



































Tıbbi Genetik hekimleri için polikliniğe başvuran bir hastaya/aileye doğru ve net bir şekilde soy ağacı (pedigri) çizmek ve bu soy ağacını analiz edip kalıtım şeklini belirlemek hastaya yaklaşımda çok önemli bir adımdır. Pedigri analizi bir ailenin sağlık geçmişini ve akrabalık ilişkilerini gösterir. Yaklaşık 100 yıldır, pedigri analizi tıbbi genetikte uygulanan önemli bir araçtır (Bennett 1999; Resta 1993).

İnsan genomunun haritalanması ve günlük tıbbi uygulamalarda genetiğin rolünün artması ile pedigri çizmek ve yorumlamak bütün sağlık uzmanları için bir gereklilik haline gelmiştir (Bennett 1999; Center for Disease Control 2008; HHS 2008; NCHPEG 1995). 1990'ların başlarında, NSGC PSTF (National Society of Genetic Counselors Pedigree Standardization Task Force) genetik uzmanlarının bile pedigri çiziminde kullandıkları sembollerin farklı olduğunu bildirdi (Bennett et al. 1993; Steinhaus et al. 1995). Bunun sakıncası olarak pedigri analizi terminolojisinde kullanılan farklılıklar, verilerin eksik ve yanlış yorumlanmasına sebep olabilir. 1995'te NSGC (National Society of Genetic Counselors) Pedigri analizi terminolojisi için bir standart önerdi. 2008'de de NSGC PSTF birkaç biçimsel değişiklik yaparak, pedigri çiziminde daha açık ve net bilgi verecek bir terminoloji ortaya koydu (Bennett 2008). Bu terminolojiyi kullanmak, hekimler arasındaki iletişimi kolaylaştırma ve tıbbi hata riskini düşürme potansiyeline sahiptir. Gerek tanı gerekse de yatkınlık testlerinde öncelikli olarak çalışılacak bireyin ya da bireylerin seçilmesine olanak sağlayarak maliyet etkinliği avantajı da sunmaktadır.

Pedigri analizi, genetik hastalıklarda kalıtım kalıbını belirlemek, moleküler analiz yapılacak bireyleri seçmek ve doğru bir genetik danışma vermek için gerek duyulan en önemli araçtır. Ailedeki hasta ve taşıyıcı bireyleri kapsamlı ve aynı anda görmemize olanak sağlar. 2008'de NSGC PSTF'nin önerdiği evrensel semboller Tablo 1'de gösterilmiştir. Soy ağacında bir ailede genetik bir hastalığın araştırılmasına neden olan etkilenmiş ilk bireye proband denir. Propositus veya indeks vaka olarak da tanımlanabilir. Aile ağacında "ok" işareti ile gösterilir. Pedigri analizinde en az 3 kuşak gösterilmeli (Mueller 1998, Connor 1997) ve en eski kuşaktan başlanarak romen rakamı ile yukarıdan aşağıya doğru sıralanmalıdır. Aynı kuşaktaki bireyler ise soldan sağa doğru numaralandırılmalıdır.

Pedigri çizimi için tasarlanmış birçok online program bulunmaktadır. En yaygın olarak kullanılan pedigri programlarından birkaçı, Progency, Ciyrillic, Mapchart, PED'tir.

	Erkek	Kadın	Cinsiyeti Bilinmeyen
Birey	 b. 1925	 30y	 4 mo
Etkilenmiş birey			
Birden fazla hastalıkla etkilenmiş birey			
Sayısı bilinen birden fazla birey			
Sayısı bilinmeyen birden fazla birey			
Ölmüş birey	 d. 35	 d. 4 mo	 d. 60's
Genetik danışmanlık için başvuran birey			
Proband	 P	 P	
Ölü doğum	 SB 28 wk	 SB 30 wk	 SB 34 wk
Gebelik	 LMP: 7/1/2007 47,XY,+21	 20 wk 46,XX	 P

Terme ulaşmayan gebelikler	Etkilenmiş	Etkilenmemiş	
Spontan abortus (SAB)	 17 wks female cystic hygroma	 < 10 wks	
Gebeliğin sonlandırılması (TOP)	 18 wks 47,XY,+18		
Ektopik Gebelik (ECT)	 ECT		

