



## Kalıtım Derecesinin Tahmini ve İnsan Hastalıkları İle Bazı Özelliklerinin Kalıtsallığı

İsmet DOĞAN <sup>1</sup>, Nurhan DOĞAN <sup>1</sup>

### ÖZ

Popülasyon genetiği, popülasyonlardaki genlerin davranışları hakkında kantitatif tahminler yapmak için büyük ölçüde matematiksel modellemeye dayanmaktadır. Bu modeller Mendel'in klasik gen kalıtım ilkelerine, bir popülasyondaki gen frekansını öngören Hardy-Weinberg denge yasasına ve Darwin'in doğal seleksiyon teorisine dayanmaktadır. Son yıllarda, insana ait özellik ve hastalıkların kalıtım derecelerinin ( $h^2$ ) tahmini ile ilgili genom çapında veriler kullanılarak yapılan çalışmalar oldukça yaygındır. İkizlerin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçların büyük bir bölümü, insana ait karmaşık özelliklerin tümünün kalıtsal olduğunu göstermiştir. Kalıtım derecesi, ya toplam genetik varyasyonun (geniş anlamda kalıtım derecesi) ya da eklemeli genetik varyasyonun (dar anlamda kalıtım derecesi) katkısı olarak ölçülür. Özelliklerin ve hastalıkların kalıtım derecesini tahmin etmek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bir özelliğin kalıtım derecesi, bireyler arasındaki genetik çeşitlilikten kaynaklanan fenotipik varyasyon oranını ifade eder. Karmaşık özelliklerin genetik temeli hakkında önemli bilgiler sağlar ve bir fenotipin daha spesifik istatistiksel ve moleküler genetik analizler için uygun bir hedef olup olmadığını gösterir. Bununla birlikte, kalıtım derecesi bir fenotipin sabit bir özelliği değildir ve genetik arka plan ile çevresel varyasyondaki popülasyona özgü farklılıklara göre değişebilir. Bu çalışmanın amacı, kalıtım derecesini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan üç farklı yöntemi tanıtmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Popülasyon; genetik; kalıtım; insan; hastalık.

### Estimation of Heritability and Inheritance of Some Human Traits and Diseases

#### ABSTRACT

Population genetics relies heavily on mathematical modeling to make quantitative predictions about the behavior of genes in populations. These models are based on Mendel's classical gene inheritance principles, the Hardy-Weinberg balance law that predicts gene frequency in a population, and Darwin's theory of natural selection. In recent years, studies using genome-wide data on the prediction of human traits and disease inheritance ( $h^2$ ) are quite common. The majority of results from studies using twins have shown that all of the human complex features are inherited. Heredity grade is measured as either the contribution of total genetic variation (broad sense heredity) or additive genetic variation (narrow sense heredity). Various methods have been proposed to estimate the heritability of features and diseases. The heritability of a feature refers to the rate of phenotypic variation resulting from genetic variation among individuals. It provides important information about the genetic basis of complex features and indicates whether a phenotype is a suitable target for more specific statistical and molecular genetic analysis. However, the degree of heredity is not a constant feature of a phenotype, and may vary with population-specific differences in genetic background and environmental variation. The aim of this study is to introduce three different methods commonly used to estimate the degree of heredity.

**Keywords:** Population; genetics; heredity; human; disease.

#### GİRİŞ

İstatistiksel genetik, genetikteki önemli gelişmelerden dolayı, olasılık ve uygulamalı istatistiğin son yıllarda fazla ivme kazanmış olan klasik bir dalı olarak görülebilir. Modern teknikler, yeni yöntemler ve önemli ölçüde artan veriler

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Afyonkarahisar, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nurhan DOĞAN, e-mail: [nurhandogan@hotmail.com](mailto:nurhandogan@hotmail.com)  
Geliş Tarihi / Received: 24.01.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 27.03.2020

