

## SONUÇ

Psikiyatrik belirtilerin ön planda gözüktüğü klinik tablolarla hastaneye getirilen ve bilişimsel işlev bozuklukları veya nörolojik bulguların tesbit edilmesi ya da klinik belirtiler veya seyrin atipik özellikler göstermesi karşısında, organizite araştırmalarına ağırlık verilerek incelenen 6 olgudan 3'ünde subdural hematoma, 2'sinde serebral infarkt ve 1'inde serebral kalsifikasyon ve atrofi tesbit edilmiştir.

Müşterek özellikleri ve organizite araştırmalarının ve BBT'nin önemini vurgulanması amacıyla olguların sunulması uygun görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1- Arkonaç, O.: Psikiyatrik Semptomlar ve Sendromlar, Genişletilmiş 2. baskı, Nobel Tıp Ki-

tapevi, İstanbul, 1987

2- Lipowski, R.: Organic Mental Disorders-an American Perspective, Br. J. Psychiat, 144: 542-546, 1984

3- Ludwing, A.M.: Principles of Clinical Psychiatry. The Free Press, A Division of Macmillan Inc., New York, 1986

4- Weinberger, D.R.: Brain Disease and Psychiatric Illness. When should a psychiatrist order a CAT scan. Am. J. Psychiat. 141: 1521-1527, 1984

5- Wilkins, R.H., Rengachary, S.S.: Neurosurgery. First edition, M.C. Graw-Hill Book Company, New York, 1985

6- Williams, J.B.W. (ed): Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders. Am. Psychiat. Ass. Washington, 1980

7- Youmans, J.R.: Neurological Surgery. Second edition, Saunders Company, Philadelphia, 1982

## AFEKTİF HASTALIKLARDA GENETİK PENETRANS

Dr. A. İhsan ŞENER\*, Dr. M. Emin CEYLAN\*, Dr. Nihal TURAN\*, Dr. Faruk ASLANER\*,  
Dr. Aykut MOROY\*

### ÖZET

Mizaç bozukluklarında genetik penetransın varlığını gösteren çalışmalar özellikle son yirmi yıldır devam eden ikizler üzerine yoğunlaştırılmış çalışmalardan kaynaklanır. Afektif hastalıklarda genetik penetransa ilişkin farklı oranlar doğrudan doğruya çalışmalardaki metodolojik farklılıklardan teşhis kriterlerindeki farklılıklardan ve farklı ülkelerdeki farklı kültür ortamlarından kaynaklanmaktadır. Özellikle kültürel farklılıkların mizaç bozukluklarını farklı yönlere etkilediği yakinen bilinmektedir. İkiz ve evlatlık çalışmalarından alınan sonuçların telkin ettiğine göre mizaç bozuklukları genetik penetrans gösteren hastalıklardır. Ancak bu genetik penetrans basit Mendel kanunlarına göre işleyen bir penetrans değildir. Eldeki verilere göre genetik penetrans a) X-link dominant, b) Azalmış penetranslı otozomal dominant geçiş, c) Eşit varyasyonlu genetik penetrans şeklindedir.

### SUMMARY

Much of most convincing evidence for a hereditary component in mood disorders has come from twin studies, although in the past couple of

years a few adoption studies have also been reported. Twin studies report widely of differences in sampling techniques and diagnostic criteria, but possibly also because of cultural differences influencing the way mood disorders are expressed in different countries. Knowing from twin studies and adoption studies that mood disorders is an inheritable illness, psychiatric genetics have to account for the fact that it is not inherited in simple Mendelian patterns. Drawing on the available data, it is postulated the following as possible models for the mode of transmission of mood disorder: X-linked dominance, autosomal dominance with reduced penetrance, or polygenes with quasi-continuous variation.

