

GENETİK DANIŞMADA BAYES TEOREMİNİN UYGULAMALARI Application of Bayes Theorem in genetic counseling

Sennur DEMİREL¹, Said BODUR²

Özet: Bu çalışmada, tek gen hastalıklarının taşıyıcılık risklerinin hesaplanmasında, Bayes teoremi prensiplerinin genetik danışmada kullanımı uygulamalı olarak incelendi. Bayes teoremi, aile hikayesi ve elverişli bilgilerin tümünün birden değerlendirilmesine imkan sağlayarak klinik analizi kolaylaştırmaktadır. Ayrıca bilgisayar destekli tanısal yaklaşımda önceden riskleri hesaplayabilme olanağına sahiptir. Bayes teoremi, genetik hastalıkların tekrarlama risklerinin hesaplanmasında en yakın olasılığı bulmak için doğru bilgilerin hızlı kombinasyonunun sağlanmasında yardımcı olur.

Anahtar Kelimeler: Bayes teoremi, Tek gen hastalıkları

Abstract: The authors aimed to show the application of the principles of Bayes theorem for calculation of carrier risks in single-gene disorders. Bayes theorem gives an opportunity for the use of family history and also the use of all present information in diagnosis. It is highly suitable for clinical application because its use is independent of the study's designs. The theorem allows the analysis of risk factors in early diagnosis by using computer systems. Bayes theorem supplies the quick combination of the correct information to find out the closest probability in the calculation of re-occurrence of genetic diseases.

Key Words: Bayes theorem, Single-gene defect

Genetik danışma verirken bir hastalığın ortaya çıkışına ait risk tahmininin doğru yapılabilmesi konusu hekimlerin başını ağrıtır. Bu, prenatal tanı ve taşıyıcılık risklerinin hesaplanmasında daha da öne çıkar. En yaygın kullanılan genetik risk tahminleri tek gen hastalıklarında uygulanan ampirik risklerdir. Örneğin otozomal resesif kalıtımda taşıyıcı ebeveynin her yeni doğacak çocuğunun 1/4 hasta doğma olasılığı gibi. Oysa ki olay bu denli basit değildir. Her genetik hastalığın kendine özgü özellikleri vardır ve bu özellikler hastalık için ilk başta düşünülen "ön olasılıklara" eklenerek hastalığın ortaya çıkış riskini artırıp azaltabilir. Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkışı, penetrans yokluğu, X kromozom inaktivasyonunda dengesizlik, bunlardan birkaçıdır. Bunlara "koşullu olasılık" denir ve başlangıçta bilinen ön olasılıklar

ile birleştirildiğinde bizi son ve daha anlamlı bir risk tahminine götürür. Bu bağlamda "Bayes teoremi", ampirik riske ilave olarak kullanılan çeşitli test sonuçlarını, bağlantı analizlerini ve bireylere özgü koşulları risk hesaplarına katabildiğimiz bir yoldur ve genetik danışmanlığı daha güvenli yapabilmemize olanak tanır.

BAYES TEOREMİ

Bilimsel karar yöntemlerinden biri olan Bayezyan yaklaşım, olasılıklı (kesin olmayan) bir bilginin incelenmesine objektif bir bakış açısını esas alır ki, bu yaklaşım bilimsel gerçekten ziyade bilginin aşamalarına odaklanır. Thomas Bayes (1764)'e izafe edilen bu düşüncenin tam olarak ifadesini bulması 1930'lara kadar gecikmiş ve ancak 1970'lerden sonra epidemiyolojik çalışmalarda yer almaya başlamıştır (1). Diğer yandan bu teorem genetik danışmanlar tarafından, pedigrî bilgileri ile klinik verilerin kombine edilmesinde ve taşıyıcılık risklerinin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılmıştır (2-7). Buna paralel olarak bilgisayar destekli tanısal yaklaşımda kullanımı giderek

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi KONYA
Tıbbi Genetik. Prof.Dr.¹.
Halk Sağlığı. Prof.Dr.².

