, şəkər və fosfat molekulu ilə birləşərək “nukleotid” adlanan əsas bünövrəni əmələ gətirir. Nukleotidlər bir-birinə bağlanaraq DNT zəncirini meydana gətirirlər və iki tamamlayıçı zəncir yuxarıda qeyd etdiyimiz xüsusi əsas birləşmələrini yerinə yetirərək spiral quruluşda uzun DNT qoşa zəncirini əmələ gətirir. DNT-nin ən

əsas xüsusiyyəti, özünün çoxalması və surətini çıxara bilməsidir. Bu xüsusiyyət sayəsində hər hüceyrənin bölünərkən eyni genetik materialı yeni nəsil hüceyrələrinə ötürə bilməsi təmin edilir.



**Şəkil 2:** DNT-nin quruluşu

Xromosomlar hər hüceyrənin nüvəsindəki genetik strukturlarıdır ki, biz onları yalnız DNT paketləndikdə müşahidə edə bilərik. Hər bir xromosom histon zülallarına sarılıraq bir-birinin üzərinə dəfələrlə qatlanaraq əmələ gələn və DNT paketlənməsinin son mərhələsini təşkil edən cüt zəncirli DNT molekulunun quruluş bloklarıdır (Şəkil 3). Xromosomları adı gözə görəmək mümkün deyil və yalnız hüceyrə bölünməsinin metafaza mərhələsində mikroskopla görünə bilirlər. Hər bir xromosomda bir ədəd olan konstruksiya (buğum) nahiyyələrinə sentromer deyilir. Sentromer xromosому iki hissəyə bölmək; qısa qol (p) və uzun qol (q). Xromosomlar ölçü, forma, sentromer lokalizasiyası və fərqli rəngə boyanma kimi xüsusiyyətlərinə görə təsnif edilir. Buna "Kariotipləşdirmə" deyilir.

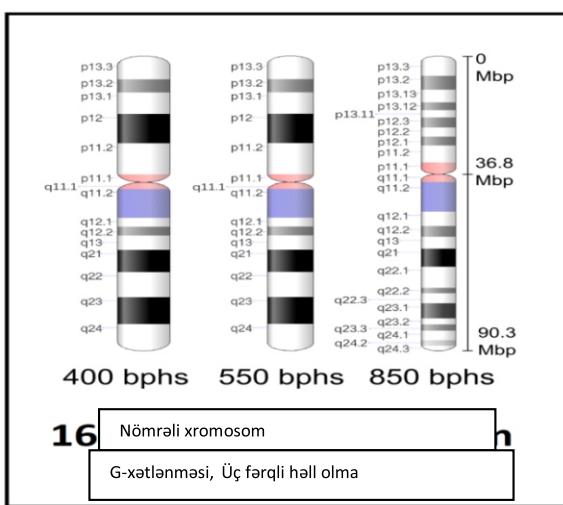


**Şəkil 3:** Xromosomların paketlənməsi

Kariotip analizi xromosom xəstəlikləri və xromosomlarla əlaqəli bütün genetik şərtləri qiymətləndirərkən istifadə etdiyimiz çox vacib bir texnikadır. Kariotip analizi yalnız xromosom pozğunluqlarını araşdırmaq üçün istifadə etdiyimiz bir üsul deyil, həm də molekulyar testlər zamanı və ya əlaqə analizi apararkən, mozaikanın imkanlarını qiymətləndirmək istədikdə və s. və bir çox başqa sahələrdə tez-tez istifadə etdiyimiz bir üsuldur.

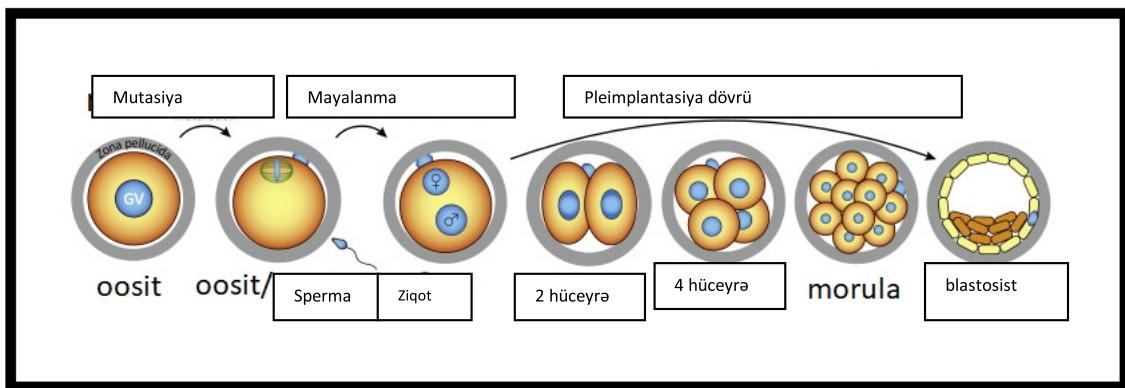
46 xromosomdan 22 çütü otosomal, 2-si isə qonosomal xromosomlardır. Yenidögülmüşlər nəzərə alındıqda, qonadal xromosom pozğunluqlarının tezliyi təxminən 2/1000-dir. Canlı doğulan körpələrdə tez-tez rast gəlinən digər xromosom pozğunluqlarının tezliyi araşdırıldıqda; Trisomiya 21 (Doun Sindromu) 1,5/1000, balanssız otosomal xromosom pozuntuları (anevlodiyalar və seqmentar anevloidlər və s.) 0,5/1000, balanslaşdırılmış struktura malik və fenotipik simptomlar olmayan xromosom pozuntuları 00/1 tezliyi ilə rast gəlinir. Hər 1000 hamiləlikdən təxminən 150-si spontan abortla nəticələnir və bu abortlar xromosom cəhətdən müayinə olunduqda onların təxminən 100-də (66%-də) xromosom pozğunluqları aşkar edilir. Bunun 20%-i Turner Sindromu, 20%-i Trisomiya 16, 20%-i Triploidlərdən ibarət olur və digər pozğunluqlar bunların ardından baş verir.

Kariotip analizində ədədi və struktur anormallıqlarla yanaşı denovo dəyişiklikləri də müəyyən edilə bilir. Kariotip analizində struktur dəyişiklikləri bir lent böyüklüyündə, yəni təxminən 3-4 Mb ölçüdə müəyyən edilə bilir (Şəkil 4).



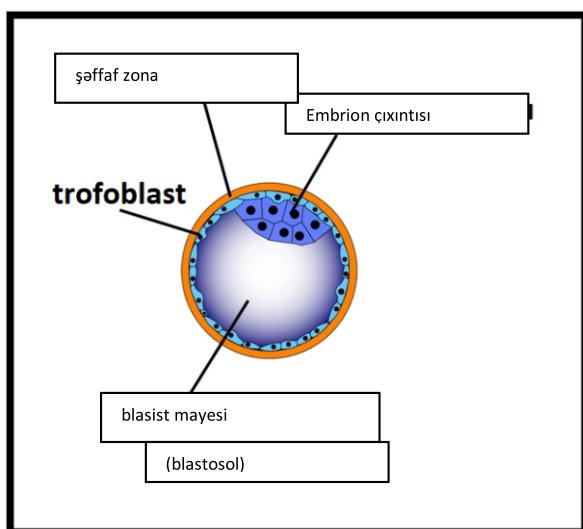
**Şəkil 4 :** 16 nömrəli xromosomun 3 fərqli həll olma qabiliyyətinə malik G- xətlənməsi

Yumurtanın mayalanmasından sonra iki pronukleus müşahidə olunur. Kişi və qadın pronukleuslarının birləşməsindən əvvəl DNT Replikasiyası baş verir və DNT miqdarı ikiqat (diploid) artır və beləliklə parçalanma mərhələsi adlanan ilk bölünmədə diploid quruluşda blastomer hüceyrələri meydana gələrək mitoz bölünmələrlə yenə diploid şəkildə davam edir. Döllənmə ilə hər iki partnyora aid genetik materialın rüseyimdə birləşməsi nəticəsində növlərə ayrılma və cinsiyyətin müəyyən edilməsi təmin edilir. Döllənmədən sonra ziqot sürətli bölünmə perioduna daxil olur və 3-cü gündə orta hesabla 8 hüceyrəyə, növbəti gün morula mərhələsinə və nəhayət 5-ci gündə isə blastosist mərhələsinə çatır (Şəkil 5).



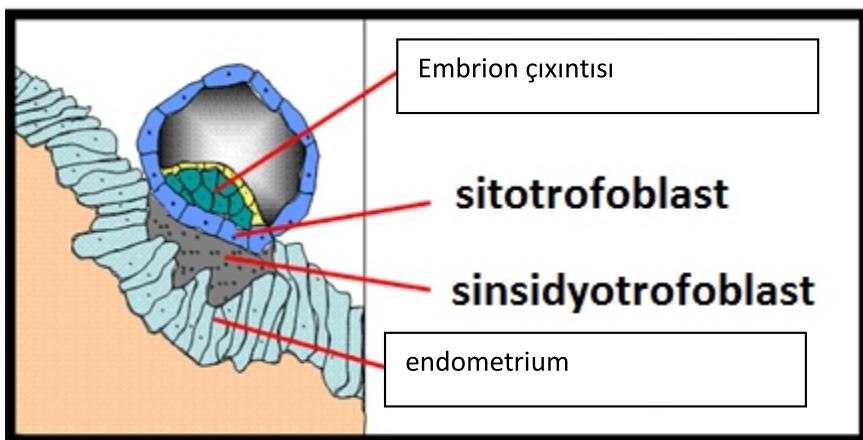
**Şəkil 5 :** Döllənmə və embrion hüceyrələrinin bölünməsi mərhələləri.

Blastosist mərhələsində in vitro şəraitində 150-200 hüceyrə olduğu halda, in vivo şəraitində bundan bir qədər çox hüceyrə olur. Bunların bir qismi körpəni əmələ gətirəcək rüseyim çıxıntısı (inner cell mass), digər qismi isə plasenta və amniotik membranları meydana gətirəcək trofektoderm hüceyrələrinə aiddir (Şəkil 6).



**Şəkil 6 :** Blastosist mərhələsindəki rüseyim hüceyrəsinin hissələri

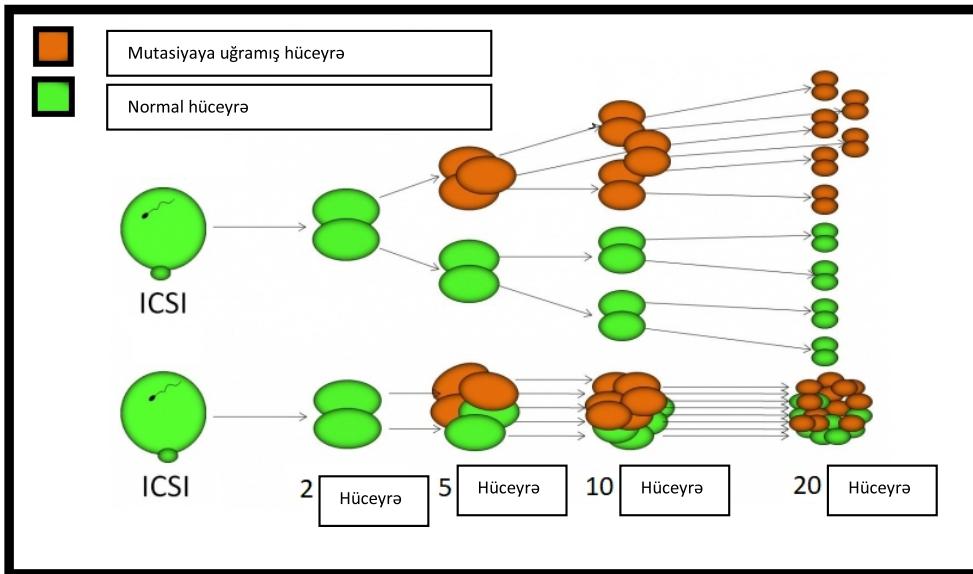
Blastosist mərhələsi, rüseyimin endometriuma implantasiyasından əvvəlki son dövrüdür. IVF tətbiqlərində blastosist mərhələsinə çatmış rüseyim köçürməsi və həmçinin rüseyimin fiziki dəyərləri və genetik quruluşu, implantasiya qabiliyyətinə böyük təsir göstərir. Bununla yanaşı, implantasiya fiziologiyasının daha ətraflı başa düşülməsi və implantasiyaya təsir edən digər amillər (rüseyim və endometrium amilləri) yeni texnologiyalar ilə analiz edilərək doğru vaxtda doğru embrionun endometriuma köçürülməsi təmin edilir (Şəkil 7). Bunlarla bağlı məlumatlar kitabçada növbəti mövzularda daha ətraflı izah edilmişdir.



**Şəkil 7 : İmplantasiya zamanı rüseymin fərqlənən hüceyrə təbəqələri.**

Erkən embrional dövrdə və ya başqa sözlə desək, post-ziqotik dövrdə meydana çıxan mühüm genetik vəziyyət “mozaicizm”dir. Fərddə eyni ziqotdan əmələ gələn müxtəlif genetik quruluşa malik hüceyrələr varsa, bu vəziyyətə mozaicizm deyilir (Şəkil 8). Fərqli ziqotlardan əmələ gələn fərqli hüceyrələrə kimerizm deyilir (misal olaraq, qanköçürmə və ya kök hüceyrə transplantasiyası almış fərddə iki fərqli hüceyrə qrupunun bir yerdə olması). Embrionlarda kifayət qədər tez-tez mozaikliyi görə bilirik və yeni iki embrionun eyni anda köçürüldüyü hallarda, onların birləşərək tək bir embrion şəklində davam etdiyi “ximerik” körpələrin varlığı da ədəbiyyatlarda öz əksini tapır.

Mozaicizm xromosom və ya gen səviyyəsində ola bilər. Dövrümüzdə süni mayalanma tətbiqlərində NGS (Yeni Nəsil Artımı) texnologiyasından istifadə edərək aneuploidiya skrininqi tətbiqi də olduqca tez-tez istifadə olunur. NGS metodu embrionlarda digər anormallıqlarla yanaşı mozaiklikləri də aşkar edə bilir. Son illərdə əldə edilən məlumatlar embrionlarda mozaicizm nisbətinin gözləniləndən də yüksək olduğunu sübut etmişdir. Mozaicizmlər həm embrionların tutunma uğuruna (implantasiya uğuruna), həm də hamiləliyin davamı və dölün genetik saqlamlığına mühüm təsir göstərir. Mozaicizm mitotik bölünmə xətası olduğu üçün, embrionun inkişaf mərhələsi hamiləliyin gedişinə mühüm təsir göstərir. Xətanın baş verdiyi hüceyrə qrupunun necə paylandığı da çox əhəmiyyətlidir. Misal olaraq, erkən dövrdə meydana çıxan mitotik xəta daha böyük nisbətdə hüceyrə qrupunun təsirə məruz qalmasına və dölə keçməsinə səbəb ola bildiyi halda, trofektoderma ilə məhdudlaşan mozaicizm isə (plasenta mozaikliyi) daha məhdud sayıda və daha az qarşılaştığımız təsirlərə (IUGR-Uşaqlıqdaxili İnkışaf Geriləməsi və UPD-Uniparental Disomiya kimi) səbəb olacaqdır. Həmçinin, həyati əhəmiyyət kəsb edən kliniki təsirlər baxımından da həyati əhəmiyyətli orqanlara yayılacaq mozaikliklər əhəmiyyətli nəticələrə səbəb ola bilməsinə baxmayaraq, kiçik nisbətli mozaikliklər və həyati əhəmiyyət kəsb etməyən toxumalara yayılmış mozaikliklər kliniki simptomlar əks etdirməyəcəkdir. Xromosomal mozaikliklərə nəzərən daha az rast gəlinməklə yanaşı, gen səviyyəsində də post ziqotik mutasiyalar və mozaikliklər müşahidə edirik. Bəzən embrion səviyyəsində müəyyən etdiyimiz mozaiklikləri qiymətləndirərək bu embrionların yenə də ana namızədlərinə köçürülmələrini genetik baxımdan risksiz və ya aşağı riskli qəbul edərək məsləhət görürlük. Bu mövzu ilə bağlı beynəlxalq elmi təşkilatların bələdçi kitabları mövcuddur və növbəti mövzularda yenidən bu məsələyə qayıdadayıq.



**Şəkil 8 :** Embrional inkişaf zamanı mozaikşmin meydana gəlməsi.

### **GENETİK XƏSTƏLİKLƏR: TƏK GEN XƏSTƏLİKLƏRİ, XROMOSOMAL XƏSTƏLİKLƏR, MULTIFAKTORİAL XƏSTƏLİKLƏR, ƏSAS OLМАYAN İRSİ XƏSTƏLİKLƏR**

Xromosomlarda və genlərdə meydana çıxan dəyişikliklər genetik xəstəliklərə səbəb olur. Bəzi xəstəliklər mendel qaydalarına uyğun olaraq irsi olaraq keçir və növbəti nəsillərə ötürülür, lakin bəzi xəstəliklər bu qaydalara uymurlar və bu səbəblə yeni nəsillərdə meydana çıxmama riskini dəqiq təxmin etmək mümkün olmur. Bəzən xəstəliklərin müxtəlif irsi formaları tapılı bilər və ya gözləniləndən fərqli olaraq birbaşa yeni mutasiya şəklində görünə bilər. Bu hissədə bəzi irsi nümunələri, mühüm və nümunəvi bəzi genetik xəstəlikləri, bunlara aid diaqnostik vasitələri, müayinə protokollarını və təkrarlanması ilə genetik məsləhət prinsiplərini nəzərdən keçirəcəyik.

#### **TƏK GEN XƏSTƏLİKLƏRİ**

Tək gen xəstəliyi tək bir gendə mutasiya nəticəsində meydana gələn xəstəlikdir. Mutasiyalar bir gendə əsas ardıcılığın pozulmasına səbəb olan, genin funksiyasını və düzgün zülalı istehsal etməsini pozan dəyişikliklərdir. Mutasiyalar ümumiyyətlə fəndlərdə, bütün hüceyrələrdə, o cümlədən cinsiyyət hüceyrələrində olur və onlar irsi xarakter daşıyır və nəsildən-nəslə ötürülür. Bununla yanaşı, bəzən de novo olaraq yeni mutasiya şəklində qarşımıza çıxa bilir. Bu hal fərdin özündə seqmental (mozaik) şəkildə meydana gəlməklə yanaşı, valideynlərindən birinin cinsiyyət hüceyrələrində meydana çıxaraq həmin fərddə (yeni nəsildə) non segmental-non mozaik olaraq da özünü eks etdirə bilər.

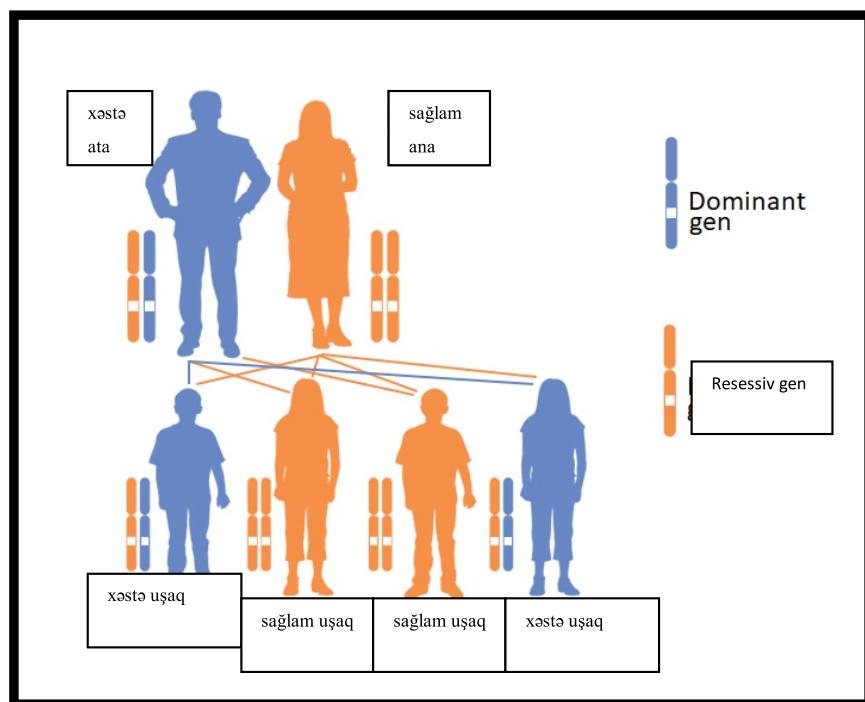
İrsi mutasiyalar və tək gen xəstəlikləri, müxətlif yollarla yeni nəslə ötürülür. Hər hansı bir xəstəlik üçün irsi nümunə genin genomda yerləşmə vəziyyətindən, sağlam olmaq üçün neçə nümunənin istifadə olunmasından və onun hansı valideyndən miras qalmasından asılı olaraq dəyişir. İrsi nümunələrə otozomal dominant, otozomal resessiv, X-ə bağlı resesif və X-ə bağlı dominant irsi nümunələri daxildir.

#### **Otozomal Dominant İrsiyət**

Otozomal dominant irsiyyət hallarında fərdin sağlam olması üçün genin hər iki nüsxəsi normal olmalıdır. Nəticə etibarilə, genin bir nüsxəsindəki mutasiya istər ana, istərsə də ata nüsxəsi xəstəliyin meydana çıxmasına səbəb olur. Otozomal dominant xəstəliyi olan fəndlərin hər bir övladının 50% nisbətində xəstəliyə tutulma riski olur. Otozomal dominant hallarına misal olaraq, Neyrofibromatoz xəstəliyi və ya Huntington xəstəliyini göstərə bilərik. Digər tərəfdən, tək gen xəstəlikləri ilə yanaşı, bəzi xərcəng sindromları da (Bağırsaq, süd vəzi və yumurtalıq xərcəngləri kimi) dominant ötürülmə nümunələrinə uyğun gəlsə də, keçmiş nəsildən adı keçən xərcəng mutasiyasını qəbul edən fəddə xəstəlik meydana çıxmaya bilər. Həmçinin bəzi otozomal dominant hallar de novo olaraq qarşımıza çıxır və bu vəziyyətdə xəstə uşağın bacı-qardaşlarında xəstəliyin təkrarlanması riski çox aşağı səviyyədə olur. Lakin de novo mutasiya valideynindən miras qalıbsa və ya özündə olan de novo vəziyyət cinsiyyət hüceyrələrini də əhatə edirsə bu mutasiyanı daşıyan fərdin xəstə uşaqa sahib olma riski 50%-dir (Şəkil 9).

### Otozomal Dominant İrsiyyətin xüsusiyyətləri

- Xəstəliyin və ya xüsusiyyətin meydana çıxması üçün bir nüsxədəki dəyişiklik kifayət edir. Heteroziqot fəndlərdə xəstəlik simptomları özünü göstərir.
- Nəsildə şaquli irsiyyət nümunəsi müşahidə edilir və birdən artıq nəslin fəndlərinə təsir edə bilir.
- Hər iki cins eyni dərəcədə təsira məruz qalır.
- Xəstə fərd 50% xəstə uşaq sahibi olma riskinə malikdir.



Şəkil 9 : Otozomal dominant irsiyyət modeli

Genetik xəstəliklər arasında otosomal dominant irsi xəstəlikləri sayca ən çox olan qruplardandır. Aşağıda bunların bəziləri qeyd edilmişdir: Huntington xəstəliyi, neyrofibromatoz, Miotonik Distrofiya, vərəmli skleroz, polikistik böyrək sindromu, irsi sferositoz, VonWillebrand xəstəliyi,

Marfan sindromu, Ehlers-Danlos sindromu, qüsursuz ostogenez, Axondroplaziya, ailəvi hiperkolesterolemija, kəskin aralıq porfirriya, ailəvi Polipoz Koli.

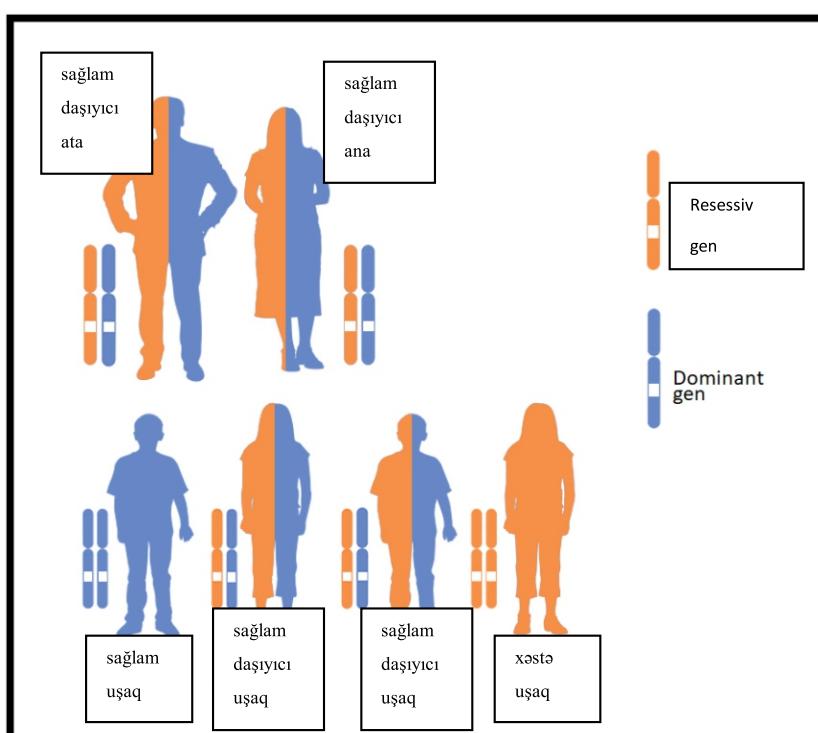
Otosomal dominant xəstəliklər bəzən yuxarıda bəhs etdiyimiz irsi qaydalara uymurlar, misal olaraq, nəsilləri ötürə bilərlər və ya fərd dominant mutasiyani daşımاسına baxmayaraq xəstəliyin simptomlarını daşımır. Bunlar; aşağı səviyyədə nüfusetmə (eyni genotipə malik olan fəndlərin eyni fenotipi 100%-dən aşağı səviyyədə əks etdirdikdə), ekspressivlikdə dəyişikliklər (genin insandan insana fərqlənməsi), yeni mutasiya və qonadal mozaicizm (yalnız cinsiyət hüceyrələri ilə məhdud olub somatik hüceyrələrdə olmayan mutasiyalar) ilə əlaqələndirilir.

### Otosomal Resesiv İrsiyyət

Otosomal resessiv hallarda genin yeganə funksional surətinin normal olması sağlam olmaq üçün kifayətdir. Genin bir nüsxəsi mutant, digəri sağlamdırsa bu şəxslər daşıyıcı olaraq müəyyən edilirlər. Daşıyıcılar simptomsuz olur və xəstəlik əlamətlərini daşımırlar. Otosomal resessiv xəstəliyi olan fəndlərdə genin hər iki nüsxəsi də mutasiyaya məruz qalır (Şəkil 10). Adətən xəstənin hər iki valideyni də daşıyıcıdır və hər ikisi də mutant nüsxəni övladına ötürmüştür. Əgər cütlük otosomal resesiv xəstəliyin daşıyıcılarıdırlarsa, onların xəstə övlad sahibi olmaq riski 25%-dir.

### Otosomal Resessiv İrsiyyətin xüsusiyyətləri

- Otosomal resessiv fenotip probandın yalnız bacı-qardaşlarında müşahidə edilir, yəni nəsildə üfüqi irsiyyət müşahidə edilir.
- Otosomal resessiv xəstəliklərin əksəriyyəti hər iki cinsə bərabər təsir göstərir.
- Homoziqot xəstə fəndlərin valideynləri simptomsuz sağlam heteroziqot daşıyıcılardır.
- Probandın bacı-qardaşları üçün təkrarlanması riski 25%-dir.



Şəkil 10 : Otosomal resesiv irsiyyət modeli

İrsi yolla keçən Otosomal resesiv xəstəliklərdən tez-tez rast gəlinənlər bunlardır; Albinizm, Ataksia Telenjiktaziya, Crigler-Najjar sindromu, anadangəlmə böyrəküstü vəzi hiperplaziyası, Kistik Fibroz, anadangəlmə karlıq, Fankoni sindromu, Fridreyxin ataksiyası, Epidermoliz bülloz, qalaktozemiya, Goucher xəstəliyi, Glikogen saxlanılan xəstəliklər, hemokromatoz, homosistinuriya, Hurler sindromu, Infantil Polikistik böyrək, Fenilketonuriya, Oraq Hüceyrəli anemiya, Tay-Sachs xəstəliyi,  $\beta$  Talassemiya, Wilson xəstəliyi.

### X-dən asılı ırsilik

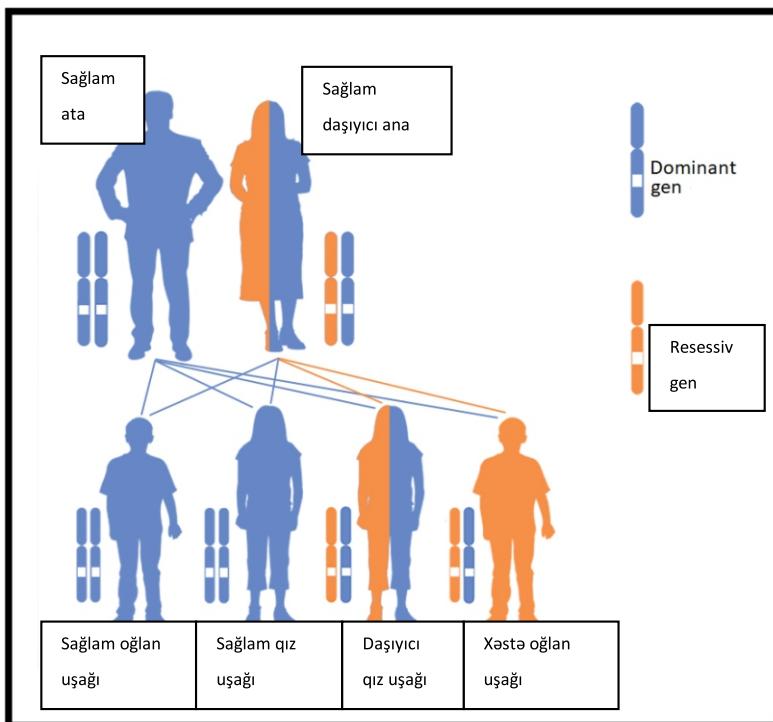
Qadınlarda iki X xromosomu, kişilərdə isə bir X və bir Y xromosomu olur. X ilə əlaqəli ırsi vəziyyətlər X xromosomunda genlərin mutasiyaları nəticəsində baş verir. Genlərin dominant və resessiv ırsiyyətindən asılı olaraq bu xromosomda mutasiyalar kişi və qadınlarda fərqli şəkildə meydana çıxır.

### X ilə əlaqəli resessiv ırsilik

X ilə əlaqəli resessiv ırsilik zamanı fenotipik simptomların meydana çıxması üçün X xromosomunda funksional gen surəti olmamalıdır (yəni, genin funksiyasını pozan mutasiyanın olması). X-əlaqəli resessiv vəziyyətlər kişilərdə qadınlara nisbətən daha çox müşahidə olunur. Tipik olaraq, kişilər xəstəliyi daşıyıcı analarından qazanırlar, lakin X ilə əlaqəli resessiv xəstəliklərdə denovo mutasiyaları olduqca geniş müşahidə olunur. Qadının X ilə əlaqəli resessiv xəstəliyə sahib olması üçün anası xəstə və ya daşıyıcı, atası da xəstə olmalıdır. Qadının X ilə əlaqəli resessiv xəstəliyi eks etdirməsinin digər mexanizmi isə X inaktivasiyasının arzuolunmaz şəkildə, yəni həmişə normal X-in təsirsiz olması ehtimalı ilə baş verir. X ilə əlaqəli ırsiyyətlərdə daşıyıcı anaların oğlan övladlarının 50%-i xəstə olur. Daşıyıcı anaların qız övladlarının xəstə olma riski yoxdur, lakin onların daşıyıcı olma riski 50% təşkil edir (Şəkil 11).

### X ilə əlaqəli resessiv ırsiyyətin xüsusiyyətləri

- Kişilərdə xəstəliyin müşahidə edilmə nisbəti qadınlardan təxminən 8 dəfə çoxdur.
- Xəstə kişilər mutant aleli bütün qız övladlarına ötürmələrinə baxmayaraq, oğlan övladlarının heç birinə ötürə bilməzlər.
- Daşıyıcı anaların sağlam daşıyıcı qız övladının olma şansı 50%-dir. Daşıyıcı anaların oğlan övladlarının 50% nisbətində xəstə olma riski olur.
- Homoziqot xəstə qız övladları, hemiziqot xəstə ata ilə homoziqot xəstə və ya heteroziqot daşıyıcı ananın cütləşməsi nəticəsində dünyaya gəlir.
- Ölümçül X ilə bağlı hallar və izolyasiya hadisələrinin 1/3-i yeni mutasiyalar nəticəsində baş verir.
- Xəstələrin 2/3-də ana sağlam daşıyıcıdır.



**Şəkil 11 : X ilə əlaqəli irsiyyət modeli**

X ilə əlaqəli resessiv irsi xəstəliklər arasında tez-tez qarşılaşıduğumuz xəstəliklər olaraq Albinizm (göz), Duchenne və Becker əzələ distrofiyası, Retinitis Piqmentoza, Fabry xəstəliyi, Fragile X sindromu, Glikoz 6 Dehidrogenaz Defekti, Hemofiliya A Xəstəliyi, Hunter sindromu, Lesch-Nyhan sindromu, Menkes xəstəliyi, Wiskott-Aldrich xəstəliyini sadalaya bilərik.

#### **X ilə əlaqəli Dominant irsiyyət**

X ilə əlaqəli dominant irsi xəstəliklərdə xəstəliyin baş verəcək mutasiya kifayətdir. Rett sindromu kimi X ilə əlaqəli dominant xəstəliklər adətən qadınlarda müşahidə olunur, kişilərdə adətən öldürürür, lakin bəzi istisnalar da var. Kişiər kimi qadınlar da xəstəlikdən əziyyət çəkirler.

