



Aktüerya Derneği

İstatistikçiler Dergisi: İstatistik & Aktüerya

Journal of Statisticians: Statistics and Actuarial Sciences

IDIA 10, 2017, 2, 96-103

Geliş/Received:13.07.2017, Kabul/Accepted: 03.10.2017

www.istatistikciler.org

Araştırma Makalesi / Research Article

Genetik çalışmalarında ailesel yakınlıkların ölçümü için sınıf-içi ve sınıflar-arası korelasyon katsayıları

Özge Karadağ

Serpil Aktaş

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
İstatistik Bölümü,
Ankara, Türkiye

ozgekaradag@hacettepe.edu.tr

 0000-0002-2650-1458

Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
İstatistik Bölümü,
Ankara, Türkiye

spxl@hacettepe.edu.tr

 0000-0003-3364-6388

Öz

Bu çalışmanın amacı, aile bireyleri arasındaki ailesel yakınlıkları sınıf-içi ve sınıflar-arası korelasyon katsayılarını kullanarak ölçmektir. Bu korelasyon katsayıları ağırlık, kan basıncı, yaş veya kolesterol düzeyi gibi bazı belli özelliklere bağlı olarak aile bireyleri arasındaki benzerlik derecesinin tahmininde önemli bir rol oynamaktadırlar. Temel olarak bu korelasyonlar Pearson tipi korelasyonlardır, ancak genetik çalışmalarda ilişkinin derecesi, tahmin edicilere uygun ağırlık değerleri atayarak yansıtılmaktadır. Çalışmada GAW19 verisi kullanılarak, farklı akraba çiftlerindeki ailesel yakınlıklar, uzun süreli kan basıncı ölçümlerine bağlı olarak sınıf-içi ve sınıflar-arası korelasyon katsayıları ile analiz edilmişlerdir. Çalışma kapsamından incelenen eşleşmeler arasında, anne-kız alt grup eşleşmesinde agregasyon varlığı tespit edilirken, anne tarafından üvey erkek kardeşler arasında ailesel agregasyona ilişkin bir kanıt bulunamamıştır.

Anahtar sözcükler: ilişkili veri; ailesel korelasyon; pedigrî verisi; Pearson ilişki katsayısı.

Abstract

The intra-class and inter-class correlation coefficients for measuring the familial relatedness in genetic studies

The objective of this study is to measure the familial relatedness among the family members by using intra and interclass correlation coefficients. These correlation coefficients play an important role in estimating the degree of resemblance among family members with respect to the some characteristics, such as weight, blood pressure, age or cholesterol level. Basically, these correlations are Pearson type correlations, however in genetic studies, the degree of relationship is integrated to the estimators by assigning appropriate weights. In this study, by using GAW19 data, the familial relatedness between different relative pairs is analyzed via intra-class and inter-class correlations depending on the longitudinal blood pressure measurements. Among the analyzed matches, for the mother-daughter subtype pair the existence of aggregation is detected while there is no evidence of familial aggregation between maternal bothers.

Keywords: correlated data; familial correlations; pedigree data; Pearson correlation coefficient.

1. Giriş

Pedigri tabanlı çalışmalar genetik epidemiyolojide büyük rol oynarlar. Epidemiyoloji genel olarak ilişkisiz bireylere ait gözlem çalışmalarını içerse de çoğunlukla kitle temelli örnekleme kullanılır. Genetik epidemiyoloji ise ailesel geçmişi olan ilişkili bireyler veya planlı olarak belirlenen ve örneklenen soylar/pedigriler üzerine yoğunlaşmıştır [1]. Pedigri tabanlı çalışmalar, hastalığın genetik bir bileşeni olduğunun ortaya çıkarılması, diğer bir ifade ile hastalığın nesiller boyunca pedigriler içerisinde aktarılıp aktarılmadığı hakkında bilgi verici olan çalışmalardır. Genetik biliminde ortak genlerin ve bir çevrenin paylaşılmasından dolayı meydana gelen kümelenme ailesel agregasyon olarak adlandırılır [2].

