

DERLEME

REVIEW

Temel Genetik ve Kalıtım Modelleri

Basic Genetics and Inheritance Models

¹Fatih Bilgehan KAPLAN / ORCID No: 0000-0001-7580-5514²Abdülkadir KÜÇÜK / ORCID No: 0000-0001-8965-3726¹Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye²Uzm.Dr., Kadiri Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmaniye, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 07/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0515**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Kayalı Yerleşkesi Tıp Fakültesi Binası Cumhuriyet Mahallesi Kofçaz Yolu Merkez/Kırklareli**Tel./Phone:** +905458940453 **E-posta/E-mail:** fthkaplan@gmail.com

ÖZ

Genetik materyalin yapısı, gen ifadesi ve mutasyon tipleri, kalıtımın temelini oluşturur. Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım modelleri, monogenik hastalıkların anlaşılmasını sağlar. Buna ek olarak, ko-dominant, poligenik, multifaktöriyel ve epigenetik geçişler, kompleks fenotiplerin oluşumunda rol oynar. Göz hastalıkları özelinde retinoblastom, Stargardt hastalığı, Leber konjenital amorozi, kırmızı-yeşil renk körlüğü ve Leber'in herediter optik nöropatisi gibi örnekler kalıtım paternleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu genetik modellerin ve moleküler mekanizmaların anlaşılması, kalıtsal göz hastalıklarının tanı ve yönetiminde bilimsel bir temel sunar.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal göz hastalıkları, mutasyon tipleri, oftalmogenetik

Abstract

The structure of genetic material, gene expression, and types of mutations constitute the foundation of inheritance. Autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, and mitochondrial inheritance models explain monogenic diseases. In addition, co-dominant, polygenic, multifactorial, and epigenetic mechanisms contribute to the development of complex phenotypes. Inherited eye disorders such as retinoblastoma, Stargardt disease, Leber congenital amaurosis, red-green color blindness, and Leber hereditary optic neuropathy are discussed in relation to their genetic transmission. Understanding these genetic models and molecular mechanisms provides a scientific basis for the diagnosis and management of inherited ocular diseases.

Keywords: Inherited ocular diseases, mutation types, ophthalmogenetics

Giriş

Genetik, kalıtımın ve canlılarda genetik bilginin işleyişinin bilimidir. Temel genetik ilkeler, kalıtım mekanizmalarının anlaşılmasını sağlar ve birçok hastalığın patogenezi genetik faktörlerin rolünü açıklamada kritik öneme sahiptir.^{1,2} Göz hastalıklarının önemli bir kısmı genetik temellidir; bu nedenle, oftalmolojide genetik bilginin doğru yorumlanması tanı, tedavi ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşır. Örneğin, kalıtsal retina

hastalıkları arasında yer alan retinitis pigmentosa, Stargardt hastalığı ve Leber konjenital amorozi gibi hastalıklar bu bağlamda sık başvuru örneklerdir.^{3,4}

Gelişen genetik analiz yöntemleri sayesinde, bu hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmalar daha iyi anlaşılmakta, kalıtım desenleri netleştirilmekte ve gen-fenotip ilişkileri tanımlanabilmektedir. Bu bilgiler yalnızca hastalığın doğru tanısı için değil, aynı zamanda hastaya

özel genetik danışmanlık verilmesi, taşıyıcı taramaları yapılması ve hatta gen tedavisi gibi yenilikçi yaklaşımların planlanabilmesi açısından büyük önem taşır.^{5,6}

Bu derlemede; otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım örnekleri üzerinde durulacak; ayrıca mendelyen kalıtım kurallarının dışına çıkan, kompleks geçişli durumlara da değinilecektir. Amaç, hastalıkların genetik temelinin anlaşılır şekilde sunmak ve göz hastalıklarıyla örneklendirerek bütüncül bir genetik perspektif kazandırmaktır.

DNA, Genom ve Kromozom Yapısı

Deoksiribonükleik asit (DNA), genetik bilginin taşındığı moleküldür. DNA, nükleotid adı verilen birimlerden oluşur ve bu yapı içerisinde adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C) bazları bulunur. DNA, çift sarmal yapısında olup, kromozomlar halinde paketlenmiştir. İnsan genomu yaklaşık 3 milyar baz çifti içerir ve yaklaşık 20.000-25.000 gen taşır.^{1,7} Kalıtsal retinal hastalıklarda sıklıkla mutasyona uğrayan genler arasında ABCA4, USH2A, RPE65 ve RPGR yer alır.⁸