### AFEKTİF HASTALIKLARDA GENETİK ÇALIŞMALAR

Afektif hastalıklarda genetik penetransı gösteren çalışmalar ikizler üzerine yapılmış çalışmalardan kaynaklanır daha çok. Ancak bu hastalarda genetik penetransın oranı farklı çalışmalara göre farklı bulunmaktadır. Bu fark çalışmalardaki metodolojik ayrımları yansıtır, aynı çalışmaların çok farklı kültürel ortamlarda yapılmasından kaynaklanmaktadır. Araştırmacılar tek yumurta ikizlerinde

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

afektif hastalık konkordansını % 50 ile % 93 arasında değişen oranlarda bulmuşlardır. Aynı oran çift yumurta ikizlerinde % 0 ile % 39 arasında değişmektedir.

ABD'de, Almanya'da, İngiltere'de, Danimarka ve Norveç'te yürütülmüş 7 çalışmanın toplam sonuçlarına göre tek yumurta ikizlerinde afektif hastalık konkordansı % 76, tek yumurta ikizlerinde ise % 19 olarak bulunmuştur. Bu oran arası farkın büyüklüğü afektif hastalığın genetik bir penetrans gösterdiğinin doğrudan delili olmaktadır. Ancak burada tek ve çift yumurta ikizlerinin her bir eşinin aynı aile çevresinde yaşadıkları ve aynı ebeveynlerden aynı muameleyi gördükleri varsayılmaktadır. Bunun tersi de düşünülebilir. Şöyle ki, tek yumurta ikizleri birbirlerine fiziksel olarak çok fazla benzemelerinden dolayı ebeveynlerince aynı muameleye tabi tutulmakta, buna karşılık çift yumurta ikizlerinin bu kadar birbirlerine benzememelerinden dolayı nisbeten farklı bir muameleyle büyütülmektedirler. Bu da onların aile içinde aynı ortamda kalmalarını mümkün kılmamaktadır. O nedenle de birinde görülen afektif hastalık ötekinde görülmeyebilmektedir. Eğer bunu dikkate alırsak afektif hastalarda genetik penetransın varlığını şüpheyle karşılamak gerekecektir. Price 1968'de psikiyatrik literatürü gözden geçirerek yaptığı çalışmada 12 tek yumurta ikizini karşılaştırmıştır. Bunların 8 tanesi (% 67) manik depresif hastalık için konkordan bulunmuştur. Yine aynı çalışmada birbirinden ayrı büyütülen tek yumurta ikizlerinin afektif hastalık için konkordans oranı, birlikte büyütülen tek yumurta ikizlerinin konkordans oranı ile aynı bulunmuştur. Buna göre çevre şartlarının farklılığı konkordans oranını çok fazla değiştirmektedir. Yani afektif hastalıkta çevresel değil genetik şartlar öndedir. Ancak burada hemen bildirilmesi gereken şey tek yumurta ikizlerinde afektif hastalığın bir saç rengi, ten rengi ya da başka bir fiziksel özellik gibi % 100'lük bir penetrans göstermemesidir. Bunun için söylenmesi gereken şey afektif hastalıklarda çevresel faktörlerin genetik ile bir etkileşim içinde afektif hastalığı ortaya çıkardığıdır.

Aksi durumda burada da penetransın diğer fiziksel özelliklerdeki gibi % 100 oranında olması gerekeceğidir.

**EVLATLIK ALINMIŞ KİŞİLERDE YAPILAN ÇALIŞMALAR:** Son zamanlara kadar evlatlıklarla ilgili olarak yapılmış bir çalışmada afektif hastalarla ilgili olarak rapor edilmemiştir. Halbuki şizofren vakalarında bu tür çalışmalar 1960'lı yıllardan daha da eskiye gider. 1977'de Mendlewicz (1) evlatlık alınmış çocukların anne ve babalarında, Belçika'da bipolar hastalık oranını araştırmıştır. Bu çalışmada kontrol grupları olarak normal evlatlık hastaların anne ve babalarını seçilmiştir. Her bir anne ve babayla onlara konu hakkında bilgi verilmeksizin ayrıntılı görüşme-