Genetik epidemiyolojide, ailesel agregasyonun ortaya çıkarılması amacı ile başvurulan birkaç yöntem vardır. Bunlardan ilki fenotipin pedigriler boyunca davranışı hakkında görsel bir ön bilgi sağlayan pedigriler şemalarıdır. Pedigri şemalarının oluşturulması herhangi bir istatistiksel çıkarılamaya dayanmamaktadır. Ancak ailesel agregasyonun gerçek anlamda varlığının analiz edilebilmesi için bazı istatistiksel yöntemlere ihtiyaç duyulur. Ailesel agregasyon varlığı hakkında daha güvenilir bilgi sağlayan istatistiksel ölçütler ve analizler hastalık fenotipinin özelliğine göre (iki düzeyli/nicel) farklılık göstermektedirler. Sürekli nicel durumdaki fenotiplere ait ailesel agregasyonun ortaya çıkarılmasında korelasyon ve kovaryans temelli ölçümler kullanılmaktadır [3].

Çalışmada GAW19 (Genetic Analysis Workshop 19) verisi üzerinden farklı akraba çiftlerindeki ailesel yakınlıkların, uzun süreli kan basıncı ölçümlerine bağlı olarak sınıf-içi ve sınıflar-arası korelasyon katsayıları ile ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. Pedigri korelasyon katsayıları

Pedigri korelasyon katsayıları aynı tür veya farklı tür içindeki bireylerin söz konusu fenotip/fenotipler bakımından birbirlerine ne derecede benzerlik gösterdiklerinin bir ölçüsüdür. Ailesel korelasyon katsayısı bir başka deyişle aileler arasındaki değişkenliğin, toplam fenotipik değişkenliğe oranını ifade etmektedir. Genel olarak söz konusu ilişkinin varlığı, ailesel korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlılığının test edilmesi ile ortaya çıkarılır. Testin sonucuna göre, verideki hiyerarşik yapının çözümlenmesi için çok düzeyli bir modele ihtiyaç olup olmadığı hakkında fikir sahibi olunabilir.

Pedigri analizinde aralarındaki fenotipik ilişkinin araştırıldığı iki bireye eş adı verilir. Pedigrilerdeki bireyler arasındaki eşleştirme aynı türler arasında olabileceği gibi farklı türlerde de olabilir. Pedigrilerdeki türler farklı akrabalık derecelerine karşılık gelmektedir (kardeş, kuzen vb.). Pedigri korelasyon katsayısı iki farklı eş türündeki deneklere ait ölçümler karşılaştırılıyorsa sınıflar-arası korelasyon, aynı türdeki bireylere ait ölçümler karşılaştırılıyorsa sınıf-içi korelasyon olarak adlandırılır. Örneğin bir kadın ile kızının oğluna ait iki ölçüm değeri karşılaştırılıyorsa, hesaplanan pedigri korelasyon katsayısı sınıflar-arası korelasyonu temsil etmektedir. Böyle bir durumda değişkenlerden biri annenin fenotipini temsil ederken, bir diğeri ise annenin kız/kızlarının oğullarından herhangi birinin fenotipine karşılık gelmektedir. Bu durumda anne bir sınıfı, kızlarının oğulları ise diğer bir sınıfı ifade etmektedir.

Sınıf-içi korelasyonlar ise aynı türdeki eşler arasındaki korelasyonu ifade etmektedir. Örneğin kız kardeşler veya kuzenler arasındaki pedigrisel ilişkiler sınıf-içi korelasyonlar olarak nitelendirilebilirler. Sınıf-içi korelasyonlar, aynı türdeki farklı bireylerin, farklı fenotip ölçümleri arasındaki ilişki miktarları için de kullanılabilirler. Aynı sınıftaki iki farklı bireye ait farklı fenotip değerleri arasındaki korelasyona ise sınıf-içi-çapraz korelasyon adı verilir. Sınıf-içi-çapraz korelasyonlar da bir çeşit sınıf-içi korelasyon olarak değerlendirilirler.

