

Psikiyatrik Genetik

Özden ARISOY *

ÖZET

Son yıllarda ruhsal rahatsızlıkların genetiği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Başlangıçta psikiyatrik genetik araştırmalar popülasyon genetiği üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tip çalışmalar aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından oluşmakta olup, genetik faktörlerin etiyolojiye katkısını ve hastalıkların kalıtım modelini belirlemeye yararlar. Ancak İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla beraber genlerin kromozom üzerindeki yerlerinin saptanmasını sağlayan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar inanılmaz bir hız kazanmıştır. Bu yazıda bugüne kadar belli başlı ruhsal rahatsızlıklarla ilgili olarak yapılmış olan çeşitli moleküler genetik çalışmalar (bağlantı ve ilişkilendirme analizleri) gözden geçirilmiş ve elde edilen önemli sonuçlar özetlenerek, bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerden kısaca bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: Psikiyatrik genetik, bağlantı, ilişkilendirme analizleri

Düşünen Adam; 2004, 17(2):109-125

ABSTRACT

A great number of genetic studies have been done recently about psychiatric disorders. These studies were at first psychiatric epidemiologic studies (family, twin and adoption studies) aimed to investigate the contribution of genetic factors to the etiology of psychiatric disorders and to determine the inheritance pattern of these disorders. Then with the completion of Human Genome Project, an incredible number of cytogenetic and molecular genetic studies are being done trying to locate genes associated with psychiatric disorders on specific chromosomes. This article aims to point some basic techniques used in these molecular genetic studies and review some of the important linkage and association studies about particular psychiatric disorders.

Key words: Psychiatric genetics, linkage, association studies

PSİKİYATRİK GENETİK

Genetik çalışmaların 3 temel amacı vardır

1. Genetik ve çevresel faktörlerin etyolojiye katkılarını belirlemek.
2. Kalıtsal özelliği olan hastalıkların geçiş şekillerini (kalıtım kalıplarını) belirlemek.
3. Hastalıkla ilişkili genleri, mutasyonlarını ve polimorfizmlerini bulmak (1).

Psikiyatride ilk amaçla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen 2. ve 3. hedeflere pek ulaşılamamıştır.

Genetik araştırmalarda 3 ana metod kullanılır

1. Popülasyon genetiği ve aile çalışmaları (genetik epidemiolojik araştırmalar)
2. Sitogenetik çalışmalar
3. Moleküler genetik çalışmalar (linkage [bağlantı])

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Psikiyatri Bölümü

ve assosiasyon [ilişkilendirme] çalışmaları)

1. Populasyon ve aile çalışmaları: Genetik faktörlerin etiyojolojiye katkısı ve hastalıkların kalıtım modelini belirlemeye yararken, sitogenetik ve moleküler genetik araştırmalar genlerin kromozomlar üzerindeki yerlerinin saptanmasını (gen haritalama) sağlar. Pek çok genin ve genetik belirleyicinin birbirine göre bir kromozom boyunca diziliş haritasını veya tüm genom haritasının çıkarmak insan vücudunun fonksiyonlarını bilinmesi için gereklidir.

Psikiyatrik genetik araştırmalar şimdiye kadar populasyon genetiği üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tip populasyon genetiği ya da genetik epidemiyoloji ile ilgili araştırmalar 3 grupta toplanabilecek kişilerdeki riski değerlendirir; aileler, ikizler ve evlat edinilenler.

a. Aile çalışmalarında hasta olan bireylerin akrabalarındaki risk genel populasyondaki risk ile karşılaştırılır. Hasta bireyler index vaka ya da proband olarak adlandırılır. Tanı bu tip çalışmalarda çok net bir biçimde konmalıdır. Ayrıca ailede şu an hastalık olup olmaması önemli değildir, çünkü hastalık ileri yaşlarda da ortaya çıkabileceği için araştırmacılar düzeltilmiş oranlar yani morbid risk oranları kullanırlar. Bu tip çalışmalar şizofreni ve ikiçüçlü (İÜ) bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklarla ilgili araştırmalarda çok kullanılmıştır fakat, güvenilirlikleri çok düşüktür çünkü kalıtsal ve çevresel faktörler arasında ayırım yapamazlar. Sadece daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini belirtirler.