kullanılarak hastalıklar ile genetik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemek zorunludur. Bu alan uygulamalı istatistik, uygulamalı matematik, biyolojik / tıbbi çalışmalar ve diğer ilgili bilimlerdeki en güncel konulardan biridir (1). Kompleks özelliklerin / hastalıkların fenotipik varyasyonunun bireysel moleküler belirteçlerle eşleştirilememesi nedeniyle, genetik ve çevrenin fenotipik varyasyona göreceli katkılarını ortaya koymak için bireyler arasındaki ilişkilere dayanan istatistiksel yaklaşımlar kullanılmaktadır. Moleküler mekanizmaların açıkça tanımlanmasına gerek duymayan istatistiksel yaklaşımların etkililiği son 100 yılda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (2). Kantitatif genetik yöntemler, Mendel tarafından açıklanan genetiğin prensipleri ve başlangıçta Galton tarafından geliştirilen istatistiksel yöntemler üzerine kuruludur. Mendel, bezelye ile yaptığı deneylerde kesikli veriye sahip özelliklere odaklanmışken Galton, akrabalar arasındaki benzerliği incelemek için istatistiksel yöntemlere öncülük etmiş ve bir popülasyondaki sürekli değişimi incelemek için regresyon ve korelasyon kavramlarını ortaya koymuştur (3). Genetik yapı ve çevresel etkenlerin yarattığı özelliklerin canlının dış görünüşündeki yansımaları olarak ifade edilen fenotip, genetik ve çevresel faktörlerin bir fonksiyonudur. Kantitatif genetikte önemli kavram ve göstergelerden biri olan kalıtım derecesi ( $h^2$ ) ise, fenotipte meydana gelen varyasyonun genetik faktörler tarafından belirlenen parçasıdır. Kalıtım derecesi tahminleri, genetik ve çevresel faktörlerin fenotipik varyasyon içerisindeki nispi katkısı (incelenen özelliğe ait varyasyonun genetik varyasyona atfedilen oranı) için nicel bir ölçüm sağlar ve geleneksel olarak genotip değişkenlik içinde ve arasında karşılaştırma yapılarak tahmin edilir. Bu tahminler, bir popülasyonda ilgilenilen özelliğe ait elde edilen değer aralığı için eklemeli genetik etkilerin göreceli bir ölçüsü olarak işlev görür (4-7). Fenotipik varyasyonun ne kadar genetik varyasyondan kaynaklanmaktadır? Genetik varyasyonun ne kadar eklemeli gen etkisinden kaynaklanmaktadır? Genetik varyasyon, genetik değişkenlerin tamamının aynı anda tek bir modele yerleştirilmesiyle açıklanabilir mi? Bu soruların cevaplarını verebilmek için, kalıtım derecesi tahmin edilmelidir. Kalıtım derecesi katsayısı, 0 (genetik katkı yok) ile 1 (tam genetik katkı) arasında değer alan sayısal kalıtım indeksi (8). Kalıtım derecesi değerleri, yüksek, orta veya düşük kalıtım derecesi biçiminde ifade edilmelerine rağmen bu ifadeler ile kastedilen değerler katı bir şekilde tanımlanmamıştır. Ancak bu ifadeler için genel olarak,

Yüksek düzeyde kalıtım derecesi  $0,5 < h^2 \leq 1,0$   
Orta düzeyde kalıtım derecesi  $0,2 \leq h^2 \leq 0,5$   
Düşük düzeyde kalıtım derecesi  $0 \leq h^2 < 0,2$

değerleri kabul edilmektedir (9). İnsan hastalıkları ile ilgili kalıtım çalışmalarının temelinde de, yukarıda ifade edildiği üzere popülasyondaki toplam fenotipik varyasyonun genetik ve çevresel bileşenlere ayrılması yer almaktadır. İnsan hastalıkları ve özellikleri için tahmin edilen kalıtım dereceleri hastalıklara, popülasyonlara ve bunların türetildiği özel koşullara özgüdür, genetik belirteçlere dayalı hastalık sınıflandırıcılarının potansiyel

ayırt edici kabiliyetine sınır koymaya yardımcı olur ve ailede nüks riskini tahmin etmek için kullanılabilir (10). Gerek Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms - SNP)'ne dayalı çalışmalardan gerekse genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (Genome-Wide Association Studies - GWAS) elde edilen verilerden yararlanılarak tahmin edilen kalıtım derecelerinin, hastalıklara ait genetik etkiyi araştırmak ve bozukluklar arasında beklenmedik ilişkileri ortaya çıkarmak için güçlü göstergeler olduğu kanıtlanmıştır (11). Kalıtım derecesini ölçmek, güçlü bir genetik bileşene sahip olduğundan şüphelenilen ancak nedenleri genellikle belirsiz ve çoğul olan hastalıklar için büyük bir zorluktur. Gerçekten de, yüksek kalıtım derecesi değerinin belirlenmesi, genetik nedenler için daha fazla araştırma yapılması lehine güçlü bir argümandır, aynı zamanda genetik arka plana dayanan bir hastalık riski öngörme olasılığı da sağlar (12). İnsanlarda görülen hastalıklara ait kalıtım dereceleri kapsamlı bir şekilde Ge ve ark. (13) ile Polubriaginof ve ark. (14) tarafından verilmiştir. Yaygın özellikler ve hastalıklar için kalıtım derecesi tahminleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Bazı insan hastalık ve özellikleri için kalıtım derecesi tahminleri (13, 15, 16)