Herhangi bir eşleşme türünde N olası eş olduğu varsayalım. Bu eşlerden her birine ait rasgele değişken vektörü x_i ve y_i ($i=1,2,\dots, N$) olmak üzere, bu iki rastlantı değişkeni arasındaki pedigri korelasyon

katsayısı

 r_{xy} ,

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N w_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

olarak tanımlanır. Eşitlikte $\bar{x} = \sum_{i=1}^N w_i x_i / W$, $\bar{y} = \sum_{i=1}^N w_i y_i / W$ ve $W = \sum_{i=1}^N w_i$ olmak üzere, w_i , korelasyon tahminine ait varyansı minimize edecek şekilde belirlenen pozitif ağırlık değeridir ve korelasyonun türüne bağlı olarak belirlenmektedir [4],[5].

r_{xy} sınıflar-arası korelasyona karşılık geldiğinde, m_i ve n_i iki farklı sınıftaki birey sayılarını temsil etmek üzere, her bir alt birime ilişkin eşit ağırlıklandırma Eşitlik 2 ile hesaplanmaktadır:

$$w_i = \begin{cases} \frac{1}{m_i n_i} & m_i \geq 1, n_i \geq 1 \\ 0 & \text{d.d.} \end{cases} \quad (2)$$

r_{xy} sınıf-içi korelasyonu temsil ettiğinde ise, eşit ağırlıklandırma için, w_i ağırlık değeri Eşitlik 3 ile hesaplanabilmektedir:

$$w_i = \begin{cases} \frac{1}{m_i(m_i-1)} & m_i \geq 1 \\ 0 & \text{d.d.} \end{cases} \quad (3)$$

Kitleye ait pedigrî ilişki katsayısı ρ_{xy} 'nin istatistiksel önem kontrolüne ilişkin p-değerinin hesaplanması Fisher'ın z dönüşümüne dayanmaktadır. r_{xy} , ρ_{xy} 'nin pedigrî örneklemeden tahmini olmak üzere Fisher'ın z dönüşümü Eşitlik 4 ile verilmektedir [6]:

$$z(r_{xy}) = \frac{1}{2} \log_e \left(\frac{1+r_{xy}}{1-r_{xy}} \right) \quad (4)$$

Örneklem büyüklüğünün yeterince büyük olması durumunda $z(\rho_{xy})$ rastlantı değişkeni $\frac{1}{2}[\log_e(1+\rho_{xy})-\log_e(1-\rho_{xy})]$ ortalaması ile normal dağılım göstermektedir. Dağılımın varyansı sınıflar-arası korelasyon için $1/(n_p-3)$, sınıf-içi korelasyon için ise $1/(n_p-3/2)$ 'dir. Burada n_p , belirli bir eş gurubu için ailesel korelasyon ile aynı standart hataya sahip bağımsız eş sayısının tahminidir ve aşağıdaki gibidir:

$$n_p = \frac{1}{2} \left[N_0 + \sqrt{N_0^2 + \frac{22(1-r_{xy}^2)}{s^2} r_{xy}^2} \right] \quad (5)$$

Eşitlikte $N_0=1+(1-r_{xy}^2)^2/s^2$ olmak üzere, r_{xy} pedigrî korelasyon katsayısını, s ise katsayıya ait asimptotik standart hata tahminini göstermektedir.

Pedigrî korelasyon katsayısının dağılımı asimptotik olarak genelleştirilmiş çarpımlar momenti tahmin edicisi ile belirlenebilmektedir. İlişkili rastlantı değişkenlerinin varlığında ortalamaya göre çarpımlar momenti Eşitlik 6 ile verilmiştir:

$$\begin{aligned}
 E[(x_i - \bar{x})(y_j - \bar{y})] &= \text{cov}(x_i, y_j) - \text{cov}(\bar{x}, y_j) - \text{cov}(x_i, \bar{y}) + \text{cov}(\bar{x}, \bar{y}) \\
 &= \left\{ \left[1 - \left(\frac{w_i}{W} + \frac{w_j}{W} \right) + \sum_{k=1}^N \frac{w_k^2}{W^2} \right] \text{cor}(x_i, y_j) - \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}}^N \frac{w_k}{W} [\text{cor}(x_i, y_k) + \text{cor}(x_k, y_j)] \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{k=1}^N \sum_{\substack{l=1 \\ l \neq k}}^N \frac{w_k w_l}{W^2} \text{cor}(x_k, y_l) \right\} \sigma_x \sigma_y
 \end{aligned} \tag{6}$$