ler yapılmıştır. Sonuçta hastaların biyolojik ebeveynlerinde % 40 oranında afektif hastalık bulunurken, evlatlık edinen ebeveynlerde bu oran % 16 bulunmuştur. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Ayrıca evlatlık çocukların gerçek biyolojik anne ve babalarındaki afektif hastalık oranıyla, evlatlığa verilmemiş afektif hasta çocukların anne ve babalarında görülen afektif hastalık oranı birbirinden farksız bulunmuştur. Bu durum çocukların evlatlığa verilmesi durumunda anne ve babada afektif hastalık geliştirme şansını da ekarte etmekte ve olayı yine genetik bir nedene yüklemektedir. Yani anne ve baba çocuğunu evlatlık olarak verse de vermese de kendisinde hep aynı oranda afektif hastalık göstermektedir. (Afektif hasta çocuğu evlatlık olarak vermiş ebeveynlerde afektif hastalık oranı % 31, vermemiş anne ve babalarda afektif hastalık oranı % 26. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.) Ayrıca afektif hasta çocuğu evlatlık olarak almış ebeveynlerdeki afektif hastalık oranı da, normal çocuğu evlatlık olarak almış ebeveynlerle, normal çocuğun biyolojik anne ve babalarındaki afektif hastalık oranları da birbirinden farksızdır. Yani bu durumda hasta bir çocuğu evlatlık olarak alan anne ve babanın onun anormal durumuyla mücadele sırasında bir afektif hastalık geliştirme ihtimali de mümkün görünmemektedir. Özetle bu çalışmanın sonuçları afektif hastalıkta kuvvetli bir genetik penetransın varlığını desteklemektedir. Bu konuda diğer bir önemli çalışma da Amerika'dan Cadoret'ten gelmiştir. (2) Sözkonusu araştırmacılarının bulgularına göre mizaç bozukluğu gösteren biyolojik ebeveynlerin evlatlık çocuklarında yüksek oranda depresyona rastlanmaktadır.

**MİZAÇ BOZUKLUKLARININ GENETİK GEÇİŞ BİÇİMİ:** Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılmış çalışmalardan alınmış fikirlerde tam bir birlik olmaması mizaç bozukluklarında genetik penetrans tipini tam olarak anlamamızı engellemektedir. Buna karşılık yine de yürütülen bazı fikirler bulunmamaktadır. Buna göre bazıları X-linked dominant bir geçişten ya da azalmış penetranslı otozomal dominant bir geçişten veya eşit varyasyonlu polijenik bir geçişten söz etmektedirler. Ancak önde gelen psikiyatrik genetikçiler genellikle afektif hastalıklardaki genetik geçişin basit merdelyan paternlerle izah edilemeyeceği yönünde görüş bildirmektedirler. Özellikle Leonhard'ın (3) 157'deki ilk çalışmalarından bu yana bipolar afektif hastalığın daha yüksek oranda bir genetik penetrans gösterdiği bilinmektedir. Çünkü Bipolar hastaların ailelerinde, unipolarlara göre daha yüksek oranda afektif bir hastalık bulunmaktadır. Yine bipolar depresif hastalar, unipolarlara göre daha fazla lityum tedavisine cevap vermektedirler. Yine afektif hastalık için konkordans gösteren ikiz hastalar hastalığın subtipleri

içinde % 81 oranında bir konkordans gösterirler. (4) Bütün bunlar unipolar ve bipolar hastalıkların genetik olarak birbirinden farklı antite-morbid olduklarını destekler.