Hastalık / Özellik	$h^2_{GWAS}$	$h^2_{SNP}$
Bipolar bozukluk	0,02	0,24-0,35
Koroner arter hastalığı	0,03	0,25-0,40
Crohn hastalığı	0,10-0,21	0,26-0,32
Hipertansiyon	<0,01	0,33-0,46
Romatoid artrit	0,19	0,09-0,21
Tip 1 diyabet	0,27-0,60	0,13-0,30
Tip 2 diyabet	0,05-0,10	0,42-0,54
Barrett yemek borusu hastalığı	<0,01	0,25-0,32
İskemik inme	<0,01	0,25-0,34
Parkinson hastalığı	0,03	0,20-0,27
Sedef hastalığı	0,21	0,34-0,35
Şizofreni	0,01-0,07	0,23-0,30
Ülseratif kolit	0,05-0,12	0,19-0,28
Astım	-	0,34
Çölyak hastalığı	0,29	0,33-0,37
Çoklu skleroz	0,10-0,17	0,17-0,24
Kısmi epilepsi	<0,01	0,27-0,33
Akciğer tüberkülozu	<0,01	0,26
Göz içi basıncı	0,02	0,38
Pnömoni	-	0,07
Öğrenme bozukluğu	<0,01	0,21-0,43
Obezite	0,01-0,02	0,20
Ankilozan spondilit	0,20	-
Meme kanseri	0,08	-
Prostat kanseri	-	0,31
Akciğer kanseri	-	0,13
Cilt kanseri	-	0,06
İyi huylu kolestrol	0,052-0,10	-
Kemik mineral yoğunluğu	0,05	-
Trombosit sayısı	0,05-0,10	-
Boy uzunluğu	0,05-0,10	0,50
Açlık şekeri	0,015	-
Kellik	-	0,48

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları, SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Tablo 1'den görülebileceği gibi insan hastalıklarının, GWAS çalışmalarına göre düşük düzeyde kalıtım derecelerine, SNP'ye dayalı çalışmalar göz önüne alındığında ise orta düzeyde kalıtım derecelerine sahip olduğu söylenebilir. Kalıtım derecesi başlangıçta, çalışma tasarımı ile çevresel etkiler üzerinde daha fazla kontrolün sağlandığı hayvan çalışmalarında geliştirilmiştir. Yaygın hastalıklar için insan genetik çalışmalarında nicel özellik analizine son zamanlarda dikkat çekilmiştir. Yaygın hastalıklar çoğunlukla çok faktörlü olduğu için, hastalık sürecine dahil olan çevresel bir faktörün çoklu genetik olması muhtemeldir ve her faktör kendi başına hastalık üzerinde sınırlı etkiye sahip olacaktır. Bu nedenle, yaygın bir hastalık üzerinde genetik bir etki tespit etme gücünün artırılması için alt bileşen özelliklerinin bir genin etkisine daha yakın olduğu düşünüldüğünde yapılması gereken şeylerden biri hastalığa ilişkin alt bileşen özelliklerini incelemektir. Aile çalışmalarında, nicel olarak ölçülen alt bileşen özelliklerini analiz etmek faydalı olabilir, çünkü hem etkilenen hem de etkilenmeyen aile üyeleri için genetik bilgi sağlayabilirler. Bununla birlikte, mevcut analitik metotlar, analizde iki hastalık üyesi arasındaki genetik olmayan farkların kontrolü ile sınırlandırılmıştır. Bu durum, yaygın hastalıkların analizlerinde kritik öneme sahiptir (17). Bu çalışmanın amacı, kalıtım derecesini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan Regresyon Analizi, Korelasyon Analizi ve Varyans Analizi'ne dayalı üç farklı yöntemi tanıtmaktır. Makalede Helsinki Deklarasyonu prensipleri dikkate alınmıştır.