Eşitlik 6'dan yola çıkarak, pedigrî korelasyon katsayısı r_{xy} 'e ilişkin kareler toplamlarının beklenen değerleri Eşitlik 7, Eşitlik 8 ve Eşitlik 9 ile verilmiştir:

$$E\left[\sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})\right] = \left[\left(W - \frac{\sum_{k=1}^N w_k^2}{W} \right) \text{cor}(x_i, y_i) - \sum_{k=1}^N \sum_{\substack{l=1 \\ l \neq k}}^N \frac{w_k w_l}{W} \text{cor}(x_k, y_l) \right] \sigma_x \sigma_y \tag{7}$$

$$E\left[\sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})^2\right] = \left[\left(W - \frac{\sum_{k=1}^N w_k^2}{W} \right) - \sum_{k=1}^N \sum_{\substack{l=1 \\ l \neq k}}^N \frac{w_k w_l}{W} \text{cor}(x_k, x_l) \right] \sigma_x^2 \tag{8}$$

$$E\left[\sum_{i=1}^N w_i (y_i - \bar{y})^2\right] = \left[\left(W - \frac{\sum_{k=1}^N w_k^2}{W} \right) - \sum_{k=1}^N \sum_{\substack{l=1 \\ l \neq k}}^N \frac{w_k w_l}{W} \text{cor}(y_k, y_l) \right] \sigma_y^2 \tag{9}$$

Herhangi bir eşleşme durumu altında her bir çift arasındaki pedigrî korelasyon katsayısı, pedigrisel yapı nedeni ile birbiriyle ilişkilidir. Pedigrî korelasyon katsayısı ρ_{xy} 'nin varyansı Taylor serisinin ikinci dereceden açılımı ile elde edilebilmektedir:

$$\text{Var}(r_{xy}) = \frac{\rho_{xy}^2}{4} \left\{ \frac{\text{var}(s_x^2)}{\sigma_x^4} + \frac{\text{var}(s_y^2)}{\sigma_y^4} + 2 \frac{\text{cov}(s_y^2, s_x^2)}{\sigma_x^2 \sigma_y^2} - 4 \left[\frac{\text{cov}(s_x^2, s_{xy})}{\sigma_x^2 \sigma_{xy}} + \frac{\text{cov}(s_y^2, s_{xy})}{\sigma_y^2 \sigma_{xy}} - \frac{\text{var}(s_{xy})}{\sigma_{xy}^2} \right] \right\} \tag{10}$$

Eşitlik 10 ile verilen ifade, kitle korelasyon katsayılarının ve varyans-kovaryans değerlerinin örneklemeden elde edilen tahminleri r_{xy} , s_x^2 , s_y^2 , s_{xy} kullanılarak hesaplanır:

$$s_x^2 = \left(W - \sum_{k=1}^N \frac{w_k^2}{W} \right)^{-1} \sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})^2 \tag{11}$$

$$s_y^2 = \left(W - \sum_{k=1}^N \frac{w_k^2}{W} \right)^{-1} \sum_{i=1}^N w_i (y_i - \bar{y})^2 \tag{12}$$

$$s_{xy} = \left(W - \sum_{k=1}^N \frac{w_k^2}{W} \right)^{-1} \sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \quad (13)$$

Pedigri analizlerinde bireylere ait eşleşme türleri ikiye ayrılabilir. Cinsiyetten bağımsız olarak gruplanan birey çifti için ana eşleşme söz konusu iken, cinsiyete bağlı olarak incelenen eşleşmelerdeki bireyler alt eşler olarak adlandırılır. Asıl tür eşlere örnek olarak ebeveyn -yavru eşleşmesi verilebilecekken, bu ana eşleşmeye ait alt grup eşleşmeleri baba-oğul, anne-oğul, anne-kız ve baba-kız eşleşmesidir. Ailesel agregasyon çalışmalarında asıl hedef alt gruplar arasındaki korelasyonların elde edilmesidir. Ana gruplar arasındaki korelasyonlar cinsiyet değişkeni devre dışı bırakılarak yeniden hesaplanabilir [7].