- Ümumiyyətlə, xəstə qadınların uşaqlarının yarısı cinsindən asılı olmayaraq xəstə olacaq.
- Xəstə kişilərin qız övladlarının hamısı xəstə olduğu halda, oğlan övladlarının heç birində xəstəlik müşahidə edilməyəcəkdir.
- Xəstə qadınların kliniki gedışatı xəstə kişilərlə müqayisədə, ümumiyyətlə zəif müşahidə edilir və daha dəyişkən gedışat göstərir.

Tez-tez müşahidə olunan X ilə əlaqəli dominant xəstəliklər arasında əhəmiyyətli olanlar aşağıda verilmişdir: Rett sindromu, Hipofosfatemik raxit, Orafasiodigital sindromu, Fokal Dəri Hipoplaziyası, Kontinentiya Piqmenti.

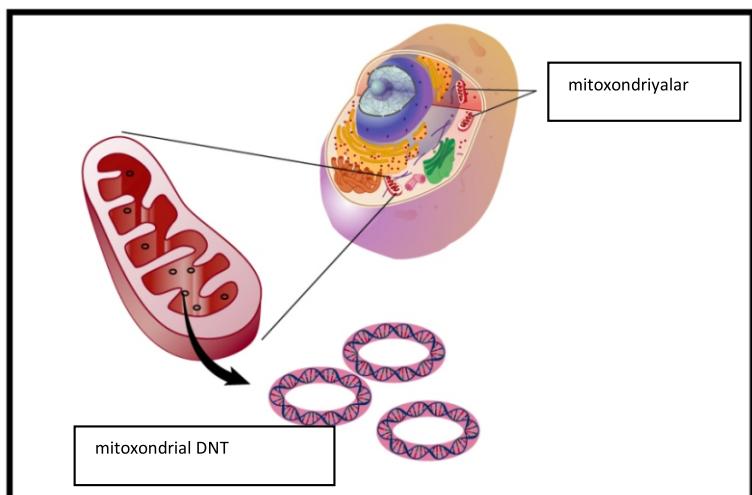
#### **Y Holandrik irsiyyət**

- Yalnız kişilər xəstə olur. Bu irsiyyət modelinə əsasən sonsuzluqla bağlı hallar daxildir. Sonsuzluqdan başqa, kişilərdə inkişaf qüsurları və bəzi Retinitis Piqmentoza növləri bu irsiyyətlə əlaqəlidir.
- Xəstə fərdin atası mütləq xəstə olur (yeni mutasiya olmadığı müttədcə).

- Xəstə kişilər xəstəliyi bütün oğlan övladlarına ötürmələrinə baxmayaraq, qız övladlarınının heç birinə xəstəliyi ötürmürlər.
- Sonsuzluğa səbəb olan bəzi genlər (CDY1, DAZ1, DAZ2, DDX3Y, HSFY və RBMY1A1 kimi) Y xromosomunda yerləşir.

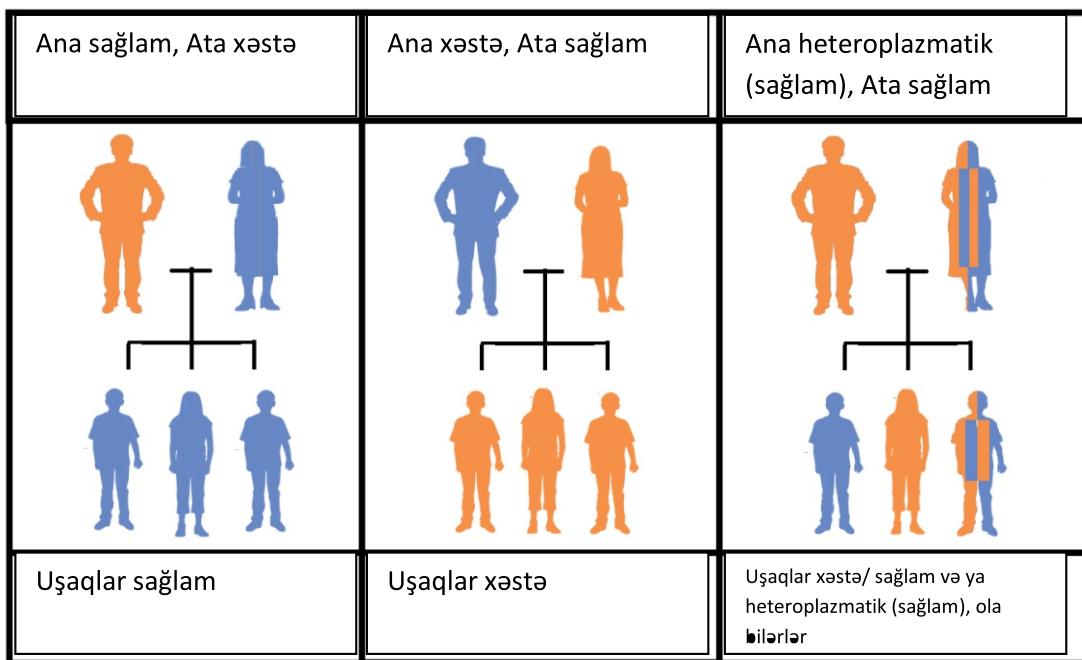
## MİTOXONDRIAL İRSİYYƏT

Mitoxondriya, hüceyrələrin enerji yaranma mərkəzidir. Mitokondriyanın öz genomu var və 13 gen daşıyır. Mitokondriya DNT-si genomik DNT-dən fərqli olaraq paketlənməmiş halda mitoxondriyaların daxili matriks bölməsində yerləşir və əsasən, hər hüceyrədə dəyişkən olmaqla yanaşı, birdən çox mitoxondriya və hər mitoxondriyada birdən çox halqavari DNT olur (Şəkil 12). Bu genlərdən hər hansı birində meydana gələn mutasiyalar mitochondrial genetik xəstəliklərə səbəb olur. Mitochondrial xəstəliklər anadan irsi yolla keçir, fərdlərin bütün mitoxondriyaları yumurta hüceyrəsindəki mitoxondriyadan əmələ gəlir.



**Şəkil 12:** Mitochondrial DNT

Fərdlərdəki bütün mitoxondriyalar eyni genotipə malik deyil. Müxtəlif mtDNT-lərin bir arada mövcud olduğu bu hal “**heteroplazma**” adlanır. Mutasiyaya uğramış mitoxondriyaların nisbəti simptomların meydana çıxıb-çıxmamasını müəyyən edir (Şəkil 13). Mitochondrial xəstəliklərin sonrakı nəslə keçməsi ilə əlaqədar risklərin müəyyən edilməsi bu səbəblə müəyyən çətinliklər yaradır. Mitochondrial DNT-yə əsaslanan xəstəliklərin prenatal və preimplantasiya genetik diaqnostikasında bəzi çətinliklər olur. Bəzi mitochondrial xəstəliklər aşağıda verilmişdir; Leber-İrsi Optik Atrofiya (LHON), Kearn Sayre Sindromu (KSS), Leigh Xəstəliyi, Karlıq, Miyopatiya, Distoniya, Ataksiya, Miodisplatik Sindrom, Parkinson, NARP Sindromu və MELAS kimi.

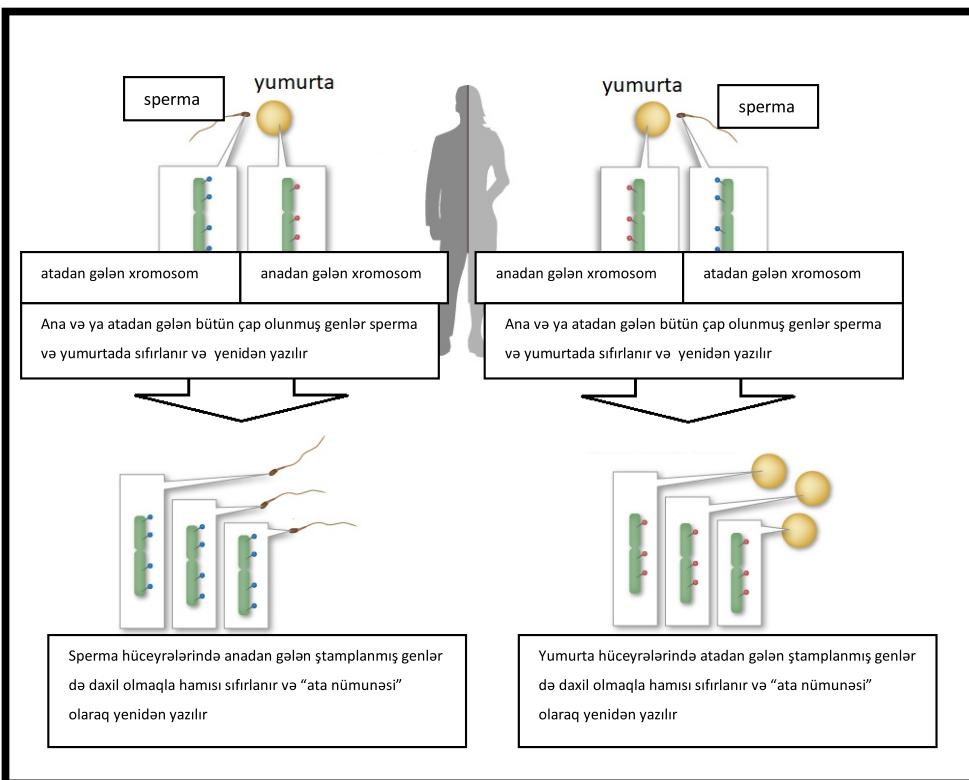


**Şəkil 13 : Mitoxondrial irsiyyət modeli**

Bu gündü reproduktiv təbabətdə mitoxondriyalar təkcə mtDNT-nin səbəb olduğu xəstəliklərlə bağlı məsələlərdə deyil, eyni zamanda IVF uğuru və ananın yaşından asılı anevloidiyalar ilə bağlı olaraq da araştırma sahəsinə çəvrilmişdir. Mitoxondrial DNT-nin sabit təmir mexanizminin olmaması illər ərzində mtDNT-də qalıcı silinmə və digər qüsurların artmasına gətirib çıxarır ki, bu da onun artıq yumurta üçün kifayət qədər enerji yaratmamasına səbəb olur. Bu vəziyyət, ananın yaşıının çox olması hallarında oositlərdə anevlodiyanın artması ilə əlaqələndirilir.

#### **İmprinting (Stamplama) Mexanizmi və Epigenetika**

Hər bir fəddə biri anadan, digəri atadan olmaqla iki dəst xromosom mövcud olur, və buna görə də iki dəst gen mövcud olur və bu genlər birlikdə əks olunur. Lakin şamplanmış genlər yalnız bir valideynə spesifik olaraq əks olunur və bu əks olunma həmin valideynin qamet inkişafı zamanı formalaşır, yəni şamplanmış genlər “germ xətti”ndə (oogenez və spermatogenez zamanı) sıfırlanır və müvafiq valideynə uyğun olaraq (Kişidə fərqli, qadında fərqli) yenidən formalaşır. Şamplanmış genlərə aid bu epigenetik nəzarət mexanizmi normal inkişaf və hüceyrə nəzarəti üçün həyatı əhəmiyyətə malikdir. (Şəkil 14). Epigenetik nəzarətin pozulduğu hallarda xərcəng, inkişaf qüsurları və nevropatoloji vəziyyətlər də daxil olmaqla bir sıra xəstəliklər meydana gəlir. Bütün genom boyunca təxminən 150 şamplanmış gen mövcud olur və genomik şamplanmaya əsaslanan 100-ə yaxın xəstəlik məlumdur(2).



**Şəkil 14 : Genomik ştplamala mexanizmləri**

Epigenetik mexanizm ilə meydana çıxan xəstəliklər DNT-nin kodunda heç bir dəyişiklik olmadan, DNT-nin metilasiyası (metil qrupunun DNT-yə bağlanması), DNT-ni paketləyən histon proteinlərin modifikasiyaları və ya kodlaşdırılmayan RNT-lər (xüsusilə miRNA) ilə üzə çıxırlar. Angelman, Silvere Russell, Pradere Willi və Beckwithe Wiedemann sindromları bu qrupdan olan və tez-tez müşahidə etdiyimiz xəstəliklərdir. Bunlardan əlavə diabet, şizofreniya, autizm və müxtəlif xərçəng növləri də epigenetik mexanizmlərlə əlaqəli ola bilər (3).

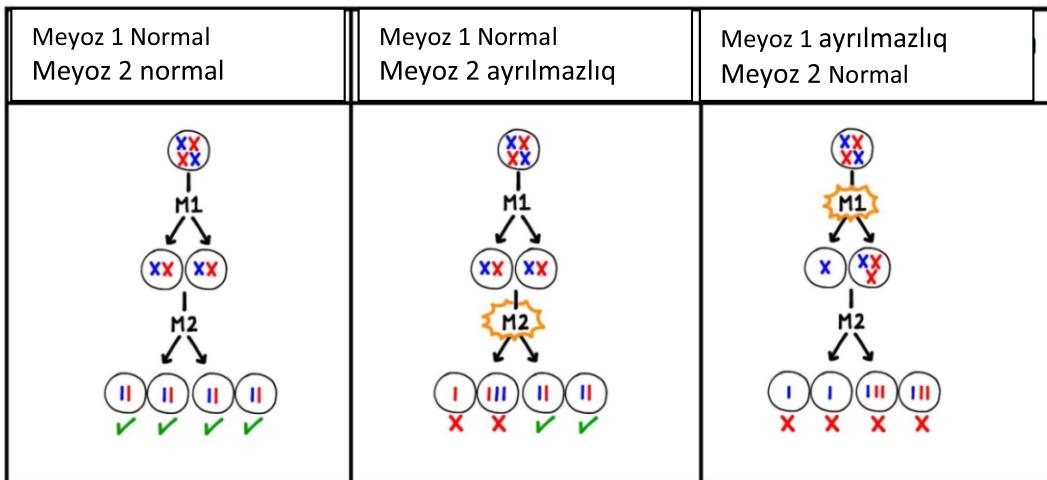
## XROMOSOM ANOMALİYALARI

Tək gen xəstəliklərindən əlavə, xromosom xəstəlikləri də genetik xəstəliklərin mühüm hissəsini təşkil edir. Xromosom xəstəlikləri say və struktur pozuntularından ibarətdir. Bəzi xromosom dəyişiklikləri xromosom materialının itirilməsi və ya artması ilə nəticələnmir və bunlar balanslaşdırılmış dəyişikliklər adlanır. Bəziləri isə xromosom materialının məqdarında dəyişikliklərə səbəb olur. Digər tərəfdən, xromosom dəyişiklikləri erkən hamiləlik itkisinin ən geniş yayılmış səbəbini təşkil edir.

## ANEUPLOİDİYA

Ən geniş yayılmış xromosom anomaliyaları xromosomların sayı artması və ya azalması ilə müşahidə olunan aneuploidiyadır. Aneuploidiya adətən yumurta hüceyrələrində ayrılmazlıq nəticəsində baş verir ki, bu da meyoz zamanı xromosomların səhv ayrılmasına səbəb olur. Bunun nəticəsində xromosomların sayı pozulur. Aneuploidiya riski ananın yaşı ilə birlikdə artır və körpələrdəki aneuploidiyanın ən geniş müşahidə edilən səbəbi “ananın ayrılmamazlığı”dır. Ayrılmayan formalşmanın nəticələri 1-ci və ya 2-ci meyozda olmasından asılı olaraq dəyişir. Onun

birinci meyozda əmələ gəlməsi bütün qametlərə, ikinci meyozda əmələ gəlməsi isə qamet hüceyrələrinin yarısına təsir edir (Şəkil 15). Xromosom çatışmazlığına monosomiya, artıqlığına isə trisomiya deyilir. Əksər otosomal aneuploidiya açılışla nəticələnir. Bunlar arasında Trizomiya 21 (Down sindromu), Trisomiya 18 (Edwards sindromu) və Trisomiya 13 (Patau sindromu) canlı doğuşla nəticələ bilir. Cinsi xromosomların anevloidiyaları (xüsusilə trisomiyalar) daha yüngül gedışat əks etdirir. Ən çox müşahidə edilən cinsi xromosom anomaliyaları Monosomiya X (Turner sindromu) və XXY-dir (Klinefelter sindromu). Trisomiyanın səbəbi ümumiyyətlə ayrılmazlıq olsa da, Turner sindromunun meydana gəlməsinin səbəbi anafaza gecikməsi "anafaza geriləməsidir".



Şəkil 15 : Meyoz bölünmə mərhələsində meydana çıxan aneuploidiya mexanizmləri.

Başqa bir xromosom anomaliyası da triploidiya (bütün xromosom dəstinin 3 ədəd olması-  $3n$ ) və ya tetraploidiya (bütün dəstin 4 xromosomdan ibarət olması -  $4n$ ) kimi xromosomların ümumi sayının artmasıdır. Bu pozğunluqlara, ümüumi olaraq, poliploidiya deyilir.

### SURƏTLƏRİN SAYININ DƏYİŞMƏSİ

Xromosomların bəziləri çoxala və silinə bilər ki, bu da xromosom materialının artması və ya itməsi ilə nəticələnir. Fərdlər arasında bəzi genlərin surətlərinin sayı müxtəlif ola bilər və bu hal surət sayının dəyişməsi (CNV) adlanır. CNV-lər bəzi hallarda xoşxassəlidir, lakin bəziləri ciddi sağlamlıq problemlərinə səbəb olur. Xəstəliyin şiddəti silinmiş və ya təkrarlanan hissənin ölçüsü ilə əlaqəlidir. İnkişafında problem olan uşaqla CNV aşkar edilərsə, valideynlər müayinə olunmalıdır və bu dəyişikliyin olub-olmaması araşdırılmalıdır. Valideynlərdə də eyni dəyişiklik varsa və sağlamdırlarsa, bu dəyişikliyin xoşxassəli olduğu və xəstəlik törədici təsirinin olmadığı başa düşülür. Bununla belə, valideynlərdə bu CNV-lərin miqyası uşağa ötürülmədə dəyişə bilər. Bu hal klinik cəhətdən əhəmiyyətlidir və mütləq şəkildə nəzərə alınmalıdır. Həmçinin, uşaqla CNV varsa, lakin valideynlərdə yoxdursa, onun xəstəlik törədici təsirinin olma ehtimalı çox yüksəkdir və bu istiqamətdə araşdırımlar dərinləşdirilməlidir.

### MİKRODELESIYA VƏ MİKRODUPLİKASIYA

Mikrodelesiya sindromları xromosomlarda mikroskopik və ya submikroskopik itkilər və ya dublikasiyalar nəticəsində baş verən, bu bölgədəki genlərin və ya bu bölgəyə bitişik genlərin itirilməsi

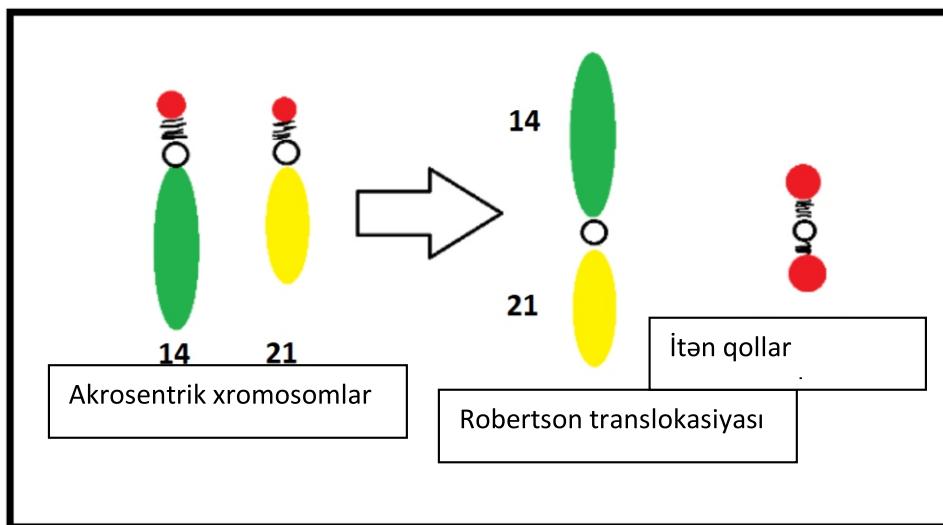
və ya təsiri nəticəsində meydana gələn pozğunluqlardır. Bu pozuntular FISH metodу və ya mikroarray analizi ilə aşkar edilə bilər. Kariotip analizləri onları aşkar edə bilmir, çünki onlar adətən 5MB və ya daha çox göstərir. Mikroduplikasiyalar oxşar klinik cədvəllər yaratmaq potensialına malikdir, lakin onlar daha səthi müayinədir. Alagille sindromu, Angelman sindromu, DiGeorge sindromu, Langer-Giedion sindromu, Prader-Willi sindromu, Rubinstein-Taybi sindromu, Smith-Magenis sindromu ve Williams sindromu bu qrup xəstəliklər arasında daha geniş yayılmış nümunələrdir.

### **XROMOSOMLARIN YENİDƏN TƏNZİMLƏNMƏSİ**

Xromosomların yenidən tənzimlənməsi (rearrangements) tipik xromosom quruluşunun pozulması olaraq təsvir edilir; seqmental silinmələr, təkrarlamlar, translokasiyalar və inversiyalar buna aid dəyişikliklərdir. Xromosomların yenidən tənzimlənməsi balanslı və balanssız olmaqla iki qrupa bölünür. Balanslı xromosomların yenidən tənzimlənməsində, xromosom materialında itki və ya artış olmur, balanssız xromosomların yenidən tənzimlənməsində isə xromosom materialında itki və ya artış kimi dəyişikliklər baş verir. Balanslı xromosomların yenidən tənzimlənmələrini (balanslı translokasiya) daşıyan fəndlər sağlamdır, lakin yumurta və ya sperma hüceyrələri yarandıqda balanslı quruluşlu xromosom strukturları balanssız quruluşda ayrıla bilər və bu qamet hüceyrələrinin məhsulu olan hamiləliklər açılış və ya genetik cəhətdən qüsurlu döl ilə nəticələnə bilər. Ən geniş yayılmış struktur xromosom yenidən tənzimləmələri translokasiya və inversiyadır.

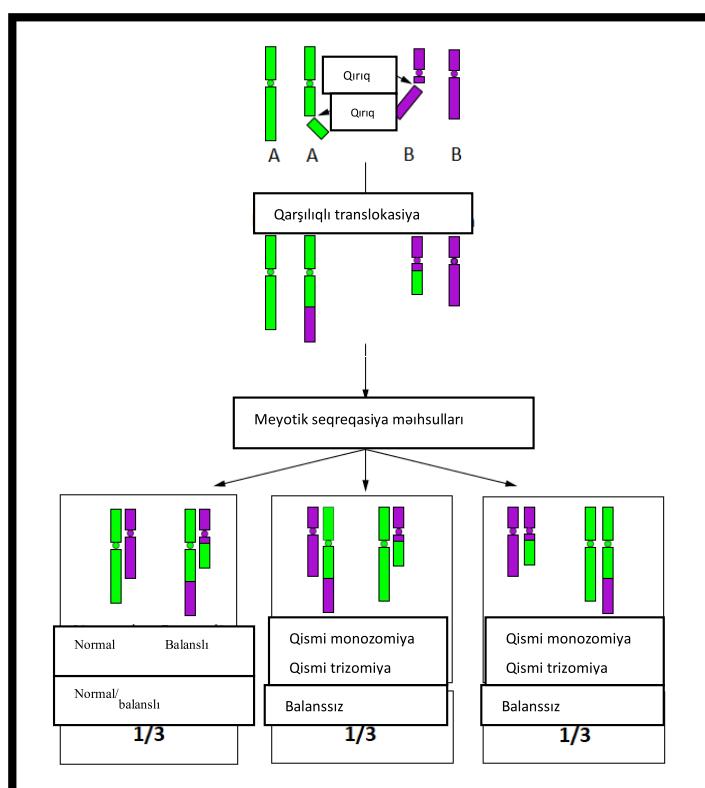
**Translokasiyalar:** Ən az 2 fərqli xromosomu ehtiva edir. Translokasiyanın ən geniş yayılmış növü qarşılıqlı translokasiyadır. Qarşılıqlı translokasiya iki xromosom arasında hissələrin mübadiləsidir. Qarşılıqlı translokasiya təxminən 600-dən 1-də baş verir.

Translokasiyanın başqa bir forması Robertson translokasiyasıdır. Bu translokasiya akrosentrik xromosomlar arasında baş verir. Akrosentrik xromosomlar 13, 14, 15, 21 və 22-ci xromosomlardır və bu xromosomlarda kodlanmış DNT, xromosomun p qolu üzərində yerləşir, p qolunda heteroxromatin olaraq adlanan kodlanmayan DNT yerləşir (Şəkil 16). Robertson translokasiyasında iki akrosentrik xromosomun p qolları itir və q qolları birləşir. Robertson translokasiyasını daşıyan fəndlərdə ümumi 46 deyil 45 xromosom olur. Qarşılıqlı translokasiya təxminən 1000-də 1-də baş verir. Bəzi Trisomiya 21 və Trisomiya 13 halları balanssız Robertson translokasiyaları nəticəsində baş verir.



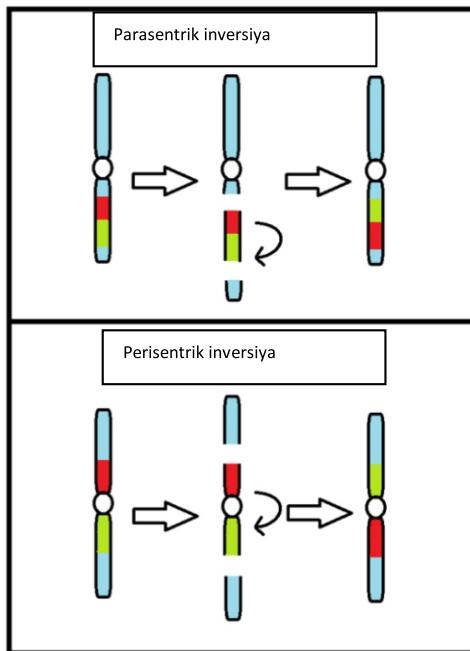
**Şəkil 16 :** Robertson translokasiyası

Qarşılıqlı və Robertson translokasiyası daşıyıcıları üçün ən mühüm təhlükə qametlərin balanssız şəkildə yaranmasıdır. Meyotik seqreqasiya nəticəsində bəzi gamet hüceyrələri balanssız quruluşlu xromosomlara malik olur. Balanslı və balanssız qamet nisbətləri riyazi qayda çərçivəsində müəyyən ehtimallarla meydana gəlir. Balanslaşdırılmış translokasiya daşıyıcısı üçün gözlənilən seqreqasiya məhsulu nəzəri olaraq 1/3 balanslaşdırılmış və 2/3 balanssızdır, lakin praktikada bu nisbət şəxsin cinsiyyət və ya qamet hovuzunda fərqli şəkildə baş verə bilər (Şəkil 17). Həqiqətən də, translokasiyanın növü, translokasiyada iştirak edən xromosomlardakı segmentlərin ölçüsü, onların lokalizasiyası və translokasiyanı hansı partnyorun daşımıası kimi bir çox amillər seqreqasiyadan sonra formalaşan balanslı və balanssız qametlərin nisbətini dəyişə bilər.



**Şəkil 17 :** Balanslaşdırılmış translokasiya daşıyıcısı olan cütlüğün qamet hüceyrələrindəki translokasiya ehtimalları

**Inversiyalar** bir xromosomda baş verən dəyişikliklərdir. İversiyada xromosomun bir seqmenti çevrilmişdir. İversiyalar sentromeri əhatə edərsə perisentrik inversiyalar, tək qolda baş verərsə parasentrik inversiyalar kimi müəyyən edilir (Şəkil 18).



**Şəkil 18 :** İversiya mexanizmləri

Meyoz bölünmə zamanı inversiya halqa əmələ gətirir və qametdə baş verən rekombinasiya hadisələri nəticəsində inversiya bölgələrindən başqa xromosom bölgələrində delesiyalar və dublikasiyalar baş verə bilər. Bəzi inversiyalar (çox vaxt 9-cu xromosomun çevrilməsi) normal populyasiyada müşahidə edilən variantdır. Bu inversiyalar adətən xromosomun sentromerik bölgələrində yerləşir və meyzoz bölünmədə iştirak etmir.

### MULTİFAKTORİAL İRSİYYƏT HALLARI

Geniş yayılmış xəstəliklərin əksəriyyətində multifaktorial səbəblər rol oynayır. Bu xəstəliklərdə tək bir gen və ya xromosom səbəblərindən daha çox həm ətraf mühit, həm də genetik faktorların qarşılıqlı təsiri mövcuddur. Multifaktorial xəstəliklərin inkişafında yaş, qidalanma, aktivlik səviyyəsi, teratogen agentlərə məruz qalma kimi amillər mühüm amillərdir. Bəzi multifaktorial xəstəliklərə misal olaraq diabet, ürək xəstəliyi, psixiatrik xəstəliklər, otoimmün xəstəliklər, xərcəng və davranış pozğunluqlarını göstərmək olar.

Genetik xəstəliklərin ifadəsi həmişə irsiyyət nümunəsinin və ya mutant DNT-nin olması ilə izah edilə bilməz. Genotipin fenotipə əks olunmasında nüfuz etmə, ekspressivlik, mozaicizm və X inaktivasiyası kimi müxtəlif şərtlər təsirli olur.

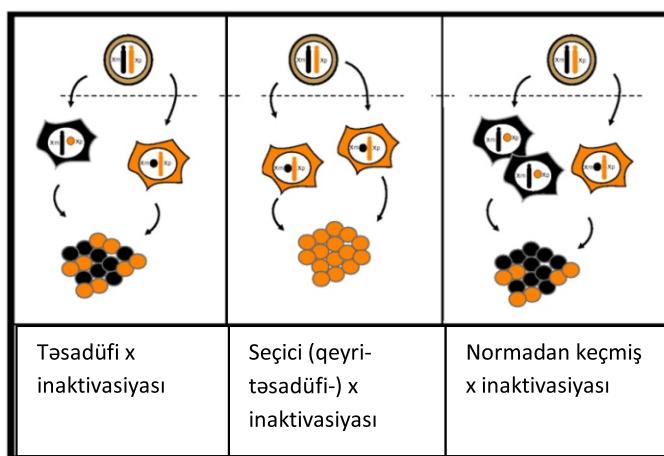
**Nüfuzetmə:** Əgər mutant allel və ya allellər bütün fenotipik əlamətlərin müşahidə edilməsinə səbəb olarsa, bu, tam (komplet) nüfuzetmə kimi müəyyən edilir. Əgər fenotipik ifadə 100%-dən aşağıdırsa, yəni bütün fenotipik əlamətlər müvafiq genotipdə ifadə olunmursa, bu, nüfuz etmənin azalması və ya natamam olması kimi müəyyən edilir.

**Dəyişən ifadəlilik:** Fenotipdə fərqli intensivliklə eyni genotip dəyişikliyinin ifadəsi kimi müəyyən edilir.

**Mozaiklik:** Bir fərddə və ya toxumada genetik olaraq fərqli, lakin bir ziqtodan əmələ gələn ən az iki fərqli hüceyrə sırasının olması kimi müəyyən edilir. Mozaikliyin ən çox qarşılaşıduğumuz şəkillərindən biri də postziqtotik erkən embrional dövrdə mitoz bölünmə zamanı əmələ gələn ayrılmazlıq nəticəsində müşahidə edilən mozaik aneuploidiyalardır.

**Germline mozaikası;** cinsiyyət hüceyrələrini əhatə edən mutasiya nəticəsində cinsi vəzilərdə meydana gələn mozaikliyi müəyyən edir. Burada mutasiyanın gələcək nəslə tam (mozaik olmayan) ötürülməsi riski var. **Somatik mozaikada;** mutasiya cinsiyyət hüceyrələrinin və soma hüceyrələrinin ayrıldığı dövrdən sonra baş verir və kolonda yalnız bir və ya bir neçə soma hüceyrəsi ilk mutasiyanı daşıyır. Növbəti nəslə mutasiya ötürülməsi olmur.

**X inaktivasiyası:** X ilə əlaqəli resessiv xəstəliklərdə, daşıyıcı qadınlar X inaktivasiyasına görə klinik simptomları əks etdirə bilər. Erkən inkişaf dövründə qadınlardakı hər hüceyrədə X xromosomlarından biri təsadüfən təsirsizləşir, beləliklə hər hüceyrədə yalnız bir aktif X xromosomu daşıdır. X ilə əlaqəli ötürülən xəstəliklər üçün daşıyıcı olan qadınlarda, şansdan asılı olaraq normal olan X xromosomu digərindən daha çox təsirsiz hala düşmüşdürse, xəstəliyin klinik simptomları meydana çıxır bilər. Misal olaraq, DMD daşıyıcısı qadınlarda bu mexanizm səbəbilə əzələ parçalama fermentlərinin yüksək olması, tez yorulma və hətta əzələ atrofiyası müşahidə oluna bilər. Bəzən struktur dəyişiklikləri, otozom-X xromosom arasındaki translokasiyalar kimi bəzi səbəblərə görə X inaktivasiyası təsadüfi deyil, selektiv şəkildə baş verə bilər (Şəkil 19).



Şəkil 19 : X inaktivasiyası mexanizmləri

## GENETİK RİSKLƏRİN QİYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ VƏ GENETİK MƏSLƏHƏT

Genetik məsləhətin məqsədi, ailədə genetik xəstəlik və ya anadangəlmə anomaliyaları olan ailə üzvləri olduqda və ya belə bir şəxsin olması riski olduqda ailəni məlumatlandırmaq və ailədə risk qrupuna daxil olan şəxslər üçün profilaktik tədbirlərlə bağlı təlimat verməkdir. Genetik məsləhət prosesinə aşağıdakılardan daxildir; ətraflı ailə tarixçəsinin götürülməsi, tövsiyə olunan testlərin, test

üsullarının üstünlükləri və məhdudiyyətlərinin müzakirəsi, analiz nəticələrinin şərh edilməsi, xəstəyə və kliniki gedışatı izləyən həkimə ətraflı məlumat verilməsi, xəstəliyin təkrarlanması və onun digər ailə üzvlərində də meydana çıxması riski haqqında və əgər varsa müalicə variantları haqqında məlumat verilməsi.