## YÖNTEMLER

Kalıtım derecesini tahmin etmek için birçok yaklaşım geliştirilmiştir. Ancak moleküler belirteçler kullanılarak elde edilen kalıtım derecesi tahminlerinin sorunlu olduğu ifade edilmektedir (18). Genel olarak hastalıkların/özelliklerin kalıtım derecesini tahmin etmede dört ana yaklaşım dikkate alınmaktadır. İlk yaklaşım, belirli türde akraba çiftleri için popülasyondan rastgele oluşturulmuş örneklerden hastalık durumunun korelasyonuna dayanan genel bir yöntemdir. İkinci yöntem, monozigot (MZ) ikizleri ya da dizigot (DZ) ikizleri arasındaki benzerlikten yararlanmaktadır. Üçüncü yaklaşım, genel olarak popülasyonda hastalığın görülme sıklığından yararlanarak hastalıktan etkilenen bireyler ile akrabaları arasındaki bağımlılık ilişkisini ölçmektedir. Çalışmanın amacı olan ve doğrusal modellere dayanan dördüncü yaklaşım ise en esnek olanıdır (10). Bu yaklaşım kendi içerisinde iki farklı yöntem içermektedir ve bu yöntemler üzerinde çalışılan popülasyona ve örnekleme göre farklılık göstermektedir. Bu grupta yer alan ilk yöntem, Sewall Wright tarafından geliştirilen korelasyon ve regresyon analizine dayanmaktadır. Geleneksel olarak bu yaklaşımda genellikle dengeli tasarımlar kullanılarak kalıtım derecesi tahmin edilmektedir. Yöntemin doğası gereği ilgilenilen fenotip ile ilgili yavrular ile ebeveynlerine ait değerler arasındaki korelasyon, öz ve üvey kardeşlere ait değerler arasındaki korelasyon veya MZ ikizleri ile DZ ikizlerine ait veriler kullanılarak ikiz çiftlere ait değerler arasındaki korelasyon farkları hesaplanmaktadır. İkinci yöntem ise Ronald A. Fisher tarafından geliştirilen, akrabalar arasında sınıf içi korelasyonun kullanıldığı Varyans Analizi (ANOVA)'ne dayanmaktadır (6). Açıklamalardan da anlaşılacağı üzere her iki yöntem de fenotipik

korelasyonları dikkate almaktadır. Söz konusu yöntemler aşağıda kısaca özetlenmiştir.

### Regresyon Analizi

Regresyon analizi ile bir özelliğin ebeveynden çocuğa aktarım derecesi tahmin edilmektedir. En basit hali ile  $y = a + bx$  biçiminde ifade edilen regresyon denkleminde  $x$  ve  $y$  ile sırasıyla ebeveyn ve çocuk için dikkate alınan özelliğe ait değerler ifade edilmektedir. Çocuk-ebeveyn regresyon analizinden yararlanarak kalıtım derecesi tahmin etmek nispeten basittir. Yönteme göre verilen çocuklara ait değerlerin ortalaması ile ebeveynlerden birine ait ölçüm değerleri ya da iki ebeveyne ait değerlerin ortalaması şeklinde elde edilir.

Regresyon analizi ile kalıtım derecesi ( $h^2$ ) tahminlerinde;

- İlgilenilen fenotipe ait her iki ebeveynden elde edilen değerlerin ortalaması kullanıldığında,  $h^2 = b$
- Ebeveynlerden birine ait değerler ile çocuk ya da öz kardeşlere ait veriler kullanıldığında,  $h^2 = 2 * b$
- Üvey kardeşlere ait veriler kullanıldığında ise,  $h^2 = 4 * b$

eşitliklerinden yararlanılır (19, 20).