Geliş tarihi: 4 Temmuz 2002

artmaktadır. Bayes hesapları çalışma düzeninden bağımsız olduğundan klinik analizde diğer bazı karar yaklaşımlarından daha esnek ve geleceğe ait olasılıkları hesaplayabilme olanağına sahiptir (8-11) (Bak EK-1).

RİSK HESAPLARINDA KULLANILAN BAZI TANIMLAR

Ön olasılık (prior risk): Tanı öncesi hastalık prevalansı. Örneğin, mutant genin ebeveynden kalıtılma olasılığıdır.

Koşullu olasılık (conditional probability, conditional information): Bir olayın diğer bir olayın varlığına bağlı olasılığı. Örneğin, hastalığın varlığına ya da yokluğuna ait eldeki mevcut bilgi.
Birlikte olasılık (joint probability, joint odds): İki olayın birlikte gözlenme olasılığı. Ön olasılıkla koşullu olasılığın çarpımıdır.

Son olasılık (final risk): Bayes hesaplamaları sonunda bulunan olasılıktır. Hastalık kalıtılmış olanlardaki birlikte olasılığın, hastalık kalıtılmış ve kalıtılmamış olanlardaki birlikte olasılığın toplamına bölünmesinden elde edilir.

İLERİ YAŞLARDA ORTAYA ÇIKAN OTOZOMAL DOMİNANT HASTALIKLARIN BAYES DENKLEMİ İLE RİSK HESABI

Mendeliyen kalıtım gösteren otozomal dominant hastalıklar genellikle yapısal ya da reseptör proteinleri kodlayan genlerde mutasyonla ortaya çıkmaktadır (2). Bu mutasyonlar yeni oluşmuş veya atasal orijinli olabilirler. Genellikle hastalar heterozigot durumdadır ve otozomal dominant mutant genin alleli fonksiyonel olduğundan, hastadan hastaya klinik değişiklik (ekspresivite) görülebilir (12,13). Homozigot durumda semptomlar çok daha ciddi ve ölümcül olabilmektedir. Bazı otozomal dominant genlerin penetrans yokluğundan söz edilmektedir. Kalıtsal kolon kanserinde olduğu gibi birey mutant geni taşımasına rağmen hayat boyu klinik bulgu vermeyebilir. Bu durum kuşak atlama olarak değerlendirilmektedir (14). Huntington hastalığı gibi diğer bazı otozomal dominant hastalıklarda da semptomların ortaya çıkması yaşa bağlıdır ve ileri

yaşlara kadar risk altındaki bireyleri klinik olarak belirleyebilmek mümkün olmayabilir. Mutant genin varlığını ve mutasyon bölgelerini saptayabilmek için moleküler tanı testleri vardır; ancak ülkemizde henüz çok yaygınlaşmamış olan bu yöntemleri uygulamadan önce Bayes teoremi ile risk altındaki bireylerin saptanması gerekmektedir. Örnek olarak, babası Huntington hastalığından ölmüş olan 50 yaşında bir birey, çocuğunda bu hastalığın görülme riskini öğrenmek istemektedir. Biz önce 50 yaşında bulunan bu bireyin hasta olma riskini hesaplayalım. Huntington hastalığı, ilk belirtileri 25-55 yaşlar arasında ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Bu bireye, mutant genin babasından kalıtılmış olma riski 1/2'dir (ön olasılık); ancak hastalığın semptomları olguların % 80'inde 50 yaştan önce bulgu verdiğinden, örneklenen bireyde hastalığın gelişme riski % 20 (1/5) civarındadır (koşullu olasılık). Tablo 1'de görüldüğü gibi hastalığın kalıtılmış olma birlikte olasılığı 1/10'dur. Hastalığın kalıtılmamış olması birlikte olasılığı ise ön olasılık (1/2) ve bu yaşa kadar hastalık görülmediğinden 1 olan koşullu olasılık çarpımından 1/2'dir. Eldeki veriler Bayes denklemine uygulandığında bu bireyin hastalanma son olasılığı 1/6 olarak hesaplanır.