## AİLƏ TARİXÇƏSİ

Ailə tarixçəsi genetik risklərin müəyyən edilməsi baxımından həm xəstənin, həm də xəstə yaxınlarının diaqnoz və müayinəsində çox əhəmiyyətli yer tutur. Ailə tarixçəsi xəstənin, ailə üzvlərinin və ya uşaqlarının (gələcək nəsil) tək gen xəstəlikləri, xromosom xəstəlikləri və multifaktorial xəstəliklər riskini müəyyən etməyə kömək edir. Ailə tarixini müəyyənləşdirərkən ümumi genetik riskləri və ya genetik vəziyyəti müəyyən edən suallarla yanaşı, ailədəki genetik xəstəlikləri və /və ya risk faktorlarını aydınlaşdırmaq üçün problemlə bağlı suallar verilməlidir. Bu kontekstdə aşağıdakı məsələlər haqqında da suallar verilməlidir;

Ailədə əqli geriliyi və ya öyrənmə çətinliyi olan fərd və ya fərdlərin olması: Əqli gerilik bir çox genetik xəstəliklərin əsas simptomlarından biridir. Ailədə müəyyən edilməmiş əqli gerilik varsa, əsas genetik xəstəlik ehtimalı nəzərə alınmalıdır və lazımi analizlər tələb edilərək vəziyyət aydınlaşdırılmalıdır. Bu vəziyyət cinsət həyat yoldaşları üçün risk yaradırsa, müayinə testləri, panellər və ya bütün ekzom ardıcılılığı (WES-Bütün Ekzom Ardıcılığı) testi tövsiyə edilə bilər.

Ailədə yarıq damaq, yarıq dodaq, ürək anomaliyaları (ASD-VSD), əlavə barmaq və ya andangəlmə anomaliyaları olan fərd və ya doğuş tarixçəsinin olması: Anadangəlmə anomaliyalar təcrid oluna bilər və ya bir sindromun hissəsi olaraq qarşımıza çıxa bilər. Əksər təcrid olunmuş anadangəlmə anomaliyalarda yaxın ailə üzvlərinin eyni anomaliyalı övlad sahibi olmaq riski artır. Çox sayılı anadangəlmə anomaliyaların əqli gerilik ilə birlikdə olması tək gen xəstəliyi və ya xromosomal xəstəliklər ola bilər.

Ailədə təkrarlanan hamiləlik açılışlarının olması: Təkrarlanan hamiləlik açılışlarının etiologiyasında bir sıra faktorlar səbəbkardır, lakin xəstələrin əksəriyyətində əsas genetik səbəb mövcuddur. Təkrarlanan açılışlar bəzən valideynlərin daşdığı xromosomal yenidən tənzimlənmə nəticəsində meydana gəlir. Təkrarlanan açılışlar olan cütlüklərdə hər iki tərəf üçün xromosom analizi edilməlidir. Bəzən çoxlu sayıda erkən həftələrdə dölün düşməsi baş verən, lakin xromosom testləri normal çıxan tərəflər də olur. Bu vəziyyətdə, cütlükdən "subtelomerik FISH testi" aparmaqla daha çox kariotip tərəfindən aşkar edilə bilməyəcək qədər kiçik olan translokasiyaları aşkar etmək mümkündür.

Ailədə təkrarlanan ölü doğum tarixçəsinin olması: Bəzi genetik xəstəliklər perinatal ölüm ilə nəticələnir. Ölü doğusun səbəbinin müəyyən edilməsi təkrarlanması riskinin aşkarlanması və genetik məsləhətlərin verilməsi baxımından əhəmiyyətlidir.

Ailədə yenidənəğulmuş dövründə və ya gənc yaşında itirilmiş fərd və ya fərdlərin olması: Genetik xəstəliklər uşalıqda ölümə səbəb ola bilər.

Ailədə erkən yaşda xərçəng diaqnozu qoyulan fərd və ya fərdlərin olması: Xərçənglərin əksəriyyəti sporadikdir, lakin erkən yaşda başlayan xərçəng, birdən çox xərçəng diaqnozu olan fərd və ya eyni ailədə birdən çox insanda xərçəngin olması kimi şərtlər genetik meyli göstərir. Ailə xərçənglərində ailədə riskli insanların erkən aşkarlanması, erkən ehtiyat tədbirlərinin görülməsi və ya erkən və müntəzəm müayinə testlərinin keçirilməsi kimi üstünlük'lər təmin edir. Məsələn, döş xərçəngi üçün erkən mastektomiya və ooferektomiya kimi profilaktik cərrahi prosedurlar üçün seçimlər təklif edir. Bu baxımdan digər mühüm üstünlük PGT prosesidir. Ailə xərçəngi genləri aşağı səviyyədə nüfuz etməyə malik olduğundan, prenatal diaqnoz kimi üsulların tətbiqi etik və tibbi tətbiqlər baxımından şübhələr doğurur, lakin preimplantasiya genetik diaqnoz tətbiqi ilə ana namizədinə xərçəng ilə əlaqəli variantı daşımayan embrionlar köçürürlə bilər. Beləliklə, gələcək nəsil bu riskdən qorunacaqdır (4).

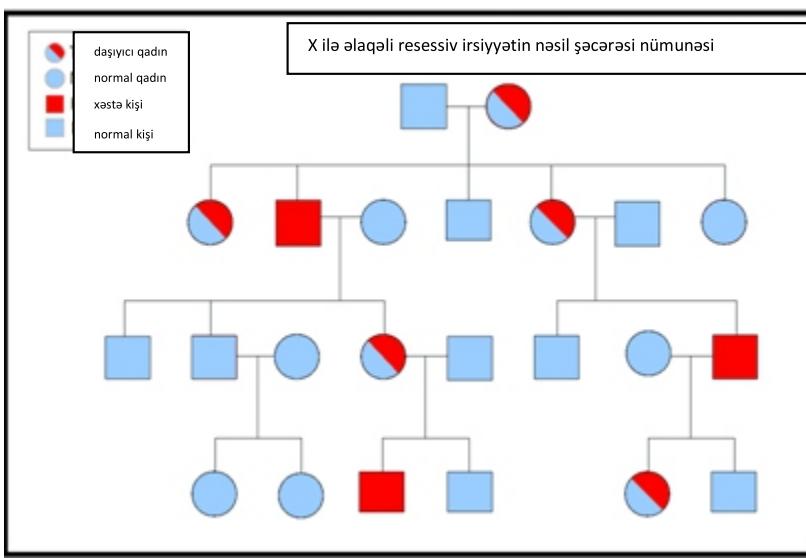
### NƏSİL ŞƏCƏRƏSİ

İrsiyyətin keçmə nümunəsinə müəyyən etmək üçün ailə tarixçəsinə əsaslanaraq tərtib edilən soyağacı nəsil şəcərəsi adlandırılır. Nəsil şəcərəsi standart simvollardan istifadə edilərək hazırlanır (Şəkil 20).

Proband və ya indeks xəstə; genetik xəstəlik tarixçəsi olan ailədə genetik mütəxəssisə müraciət edən şəxs proband adlandırılır.

Qohumlar 1-ci dərəcəli (indeks xəstənin anası, atası, bacı-qardaşları, övladları), 2-ci dərəcəli (nənə, baba, nəvələr, əmi, dayı, xala, bibi, bacı və qardaş uşaqları), 3-cü dərəcəli (1-ci dərəcəli əmi, bibi, xala, dayı uşaqları) olaraq təsnif edilir. Bir və ya daha çox ortaq qohumu olan cütlüklər arasında olan evliliklər qohum evliliyi adlanır.

Əgər indeks xəstə ailədəki yeganə xəstədirse, bu zaman ona təcrid olunmuş xəstə deyilir. Əgər təcrid olunmuş xəstə yeni mutasiyanı daşıyırsa sporadic xəstə adlandırılır. Nəsil şəcərəsi analizi irsiyyət nümunəsinin müəyyən edilməsində mühüm rol oynayaraq bir sıra hallar üçün də məlumatlandırıcıdır. Bununla belə, bəzən izah edilə bilinməyən hallar da ola bilər. Misal olaraq, bir xəstəlik letal izlənilir və fetal dövrə hamiləliyin pozulmasına səbəb olursa, bu hal nəsil şəcərəsində “təkrarlanan hamiləlik pozuntuları” və ya “sonsuzluq” olaraq şərh edilə bilər, lakin əsasında ağır bir genetik xəstəlik yata bilər. Həmçinin, fenotipik simptomların müxtəlif yaşlarda meydana gəlməsi səbəbilə xəstə fərd normal ailə üzvlərinə malik kimi görünə bilər, çünki xəstəlik onlarda daha sonra meydana çıxacaqdır. Aşağı səviyyədə nüfuz etmə və dəyişkən ifadəlilikdən əlavə, kifayət qədər məlumatın olmaması da nəsil şəcərəsinin səhv təfsirinə səbəb ola biləcək səbəblər sırasındadır.



**Şəkil 20 :** X ilə əlaqəli resessiv irsiyyətin nəsil şəcərəsi nümunəsi

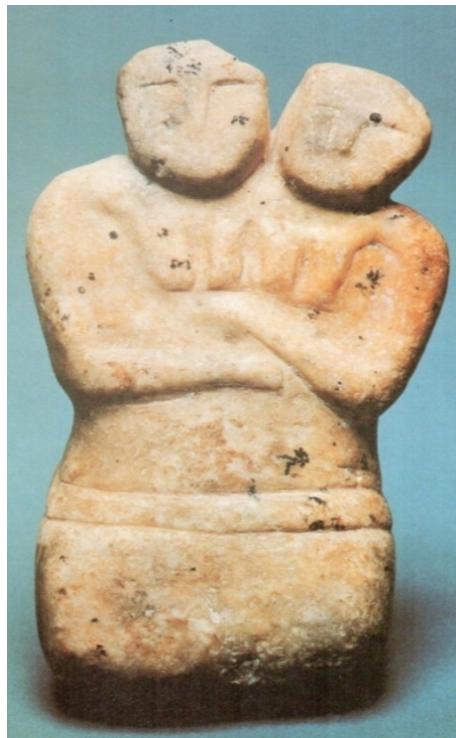
Ailə tarixçəsi və irsiyyətdən əlavə, dünyaya gələcək körpənin sağlamlığına başqa amillər də təsir göstərə bilər. Ananın yaşıının çox olması, hamiləlik zamanı qəbul edilən dərmanlar bu səbəblərdən bir neçəsidir. Ananın yaşıının çox olması 35 və daha yuxarı yaş həddi kimi təfsir edilir. Ananın yaşıının çox olması müxtəlif prenatal ağırlaşmalar ilə əlaqəlidir. Ananın yaşıının çox olması trisomiya 21, 13, 18 kimi kimi xromosom anomaliyaları olan bir uşaq dünyaya gətirmə riskini artırır. Əksər xromosom anomaliyaları həyatla uyğun olmadığından, ananın yaşıının çox olması həmçinin təkrarlanan hamiləlik pozuntuları ilə də əlaqədardır. Yaşından asılı olmayaraq bütün qadınlarda xromosom anomaliyalı uşaq dünyaya gətirmək riski vardır.

Qadınlarda yaşla birbaşa mütənasib olaraq xromosom anomaliyaları riskinin artması meyozun təbiəti ilə əlaqədardır. Qadınlarda meyoz prosesi uşaqlıqdaxili həyatda başlayır və ovulyasiya ilə başa çatır. Oosit meyozdada nə qədər uzun müddət qalarsa (qadının yaşı ilə əlaqədar olaraq), onun qüsurlu olma ehtimalı bir o qədər yüksəkdir. Eyni qadının ehtiyatında olan yumurtaların meyoz prosesi gənc yaşlarda daha qısa olduğu halda, sonrakı yaşlarda yumurtlayan yumurtaların meyoz prosesi daha uzun olur və beləliklə, anormal (yanlış) xromosom sayıına malik olma riski artır. Aneuploidiya məqsədli Preimplantasiya Genetik Testi (PGT-A) IVF ilə birlikdə həyata keçirilən və köçürmədən əvvəl embrionların xromosom cəhətdən sağlam olub olmadığını qiymətləndirən bir üsuldur. Ananın yaşıının çox olması xromosom anomaliyaları olan yumurta və embrion riskini artırır. Bu texnologiya sağlam embrionların seçilməsini təmin edərək hamiləliyin müvəffəqiyyətini artırır.

Atanın yaşıının çox olması ( $>40$  yaşıdan çox) da xəstə övlad dünyaya gəlmə riskini artırır. Ananın yaşıının çox olması xromosom anomaliyalarına səbəb olsa da, atanın yaşıının çox olması tək genlərdə de novo mutasiya riskini artırır. Buna səbəb olaraq, sperma davamlı olaraq yaranır və çoxlu hüceyrə bölünməsinə məruz qaldıqları üçün yeni mutasiyaların meydana gəlmə riskini də yanaşı gətirir. Meydانا gələn bu yeni mutasiyalar uşaqda genetik xəstəliyə səbəb ola bilər. Atanın yaşıının çox olması, xüsusilə Axondroplaziya, Neyrofibromatoz Tip 1 və Marfan sindromu kimi otosomal dominant xəstəliklər və autizm və şizofreniya kimi multifaktorial xəstəliklərlə əlaqələndirilmişdir.

## TERATOGENLƏR

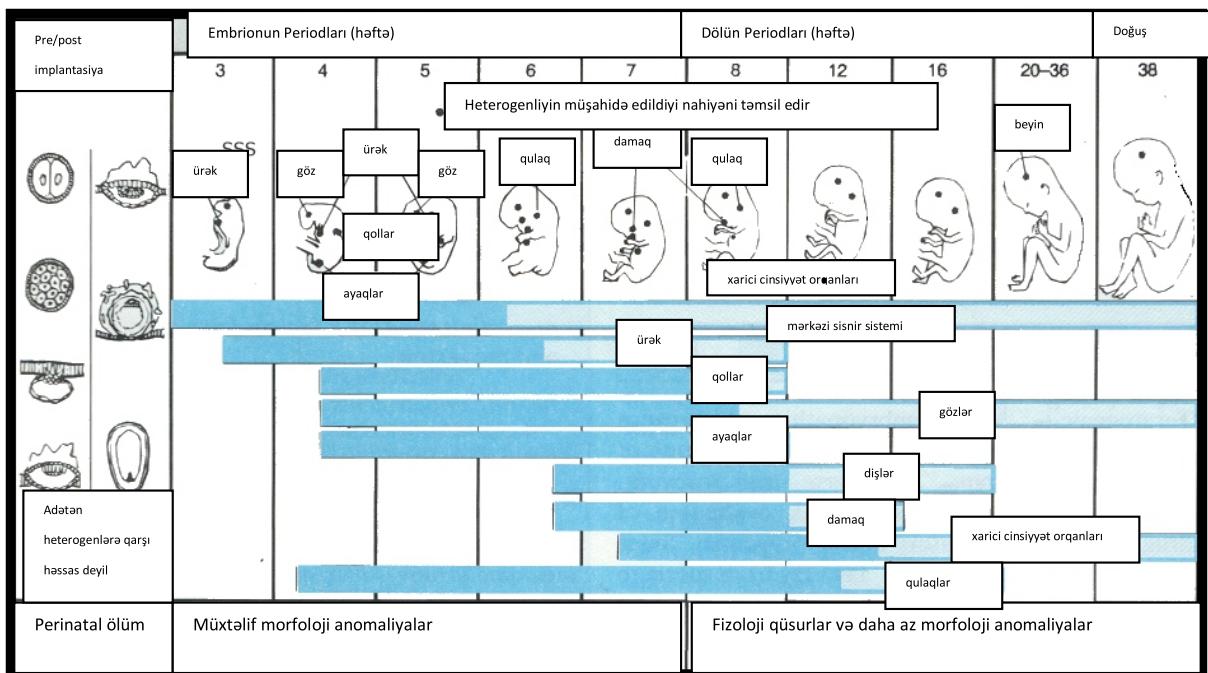
Teratogen, embrion və ya dölün inkişafını pozan dərman, kimyəvi maddə və ya vasitələrə verilən addır. Müasir dövrdə teratogen vasitələr təsnif edilmiş və teratologiya elmi müasir tibbdə öz yerini tutmuşdur, lakin, anomaliyalarla doğulan körpələrlə bağlı simptomlar olduqca qədim tarixlərə əsaslanır (Şəkil 21).



**Şəkil 21 :** Eramızdan əvvəl 6500-ci ilə aid olduğu müəyyən edilmiş Siam ekizlərinə aid mifoloji fiqur  
Çatalhöyükdə tapılmışdır

Ananın teratogenlərə məruz qalması uşaqla anadangəlmə qüsurlara, sağlamlıq problemlərinə və inkişaf geriliyinə səbəb olmaqla yanaşı, həmçinin mamalıq fəsadlarına da səbəb ola bilər. Hamiləlik zamanı məruz qalınan dərmanlar, radiasiya və infeksiya kimi ekzogen amillər embriona /dölə birbaşa təsir edərək və ya plasentanın funksiyalarını pozaraq teratogen təsirlərə səbəb ola bilər. Mayalanmadan (ziqot) sonra implantasiyaya qədər keçən 10-12 günlük müddət "preimplantasiya dövrü" adlandırılır. Bu dövrdə zəhərli vasitəyə məruz qalma ya embrionun ölümünə səbəb olur, ya da ona heç bir təsir göstərmir. Bu hal "**həmişə ya da heç vaxt**" qaydası da adlandırılır. Mayalanmadan sonrakı 13 – 56-ci günlər "orqanogenez dövrü"dür. Teratogen təsirə ən həssas dövrdür. Hamilə qadılarda teratogenlər plasentadan embriona keçərkən hansı orqan və ya struktur daha aktivdir, o, teratogen təsir baxımından ilk hədəfdir. Orqan sistemlərinin inkişaf prosesləri və hansı orqan sisteminin hansı həftələrdə toksikliyə uyğun olduğu aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 1).

**Cədvəl 1 :** Orqan sistemlərinin inkişaf prosesləri və həftələrə əsasən toksik vasitələrin təsirləri



Əksər qadınlar planlaşdırılmadan hamilə qalır və bir neçə həftədən sonra hamilə olduğunu öyrənirlər. Bu vəziyyətdə bilmədən narkotik istifadə etmək, spirtli içki qəbul etmək və siqaret çəkmək və hətta rentgen şüalarına məruz qalmak kimi hallar ola bilər. Bunların əksəriyyəti hamiləliyin hələ çox erkən dövründə (ilk 2 həftədə) baş verdiyi üçün və ya aşağı səviyyəli məruz qaldıqları üçün problemə səbəb olmur, lakin həmçinin əksər qadınlar üçün bu məruz qalmalar bütün hamiləlik boyunca psikoloji təzyiq və stresə səbəb olur. Aşağıdakı cədvəldə bəzi teratogen vasitələrin mümkün təsirləri göstərilmişdir (Cədvəl 2):

**Cədvəl 2:** Teratogen vasitələr və mümkün təsirləri:

	Teratogen	Qadının doğma qabiliyyətinə təsir edəbilərmə?	Anaya mümkün təsirləri	Dölə mümkün təsirləri	Digər mümkün təsirlər
Maddələr	Spirt	Bəli	Aşağı dərəcədə	Doğuş qüsurları Fetal spirt sindromu Görmə /eşitmə qabiliyyətinin itirilməsi Əqli pozğunluqlar Doğusda uşağın çəkisinin az olması Erkən doğum Ölü doğum	Öyrənmə /davranış pozuntuları Gec danışma Maddə asılılığı
	Tütün	Bəli Anovulyasiya və erkən menopauza ola bilər	Ektopik hamiləlik Uşağın düşməsi Plasenta previa Plasental absorbsiya Vaginal qanaxma	Doğuş qüsurları Yarıq dodaq /damaq Doğusda uşağın çəkisinin az olması Erkən doğum	Əqli və fiziki pozuntular Ağciyər problemləri Uşaq xərcəngi

				AKÖS (ani körpə ölümü sindromu) Ölü doğuş	
	Narkotiklər (Çətənə, kokain, heroin, metamfetamin)	Bəli Menstruasiya dövründə dəyişikliklər ola bilər	Aşağı dərəcədə Plasental absorbsiya	Tənəffüs çatınliyi Ürək pozuntuları Məhrumiyət simptomları İntrakranial qanaxma Doğusda uşağın çəkisinin az olması Erkən doğuş AKÖS (ani körpə ölümü sindromu) Ölü doğuş Qastrozizis	Mərkəzi sinir sistemi pozuntuları
İnfeksiyalar	CMV Herpes Simplex Rubella (Məxmərək) Sifilis Toksoplazmoz Suçiçəyi	Xeyr	Aşağı dərəcədə	Anadangəlmə CMV Anadangəlmə Rubella sindromu Anadangəlmə Toksoplazmoz Yenidögündə Herpes Simplexi Varicella embriopatiyası Doğuş qüsurları Erkən doğuş AKÖS (ani körpə ölümü sindromu) Ölü doğuş	Serebral iflic Görmə /eşitmə qabiliyyətinin itirilməsi Əqli pozuntular Tutmalar
Anaya aid sağlamlıq amilləri	Hipotiroidizm	Bəli	Məlum deyil	Əqli funksianın azalması Erkən doğuş AKÖS (ani körpə ölümü sindromu) Qalxanvari vəzi pozuntuları	Koqnitiv funksiyaların azalması
	Diabet	Məlum deyil	Məlum deyil	Kardiopulmoner problemlər Anadangəlmə beyin, ürək, böyrək, bağırsaq və skelet pozuntuları Hipoglisemiya Dəmir çatışmazlığı Makrosomiya Paratiroid vəzinin pozuntusu Polisistemiya	Piylnnmə və diabet riskində artma
	Piylnnmə	Bəli	Gestasion diabet Hipertoniya Doğuş ağırlaşmaları Hamiləliyin pozulması Preeklampsiya	Sinir borusu pozuntuları Doğuş zamanı yaralanma Yaşına görə iri olma Erkən doğuş AKÖS (ani körpə ölümü sindromu)	Uşaqlıq dövründə piylənmə
Kimyəvi maddələr	Qurğuşun	Bəli	Aşağı dərəcədə	Doğusda uşağın çəkisinin az olması Erkən doğuş Ölü doğuş	Öyrənmə və davranış pozuntuları
	Civə	Bəli	Məlum deyil	Minamata xəstəliyi (ataksiya, əzələ zaifliyi, koqnitif pozuntular, tutmalar, Görmə və eşitmə	1950-ci illərdə Yaponiyanın Minamata Körfezində meydana çıxan, balıq və dəniz məhsullarının qəbulu nəticəsində baş verən civə zəhərlənməsi.

				qabiliyyətinin itirilməsi)	
Dərmanlar	Ağrı kəsicilər (Asetaminofen, NSAİD...)	Mütəmadi NASİD qəbulu müvəqqəti sonsuzluğa səbəb ola bilər	Üçüncü trimesterde ibuprofen qəbulu doğşa mane ola bilər	İbuprofen: olıqohidramnios və pulmoner hipertoniya NSAİD: kardiyak pozuntular digər reseptlə verilən ağrıkəsicilər: Sinir borusu pozuntuları, kardiyak problemlər, qastroşizis, məhrumiyyət simptomları	Asetaminofen: Diqqət əskikliyi, hiperaktivliyin pozulması, astma Reseptlə verilən ağrıkəsicilər: Yenidoğulmuşlarda məhrumiyyət simptomları
	Tutma /epilepsiya dərmanları (Valproik turşusu, Karbamazepin/ Tegretol)	Bəli	Epilepsiya tutmaları keçirən qadınlarda preeklampsiya və erkən doğuş riski daha yüksəkdir	Yarıq dodak/damaq Anadangelmə ürək qüsurları Hipospadias Əzaların qusurları Sinir borusu pozuntuları	Öyrənmə və davranış pozuntuları autizm riskinin artması
	Litium	Dölə məlum olan bir təsiri yoxdur	Guatr Hipotiroidizm	Ürək qüsurları (ilk trimesterde qəbul edildikdə) Erkən doğuş	Hipotiroidizm
	Anti depresanlar (Sertalin, Zoloft, Sitalopram, prozak)	Mümkündür, lakin bu hali dəstəkləyən kifayət qədər araşdırma yoxdur	Məlum deyil	Ürək qüsurları (Paroksetin) Doğuşda uşağın çəkisinin az olması Erkən doğuş Pulmoner hipertoniya məhrumiyyət simptomları	-
	Isotretinooin (Accutane)	Dölə məlum olan bir təsiri yoxdur	Aşağı dərəcədə	Doğuş qüsurları Yarıq damaq Görmə/ eşitmə problemləri Ürək qüsurları Kiçik çənə və baş Kiçik və ya olmayan qulaqlar Kiçik və ya olmayan timus vəzi	Orta dərəcəli /yüksek dərəcəli əqli gerilik
	Tetrasiklin	Məlum deyil	Məlum deyil	Uşağın dişlərinin çıxmasında gerilik (4-cü aydan sonra qəbul edilmişdir) Qasıqda yırtıq Sümüklerin inkişafında azalma	-

## REPRODUKTİV GENETİKADA İSTİFADƏ EDİLƏN TEST VƏ TEKNOLOGİYALAR

Reproduktiv tibbdə hansı testdən istifadə ediləcəyi xəstənin probleminə uyğun olaraq dəyişir. Əgər kliniki cəhətdən müəyyən edilmiş xəstəlik varsa, birbaşa xəstəliyə xas diaqnostik testlərdən istifadə ən uyğun variantdır. Dəqiq ilkin diaqnoz olmadıqda, müayinə testləri və ya çoxsaylı xəstəliklər və ya genləri ehtiva edən test panellərinə ehtiyac duyulur. Diaqnostik testlərə yönəlmüş parametrlər:;

- Diaqnozun qoyulması
- Proqnozun müəyyən edilməsi
- Təkrarlanma riskinin müəyyən edilməsi
- Digər ailə üzvlərinin risklərinin və vəziyyətlərinin qiymətləndirilməsi
- Genetik məsləhətin düzgün verilməsinin təmin edilməsi.

Müəyyən edilmiş ilkin diaqnoz olmadığı hallarda "skrininq (müayinə) testləri" tövsiyə olunur. Müayinə testləri həm insanın özünü, həm də doğulacaq uşaqların risklərini aşkar etmək üçün hazırlanmış testlardır. Skrininq testləri mövcud mutasiyanı aşkar etməklə yanaşı, xəstəliyin göstəricisi olan biokimyəvi markerin varlığını da aşkar edə bilər. Bununla belə, skrininq testləri ilə aşkar edilən bu mutasiyalar və ya biomarkerlər birbaşa mutasiya analizi, xromosom analizi və ya digər genetik testlərlə təsdiqlənir. Bu testlərə "daşıyıcı skrininq testi", "prenatal skrininq testi" və "yeni doğulmuş skrininq testi" kimi testlər daxildir.

Cəmiyyətdə müəyyən bir genetik xəstəlik üçün daşıyıcıların miqdarının faizlə ifadə edilməsi "daşıyıcı sıxlığı" kimi tanınır. Əgər populyasiyada daşıyıcıların əksəriyyətində az sayda dəqiq müəyyən edilmiş mutasiyalar aşkar edilərsə, bu, "daşıyıcının skrininqi" üçün böyük üstünlük təmin edir. Əksinə, bir xəstəlik üçün cəmiyyətdə yüzlərlə müxtəlif mutasiya varsa, bir nəticəyə gəlmək və daşıyıcı skrininqlə daşıyıcıları aşkar etmək çətinləşir. Məsələn, yəhudü cəmiyyəti üçün Tay-Sachs xəstəliyinin daşıyıcılarının əksəriyyətində iki mühüm mutasiya mövcuddur. Bu o deməkdir ki, belə bir populyasiyada, hətta yalnız bu iki mutasiya üçün skrininq apararkən, daşıyıcıların böyük əksəriyyətini müəyyən edə bilərsiniz. Lakin başqa bir misal gətirməli olsaq; Avropa ölkələrində və ölkəmizdə tez-tez rast gəlinən "fenilketonuriya xəstəliyi (PKU)" üçün yüzlərlə müxtəlif mutasiya xəstəlik faktoru kimi ortaya çıxır. Bu xəstəlik üçün daşıyıcı skrininq testi bütün daşıyıcıları müəyyən etməsi üçün bu mutasiyaların hamısını ehtiva etməlidir. Biz Tay-Sachs nümunəsindəki mutasiyaları "təsisçi mutasiyalar", PKU nümunəsindəki mutasiyaları isə "özəl mutasiyalar" adlandırırıq. Cəmiyyət və ya fərd üçün ən uyğun skrininq testi "ən yüksək aşkarlama nisbətinə malik test paneli"dir. Test panelinin daşıyıcı aşkarlama gücü "əhalidəki daşıyıcıların neçə faizinin xəstəliyə tutulduğuna" mütənasibdir.

**Genotipləşdirməyə əsaslanan daşıyıcı skrininq testləri** yalnız onların ehtiva etdiyi mutasiyalarla məhdudlaşır və buna görə də daşıyıcının aşkarlanması gücü sözügedən paneldəki mutasiyaların tezliyi ilə birbaşa bağlıdır. Bunun əksinə olaraq, Ardıcılığa əsaslanan daşıyıcı skrininq testləri üçün daşıyıcı aşkarlama dərəcəsi adətən genotipləşdirməyə əsaslananlardan daha yüksəkdir və daha da əhəmiyyətli, bu testlər bütün populyasiyalara və etnik qruplara şamil edilir. Hansı daşıyıcı skrininq testindən istifadə olunsa da, mənfi nəticə şəxsin daşıyıcı olma ehtimalını /riskini azaldır, lakin sıfırlamır. Bu insanlar üçün minimum da olsa bir risk hələ də mövcuddur.

## DAŞIYICI SKRİNİNG TESTLƏRİ

Daşıyıcı skrininq testi hamiləlikdən əvvəl və ya hamiləliyin erkən dövründə (CVS və ya AS kimi invaziv test həftələrindən əvvəl) xəstəliklərin daşıyıcılarının aşkarlanması üçündür. Aşağı nəsildə sayı minlərlə olan belə xəstəliklərin yaranması adətən hər iki ər-arvadın daşıyıcı olduğu "autosomal

resessiv" hallarda baş verir, ər-arvadın daşıyıcı olduğu hallarda isə uşaqlarında xəstəliyin inkişaf riski 25% təşkil edir. Bu testlər həmçinin X ilə əlaqəli resessiv xəstəliklərin (məsələn, kövrək X xəstəliyi, hemofiliya xəstəliyi) aşkarlanmasına imkan verir. Bu cür xəstəliklər oğlan uşaqlarında 50% xəstəlik riski və qız uşaqlarında 50% daşıyıcı olma riski yaradır. Hamiləlik öncəsi PGD və ya Prenatal Diaqnoz (PT) testi daşıyıcı skrininq testi nəticəsində otosomal resessiv xəstəlik aşkarlanan həyat yoldaşları və ya X ilə əlaqəli resessiv xəstəlik aşkarlanan analar üçün planlaşdırıla bilər. Genetik problemlü uşaqların doğulmasını nəzərə alsaq, bunların əksəriyyətində ailə tarixcəsində heç bir xüsusi hal mövcud olmur və xəstə olaraq dünyaya gələn körpə ilk xəstə olaraq qarşımıza çıxır. "Daşıyıcı skrininq testi" heç bir ailə tarixçəsi olmayan və ya ər-arvad qohumluq olan ər-arvad üçün genetik xəstəliyi olan körpənin doğulmasının qarşısının alınması üçün yeganə və ya ən güclü variant hesab edilir.

Bu test ar-arvadın hər ikisinə eyni vaxtda tətbiq edilməklə yanaşı, ilk olaraq cütlükdən birinə tətbiq edilib, əgər həmin tərəfdə xəstəlik daşıyıcılığı müəyyən edilərsə, digər tərəfdə bu xəstəliyin daşıyıcılığını aşkar etmək üçün də tətbiq edilə bilər. Bu zaman ər-arvad arasında qohumluq varsa, ikinci həyat yoldaşında birbaşa indeks mutasiyası (birinci skrininq edilən həyat yoldaşında aşkar edilən mutasiya) yoxlanılmalıdır, lakin qohumluq yoxdursa, bu gen və ya genlər üçün skrininq aparılmalıdır. Bu gen ardıcılılığı analizi testinin nəticəsi normal olarsa, bu dəfə eyni genlər üçün MLPA aparılmalı və mikrodelesiya ehtimalı istisna edilməlidir. Həyat yoldaşlarının növbə ilə yoxlanılması testin xərclərini azalda bilər, çünki birinci həyat yoldaşının nəticəsi mənfi olarsa, ikinci həyat yoldaşının artıq testə ehtiyacı olmayacağı. Lakin, hər iki həyat yoldaşının eyni vaxtda müayinəsi vaxta qənaət edir və xüsusilə hamiləlik olduqda üstünlük verilməlidir. Digər tərəfdən, əgər həyat yoldaşlarından biri ilk olaraq müayinədən keçəcəksə, arvada üstünlük verilməlidir ki, otozomal xəstəliklərlə yanaşı X-ə bağlı olan xəstəliklərin də aşkarlanması mümkün olsun.