b. İkiz çalışmalarında ise araştırmacı monozigot (MZ) ve dizigot (DZ) ikizleri karşılaştırarak genetik ve çevresel faktörleri ayırmaya çalışır. Aynı ortamda yetişen ve ayrı ortamlarda yetişen MZ ikizlerle çalışarak daha doğru karşılaştırmalar yapılabilir. İkizler (MZ ya da DZ) beraber büyümüşse bu hemen hemen aynı çevresel etkenlere maruz kaldıklarını gösterir. İkiz çalışmaları ile paylaşılan ailevi ortam ile paylaşılmayan öznel (bireysel) ortam arasında da karşılaştırma yapılabilir. Şizofrenide bu tür çalışmalar yapılmıştır. İkiz çalışmaları hastalığın kalıtsallığını tahmin etmeye el verir. Ancak kalıtsallık sabit bir şey değildir ve çevresel faktörlerden etkilenir. Gen ve çevre sadece birbirine eklenmez, birbiriyle etkileşim halindedir. Mesela antisosyal kişilik bozukluğu

(ASKB) olan ebeveynlerin çocuklarında uyum bozukluğu görülme riski fazla olabilir fakat, aile ortamının kendisi de davranış bozukluklarının görülmesine sebep olabilir (2).

c. Evlat edinme çalışmaları da genetik ve çevresel faktörleri ayırmada uygun bir metodur. İki temel karşılaştırma yapılabilir. Hastalık riski, biyolojik ailelerinde hastalık olan ve olmayan çocuklarda karşılaştırılabilir. Hastalık genetikse risk ilk grupta daha fazla olacaktır. İkinci yol ise hasta olan evlatlığın biyolojik ve evlat edinen ebeveynlerini karşılaştırmaktır. Hastalık genetikse risk ilk grupta daha fazla olacaktır. Bu tip çalışmalarda birkaç risk vardır; çocuğun neden evlatlık verildiği, zor bir çocuk yetiştirmenin evlat edinen aile üzerindeki etkileri gibi.

Genetik epidemiolojik çalışmalar belirli genlerle kalıtsal geçişle bağlantılı olarak klinik fenotipin daha iyi belirlenmesini (sınırlandırılmasını) sağlayabilir. Mesela bu tip çalışmalar şizotipal kişiliğin şizofreniye yatkınlıkla beraber kalıtılabildiğini göstermiştir. Benzer şekilde major depresyon ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu (GAB) da benzer genleri paylaşıyor gibidir (3). Bu gözlemler psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılmasında ve moleküler genetik ve patofizyolojik çalışmalarda fenotipleri belirlemede önemli olabilir.

2. Sitogenetik çalışmalar: In situ hibridizasyon gibi teknikler kullanarak genlerin hangi kromozom bandında yerleştiğini bulur ve kromozomlardaki kırık noktaları üzerinden genlerin haritalamasını yapar. Ayrıca hastalıkla ilgili kromozomlardaki yapısal anomalileri ortaya koyar, tipik örneği Down Sendromu, Turner sendromu, Kleinfelter sendromudur.

3. Moleküler genetik çalışmaların amacı ise:

1. Belli bir fenotipin (yani psikiyatrik hastalığın) kalıtımını etkileyen genleri belirlemek.
2. Genin neden anormal işlediğini bulmaktır.

Belli bir hastalığın kalıtımını etkileyen genleri tespit etme işine Gen Haritalama denir. Gen haritalama çalışmalarında kalıtım kalıbı olabildiğince kesin belirlenmelidir. Kalıtım kalıbı; aile ağaçlarının (pedigree) incelenerek aile datasının belli kalıtsal geçiş modellerine uyup uymadığına bakılarak belirlenir (Akarsu,