Tablo 1. Huntington hastalığının Bayes teoremi ile risk hesabı

	Hastalık kalıtılmış	Hastalık kalıtılmamış
Ön olasılık	1/2	1/2
Koşullu olasılık	1/5	1
Birlikte olasılık	1/10	1/2

$$\text{Son olasılık} = \frac{1/10}{1/10 + 1/2} = 1/6 = \%16,67$$

Çocuk babanın genlerinin yarısını aldığından, çocuğun babasından mutant geni almış olma olasılığı (1/2), babanın taşıdığı hastalanma riski (1/6) ile çarpılırsa örneklenen bireyin çocuğunun hastalanma riski 1/12 (% 8.33) olarak bulunur;

ancak babanın 55 yaşına kadar sağlıklı geçireceği her yıl, çocuğunda Huntington hastalığının ortaya çıkma olasılığını giderek azaltacaktır (15).

OTOZOMAL RESESİF HASTALIKLARDA TAŞIYICILIK RİSKİNİN HESAPLANMASI

Otozomal resesif genler, heterozigot durumda fenotipik belirti vermeden kuşaktan kuşağa aktarılır; iki heterozigotun evliliği ile çocuklarda homozigot duruma gelerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olurlar (12-16). Hastalığın homozigot resesif durumda görülmesi ebeveyleerin taşıyıcı olduğunu kesinleştirebilir ve doğacak her çocuk için hasta olma riski 1/4 olarak belirlenir. Günümüzde, henüz yaygın görülen bazı tek gen hastalıkları dışında, çoğu hastalığın taşıyıcılarını hasta çocuklar doğmadan önce saptama ve önlem alma olanağına sahip değiliz. Ancak hasta bir çocuk doğduktan sonra kardeşlerin ve aile ağacında yer alan diğer bireylerin taşıyıcı olup olmadığını sorgulamaya başlarız. Örnek olarak, otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olan kistik fibrozis tanısı almış bir çocuğun kardeşinin taşıyıcılık riskini hesaplamaya çalışalım. Şekil 1'de görüldüğü gibi genotipi (aa) olan hasta çocuğun normal görünen kardeşinin, heterozigot taşıyıcı (Aa) olma ön olasılığı 1/2, homozigot normal (AA) olma ön olasılığı 1/4'dür. Fenotipi normal olan bu kardeş için koşullu olasılık 1'dir. Taşıyıcı olma ve olmama birlikte olasılıkları hesaplanarak Bayes denkleminde uygulandığında; bu kardeşin mutant geni heterozigot olarak taşıma riski 2/3 olarak bulunur (Tablo II).

Tablo II. Otozomal resesif bir hastalık için taşıyıcılık riskinin hesaplanması

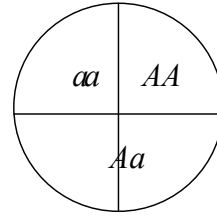
	Heterozigot (Aa)	Homozigot (AA)
Ön olasılık	1/2	1/4
Koşullu olasılık	1	1
Birlikte olasılık	1/2x1=1/2	1/4x1=1/4

$$\text{Son olasılık} = \frac{1/2}{1/2 + 1/4} = 2/3$$

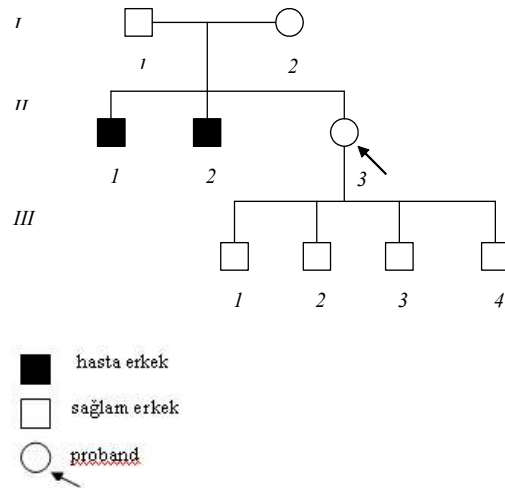
Tablo III. Bayes teoremi ile X'e bağlı resesif hastalıklarda taşıyıcılık riskinin hesabı.