## **DAŞIYICI SKRİNİNG TESTİNİN METODLARI**

Daşıyıcının skrininqi məqsədli testlər üçün bir neçə fərqli texnologiyadan istifadə edilə bilər. Bunlardan biri məlum olan və çox rast gəlinən mutasiyalardan bir panel şəklində insanlarda skrininq metodudur. Bu üsulda sınaq yalnız panelə daxil edilən mutasiyalarla məhdudlaşır. Başqa bir texnologiya ardıcılıq (ardıcılıq təhlili) üsuludur. Ardıcılıq yalnız genlərin kodlaşdırma bölgələri (ekzomu), bütün genlər və ya bütün genom üçün edilə bilər. Ardıcılıq metodu ilə təkcə məlum patogen mutasiyalar üçün deyil, həm də təzə mutasiyalar və onların patogenliyi haqqında hələ dəqiq məlumat olmayan bütün variasiyalar haqqında məlumat əldə etmək olar. Dövrümüzdə NGS kimi yeni texnologiyalar sayəsində minlərlə genin və gen bölgəsinin ardıcıl analizi bir anda mümkün olmuşdur. Ardıcılıq metodundan istifadə edərək skrininq testlərində ən mühüm problem məlum patogen mutasiyaların, həmçinin patogenliyi naməlum olan "VUS" (Qeyri-müəyyən Əhəmiyyətli Variantlar) dəyişikliklərinin aşkarlanması və şərh edilməsidir. Bu cür dəyişikliklər, fenotipik simptomlarla diaqnozu qoyulmamış genetik xəstənin diaqnozu zamanı aşkar edildikdə məna kəsb edir və müayinə nəticəsində qeyd edilməlidir. Bununla belə, asemptomatik bir şəxsədə skrininq ardıcılığının təhlilində aşkar edildikdə, bu barədə məlumat verilməməlidir. Daşıyıcı skrininq məqsədli ardıcılıq metodunun digər zəif tərəfi əhatə dairəsi problemidir, yəni daha aşağı oxunma dərinliyi, aşağı oxunma sayı və ya əhatə dairəsidir. Digər tərəfdən, müəyyən mutasiyaların

yoxlanıldığı test panelləri konkret məlumatlar verir və çəşqinliq yaratmır, çünki onlar məhdud sayıda mutasiya skanlarına baxmayaraq patogenliyi məlum olan mutasiyaları yoxlayır, başqa sözlə, onların əhatə dairəsi daha yüksəkdir. Lakin, ardıcılıq üsulları nəticəsində aşkar edilmiş variasiyalar xəstənin simptomları ilə birlikdə qiymətləndirilir, bu variasiyaların patogenliyi və mutasiya məlumat bazalarının inkişafı və zənginləşdirilməsi haqqında yeni məlumatlar verilir. Daşıyıcı skrininq testinin ardıcılıq və ya mutasiya skrininq paneli kimi həyata keçirilməsindən asılı olmayaraq, nəticədə yaranan mutasiyalar və ya dəyişikliklər daha ətraflı testlərlə (məsələn, sanger ardıcılılığı kimi) yenidən yoxlanılır.

## DİGƏR SKRİNİNQ TESTLƏRİ

### HEMOQLOBİN ELEKTROFOREZİYASI

Ölkəmizdə hemoqlobinopatiyaların yüksək daşıyıcı tezliyi səbəbindən hemoglobin elektroforeziyası çox vacib bir skrininq testi kimi fəaliyyət göstərir. Testə əlavə olaraq həyata keçirilən ümui qan analizində “aşağı MCV” (Orta Korpuskulyar Həcm) nisbəti və elektroforezdə “azalmış HbA” və “artmış HbA2” nisbətləri talassemiya daşıyıcısının varlığını göstərən mühüm simptomlardır. Digər tərəfdən elektroforezlə HbS (oraq hüceyrə) daşıyıcısı və s. hemoqlobulinopatiyalar da aşkar edilə bilər.

### FRAGILE-X SKRİNİNQİ (CGG – AGG analizi)

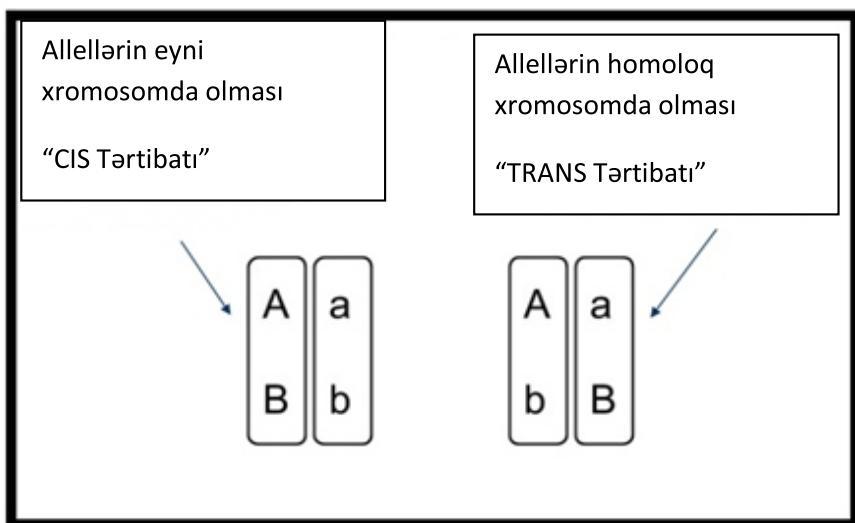
Reproduktiv tibdə xüsusilə erkən yumurtalıq çatışmazlığı və erkən menopouza kimi hallarda Fragile-X skrininqi əhəmiyyətli rol oynayır. Fragile X sindromu, FMR-1 genində CGG təkrar artımı ilə ortaya çıxan və zehni geriliyə səbəb olan ən mühüm xəstəliklərdən birincisidir. Genotipləşdirmə və ya ardıcılıq təkrar ardıcılığın artımını aşkar etmək üçün uyğun metod deyil. CGG artımı PCR metodu ilə müəyyən edilir. Müvafiq olaraq, 55 ilə 200 arasında CGG təkrarlanan qadılara premutasiya daşıyıcıları deyilir və onların Fragile-X xəstəliyi olan oğlan uşaqları dünyaya gətirmə riski olur. Premutasiya daşıyıcıları olan qadında CGG təkrar sayı nə qədər yüksəkdirsə və ya başqa sözlə təkrarların sayı 200-ə yaxındırsa, tam mutasiya ilə, yəni 200-dən çox təkrarla uşaq sahibi olmaq riski bir o qədər artır. Son tədqiqatlar AGG ardıcılığının mövcudluğunun CGG artımlarına supressiv təsir göstərdiyini ortaya qoydu. CGG təkrar ardıcılığında AGG üçlüyü varsa, yəni AGG üçlüyü ilə kəsilirsə, CGG təkrar ardıcılığı stabil olur. Premutasiya daşıyıcılarında AGG kəsilməsi aşkar edilərsə, tam mutasiyaya qayıtma və bu kəsilmənin sayına düz mütənasib olaraq stabillaşmə riski azalır. Bir qadının premutasiya daşıyıcısı olması vaxtından əvvəl yumurtalıq çatışmazlığı riskini də birlikdə doğurur. Premutasiya həddində CGG təkrarlarının sayının artması (50 ilə 200 təkrar arasında) həmçinin neerotoksikliklə əlaqəli tremor və ataksiya simptomlarına da səbəb ola bilər.

FMR1 geninin 5' ucu	Təkrarların sayı Genin ekspressiyası	Xəstəlik	Patoloji təsir mexanizmi
Promoter 5' UTR CGG			
Sağlam CGG n<55	mRNA FMRP		
Premutasiya CGG n=55-200	artmış mRNA azalmış FMR protein	Fragile X Tremor Ataksiya sindromu (FTXAS) Vaxtindan əvvəl yumurtalıq çatışmazlığı (POF)	RNT sintezində artma RNT toksikliyi
Tam mutasiya CGG n>200->2000	mRNT yoxdur FMR proteinini yoxdur	Fragile X sindromu	FMR1 gen proteininin funksional itirilməsi

**Şəkil 22 :** Kövrək X sindromunun etiologiyası və CGG təkrar sayılarının patogenliyi

### SPİNAL ƏZƏLƏ ATROFIYASI (SMA) SKRİNİNQİ

SMA motorika neyron itkisi nəticəsində əzələ zəifliyi ilə səciyyələnən, müxtəlif klinik variasiyaları olan, lakin adətən olduqca ağır olan xəstəlikdir. Xəstəlik SMN1 genindəki mutasiya (delesiya) nəticəsində yaranır. Xəstələrin böyük əksəriyyətində (95%) SMN1 geninin hər iki ekzonunda (7 və 8) silinmə olur. SMA nüsxə sayılarının analizi uzun müddətdir SMA daşıyıcısının aşkarlanması üçün qızıl standart test olaraq istifadə edilmişdir. Bu metod insanda ekson 7 və 8 delesiyasının olub-olmadığını müəyyən edir və insanın SMN1 genindəki funksional gen surətinin nömrəsini təyin etməyə imkan verir. Bu analiz müxtəlif üsullarla aparıla bilər, lakin ən çox üstünlük verilən üsul kəmiyyət PCR-dir (qPCR). Son zamanlarda NGS texnologiyası ilə SMA daşıyıcısının aşkarlanması mümkün olmuşdur. SMA üçün daşıyıcı və ya xəstəlik statusunu müəyyən etmək üçün nüsxə sayı analizi qızıl standart kimi qəbul edilsə də, hələ də bəzi açıq qapılar və məhdudiyyətlər mövcuddur: Məsələn, SMN1-in 2 nüsxəsinin olması “normal fərd” kimi qəbul edilsə də, eyni xromosomda (MDB-nin strukturunda) SMN1 geninin aşkar edilmiş 2 nüsxəsinin olması səbəbindən daşıyıcı olma ehtimalı da mümkündür və bu ehtimalın ümumi əhali arasında nisbəti təxminən 5-8% olaraq müəyyən edilmişdir (Şəkil 23). Digər tərəfdən, nüsxələrin sayının dəyişikliklərini aşkar etmək üçün olan analizlər nöqtə mutasiyalarının səbəb olduğu SMA simptomlarını aşkar edə bilməz. Silinmə və nöqtə mutasiyası daşıyan bu hallar bütün halların 2-3%-nin yalnız kiçik bir hissəsini təşkil edir. Son olaraq, SMA xəstələrinin valideynlərinin qametlərində delesiya nəticəsində yaranan SMA halları (sporadik hallar) bütün halların yalnız 1-2%-ni təşkil edir.



**Şəkil 23 :** SMA silinmə daşıyıcısında alternativ təcəssümlər

#### DAŞIYICILIĞIN SKRİNİNQİ ANALİZLƏRİ ÜÇÜN TƏTBİQ TƏLİMATI:

Skrininq testlərinin ilk tətbiqləri etnik populyasiyalar üçün geniş yayılmış xəstəliklərin müayinəsi şəklində ortaya çıxmışdır. Lakin, genetik hovuzun zaman keçdikcə daha çox homogenləşməsi və fərdlərin spesifik etnik mənsubiyyətə aid olub olmadıqları haqqında məlumatlarının və ya maraqlarının daha zəif olması səbəbilə etnik mənsubiyyətə əsaslanan daşıyıcı skrininq panelləri artıq çox da rəğbətlə qarşılanmır. Digər tərəfdən, yeni texnoloji inkişaflar bir çox xəstəlik və ya genin tək bir analizlə eyni vaxtda yoxlanılmasını təmin etdi. Dövrümüzdə genişləndirilmiş test panelləri ilə eyni vaxtda 300-dən çox, hətta 500-dən çox xəstəliyi yoxlamaq mümkündür. Bu baxımdan, müxtəlif qurumlar və ya təşkilatlar tərəfindən müxtəlif qabiliyyətli test panelləri hazırlanır və təqdim edilir. Bu panellər artıq etnik və ya coğrafi fərqlərdən asılı olmayaraq bütün populyasiyalar üçün etibarlı və effektiv müayinəni təmin edir. Skrininq testindən əvvəl fərdlər razılıq blankı doldurmalıdır. Bu testlər insanın reproduktiv sağlamlıqla bağlı veracəyi qərarlara birbaşa təsir edəcəyi üçün, xəstənin uşağı ilə bağlı mümkün risklərini, fenotip /genotip əlaqəsini və aşkar ediləcək variasiyaların mümkün təsirlərini başa düşməsini təmin etmək lazımdır və testdən sonra mütləq şəkildə genetik məsləhət verilməlidir.

#### MÜXTƏLİF CƏMIYYƏTLƏRDƏ DAŞIYICILIQ NİSBƏTLƏRİ VƏ DAŞIYICININ SKRİNİNQ ANALİZLƏRİNİN GÜCÜ

Bir cəmiyyətdə fərdlərin müəyyən bir xəstəlik və ya vəziyyət üçün daşıyıcı olma nisbətinə “daşıyıcı sıxlığı” deyilir. Aşağıdakı cədvəllərdə bəzi cəmiyyətlər üçün mühüm xəstəliklərin daşıyıcılık nisbətləri verilmişdir (Cədvəl 3);

**Cədvəl 3:** Müxtəlif cəmiyyətlərin genetik xəstəliklərinin sıxlığı:

AVROPA
--------

XƏSTƏLİK /VƏZİYYƏT	DAŞIYICILIK NİSBƏTİ
Kistik Fibroz	1/25
Orta Zəncirli Acyl-CoA Dehidrogenaz qüsürü	1/50
Qeyri-sindromik Eşitmə İtkisi və Karlıq	1/53
Fenilalanin Hidroksilaz qüsürü	1/51
Smith-Lemni-Opitz	1/70
Onurğa əzələlərinin artofiyası	1/47

AFRİKA	
XƏSTƏLİK /VƏZİYYƏT	DAŞIYICILIK NİSBƏTİ
Beta Talassemiya	1/75
Kistik Fibroz	1/62
Orak Hüceyrə Anemiyası	1/10
Onurğa əzələlərinin artofiyası	1/72

ASİYA	
XƏSTƏLİK /VƏZİYYƏT	DAŞIYICILIK NİSBƏTİ
Alfa Talassemiya	1/20
Kistik Fibroz	1/94
Onurğa əzələlərinin artofiyası	1/59

İSPANIYA	
XƏSTƏLİK /VƏZİYYƏT	DAŞIYICILIK NİSBƏTİ
Kistik Fibroz	1/48
Orak Hüceyrə Anemiyası	1/95
Onurğa əzələlərinin artofiyası	1/68

### DİAQNOZU QOYULA BİLMƏYƏN GENETİK XƏSTƏLİYİ OLAN UŞAQ SAHİBİ ƏR-ARVAD ÜÇÜN MÜAYİNƏ

Yenidoğulmuşlarda və azyaşlı uşaqlarda nadir xəstəliklərin diaqnozunun qoyulması çox çətindir. Bu dövrdə xəstəliklərə aid simptomların ümumi problemlərə və oxşar simptomlara səbəb olması, bir-birinə qarışmış kompleks simptomların ortaya çıxmazı, xəstəliklərin çoxluğu və müxtəlifliyi dəqiq

diaqnozun qoyulmasını çətinləşdirir. Bu səbəbdən ətrafımızda bir və ya dəfələrlə xəstə uşaq dünyaya gətirən, hətta erkən yaşda, lakin dəqiq diaqnozu olmadan bu uşaqları itirən ailələr var. Bu ailələr üçün əlimizdə olan məlumatlar bizi müəyyən bir xəstəliyə yönəltməzsə və biz xəstəlikdən şübhələniriksə, biz "Bütün Ekzom Sequencing-WES" və ya "Bütün Genom Sequencing-WGS" testlərindən istifadə edirik. Bu testlərlə bəzən xəstə uşağımız olmasa belə nəticəyə nail ola bilərik və ailənin növbəti övladını sağlam qucağına almasına kömək edə bilərik.

Biz eyni anda həm həyat yoldaşının, həm də xəstə uşaqların bütün kodlaşdırma bölgəsinin DNT ardıcılığının nəticələrini müqayisəli şəkildə təhlil edərək mutasiyanı aşkar edə bilərik. Bu vəziyyətdə bioinformatik analiz və test nəticələrinin müxtəlif yollarla filtri olduqca mürəkkəb proseslərdir. Ana, ata və xəstə uşağın DNT-sinin bütün kodlaşdırma bölgəsi analizlərinin müqayisəli təhlili diaqnostikdir və yaxşı qiymətləndirilən ailələrdə 70-80% -ə qədər diaqnoza nail olmaq şansı yaradır.

WES və WGS kimi testlərin müvəffəqiyyətli olması üçün, yalnız testi həyata keçirən laboratoriyanın və ya ardıcılığın bioinformatika analizini həyata keçirən mütəxəssisin iş qabiliyyəti kifayət deyil, tibb işçisinin xəstə körpənin təfərrüatlı və sistemli bir şəkildə simptomları ilə bağlı sorğu keçirməsi və qeyd etməsi də vacibdir. Bu məqsədlə aşağıdakı cədvəldə sistemli sorğu meyarları yaradılmışdır. Bu sorğunun sistemli və tam şəkildə doldurulması bioinformatika təhlili zamanı fenotip və DNT ardıcılığı (genotip) arasındaki əlaqənin effektiv şəkildə qurulmasını təmin edəcəkdir. Beləliklə, sınaq nəticəsində patogen variasiyaya (mutasiya məlumatı) həm daha yüksək dəqiqliklə, həm də daha yüksək faizlə çatmaq mümkün olacaq, bir sözlə, müayinə müvəffəqiyyəti artacaqdır (Cədvəl 4).

**Cədvəl 4:** Genetik anamnez üçün sistematik xəstə sorğusu bələdçisi.

#	SİSTEM	SİMPTOM
1.	<b>QULAQ /BURUN /BOĞAZ /SƏS</b>	<input type="checkbox"/> Diş anomaliyaları <input type="checkbox"/> Atipik diş rəngi <input type="checkbox"/> Yarıq dodaq /damaq <input type="checkbox"/> Eşitmənin itirilməsi <input type="checkbox"/> Xarici qulaq anomaliyaları <input type="checkbox"/> Qulaq aplaziyaları /hipoplaziyaları <input type="checkbox"/> Daxili / Orta qulaq anomaliyaları <input type="checkbox"/> Eşitmənin itirilməsi / Karlıq <input type="checkbox"/> Nazal / Hiponazal danışma <input type="checkbox"/> Səsin itirilməsi <input type="checkbox"/> Artikulyasiyada çətinlik <input type="checkbox"/> Zəif /kobud səs <input type="checkbox"/> Pişik miyoltusu
2.	<b>GÖZ</b>	<input type="checkbox"/> Görmə pozğunluğu / itkisi <input type="checkbox"/> Çəpgözlük

		<input type="checkbox"/> Nistaqmus <input type="checkbox"/> Retinoblastoma <input type="checkbox"/> Katarakta <input type="checkbox"/> Koloboma <input type="checkbox"/> Qlaukoma <input type="checkbox"/> Mikroftalmiya <input type="checkbox"/> Optik atrofiya <input type="checkbox"/> Ptoz <input type="checkbox"/> Oftalmoplegiya
3.	<b>SİNİR SİSTEMİ</b>	<input type="checkbox"/> Davranış pozğunluqları <input type="checkbox"/> Autizm <input type="checkbox"/> Diqqət əksikliyi <input type="checkbox"/> İnkişaf geriliyi <input type="checkbox"/> Motorika inkişafının ləngiməsi <input type="checkbox"/> Danışmada gerilik /danışmama <input type="checkbox"/> Ataksiya <input type="checkbox"/> Koreya <input type="checkbox"/> Distoniya <input type="checkbox"/> Parkinsonizm <input type="checkbox"/> Hipotoniya <input type="checkbox"/> Hipertoniya <input type="checkbox"/> Hiperrefleksiya <input type="checkbox"/> Spastiklik <input type="checkbox"/> Qayçılama <input type="checkbox"/> Udmada çətinlik <input type="checkbox"/> Yuxu pozğunluqları <input type="checkbox"/> Kəmağilliq <input type="checkbox"/> Ensefalopatiya <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Miqren <input type="checkbox"/> Makrosefaliya <input type="checkbox"/> Mikrosefaliya <input type="checkbox"/> Neyropatiya <input type="checkbox"/> İnsult <input type="checkbox"/> Anormal qoxu hissiyatı <input type="checkbox"/> Anormal dad hissiyatı

		<input type="checkbox"/> Hipokalemik tetaniya <input type="checkbox"/> Tendon reflekslerinin azalması <input type="checkbox"/> Tez yorulma <b><u>SKRİNİNQ (MRT – KT və digər)</u></b> <input type="checkbox"/> Kraniostoz <input type="checkbox"/> Anormal miyelinasiya <input type="checkbox"/> Kortikal girus anomaliyaları <input type="checkbox"/> Corpus Callosum agenezi <input type="checkbox"/> Serebral atrofiya <input type="checkbox"/> Serebellar hipoplaziya <input type="checkbox"/> Holoprozensefaliya <input type="checkbox"/> Hidrosefaliya <input type="checkbox"/> Leykodistrofiya <input type="checkbox"/> Lizensefaliya <input type="checkbox"/> Anormal EEG / EMG
4.	<b>DÖŞ QƏFƏSİ</b>	<input type="checkbox"/> Ginekomastiya <input type="checkbox"/> Qalaktoreya <input type="checkbox"/> Aplasik /Hipoplatik döş qəfəsi <input type="checkbox"/> Hipertrofik döş qəfəsi <input type="checkbox"/> Döşlərdə assimetriya <input type="checkbox"/> Hipoplastik areola <input type="checkbox"/> Döş qəfəsi neoplazmaları
5.	<b>NEOPLAZMALAR</b>	<input type="checkbox"/> Ağciyər neoplazmaları <input type="checkbox"/> Dəri şışları <input type="checkbox"/> Feokromositoma <input type="checkbox"/> Adenomatoz polipoz <input type="checkbox"/> Leykemiya <input type="checkbox"/> Miyelofibroz <input type="checkbox"/> Döş vəzi karsinoması <input type="checkbox"/> Kolorektal karsinoma <input type="checkbox"/> Leykemiya
6.	<b>MƏDƏ-BAĞIRSAQ SİSTEMİ</b>	<input type="checkbox"/> Böröküstü vəz anomaliyaları <input type="checkbox"/> Hipotalamo-Hipofiz hormonal pozğunluğu <input type="checkbox"/> Pubertal pozğunluqlar

		<input type="checkbox"/> Gonadal pozğunluqlar <input type="checkbox"/> Hiperurikemiya <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Diabetes İnsipitus <input type="checkbox"/> Hipertiroidizm <input type="checkbox"/> Hipotiroïdizm <input type="checkbox"/> Hiperparatiroidizm <input type="checkbox"/> Hipoparatiroidizm <input type="checkbox"/> Endokrin sistemin neoplazmaları
7.	<b>İMMUN SİSTEMİ</b>	<input type="checkbox"/> İmunitet çatışmazlığı (Hüceyrəli /humoral)
8.	<b>İNKİŞAF QÜSURLARI</b>	<input type="checkbox"/> İnkışaf geriliyi <input type="checkbox"/> Asimetrik inkışaf <input type="checkbox"/> Daha az və ya daha çox bədən çekisi <input type="checkbox"/> Həddindən artıq qısa /uzun boy
9.	<b>ƏTRAFLARIN ANOMALİYALARI</b>	<input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların aplaziyası <input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların hipoplaziyası <input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların əzələ atrofiyaları <input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların əzələ hypertrofiyaları <input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların əzələ hipotrofiyaları <input type="checkbox"/> Aşağı /Yuxarı ətrafların sümük anomaliyaları <input type="checkbox"/> Amniotik bağın nəticələri
10.	<b>ÜRƏK-DAMAR SİSTEMİ / DÖŞ QƏFƏSİ</b>	<input type="checkbox"/> Mediastinal anomaliyalar <input type="checkbox"/> Dekstrokardiya <input type="checkbox"/> Aorta dilatasiyası <input type="checkbox"/> ASD <input type="checkbox"/> VSD <input type="checkbox"/> Dilatasiyalı kardiyomiyopatiya <input type="checkbox"/> Hipertrofik kardiyomiyopatiya <input type="checkbox"/> Hipo/hipertoniya <input type="checkbox"/> Böyük damarların anatomik pozğunluqları <input type="checkbox"/> Fallot tetralojiyası <input type="checkbox"/> Limfedema <input type="checkbox"/> Miokard infarktı

		<input type="checkbox"/> Aritmiyalar
11.	<b>GIS / QARIN</b>	<input type="checkbox"/> Qastroşizis <input type="checkbox"/> Omfalosel <input type="checkbox"/> Aqanqlionik meqakolon <input type="checkbox"/> Pilorik stenoz <input type="checkbox"/> Diafracma anomaliyaları <input type="checkbox"/> Qusma <input type="checkbox"/> Qəbizlik <input type="checkbox"/> İshal <input type="checkbox"/> Qaraciyər transaminazlarının yüksəlməsi <input type="checkbox"/> Qaraciyər çatışmazlığı <input type="checkbox"/> Hepatomeqaliya <input type="checkbox"/> Splenomeqaliya <input type="checkbox"/> Piylənmə
12.	<b>SKELET SİSTEMİ /ƏZƏLƏ</b>	<input type="checkbox"/> Mandibulyar hipoplaziya <input type="checkbox"/> Mandibulyar oynaq anormallıqları <input type="checkbox"/> Diş anormallıqları <input type="checkbox"/> Burun skeletinin anomaliyaları <input type="checkbox"/> Üz sümüklərinin anomaliyaları <input type="checkbox"/> Kəllə sümüklərinin anomaliyaları <input type="checkbox"/> Kəllə anomaliyaları <input type="checkbox"/> Ətrafların anormallıqları <input type="checkbox"/> Onurğa sütununun anomaliyaları <input type="checkbox"/> Skolioz <input type="checkbox"/> Oynaq boşluğu <input type="checkbox"/> Oynaq kontrakturaları <input type="checkbox"/> Polidaktiliya <input type="checkbox"/> Sindaktiliya <input type="checkbox"/> Bərabərliyin deformasiyası <input type="checkbox"/> Qığırdaq anomaliyaları <input type="checkbox"/> Ektopik kalsifikasiya <input type="checkbox"/> Anormal əzələ morfologiyası <input type="checkbox"/> Mitochondrial əzələ xəstəlikləri <input type="checkbox"/> Əzələ kalsifikasiyaları <input type="checkbox"/> Zolaqlı əzələ neoplazmaları

		<input type="checkbox"/> Özələ distrofiyaları
13.	<b>TƏNƏFFÜS SİSTEMİ</b>	<input type="checkbox"/> Ağciyər /tənəffüs yolu neoplazmaları <input type="checkbox"/> Ağciyər /tənəffüs yolu anomaliyaları <input type="checkbox"/> Funksional tənəffüs problemləri
14.	<b>MADDƏLƏR MÜBADİLƏSİ POZĞUNLUQLARI</b>	<input type="checkbox"/> Hiperbilirubinemiya <input type="checkbox"/> Tər balansının pozulması <input type="checkbox"/> Hipotermiya <input type="checkbox"/> Hipertermiya <input type="checkbox"/> Ketozi <input type="checkbox"/> Anormal kreatin kinaz <input type="checkbox"/> Aşağı plazma kreatinin səviyyəsi <input type="checkbox"/> Hiperalaninemija <input type="checkbox"/> Hipoqlisinemiya <input type="checkbox"/> Serum Piruvat səviyyəsinin artması <input type="checkbox"/> Laktik asidoz <input type="checkbox"/> Üzvi asiduriya <input type="checkbox"/> Amiloidoz
15.	<b>SİDİK-CİNSİYYƏT SİSTEMİ</b>	<input type="checkbox"/> Anormal xarici cinsiyyət orqanları <input type="checkbox"/> Anormal daxili cinsiyyət orqanları <input type="checkbox"/> Hipoqonadizm <input type="checkbox"/> Hipospadias <input type="checkbox"/> Qeyri-müəyyən cinsiyyət orqanları <input type="checkbox"/> Sidik-cinsiyyət fistulası <input type="checkbox"/> Sidik-cinsiyyət neoplazmaları <input type="checkbox"/> Sonsuzluq <input type="checkbox"/> Böyrəklərin anatomik pozğunluqları <input type="checkbox"/> Hidronefroz <input type="checkbox"/> Böyrək Agenezi <input type="checkbox"/> Böyrək Kistası <input type="checkbox"/> Böyrək borularının disfunksiyası
16.	<b>PRENATAL DÖVR /DOĞUŞ</b>	<input type="checkbox"/> Uşaqlıqdaxili inkişaf geriləməsi <input type="checkbox"/> Dölün anormal kəllə simptomları <input type="checkbox"/> Hemihipertrofiya <input type="checkbox"/> Dölün qısa / uzun boyu

		<input type="checkbox"/> Dölün hərəkət nizamsızlıqları <input type="checkbox"/> Dölün hidroposu <input type="checkbox"/> Fetal turşu <input type="checkbox"/> Polihidramnioz <input type="checkbox"/> Oliqohidramnios <input type="checkbox"/> Anhidramnios <input type="checkbox"/> Plasenta anomaliyaları <input type="checkbox"/> Göbek ciyəsinin anomaliyaları <input type="checkbox"/> Vaxtından əvvəl doğuş
17.	<b>BİRLƏŞDİRİCİ TOXUMA VƏ DƏRİ</b>	<input type="checkbox"/> Hiperkeratoz <input type="checkbox"/> Biş dəri <input type="checkbox"/> Hiper / Hipo piqmentasiya <input type="checkbox"/> Anormal saç <input type="checkbox"/> Anormal dırnaq <input type="checkbox"/> İxtioz <input type="checkbox"/> Yırtıq <input type="checkbox"/> Fleksiya kontrakturaları <input type="checkbox"/> Oynaq boşluğu

### YÜKSƏK GENETİK XƏSTƏLİK RİSKI OLAN CÜTLÜKLƏR ÜÇÜN YANAŞMALAR VƏ HƏLL YOLLARI

Heç bir şübhə yoxdur ki, genetik xəstəlikli övlad sahibi olmaq, demək olar ki, hər bir cütlük üçün mümkün bir riskdir. Ancaq bəzi hallar tərəflər üçün risklərin artmasına səbəb olur. Genetik xəstəlik riski yüksək olan həyat yoldaşları:

- Əvvəlki hamiləlik tarixçələrində genetik problemləri olan körpə dünyaya gətirən həyat yoldaşları;
- Ailə ağacında irsi xəstəliyi olan həyat yoldaşları;
- Daşıyıcılığın müayinə testlərində daşıyıcı olduğu müəyyən edilən həyat yoldaşları və ya
- Yaş və oxşar parametrlər baxımından risk daşıyan həyat yoldaşları.

Uşaqlarına genetik xəstəliklər ötürmə riski olan bu cütlükler üçün sağlam körpə dünyaya gətirmək üçün bəzi seçimlər mövcuddur. Hazırda bu seçimlər prenatal genetik diaqnostika və preimplantasiya genetik diaqnostika texnologiyaları ilə məhdudlaşdır. Bunların kifayət etmədiyi hallarda, qamet bağışlama və ya övladlığa götürmə cütlükler üçün həll yolu ola bilər, lakin şübhəsiz ki, yaxın gələcəkdə gen terapiyası tətbiqləri və ya mil /nüvə /mitochondrial köçürmə texnologiyaları sağlam

körpə doğulmasını təmin etmək üçün istifadə olunacaq texnologiyalar kimi görünür. Bu texnologiyalar aşağıda ayrı-ayrı başlıqlar altında müzakirə olunur.

### **PRENATAL GENETİK DİAQNOZ VƏ MÜAYİNƏ:**

Zəmanəmizdə bir çox fərqli prenatal genetik diaqnoz və müayinə testləri mövcuddur. Test üsulları xromosom pozğunluqları, tək gen xəstəlikləri və ya digər şərtlərə əsasən seçilir. Prenatal müayinə testləri ümumiyyətlə xromosom vəziyyətləri üçün tətbiq edilir və tez-tez ana zərdabından hazırlanmış testləri (birinci və ya ikinci trimestr müayinə testi), ultrasəs müayinəsi və ya qeyri-invaziv müayinə testini (ana qanından fetal DNT analizi) əhatə edir. Digər tərəfdən, prenatal genetik diaqnostik testləri yerinə yetirmək üçün "amniosintez" və ya "xorion villus biopsiyası" kimi invaziv prosedurlar tələb olunur. Bu proseduralar ilə əldə edilən nümunələr həm xromosom, həm də tək gen xəstəlikləri üçün istifadə oluna bilər. Hansı diaqnostik və ya müayinə testindən istifadə ediləcəyi həyat yoldaşlarının göstəricilərinə görə dəyişir. "Ananın yaşıının" çox olması xromosom məqsədli prenatal diaqnostik test tətbiqlərində ən çox istifadə edilən göstərici olsa da, müayinə testlərinin etibarlılığı artdıqca bu invaziv üsullar daha az istifadə olunur. Məsələn, NGS texnologiyasından istifadə edərək ana qanında sərbəst fetal DNT-ni daha yüksək etibarlılıqla yoxlamaq imkanı daun sindromu və tez-tez rast gəlinən digər trisomiya sindromları baxımından həkimlərə kömək olmuş və beləliklə, onlar öz xəstələrinə invaziv testləri daha seçici şəkildə tətbiq etmişlər. "Ananın yaşıının" çox olmasından başqa, xromosomların qiymətləndirilməsi üçün prenatal test üçün digər göstəricilərə anormal dölün ultrasəs nəticələri, əvvəlki hamiləliklərdən xromosom anomaliyalarının tarixi və ya riski göstərən biokimyəvi müayinə testinin nəticələri daxildir. Prenatal genetik müayinə və diaqnostik testlər aşağıda ayrıca müzakirə olunmuşdur.

### **PRENATAL GENETİK MÜAYİNƏ TESTLƏRİ**

Bu testlər dölün xromosom nizamsızlıq risklərini aşkar etmək üçün nəzərdə tutulmuşdur. Bu testlər ana zərdabında bəzi biokimyəvi markerlərdən və ya sərbəst fetal DNT-dən istifadə etməklə riski müəyyən edir. Bilməliyik ki, bu testlər müayinə məqsədi daşıyır və diaqnostik testlər deyil. Təhlükəsizlik (spesifiklik və həssaslıq) dərəcələri hesablanmış hədlərlə məhdudlaşır və döl üçün yüksək risk aşkar edilərsə, invaziv diaqnostik test (amniosentez və ya CVS) ilə dölün vəziyyəti yoxlanılmalıdır.