### Korelasyon Analizi

Bir hastalığın veya özelliğin kalıtım derecesinin tahmini, aile üyeleri arasındaki korelasyon veya kovaryans kullanılarak da hesaplanabilir. İkizlere dayalı çalışmalar, aile benzerliğini genetik etkiden ayırmak için mükemmel bir doğal deney olarak tanımlanmaktadır (21). Korelasyon Analizi'nde ya akrabalara ait ya da ikizlere ait iki sonuçlu (hasta-sağlam) veriler kullanılmaktadır. İkizler arasındaki benzerlik, çok eski zamanlardan beri bir merak kaynağıdır. Dikkate alınan herhangi bir özelliğe ait kalıtımı incelemek için ikizleri kullanma fikri, Galton tarafından ortaya atılmıştır. İkizlere dayalı çalışmalar, genetik yapının belirli bir özelliğe katkısını ölçmek için tasarlanmış özel bir tür epidemiyolojik çalışmalardır (22). MZ ve DZ ikizleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, belirli bir özellik üzerindeki genetik ve çevresel etkilerin dereceleri değerlendirilmektedir. MZ ikizleri aynı cinsiyettedir ve genlerinin % 100'ünü, DZ ikizler ise aynı ya da karşı cinsiyete sahip olabilirler ve genlerinin % 50'sini paylaşmaktadırlar. MZ ikizlerin DZ ikizlere kıyasla belirli bir özellik üzerinde daha fazla benzerlik göstermesi genlerin bu özelliği önemli ölçüde etkilediğine dair kanıt sağlar. Bununla birlikte, eğer MZ ve DZ ikizler bir özelliği eşit oranda paylaşıyorsa, çevrenin bu özelliği genetik faktörlerden daha fazla etkilemesi muhtemeldir. İkiz çalışmalardan elde edilen sonuçlar, belirli bir özelliğin genetik bir bileşene sahip olduğunu gösterebilir, ancak gen veya genlerin yeri hakkında bilgi sağlamaz. İkizlere dayalı yöntemler, özelliklerin genetik faktörlerden ne ölçüde etkilendiğini anlamak için son derece faydalıdır. MZ ve DZ ikizlerinin dikkate alındığı durumda kalıtım derecesi,

$$t = \frac{n_{11}n_{00} - \left(\frac{n_{10}}{2}\right)^2}{n_{11}n_{00} + \left(\frac{n_{10}}{2}\right)^2}$$

$n_{11}$ : hasta ikiz çiftlerin sayısı,

$n_{10}$ : uyumsuz ikiz çiftlerin sayısı,

$n_{00}$ : sağlıklı ikiz çiftlerin sayısı,

$$h^2 = 2 * (t_{MZ} - t_{DZ})$$

eşitlikleri kullanılarak, akrabaların dikkate alındığı durumda ise,

$$t = \frac{n_{11}n_{00} - n_{10}n_{01}}{n_{11}n_{00} + n_{10}n_{01}}$$

$n_{11}$ : hasta akraba çiftlerin sayısı,

$n_{10}$ : akrabalarından X hasta Y sağlıklı olan çiftlerin sayısı,

$n_{01}$ : akrabalarından Y hasta X sağlıklı olan çiftlerin sayısı,

$n_{00}$ : sağlıklı akraba çiftlerin sayısı,

$$h^2 = t/r$$

$r$ : akrabalık katsayısı,

eşitlikleri kullanılarak hesaplanmaktadır.  $r$ 'nin değeri MZ ikizleri için 1, birinci derece akrabalar (öz kardeşler, ebeveyn-çocuk vb.) için 0,5, ikinci derece akrabalar (büyükbaba-torun vb.) için 0,25, üçüncü derece akrabalar (kuzenler vb.) için ise 0,125'dir (10).

### Varyans Analizi

Kalıtım derecesi tahmin etmek için önerilen yöntemler arasında, varyans bileşen yöntemi en yaygın yöntemlerden biridir. Farklı değerler alabilen bir özellik, bir varyansa sahip olacak ve varyans farklı nedenlerden ortaya çıkacaktır. Gözlenen değerlere (fenotip) ait varyasyon fenotipik varyans olarak tanımlanmaktadır. Fenotipik varyansa katkıda bulunan iki büyük faktör bireyler arasındaki genetik ve çevre farklılıklarıdır. Bir özellik için fenotipik varyansın bileşenlere ayrılması, her biri kendi varyansına sahip olan birden fazla bağımsız varyasyon kaynağı olması durumunda bu kaynaklara ait varyansların toplamının toplam varyansa eşit olacağı düşüncesine dayanmaktadır. Bu düşünce, toplam varyansın bireylerin genetik farklılıklarından kaynaklanan ve çevresel farklılıklar nedeniyle oluşan varyansa bölünmesini sağlamaktadır. Kalıtım derecesi tahminleri, bir popülasyondaki bir özelliğin fenotipik varyansının ( $V_P$ ), bir bileşeni olan genetik varyans ( $V_G$ ) ve diğer bir bileşeni olan çevresel varyans ( $V_E$ ) tarafından ifade edilebileceğini varsaymaktadır. Bu durum matematiksel olarak,

$$V_P = V_G + V_E$$

eşitliği ile ifade edilmektedir. Analiz, varyansları hesaplamaya dayanmaktadır ve amaç fenotipteki varyansın ne kadarının genetik varyansa atfedilebileceğini bulmaktır. Dolayısıyla kalıtım derecesi, bir özelliğe genetik katkının bir popülasyonda nasıl değişebileceğine dair istatistiksel bir ölçüdür ve  $h^2$ , toplam genetik varyansın fenotipik varyansa oranı ile verilmektedir:

$$h^2 = V_G/V_P$$

Bu ölçüme geniş anlamda kalıtım derecesi denir. Ayrıca yalnızca eklemeli genetik varyasyona dayanan ve dar anlamda kalıtım derecesi adı verilen bir kalıtım derecesi ölçütü de vardır. Varyans Analizi kullanılarak kalıtım derecesi tahmini, gözlemlenen varyasyonun bileşenlere

bölünmesine bağlıdır. Başka bir deyişle, araştırmacılar genetik ve / veya çevresel çeşitliliğin var olduğunu kabul ederler, ancak doğrudan değerlendirme yapacak bir konumda olmayabilirler. Bu durum araştırmacıların, hem genlerin hem de çevrenin fenotip üzerindeki göreceli etkilerini tahmin etmelerini engellemektedir (23). Kalıtım derecesi analizinde fenotip, çevrenin ve genotipin doğrusal bir fonksiyonu olarak görülür. Bu fonksiyon çalışmada dikkate alınan deney tasarımına göre değişiklik gösterir. Örneğin, kalıtım derecesi tahmin edilmek istenen herhangi bir özellik için  $b$  tane farklı çevrede yaşayan  $v$  tane farklı soyağacının olduğu bir popülasyonda  $y_{ij}$ ,  $j$ 'nci çevrede yaşayan  $i$ 'nci soyağacından elde edilen değerleri gösterebilir. Bu durumda  $y_{ij}$  için doğrusal model,

$$y_{ij} = \mu + g_i + \beta_j + \varepsilon_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, v; \quad j = 1, 2, \dots, b$$

olarak yazılır. Modelde  $\mu$  genel ortalamayı,  $g_i$  ortalaması sıfır varyansı  $\sigma_g^2$  olan normal dağılıma sahip  $i$ 'nci genotipin etkisini,  $\beta_j$  ortalaması sıfır varyansı  $\sigma_e^2$  olan normal dağılıma sahip  $j$ 'nci çevre etkisini ve  $\varepsilon_{ij}$  değerleri ortalaması sıfır varyansı  $\sigma_e^2$  olan normal dağılıma sahip hataları göstermektedir. Yönteme göre kalıtım derecesi,

$$h^2 = \sigma_g^2 / (\sigma_g^2 + \sigma_e^2)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanmaktadır (24). Genel olarak, varyans bileşenlerinin tahmini, Tablo 2'de belirtildiği gibi elde edilmektedir.

**Tablo 2.** Kalıtım derecesi için Varyans Analizi tablosu

Kaynak	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	Varyans bileşenleri
Çevre	$b - 1$	-	-
Genotip	$v - 1$	$M_g$	$\sigma_e^2 + b\sigma_g^2$
Hata	$(v - 1)(b - 1)$	$M_e$	$\sigma_e^2$

$\sigma_e^2$  ve  $\sigma_g^2$ 'nin tahminleri sırasıyla  $\sigma_e^2 = M_e$  ve

$\sigma_g^2 = (M_g - M_e)/b$ 'dir.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalıtım derecesi, tanımlandığından bu yana çeşitli fenotipler ve popülasyonlar üzerinde yoğun bir çalışma konusu olmuştur. Kalıtım derecesi tahminlerinin altında yatan temel prensip varyasyon kavramıdır. Varyasyonun varlığına ilişkin deneysel gözlemlerden elde edilen bilgi, kantitatif genetiğin ortaya çıkmasında oldukça önemlidir (20). Genetik alanında, kalıtım derecesi kavramı, genetik faktörlerle açıklanabilen biyolojik bir özellik veya hastalığın varyasyonlarının oranını ifade eder. Kalıtım derecesi, insanların genlerindeki farklılıkların, özelliklerindeki farklılıkları ne kadar iyi açıkladığının bir ölçüsüdür. Özellikler, hastalıkların yanı sıra vasıfları da içerebilir. Kalıtım derecesi, belirli bir özellikteki varyasyonun ne kadarının genetik varyasyona atfedilebileceğini tanımlayan istatistiksel bir kavramdır. Bir özelliğin kalıtım derecesi tahmini, belirli bir ortamdaki popülasyona özgüdür ve koşullar değiştiğinde zamanla değişebilir. Dolayısıyla kalıtım derecesinin mutlak bir değer olmayıp, üzerinde çalışılan popülasyona ait bir değer olduğu unutulmamalıdır. Üstelik çevresel