	II-3 taşıyıcı	II-3 taşıyıcı değil
Ön olasılık	1/2	1/2
Koşullu olasılık	(1/2) ⁴	(1) ⁴
Birlikte olasılık	1/32	1/2=16/32

$$\text{Son olasılık} = \frac{1/32}{1/32 + 16/32} = 1/17$$



Şekil 1. Otozomal resesif bir hastalık için genotip olasılıkları: aa(1/4), AA(1/4), Aa(1/2).



Şekil 2. Duchenne müsküler distrofi saptanan bir ailenin pedigri

X'E BAĞLI RESESİF HASTALIKLARDA TAŞIYICILIK RİSKİNİN HESAPLANMASI

X'e bağlı resesif hastalıklar çoğunlukla erkeklerde görülür; dişilerde iki X kromozomu bulunduğundan, Liyonizasyon olgusunda herhangi bir dengesizlik olmadıkça, resesif etkili mutant genleri fenotipik olarak belirleyebilmek zordur. Böyle durumlarda Bayes teoremi taşıyıcılık riskinin hesaplanmasında kolaylık sağlamaktadır.

Örnek olarak Şekil 2'de Duchenne müsküler distrofi görülen bir ailenin pedigrisi verilmiştir. Bu ailede II. kuşağın 3. bireyinin taşıyıcılık riski sorulmaktadır. II-3'ün iki erkek kardeşi hasta olduğu için anneleri (I-2) kesin taşıyıcıdır. II-3, annesinden bu geni taşıyan X kromozomunu 1/2 olasılıkla almış olabilir (ön olasılık). Şayet II-3 bu geni almış olsaydı, erkek çocuklarının yaklaşık yarısının hasta olması beklenirdi; ancak 4 erkek çocuğunun 4'ü de normaldir (koşullu olasılık). Bu veriler formüle uygulandığında II-3'ün taşıyıcı olma olasılığı 1/17 olarak hesaplanır (Tablo III).

İstersek II-3'ün taşıyıcı olmama olasılığına bağlı bulgularla denklemi kurarak yine aynı sonuca ulaşabiliriz.

$$\text{Son olasılık (II-3 taşıyıcı değil)} = \frac{16/32}{16/32+1/32} = 16/17$$

Taşıyıcı kadınların her bir hücrelerinde maternal ya da paternal kökenli X kromozomlarından birinin tesadüfi inaktivasyonuna bağlı olarak kreatin kinaz seviyesinde azalma beklenmektedir (2). Örneklenen bireyde kreatin kinaz seviyesi normal bulunmuştur. Bu bulgular da bilgisayar ortamında hazırlanabilecek bir pedigrî programına koşullu olasılık olarak eklenebilir ve II-3'ün taşıyıcı olmadığı sonucuna daha fazla yaklaşılabilir. Aslında riskli bireylerde moleküler genetik yöntemler, RFLP ve bağlantı analizleriyle mutasyonun varlığını saptamak ve genlerin aile içindeki dağılımını izlemek mümkündür (17-19). Fakat bu tanı yöntemleri ülkemizde, henüz yaygın kullanılmamakta ve tekrarlama risklerinin doğru saptanması toplumumuz için önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; Bayes teoremi genetik danışmada,

elverişli bilgilerin hepsini birlikte kullanma olanağı sağlayarak, tekrarlama risklerinin doğru hesaplanmasında ve ayrıca genetik tarama ve tanı test sonuçlarının değerlendirilmesinde yaygın uygulama alanına sahiptir.

EK-1

Pozitif testin kestirim (prediktif) değerini hesaplanmanın bir yöntemi olan Bayes teoremi bazı matematik formüller içerir. Bu formül pozitif testin tahmin değerini, başka deyişle pozitif test sahibi kişinin hasta olma olasılığını verir (10):

$$P(H^+ \text{ ve } T^+) = \frac{P(T^+ \text{ ve } H^+) \times P(H^+)}{P(T^+ \text{ ve } H^+) \times P(H^+) + P(T^+ \text{ ve } \bar{H}^+) \times P(\bar{H}^+)}$$

$P(H^+)$ ön olasılığı (prevalans), $P(H^+ \text{ ve } T^+)$ hem hastalık mevcudiyetini hem test pozitifliğini temsil eder, ki bu yolla test sonucu pozitif olanların hasta olma olasılığı hesaplanmış olur.