1999) (1). Klasik olarak 4 tip geçiş şekli ya da kalıtım modeli mevcuttur: tek gen ,major lokus modeli (bas-kın, çekinik yada sex-linked olabilir) veya birkaç major genin birlikte etkileşiminden doğan kompleks modeller. Şizofreni ve İU bozukluğu olan ailelerin pedigrilerinin incelenmesi sonucunda İU bozukluğun otozomal dominant bir geçişi olabileceği öne sürülmüştür. Ancak çoğu psikiyatrik bozukluğun geçişi klasik mendeliyen kurallara uymaz. Bu nedenle klasik mendeliyen kalıtımı olan hastalıklarda çok iyi sonuç veren moleküler genetik araştırmalar ne yazık ki psikiyatrik bozukluklarda aynı sonucu verememiş ve psikiyatrik bozukluklarda etiyolojiden sorumlu tek bir major gen tespit edilememiştir. Bu alanda yapılan moleküler genetik çalışmalarla şimdiye kadar elde edilen en iyi sonuç erken başlangıçlı Alzheimer tip Demans ve Huntington Koresi'nde elde edilmiş olup, bu hastalıklara yol açan genler tespit edilebilmiştir. Fakat diğer psikiyatrik bozukluklar için tek bir major gen etkisinden ziyade orta etkili pek çok genin bir arada etkisinin söz konusu olduğu ve hiçbir genin tek başına hastalığı ortaya çıkarmaya yetmediği öne sürülmüştür. Üstelik çevresel etkenler de söz konusu olup ancak tüm bunlar belli bir eşiği aştığında hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu tip bir mekanizma da psikiyatrik bozuklukların kalıtım şeklini ortaya koymayı oldukça zorlaştırmaktadır. Genel olarak bazı psikiyatrik hastalıkların kalıtımla oranları; şizofrenide % 80, İU bozuklukta % 80, major depresyonda % 40, GAB'da %30, panik bozuklukta % 40, özgül fobide % 35 ve alkolizmde % 60'tır (2).

Moleküler genetik çalışmalarda genlerin yerlerinin saptanabilmesi amacıyla polimorfik nitelikteki belirleyiciler (markerlar) kullanılır ve bu marker bilgileri üzerinden bir dizi karmaşık istatistiki analiz ile genlerin en olası lokalizasyonları tespit edilir, fakat bunlar baz çifti şeklinde ölçülebilir mesafeler değildir. Baz çifti üzerinden lokalizasyonların belirlenebilmesi ancak fiziksel haritalama ile mümkündür (İnsan Genom Projesi). Bu noktada polimorfik değişiklikten ne kastettiğimizi açıklamakta fayda vardır.

Polimorfik değişiklikler (varyasyonlar)

İnsanda genetik bilgiyi taşıyan DNA üzerindeki genler, eksonlar ve intronlar olmak üzere başlıca iki bölümden oluşmaktadır. Eksonlar, proteine dönüşen ve ifade bulan (eksprese edilen) kısımlardır. Genetik

bilgi RNA aracılığıyla aktarıldığında, ekson kısımları korunurken intron kısımları kesilip atılır. Genlerin ekson kısımlarına rastlayan değişiklikler RNA aracılığıyla proteine yansıyor protein yapısında farklılaşmaya neden olur. Protein yapısındaki bu farklılaşma da fenotipik değişikliğe yani, hastalığa neden olur. Genetik yapıda oluşan bu tip değişikliklere "mutasyon" denir. DNA sekanslarında gözlenen bu değişiklikler çok çeşitli olabilir; bunlar tek bir nükleotiddeki değişiklikler (single nucleotide polimorfizm, SNP) olabileceği gibi, pek çok baz çiftini etkileyen insersiyon ya da delesyonlar şeklinde de olabilir.