Akrabalık				
Çoklu Gebelik	Monozigotik	Dizigotik	Zigositesi Bilinmeyen	Trizigotik
Çocuğu olmayan (isteğe bağlı veya sebebi bilinmeyen)		vasectomy or tubal		Sebebi biliniyorsa belirtilir.
Kısırlık		azoospermia or endometriosis		Sebebi biliniyorsa belirtilir.
Evlat edinme	in 	out 	by relative 	

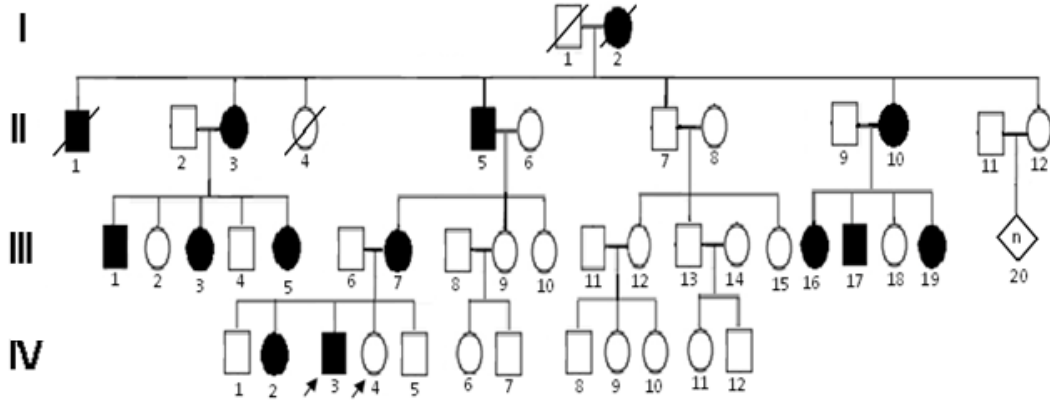
Tanımlar	Sembol	Örnek	
Değerlendirme		Negatif ekokardiyogramlı bir kadın	
Taşıyıcı (kalıtım biçimine bakılmaksızın hastalık yok)		Genetik analiz ile Tay-sachs hastalığını taşıyan erkek	
Asemptomatik/presemptomatik taşıyıcı (halihazırda klinik olarak etkilenmemiş ama daha sonra belirtiler gösterebilir.)		Negatif mamogramlı ve pozitif BRCA1 DNA testi olan 25 yaşında bayan hasta	
Bilgi verici olmayan çalışma (uninformative (u))		Huntington hastalığı için bilgi verici olmayan DNA testi ve normal fizik muayene bulguları mevcut olan 25 yaşında erkek birey	
Pozitif değerlendirilmiş etkilenmiş birey		Sadece bir mutasyon tespit edilen kistik fibrozisli birey	
		Trizomi 18 karyotipli 10 haftalık erkek fetus	

Otozomal Dominant Kalıtımın Özellikleri

Bilinen mendelyen hastalıkların yarısından fazlası otozomal dominant olarak aktarılır. Bazı otozomal dominant hastalıklar tüm popülasyonlarda yüksek frekansta görülebilirken, bazıları da belli toplumlarda yüksek frekanslarda görülebilir. Otozomal dominant kalıtımın temel özellikleri 5 maddede özetlenebilir.

1. Otozomal dominant kalıtımda, fenotip genellikle her kuşakta görülür. Etkilenmiş her birey, etkilenmiş bir ebeveynin sahiptir. Bu kuralın istisnaları, normal bir ebeveynin gamatindeki yeni mutasyonlar veya hastalığın eksprese olmadığı (penetran olmayan) ya da çok az eksprese olduğu durumlardır.
2. Etkilenmiş bir ebeveynin her bir çocuğuna hastalığı aktarma riski %50'dir. Bağımsız bir olayın sonucu olarak bu oran her birey için geçerlidir.
3. Fenotipik olarak normal bireyler fenotipi çocuklarına aktarmazlar. Penetrans yetersizliği ve hafif ekspresyon durumları bu kural için istisna olabileceğinden akılda tutulmalıdır.
4. Ebeveynler fenotipleri, kız ve erkek çocuklarına eşit bir şekilde aktarırlar. Otozomal olarak taşınan fakat ekspresyonu sadece bir cinsiyette gözlenen bazı hastalıklar bu duruma istisna olarak gösterilebilir. "Erkek cinsiyetle sınırlı erken puberte" (**male-limited precocious puberty**) bu grupta iyi bilinen bir örnektir. Ayrıca X'e bağlı kalıtımın aksine otozomal dominant kalıtımda erkekte erkekten erkekğe geçiş görülebilir ve erkeklerin etkilenmemiş kızları olabilir.
5. İzole vakaların önemli bir kısmı yeni mutasyonlara bağlıdır. Uygunluk (fitness) azaldıkça, yeni mutasyonların oranı artar.