Bu teoriye göre test sonucu pozitif ise, hastalık olma olasılığı duyarlılık, seçicilik ve prevalans ile ilişkili olup toplumdaki prevalans arttıkça artma özelliğindedir (8).

Duyarlılık, seçicilik ve prevalans terimleri kullanılarak Bayes denklemi şu şekilde ifade edilir:

$$P(H^+ \text{ ve } T^+) = \frac{\text{Duyarlılık} \times \text{Prevalans}}{(\text{Duyarlılık} \times \text{Prevalans}) + [(1 - \text{Seçicilik}) \times (1 - \text{Prevalans})]}$$

Aynı şekilde test negatiflerin kestirim değeri Bayes teoremine göre şöyle formüle edilir:

$$P(\bar{H}^+ \text{ ve } \bar{T}^+) = \frac{\text{Seçicilik} \times (1 - \text{Prevalans})}{[\text{Seçicilik} \times (1 - \text{Prevalans})] + [(1 - \text{Duyarlılık}) \times \text{Prevalans}]}$$

KAYNAKLAR

1. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 20-22.
2. Connor C, Ferguson-Smith M. *Medical genetics*. Fifth ed. London: Blackwell Science; 1997. p. 220-221.
3. Taube A, Malmquist J. *Count on your beliefs. Bayes' theorem in diagnosis*. *Lakartidningen* 2001; 98: 2910-2913.
4. Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC. *Bayesian value of information analysis. An application to a policy model of Alzheimer's disease*. *Int J Technol Assess Health Care*. 2001; 17: 38-55.
5. Gu H, Wallsten TS. *On setting response criteria for calibrated subjective probability estimates*. *J Math Psychol* 2001; 45: 551-563.
6. Briggs AH. *A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. An illustration and application to blood pressure control in type 2 diabetes*. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 69-82.
7. Degioanni A, Darlu P. *A Bayesian approach to infer geographical origins of migrants through surnames*. *Ann Hum Biol* 2001; 28: 537-545.
8. Budnick LD. *Statistics*. In: Cassens BJ, editor. *Preventive medicine and public health*, 2nd ed. Baltimore: William-Wilkins; 1992. p.43-84.
9. Berry DA. *A case of Bayesianism in clinical trials*. *Stat Med* 1993; 12 (15-16): 1377-1393.
10. Dawson Saunders B, Trepp RG. *Basic 2nd clinical biostatistics*. Connecticut: Appleton-Lange; 1994. p.240-241.
11. Armigate P, Berry G. *Statistical methods in medical research*, 3rd ed. Massachusetts: Science; 1994. p. 71-76.
12. Oğuzkan S, Cinbiş M, Ayter Ş, Anlar B, Aysun S. *Türk toplumunda NFI geni polimorfik markırlarında saptanan yeni markırlar*. 7. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi; 2001. s.63.
13. Coon H, Lepperty MF, Kronenberg F, Province MA, Myers RH, Arnett DK, et al. *Evidence for a major gene accounting for mild elevation in LDL cholesterol: The NHLBI family heart study*. *Ann Hum Genet* 1999; 63: 401-412.
14. Başaran N. *Tıbbi genetik*. 6. basım. Bilim Teknik Yayınevi, Eskişehir; 1996. ss. 84-99.
15. Emery AEH. *Elements of Medical Genetics*. 6th ed. Churchill Livingstone: Edinburgh, 1983; pp. 225-260.
16. Demirel S, Kaplanoğlu N, Acar A, Bodur S, Paydak F. *The frequency of consanguinity in Konya, Turkey, and its medical effects*. *Genetic counselling* 1997; 8: 295-301.
17. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of medical genetics*. 2nd ed. Baltimore: Copyright; 1998. p. 284-287.
18. Zhang MQ. *Discriminant analysis and its application in DNA sequence motif recognition*. *Brief Bioinform*. 2000; 1: 331-342.
19. Mo HD, Jiang CJ. *Inferred genotype of DNA molecular marker by Bayesian theorem*. *Yi Chuan Xue Bao* 2001; 28: 568-574.