Gen İfadesi ve Mutasyonlar

Gen ifadesi, DNA'daki bilginin RNA'ya ve ardından proteine çevrilmesi sürecidir. Bu süreç transkripsiyon (DNA'dan RNA sentezi) ve translasyon (RNA'dan protein sentezi) adımlarını içerir. Genetik mutasyonlar, genetik materyalde meydana gelen kalıcı değişikliklerdir. Nokta mutasyonları, delesyonlar, insersiyonlar ve duplikasyonlar sık görülen mutasyon türleridir.^{7,9} Örneğin, Stargardt hastalığında ABCA4 genindeki mutasyonlar fotoreseptör disfonksiyonuna yol açar.³

Kalıtım Modelleri

Genetik hastalıklar, kalıtım paternlerine göre sınıflandırılır (Tablo):

Tablo: Kalıtım modelleri ve göz hastalıkları örnekleri

Kalıtım modeli	Anahtar özellikler	Örnek göz hastalığı
Otozomal dominant	Tek bir dominant alel hastalığı oluşturur, nesiller atlamaz	Retinoblastom ¹¹
Otozomal resesif	İki resesif alel gereklidir, taşıyıcılar asemptomatik	Leber konjenital amorozisi ¹²
X'e bağlı	X kromozomundaki genler, erkekler daha sık etkilenir	Kırmızı-yeşil renk görme bozukluğu ¹⁴
Mitokondriyal	Anneden miras alınır, mitokondriyal işlevi etkiler	Leber'in herediter optik nöropatisi ¹⁷
Multifaktöriyel	Birden fazla genetik ve çevresel faktör	Miyopi ¹⁹

Otozomal Dominant Kalıtım

Otozomal dominant kalıtım, hastalığı oluşturmak için tek bir dominant alelin yeterli olduğu bir kalıtım şeklidir. Etkilenen bireylerin genellikle her kuşakta görüldüğü, heterozigot bireylerin hastalık fenotipi gösterdiği modeldir. Bu kalıtım modeli, nesiller atlamaz ve erkekleri ve kadınları eşit şekilde etkiler.¹⁰

Retinoblastom, otozomal dominant bir göz hastalığının klasik bir örneğidir. RB1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır, bu gen tümör baskılayıcı bir gendir. Hastalık, retina içinde tümörlerle kendini gösterir, tedavi edilmezse görme kaybına ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Retinoblastom geninin 1985'te keşfi, modern oftalmik genetiğin başlangıcını simgelerken, tanı testlerinde ve terapötik müdahalelerde önemli ilerlemelere yol açmıştır.¹¹

Best vitelliform makülopati de, BEST1 gen mutasyonu ile ilişkili olan genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren bir retinal hastalıktır.⁸

Otozomal Resesif Kalıtım

Hastalığın ortaya çıkması için bireyin her iki alelde de mutasyonu taşıması gerekir. Taşıyıcılar, tek bir resesif alele sahip olup genellikle semptom göstermezler, ancak bu aleli çocuklarına geçirebilirler.¹⁰

Leber konjenital amorozisi, doğumdan itibaren şiddetli görme kaybına yol açan otozomal resesif bir göz hastalığıdır. Görsel döngüde rol oynayan bir protein üretimi için gerekli olan RPE65 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir.¹⁰ Bu hastalık, kalıtsal göz hastalıkları geçmişi olan aileler için genetik testlerin ve genetik danışmanlığın önemini vurgulamaktadır.¹²

Stargardt hastalığı (ABCA4) ve Usher sendromu (USH2A) da otozomal resesif kalıtım gösteren genetik göz hastalıklarındandır.¹³

X'e Bağlı Kalıtım

Genetik bilginin X kromozomu üzerinde taşındığı modeldir. X'e bağlı resesif hastalıklarda erkekler daha ağır etkilenir.¹⁰

Kırmızı-yeşil renk görme bozukluğu, yaygın olarak renk körlüğü olarak bilinir, X-ilişkili resesif bir hastalıktır. OPN1LW ve OPN1MW genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu durum, erkeklerde daha yaygındır.¹⁴

X'e bağlı retinitis pigmentosa (RPGR) X'e bağlı dominant, juvenil retinoskizis (RS1) ise X'e bağlı resesif kalıtım gösterir.¹⁵

Mitokondriyal Kalıtım

Sadece anneden çocuğa geçen kalıtım modelidir. Mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar enerji metabolizmasını etkiler.¹⁰

Leber'in hereditör optik nöropatisi, özellikle genç yetişkinlerde ilerleyici görme kaybına yol açan bir mitokondriyal hastalıktır.¹⁶ MT-ND1, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5 ve MT-ND6 genlerinde mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bu hastalık, göz hastalıklarındaki mitokondriyal genetiğin rolünü anlamının önemini vurgulamaktadır.^{3,17}

Ko-Dominant Kalıtım

Her iki allelin etkisi birlikte gözlemlenir.¹⁸

ABO kan grubu sistemi, insanlarda en iyi bilinen ko-dominant (eş baskın) kalıtım örneklerinden biridir. Bu sistemde A ve B allelleri eş baskındır, yani her ikisi de varsa fenotipte birlikte ifade edilir.