Çocuklarda otozomal dominant kalıtılan bir hastalığın riski ve şiddeti, sadece bir ebeveyn mi yoksa her ikisinin mi etkilenmiş olduğuna ve hastalığın "pure dominant" mı yoksa "inkomplet dominant" özellikte mi olduğuna bağlıdır. Çok az hastalık pure dominant kalıtım paternine sahiptir. Pure dominant kalıtımda heterozigot ve homozigot bireylerde semptomların şiddeti ve hastalığın doğası benzerdir. Fakat genellikle pure dominant olarak kabul edilen Huntington hastalığında bile, homozigot bireyler heterozigotlarla karşılaştırıldığında hastalığın başlangıcı ve ölüm süreci biraz hızlanmış olarak görülmektedir. İnkomplet dominant kalıtılan hastalıklardan en iyi bilinen ise, Akondroplazi'dir. Hastalığın şiddeti ve seyri heterozigot ve homozigot bireyler arasında önemli farklılıklar görülmektedir.



Şekil 1 : Otozomal dominant kalıtım modeli için örnek pedigrisi

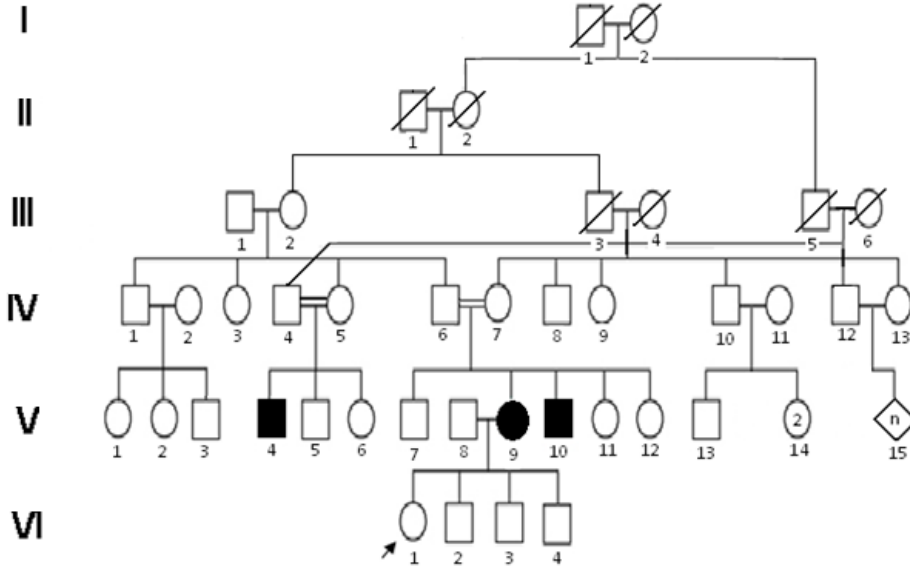
Otozomal Resesif Kalıtımın Özellikleri

Otozomal resesif fenotipler otozomal dominant fenotiplerden daha nadir olarak gözlenirler. Otozomal resesif fenotiplerden sorumlu mutant allellerin büyük çoğunluğu homozigotlar yerine taşıyıcılardır. Hem annenin hem de babanın aynı lokusta mutant bir allel taşıyıcıları olma şansı, akrabalık durumunda artar. Her ikisi de mutant alleli ortak bir atadan almış olabilirler. Dolayısıyla aile öyküsü alırken akrabalık ve kökenler hakkında soruları detaylandırmak önemlidir. Genetik bir hastalığı olan bireyin anne ve babası arasında akrabalık olması, hastalığın otozomal resesif kalıtım için kanıt olmasa da güçlü bir göstergesidir. Otozomal resesif bir fenotipin toplumda sıklığının yüksek olduğu durumlarda, akrabalığın bu tür bir fenotip için en sık açıklama olmadığını bilmek önemlidir. Örneğin beyaz ırkta Kistik Fibrozis'li bireylerin çoğu akrabalık sonucu değildir, çünkü mutant allel genel toplumda sık görülür.