Bu tip değişiklikler, genomun önemli bir bölümünü oluşturmasına rağmen herhangi bir proteine dönüşen intron kısımlarında veya genler arasındaki DNA parçalarında da meydana gelebilir ancak, bu kısımlardaki değişiklikler proteine dönmediği için hastalık yaratma potansiyeli yoktur. Ancak bazen intron bölgelerinde oluşan bu değişikliklerin de gen ekspresyonunu etkileyerek fenotipik değişiklikler meydana getirebileceği belirtilmiştir (4). Fenotipik değişikliğe yol açmayan bölgelerdeki bu tip DNA değişikliklerine "polimorfizm" veya "allel varyant" denir ve DNA sekanslarında oluşan bu değişiklikler her insanın DNA'sını bir diğerinden farklı kılar. Yani; aslında polimorfik değişiklik de bir tip mutasyondur, tek farkı fenotipik değişikliğe (hastalığa) yol açmamasıdır. Polimorfik değişiklikler tıpkı parmak izi gibi olup insanların birbirinden ayrılmasını sağlar. Bu değişiklikler toplumda yaygın olarak gördüğümüz değişikliklerdir (kan grubu, insan lökosit antijeni, gece körlüğü gibi belli fizyolojik anomaliler bu tip varyasyonlardır).

Polimorfik değişiklikler çok çeşitli tiplerde olabilir. En sık görülen polimorfik değişiklik, genomda ardışık olarak tekrarlayan ikili DNA dizilerinin (AACCGG gibi) sayısında görülen değişikliklerdir. Bilindiği gibi insan genomu bir çok ardışık tekrarlayan DNA dizisini içerir ve bu dizilerin tekrar sayıları her bireyde farklıdır (5). İkili tekrarlardan oluşan DNA parçaları ultraviole ışığını DNA'nın diğer kısımlarından farklı biçimde absorbe ettiği ve optik spektrumda esas DNA bandından farklı bir band oluşturdukları için bu parçalara satellit (uydu) DNA denmiştir. Tekrarlayan ikili DNA dizileri içerdikleri tekrar sayısına göre 3 alt tipe ayrılır ve satellit, minisatellit ve mikrosatellit olarak adlandırılırlar. Satellit

DNA'lar yaklaşık olarak 171 baz çifti içerir ve genellikle kromozomların sentromerlerinde yer alırlar. Minisatellit DNA parçaları ise 9-80 baz çifti içerir ve variable number of tandem repeat [VTNR] olarak da bilinirler. Mikrosatellit DNA parçaları ise 1-6 baz çifti içerir ve short tandem repeat [STR] olarak tanımlanırlar. Bu ikili tekrar dizilerinin sayıları yukarıda da belirtildiği gibi kişiden kişiye farklılık gösterir. İkinci sıklıkta görülen polimorfik değişiklik ise restriction fragment length polymorphism [RFLP] olarak da bilinen ve DNA'nın belli noktalardan kesilmesini sağlayan restriksiyon (kesim) enzimlerini tanıyan sekanslardaki değişikliklerdir. Kesim enzimlerini tanıyan sekanslarda oluşan bu değişiklikler DNA'nın farklı uzunlukta kesilmesine neden olur. Ortaya çıkan farklı uzunluktaki bu parçalar elektroforez ile birbirinden ayrılabilir. Toparlanacak olursa; genomda görülen polimorfik değişiklikler; tek bir nükleotiddeki değişiklikler (single nucleotide polymorphism [SNP]) olabileceği gibi, ikili DNA dizilerinin sayısındaki değişiklikler (satellit, VTNR, STR) ya da DNA parçalarının uzunluklarındaki değişiklikler (RFLP) şeklinde olabilmektedir.

Bu tip değişiklikler gösteren DNA sekansları mutasyonel analiz ile belirlenir. Bu analiz sırasında, öncelikle ilgilenilen DNA bölgesi PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile çoğaltılır. PCR sırasında öncelikle DNA yüksek ısıda denatüre edilerek iki zincirin birbirinden ayrılması sağlanır. Daha sonra PCR ile çoğaltılmak istenen DNA bölgesine özgü primerler ve A,C,G, T nükleotidleri ortama eklenir ve bu primerler o bölgeye gidip bağlandıktan sonra istenen bölge hızla çoğaltılır. Daha sonra çoğaltılan DNA parçaları elektroforezde yürütülür. Elektroforezde; farklı nükleotid sekanslarına sahip DNA parçaları farklı göç tarzları gösterirler. Böylelikle polimorfik değişiklik gösteren sekanslar (polimorfizmler) belirlenir.