Ailesel agregasyon çalışmalarında ana eş grupları altındaki tüm alt eş gruplarına ait korelasyonların aynı olup olmadığı istatistiksel olarak test edilebilir. Bu amaç için kullanılacak olan test ki-kare homojenlik testidir. Her bir ana eş grubunda yer alan alt eş grupları boyunca korelasyonlar homojendir hipotezi, en az bir grup için farklıdır seçenek hipotezine karşı test edilir. Sadece bir bağımlı değişken ve k alt eş grup söz konusu olduğunda test istatistiği (k-1) serbestlik dereceli ki-kare dağılımına sahip olmaktadır. Birden fazla sayıda bağımlı değişken bakımından alt eş grupları arasındaki korelasyonların homojenliği test edilmek istendiğinde, bağımlı değişken sayısı p olmak üzere, sınıflar-arası korelasyonlar için test istatistiği (k-1)p² serbestlik dereceli ki-kare dağılımına yakınsarken, sınıf-içi korelasyonlar için ki-kare serbestlik derecesi (k-1)p(p-1)/2'dir.

3. Pedigri şemaları

Pedigri şemaları söz konusu fenotipin ya da fenotiplerin aile bireyleri arasında nesiller boyunca ne şekilde davrandığını, bireyler arasındaki genetik ilişkileri ve hastalığın medikal geçmişini görsel olarak özetleyen şemalardır [8]. Bu görseller genetik bağlantı ve ilişki analizleri için aile temelli bir yaklaşım gerekliliği hakkında bilgi verici unsurlardır. Pedigri şemalarında hastalığın nesiller boyunca kalıtımının gözlemlenebilmesi için yanıt değişkeninin iki düzeyli (0=hasta değil,1=hasta) yapıda olması gereklidir.

4. GAW 19 çözümlemesi

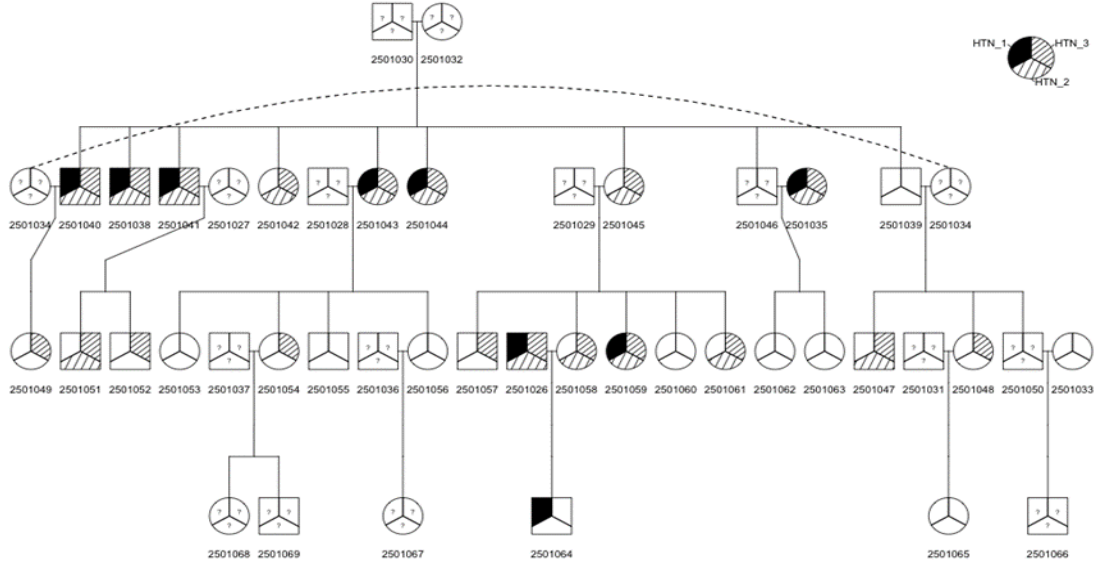
Çalışmada incelenen veri seti, 1982 yılından beri gerçekleştirilen GAW çalışmasının 19'ncusuna ait pedigri verisidir. Veriler, 2. tip diyabet duyarlılığını etkileyen genetik varyantların ortaya çıkarılması amacı ile düzenlenen "T2D-GENES Consortium" bünyesinde toplanmıştır. Texas eyaletinin San Antonio şehrinde yürütülen T2D-GENES Project 1 projesi, San Antonio Aile Çalışması (SAFS-San Antonio Family Study) bünyesindeki San Antonio Aile Kalp Çalışması, San Antonio Aile Diyabet/Safra Kesesi Çalışması, Böbrek Rahatsızlığı (Nephropathy) ve Diyabet Çalışması aile bileşenin incelenmesi çalışmalarını kapsamaktadır. Projede 1943 Hispanik denek incelenmiştir. Bunlardan 1021 tanesi 2.tip diyabet hastası iken 922 tanesi kontrol grubudur. Oldukça karmaşık bir pedigri yapısına sahip olan projede 20 Meksikan-Amerikan aile incelenmiştir. Aile verisinde 20 pedigri (m=2,3,...47) ve 1389 birey bulunmaktadır.