Poligenik ve Multifaktöriyel Kalıtım

Birden fazla gen ve çevresel faktörün birlikte rol oynadığı kompleks kalıtım modelidir.¹⁰

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), CFH ve ARMS2 genleri ile ilişkilidir.³

Miyopi, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir göz hastalığıdır. Genetik bileşen güçlü olsa da, yakın iş ve azalmış dış mekan etkinlikleri gibi çevresel faktörler de gelişiminde rol oynamaktadır. Bu durum, göz hastalıklarının yönetiminde genetik ve çevresel faktörlerin her ikisinin de dikkate alınmasının önemini göstermektedir.¹⁹

Epigenetik Değişiklikler

DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesidir.¹⁰

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler, retinal ganglion hücrelerinin sağlığı ve göz içi basıncının düzenlenmesi açısından kritik genlerin ekspresyonunu kontrol eder; bu süreçler glokomun patogeneğinde hayati öneme sahiptir.^{20,21}

DNA metilasyonu, lens saydamlığında rol oynayan genlerin ekspresyonunu baskılayarak katarakt gelişimine

katkı sağlayabilir ve yaşa bağlı değişiklikler bu süreci daha da karmaşık hale getirebilir.²²

Genetik Danışmanlık ve Klinik Uygulamalar

Genetik danışmanlık, bireylerin genetik hastalıklar hakkında bilgi edinmesini ve bilinçli sağlık kararları almasını sağlar.²³ Göz hastalıklarında doğru tanı, kalıtım modelinin belirlenmesi, aile öyküsünün değerlendirilmesi ve uygun genetik testlerin seçimi önemlidir. Yeni nesil dizileme teknolojileri, özellikle hedefli gen panelleri, Tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) gibi yöntemler sayesinde, kalıtsal retinal hastalıkların genetik nedenlerinin %80'e kadar açıklanabilmesini sağlamıştır.²⁴

Retinitis pigmentosa gibi retina distrofileri, ilerleyici görme kaybına yol açan kalıtsal göz hastalıkları grubudur. Genetik testler, bu hastalıklarla ilişkili RHO, RPGR ve RPE65 gibi genlerdeki mutasyonları belirleyebilir. Bu bilgiler, doğru genetik danışmanlık sağlamak ve kişiselleştirilmiş tedavi planları geliştirmek için çok önemlidir.²³

Sonuç

Genetik ilkeler ve kalıtım modelleri, oftalmogenetik başta olmak üzere tıbbın pek çok alanında hastalıkların anlaşılması, tanısı, tedavisi ve öngörüsünde temel yapı taşlarını oluşturur. Mendel genetiğine dayalı kalıtım modelleri, birçok monogenik hastalığın kalıtsal geçişini açıklamakta yeterliken; mendelyen olmayan kalıtım paternleri ve epigenetik mekanizmalar, daha karmaşık ya da atipik klinik tabloların anlaşılmasında vazgeçilmez bir yere sahiptir. Bu derlemede ele alınan temel kavramlar, yalnızca teorik bilgi sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda oküler genetik temelli klinik uygulamalarda doğru yorum yapabilmek için gerekli zemini oluşturmaktadır. Günümüzde genetik testlerin yaygınlaşması ve bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının ön plana çıkmasıyla birlikte, oftalmoloji pratiğinde yer alan hekimlerin temel genetik bilgileri kavraması ve farklı kalıtım modellerini yorumlayabilmesi her zamankinden daha büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, kalıtım ilkeleriyle ilgili sağlam bir temel, hem klinik karar süreçlerine katkı sunmakta hem de ileri genetik araştırmalara yön verecek bir perspektif kazandırmaktadır.