Kromozom üzerindeki yerleri belli olan ve bu tip varyasyonlar gösteren DNA sekansları "genetik belirleyici (marker)" olarak kullanılır. Moleküler genetik araştırmalarda (bağlantı ve ilişkilendirme analizlerinde) genom üzerindeki yerleri bilinen bu tip genetik belirleyiciler kullanılarak hastalık genlerinin genom üzerindeki konumları belirlenmeye çalışılır. Bu çalışmalarda, genetik belirleyici ile hastalık genlerinin birbirlerine yakınlığı gösterilmeye çalışılır. Bu tip polimorfizmleri kullanarak yapılan moleküler

genetik çalışmaları kısaca özetlemek gerekirse

a. Bağlantı analizleri

Metot en genel anlamı ile lokalizasyonu aranan gen ile lokalizasyonu bilinen bir genetik belirleyicinin kuşaklar arasında birlikte kalıtılmasının test edilmesine dayanır. Temel hipotez "eğer aradığım gen kromozom lokalizasyonunu bildiğim belirleyiciye çok yakınsa bu ikisi mayozda birbirinden ayrılamayacak ve aradığım gen kuşaklar arasında daima belirleyici allel ile birlikte kalıtılacaktır" şeklinde özetlenebilir. Hastalığın patolojik süreci ya da kalıtım yolu bilinmese bile geniş ailelerin aile ağaçlarının incelenmesi ve bu iki genin birbirine ne kadar yapıldığının matematiksel yollarla (LOD Skoru ile) ölçülmesi sonucunda gen lokusunun kromozomda yeri bilinen belirleyiciye ne kadar yakından bağlantılı olduğu tespit edilir. Yani, bağlantı analizlerinde bir hastalığın bilinen bir genetik belirleyiciye bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu analizlerde kullanılan LOD skoru; bir genin belli bir kromozom bölgesinde bulunması olasılığının o bölgede bulunmaması olasılığına oranının logaritmik olarak hesaplanmasıdır. Örneğin; bu değer 5 gibi bir sayı çıkarsa, bu aranan genin test edilen kromozom bölgesinden seçilen genetik belirleyiciye bağlantı göstermesi olasılığının göstermemesi olasılığından 105 kez daha fazla olduğunu gösterir. Negatif değerler de o kromozom bölgesinde bağlantı olmadığını gösterir. 3 ve üzeri değerler bağlantıyı destekleyen değer olarak kabul edilirken, -2 ve daha negatif değerler ise kesin olarak bağlantı yokluğunu ifade eder.

Bu yol ile gen haritalama çalışması yapabilmek için kuşaklar arası kalıtımı izleyebileceğimiz ailelere ihtiyaç vardır. Gerekli klinik materyal çalışma desenine bağlı olarak değişebilir ama genellikle hasta olan ve olmayan kardeş çiftlerinin toplanmasını (genelde biyolojik anne babaları ile beraber) ya da geniş aile ağaçlarının incelenmesini gerektirir. Bir kez bağlantı bulduktan sonra hastalık geni lokalize edilebilir ve mutasyonu belirlenebilir. Bu yaklaşımla Huntington Kore geni ve mutasyonları saptanabilmiştir. Psikiyatrik hastalıklarda bu tip pek çok çalışma yapılmıştır fakat, belli bir marker ile belirgin bir bağlantı tespit edilememiş olup sonuçlar sadece tahmin düzeyinde kalmıştır. Şizofreni ve İU bozuklukta farklı lokuslar tanımlanmakla beraber pozitif bulgular daha sonraları

rı replike edilememiştir. Bunun nedeni klasik linkage (bağlantı) çalışmalarının ancak şu koşullarda en iyi sonucu vermesidir:

- a. hastalığın belli bir kalıtım şekli varsa
- b. tek gen ya da major gen etkisi söz konusuysa
- c. tanı güvenilir ve patolojik bulgularla destekleniyorsa

Ancak çoğu psikiyatrik bozukluk ne yazık ki bu ölçütleri taşımamaktadır, çünkü;

- küçük küçük etkileri olan pek çok genin etkileşiminden kaynaklanmaktadır, dolayısıyla linkage (bağlantı) çalışmalarının değeri çok azdır.