Otozomal resesif kalıtımın temel özellikleri;

1. Bir otozomal resesif fenotip, tipik olarak sadece probandin kardeşlerinde görülür; annesinde, babasında, çocuklarında ve diğer akrabalarında görülmez.
2. Çoğunlukla erkekler ve dişiler eşit etkilenmesine rağmen, bazı otozomal resesif hastalıklar cinsiyetten etkilenir. Otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olan Hemokromatozis 5-10 kat daha sık olarak erkeklerde gözlenmektedir.
3. Etkilenmiş bir çocuğun ebeveynleri mutant allellerin asemptomatik taşıyıcılarıdır.
4. Sorumlu genin toplumda nadir görüldüğü durumlarda, etkilenmiş bireyin anne ve babası genellikle akrabadır.
5. Probandın her kardeşi için tekrarlama riski %25'tir.

Birinci kuzenler arasındaki evliliklerde anormal çocuk riski (ölü doğum, yenidoğan döneminde ölüm, konjenital malformasyonlar vb) %3-5'tir, akrabalıkları olmayan herhangi bir çiftin çocuğundaki genel risk ise, %2-3'tür. Üçüncü kuzenler veya daha uzak düzeyde akrabalıklarda anormal çocuk riskindeki artış göz ardı edilebilir.



Şekil 2: Otozomal resesif kalıtım modeli için örnek pedigrisi

X'e Bağlı Resesif ve Dominant Kalıtımın Özellikleri

X'e bağlı dominant ve resesif kalıtım paterni, genellikle heterozigot dişilerdeki fenotipin temelinde ayırt edilir. Taşıyıcı bireylerde, bazı X'e bağlı fenotipler kısmen de olsa ortaya çıkıyorsa dominant, kliniğe yansımayan diğer fenotipler ise resesif olarak değerlendirilmektedir. Fakat X'in rastgele inaktivasyonu ve aktif ve inaktif X üzerindeki mutant allele sahip ilgili dokulardaki hücrelerin oranlarındaki farklılar nedeniyle, bir ailede aynı mutasyona sahip heterozigot dişilerden bazılarında hastalığın gözlenirken, diğerlerinde gözlenmemesi X'e bağlı resesif ve dominant kalıtılan fenotiplerin sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bazı genetikçiler X'e bağlı fenotiplerde resesif ve dominant terimlerini kullanmayı tercih etmezler.

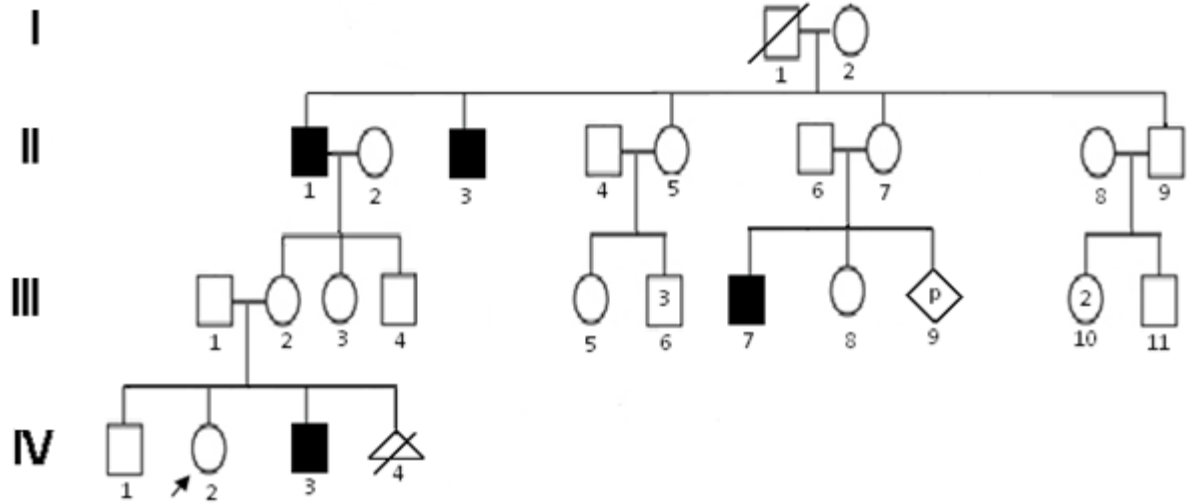
X'e bağlı resesif kalıtımın temel özellikleri;