Açıklama

Bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Edwards R. Mendel and the study of genetics. *iScientist*. 2016;1(1):1-5.
2. Laird NM, Lange C. Principles of inheritance: Mendel's laws and genetic models. The fundamentals of modern statistical genetics. Springer New York; 2011:15-30.
3. Abu Elasal M, Mousa S, Salameh M, et al. Genetic Analysis of 252 Index cases with inherited retinal diseases using a panel of 351 retinal genes. *Genes*. 2024;15(7):926. doi:10.3390/genes15070926
4. Chen X, Zhao C. The retinitis pigmentosa genes. *Adv Vision Res Vol III Genet Eye Res Around Globe*. 2021:207-221. doi:10.1007/978-981-15-9184-6_16
5. Pey AL. Molecular mechanisms, genotype-phenotype correlations and patient-specific treatments in inherited metabolic diseases. *J Person Med*. 2023;13(1):117. doi:10.3390/jpm13010117
6. Wertheim-Tysarowska K, Gos M, Sykut-Cegielska J, Bal J. Genetic analysis in inherited metabolic disorders-from diagnosis to treatment. Own experience, current state of knowledge and perspectives. *Dev Period Med*. 2015;19(4):413-431.
7. Tamarin RH. Principles of genetics. Not Available; 2022.
8. Lin S, Vermeirsch S, Pontikos N, et al. Spectrum of genetic variants in the most common genes causing inherited retinal disease in a large molecularly characterized United Kingdom cohort. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(7):699-709. doi:10.1016/j.oret.2024.01.012
9. Klug W, Cummings M. Concepts of genetics. Charles E. Merrill Pub Co, Columbus. 1983;
10. Harel T, Pehlivan D, Caskey CT, Lupski JR. Mendelian, non-Mendelian, multigenic inheritance, and epigenetics. Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. Elsevier; 2015:3-27.
11. Houge SD, Black GC, Sergouniotis PI. Genetic disorders and genetic variants. Clinical Ophthalmic Genetics and Genomics. Elsevier; 2022:1-5.
12. Hejtmancik JF, Daiger SP. Understanding the genetic architecture of human retinal degenerations. *Proceed Nat Acad Sci*. 2020;117(8):3904-3906. doi:10.1073/pnas.1922925117
13. Priglinger CS, Gerhardt MJ, Priglinger SG, et al. Phenotypic and genetic spectrum in 309 consecutive pediatric patients with inherited retinal disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12259. doi:10.3390/ijms252212259
14. McIlwaine S, Carroll J. Color blindness: inherited. 2024. doi:10.1016/b978-0-443-13820-1.00038-4
15. Holtes LK, de Bruijn SE, Cremers FP, Roosing S. Dual inheritance patterns: a spectrum of non-syndromic inherited retinal disease phenotypes with varying molecular mechanisms. *Progr Retinal Eye Res*. 2024;101308. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101308
16. Merin S. Inherited eye diseases: diagnosis and management. CRC Press; 2005.
17. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009;46(3):145-158. doi:10.1136/jmg.2007.054270
18. Cook J. 7 - Genes in Families. In: Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition). Academic Press; 2019:201-225.
19. He X, Li SM. Gene-environment interaction in myopia. *Ophthalm Physiol Optics*. 2023;43(6):1438-1448. doi:10.1111/opo.13206
20. D'Esposito F, Gagliano C, Bloom PA, et al. Epigenetics in glaucoma. *Medicina*. 2024;60(6):905. doi:10.3390/medicina60060905
21. Tonti E, Dell'Omo R, Filippelli M, et al. Exploring epigenetic modifications as potential biomarkers and therapeutic targets in glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2822. doi:10.3390/ijms25052822
22. Wang Y, Guan H. The role of DNA methylation in lens development and cataract formation. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(6):979-984. doi:10.1007/s10571-016-0447-z
23. Méjécase C, Malka S, Guan Z, Slater A, Arno G, Moosajee M. Practical guide to genetic screening for inherited eye diseases. *Therapeut Adv Ophthalmol*. 2020;12:2515841420954592. doi:10.1177/2515841420954592
24. Dockery A, Whelan L, Humphries P, Farrar GJ. Next-generation sequencing applications for inherited retinal diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5684. doi:10.3390/ijms22115684



Dr. Öğr. Üyesi Fatih Bilgehan Kaplan

2015 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 2020 yılında SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde ihtisasını tamamlamıştır. Retina hastalıkları ve vitreoretinal cerrahi alanları ile ilgilenmekte olan Dr. Kaplan, 2024 yılından itibaren Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Dr. Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktadır. Klinik ve akademik ilgi alanları arasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik maküla ödemi, santral seröz koryoretinopati, vitreoretinal cerrahi teknikleri ve kalıtsal retina hastalıkları yer almaktadır. Retina hastalıklarının tanısında optik koherens tomografi (OCT) ve multimodal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı, tedavi yanıtlarının öngörülmesi ve araştırılması ve vitreoretinal cerrahi teknikleri üzerine bilimsel yayınları bulunmaktadır. Çalışmaları, ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış; çeşitli kongrelerde sözlü bildirilerle sunulmuştur. Yabancı dil yeterliliğini girdiği YDS sınavından aldığı 93,75 puanla belgelemiştir. Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) ve TOD Genç Oftalmologlar grubunun aktif üyesidir.