Çalışmada incelenen pedigri verisinde en küçük aile 27 birey içeren 47. pedigri iken, en geniş aile 107 birimlik 2. pedigridir. Projeye konu olan hastalıklar için ortak fenotip kan basıncı olarak belirlenmiş ve sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri uzun süreli olarak kaydedilmiştir [9].

İncelenen veriye ait pedigri şemalarının oluşturulmasında iki düzeyli hipertansiyon (HTN) fenotipi dikkate alınmıştır. Kan basıncına ilişkin HTN fenotipi, sistolik ve diastolik kan basıncına bağlı bir değişkendir. Sistolik kan basıncının SKB≥140 mmHg ve diastolik kan basıncının DKB≥90 mmHg olması durumunda HTN=1, diğer durumlarda ise HTN=0 olarak tanımlanmaktadır. Uzun süreli olarak gözlenen fenotipe ilişkin 3 farklı zaman noktasındaki fenotip ölçümleri birinci, ikinci ve üçüncü zaman noktalarına ilişkin olmak üzere, sırasıyla, HTN_1, HTN_2 ve HTN_3'tür. Şekil 1 ile 44 birey içeren orta büyüklükte denilebilecek 25. pedigriye ait pedigri şeması verilmiştir. Şekilde, uzun süreli

fenotiplerin, her 3 zaman noktasında için de aile bireyleri arasındaki davranışı aynı anda gözlemlenebilmektedir.

Şekil 1.HTN-1, HTN-2 ve HTN-3 değişkenlerinin 25. pedigrideki birlikte davranışları



Şekil 1 ile verilen pedigrî şemasında erkekler kare, kadınlar ise daire ile sembolize edilmişlerdir. Dolu gözeler HTN yanıt değişkeninin “1” değerini aldığı hastalık durumunu ifade etmektedirler. “?” simgesi ise HTN yanıt değişkenine cevap alınamayan, gözlenemeyen bireyleri temsil etmektedir. 25. pedigrî 4 nesle sahip olan bir pedigrîdir. Pedigrî şemasının en üst seviyesindeki nesilde, biri kadın diğeri erkek olmak üzere soy kurucuları bulunmaktadır. Pedigrî şemalarında düz çizgiler pedigrîsel ilişkileri ifade ederken, kesik çizgiler ise aynı bireyin pedigrî içindeki birden fazla eşleşmesini ifade etmektedir.

Şekil 'den, 25. pedigrî içerisinde hipertansiyon olma durumunun belirli bazı türler arasında aktarıldığı hakkında bilgi vermektedir. Ancak ailesel agregasyon varlığından söz edebilmek için, bu görsel yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın nesiller boyunca kalıtımı hakkında daha güvenilir bir kanıt sağlayacak olan ölçütler istatistiksel ailesel/pedigrîsel korelasyon katsayılarıdır.