1. Özelliğin insidansı erkeklerde dişilere göre çok daha fazladır.
2. Heterozigot dişiler genellikle etkilenmemişlerdir. Ancak bazıları X inaktivasyon paternine göre durumu değişken şiddette eksprese edebilirler.
3. Sorumlu gen etkilenmiş bir babadan tüm kızlarına aktarılır. Kızlarının oğullarından her biri %50 olasılıkla bunu kalıtır.
4. Gen hiçbir zaman babadan oğula doğrudan aktarılmaz.
5. İzole vakaların önemli bir kısmı yeni mutasyonlara bağlıdır.

X'e bağlı dominant kalıtımın temel özellikleri;

1. Eşleri normal olan etkilenmiş erkeklerin etkilenmiş oğulları ve normal kızları olmaz.
2. Dişi taşıyıcıların hem erkek, hem de kız çocukları fenotipi kalıtmak açısından %50 risk taşırlar. Aile ağacı şekli otozomal dominant kalıtımda görülenin aynısıdır.
3. Nadir görülen fenotipler için etkilenmiş dişiler etkilenmiş erkeklerin iki katı kadar sıktır, ancak etkilenmiş dişilerde tipik olarak fenotipin daha hafif ekspresyonu görülür.

Vitamin D'ye dirençli rikets olarak da bilinen hipofosfatemik rikets X'e bağlı dominant hastalıklara örnek olarak gösterilebilir. Her iki cinsiyet de etkilenmesine rağmen, serum fosfat düzeyleri ve rikets heterozigot dişilerde etkilenmiş erkeklerle göre daha hafif seyredir.



Şekil 3: X'e bağlı resesif kalıtım modeli için örnek pedigrisi

Mitokondrial Mutasyonların Maternal Kalıtımı ve Temel Özellikleri

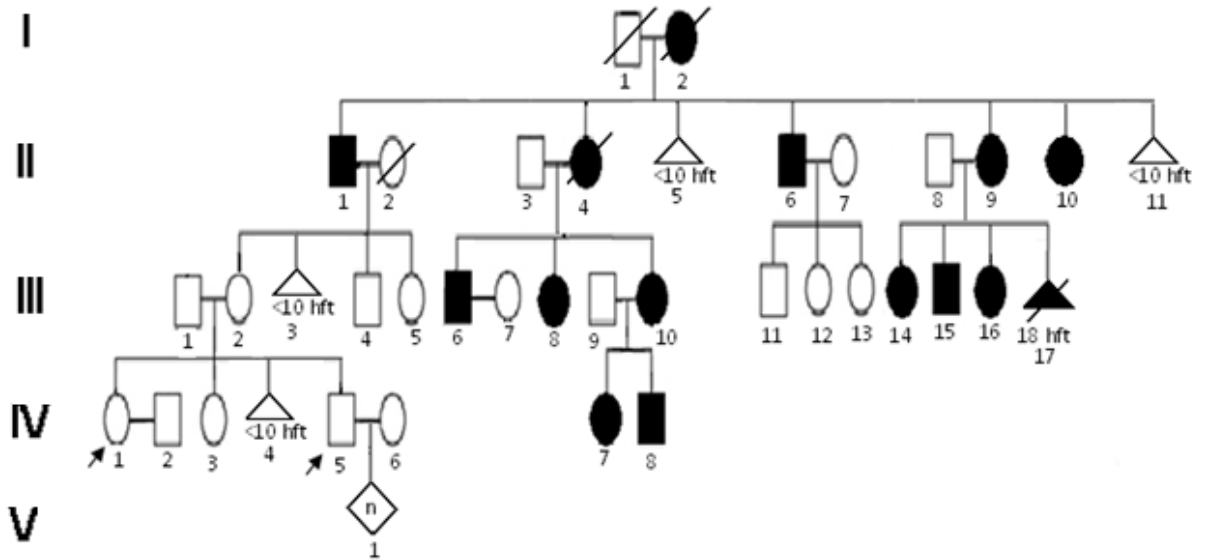
Sperm mitokondrisi zigotta genellikle bulunmadığından, sadece maternal mtDNA bir sonraki nesile aktarılabilir. Dolayısıyla mtDNA mutasyonuna sahip dişiler mutasyonu kalıtırırken, aynı mutasyonu taşıyan erkekler sonraki jenerasyona aktaramazlar. Bu nedenle mtDNA'daki defektler **maternal kalıtım** gösterirler. Fakat mitokondrial miyopati bir olguda paternal kalıtımın bildirildiği de unutulmamalıdır.