Ancak öte yandan bazı araştırmalarda bipolar ve unipolar hastalar arasında akrabalarda görülen tipleri arasında bir üst üste binme görülmektedir. Şöyle ki, bipolar hastaların akrabaları arasında hem bipolar hem de unipolar hastalık oranı artmış bulunmaktadır. Yani her iki hastalık tipi de normallere göre daha fazla bulunur. Ancak unipolar hastalık bipolar hastalığa göre daha fazla bulunur. (5) Farklı hastalık subtiplerinin üst üste binmesi özelliklerinden dolayı psikiyatrik genetikçiler genetik hipotezler konusunda farklı yaklaşımlar ileri sürmüşlerdir. Buna göre sadece bir genetik tip vardır. Çevresel yüklenme fazlalaşınca bu genetik tip bipolar hastalık olarak kendini göstermekte, çevresel yük hafif olunca genetik tip kendini unipolar hastalık olarak ortaya çıkarılmaktadır. Diğer bir yaklaşıma göre de klinik olarak unipolar görünen hastalar grubunun bir kısmı genetik olarak aslında bipolar hastalar grubuna dahildir. Geri kalanlar da aynı bir unipolar hastalar grubudur. Bu son yaklaşıma göre aslında ailesinde manik hasta bulunan unipolar hastalar genetik olarak bipolar hasta grubundandır. Bu nedenle de lityum tedavisine ötekilere göre çok daha belirgin bir cevap verir.

Afektif hastaların genetik tiplendirmesine ilişkin çalışmaların birisi de 1971'de Winokur'un yaptığı bir çalışmadır. (6) Buna göre unipolar hastalar başlıca iki gruba ayrılabilirler. a) Depresyon Spekturumundaki Hastalar: Bunların hastalıklarının başlangıç yaşı genellikle 40 yaşının altıdır. Ailede antisosyal davranış ve alkolizm sıklıkla görülür. Bu hastaların prototipi olarak depresyon gösteren erkek hastalardır. Ailelerinde alkolik ve antisosyal özellikli kişi sayısı az bulunur. Winokur'un çalışmasından çıkartılabilecek en önemli sonuç erken başlangıçlı depresyon vakalarıyla alkolik ve antisosyal kişilik özellikleri arasında genetik bir yakınlık olduğu biçimindedir.

1976'da Dunner'in bildirdiğine göre bipolar hastalar muhtemelen iki ayrı gruba bölünebilmektedir. Bunlardan bipolar I (BPI) hastaların depresyon atakları manik ataklarla kombine olurken bipolar II (BPII) hastaların depresyon atakları hipomaniyle kombine olur. BPII hastalar daha geç yaşta hastalanırlar, daha sık intihar girişimleri gösterirler ve BPI hastalarına göre daha farklı bir tedavi cevapları vardır.

#### MIZAÇ BOZUKLUKLARININ GENETİK

**GEÇİŞİNE İLİŞKİN MODELLER:** Çeşitli genetik geçiş modellerini tartışırken öncelikle hangi modellerin geçişi düşünemeyeceğini tartışmak uygun olacaktır sanıyoruz. X kromozomuna yerleşik bir resesif gen ile geçiş düşünülemez. Çünkü bu durumda afektif hastalığa yakalanan erkek sayısı toplumda kadın sayısından bir hayli fazla olması gerekecekti. Çünkü kadın genotipinde bulunan çift X kromozomundan birisi hastalığı geçirci gen olsa bile onun resesif özelliğinden dolayı sağlam olan diğer başat durumdaki X kromozomu olayı bastırarak ve hastalığın ortaya çıkmasına engel olacaktır. Bu durumda hastalık sadece o kişide bir taşıyıcı seviyede kalmış olacaktır. Orta da klinik bir durum gözlenmeyecektir. Buna karşılık erkeklerde durumu bastırarak başka X geni olmadığı için hasta X geninin bulunduğu erkek vakaların hemen hepsi klinik olarak hastalığı göstermiş olacaktır. Hastalığı taşıyıcı olarak değil de aşkar olarak gösteren bütün kadın vakalarda ancak iki X kromozomu birden hasta olan vakalar olabilecektir. Bu ise düşük bir olasılıktır. Yani böylesi bir geçiş durumunda klinik görünüm bugünküün tamamen tersine olacak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısının kat kat üstünde bulunması gerekecekti. Klinik hasta oranı bunu göstermediği için bu geçiş modeli reddedilebilir.