Pedigrî verisine ait ailesel korelasyon katsayıları (sınıf-içi, sınıflar-arası), farklı eş grupları altında, her üç zaman noktasındaki fenotip ölçümleri için hesaplanmıştır. Pedigrî verisi 20 geniş aileden meydana geldiği için pedigrî örneğinde farklı eşleşmeler söz konusudur. Agregasyon analizi altında nesil sayısının en çok iki olduğu eşleşmeler incelemeye alınmıştır. Bu eşleşmelerden anne ve kız alt grup eşleşmesine ait uzun süreli ailesel sınıflar-arası korelasyonlar aşağıda verilmiştir.

	SKB_1			SKB_2			SKB_3		
	f n _p	r [s.hata]	p-değeri	f n _p	r [s.hata]	p-değeri	f n _p	r [s.hata]	p-değeri
SKB_1	293 171,0	0,3636 [0,0667]	p<0.001	293 182,6	0,3885 [0,0632]	p<0.001	293 171,3	0,4137 [0,0637]	p<0.001
SKB_2	293 133,3	0,3767 [0,0748]	p<0.001	293 182,1	0,3573 [0,0650]	p<0.001	293 178,9	0,3743 [0,0646]	p<0.001
SKB_3	293 172,0	0,3311 [0,0682]	p<0.001	293 182,0	0,3277 [0,0665]	p<0.001	293 178,1	0,3769 [0,0646]	p<0.001

Çizelge 1. Anne-kız eşleşmesine ait sınıflar-arası ailesel korelasyon katsayıları.

GAW verisine ait ailesel korelasyon katsayılarının hesaplanmasında hiç kayıp bilgi içermeyen 849 bireye ilişkin SKB verisi kullanılmıştır. Çizelge 1’de satırda anneye ilişkin SKB değerleri, sütunda ise kızına ilişkin SKB değerleri yer almaktadır. İncelenen eşleşme türündeki pedigrî korelasyon katsayısının 0’a eşit olduğu yokluk hipotezinin sınındığı testlere ilişkin katsayı anlamlılıkları incelendiğinde, SKB fenotipinin her üç vizite zamanındaki ölçüm değerleri bakımından anne ve kız arasındaki sınıflar-arası ailesel korelasyonun anlamlı olduğunu % 5 anlamlılık düzeyinde söylemek mümkündür. Ebeveyn-çocuk ana eşleşme grubu altındaki alt eşleşme gruplarına ait korelasyonların homojenlik testine ait 3 serbestlik dereceli ki-kare test istatistikleri ve p-değerleri sırasıyla, SKB-1,SKB-2 ve SKB-3 için, 2,372 (p-değeri=0,305), 1,007 (p-değeri=0,604) ve 2,216 (p-değeri=0,330) olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre ebeveyn-çocuk ana eşleşme grubu altındaki dört alt eşleşme grubuna ait korelasyonlarının homojen olmadığına ilişkin elimizde yeterli kanıt olmadığı % 5 anlamlılık düzeyinde söylenebilir.

Anne tarafından üvey erkek kardeşler alt grup eşleşmesine ait uzun süreli ailesel sınıf-içi korelasyonlar aşağıda verilmiştir:

	SKB_1			SKB_2			SKB_3		
	f n _p	r [s.hata]	p-değeri	f n _p	r [s.hata]	p-değeri	f n _p	r [s.hata]	p-değeri
SKB_1	17 8,7	0,1014 [0,3570]	0,7844	17 11,4	0,0076 [0,3100]	0,9825	17 11,9	0,1562 [0,2979]	0,6393
SKB_2	17 11,4	0,0076 [0,3100]	0,9825	17 9	-0,0918 [0,3523]	0,8013	17 10,7	0,0017 [0,3206]	0,9962
SKB_3	17 11,9	0,1562 [0,2979]	0,6393	17 10,7	0,0017 [0,3206]	0,9962	17 8,9	0,1658 [0,3497]	0,6496

Çizelge 2. Anne tarafından üvey erkek kardeşler eşleşmesine ait sınıf-içi ailesel korelasyon katsayıları.