faktörlerin büyük çeşitliliğe sahip olduğu bir popülasyondaki bir fenotip, çevresel faktörlerin küçük bir değişkenliğe sahip olduğu benzer bir popülasyondan daha az kalıtım derecesine sahip olacaktır (25). Kalıtım derecesi 0 ile 1 arasında değişen bir değerdir. 0'a yakın bir kalıtım derecesi, insanlar arasındaki bir özellikteki değişkenliğin neredeyse tümünün, genetik farklılıklardan çok az etkilenecek çevresel faktörlerden kaynaklandığını, 1'e yakın kalıtım derecesi ise, bir özellikteki değişkenliğin hemen hemen hepsinin, genetik farklılıklardan kaynaklandığını göstermektedir. Tek genlerdeki mutasyonların neden olduğu birçok rahatsızlığın kalıtım derecesi yüksektir. İnsanlardaki çoğu karmaşık özellik ve hastalık, orta düzeyde bir kalıtım derecesine sahiptir. Bu durum değişkenliklerin, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. Kalıtım derecesi, hastalığın biyolojik nedenlerini anlamak için önemlidir ancak fenotip incelemesi gerektirir. Kalıtım derecesi sabit değildir. Çünkü genetik varyans, allel frekansların değişmesi (seleksiyon veya evlilikler nedeniyle) veya yeni bireylerin popülasyona girmesi (göç veya mutasyonla) durumlarında değişebilir. Dolayısıyla genetik değerler ile çevresel faktörlere bağlı varyans veya genler ve çevre arasındaki ilişki değişebilir olduğundan kalıtım derecesi zaman içinde değişebilir (23). Ayrıca kalıtım derecesi üzerinde çalışılan popülasyona ve dikkate alınan özelliğe özgü bir parametre olduğundan, incelenen örneklere ve özelliklere bağlı olarak tahminlerin farklı olması doğaldır (26). Aile öyküsü, klinik uygulamalarda en önemli hastalık risk faktörlerinden biridir. Herhangi bir hastalık/özellik için aile öyküsü doğrudan genetik faktörlere atfedilebilen fenotipik varyansın payıyla ve ortak çevresel faktörlerle ilgilidir. Aile öyküsü bilgileriyle birleştirilen hastalık kalıtım derecesi bilgisi, risk faktörlerini belirlemek, hastalık riskini tahmin etmek, tedaviyi kişiselleştirmek ve hasta bakım hizmetlerini düzenlemek için klinik olarak yararlıdır. Ayrıca, kalıtım derecesi tahmini herhangi bir hastalık için gen haritalama çabalarında ilk adımı temsil eder (14). Eklemeli genetik varyasyondan elde edilen ve dar anlamda kalıtım derecesi olarak adlandırılan fenotipik varyans oranı, bir özelliğin genetik yapısının belki de en temel yönüdür ve hem tıbbi hem de evrimsel öneme sahiptir. Birçok karmaşık özellik için geleneksel olarak kalıtım derecesi, fenotipik varyansın eklemeli genetik varyansa bağlı olduğunu öne süren aile bazlı çalışmalardan tahmin edilmektedir. Ancak bu tür çalışmalardan elde edilen kalıtım derecesi tahminlerinin, eklemeli olmayan genetik etkiler ve ortak çevresel etkiler gibi yakın akrabalar tarafından paylaşılan faktörlerden dolayı yanlış olabileceği ifade edilmektedir. Bu durumdan kurtulmak için son yıllarda, akraba olmayan bireylerin yer aldığı tek nükleotid polimorfizmleri ile açıklanan yöntemler geliştirilmiştir (27).

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: İ.D., N.D.; Tasarım: İ.D., N.D.; Literatür Taraması: İ.D., N.D.; Makale Yazımı: İ.D., N.D.; Eleştirel İnceleme: İ.D., N.D.