Dölün inkişafı zamanı döldən və plasentadan bəzi zülallar və hormonlar ifraz olunur. Onların ölçmələrindən və bəzi hesablamlardan sonra xromosom pozğunluqları və sinir borusu qüsurları üçün risk müəyyən edilə bilər. Bu testlərlə yüksək risk aşkar edildikdə, prenatal diaqnostik testlər tövsiyə olunur. Müxtəlif mütəxəssis təşkilatlar bildirirlər ki, skrininq testləri hamiləliyin 20-ci həftəsindən əvvəl tamamlanmalıdır. Ana zərdabının müayinə testləri birinci və ya ikinci trimestrdə və ya ardıcıl olaraq tətbiq oluna bilər. Ananın serum hormonlarının fetal ultrasəs ölçmələri ilə birləşdirilməsi (uşaqlıq boynunun qalınlığı-şəffaflığı) testin həssaslığını artırır. Artan uşaqlıq boynunun şəffaflığının ölçülməsi xromosom anomaliyaları və ya digər fetal qüsurlar üçün mühüm marker hesab olunur. Ananın zərdabında ölçülən biokimyəvi parametrlərə PAPP-A (hamiləliklə əlaqəli plazma proteinA), hCG (sərbəst beta insan xorionik qonadotropini), uE3 (konjuqa edilməmiş

estriol), AFP (alfa-fetoprotein) və inhibin-A daxildir. Onların səviyyələri və aralarındaki nisbətlər aşağıdakı cədvəldə verilmişdir və döl üçün riski hesablamaq üçün istifadə olunur (Cədvəl 5):

**Cədvəl 5 :** Ananın zərdabında ölçülən biokimyəvi parametrlərin səviyyələri və aralarında olan nisbətlər.

	BİRİNCİ TRİMESTR		İKİNCİ TRİMESTR			
	Sərbəst $\beta$ hCG	PAPP-A	AFP	uE3	İnhibin-A	Sərbəst $\beta$ hCG
Trisomiya 21 (Doun Sindromu)	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Trisomiya 18 (Edward Sindromu)	↓	↓	↓	↓	-	↓
Trisomiya 13 (Patau Sindromu)	↓	↓	-	-	-	-
Sinir borusu qüsürü (SBD)	-	-	↑	-	-	-
Mol Hidatiform Molar Hamiləlik	-	-	↓	↓	-	↑
Çoxsaylı (Çoxsaylı hamiləlik)	-	-	↑	-	-	↑
Uşaqlıqdaxili ölüm	-	-	↑	↓	-	↓

Prenatal genetik müayinə testləri arasında ananın zərdabından fetal DNT-nin yoxlanıldığı "qeyri-invaziv prenatal müayinə" testi (NIPT) bu gün çox əhəmiyyətli rol oynayır.

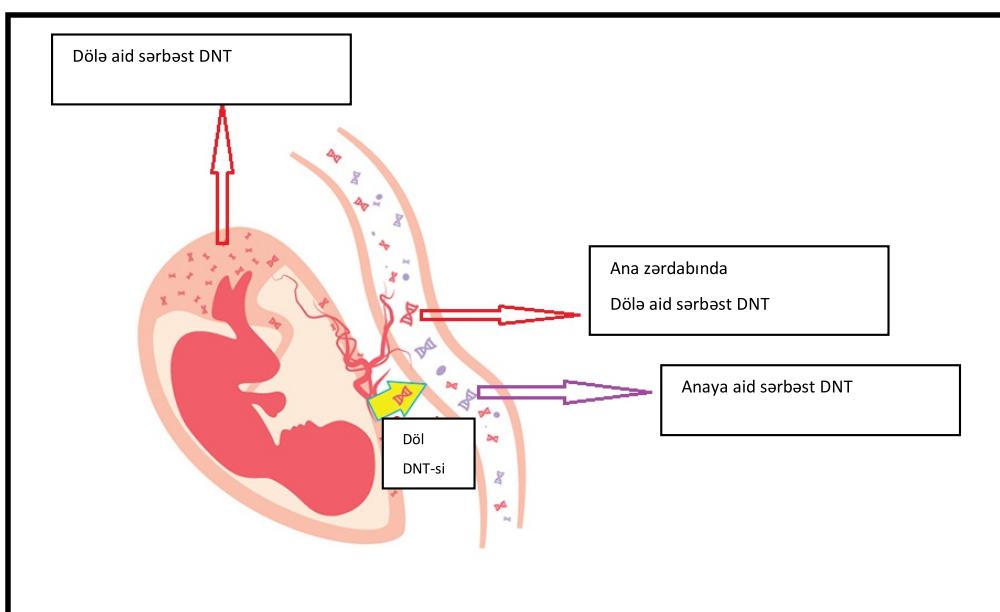
### QEYRI- INVAZİV PRENATAL TEST (NIPT)

Uzun illərdir ki, hamiləlik müddəti ərzində dölə aid az miqdardakı DNT və fetal hüceyrələrin ananın qan dövranına keçdiyi məlumdur. Buna baxmayaraq, xeyli müddət bu DNT və ya hüceyrələrdən dölün test olunması məqsədi ilə effektiv şəkildə istifadə oluna bilinməyib. Dölə aid kiçik miqdardakı DNT parçalanmadan, yəni ananın qan dövranından götürülməzdən əvvəl yoxlanmasının təmin edilməsi ananın qanından alınan qeyri-invaziv testin daha etibarlı və geniş şəkildə həyata keçirilməsini təmin etmişdir. Ana bətnindəki qeyri-invaziv döl testi sayəsində "kəmiyyət təhlili" edilərək daha çox 13, 18, 21 və cinsi xromosomlarına aid say çatışmazlıqları (aneuploidiya) və bəzi mikrodelesiya sahələrini (Angelman, Prader Willi, Di-Gerorge və Cri-Du-Chat Sindromu kimi) yoxlamaq mümkündür. Hazırda NIPT ilə bağlı fərqli test platformları və olduqca çoxsaylı test imkanları mövcuddur. Bunlar arasında müəyyən fərqlər olmaqla yanaşı hamsi əsasən eyni prinsipə əsaslanır. Bu texnologiya əslində sadəcə 5 xromosomla məhdudlaşmayıb, bütün xromosolların yoxlanmasını təmin edə bilər, lakin burda testin etibarlılığı oxunma dərinliyi və ayırd etmədən asılıdır. Vurğulamaq lazımdır ki, NIPT skrininq üsulu əsas serumundakı hormon və biokimyəvi parametrlərin yoxlanıldığı

Klassik skrining testlərindən olduqca üstündür. NIPT əsasən hamiləliyin 10-cu həftəsinə yaxın dövrdə həyata keçirilən və bütün yaş qruplarındakı hamilələr üzərində aparıla bilən, düşüyə səbəb olma riski olduqca aşağı olan ideal test üsulu hesab oluna bilər. NIPT diaqnostik deyil, skrining testidir və testin nəticəsində hər hansı xromosonla bağlı anormallığa rast gəlindikdə mütləq invaziv test vasitəsi ilə (amniosintez) dəqiqləşdirilməlidir. Hər hansı yeni şübhəli hallarla qarşılaşdıqda və ya sərhəddə risk təşkil edən hallarda da invaziv test məsləhət görülməlidir. Digər tərəfdən isə bu testin klassik sitogenetik və ya molekulyar sitogenetik üsullarla (kariotip analizi və ya mikroarray kimi) müqayisədə zəif cəhətləri mövcuddur; məsələn bu test translokasiya və ya inversiyaları müəyyən edə bilmir.

Bu texnologiya hal-hazırda ancaq xromosom vəziyyətləri üçün deyil, eyni zamanda tək gen xəstəlikləri üçün də diaqnoz qoyma gücünə sahibdir. Tək gen xəstəlikləri üçün qeyri-invaziv prenatal diaqnoz ancaq bir neçə xüsusi xəstəliklər üçün (kistik fibroz və s.) həyata keçirilmiş olmaqla yanaşı hələlik bəzi adlandırılmayan mutasiyaların yoxlanması ilə məhduddur. Oxunma dərinliyinin artırılması və yeni inkişaflar sayəsində gələcəkdə qeyri-invaziv diaqnostika texnologiyasının daha geniş və etibarlı istifadəsi mümkün olacaqdır.

NIPT üsulu ilə əlaqədar olaraq yadda saxlanmalıdır ki, istifadə olunan sərbəst DNT əslində birbaşa dölə aid deyil və demək olar ki, tamamilə trofoblast hüceyrələrinə aid olur və beləliklə də plasenta ilə məhdud çatışmazlıqlardan (plasenta ilə məhdud ümumi və ya seqmental anevloidiyalardan) mənfi təsirlənir və bu baxımdan testin etibarlılığı azalır. Yenə bu məlumatdan aydın olduğu kimi, NIPT nəticəsinin prenatal diaqnostika ilə dəqiqləşdirilməsi lazımlı olduğunda CVS səhv seçimdir və mütləq şəkildə amniosintez ilə yoxlanması tələb olunur. (Şəkil 24)



Dölə aid sərbəst DNT

Əsas serumunda dölə aid sərbəst DNT

Anaya aid sərbəst DNT

**Şəkil 24 : Dölün sərbəst DNT qaynaqları**

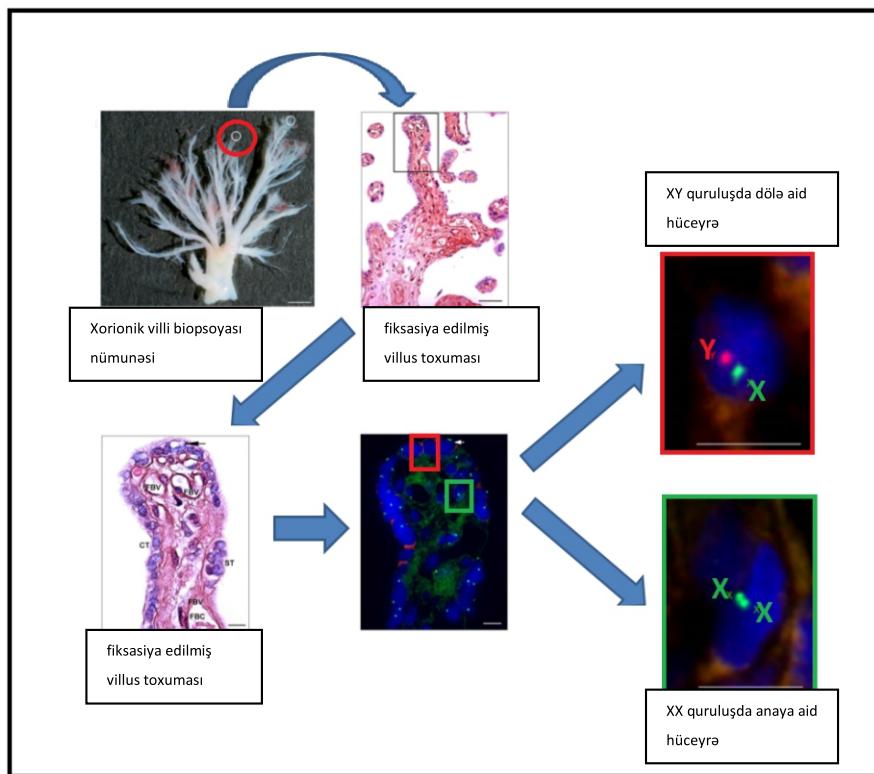
**PRENATAL GENETİK DİAQNOSTİKA TESTLƏRİ**

Diaqnostika texnologiyalarına nəzər yetirdikdə, hazırda istər xromosom pozğunluqları və istərsə də tək gen xəstəlikləri üçün ən etibarlı üsul invaziv üsullarla götürülmüş materialların (Amniosintez və ya CVS) məqsədə uyğun üsul ilə yoxlanmasıdır. Lakin, invaziv üsulların düşüyə səbəb olma riski olduqca vacib maneə olaraq qarşımıza çıxır. Bu səbəblə də, istər xromosom xəstəliyi üçün, istərsə də tək gen xəstəliyi üçün yüksək risk faktoru daşıyan şəxslərə tətbiq olunması lazımdır.

**XORİON VİLLUS NÜMUNƏSİ (CVS)**

Xorionik villus plasentaya aid toxumadır və eyni mənşədən (ziqot) kök aldığı üçün xorionik toxumadan əldə olunan genetik məlumatlar dölü əks etdirir. "Plasental mozaicizm" kimi adlandırılan bəzi hallarda xorionik toxumanın dölü əks etdirmədiyi müşahidə olunur. Plasental mozaicizm, xorionik villus nümunəsinin üzərində aparılan testin səhv nəticələnməsinin ən tez-tez baş verən və ən əhəmiyyətli səbəbi hesab olunur. Digər bir risk isə anaya aid kontaminasiyadır. Bu hal dölün əvəzinə ananın hüceyrələrinin yoxlanması halıdır. Bu risk əsasən xromosom analizi üçün daha yüksək olsa da, həm molekulyar, həm də sitogenetik analizlərdə də mövcuddur (5). Anaya aid kontaminasiyanın inkar edilməsi məqsədi ilə barmaq izi analizi vasitəsilə nümunə yoxlanılır, lakin yenə də bu kontaminasiya riskini sıfır endirə bilmir. Hazırkı texnologiyalar anaya aid kontaminasiya riskini nə üçün tam olaraq inkar edilə bilmədiyini daha aydın şəkildə izah edir (6).

Aşağıdakı şəkildən də aydın olduğu kimi, Smitha Mathewa Scientific Reports-da nəşr olunmuş araşdırmasında plasentada ana hüceyrələri ilə fetal hüceyrələrinin eyni terminal xorionik villidə yerləşdiyi qeyd olunmuşdur.

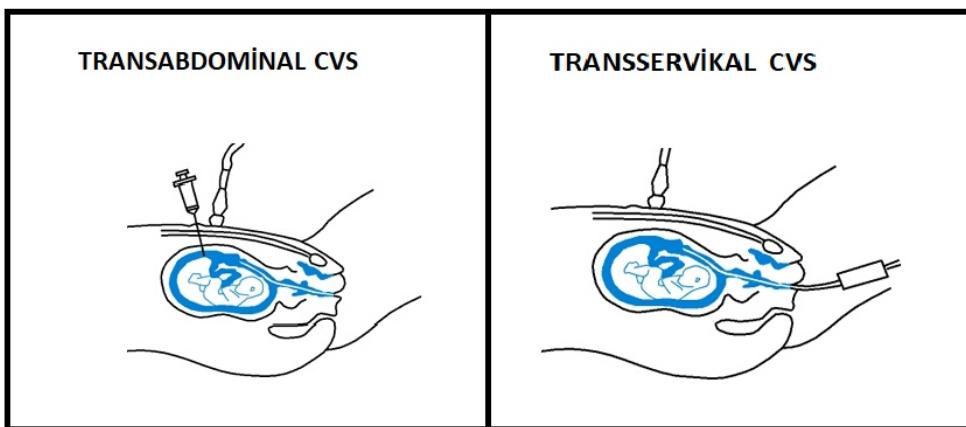


**Şəkil 25:** Plasentada anaya aid hüceyrələrlə fetal hüceyrələr eyni terminal xorionik villidə yerləşirlər. Bu hal CVS materialından kariotip analizinin edildiyi vaxt “anaya aid kontaminasiya” riskinin tam olaraq inkar edilməsinin necə çətin, hətta mümkünzsız olduğunu bariz sübutudur.

Xorionik villus toxumasından xromosom analizi məqsədli əkilmədən əvvəl bu iki hüceyrə qrupunun hər hansı bir üsul ilə (stereo mikroskop altında disseksiya və s.) ayrılaraq ana kontaminasiyasının tamamilə qarşısının alınması qeyri-mümkündür. Çünkü tək bir ana hüceyrəsi belə yoxlama qabına yapışır koloniya meydana gətirə bilər.

CVS üsulu plasentanın yerləşməsindən asılı olaraq transabdominal və ya transvaginal olmaqla iki yolla icra oluna bilər (Şəkil 26). Götürülmüş plasenta toxumasından həm xromosom analizi, həm də tək gen xəstəliyinə aid molekulyar testlər aparılması mümkündür. CVS prosesi əsasən seçimə görə 10-13-cü həftələr ərzində icra olunur. Bu prosesdə düşük riski amniosentezlə müqayisədə daha yüksəkdir və bəzi nəşrlərə bu riskin 2 % təşkil etdiyi qeyd olunur. Əvvəlki illərdə daha artıq DNT izolyasiya edilməsinin mümkün olması səbəbilə tək gen xəstəlikləri və DNT analizinin aparılması halları üçün CVS, xromosom analizi üçün isə amniosentez edilməsi istiqamətdə fikir olsa da, belə bir qayda yoxdur. Hazırda genetik texnologiyalar sayəsində çox az sayıda hüceyrələrdən və az miqdarda DNT-dən istənilən genetik analizlərin aparılması mümkündür. Hansı üsulan seçiləməsi isə göstəriş, plasentanın yerləşməsi, həkimin istifadə edəcəyi üsula aid təcrübəsi kimi amillərindən asılı olmaqla, həm də eyni zamanda xəstə istifadə olunacaq üsulla bağlı kifayət qədər maarifləndirilməli və verilən qərara ortaç olması təmin edilməlidir. Göstəriş baxımından nəzərə alındıqda, məsələn Miyotik Distrofiya kimi dominant irsiyyəti və 50 % xəstə uşaqlar riski daşıyan hallarda erkən diaqnoz qoymaq imkanı yaranan CVS üsulundan istifadə olunması daha məqsədə uyğundursa, Doun sindromlu uşaqla ehtimalına görə

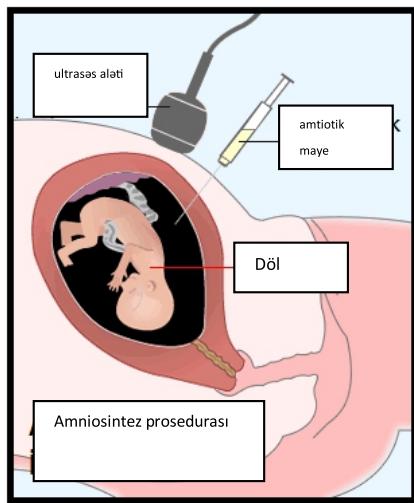
1-2 % təkrar risk təşkil edən və ya skrininq test səbəbilə minimal risk kəsb edən hallarda düşük riskini minimuma endirmək üçün AS seçilməsi daha düzgün hesab olunur. Yenə başqa bir halda göstərişdən asılı olmayaraq daha əvvəl keysəriyyə olunmuş qadınlarda diaqnozun erkən qoyulması vacib olduğu üçün CVS üsulu istifadə olunmalıdır. Hansı üsuldan istifadə olunacağı haqqında qərar verildiyi vaxt nəzərə alınmalıdır olan bir digər məqam testlərin sərhəddi və riskləridir. Məsələn, ananın kontaminasiyasının və plasental mozaicizm üçün CVS böyük risk faktorudur. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi bu risklərin tamamilə ortadan qaldırılması qeyri-mümkündür.



**Şekil 26 :** CVS nümunəsinin götürülməsi.

## AMNIOSİNTEZ (AS)

Fetal inkişaf prosesində dölün dərisindən və selikli qişasından tökülen hüceyrələr amniotik mayesinin içərisinə yığılır. Amniosintez prosesi ultrasəs baxışı ilə iynə vasitəsilə hamiləlik kisəsinə daxil olunaraq amniotik mayedən götürülən və dölə aid olan hüceyrələrdən sitogenetik və ya molekulyar genetik test edilməsidir. Amniosintez vasitəsi ilə aparılan testin nəticəsində dölə aid hər hansı bir səhv nəticə riski CVS prosesi ilə müqayisədə daha azdır və eyni zamanda prosesin düşük riski də eynilə daha aşağıdır. Amniosintez prosesi 16-ci həftə ərzində və ya 16-ci həftədən sonra tətbiq oluna bilər. Hazırda invaziv prenatal diaqnoz tətbiqləri arasında ən çox üstünlük verilən üsul amniosintez üsuludur. (Şəkil 27).



**Şəkil 27 :** Amniosintez prosedurası

### PRENATAL DİAQNOSTİKA MƏQSƏDLİ KARIOTİP ANALİZİ

Amniosintez, CVS və kordosintez üsulu ilə əldə olunmuş fetal hüceyrələrindən kariotip analizi edilə bilər (Şəkil 28). Kariotip prosesi dölün bütün xromosom cütlərinin quruluş və say baxımından yoxlanmasını təmin edir. Bununla da, anevloid nizamsızlıqlarını (Daun Sindromu, Turner Sindromu kimi), böyük delesiyaları, translokasiyaları, inversiyaları və digər bəzi xromosom balanssızlıqlarını müəyyən etmək mümkündür. Bu üsulla edilən prenatal diaqnoz testinin düzgünlüyü 98-99 % olaraq nəzərdə tutulur.



**Şəkil 28 :** Kariotip analizi.

### PRENATAL DİAQNOSTİKA MƏQSƏDLİ MİKROARRAY (ARRAY CGH – MOLEKULYAR KARIOTİPLƏMƏ)

Mikroarray üsulu xromosom analizi ilə müəyyən edilməsi mümkün olmayan kiçik delesiya və dublikasiyaları müəyyənləşdirmək üçün istifadə olunan texnologiyadır. Bu üsul yoxlanacaq DNT-nin referans DNT ilə, yəni normal olduğu bilinən DNT ilə müqayisədə əksikliklərini və artıqlıqlarını müəyyən etməyə yarayan texnologiyadır. Xromosomal Mikroarray (CMA) ilk növbədə anomaliyalı doğulmuş körpələrə tətbiq olunmalı testdir. Standart kariotipləmə 5-10 Mb böyüklüyündə delesiya və ya qazanmaların müəyyən edilməsi mümkün olduğu halda, mikroarray ilə 5-100 Kb-lıq dəyişikliklər müəyyən edilir. Məsələn, klassik kariotiplə zehni və motor inkişaf ləngimələri olan uşaqların ancaq 2-3 faizində xromosomal pozğunluq aşkarlandığı halda, mikroarray üsulu ilə 12.2-19 faizə qədər balanssızlıq halları müəyyən oluna bilir (7).

Xromosomal mikroarray prenatal diaqnostikada da olduqca əhəmiyyətli istifadə sahəsinə malikdir. Onun ən mühüm üstünlüklerindən biri əkilməmiş materiallardan (CVS və ya AS) hazırlanma bilməsidir. Beləliklə, sınaq nəticələrinin vaxtını qısaltması və test şəraitindən yarana biləcək ikinci dərəcəli dəyişikliklərdən təsirlənməməsi onun ən müsbət cəhətlərindəndir. Bununla belə, kariotiplə müqayisədə bu üsulun DNT-ni daha dəqiqliklə yoxlama cəhəti əhəmiyyətli bir üstünlük kimi görünsə də, prenatal diaqnostikada istifadəsinin ən əhəmiyyətli çatışmazlığı onun aşkar edilmiş dəyişikliklərin (itkilər və qazanclar) dölə necə təsir edəcəyinin bilinməməsidir. Belə dəyişikliklər orijinal ifadəsi ilə VUS (Variants of Uncertain Significance - Qeyri-müəyyən əhəmiyyətin variantları) adlandırılır. Belə bir vəziyyətdə olan valideynlərə də eyni test edilərək aşkar edilmiş VUS-un onlarda olub-olmadığını (yəni de novo olub-olmadığını), varsa formasını dəyişib-dəyişmədiyini (ölçüsü fərqlidir ya eynidir?), müəyyən edilmiş VUS-un patoloji olub-olmadığını müəyyənləşdiririk. Digər tərəfdən, bu dəyişikliyin delesiya və ya qazanc olması, ölçüsü və əhəmiyyətli genə sahip olub-olmadığı kimi məsələləri araşdıraraq, mümkün kliniki təsirlər haqqında nəticə çıxarmağa çalışırıq. Lazım olduqda bəzi molekulyar testlər və PCR analizləri etməklə, həmçinin digər ailə üzvlərini də test edərək vəziyyəti aydınlaşdırmağa çalışırıq. Bütün bunlara baxmayaraq, mikroarray üsulu ilə prenatal olaraq aşkar edilən bəzi dəyişiklikləri şərh etməkdə çətinlik çəkirkən. Buna görə də prenatal xromosom mikroarray testi edilməli olan hallarda xəstəyə genetik məsləhətlərin verilməsi, testin sərhədlərinin izah edilməsi və xüsusilə VUS haqqında məlumat verilməsi çox vacibdir.

## **PRENATAL DİAQNOSTİKA MƏQSƏDLİ MUTASIYA ANALİZİ**

Bu analiz üsulu dölün hər hansı bir xəstəlik və ya mutasiya baxımında risk altında olduğu bilindikdə istifadə olunan üsuldur. Adətən xüsusü bir xəstəlik üçün daşıyıcı olan cütlərin hamiləliyində dölün genotipini yəni sağlamlıq vəziyyətini müəyyən etmək məqsədi ilə tətbiq olunur. Daha çox autosomal resessiv və X-dən asılı olan resessiv irsi xəstəliklərdə daşıyıcı cütlərdən dölə keçmə ehtimalı olan mutasiyaların birbaşa analizidir. Aşağıdakı cədvəldə prenatal diaqnostika və skrininq məqsədi ilə aparılmış testlərin detalları qeyd olunmuşdur. (Cədvəl 6).

**Cədvəl 6 :** Prenatal diaqnostika və skrininq məqsədilə edilən testlər

TEST	TƏTBİQ OLUNMA VAXTI	MƏLUMAT	NƏZARƏT
Serum Skrininqi	Hamiləliyin 1-ci və ya 2-ci trimestrində	Xüsusi xromosom anomaliyaları və sinir borusu qüsurları riski	Nəticələr riskin artdığını göstərisə, NIPS, CVS və ya amniosentez, genetik məsləhət
NIPT	Hamiləliyin 10-cu həftəsi	Xüsusi xromozom anomaliyaları və ortaq mikrodelesiya sindromları	Nəticələr riskin artdığını göstərisə, CVS ya da amniosentez, genetik məsləhət
CVS	Hamiləliyi 11-13-cü həftələrində	Xromozom anormaliyaları üçün diaqnoz, mikrodublikasiyalar, delesiyalar və xüsusi tək gen xəstəlikləri	Nəticələr anormaldırsa genetik mələhət
AMNİOSENTEZ	Hamiləliyin 16-ci həftəsi	Xromozom anormaliyaları üçün diaqnoz, mikrodublikasiyalar, delesiyalar və xüsusi tək gen xəstəlikləri	Nəticələr anormaldırsa genetik mələhət

### DÜŞÜK MATERİALININ TEST OLUNMASI

Düşük yaxud götürülmüş material üzərində həyata keçirilən genetik araştırma, hamiləliyin itirilmə səbəbi haqqında lazımlı məlumatlar verir və bələliklə növbəti hamiləliyin nəzarətinə kömək edir. Xromosom translokasiyaları və ya digər yeni gen nizamsızlıqlarının olduqca çoxu düşük materiallarının genetik yoxlanmasından sonra məlum olur. Cütlərdə daşınan translokasiyalar döldə nizamsız şəkildə meydana gəldikdə hamiləliyin itirilməsinə də səbəb olur. Cütlüklərdə müəyyən olunmuş balanslı translokasiya daşıyıcılıq halı PGT edilməsini tələb edən əhəmiyyətli göstəricidir. Digər tərəfdən götürülmüş materialdan xromosom analizi edə bilməyimizin vacib amili fetal hüceyrələrin canlı olması və çirkənməmiş (infeksiyalaslaşmamış) halda laboratoriya şəraitinə çatdırılmasıdır. Hüceyrə əkilməsi ancaq bu halda düzgün həyata keçirilə bilər və fetal kariotip əldə oluna bilər. Bu üsulun (hüceyrə əkilməsi) ən vacib çatışmazlığı isə səhvən ana hüceyrələrinin istehsal olması (anaya aid kontaminasiya) və testə daxil olmasına. Son vaxtlar istifadə olunmağa başlanmış “mikroarray texnologiyası” və ya SNP əsaslı array və ya NGS üsulları, hüceyrələrin canlı olması şərtini ortadan qaldıraraq dölnün genetik quruluşunun test olunmasını təmin edir. Bu üsullar içərisində anaya aid kontaminasiyanın mövcudluğu da müəyyən olunur. Həm də kariotip analizi ilə müqayisədə əldə olunan məlumatların düzgünlüyü daha yüksəkdir. Habelə, kariotip analizi ilə müəyyən edilməsi mümkün olmayan delesiya və dublikasiyalar bu üsul vasitəsi ilə müəyyən oluna bilir və etiologiyası aşadırıla bilir. Bütün bunları nəticələri ilə birləşdirərək xəstəyə PGT-A (Preimplantasiya

Aneuploidiya Skrininqi) məsləhət görülə bilər və yaxud translokasiya daşıyıcılığı kimi hallar müəyyən olunarsa cütlər üçün ən doğru seçim PGT dəstəkli süni mayanalma üsulu ola bilər.

## **YENİ DOĞULMUŞLARIN SKRİNİNQİ**

Yeni doğulmuş skrininqi erkən diaqnoz qoyulması və bəzi genetik xəstəliklər baxımından körpənin sağlam inkişafının qorunması üçün həyatı əhəmiyyət kəsb edir. Məsələn, fenilketonuriya üçün fenilalanin maddələr mübadiləsinin nəzarət altında saxlanması və uyğun pəhriz vasitəsi ilə körpənin SSS inkişafının sağlam şəkildə formalaşmasını təmin edilərkən, körpənin potansial zehni-motor inkişafının qarşısını alacaq.

Nadir xəstəliklərin 50 faizi adətən uşaqlıq dövrlərində meydana çıxır və bunları 1/3-i bir yaşına qədər əlamətlərini göstərir. Bu xəstəlikləri 35 faizi ilk bir ildə uşaq ölümünə səbəb olduğu halda, 30 faizi isə beş il ərzində ölümlə nəticələnir (Orphanet report series 2018). Yeni doğulmuşlar üçün skrininq proqramları bütün dünyada - inkişaf etmiş və inkişaf etməkdə olan ölkələrdə xalq sağlamlığı proqramları içərisində ən vacib yeri olan qoruyucu sağlamlıq xidmətləridir. Türkiyə Xalq Sağlamlıq Qurumu Uşaq və Yeniyetmə Sağlamlığı İdarəsi tərəfindən həyata keçirilən Yeni doğulmuşların Skrininq Poqramı - NTP çərçivəsində Fenilketonuriya, anadangəlmə hipotiroizm, biotinidaza çatışmazlığı və kistik fibroz üçün skrininqi məcburi etmişdir. Hal-hazırda tətbiq olunan skrininqin əhatəsi olduqca məhduddur və buna görə də yeni doğulmuşların skrininq proqramının genişləndirilməsinə böyük ehtiyac var. NTP skrininqi biokimyəvi testlərlə edilir və patoloji nəticənin mövcud olması halında diqanozun qoyulması və müalicə planının hazırlanması üçün yenə biokimyəvi testlər istifadə olunur. Bəzi hallarda bu testlərin nəticələrində uyğunsuzluqlar olur və yarı kəmiyyətli nəticələrdə dəqiq diaqnoz üçün molekulyar testlər vasitəsilə düzgünlüğünün yoxlanması tələb olunur. Nadir xəstəliklərin 80 faizinin genetik səbəblərdən qaynaqlandığını nəzərə alaraq, yeni doğulmuşların skrininqin birbaşa molekulyar diaqnostika üsulu ilə edilməsi erkən dövrdə dəqiq və sürətli diaqnoz qoyulması sayəsində xəstəliyin müalicə olunması və nəzarət planı mümkündür.

Yeni nəsil ardıcıl texnologiyaların inkişaf etməsi ilə çoxsaylı xəstəliyin eyni anda molekulyar diaqnozunun qoyulmasına şəraiti yaranmışdır. Hazırda üçüncü generasiya, yəni nəsil ardıcıl olaraq adlandırıllar eyni zamanlı və tək nukleotid səviyyəsində ardıcılıq göstərən nanopora texnologiyasının istifadəsi geniş yayılmışdır. Bundan başqa bu testlərin hal-hazırkı yeni nəsil ardıcıl platformlarına nisbətən daha ucuz və qısa müddətdə qurulmaları əhəmiyyətli üstünlükdür. Nanopora texnologiyasının uzun oxuma qabiliyyəti və 40 kb-a qədər gücləndirici məhsul ala bilən "Long PCR" üsulu ilə kombinasiya sahəsində xəstəliklərə aid genlərin kodlanmış və kodlanmamış bütün hissələrini eyni anda yoxlaya bilən vəziyyətə gətirilir. Bu xüsusiyyəti test müddəti, test xərcləri və test əhatəsi baxımından böyük üstünlük təmin edir. Uzun oxuma sayəsində 1 kb-dan 100 kb-a qədər olan sahələr bir dəfədə analiz olunur və eyni zamanda delesiya/dublikasiya tipli mutasiyalar da müəyyən oluna bilir. Beləliklə kistik fibroz və SMA kimi etiologiyalarında delesiya/dublikasiyaların əhəmiyyətli rol oynadığı xəstəliklərin də tək bir platforma istifadə olunaraq müəyyən edilməsi mümkündür.

## **MƏSLƏHƏT GÖRÜLƏN YENİ DOĞULMUŞ SKRİNİNQ PANELİ**

Fərqli ölkələrdə fərqli “Yeni doğulmuş Skrininq Panelləri”ndən istifadə olunur. Bu panellərin yaradılmasında əlaqədar xəstəliklərin həmin ölkə üçün doğuş tezliyi, müalicə olunub-olunmadığı, xərci, etibarlılığı və s. amilləri nəzər alınır. Bununla yanaşı hazırda erkən diaqnoz sonrasında tibbi müalicə imkanları, fərqli üsullarda nəzarət və pəhriz imkanlarının inkişafı, peyvəndlər və yeni müalicə imkanlarının inkişaf etməsi kimi səbəblərdən asılı olaraq bu panellərə daxil olunan xəstəliklərin sayı daha da artdır. Dünya Səhiyyə Təşkilatı və digər təşkilat və ya qrupların yeni doğulmuş skrininq panellərində yer almasının zəruriliyi mövzusunda həmfikir olduqları xəstəlik siyahısı içərisində aşağıda qeyd olunmuş xəstəliklərin adı çəkilə bilər: 3-Hidroksi-3-Metil-Qluterik Asiduriya, 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaza Çatışmazlığı, Argininosuksinik Asiduriya, Beta Talassemiya, Beta-ketotiolaz çatışmazlığı, Biotidinaz çatışmazlığı, Sitrulinemiya: Tip 1, Klassik qaloktozemiya, Konjenital Adrenal Hiperplaziya, Kritik Konjenital Ürək Xəstləyi, Kistik Fibroz, Qlutarik Asidemiya, Qlikogen Depo Xəstəliyi: Tip 2, Eşitmə İtkisi, Hemoglobin C, Halokarboksilaza Sintetaza Çatışmazlığı, Homosistinuriya, İzovalerik Asidemiya, Uzun Zəncirli 3-Hidroksiasil-Koenzim A Dehidrogenaz Çatışmazlığı, Ağcaqayın Xəstəliyi (MSUD), Metilmolonik Asidemiya, Fenilketonuriya, Birincil Karnitin Çatışmazlığı, Konjenital Hipotiroidizm, Propionik Asidemiya, Qarışiq İmmunçatışmazlığı

### **PREİMLANTASIYA GENETİK DİAQNOZ VƏ SKRİNİNQ (PGT –A)**

Aneuploidiya skrininq məqsədli PGT – (PGT-A) embriyondan hüceyrənin götürülərək hamiləliyin uğurlu olmasını artırmaq məqsədi ilə test edilmə üsuludur. PGT prosesi daha çox tək gen xəstəliklərinin müəyyən edilməsinə (PGT-M: Preimplantation Genetic Test for Monogenic Diseases) yönəlmış yaxud nizamlı translokasiya daşıyıcılığı ilə əlaqəli seqreqasiya embriyonlarının seçilməsi (PGT-SC : Preimplantation Genetic Test for Structural Chromosomal Abnormalities) məqsədi ilə tətbiq olunur. Hal-hazırda həm PGT-M tətbiqi, həm də PGT-A tətbiqləri ilə meydana gələsi hamiləliklərin eyni zamanda prenatal diqanostika üsullarından hər hansı biri ilə (Amniosentez və ya CVS) təsdiqlənməsi məsləhət görülür.