Diğer bir geçiş modeli şekli ise otozomal resesif geçiş modelidir. Bu geçiş şekli de ihtimal dışındadır. Çünkü bu modelde ebeveynlerin hastalığı klinik olarak göstermeyen taşıyıcılar olması beklenir. Böyle bir durumda ise hastanın kardeşlerinde anne ve babaya göre hastalık oranının daha yüksek bir oranda görülmesi gerekecekti. Halbuki yapılmış araştırmalarda hastanın bütün birinci dereceden akrabaları arasında (anne, baba, kardeşler) hastalık oranı eşit orandadır.

**AZALMIŞ PENETRANSLA OTOZOMAL DOMİNANT GEÇİŞ:** Mizaç bozukluklarının doğrudan otozomal dominant bir geçiş gösterdiğini düşünemeyiz. Çünkü bu durumda tek yumurta ikizlerinde afektif hastalık konkordansının % 100 olmasını beklerdik. Yine aynı şekilde afektif hasta anne ve babadan doğma çocuklarda, torunlarda afektif hastalık görülme oranının % 50 olmasını beklerdik. Bilindiği gibi bu oranlar yukarıda verilen ve olması gereken oranlardan oldukça düşüktür. Ve son grupta oran % 15 dolayında seyredir. Eğer böyle bir model geçerlik taşıyacaksa dominant geçişli bozuk genin % 30 dolaylarında bir penetrans yani azalmış bir penetrans gösterdiğini kabul etmek gerekecektir.

**X-LINKED DOMİNANT GEN GEÇİŞİ:** 1938'lerde Slater tarafından bildirilen bu geçiş modeline göre X kromozomu üzerine yerleşik dominant geçiş özellikli bir gen hastalıktan sorumlu olarak tutulmaktadır. Ancak buna karşı ileri sürülebilecek en önemli görüş şudur: Eğer böylesi bir geçiş varsa bu durumda sadece baba ve oğulun hasta olduğu annenin hasta olmadığı hiçbir durumun

yüzünde bulunmaması gerektirdi. Çünkü oğul baba-  
Y kromozomu almaktadır. Anneden X  
kromozomu almaktadır. Eğer oğul hastaysa bu  
mutlaka anneden gelen bir gen aracılığı ile sağlan-  
malıdır. Anne sağlam ise taşıyıcı da değildir.

Çünkü geçiş modelimize göre hastalık kendini X-  
dominant olarak göstermektedir. Öyleyse X-kro-  
mzomunda anormallik varsa bu hemen kendisini  
klinik olarak gösterecektir. O zaman da anne sağ-  
lam olmayacaktır. Ya da annenin sağlam olduğu  
her durumda oğul da sağlam olacaktır. Halbuki  
böyle bir durum söz konusu değildir. Anne sağ-  
lam olduğu halde baba ve oğul beraberce hasta  
olabilmektedirler. Son yapılan çalışmalarla tesbit  
edilen bu kombinezonun varlığı daha önceki ça-  
lışmalarda bütün çabaya rağmen tesbit edileme-  
mişti. Mesela 1970'de Winokur yaptığı bir ça-  
lışmada 89 manik hastanın ailelerini inceledi. Bu  
çalışmada, Winokur hasta baba-hasta kız, hasta  
anne-hasta oğul, hasta anne-hasta kız kombine-  
zonlarına rastladığı halde hasta baba-hasta oğul  
kombinezonuna rastlayamamıştır. Mendlewicz ve  
Rainer'in 1976'daki çalışmaları da aynı yöndedir.

X-linked dominant geçişi test eden diğer bir  
yaklaşım türü de X kromozomuyla geçen bazı fi-  
ziksel hastalıkların afektif hastalıkla yan yana bu-  
lunup bulunmadığını test etmektir. Bilindiği gibi  
bütün beyaz erkeklerin % 8'inde görülen kırmızı-  
yeşil renk körlüğü X kromozomunun uzun kolu  
üzerine yerleşik bir gen aracılığı ile geçiş gösterir.