#### KAYNAKLAR

1. Yuan A, He W, Qin G, Li Q. Statistical genetics and its applications in medical studies. *Comput Math Method M.* 2014; 2014: 712073. doi: 10.1155/2014/712073.
2. Stanton-Geddes J, Yoder JB, Briskine R, Young ND, Tiffin P. Estimating heritability using genomic data. *Methods Ecol Evol.* 2013, 4(2): 1151–8.
3. Vinkhuyzen AA, Wray NR, Yang J, Goddard ME, Visscher PM. Estimation and partition of heritability in human populations using whole-genome analysis methods. *Annu Rev Genet.* 2013; 47: 75-95.
4. Croston R, Branch CL, Kozlovsky DY, Dukas R, Pravosudova VV. Heritability and the evolution of cognitive traits. *Behav Ecol.* 2015; 26 (6): 1447-59.
5. Zaitlen N, Kraft P, Patterson N, Pasaniuc B, Bhatia G, Pollack S, Price AL. Using extended genealogy to estimate components of heritability for 23 quantitative and dichotomous traits. *PLoS Genet.* 2013; 9(5): e1003520.
6. Rudra P, Shi WJ, Vestal B, Russell PH, Odell A, Dowell RD, et al. Model based heritability scores for high-throughput sequencing data. *BMC Bioinformatics.* 2017; 18: 143. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1539-6>.
7. Kruijer W, Boer M, Malosetti M, Flood PJ, Engel B, Kooke R, et al. Marker-based estimation of heritability in immortal populations. *Genetics.* 2015; 199(2): 379-98.
8. Burt CH, Simons RL. Pulling back the curtain on heritability studies: biosocial criminology in the postgenomic era. *Criminology.* 2014; 52(2): 223-62.
9. Stansfield WD. *Theory and Problems of Genetics.* 3rd ed. New York, USA: Schaum's Outline Series, McGraw-Hill, Inc.; 1991. p. 222.
10. Tenesa A, Haley CS. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nat Rev Genet.* 2013; 14(2): 139-49.
11. Weissbrod O, Flint J, Rosset S. Estimating SNP-based heritability and genetic correlation in case-control studies directly and with summary statistics. *Am J Hum Genet.* 2018; 103(1): 89-99.
12. Bonnet A. Heritability estimation in case-control studies. *Electron J Stat.* 2018; 12(1): 1662-716.
13. Ge T, Chen C-Y, Neale BM, Sabuncu MR, Smoller JW. Phenome-wide heritability analysis of the UK Biobank. *PLoS Genet.* 2017; 13(4): e1006711.
14. Polubriaginof FCG, Vanguri R, Quinnes K, Belbin GM, Yahi A, Salmasian H, et al. Disease heritability inferred from familial relationships reported in medical records. *Cell.* 2018; 173(7): 1692-704.
15. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009; 461(7265): 747-53.
16. Speed D, Cai N, UCLEB Consortium, Johnson MR, Nejentsev S, Balding DJ. Reevaluation of SNP heritability in complex human traits. *Nat Genet.* 2017; 49(7): 986-92.
17. Lee HS, Paik MC, Rundek T, Sacco RL, Dong C, Krischer JP. Heritability estimation using regression models for correlation. *J Biom Biostat.* 2011; 2(119): 1-17. doi: 10.4172/2155-6180.1000119.
18. Kleunen M, Ritland K. Estimating heritabilities and genetic correlations with marker-based methods: an

- experimental test in *Mimulus guttatus*. *J Hered.* 2005; 96(4): 368-75.
19. Falconer DS. *Introduction to Quantitative Genetics*. 2nd ed. Essex, England: The Pitman Press; 1981. p. 148-69.
  20. Friars GW, Smith PJ. Heritability, correlation and selection response estimates of some traits in fish populations. *Atlantic Salmon Federation Technical Report*. Canada: Atlantic Salmon Federation; 2010.
  21. Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophth Vis Sci.* 2009; 50(1): 126-31.
  22. Sahu M, Prasuna JG. Twin studies: a unique epidemiological tool. *Indian J Community Med.* 2016; 41(3): 177-82.
  23. Wray NR, Visscher PM. Estimating trait heritability. *Nature Education.* 2008; 1(1): 1-16.
  24. Singh M, Ceccarelli S, Hamblin J. Estimation of heritability from varietal trials data. *Theor Appl Genet.* 1993; 86(4): 437-41.
  25. Heckerman D, Gurdasani D, Kadie C, Pomilla C, Carstensen T, Martin H, et al. Linear mixed model for heritability estimation that explicitly addresses environmental variation. *PNAS.* 2016; 113(27): 7377-82.
  26. Kim Y, Lee Y, Lee S, Kim NH, Lim J, Kim YJ, et al. On the estimation of heritability with family-based and population-based samples. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: Article ID: 671349. <https://doi.org/10.1155/2015/671349>.
  27. Evans LM, Tahmasbi R, Jones M, Vrieze SI, Abecasis GR, Das S, et al. Narrow-sense heritability estimation of complex traits using identity-by-descent information. *Heredity.* 2018; 121(6): 616-30.