### **EMBRİYON BİOPSİYASI**

Preimplantasiya genetik diaqnoz tətbiqləri oosit və ya embriondan hüceyrə biopsiyası edilməsi zərurəti yaradır. Polar body biopsiyası oosit toplanması prosesindən sonra yumurtadan ardıcıl olaraq 1-ci və 2-ci polar body-lərin alınması məqsədi ilə həyata keçirilir. Embrion biopsiyası isə 3-cü gün blastomer hüceyrə biopsiyası yaxud 5-ci gün trofektoderm hüceyrə biopsiyası şəklində tətbiq olunur. Birinci polar body kiçik və funksional olmayan bir hüceyrədir və birinci meyoz bölünmənin məhsulu olan nüvə materialından ibarətdir. Birinci meyoz bölünmə zamanı xromosom cütləri ayrıldığı üçün mutasiyalar polar body və yumurtaya ayrı-ayrı gedir. Beləliklə test edildiyi vaxt mutasiya polar body-də müəyyən olunarsa oositin normal olduğu və tam əksinə polar body normal olduqda oositin mutant olduğu müəyyən olunur. Yəni polar body testi oosit üçün dolayı yolla diaqnoz mexanizması təmin edir. Məlum olduğu kimi ancaq anaya aid genetik məlumat verir və X-ə aid şərtlər üçün istifadə olunur. Yenə anevloid skrininq (PGT-A) məqsədli polar body biopsiyası və testi, ananın yaşına görə və ya ananın translokasiya daşıyıcılığına görə seqreqasiya patogenlərin müəyyən olunması məqsədi

ilə istifadə oluna bilər. Ata informasiyanın təmin oluna bilməməsi və ancaq anaya aid məlumatlarla məhdudlaşması əhəmiyyətli dərəcədə çatışmazlıq kimi qarşımıza çıxır.

Embrion biopsiyası üsulları arasında bugünə qədər ən çox istifadə edilən üsul 3-cü gün embrionuna tətbiq edilən blastomer biopsiyasıdır. Bu metodun ən böyük üstünlüyü ondan ibarətdir ki, o, eyni dövrdə (adətən 5-ci gündə) təzə embrionun köçürülməsinə şərait yaradır. Üçüncü gün biopsiyanın zəif cəhati minimal genetik materialdan (tək hüceyrədən) istifadə nəticəsində yaranan yüksək "allel drop out (ADO) nisbəti", yüksək "mozaika nisbəti" və "mozaika haqqında məlumat verilməməsi"dir. Bundan əlavə, son illərdə əldə edilən müqayisəli məlumatlar 3-cü gün biopsiyanın 5-ci gün biopsiyası (trofektoderm biopsiyası) ilə müqayisədə embriyonu daha çox zədələdiyi və ya implantasiya nisbətinə mənfi təsir göstərdiyi aşkar edilmişdir.

5-ci gün (blastosist) biopsiyasına son zamanlar daha çox üstünlük verilir. Bu mərhələdə çoxlu hüceyrələr mövcuddur və bunların bir qismi körpəni meydana gətirən daxili hüceyrə kütləsi (ICM), bəziləri isə amnion kisəsi və plasentanı meydana gətirən trofektoderm hüceyrələrdir. Trofektoderm biopsiyasının embriona zərər vurmaq ehtimalını minimuma endirmək və müayinə üçün daha çox genetik material verməsi bu üsuldan geniş istifadə olunmasına səbəb olmuşdur. Ancaq bu üsulda biopsiyadan sonrakı test üçün kifayət qədər vaxt qalmadığı və endometrial implantasiya pəncərəsinin bitdiyi nəzərə alınaraq, transferdən əvvəl embrionun dondurulması məcburi hal almışdır. Bu şəkildə dondurma dövrləri ilə hamiləlik nisbətləri çox yüksəkdir. Digər tərəfdən, hansı biopsiya üsulunun seçilməsi ediləcək testin məqsədinə uyğun olaraq genetik laboratoriyanın da fikri öyrənilərək müəyyən edilməlidir.

## **PREİPLANTASIYA GENETİK DİAQNOZ**

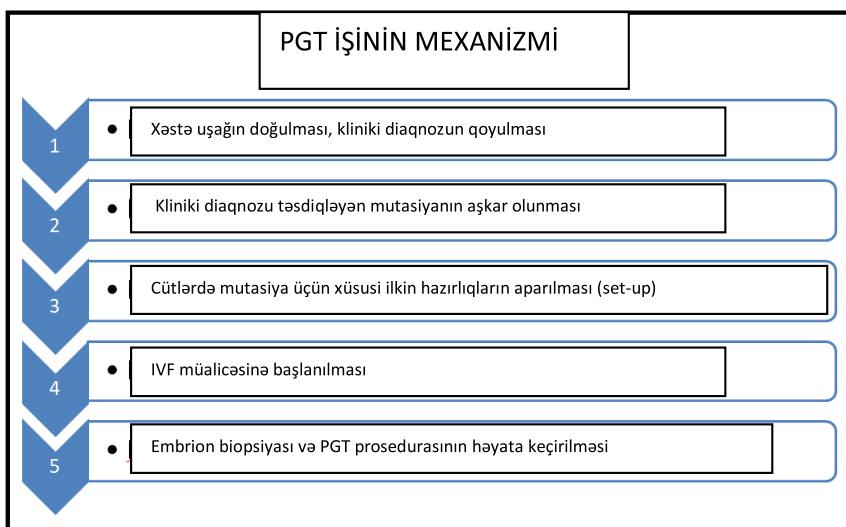
İstər tək gen xəstəliklərində, istərsə də xromosom balanslı daşıyıcıılarda tətbiq olunan bir üsuldur. Valideynlərdən birinin xromosomunun xüsusi daşıyıcılığı olduğu hallarda, PGT proseduru cütlərin balanslı/sağlam uşaq sahibi olması üçün təhlükəsizdir və buna görə geniş istifadə olunur. Xromosom şərtlərindən başqa, tək gen xəstəliyinin daşıyıcıları da (Kistik Fibroz, SMA, Huntington, Marfan Sindromu, DMD, Hemofiliya kimi) PGT üçün geniş istifadə sahəsidir. CVS və ya Amniosentez ilə prenatal diaqnoz bu cür cütlər üçün variant olsa da, PGT, cütləri tibbi abortdan qorunduğu üçün müasir tibbdə riskli cütlər üçün ilk seçim kimi yer alır.

Digər tərəfdən eyni translokasiyalar kimi, delesiyalar, dublikasiyalar və ya bəzi yeni genlərin yenidən təşkili (məsələn, 22q 11.2 delesiyası, Angelman və Pradervilli Sindromu kimi) üçün də PGT üsulları istifadə edilə bilər. Yenə bəzi xərçəng hallarında PGT tətbiqi geniş istifadə olunmaqdadır. (Fankoni aplastik anemiyası, döş və ya kolon kimi ailə xərçəngləri ilə əlaqəli mutasiya hallarında). Lakin, bunlarla yanaşı autizm və ya otozomal xəstəliklər kimi multifaktorial şərtlər üçün PGT tətbiq edilə bilməz. Ancaq, detallı şəkildə izah etsək, mutasiyası məlum olan autizm və ya otozomal vəziyyətlər üçün PGT edilməsi mümkündür. Məsələn, Autizm araşdırıldığından onun altında Fragile X, Rett

Sindromu və ya metabolik xəstəlik müəyyən edilə bilər və bu halda müəyyən edilən mutasiya üçün PGT edilə bilər.

### **PGT İŞ MƏRHƏLƏSİ**

PGT edilməzdən əvvəl mütləq bəzi xüsusiyyətlərə sahib “ilkin hazırlıqlar” edilməlidir. Xəstəliyə səbəb olan mutasiyanın aşkarlanması, bu mutasiyanın valideynlərdə və ya lazım olarsa digər ailə üzvlərində araşdırılması və PGT-nin etibarlılığını artırmaq məqsədilə digər ailə üzvlərindən və ya yaxın qohumlarından DNT nümunələri əldə olunaraq test olunması bu hazırlıqlardandır. Aşağıda PGT prosesinin iş mərhələ sxemi var (Şəkil 29).



PGT İş Mərhələsi

- Xəstə uşağın doğulması, kliniki diaqnozun qoyulması
- Kliniki diaqnozu təsdiqləyən mutasiyanın araşdırılması
- Cütlərdə mutasiya üçün xüsusi ilkin hazırlıq görülməsi (set-up)
  - IVF müalicəsinə başlanması
- Embrion biopsiyası və PGT prosesinin həyata keçirilməsi

**Şəkil 29 : PGT prosesinin iş mərhələ sxemi**

PGT-yə ehtiyacı olan cütlüklər üçün məcburi olaraq IVF prosesi tətbiq olunacağı üçün bu barədə məlumatlandırılmalıdır və müalicəyə uyğun olub-olmadıqları, hər hansı maneələrin olub-olmadığı (yumurtalıq faktorları və spermatogenez kimi) müəyyən olunmalıdır. Daha sonra cütlərdən və digər ailə üzvlərindən DNT nümunələri götürülərək mutasiya tədqiqatları və informativ marker analizləri tamamlanmalıdır. Xromosom xəstəlikləri (məsələn, balanslaşdırılmış translokasiya daşıyıcılığı) olması halında bu mərhələlərin yerinə yetirilməsinə ehtiyac yoxdur. Bu kimi xəstəliklərdə PGT prosesi həyata keçirilir. Bir istisna halı vardır ki, bu da bəzi mikrodelesiya xəstəlikləri və çox kiçik bir xromosom parçasının köçürüldüyü hallarıdır. Belə hallarda, PGT prosesindən əvvəl somatik hüceyrələrdə testi yoxlamaq və tətbiq olunan metodun həllinin sözügedən mikrodelesiyanı və ya köçürülmüş kiçik parçanı əhatə edə biləcəyindən əmin olmaq lazımdır. Əgər əhatə etmirsə və yaxud

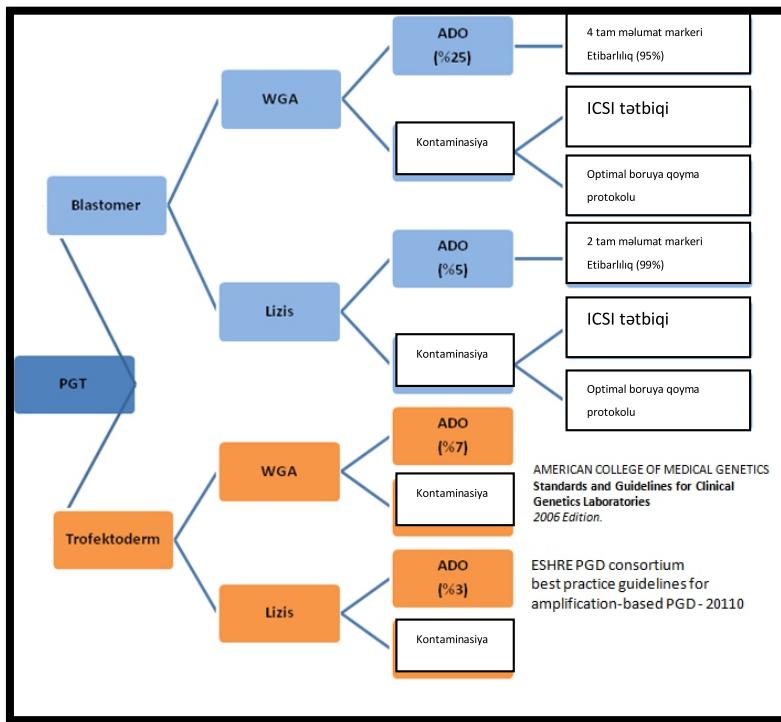
həlli kifayət etmirsə, üsul dəyişdirilə bilər, məsələn, xüsusi bir prob və FISH üsulu istifadə edilə bilər və ya molekulyar üsullarla xəstəyə xüsusi PCR edilə bilər.

Süni mayalanma proseslərinin mərhələ sxeminə əsasən, qadın partnyordan "Nəzarətli Yumurtalıq Hiperstimulyasiyası" müalicəsi ilə çoxsaylı yumurta yetişdirilərək toplanır və eyni zamanda kişidən alınan spermalarla ICSI edilərək mayalanır. İnkışaf edən embrionların seçimə əsasən 3-6-ci günləri ərzində bir və ya birdən artıq hüceyrə biopsiyası ilə götürülərək PGT testi edilir. Testlərin nəticəsində hansı embrionun sağlam, hansının xəstə və nizamsız olduğu müəyyənləşir və sağlam embrionlar anaya köçürülür. Artan sağlam embrionlar isə dondurularaq saxlanılır.

### **TEK GEN XƏSTƏLİKLƏRİ ÜÇÜN PGT**

Tək gen xəstəliklərinin preimplantasiya genetik diaqnostikası üçün prosesin ən vacib mərhələsi embrion biopsiyası ilə götürülən bir və ya bir neçə hüceyrədən DNT-nin artırılmasıdır (DNT amplifikasiyası). Bu proses iki yolla həyata keçirilə bilər: "Tam Genom Amplification-WGA" və DNT-nin Hədəf Sahəsinin "Multiplex PCR Amplifikasiyası". Hər iki amplifikasiya üsulu üçün səhv diaqnoza səbəb olan ADO ehtimalı var. Ancaq bu ehtimal biopsiya 5-ci gün deyil, 3-cü gündə edildikdə və ya hədəf sahənin PCR amplifikasiyası əvəzinə WGA aparıldığda bu ehtimal bir qədər yüksək olur. Bunu ən yaxşı aşağıdakı qrafikdə görmək mümkündür. Qrafikdən göründüyü kimi, ADO nisbəti blastomer biopsiyalarında trofektodermaya nisbətən daha yüksəkdir və yenə də tam genom amplifikasiyasında multipleks nested PCR (lysis) variantlarına nisbətən daha yüksəkdir (Şəkil 30).

DNT-nin sınaqdan əvvəl amplifikasiyasında bəzi sahələr digərlərindən daha çox seçici şəkildə amplifikasiya ola bilər. Buna seçici amplifikasiya (PA-Preferential Amplification) deyilir. ADO, PA və ya xarici DNT kontaminasiya kimi səhv diaqnoza səbəb olan halların qarşısını almaq üçün müasir genetik təcrübələrimizdə "informativ marker analizindən" istifadə edirik. Bir növ mini barmaq izi analizi olan bu üsul sayəsində yalnız mutasiya analizi ilə deyil, birdən çox nəzarət sahəsini də testə daxil etməklə sağlam ruşeym seçə bilərik. Mutasiya sahəsinin yanında yerlərdən seçilmiş polimorfik mikrosatellit STR-lərin istifadəsi bir növ "barmaq izi haplotip analizi" xüsusiyyətindədir və testin etibarlılığını olduqca artırır.



**Şəkil 30 :** Embrion biopsiya hüceyrə mənbələri və DNT əldə olunma üsullarının ADO nisbətləri ilə müqayisəsi

Klassik IVF əvəzinə ICSI edilməsi də sperma DNT-nin kontaminasiyasının qarşısını alaraq səhv diaqnoz ehtimalını azaltsa da, yuxarıda bəhs etdiyimiz STR analizi riskləri nəzarət altında saxlamaq üçün ən effektiv üsul olaraq görülür. Son zamanlarda STR markerləri əvəzinə SNP analizi də istifadə olunmağa başlandı. Bu üsulla da praktik və etibarlı PGT tətbiqləri edilə bilir.

Tək Gen xəstəliklərinə yönəlmüş PGT prosesi digər genetik diaqnoz testlərindən çox fərqli və xüsusiyyətli üsuldur. Bu testin etibarlığı və effektiv şəkildə edilməsi üçün xüsusi alqoritmin izlənməsi tələb olunur.

Tək gen xəstəliklərinə yönəlmüş PGT tətbiqləri, xəstəliyə səbəb olan mutasiyalara qonşu polimorfik mikrosatellit markerlərindən istifadə edildiyi STR analizi ilə həyata keçirilir. Araşdırılması tələb olunan mutasiyaya və ya müəyyən edilməmiş, məlum mutasiyaya qonşu olaraq hazırlanmış STR-lərin təhlili demək olar ki, barmaq izinə bənzər haplotip məlumatı verir. Cütlərdən və digər zəruri ailə üzvlərindən götürülmüş nümunələri testə daxil etməklə, xəstəliyə səbəb olan mutasiyaları izləmək və uyğun sağlam embrionları seçmək mümkündür.

PGT tətbiqləri ilə əlaqəli yeni bir texnologiya Karyomapping-dir. Bu üsulla həm hədəflənmiş mutasiya, həm də eyni vaxtda xromosom anevididlərinə yönəlmüş skrininq həyata keçirilə bilər. Bu üsulda yüksək miqdarda SNP (Single Nucleotide Polymorphism) istifadə edilməklə, mutant və normal allellərin paylanması (hansi embrionun və necə ayrıldığı haqqında məlumat) xəstəlik faktoru geninə bitişik SNP-ləri qiymətləndirərək, digər tərəfdən, bütün genomun kəmiyyət SNP-ləri qiymətləndirilə

bilər. Anevloidləri, seqmental delesiyaları və dublikasiyaları analizlə aşkar etmək mümkündür. Karyomapping metodunun digər üstünlüyü ondan ibarətdir ki, pasiyent üçün xüsusi dizayn və ilkin hazırlıq tələb olunmur və beləliklə, ən qısa müddətdə PGT-yə başlamaq mümkün olur. Lakin, bu üsulun ən əhəmiyyətli mənfi cəhəti, yeni mutasiyalarda ailə daxilində məlumat indeksli şəxslərin olmadığı hallarda və qohum cütlüklerində istifadə edilə bilməməsidir.

## XROMOSOMAL XƏSTƏLİKLƏRDƏ PGT

Burada bəhs olunan balanslı xromosom daşıyıcılığı olan cütlükler üçün (translokasiya, inversiya daşıyıcıları və s.) edilən PGT prosesidir. Aneuploidiya skrininqi üçün tedilən tətbiq PGT-A (preimplantasiya genetik diaqnostika-aneuploidiya skrininqi) adlanır, bununla bağlı növbəti bölmədə müzakirə olunacaq.

Balanslı translokasiya daşıyıcısı olan partnyoru 3 risk gözləyir:

1. Hamiləliyin itirilməsi
2. Anormal uşaq doğuşu
3. Sonsuzluq

Balanslaşdırılmış translokasiya daşıyıcısı olan cütlükler üçün ən vacib təhlükə balanssız quruluşlu seqreqasiya məhsullarını daşıyan qametlərdir. Bu qametlərdən əmələ gələcək embrionlar ya düşüklə ya da genetik anormallılıqlı körpənin dünyaya gəlməsi ilə nəticələnir. Xromosomların yeni formalaşması nəticəsində yaranan sonsuzluq təkcə cinsi xromosomların qeyri-müntəzəmliyindən (XXY-Klайнferter Sindromu və XO-Turner Sindromu kimi) qaynaqlanır. Otosomal xromosomlarına aid translokasiyalar və hətta polimorfizmlər də sonsuzluğa (azoospermiya və ya yumurtalıq ehtiyatı çatışmazlığı) səbəb ola bilir. Bunun ən əhəmiyyətli səbəbi xromosomlara aid quruluşca balanslaşdırılmış dəyişikliklərin meyoz bölünmənin qarşısını almasıdır. Resiprokal və ya Robertsonian translokasiya daşıyıcıları üçün balanssız quruluşlu qamet formalaşması nisbəti təxminən 66 faiz təşkil edir. Yəni, nəzəri olaraq, hər 6 qametdən 4 dənəsi balanssız və 2 dənəsi balanslıdır. Ancaq, praktiki risklər cinsə və translokasiyada iştirak edən xromosomlara görə fərqlilik təşkil edir. Məsələn, kişi partnyorun translokasiyanın daşıyıcısı olduğu cütlüklerdə balanslı quruluşlu embrionun şansı qadın partnyorun daşıyıcısı olduğu cütlüklerə nisbətən daha çoxdur. Balanssız qamet nisbətlərini nəzərə alaraq, balanslaşdırılmış translokasiya daşıyıcılığı üçün PGT edilməsi xəstələrə dramatik faydalar təmin edir. Translokasiya məqsədli PGT tətbiqləri üçün bir neçə fərqli texnologiya istifadə oluna bilər. Bunlardan ən qədimi FISH üsuludur. Digərləri aCGH və NGS texnologiyalarıdır. Hansı üsulun xəstə üçün daha uyğun olacağı translokasiyadan, xəstədən və embrionların xüsusiyyətlərdən asılıdır. Məsələn, çox kiçik bir bölgə köçürüldükdə, NGS və ya aCGH-nin görünüş sahəsi onu aşkar etmək üçün kifayət etməyə bilər. Bu halda, mikrodelesiya və ya dublikasiyaların ötürülmə ehtimalı ola bilər. Belə bir risk olduqda, NGS və ya aCGH əvəzinə subtelomerik zondlardan istifadə edildiyi FISH üsuluna üstünlük verilməlidir. Yenə embrionların sayı azdır və ya keyfiyyəti aşağırsa, blastokistə gedə bilməyən embrionlar varsa, 3-cü gün biopsiyası və FISH üsuluna üstünlük verilə bilər. Digər tərəfdən translokasiya məqsədli PGT tətbiqlərində NGS və

ya aCGH üsulları olduqca üstün cəhətlərə sahibdir. Belə ki, bu üsullar ancaq translokasiyaya aid xromosomları deyil, eyni zamanda bütün xromosomları yoxlamağımızı təmin edir. Beləliklə, biz eyni zamanda digər xromosomlarda anevidiyaları aşkar edərkən, valideynlərdə tapılan balanslaşdırılmış translokasiyaya görə ikinci dərəcəli balanssız seqreqasiya məhsullarını aşkar edə bilərik. Translokasiya daşıyıcılarında digər xromosomların anevididlərində artım olduğu (xromosomlararası təsir) bildirilmişdir. Ona görə də bu üsullardan istifadə olunması uğuru daha da artırır. NGS və aCGH üsullarının üstünlük təşkil etdiyi başqa bir məsələ də hamiləliyin uğurlu olmasına təsirinin FISH üsuluna nisbətən daha yüksək olmasıdır. Məlum olduğu kimi, FISH analizində blastomer hüceyrəsi fiksasiya olunur və yalnız bu nüvə toxunulmaz olduqda və nizamlı FISH siqnalları alındıqda, analiz etmək imkanı verir. Bu səbəbdən nüvənin parçalandığı və nukleolemmənin bütövlüyünün pozulduğu hallarda FISH analizi edilə bilməz. PGT nəticə hesabatlarında bu vəziyyətlərə tez-tez "nüvə" və ya "nüvə hüceyrəsi müşahidə olunmur" və oxşar nəticələrlə qarşılaşıraq. Halbuki NGS və aCGH üsullarında blastomer və ya trofekdoderm hüceyrələrinin içindəki DNT-ni hədəfə alduğumuzda görə, təbii olaraq hüceyrə və nüvəni partlatmaqla DNT-ni artırırıq (WGA= Whole Genomic Amplification) və analizi həyata keçiririk. Bu üsullarda nəticə əldə etmə sürəti FISH üsuluna nisbətən olduqca yüksəkdir. Müxtəlif parametrlər baxımından PGT-A məqsədli istifadə olunan üsulların üstünlükləri və çatışmazlıqlarını müqayisə edən cədvəl aşağıda təqdim olunur (Cədvəl 7).

**Cədvəl 7 : PGT-A məqsədli istifadə olunan üsulların üstünlükləri və çatışmazlıqlarının müqayisəsi**

PGT-A PLATFORMALARININ MÜQAYİSƏSİ				
	FISH	aPCR	aCGH	NGS
Səhv diaqnoz	23%	1%	2%	0%
Görünüş sahəsi (MB)	Bir nahiyyə	>20	6	3
Translokasiyada istifadə oluna bilmə	Bəli	Xeyr	Bəli	Bəli
Hissəli aneuploidiya	Xeyr	Xeyr	Bəli	Bəli
Mozaisizm	Xeyr	Xeyr	Xeyr	Bəli
Düşmə materialında uyğun gəlməyən nəticələrin nisbəti (səhv diaqnoz)	Bilinmir	20%	10%	4%

PGT-A Platformalarının Müqayisəsi:
Səhv diaqnoz
Görünüş sahəsi (MB)
Translokasiyada istifadə oluna bilmə
Hissəli aneuploidiya

Mozaisizm
Düşük materiallarında uygun olmayan nəticə nisbəti (səhv diaqnoz)

NGS üsulunun Aneuploidiya skrininqindən başqa bir üstünlüyü ondan ibarətdir ki, onun mozaicizmi aşkar etmək potensialı digər üsullarla müqayisədə çox daha üstündür. Aneuploidiya skrininqində və süni mayalanmanın uğurlu olma ehtimalının artırılmasında mozaicizmin yoxlanması böyük əhəmiyyət kəsb edir. Son illərdə blastosist biopsiyasının geniş tətbiqi və analiz programlarının gücləndirilməsi, embrionda postzigotik anomaliyaların və mozaicizmin çox yüksək olduğunu göstərdi. Bəzi araşdırımlara görə, embrionlarda mozaicizm dərəcəsi ən azı meyotik aneuploidiya tezliyi qədər yüksək müşahidə olunur. Aneuploidiya skrininqində geniş istifadə olunan aCGH və NGS üsullarının mozaicizmin aşkarlama nisbətləri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 8).

Cədvəl 8: aCGH və NGS üsullarında mozaicizmin aşkarlanması

Mozaicizmin aşkarlanmasında NGS və a-CGH müqayisəsi		
Xoromosom pozuntuları	NGS ilə aşkarlama	aCGH ilə aşkarlama
Euploid	Bəli	Bəli
Triploid XXY (Ploidianın müəyyən edilməsi)	Bəli	Xeyr
Mozaicizm, Tam aneuploidiya	Bəli	Xeyr
Mozaicizm, Hissəli aneuploidiya	Bəli	Xeyr
Tam aneuploidiya	Bəli	Bəli

## BƏZİ NADİR XƏSTƏLİKLƏR, GENETİK ƏSASLARI VƏ GENETİK YANAŞMALARI

### Alzheimer Xəstəliyi

Alzheimer Xəstəliyi (AH), erkən və gec başlanğıçı olmaqla iki qrupa bölünür və bu iki qrup arasında 60-65 il kimi ciddi fərq var. Alzheimer xəstələrinin təxminən 5%-də erkən başlanğıçı Alzheimer Xəstəliyi diaqnozu qoyulmuşdur. Erkən başlanğıçı Alzheimer Xəstəliyi hadisələrinin çox böyük bir qismi xəstəliyi otosomal dominant genetik mutasiya kimi ailələrindən miras olaraq qazanmışlar. Bu xəstələrdə, otosomal dominant Alzheimer diaqnozu təsdiqlənmiş fərdlərin birinci dərəcəli qohumlarının da bu mutasiyanı daşıma ehtimalları 50%-dir. Bu mutasiyanı daşıyan fərdlərin gənc yaşda Alzheimer Xəstəliyi diaqnozu qoyulma riski çox yüksəkdir. Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, Alzheimer Xəstəliyinin bu forması olduqca nadirdir və bütün Alzheimer Xəstəliyi hallarının yalnız kiçik bir hissəsini təmsil edir.

Otosomal dominant Alzheimer Xəstəliyi ilə yanaşı, Ailəvi Alzheimer Xəstəliyi olaraq adlandırdığımız, bu və ya digər ırsiyyət nümunəsinə uyğun olmayan, lakin ailə tarixçəsində digər ailə fərdlərində də

müşahidə edilən forması Alzheimer Xəstəliyi hallarının təxminən 15-25%-ni təşkil edir. Bu tip Alzheimer APOE meyillilik geni daşıyanlarda tez-tez müşahidə edilir. Xəstəliyin bu növü daha çox gec başlanğıclı Alzheimer Xəstəliyi ilə əlaqəlidir. APOE testini bir kənara qoysaq, orta hesabla bir fərdin Alzheimer Xəstəliyi diaqnozu qoyulma riski 10-12% olduğu halda, birinci dərəcəli qohumu Alzheimer Xəstəliyi diaqnozu qoyulmuş olarsa bu risk 15-39%-a qədər yüksəlir.

Alzheimer Xəstəliyi hallarının yerdə qalan 70-80%-lik hissəsinin isə sporadik, yəni ailə tarixçəsi olmadan meydana çıxdığı düşünülür. Bununla belə, ailə tarixçəsi mühüm amil olsa da, aparılan tədqiqatlar ürək-damar riski faktorlarının (siqaret, piylənmə, diabet, yüksək xolestrin və təzyiq kimi) Alzheimer Xəstəliyi üçün mühüm risk faktorları olduğunu göstərir. Tədqiqatlar nəticəsində digər bir tapıntı isə, sosial və koqnitiv fəaliyyətlərlə məşğul olmanın Alzheimer Xəstəliyi və digər demans növlərinin riskini azaltmasıdır.

## **Autizm**

Autizm və Autizm Spektr Pozuntuları (ASP) mürəkkəb etiologiyalı xəstəliklərdir. Genetik səbəbləri arasında xromosom pozğunluqları, mikroduplikasiyalar, delesiyalar və tək gen pozğunluqları göstərilə bilər. 75% hallarda xəstəliyin mənşəyi məlum deyil. Cütlüyün Autizm Spektr Pozuntulu uşaq dünyaya gətirmə riskini ən dəqiq müəyyən etmək üçün hər hansı bir qohumda Autizm Spektr Pozuntusunun mümkün səbəblərindən hansının araşdırılması, lazımi genetik qiymətləndirmənin aparılması və bu tapıntılar əsasında risk hesablamalarının aparılması tövsiyə olunur.

### **Diqqət Çatışmazlığı Pozğunluğu (DÇP)**

### **Diqqət Çatışmazlığı və Hiperaktivlik Pozğunluğu (DÇHP)**

Diqqət Çatışmazlığı Pozğunluğu (DÇP) və Diqqət Çatışmazlığı və Hiperaktivlik Pozğunluğu (DÇHP) birdən çox genin kombinasiyasından və digər genetik olmayan amillərin birlikdə təsirindən qaynaqlanan kompleks xəstəliklər olaraq düşünülür. Cəmiyyətin təxminən 3-7%-nə təsir edən DÇP /DÇHP-nin genetik komponentləri üçün DEB/DEHB diaqnozu qoyulmuş xəstələrin qohumlarında da həmin pozuntunun inkişafı riski daha yüksəkdir. Birinci dərəcəli qohumlarda bu risk təxminən populyasiyanın beş qatı qədərdir.

## **Otoimmun Xəstəliklər**

Otoimmun xəstəliklər həm genetik, həm də ətraf mühit amillərinin rol oynadığı xəstəliklərdir. Ailədə bir nəfərdə otoimmun xəstəlik olduqda, digər fərdlərdə də eyni və ya fərqli otoimmun xəstəlik meydana çıxa bilər. Birinci dərəcəli qohumlarda bəzi otoimmün xəstəliklərin təkrarlanması riski aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 9).

**Cədvəl 9 : Bəzi otoimmun xəstəliklərin birinci dərəcəli qohumlarda təkrarlanması riskləri**

Xəstəliklər	Birinci dərəcəli qohumda təkrarlanması riski (%)
Çölyak xəstəliyi	10
Xoralı kolit	5
Kron xəstəliyi	5
	2-3 (anadadırsa)

II Tip Diabet	5-6 (atadadırsa) ~6 (bacı-qardaşdadırса) 40 (eyni yumurta əkizindədirse)
Qurdeşənəyi	3-5
Artan Skleroz	3-5
Revmatoïd artrit	3-5
Skleroderma	1

### Yarıq Dodaq və /və ya Damaq

Yarıq dodaq və yarıq damaq birlikdə və ya bir-birindən asılı olmayaraq baş verə bilən anadangəlmə xəstəliklərdür. Ümumi populyasiyada hər ikisinin birlikdə olma riski 0,1%, tək damaq yarığı riski isə 0,04% təşkil edir. Əgər bir bacı və ya qardaşda dodaq /damaq yarığı varsa, digər bacı və qardaşlarda təkrarlanması riski 2,5-5% təşkil edir. Həyat yoldaşlarının qohum olması bu riskin artmasına mənfi təsir göstərir.

### Düşən ayaq

Düşən ayaq ayrılıqda və ya genetik bir sindromun hissəsi olaraq meydana çıxa biləcək anadangəlmə qüsurdur. Genetik səbəbi olmadığı zaman eyni ailədə təkrarlanması riski aşağıda göstərildiyi kimidir (Cədvəl 10).

**Cədvəl 10 :** Ər və arvad qohum olduqda ailə daxilində düşən ayaq sindromunun müşahidə edilmə nisbətləri:

Deformasiyası olan qohum	Təkrarlanması riski (%)
Qardaş	2
Bacı	5
1 valideyn, 1 bacı-qardaş	10-25

### Anadangəlmə ürək xəstəlikləri

Ayrılıqda və ya başqa bir sindromun hissəsi olaraq özünü əks etdirəcək bir neçə növ anadangəlmə ürək xəstəlikləri mövcuddur. Genetik bir səbəbi olmadığı zaman eyni ailədə təkrarlanması riski aşağıda göstərildiyi kimidir (Cədvəl 11 ).