Buna karşılık X g a kan grubunun lokusu X kro-  
mzomunun kısa kolu üzerine yerleşiktir. X kro-  
mzomu üzerindeki bu lokuslara yakın bulunan  
lokuslardaki genlere ait özellikler bu tür renk  
körlüğü ve bu tür kan grubuyla birlikte bir geçiş  
gösterir. Çünkü meyo bölünme esnasında rastlan-  
an cross-over olayı sırasında birbirine yakın lo-  
kus gösteren genetik özelliklerin birlikte cross-  
over olayına maruz kalmaları daha kuvvetli bir ihtimaldir. Tanna'nın 1969'da (7) ve Mendlewicz'in  
1972'de (8) yaptığı çalışmalarda kırmızı renk  
körlüğü ile X g a kan grubu fenotiplerinin mizaç  
bozukluklarıyla yüksek bir korelasyon içinde bu-  
lunduğu gözlenmiştir. Ancak 1977'de Gershon  
ve arkadaşlarının bir çalışması (9) mizaç bozuk-  
luğunun hem kırmızı renk körlüğü hem de X a g  
kan grubu özelliği ile aynı anda beraber görüldü-  
ğünü saptayabilmiştir. Bu o zamana kadar X-  
linked dominant geçişe indirilmiş en önemli dar-  
be olmuştur. Çünkü bilindiği gibi bu iki ayrı özel-  
lik X kromozomunun farklı kolları tarafından  
farklı kollar üzerinde yer alan farklı genler üzerin-  
den geçirilmektedir. Öyleyse eğer mizaç bozuk-  
luğu uzun koldaki kırmızı renk körlüğünü kont-  
rol eder, genetik lokusa yakın bir gen tarafından  
geçiriliyorsa o zaman hiçbir durumda kısa kolda

yer alan bir genin X bozukluğu ile birlikte olan  
bir fenotiple (X g a kan grubuyla) birlikte bulun-  
maması gerekir. Yani mizaç bozukluğu ya X g a  
özelliği ile birlikte bulunmalıdır, ya da kırmızı  
renk körlüğü ile birlikte. Ancak her iki özellikle  
birlikte bulunabilen mizaç bozukluğu olmamal-  
dır. Gershon'un tesbitleri bunun varlığını göster-  
miştir. Bu da X-linked dominant geçiş hipotezini  
belli ölçülerde zayıflatmıştır.

Eşit varyasyonlu polijenik geçiş, bugün için  
afektif hastalıklardaki genetik geçişi açıklayan  
en önemli modeldir. Burada hastalığın pek çok  
gen tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Aynı-  
ca tek başına hiçbir genetik modelin açıklayama-  
dığı afektif hastalık geçişinin bu durumunun çev-  
resel faktörlerin etkilemesi ile ortaya çıktığı dü-  
şünülmektedir. Böylece çevresel faktörler belir-  
leyici değil ancak belirlenmiş bir durumu etkileyici  
bir konum kazanmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Mendlewicz, J. 1977, Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness Nature, London 268 327-329
- 2- Cadoret R.J, 1978 a Evidence for genetic inheritance of primary disorder in adoptees, Am. J. Psy. 135, 463-66
- 3- Leonhart K. (1957) Aufteilung der Endogenen Psychosen, I st edition Berlin
- 4- Perris C. 1974, The genetics of affective disorder. In Biol Psy. (ed. J. Mendels) Wiley New York
- 5- Coppin A., Montgomery SA, 1976 A double blind comparison of lithium carbonate and naprotiline in the prophylaxis of the affective disorders Br. J. Psy. 128, 479-85
- 6- Winokur G 1971 Depressive disease: A genetic study Arch. Gen Psy. 24, 135-44
- 7- Dunner DL 1976 Heritable factors in the severity of affective illness Biol Psy. II, 31-42
- 8- Tanna VL, 1969 Possible role of X-linked dominant factor in manic depressive disease Dis. Nerv. Sys. 30, 89-95
- 9- Mendlewicz J. 1972 Evidence for X-linkage in the transmission of manic depressive illness J. Am. Med. Ass. 222, 1624-27