Replikatif segregasyon ise mitokondrial mutasyonların ikinci özelliğidir. Hücre bölünmesinde nükleer kromozomların aksine, replike olan mtDNA'lar yeni mitokondrilere rastgele dağılır ve bu yeni mitokondriler de iki yeni hücreye rastgele dağılır. Normal ve mutant mtDNA içeren bir hücre bölündüğünde yavru hücreler **homoplazmi** olarak bilinen sadece normal ya da mutant DNA'yı taşıyan mitokondrileri almış olabilirler. Diğer olasılık ise, yavru hücreler **heteroplazmi** olarak bilinen normal ve mutant DNA'yı taşıyan mitokondrileri almış olabilirler. Bu özellik, her dokuda normal ve mutant mtDNA oranında farklılıklara neden olarak, mitokondrial hastalıklarda bulguların ve şiddetinin farklı dokular ve organlar arasında önemli derecede değişken olmasına neden olur. Azalmış penetrans, değişken ekspresivite ve pleiotropi mitokondrial hastalıkların soyağaçlarındaki tipik özelliklerdir.

Mitokondrial kalıtımın temel özellikleri:

1. Homoplazmik mutant mtDNA'lı bir dişi bütün çocuklarına mutasyonu aktarırken, aynı mutasyonlu erkek neredeyse hiçbir zaman çocuklarına bu mutasyonu aktarmaz.
2. mtDNA'da nokta mutasyon ya da duplikasyon bakımından heteroplazmik dişiler, hastalığın şiddeti önemli derecede değişiklik gösterse de bütün çocuklarına aktarırken heteroplazmik delesyonları genellikle aktarmazlar.
3. mtDNA'da bir mutasyon bakımından heteroplazmik bireylerin çeşitli dokularında mutant mitokondri oranlarının farklılık göstermesi klinik spektrumun farklı seyretmesine sebep olmaktadır. Etkilenmiş aile bireylerinde pleiotropi ve değişken ekspresivite sık görülmektedir.

Mutant mtDNA oranının farklı seyretmesine katkıda bulunan bir diğer mekanizma ise, **mitokondrial bottleneck** olarak bilinmektedir. Oogenez sırasında mtDNA'nın önce azalıp sonra amplifiye olması ile annenin çocuklarına aktardığı mutant ve normal mtDNA arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir.



Şekil 4: Mitokondrial hastalık kalıtım modeli için örnek pedigrisi

Kaynaklar

- Bennett, R. L. (1999). The practical guide to the genetic family history. New York: Wiley.
- Resta, R. G. (1993). The crane's foot—the rise of the pedigree in human genetics. *Journal of Genetic Counseling*, 2, 235–260. doi:10.1007/BF00961574.
- National Coalition of Health Professionals Education in Genetics (NCHPEG) (1995). Core competencies in genetics for all health professionals. Retrieved 10-16- 2007, from <http://www.nchpeg.org/core/corecomps2005.pdf>.
- Bennett, R. L., Steinhaus, K. A., Uhrich, S. B., & O'Sullivan, C. (1993). The need for developing standardized family pedigree nomenclature. *Journal of Genetic Counseling*, 2, 261–273. doi:10.1007/BF00961575.
- Steinhaus, K. A., Bennett, R. L., Uhrich, S. B., Resta, R. G., Doyle, D. L., Markel, D., et al. (1995). Inconsistencies in pedigree nomenclature in human genetics publications: a need for standardization. *American Journal of Medical Genetics*, 56, 291–295 doi:10.1002/ajmg.1320560314.
- Bennett R.L.& French K.S. & Resta R.G: & Doyle D.L.(2008). Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* (2008) 17:424–433. doi 10.1007/s10897-008-9169-9.
- Mueller R, Ian Young. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 10th ed. Churcill Livingstone; 1998.
- Connor M, Ferguson MS. *Essential Medical Genetics* 5th ed. Blackwell Scientific Publications; 1997.
- Thompson & Thompson *Genetics In Medicine* Eight Edition