**Cədvəl 11 :** Genetik bir səbəbin olmadığı hallarda ailə daxilində anadangəlmə ürək xəstəliklərinin təkrarlanması riski

Anadangəlmə ürək xəstəliyi növü	Təkrarlanması riski (%)		
	Xəstə bacı-qardaş	Xəstə Ana	Xəstə Ata
Mədəciklərarası arakəsmə qüsürü	3	6-10	2
Açıq arterial axacaq	3	3.5-4	2.5
Atrial Septal qüsür	2.5	4-4.5	1.5
Fallotun kvarteti	2.5	2.5	1.5
Ağciyər stenozu	2	4-6.5	2
Aorta koarktasiyası	2	4	2
Aorta stenozu	2	13-18	3

Atrioventriküler Kanal	-	14	1
Böyük Damar transpozisiyası	1.5	-	-
Endokardial yastıq qüsürü	3	-	-
Fibroelastoz	4	-	-
Hipoplastik Sol Ürək	2	-	-
Triküspid atreziyası	1	-	-
Ebstein anomaliyası	1	-	-
Trunkus Arteriozu	1	-	-
Ağciyər atreziyası	1	-	-

### Epilepsiya /Tutma

Ümumilikdə, əgər fəddə idiopatik ümumiləşdirilmiş epilepsiya varsa, həmin fərdin övladının 20 yaşına qədər klinik epileptik tutma keçirmə riski təxminən 4% təşkil edir.

### Hidrosefaliya

Bəzi mənbələrdə doğulan hər 1000 körpədən 1-2-nin hidrosefaliya ilə doğulduğu bildirilir. Bunların böyük əksəriyyəti sporadik hallardır. Hidrosefaliyanın nisbətən ümumi genetik səbəbi "X-əlaqəli resessiv hidrosefaliya"dır. Təbii olaraq, kişilərdə müşahidə edilmə sıklığı daha yüksək olur, qadınlar isə daşıyıcı olurlar.

### Sinir borusu qüsurları

Ən çox müşahidə edilən sinir borusu qüsurları (SBQ) Spina Bifida School, Spina Bifida Cystic, Encephalosel, Iniencephaly və Anencephaly-dir. Sinir borusu qüsurları əsasən təcrid olunur və tez-tez ananın aşağı fol turşusu qəbulu ilə əlaqələndirilir. Ümumi əhali arasında Sinir borusu qüsurları riski təxminən 0,1% təşkil edir.

### Parkinson Xəstəliyi

Parkinson Xəstəliyi (PX) üç kateqoriyada təsnif edilir; uşaqlıq növü (20 yaşından əvvəl), erkən başlayan (20 və 50 yaşıları arasında) və gec başlayan (50 yaşından sonra). Uşaq növü və erkən başlayan PX, gec başlayana nisbətən daha nadirdir və əsasən spesifik genetik səbəbə əsaslanır. PX-nin genetik formaları arasında otosomal dominant və otosomal resesiv irsi yolla keçən növləri mövcuddur. İrsiyət nümunəsinə əsasən, xəstəliyin gələcək nəslə keçmə riski fərqli olacaqdır. Gec başlayan PX multifaktorial xəstəlikdir. Tədqiqatlar göstərir ki, gec başlayan PX olan birinin birinci dərəcəli qohumları da riskin artması mümkündür və ömrü boyu bu riskin meydana çıxma riski 3% - dən 7% -ə qədər olacaqdır.

### Psixi pozğunluqlar

Psixi xəstəliklər həm birdən artıq gendən, həm də gendən kənar amillərdən asılı olan kompleks narahatlıqlardır. Ümumiyyətlə, psixi xəstəlik tarixçəsi olan ailələrdə, eyni və ya fərqli psixi pozğunluğun meydana çıxma riski, ümumi populyasiyaya görə daha çoxdur. Hazırda, təəssüflər

olsun ki, psixi xəstəliklərin gedisatını və ciddiliyini müəyyən etmək üçün istifadə edə biləcəyimiz genetik testlər və ya prenatal diaqnoz metodları mövcud deyil.

### NADİR XƏSTƏLİKLƏRƏ YANAŞMA

Rast gəlinmə tezliyi 1/2000-dən az olan xəstəliklərə nadir xəstəliklər deyilir və onların 80%-i genetikaya əsaslanır. 28 fevral Ümumdünya Nadir Xəstəliklərlə Mübarizə Günü elan edilmişdir. 8000-ə yaxın nadir xəstəlik var və onlar nadir adlandırılса da, dünyada 300 milyondan çox, ölkəmizdə isə 6 milyondan çox insan bu nadir xəstəliklərdən bir və ya bir neçəsindən əziyyət çəkir. Nadir xəstəliklərin ən əsas ümumi simptomları arasında fiziki və motor inkişafın ləngiməsi, əqli gerilik, duyğu pozğunluqları, dismorpholoji simptomlar və bəzi digər simptomlar mövcuddur. Bu xəstəliklərin 50%-i uşaqlara təsir edir və ilk 1 yaşındakı uşaq ölümürünün 35%-i nadir xəstəliklərdən qaynaqlanır. Aşağıdakı cədvəldə bu xəstəliklərə diaqnostik yanaşmada istifadə etdiyimiz genetik testlər və onların təfərrüatları verilmişdir (Cədvəl 12):

**Cədvəl 12 :** Nadir xəstəliklərin diaqnostik yanaşması çərçivəsində istifadə edilən genetik testlər

Metod	Geniş yayılmış nöqtə mutasiyası	Nadir nöqtə mutasiyası	Surət Sayının dəyişməsi	Test dərəcəsi	Test xüsusiyyəti	Maya dəyəri	Nümunələr
STR analizi	X		X	Aşağı	Aşağı	Aşağı	Ailə mutasiyaları
FISH			X	Aşağı	Aşağı	Aşağı	Angelman S
a CGH Kariotip			X	Orta	Orta	Orta	Yeni mutasiya
SNP mikroarray	X		X	Aşağı	Aşağı	Aşağı	CVS xəstəliyi
Target PCR	X	X		Yüksək	Yüksək	Aşağı	Kistik Fibroz
Sanger gen ardıcılılığı	X	X		Yüksək	Yüksək	Orta	Treacher Collins Sindromu
MLPA			X	Yüksək	Yüksək	Aşağı	Fra-X, SMA
Panellər	X	X		Orta	Aşağı	Orta	Long QT sindromu
WES/ WGS	X	X	X	Aşağı	Aşağı	Yüksək	Yeni diaqnoz məqsədli

Nadir xəstəlikləri aşkar etmək və yol xəritəmizi müəyyən etmək üçün ətraflı sorğuların aparılması, anamnez və nəsil ağacının götürülməsi böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu məqsədlə aşağıdakı sorğular nümunə üzündür:

Ailənizdə anadangəlmə qüsuru (deşik ürək, yarıq dodaq /damaq, artıq barmaq kimi) olan fərd var? Əgər varsa qüsuru nədir? Həmin fərdin başqa qüsurları da var? Həmin fərdin əqli problemləri də var?

Ailənizdə təkrarlanan döl düşməsi yaşayan olub? Əgər varsa neçə dəfə düşmə olub? Düşmə hamiləliyin neçənci həftəsində baş verib? Düşmə döl üzərində genetik testler və ya təşrih aparılıb?

Əgər aparılıbsa düşmənin genetik səbəbi müəyyən edilib? Həmin şəxsin övladı var? Əgər varsa neçə övladı var? Sağlamdırırlar?

Ailənizdə ölü uşaq dünyaya gətiriən olub? Əgər varsa neçə nəfərdir? Ölü körpənin dünyaya gəlməsi hamiləliyin neçənci həftəsində baş verib? Döl üzərində genetik testlər aparılıb? Ölümə səbəb olan genetik xəstəlik müəyyən edildi? Həmin şəxsin canlı doğulan övladı olub? Əgər varsa neçə övladı canlı doğulub? Sağlamdırırlarmı?

Ailənizdə övladını erkən yaşda itirən varmı? Əgər varsa neçə nəfərdirlər və neçə yaşlarında dünyasını dəyişib? Ölüm səbəbi müəyyən edilibmi? Uşağıın ciddi sağlamlıq problemi olubmu?

Ailənizdə kor və ya görmə qabiliyyətini itirən fəndlər varmı? Əgər varsa bu problem nə vaxt başlayıb? Getdikcə artan görmə itkisi idimi, görmə itkisinin sürəti nə qədər idi? Hazırda görmə qüsuru nə dərəcədə ciddidir? Fərdin başqa şikayətləri varmı (karlıq kimi)? Əgər görmə itkisi gənc yaşlarda başlayıbsa (<40 yaş), genetik analiz aparılıbmı? Testin nəticələri nə oldu? Həmin fərdin bacı-qardaşları varmı? Aralarında başqa problemi olan varmı? Əgər varsa görmə itkisi hansı dərəcədədir? Digər qohumlarda da bu problem varmı?

Ailənizdə kar olan və ya eşitmə itkisi yaşayan fəndlər varmı? Əgər varsa, eşitmə itkisi anadangəlmə olub, yoxsa sonradan yaranıb? Eşitmə itkisi getdikcə artıbmı? Sürətlə artdı, yoxsa yavaş-yavaş? Hazırda eşitmə itkisi hansı dərəcədədir? Həmin şəxs eşitmə cihazından istifadə edir? Dodaq oxuya bilir və ya işarə dilindən istifadə edə bilirmi? Həmin fərdin görmə itkisi, ürək problemləri, heteroxromiya (iki gözün fərqli rəngdə olması), börək xəstəlikləri kimi digər problemləri varmı? Əgər eşitmə itkisi anadangəlmə və ya erkən yaşda başlayıbsa (<20 yaş), hər hansı bir genetik analiz aparılıbmı? Analizin nəticəsi olubmu? Həmin fərdin bacı-qardaşları varmı? Bacı-qardaşlar arasında eşitmə itkisi olan varmı? Əgər varsa eşitmə itkisi eyni dərəcədədirmi? Digər qohumlarda da bu problem varmı?

Ailənizdə əqli qüsuru olan və ya öyrənməkdə çətinlik çəkən fəndlər varmı? Əgər varsa öyrənmə çətinliyi hansı dərəcədədir?, Özəl sinifdə/ müəssisədə təhsil alıbmı?, Hardasa işləyirmi?, müstəqil şəkildə yaşaya bilirmi /yaşaya bilərmi?

Ailənizdə epilepsiya tutması olan, təsvir edilməmiş Epilepsiya pozuntusu olan fərd varmı? Əgər varsa ilk tutma neçə yaşında olub?, Həmin şəxsin tutmaları hələ də davam edirmi?, Tutmaların qarşısının alınması üçün hansısa bir dərman qəbul edibmi?, Tutmaların səbəbi tapılıbmı?, Nə vaxtsa kəllə-beyin travması geçiribmi?

Ailənizdə hər hansı bir əzələ xəstəliyi olan (əzələ distrofiyası diaqnozu qoyulan, erkən yaşda əlil arabasından istifadə etmək məcburiyyətində qalan və s.) varmı? Əgər varsa, yaralanma /qəza tarixçəsi varmı? Simptomlar nə vaxt başladı? Gəzə bilmədən əlil arabasından asılı vəziyyətə düşənədək olan müddət nə qədər çəkdi? Konkret diaqnoz qoyulubmu? Hər hansı bir genetik analiz aparılıbmı? Həmin şəxsin bacı-qardaşı varmı? Əgər belədirse, onlar sağlamdırımı? Bu vəziyyətdə olan başqa qohumlar varmı?

Ailənizdə skelet problemi olan (anadangəlmə struktur skelet pozğunluğu, birdən artıq qırıq v. s.) varmı? Əgər varsa simptomlar nə xavt başlayıb? Qəza /yaralanma tarixçəsi varmı? Hər hansı bir genetik test aparılıbmı? Bu vəziyyətdə olan başqa qohumlar varmı? Həmin şəxsin bacı-qardaşları var mı? Əgər varsa sağlamdırımları?

Ailənizdə oynaqlarda və dərisində hipermobillik /hiperçeviklik və ya ürək qapağı problemləri olan varmı? Əzalar bədənə mütənasib uzunluqdadırı? Həmin şəxsin tor qışasının qopması və ya miopiyası varmı? Həmin şəxsin dərisi yumşaq və/ və yaxud solğundurmu? Həmin şəxs tez göyərirmi/ qanaxması baş verirmi? Və ya onun qeyri-adi yaraları varmı? Skolioz və ya yastı ayaqlılıq tarixçəsi varmı? Həmin şəxsin batıq və ya qabarılq sinə foorması varmı? Pnevmotoraks və ya mitral qapaq prolapsiyası var? Bənzər problemləri olan başqa ailə üzvləri varmı? Ailədə qəfil və ya gözlənilmədən olən varmı?

Ailənizdə gənc yaşda (<50 yaş) xərçəng diaqnozu qoyulan şəxs varmı? Əgər varsa növü hansıdır və neçə yaşında diaqnoz qoyulub? Yuxarı nəsillərdə bunun təsirinə məruz qalan başqa qohumlar varmı? Əgər varsa hansı növ xərçənglərdir və neçə yaşında diaqnoz qoyulub? Bu problemlə qarşılaşan qohumlardan hər hansı biri genetik analiz edibmi?

### **İSTİFADƏ EDİLƏN DİAQNOSTİK ANALİZLƏR**

Bütün bu sorğulardan sonra xəstə şəxs və ya yaxın ailə üzvləri üçün düzgün test seçmək lazımdır. Test nəticələri başqa bir əlavə test və ya bəzi ailə üzvlərinin təkrar testini tələb edə bilər. Aşağıdakı cədvəldə tez-tez istifadə olunan test üsulları və onların ümumi xüsusiyyətləri verilmişdir (Cədvəl 13):

**Cədvəl 13 :** Genetik xəstəliklərin müayinəsində geniş istifadə olunan analiz üsulları və onların ümumi xüsusiyyətləri

Analizin adı	Analiz olunanlar	Üstünlükləri	Mənfi cəhətləri	Göstərişlər
Kariotip Analizi	Bütün xromosomların quruluşu və sayı	Əlavə və ya çatışmayan xromosomları, böyük silinmələri, dublikasiyaları, translokasiyaları və inversiyaları aşkar edə bilər.	Kiçik silinmələr və ya duplikasiyalar və tək gen pozğunluqları aşkar edilmir	Hamiləlik dövründə (CVS və ya amniyosentez) və ya təkrar hamiləlik itkisi olan xəstələrdə aneuploidiya analizi üçün istifadə edilə bilər
FISH (Flüoresan Yerində Hibridləşmə)	Bir xromosomun daxilində aneuploidiya, kiçik delesiyalar və dublikasiyalar	Xromosomların kiçik hissələrini hədəfə ala və onların varlığını və ya yoxluğununu təsdiqləyə bilər; aneuploidiyanı aşkar edə bilir	yalnız hədəf seqmentə və ya xəstəliyə baxır; tək genlərdə nöqtə mutasiyalarını aşkar edə bilmir	CVS və ya amniyosintez nümunəsində ümumi xromosom anomaliyalarını tez aşkar edir

Xromosom mikroarray	Bir fərddə genetik materialın miqdarı	Hətta çox kiçik silinmələri və təkrarları aşkar edə bilər	Qeyri-dəqiq nəticələr verə bilər; Yenidən qurulma mutasiyalarını aşkar edə bilmir; tapıntıının əhəmiyyətini müəyyən etmək üçün ata tərəfdən nümunə tələb oluna bilər	Adətən inkişaf ləngimələrinin mümkün səbəblərini və anormal ultrasəs nəticələrini müəyyən etmək üçün istifadə olunur
Mutasiya Analizi (Genotipləmə)	Bir gen daxilində müəyyən mutasiyalar	Məlum ailə mutasiyasını aşkar edə bilər; xəstəliyə səbəb olduğu bilinən müəyyən mutasiyaları yoxlaya bilər	Yalnız müəyyən mutasiyaları skan edir, daha böyük xromosom aberrasiyalarını aşkar edə bilməz	Daşıyıcı skan etmələrdə və tək gen xəstəliklərinin müəyyən edilməsində istifadə olunur
Sanger ardıcılılığı	Bir və ya bir neçə genin əsas ardıcılığı	Müəyyən bir sindromdan şübhələndikdə diaqnoz qoymaq üçün istifadə edilə bilər.	Qeyri-müəyyən nəticələr riski var	Spesifik sindromları və ya xəstəlikləri müəyyən etmək və ya tərəflərdən biri otosomal resessiv xəstəliyin daşıyıcısıdırsa, onları izləmək üçün istifadə edilə bilər.
Bütün Exon ardıcılığı	Bir genomdakı bütün ekzonların (kodlaşdırma bölgələrinin) əsas ardıcılığı	Bu üsul digər genetik testlər simptomların genetik səbəbini müəyyən edə bilmədikdə istifadə edilə bilər.	Böyük miqdarda məlumat yaradır; qeyri-müəyyən nəticələr verə bilər, araşdırılan xəstəliyə aid olmayan digər genetik halları da aşkar edə bilər	Digər testlər uğursuz olduqda inkişaf etmiş əlliliyi və xəstəliyi müəyyən etmək üçün istifadə edilə bilər
Bütün Genom ardıcılığı	Bütün genomun əsas ardıcılığı (həm kodlaşdırın, həm də kodlaşdırmayan bölgələr)	Əsasən bütün ekzon ardıcılığı ilə eynidir, lakin dövrümüzdə əsasən tədqiqat üçün istifadə olunur.	Böyük miqdarda məlumat yaradır; qeyri-müəyyən nəticələr və araşdırılan xəstəliyə aid olmayan digər genetik şərtlərin aşkarlanması riski var.	Əsasən tədqiqat məqsədləri üçün istifadə olunur

### TEZ-TEZ RAST GƏLİNƏN GENETİK XƏSTƏLİKLƏR:

#### Alfa Talassemiya

Alfa talassemiya, fərdlərin funksional hemoqlobin (eritrositlərin oksigen daşıyan hissəsi) istehsal etmək qabiliyyətinin aşağı düşdüyü otosomal resessiv qan xəstəliyidir. Bu xəstəliyə hemoglobinin alfa-qlobin quruluş blokunu təşkil edən HBA1 və HBA2 genlərindəki mutasiyalar səbəb olur. Hemoqlobinin tam funksional olması üçün həm HBA1, həm də HBA2 genlərinin iki işləyən nüsxəsi olmalıdır. Alfa talassemiya bu genlərin nüsxələrinin mövcudluğundan asılı olaraq iki formada baş verə bilər; HbH xəstəliyi və Hb Bart Sindromu. HbH xəstəliyi alfa talassemiyanın daha yüngül formasıdır və dörd nüsxədən üçü olmadıqda baş verir. Bu xəstəliyi olan şəxslərdə yüngül/orta dərəcədə anemiya, halsızlıq, yorğunluq, qaraciyər və dalağın böyüməsi, sarılıq müşahidə oluna bilər.

Bəzi xəstələrdə üst çənənin uzanması kimi sümük dəyişiklikləri də baş verə bilər. Alfa talassemiyanın daha ciddi forması Hb Bart sindromudur. HBA genlərinin bütün dörd nüsxəsi bu xəstəlikdə işləmir. Bu vəziyyətdə olan körpələrin əksəriyyəti ya ölü doğulur, ya da doğuşdan qısa müddət sonra ölürlər. Hb Bart sindromlu bir uşaqla hamilə qalmaq gələcək ana üçün hipertoniya kimi risklər də gətirə bilər.

### Proqnoz

Bu xəstəliyin proqnozu əsasən alfa talassemiyanın növündən asılıdır. Hb Bart Sindromunun proqnozu kifayət qədər zəif olsa da, HbH xəstəliyində xəstələr heç bir müalicəyə ehtiyac olmadan yetkinlik yaşına çata bilirlər.

### Müalicə

Hb Bart sindromunun müalicəsi yoxdur. HbH Xəstəliyi olan insanların müalicəyə ehtiyacı olmaya bilər, lakin bu uşaqların hemoglobin səviyyələri və ümumi böyümə və inkişaf nisbətləri izlənilməlidir. Bəzi xəstələrə qan köçürülməsi lazımlı ola bilər. Yenə də bu uşaqlarda splenomeqaliya yüksək səviyyəyə çatarsa, splenektomiya tövsiyə oluna bilər.

### Autosomal resessiv polikistik böyrək xəstəliyi

Autosomal Resessiv Polikistik Böyrək Xəstəliyi (ORPBD) böyrəklərə və bəzən qaraciyərə təsir edən ciddi bir xəstəlikdir. Bu vəziyyət normal olaraq həm döl, həm də yetkin böyrəklərdə yerləşən PKHD1 genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranır. Bu xəstəliyə tutulan insanlar böyrəklərində böyrək funksiyasını pozan çoxlu kistlərlə doğulurlar. Bu kistlər digər orqanlara, xüsusən də qaraciyərə təsir edə bilər. Əksər hallarda simptomlar doğuşdan qısa müddət sonra görünməyə başlayır. Bu simptomlar; tənəffüs çətinliyi, kista ilə dolu və böyüdülmüş böyrək, hepatomeqaliya, yüksək qan təzyiqi, anemiya, tez-tez sidiyə getmə, bel və ya yanlarda ağrı şəklində ola bilər. Nadir hallarda, insanda uşaqlıq və ya gənc yetkinliyə qədər heç bir simptom müşahidə edilməyə bilər. Belə şəxslərdə qaraciyərin vəziyyəti böyrəklərdən daha ağır olur.

### Proqnoz

Proqnoz ümumiyyətlə pis olsa da, son illərdə sağ qalma nisbətləri artmışdır. Bu xəstəliklə doğulan körpələrin 30%-i tənəffüs problemləri səbəbindən həyatının ilk ilində ölürlər. 50%-dən çoxunda 10 yaşa qədər böyrək çatışmazlığı inkişaf edir. Tənəffüs dəstəyi və böyrək transplantasiyası ilə birinci il sağ qalan körpələrin 10 yaşına qədər sağ qalma nisbəti 82% idi. 15 illik sağ qalma nisbəti 67-79% arasındadır və bu nisbət getdikcə yaxşılaşır.

### Müalicə

Yenidöğulmuşlarda müalicə ilk növbədə mexaniki ventilyasiya ilə tənəffüsü sabitləşdirməyə yönəldilmişdir. Bəzən hətta uşaqlıqda da dializ və ya cərrahi müdaxilə tələb oluna bilər. Böyrəklər sıradan çıxmaga başlayanda müntəzəm dializ və ya böyrək transplantasiyası tələb olunur. Yüksək qan təzyiqi üçün tibbi müalicə istifadə olunur. Bu kifayət deyilsə, qaraciyər transplantasiyası mümkün həll yolları arasındadır.

## **Beta Talassemiya**

Beta talassemiya, fərdlərin hemoqlobin istehsal etmək qabiliyyətinin azaldığı otosomal resessiv qan xəstəliyidir. Bu xəstəlik hemoqlobinin quruluş bloklarından biri olan beta-qlobini kodlayan "HbB" geninin mutasiyaları nəticəsində yaranır. Əgər beta-qlobin tamamilə itirilirsə, beta talassemiya major, qismən itirilirsə, beta talassemiya intermedia adlanır və xəstəliyin şiddətinə təsir göstərir. Bu xəstəlikdən əziyyət çəkən insanlarda anemiya, halsızlıq, yorğunluq, inkişafın ləngiməsi, skelet və əzələ pozğunluqları, hepato-splenomeqaliya və digər həyat müddətini və keyfiyyətini azaldan simptomlar müşahidə oluna bilər.

## **Proqnoz**

Müntəzəm qanköçürmə və dəmir şelasiyası ilə proqnoz əlverişlidir. Bununla belə, xəstənin şelasiyaya qarşı dözümlülüyündən asılı olaraq, dəmir yüklenməsinə yanaşı olaraq bəzi ağrılaşmalar baş verə bilər. Bunlar arasında inkişaf geriliyi, hipoqonadizm, dilate kardiomiopatiya, qaraciyər fibrozu /siroz, diabet, tiroid, paratiroid və hipofiz çatışmazlığı kimi endokrin komplikasiyalar ola bilər. Bunların arasında, xüsusilə ürək problemləri gözlənilən ömür müddətini məhdudlaşdırır və ölümlərin 71%-nə səbəb olur. Onların ömrü qısalsa da, bu xəstəliyə tutulan insanlar adətən 30 yaşdan sonra da yaşaya bilirlər.

## **Müalicə**

Bu xəstəliyə nəzarət etmək və hemoqlobinin konsentrasiyasını 95-100 q/l ətrafında saxlamaq üçün hər 2-4 həftədən bir müntəzəm qanköçürmə tələb olunur. Bu transfuziyaların yaratdığı dəmir yüklenməsinin qarşısını almaq üçün lazım olan şelasiya prosesi qanda dəmir konsentrasiyası 300 ug/L-dən çox olduqda həyata keçirilir. Şelasiya üsulları aşağıdakılardır; Həftədə 5-7 dəfə desferrioksamin, oral Deferiprone və oral Deferasiroksun subkutan inyeksiyası. Beta talassemiya HLA-ya uyğun gələn donordan sümük iliyi transplantasiyası və ya qohumdan qan köçürülməsi ilə müalicə edilə bilər.

## **Biotinidaz çatışmazlığı**

Biotinidaz çatışmazlığı, müalicə edilmədikdə dəri və nevroloji problemlərə səbəb olan otosomal resessiv bir xəstəlikdir. Bu xəstəliyə Vitamin H (biotinin) yenidən hazırlanmasına səbəb olan "BTD" genindəki mutasiyalar səbəb olur. Bu xəstəliyi olan körpələrdə ilk bir neçə ay ərzində bəzi simptomlar müşahidə olunmaya bilər. Bu çatışmazlıq daha da irəliləsə, qıcolmalar, hipotoniya, tənəffüs problemləri və inkişaf geriliyi müşahidə oluna bilər. Əgər xəstəliyin üstünə düşülməzsə və müalicə olunmazsa, eşitmə və hissiyyat itkisi, hərəkət və tarazlığın pozulması, səpgilər, saç tökülməsi və kandidoz kimi ağrılaşmalar yarana bilər. Qismən biotinidaz çatışmazlığı bu xəstəliyin daha yüngül formasıdır və hipotoniya, səpgi və yalnız stress və xəstəlik zamanı baş verən saç tökülməsi ilə xarakterizə olunur.

## **Proqnoz**

Proqnoz ümumiyyətlə yaxşıdır. Tez müalicə və müntəzəm biotin əlavəsi əksər ağrılaşmaların qarşısını alır. Bununla belə, müalicədən əvvəl görmə /eşitmə itkisi və ya inkişaf geriliyi baş veribsə, bu tapıntılar hətta biotin əlavəsi ilə də geri qaytarılmır.

### **Müalicə**

Bu xəstəliyin müalicəsi erkən müdaxiləyə və ömür boyu biotin əlavəsinə əsaslanır. Bu müalicə əksər simptomların qarşısını alır və sağalmasını təmin edir. Bunsan əlavə xəstənin görmə və eşitmə baxımından yaxından izlənilməsi müalicənin təqibi üçün çox əhəmiyyətlidir.

### **Klassik CAH (anadangəlmə adrenal hiperplaziya)**

Klassik CAH-nin iki forması mövcuddur; duz itirən forma və sadə virilizasiyaya səbəb olan forma. Klassik KAH 21-hidroksilaza fermentinin çatışmazlığı nəticəsində yaranan və orqanizmdə bir çox mühüm funksiyaları olan hormonların sintez olunduğu böyrəküstü vəzilərə təsir edən xəstəlikdir. Bu, kortizol və aldosteron hormonlarını yaradan CYP21A2 genindəki mutasiyalarla əlaqədardır. Bu hormonların bədəndəki şəkər və duz balansını qorumaq kimi çox əhəmiyyətli funksiyaları vardır. 21-hidroksilaza fermenti olmadıqda, bu hormonlar istehsal oluna bilmir və bu hormonların prekursorları androgenlərə çevriləməyə başlayır. Bu xəstəliyin simptomları kortizol və aldosteronun çatışmazlığı və androgen hormonunun həddindən artıq olması səbəbindən baş verir. Təsirə məruz qalan qızlarda androgenin artıqlığı kişi istiqamətində xarici cinsiyyət orqanlarının meydana gəlməsinə səbəb olur (virilizasiya), daxili cinsiyyət orqanları isə normal olaraq qalır. Yetkin qadın xəstələrdə nizamsız menstruasiya, sızanaqlar, vaxtından əvvəl qasıq tükləri, məhsuldarlığın azalması, sürətli böyümə, qısa boy, həddindən artıq tük və kişi tipi keçəllik kimi nəticələr də ola bilər. Kişi xəstələrdə cinsiyyət orqanları normaldır, lakin onlar da sürətli böyümə, qısa boy, sızanaqlar, qasıqda tüklərin erkən çıxması və aşağı məhsuldarlıq kimi əlamətlərə malik ola bilərlər.

Duz israfi ilə CAH-də hormon istehsalı azdır və ya yoxdur, bu da sidikdə çox yüksək miqdarda natrium itkisinə səbəb olur. Bu itki yeni doğulmuş körpədə qidalanma, çəki itkisi, susuzlaşdırma, qusma və aşağı qan təzyiqi kimi həyatı əhəmiyyətli ağrılaşmala rəqətli qırıcıdır. Sadə virilizasiya ilə CAH-da hormon istehsalı hələ də mövcuddur və duz itkisinə və onun ağrılaşmalarına səbəb olmur.

### **Proqnoz**

Proqnoz müalicə ilə olduqca yaxşıdır. Erkən diaqnoz qoyulan və müdaxilə edilən xəstələrdə normal ömür müddəti gözlənilir. Müalicə androgen həddindən artıq olmasının səbəb olduğu pozğunluqları düzəltənə də, böyümə və inkişafı optimallaşdırırsa da, məhsuldarlıq problemləri aradan qalxmaya bilər.

### **Müalicə**

Müalicə çatışmayan hormonları əvəz etmək, adrenal cinsi hormon artıqlığını minimuma endirmək, virilizasiyanı minimuma endirmək, inkişafı optimallaşdırmaq və məhsuldarlığı bərpa etmək üçün ömürlük qlükokortikoidlərin dəyişdirilməsidir. Stress zamanı bu doza artırılır. Duz itkisi ilə irəliləyən KAH olan xəstələrdə qlükokortikoidlərə əlavə olaraq mineralokortikoid müalicəsi tələb olunur. Yaş artdıqca bu doza azaldıla bilər. Virilizasiyanın çox irəlilədiyi hallarda cərrahiyyə əməliyyatı düşünülə bilər.

### **Klassik Qalaktozemiya**

Klassik qalaktozemiya orqanizmin qalaktoza şəkərini enerjiyə çevirə bilməməsi nəticəsində yaranır. Bu, qalaktoza-1-fosfat uridiltransferaza fermentini kodlayan GALT genindəki mutasiyalarla əlaqədardır. Bu fermentin olmaması qida olaraq qəbul edilən qalaktozun emalına maneə törədir. Qalaktoza şəkəri süd məhsulları və uşaq qidaları da daxil olmaqla bir çox qida mövcuddur. Qalaktozemiyalı körpələr doğulduğular zaman sağlam olur və ana südü içdikdən qısa müddət sonra qidalanma çətinliyi, qusma, ishal, sarılıq və qanaxma kimi ağrılaşmalar müşahidə edilir. Bunun müalicəsi isə qalaktozanın pəhrizdən tamamilə çıxarılmasıdır. İlk bir neçə gün ərzində müalicəyə başlanmazsa, qaraciyər çatışmazlığı və sepsis kimi həyatı vəziyyətlər yarana bilər. Müalicə ilə belə, əqli gerilik, inkişaf geriliyi, nitq pozğunluğu, katarakt və əzələ zəifliyi kimi problemlər yarana bilər. Təsirə məruz qalan xəstə qadındırsa, yumurtalıq çatışmazlığı kimi reproduktiv pozğunluqlar da müşahidə edilə bilər.

### **Proqnoz**

Proqnozu çox dəyişkəndir. Qalaktozanın pəhrizdən çıxarılması qaraciyər problemləri, süstlük, qusma, ishal, katarakta və sepsis riskinin qarşısını ala bilər və ya azalda bilər. Bununla belə, inkişaf gecikmələri, əqli gerilik, nitq pozğunluqları, erkən yumurtalıq çatışmazlığı və hərəkət pozğunluqları qalaktoza pəhrizi ilə belə olduğu kimi qala bilər. Buna baxmayaraq, qalaktoza pəhrizinə riayət edən xəstələrin ömrünün qısalması gözlənilmir.

### **Müalicə**

Müalicə pəhrizdən qalaktozanın ömürlük xaric edilməsinə əsaslanır. Buna görə də, bu xəstələr süd və süd məhsulları istehlak etməməlidirlər. Yenidoğulmuşlara qalaktozasız körpə qidaları verilməlidir. Kəskin tutmalarda antibiotiklər, K vitamini və digər dəstəkləyici müalicələr tələb oluna bilər. Nitq pozğunluqları və geriliyi loqopedik üsullarla aradan qaldırıla bilər. Üç yaşına qədər altı ayda bir, sonra isə ildə bir dəfə göz müayinəsi aparılmalıdır. Qadın xəstələrdə on yaşından etibarən endokrinoloji konsultasiyalar aparılmalıdır. Hormon müalicəsinə ehtiyac duyula bilər.

### **Anadangəlmə qlikolizasiya pozğunluğu: Tip 1A**

Anadangəlmə qlikolizasiya pozğunluğu (CGB) klinik heterogenlik əks etdirən və bədənin müxtəlif hissələrinə təsir edən otosomal resessiv xəstəlikdir. KGB Tip 1A şəkərləri sintez edərək onları zülallara bağlayan fermentləri kodlayan PMM2 genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranır. Bu xəstəliyin ən ciddi formaları hidrops fetalisə səbəb olur ki, bu da körpənin ya uşaqlıqda, ya da doğuşdan qısa müddət sonra ölümə deməkdir. Buna baxmayaraq, əksər xəstələrdə simptomlar uşaqlıq dövründə müşahidə edilir; Bunlara hipotoniya, inkişaf ləngiməsi və çəkinin arta bilməməsi daxildir. Uşaqlığını tamamlaya bilən xəstələrdə əqli problemlər, qıçılmaya bənzər hücumlar və köməksiz yeriyə bilməmə geniş yayılmış simptomlardır. Bu xəstəliyə tutulan qadınlar yetkinlik yaşına girmirlər; kişilərdə cinsi yetkinlik normaldır, lakin testislər normaldan daha kiçik olur.