Çizelge 2 ile verilen sınıf-içi korelasyon katsayıları incelendiğinde anne tarafından üvey erkek kardeşler arasında her üç zaman noktasındaki karşılıklı korelasyonların istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Üvey kardeşler ana eşleşme grubu altındaki alt eşleşme gruplarına ait korelasyonların homojenlik testine ait 5 serbestlik dereceli ki-kare test istatistikleri ve p-değerleri sırasıyla, SKB-1,SKB-2 ve SKB-3 için, 2,4556 (p-değeri=0,783);12,09274 (p-değeri=0,034) ve 39,7655 (p-değeri=0,000) olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre üvey kardeşler ana eşleşme grubu altındaki alt eşleşme grubuna ait korelasyonlarının birinci zaman noktasında elde edilen ölçümler bakımından homojen olmadığına ilişkin elimizde yeterli kanıt olmadığı, ikinci ve üçüncü zaman noktalarındaki ölçümler bakımından ise homojen olmadıkları % 5 anlamlılık düzeyinde söylenebilir.

5. Sonuç ve Tartışma

Yukarıda örnekleri verilen 20 aile içindeki eşleşmelerin tamamı en çok iki nesil için incelenmiş ve özellikle birinci derece akrabalıklarda ailesel agregasyona ilişkin ipuçları elde edilmiştir. Bu durumda genetik ilişki analizinde kullanılacak olan istatistiksel modelin pedigrî bireyleri arasındaki ailesel korelasyonları hesaba katacak bir model olması durumunda modelin artıksal standart hatalarının küçülmesi beklenmektedir. Ailesel agregasyon varlığında bireyler arasındaki pedigrisel ilişkiler modele akrabalık matrisi ile yansıtılmaktadır.

Yineleme risk oranı ve ilişki katsayılarının büyük olması, ailesel agregasyonun da o derece fazla olduğu anlamına gelmektedir. Ancak agregasyona ait güçlü bir kanıt varlığı, hastalığın mutlaka bir genetik faktörü olduğu anlamını taşımaz. Genel olarak hastalıklı bireylerin, belirli ailelerde rastgelelikten uzak bir biçimde daha sık görülmesi durumunda, ailesel agregasyon varlığından söz edilebilir ancak ailesel agregasyonun varlığı tek başına hastalığın genetik bir temeli olduğunu söyleyebilmek için yeterli değildir. Ailesel agregasyon varlığına ailesel çevre gibi farklı bir faktör de neden olabilir. Bu aşamada ailesel

agregasyon kalıbının belirlenmesi ve kalıtsallık tahminlerinin yapılabilmesi için varyans bileşenleri modellenmesi gündeme gelmektedir.

Kaynaklar

- [1] J. Hopper, T. Bishop, D. Easton, 2005, Genetic epidemiology: population – based family studies in genetic epidemiology, *The Lancet* 366, 1398-1406.
- [2] Ö. Karadağ, 2016, Genetik Epidemiyolojide Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller Yaklaşımı, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- [3] R.C. Elston, 2000, Introduction and overview, *Statistical Methods in Medical Research*, 9: 527-541.
- [4] K.J. Keen, R.C. Elston, 2003, Robust asymptotic sampling theory for correlations in pedigrees, *Stat Med* 22: 3229–3247.
- [5] G. Mathew, Y. Song, R.C. Elston, 2011, Interval estimation of familial correlations from pedigrees, *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*; 10(1): Article 11.
- [6] R.A. Fischer, 1921, On the “probable error” of a coefficient of correlation deduced from small sample, *Metron* 1: 1-32.
- [7] S.A.G.E., Version 6.3, 2012, Statistical Analysis for Genetic Epidemiology, <http://darwin.cwru.edu/sage/>.
- [8] J.P. Sinnwell, T.M. Therneau, D.J. Schaid, 2014, The kinship2 R package for pedigree data, *Human Heredity*, 78:81-93.
- [9] J. Blangero, T.M. Teslovich, X. Sim, M.A. Almedia, G. Jun, T.D. Dyer, M. Johnson, J.M. Peralta, A.K. Manning, A.R. Wood, et al., 2015, Omics-squared: Human genomic, transcriptomic and phenotypic data for Genetic Analysis Workshop 19, *BMC Proceedings*, 9 Suppl 8:S2.