### **Proqnoz**

Bu xəstəliyin proqnozu çox dəyişkəndir. Xəstələrin təxminən 20% -i bir yaşa çatmadan ölürlər. Daha yüngül hallarda, çox az simptom ola bilər. Bununla belə, ən çox rast gəlinən simptom əqli gerilik və onu müşayiət edən multisistem tapıntılarıdır.

### **Müalicə**

Müalicədə izlənilən əsas metodlar qidalanmanın qastrostomiya boruları və xüsusi formularla dəstəklənməsi, nəmləndirmənin təmin edilməsi, fiziki və loqopediyanın təmin edilməsi, skolyozun cərrahi müdaxilə ilə düzəldilməsidir.

### **Kistik Fibroz**

Kistik fibroz, yapışqan selik ifrazı səbəbindən bir çox sistemə, xüsusən də tənəffüs sistemi və həzm sisteminə təsir edən autosomal resessiv xəstəlikdir. Xəstəliyin şiddəti və simptomları fəndlər arasında dəyişə bilər. Anormal selik tənəffüs yollarında tıxanıqlığa səbəb olur, tənəffüs çatışmazlığına və bakterial infeksiyaların inkişafına səbəb olur. Zamanla infeksiyalar və zədələr ağciyərdə qalıcı fibroza və çapıqlara səbəb olur ki, bu da kistlərin inkişafına səbəb olur. Digər tərəfdən, kistik fibrozlu insanlarda həzm problemləri ön plandadır. Xəstəliklə doğulan körpələrdə mekonium ileus inkişaf edir və keçid dayanır. Mədəaltı vəzində daha bir həzm problemi yaranır və kanalın seliklə tıxanması nəticəsində həzm fermentlərinin bağırıqlara çatmasının qarşısı alınır, qidalanmanın pozulması, inkişaf geriləməsi kimi simptomlar meydana çıxır və insulin istehsalı azalır və "Kistik fibroza görə şəkərli diabet (CFRD) baş verir. Kistik fibrozla əlaqəli başqa bir simptom vas deferens agenezisidir və kişilərdə obstruktiv azospermianın ən mühüm səbəblərindən biridir.

Kistik fibroz xəstəliyinin doğuş tezliyi təxminən 2500-3500 doğumda bürdər. Xəstəliyə CFTR genindəki mutasiyalar səbəb olur.

### **Proqnoz**

Kistik fibroz bəzi hallarda kifayət qədər ağır şəkildə irəliləyir və ömrü qısaltır, bəzən isə demək olar ki, simptomsuz gedışatlı hallara rast gəlmək mümkündür. Ağciyər ağırlaşmaları səbəbindən vaxtından əvvəl ölümlər olduğu halda, bu gün müalicə və bəzi ehtiyat tədbirləri ilə orta ömrə uzunluğu təxminən 40 yaşa çatmışdır.

### **Müalicə**

Hər bir sistem üçün xüsusi müalicələr və tətbiqlərlə uğurlu nəticələr əldə edilir. İnhalyatorlar, DNTaz fermenti müalicəsi, oksigen müalicəsi, bakterial agentlərin müalicəsi və bəzi cərrahi yanaşmalar, müalicəyə pankreas fermentlərinin əlavə edilməsi ömrün müddətini və həyat keyfiyyətini artırır.

### **Ailəvi Aralıq dənizi qızdırması (FMF)**

Ailəvi Aralıq dənizi qızdırması təkrarlanan qızdırma və ağrı tutmalarına səbəb olur. Bu xəstəliyə iltihabda iştirak edən MEFV genindəki mutasiyalar səbəb olur. Bu autosomal resessiv xəstəlikdir. FMF xəstələri qarın nahiyyəsində, ağciyərlərin ətrafında və oynaqlarda iltihablanması nəticəsində yüksək hərarət və ağrı tutmalarından şikayətlənirlər. Tip 1 FMF xəstələrində daha qısa iltihab və

qızdırma dövrləri müşahidə olunur, tipik FMF tutmaları isə təxminən 3 gün davam edə bilər. Tutmaların tezliyi həftədə bir dəfədən ildə bir neçə dəfəyə qədər dəyişə bilər. Xəstəliyin simptomları və şiddəti xəstələr arasında dəyişir. Müxtəlif orqanlarda, xüsusən də böyrəklərdə, yəni amiloidozda zülal lövhələrinin yigilması xəstəliyin ən ciddi fəsadıdır. Tip 2 FMF olan xəstələrdə ilk simptom amiloidozdur.

### **Proqnoz**

Müvafiq müalicə ilə xəstə fərdlərin orta ömrü ümumi əhalinin ömrünə bənzəyir. FMF-nin ən ciddi nəticəsi amiloidoz səbəbiylə böyrək çatışmazlığının inkişafıdır.

### **Müalicə**

MEFV Gen Ardıcılılığı analizi: Xəstələrin 75-90%-də diaqnoz qoyulur. FMF diaqnozu qoyulmuş xəstələrin standart müalicəsi kolxisindir. Kolxisinin gündəlik istifadəsinin FMF hücumlarının və amiloidlərin yigilmasının qarşısını aldığı sübut edilmişdir. Qızdırma və iltihablı hadisələr qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlarla müalicə olunur.

### **Duchenne Əzələ Distrofiyası**

Duchenne əzələ distrofiyası, DMD genindəki mutasiyalar nəticəsində meydana gələn və X ilə əlaqəli miopatiyadır. DMD geni distrofin zülalını kodlayır. Skelet əzələsindəki distrofin sarkolemmani sabitləşdirən və sarkolemma ilə əlaqəli zülal kompleksinin bir hissəsidir. DMD əzələ zədələnməsi və zəiflik ilə ortaya çıxan bir əzələ xəstəliyidir. Neonatal dövrdə nadir hallarda hipotoniya və ya inkişaf geriliyi ilə özünü göstərsə də, kişi xəstələrdə adətən 3-5 yaş arasında yerimə pozğunluğu kimi başlayır. 12 yaşına qədər xəstələrin əksəriyyəti proqressivləşən xəstəliklə əllil arabasına məhkum olurlar. Xəstələrin əksəriyyəti tənəffüs funksiyasının itirilməsi və pnevmoniya səbəbindən ölürlər. Qadınlarda xəstəlik əlamətlərinin ortaya çıxması X inaktivasiyasından asılıdır. Mutant DMD allelini daşıyan X xromosomu bir çox hüceyrədə aktivdir, qadınlarda DMD simptomları olacaq, lakin normal DMD allelini daşıyan X əsasən aktivdir, heç bir simptom müşahidə oluna bilməz və ya çox az ola bilər.

### **Proqnoz**

Daşıyıcı qadınların hər hamiləlikdə mutasiyanı uşaqlarına ötürmə riski 50% təşkil edir. Mutant alleli miras alan oğlanlar xəstələnəcəklər. Mutant alleli miras alan qızlar daşıyıcıdır və kardiomiopatiya inkişaf edə bilər və ya olmaya bilər. DMD xəstəsi olan uşaq dünyaya gətirən qadın DNT testləri nəticəsində daşıyıcı müəyyən edilməsə belə, germ hüceyrə mozaikasına görə yenidən DMD xəstəsi olan uşaq dünyaya gətirmə riski 7% təşkil edir.

### **Müalicə**

DMD gen analizlərində "delesiya analizi" ~50%-65% hallarda müsbət, "duplikasiya analizi" ~5%-10% və "Ardıcılıq analizi" ~20%-35% hallarda müsbətdir. Xəstəliyin müalicəsi simptom yönümlüdür. Bu xəstəliklə əlaqəli kök hüceyrə tədqiqatları və bəzi yeni müalicə üsulları ümidvericidir.

## **Fenilketonuriya**

Fenilalanin hidroksilaz çatışmazlığı bədəndə fenilalaninin toksik toplanmasına səbəb olan otosomal resessiv irsi xəstəlikdir və fenilketonuriya kimi də tanınır. Xəstəlik PAH genindəki mutasiyalar və fenilalanin hidroksilaz fermentinin funksiyasının pozulması nəticəsində baş verir. Xəstə insanlarda pəhrizlə qəbul edilən fenilalanin orqanizmdə toplanır və müalicə olunmazsa əqli geriliyə səbəb olur. Simptomlar yüngüldən ağrı qədər dəyişən dərəcədə ola bilər. Klassik fenilketonuriya ən çox yayılmış formadır və müalicə edilmədikdə xəstələrdə qıçolmalar, inkişaf geriliyi, davranış problemləri və psixiatrik pozğunluqlar, həmçinin əqli gerilik müşahidə oluna bilər. Yüngül formada xəstələr müalicə olunmazsa, ağır əqli geriliyin inkişaf riski daha az olur.

## **Proqnoz**

PAH Geni ardıcılılığı analizi 97-99% hallarda diaqnostikdir. Ardıcılılıq analizi normal olarsa, silinmə/duplikasiya analizi verən xəstələrin 1-3%-də diaqnoz qoyula bilər. Müalicə ilə xəstəliyin proqnozu yaxşılaşdırıla bilər. Doğuşdan dərhal sonra diaqnoz qoyulan kimi pəhriz terapiyasına başlansa, nevroloji və psixiatrik simptomların qarşısını almaq olar.

## **Müalicə**

Müalicə ömürlük olmalıdır. Müalicə fenilalaninlə məhdudlaşdırılmış bir pəhrizdir. Xəstə insanlar aşağı zülallı tərəvəz və meyvələrlə zəngin və az protein tərkibli olan bir pəhrizlə qidalanmalıdır. Qanda fenilalanin səviyyəsinin təhlükəsiz həddə saxlanması əqli geriliyin qarşısını alır, normal inkişaf və böyüməni təmin edir.

## **Fragile X Sindromu**

Fragile X Sindromu X xromosomunun q27 hissəsində yerləşmiş FMR1 genindəki mutasiyanın səbəb olduğu X ilə əlaqəli irsi örürülən əqli gerilik ilə müşahidə edilən xəstəlikdir. Fragile X Sindromu ən çox rast gəlinən irsi əqli geriliyin səbəbidir. Xəstəlik *FMR1* genindəki CGG təkrarlarının sayının artması nəticəsində meydana çıxır. Əgər fərd tam mutasiya daşıyırsa ( $>200$  CGG təkrarlaması) *FMR1* geninin funksiyası pozulur və xəstəliyin simptomlarına səbəb olan FMR zülalının sintezi baş vermir. Fragil X, X ilə əlaqəli xəstəlik olduğundan və kişilərdə yalnız bir X xromosomu olduğundan, tam mutasiyaları olan bütün kişilər xəstəliyə tutulur. Buna baxmayaraq, qadınlarda iki X xromosomu olduğundan, tam mutasiyaları olan qadınlarda X xromosomunun inaktivasiyası səbəbindən əksərən simptomsuz olurlar. Bununla belə, bu daşıyıcı qadınlar bəzən X inaktivasiyası səbəbindən yüngül simptomlar əks etdirə bilər və ya hətta klassik Fragile X fenotipini belə əks etdirəbilər.

Xəstələrdə ( $>200$  CGG təkrarı) əqli gerilik, autizm spektri xəstəlikləri, diqqət əksikliyi və narahatlılıq kimi davranış anomaliyaları müşahidə olunur. Normal fəndlərdə 50-dən az CGG təkrarları, özləri və uşaqları üçün xəstəlik riski daşımlılar. Aralıq mutasiyaları daşıyan fəndlər (50-58 CGG təkrarı) Fragile X sindromunun simptomlarını əks etdirmir və Fragile X Sindromu riski yoxdur, çünkü onların daşıdığı təkrarların sayı gələcək nəslə ötürüldükdə tam mutasiyaya qədər artmır, lakin bu "aralıq mutasiyalar" növbəti nəslə keçərkən premutasiyaya (55-200 CGG) səbəb ola bilirlər və beləliklə bu premutasiya növbəti nəslə ötürülərkən tam mutasiya arta bilər. Premutasiya daşıyıcıları (55-200

CGG təkrarı) Fragile X simptomlarını əks etdirmir, lakin Fragile X ilə əlaqəli Tremor /Ataksiya sindromu (FXTAS) və /və ya Erkən Yumurtalıq Çatışmazlığı riski daşıyırlar. FXTAS gec yetkinlik dövründə baş verən hərəkət pozuqlugudur və onun simptomları qısamüddətli yaddaş itkisi, Parkinsonizm və aşağı ətraf əzələlərinin zəifliyidir. Bu xəstəlik qadın premutasiya daşıyıcılarının 16,5%-də və kişi premutasiya daşıyıcılarının 75%-də müşahidə olunur. Erkən yumurtalıq çatışmazlığı menopouzanın 40 yaşından əvvəl başlamasıdır və bu risk premutasiya daşıyıcısı olan qadılarda 21% təşkil edir.

Normal allel	5-49 CGG təkrarların sayı
Aralıq allel	50-58 CGG təkrarların sayı
Premutasiya alleli	59-200 CGG təkrarların sayı
Tam mutasiya alleli	>200 CGG təkrarların sayı

### **Proqnoz**

Xəstəliyin proqnozu dəyişkəndir. Xəstə kişilərdə inkişaf geriliyi müşahidə edilir və autizm spektri xəstəliyi müşahidə edilə bilər. Xəstə qadılarda fərqli spektrdə simptomlar əks oluna bilər. Xəstəlik orta ömür müddətinə təsir etmir. Premutasiya daşıyıcısı qadınların növbəti nəsillərə ötürülməsi zamanı təkrarların sayının artması səbəbindən xəstə uşaq sahibi olmaq riski olur. Kişi premutasiya daşıyıcılarında növbəti nəslə keçərkən təkrarların sayında artım müşahidə edilmir.

### **Müalicə**

CGG təkrar sayının müəyyən edilməsi PCR və ya Southern Blot Method ilə aparılır və 98-99% hallarda diaqnostikdir. Metilasiya analizi: 100% xəstələrdə diaqnozu təmin edir, Silinmə /duplikasiya təhlili: <1% Ardıcılıq təhlili: xəstələrin <1%. Xəstəliyin müalicəsi simptomatik olaraq həyata keçirilir. Yenə də premutasiya daşıyıcısı olan qadılarda yumurtalıqların vaxtından əvvəl çatışmazlığı və sonsuzluq riski olduğundan, bu xəstələr köməkçi reproduktiv müalicə (süni mayalanma) alarkən tam mutasiyaya uğramış uşaq riski nəzərə alınmalıdır və bu xəstələrə preimplantasiya genetik diaqnozu qoyulmalıdır.

### **Oraq Hüceyrəli Anemiya**

Oraq hüceyrəli anemiya eritrositlərin bədəndə olan oksigeni qəbul etməsi üçün zəruri olan hemoqlobin zülalının strukturunun pozulması ilə müşahidə edilən autosomal resessiv xəstəlikdir. Hemoqlobinin tərkibində 4 protein subhissəciyi var, onlardan 2-si beta-qlobin, digər 2-si isə alfa-qobindir. Oraq hüceyrəli anemiya HBB genindəki spesifik mutasiya nəticəsində yaranır. Bu mutasiya HbS adlı struktur olaraq anormal beta-qlobinin yaranmasına götirib çıxarır. Beta-qlobin strukturunda bu dəyişiklik eritrositlərin oraqlaşmasına səbəb olur. Belə qan hüceyrələri vaxtından əvvəl parçalanır və anemiyaya səbəb olur. Xəstəliyin əsas simptomları yorğunluq, sarılıq, sümük ağrısı və inkişaf böyümə ləngiməsidir. Bundan əlavə, eritrositlərin oraq şəklində olması səbəbindən kapilyar yataq tıxanır və davam edən ağrırlara səbəb olur. Tutmalar oksigenlə zəngin qan tələb edən orqanlarda, xüsusən də ağıciyərlərdə, böyrəklərdə, dalaqda və beynində zədələnməyə səbəb olur. Oraq hüceyrəli anemiyası olan xəstələrdə təkrar infeksiya riski yüksəlir.

## Proqnoz

Xəstələrin ömrü orta hesabla təxminən 40-60 yaş arasıdır. Uşaqlıqda ölüm infeksiya və ya kəskin splenomeqaliya ilə əlaqədar olduğu halda, böyüklerdə ölüm orqan çatışmazlığı və ya laxtalanma problemləri ilə bağlıdır.

## Müalicə

HBB gen ardıcılılığı analizi: Xəstələrin 100%-də diaqnoz qoyula bilir. Xəstəliyin müntəzəm müalicəsi nəmləndirmə, həddindən artıq temperaturdan qaçınmaq və kəskin problemlərin yoxlanılmasıdır. Davam edən ağrılar dərman, istilik və masajla kombinə edilmiş müalicə ilə idarə olunur. Kəskin tənəffüs problemləri antibiotiklər, oksigen və ağrı kəsiciləri ilə müalicə olunur. Hydroxyurea müalicəsi Hemoqlobin F yaranmasını artırır və eritrositlərin oraqlaşmasının qarşısını alır. Xroniki ağrı, ağrıçı hipertensiyyası, xroniki böyrək çatışmazlığı, kəskin tənəffüs problemləri və insult epizodlarının qarşısını almaq üçün qanköçürmə aparılır. Genişlənmiş dalağa görə lazım gələrsə, splenektomiya edilə bilər. Həmçinin, gen terapiyası tətbiqləri xəstə hüceyrə anemiyası üçün ümidvericidir.

## Anadangəlmə karlılıq

GJB2 ilə əlaqəli qeyri-sindromik eşitmə itkisi və karlılıq da adlanır. Qeyri-sindromik eşitmə itkisi və karlılıq, eşitmə itkisindən başqa bir simptomun olmadığı irsi olaraq ötürülən eşitmə itkisidir. Qeyri-sindromik eşitmə itkisi və karlılığın bir çox genetik səbəbləri var və əksər hallarda GJB2 genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranır. GJB2 geni daxili qulaqda qida maddələrinin balansının saxlanmasında iştirak edən Connexin 26 zülalını kodlayır. Xəstə insanlarda doğusdan etibarən eşitmə itkisi olur. Eşitmə itkisinin dərəcəsi hər iki qulaqda bərabərdir. Xəstəliyin şiddəti orta dərəcədən şiddətli dərəcəyə qədər dəyişə bilər və adətən zamanla sabit qalır.

## Proqnoz

2 yaşından əvvəl eşitmə itkisi diaqnozu qoyularsa, proqnoz yaxşıdır. Eşitmə itkisi adətən doğusdan etibarən olur. Eşitmə itkisinin dərəcəsi yüngüldən ağır dərəcəyə qədər dəyişir və eşitmə itkisinin şiddəti baxımından xəstə fəndlər və hətta qardaşlar arasında fərqlər olur.

## Müalicə

GJB2 Ardıcılılığı analizi: Xəstələrin 100%-də diaqnoz qoyula bilir. Müalicəsində eşitmə cihazları, koxlear implantlardan istifadə edilir.

## Spinal Əzələ Atrofiyası (SMA)

Spinal əzələ atrofiyası (SMA) əzələləri tutan otosomal resessiv ötürülən irsi xəstəlikdir. Xəstəliyə SMN1 genindəki mutasiyalar səbəb olur. SMN1 geni motorika neyronlarının bütövlüyünü qorumalıdır. Xəstə fəndlərdə onurğa beyni və beyin sapında motorika neyronlarının itməsi və buna bağlı olaraq yerimə, oturma kimi hərəkətlərdə istifadə edilən əzələlərin hərəkətlərində zəiflik müşahidə edilir. Bəzi hallarda udma və tənəffüs əzələlərinə də təsir edə bilər. SMN1 ilə əlaqəli SMA-nın müxtəlif növləri var, hər biri simptomların başlanğıc yaşına və simptomların şiddətinə görə təsnif

edilir. Tip 1 SMN1 ilə əlaqədar SMA (Werdig-Hoffman xəstəliyi) SMA-nın ən ağır növüdür. Tip 1 SMA ilə doğulan körpələrdə udma və tənəffüs də çətinlik nəzərə çarparaq simptomlar ilk 6 ayda meydana çıxır və bu körpələr dəstəksiz otura bilmirlər. Tip 2 SMN1 ilə əlaqəli SMA (Dubowitz Sindromu) zamanı simptomlar 6 və 12-ci aylarda müşahidə edilir. Bu şəxslər dəstəksiz otura bilsələr də, dəstəksiz ayağa qalxıb yeriyə bilmirlər. Tip 3 SMN1 ilə əlaqəli SMA (KugelBerg-Welander xəstəliyi) və ya Juvenil Tip SMA xəstəliyin daha yüngül formasıdır. Bu şəxslərdə erkən uşaqlıqda tipik simptomlar müşahidə edilir, lakin dəstək olmadan ayağa qalxıb yeriyə bilirlər və 30 və ya 40 yaşlarında belə davam edirlər. Tip 4 SMN1 ilə əlaqəli SMA bu xəstəliyin ən yüngül formasıdır və xəstəlik simptomları yetkinlik dövründə meydana çıxır. Bu şəxslərdə əzələ zəifliyi, titrəmə və əsmə müşahidə edilir.

### **Proqnoz**

SMA xəstələri üçün proqnoz simptomların şiddətindən asılıdır. SMA Tip 1 xəstələrində proqnoz çox pisdir, xəstə körpələrdə tənəffüs və udma çətinliyi müşahidə olunur və bu körpələr adətən təxmininən 2 yaşında ölürlər. Bu müddət tənəffüs və qidalanma dəstəyi ilə bir az daha uzadıla bilərlər. Tip 2 SMA olan şəxslər Tip 1 SMA ilə müqayisədə daha yaxşı proqnoza malikdirlər, xəstələrin üçdə ikisi 20 yaşlarına qədər yaşayır. Tip 3 SMA olan şəxslərdə proqnoz yaxşıdır, onlar 30-40 yaşlarında yerimə qabiliyyətini itirirlər və dəstəyə ehtiyac duyurlar. 4-cü tip SMA olan fərdlərin proqnozu yaxşı olur, simptomlar yetkinlik dövründə görünür və onların hərəkətliliyi nisbətən dəyişməz qalır.

### **Müalicə**

Son illərdə SMA xəstələrinin müalicəsində Nusinersen adlı aktiv maddə istifadə olunur. Nusinersen FDA tərəfindən təsdiqlənmiş bir molekuldur və SMN2 messenger RNT ilə birləşərək təsir göstərir: SMN2 pre-mRNT ilə birləşən antisens oligonukleotiddir və funksional SMN zülalının istehsalını artırmaqla SMN1 genindəki mutasiyadan asılı olaraq genetik qüsürün təsirlərini azaltmağa xidmət edir.

### **Tay-Sachs Xəstəliyi**

Tay-Sachs xəstəliyi autosomal resessiv olaraq ötürülən neyrodegenerativ xəstəlikdir. Bu xəstəliyə HEXA genindəki mutasiyalar səbəb olur. Xəstə insanlarda beyin və onurğa beynindəki nevronlarda toksik metabolitlərin toplanması bu hüceyrələrin məhvini səbəb olur. Xəstəlik əlamətləri xəstə insanlarda təxmininən 3-6 aya qədər meydana çıxır və inkişaf ləngiməsi və əzələ zəifliyi ilə nəzərə çarpır. 8-10-cu aydan sonra xəstəlik sürətlə irəliləyir. Xəstə uşaqlarda qıçılmalarda, görmə və eşitmə zəifliyi, əqli gerilik müşahidə olunur.

### **Proqnoz**

Tay-Sachs xəstəliyinin proqnozu pis müşahidə edilir. Müalicəsi olmayan xəstəlikdir. Adətən xəstələr 2-4 yaşlarında ölürlər.

### **Müalicə**

HEXA gen ardıcılığının təhlili xəstələrin 99%-də diaqnostikdir. Bu test ilə nəticə əldə edilməyən xəstələrdə silinmə/ təkrarlanma analizi az sayda hallar üçün diaqnostik ola bilər. Tay-Sachs xəstəliyində müalicə əsasən dəstəkləyici terapiyadır. Tutmaların qarşısını almaq üçün antiepileptik dərmanlardan istifadə olunur. Bununla belə, qıcolmalar mütərəqqi xarakter daşıyır və fərqli ola bilər. Qidalanma və nəmləndirmə müalicənin vacib hissəsidir.

## MƏNBƏLƏR

1. Xue Y, Wang Q, Long Q, Ng BL, Swerdlow H, Burton J, Skuce C, Taylor R, Abdellah Z, Zhao Y; Asan, MacArthur DG, Quail MA, Carter NP, Yang H, Tyler-Smith C. Human Y chromosome base-substitution mutation rate measured by direct sequencing in a deep-rooting pedigree. *Curr Biol.* 2009 Sep 15;19(17):1453-7.
2. Luedi PP, Dietrich FS, Weidman JR, Bosko JM, Jirtle RL, Hartemink AJ. Computational and experimental identification of novel human imprinted genes. *Genome Res.* 2007;17(12):1723–30.
3. Brookes E, Shi Y. Diverse epigenetic mechanisms of human disease. *Annu Rev Genet.* 2014; 48:237-68.
4. I.A.P.Derks-Smeets, J.J.G.Gietel-Habets, A.Tibben, V.C.G.Tjan-Heijnen, M.Meijer-Hoogeveen, J.P.M. Geraedts, R.vanGolde, E.Gomez-Garcia, E.vandenBogaart, M.vanHooijdonk, C.E.M. deDie-Smulders, and L.A.D.M. vanOsch. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Human Reproduction*, 2014, Vol.29,No.5pp.1103–1112
5. Stephanie Allen. Guidelines ratified by the UK Clinical Molecular Genetics Society;16th April, 2008.
6. Smitha Mathews, K. Lakshmi Rao, K. Suma Prasad, M.K. Kanakavalli, A Govardhana Reddy, T. Avinash Raj, Kumarasamy Thangaraj & Gopal Pande. “Propagation of pure fetal and maternal mesenchymal stromal cells from terminal chorionic villi of human term placenta”. 2015, *Scientific reports* 5:10054, www. nature.com / scientific reports.
7. Jay W. Ellison, MD et al, Clinical Utility of Chromosomal Microarray Analysis, *PEDIATRICS*, November 2012, Volume 130, Number 5

## LÜĞƏT

**allel**

gendə spesifik bir yerdə yerləşən genin alternativ formaları

**aneuploidiya:**

haploid sayının tam qatı olmayan xromosom sayı, bütün xromosomların itirilməsi və artması

**mürəkkəb (compound) heteroziqot**

Eyni gendə iki müxtəlif mutant allelin olmasıdır.

**Cinsi xromosomlar**

Cinsiyyətin müəyyən edilməsində rol oynayan xromosomlar, qadınlar XX, kişilər XY

**diploid**

hər bir xromosomun iki nüsxəsi olan xromosom dəsti,  $2n$

**dismorfizm**

bir çox genetik və ya ekoloji sindromlarda müşahidə edilən anormal morfoloji inkişaf

**dominant**

həm homoziqotlarda, həm də heteroziqotlarda eyni formada əks olunan əlamətlər

**dominant öldürücü (ölümçül)**

ölümçül allelin bir və ya iki nüsxəsinin olmasının həyatla uyğun gəlməməsi

**Əks olunma**

Eyni genotipik dəyişikliyin fenotipdə müxtəlif dərəcədə əks olunmasıdır

**ekzon**

genin protein istehsalını kodlaşdırıran nahiyyəsi

**ekzom**

genomdakı bütün kodlaşdırma nahiyyələri

**fenotip**

genotipin fiziki və ya biokimyəvi şəkildə meydana gəlməsi, əks olunması

**qamet**

haploid sayda xromosomlu cinsi hüceyrə (sperma və ya yumurta)

**genotip**

genom boyu insanın genetik quruluşunu təşkil edən allel cütlərinin hamısı

**germline**

cinsi hüceyrələrinin yarandığı hüceyrə xətləri

**germline mozaikası**

Germline hüceyrələrinin çoxalması və differensasiyası zamanı baş verən mutasiya ilə əlaqədar fərqli genetik quruluşa malik iki və ya daha çox germline hüceyrələrinin olması

### **haploid**

hər bir xromosomun yalnız bir nüsxəsi olan xromosom dəsti, n

### **haplotip**

Homoloji xromosom cütlərindən birində 2 və ya daha çox sayıda bitişik yerdə yerləşən allellər

### **heteroziqot**

gendə iki fərqli allelin olması (biri wild-type(vəhşi tip/ dəyişikliyə uğramamış) və bir mutant allel).

### **homoziqot**

gendə iki eyni allelin olması

### **hemiziqot**

kişilərdə X xromosomunda mutant allelin olması

### **heteroplazma**

bir insanın mitokondrisində birdən çox fərqli DNT olması (mutant və vəhşi DNT-nin birlikdə olması)

### **homoplazma**

insanın mitokondriyasında yalnız bir növ DNT olması

### **hüceyrə siklusu**

ardıcıl 2 mitoz bölünmə arasındaki proses. Bura G1, S1, G2 və M fazaları daxildir.

### **intron**

genin kodlaşdırılmayan bölgəsi

### **inkomplet dominans (tam olmayan dominans)**

heteroziqot fəndlərin fenotipik əlamətlərinin resessiv ilə dominant arasında bir fenotipdə əks olunması

### **interfaza**

iki mitoz arasındaki hüceyrə dövrü mərhələsi

### **Kariotip**

metafaza xromosomlarının analizi

### **xromosom**

hüceyrə nüvəsindəki xromatindən ibarət olan, genetik məlumat (DNT) daşıyan lifli strukturlar

### **xromosomun yenidən tənzimlənməsi**

xromosumlarda genlərin qrup şəklində yer dəyişdirmələri

### **kodominantlıq**

2 fərqli allelin bərabər, eyni vaxtda və fərqli şəkildə əks olunmasına səbəb olan irsiyyət nümunəsi

### **Anadangəlmə**

Doğuşda mövcud olan

### **surət sayında dəyişikliklər (CNV)**

insan genomunda olan min əsas cütdən daha böyük struktur dəyişiklikləridir.

### **meyoz**

germinal hüceyrələrdə haploid xromosomlu cinsi hüceyrələrin diploid hüceyrələrdən ibarət olması üçün hüceyrə bölünməsi. İki meyoz bölünmə baş verir; meyoz 1 və meyoz 2 . Xromosomların sayında azalma meyoz 1-də baş verir.

### **metafaza**

Mitoz və ya meyoz bölünmədə xromosomların ən çox sıxlaşdıqları və mil liflərinə bağlandığı ekvator hissəyə düzüldükleri mərhələ. Xromosomlar ən asanlıqla bu mərhələdə analiz edilə bilir.

### **mitoz**

əcdad hüceyrə ilə eyni iki bala hüceyrə meydana gəlməsini təmin edən hüceyrə bölünməsi

### **monosomiya**

bir xromosomun əskikliyi

### **mozaik**

ziqotdan yaranan, lakin ən azı iki Kariotip və ya genotip olaraq hüceyrə xətti olan şəxs və ya

toxuma

### **multifaktorial**

Ətraf mühit və genetik amillərin qarşılıqlı təsirindən yaranan əlamətlərin qeyri-Mendel irsiyyəti

### **mutasiya**

DNT-nin nukleotid ardıcılılığında dəyişiklik

### **otosomal xromosom**

Cinsiyyət xromosomları (X,Y) istisna olmaqla, insanlarda olan digər 22 xromosom cütü

### **otosomal dominant**

otosomal xromosumlarda olan genin dominant irsiyyət nümunəsi

### **otosomal resessiv**

otosomal xromosumlarda olan genin resesiv irsiyyət nümunəsi

### **poliploidiya**

çox sayıda haploid xromosom dəsti, məsələn; 69: triploidiya, 92: tetraploidiya

### **daşıyıcı**

resesiv irsi xəstəliklər üçün xəstəlik simptomlarını əks etdirməyən, lakin övladına xəstəliyi ötürə bilən heteroziqot şəxs

### **otosom resessiv**

Fenotip yalnız homoziqot və mürəkkəb heteroziqot fəndlərdə əks olunur. Heteroziqot fəndlər həm mutant, həm yabanı tip alleli daşıyırlar və fenotipik olaraq normaldır.

### **Resesiv letal**

letal alelin iki surətinin olmasının həyatla uyğunlaşmaması

### **nəsil şəcərəsi**

irsi keçiciliyi müəyyən etmək üçün ilk olaraq ailə tarixçəsinə əsaslanaraq tərtib edilən soy ağacı nüfuzetmə

mutant alel və ya alellər bütün fenotipik əlamətlərin müəyyən edilməsinə səbəb olursa, tam (komplet) nüfuzetmə adlanır. Əgər fenotipik ifadə 100%-dən aşağıdırsa, yəni bütün fenotipik simptomlar müvafiq genotipdə ifadə olunmursa, bu, nüfuzetmənin azalması və ya natamam olması kimi müəyyən edilir.

### **preimplantasiya genetik diaqnoz (PGT-M, PGT-SC)**

köçürmədən əvvəl tək gen xəstəliyi və ya xromosom struktur anomaliyaları üçün embrionların təhlili

### **preimplantasiya genetik skan (PGT-A)**

köçürmədən əvvəl IVF müvəffəqiyyətini artırmaq üçün embrionların xromosom analizi

### **rekombinasiya**

qarşı yerlər arasında çarrazlaşma zamanı yeni allel birləşmələrinin formalaşması

### **sporadik**

yeni mutasiya nəticəsində yaranan xəstəlik

### **daşıyıcı**

mutasiyanı daşıyan alleli olan şəxs (heteroziqot). Otosomal resessiv alleller üçün heteroziqotlar, X ilə əlaqəli alleller üçün qadın heteroziqotlar .

### **tək gen xəstəliyi**

Bir yerdə yerləşən allellerin dəyişməsi nəticəsində baş verir. Bu xəstəliklər klassik irsiyyət nümunələrini (autosomal resessiv, otosomal dominant, X-əlaqəli) əks etdirirlər və Mendel kimi də təsvir olunur.

### **triploidiya**

Əlavə xromosom dəstinin olması, cəmi 69 xromosom

**trisomiya**

X ilə əlaqəli bir xromosomun artıqlığı

X xromosomunda allelin irsiyyət nümunəsi

**X ilə əlaqəli dominant**

X xromosomunda yerləşən allelin dominant irsiyyət nümunəsi

**X ilə əlaqəli resessiv**

X xromosomunda yerləşən allelin resessiv irsiyyət nümunəsi

**X inaktivasiyası**

qadınlarda somatik hüceyrələrdə X xromosomundakı genlərin inaktivasiyası. Embrionun erkən dövründə köçürmə zamanı meydana gəlir.

**ziqot**

mayalanmış oosit