-belli bir kalıtım kalıpları yoktur, bu yüzden mendeliyen kalıtıma dayanan matematiksel analizler yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir.

-çoğu psikiyatrik bozukluk genetik olarak heterojen olup bazen genetik bileşeni olmayan fenokopiler şeklinde de görülebilmektedir. Yani kişi hastalık genini taşımasa bile hastalığı ortaya çıkarabilmektedir. Bütün bunları aynı potada ve aynı genetik bağlantı analizinde ele almak, bir gen etkisi olsa bile bu etkinin ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. (Akarsu&Lüleci 2002) (6).

Şimdiye kadar bu metod, yukarıda da belirtildiği gibi, psikiyatrik bozukluklar arasında en iyi erken başlangıçlı Alzheimer Tipi demans ve Huntington Koresinde işe yararmıştır.

b. İlişki (Assosiyasyon) çalışmaları

Bu çalışmalarda hastalığın patofizyolojisinden yola çıkılarak etiolojide rol oynayabileceği düşünülen bir aday genin olması gerekir. Ancak bu tip çalışmalarda hastalığın kalıtım kalıbının bilinmesine gerek yoktur. Bu yaklaşımda belli bir genin allelik varyantlarının hasta ve kontrol popülasyonlarındaki frekansları karşılaştırılır. Bu yöntemle Alzheimer hastalarındaki plaklarda polimorfik bir protein olan ApoE bulunmuştur. Assosiyasyon çalışmaları, ApoE'yi kodlayan genin özel bir genetik varyantı olan E4 allelinin tek kopyasını taşıyanlarda riskin taşımayan normal popülasyona göre arttığını, bu allelin 2 kopyasının taşıyanlarda ise riskin daha da arttığını bulmuşlardır. Ama bu alleli taşımak hastalığın ortaya çıkması için gerek ve yeter şart değildir (2). Bu çalışmaları psikiyatrik hastalıklara uygulanması bu hastalıkların

patofizyolojisi yeterince bilinmediği için sınırlı kalacaktır. Ancak bu hastalıklarda etkin bazı ilaç tedavilerini, dolayısıyla da ilaçların hedefi olan proteinleri kodlayan genleri bilmemiz bunları uygun birer aday gen haline getirmektedir. Bu yaklaşım, serotonin taşıyıcı (transporter) genindeki (Chr 17) polimorfik varyantlara uygulanmıştır ancak ne yazık ki bu bulgular replike edilememiştir. Bu genin transkripsiyon kontrol noktasında 2 tip delesyon ve insersiyon polimorfizmi saptanmış olup bunlar Long (L) ve Short (S) alleller oluşturmuştur. L formu reseptör ekspresyonunu arttırmakta ve dolayısıyla serotonin geri alımını arttırmakta iken, S varyantı reseptör ekspresyonunu azaltmakta ve serotonin geri alımını azaltmakta olup, S varyantının mizaç bozukluklarında etkili olabileceği düşünülmüştür ancak çalışma sonuçları bunu doğrulamaktan uzak görünmektedir. (2).

Psikiyatrik Bozukluklarda Gen Ekspresyonu

Hatalı bir gen, ya yanlış bir protein üretir ya da az veya çok sayıda protein üretir. Psikiyatrik hastalıkların fenotipik özelliklerini anlayabilmek için gen ekspresyonu ve beyindeki protein sentezi üzerinde durmak gerekir. Bunun için moleküler teknikler kullanılabilir. Nöronal dokudan elde edilen komplementer DNA (cDNA) kütüphaneleri kullanılarak psikiyatrik hasta ve kontrollerde ekspresyon olan mRNA'lerin farklı olup olmadıklarına bakılır. Bu şekilde tek tek bütün nöronlardaki gen ekspresyonu incelenebilir. Bu tekniklerle çevresel faktörler, beyin travması, ilaçlar, hormonlar gibi dış etkenler sonucunda değişikliğe uğrayan gen ekspresyonlarını da belirlemek mümkün olabilir. Nöronal anormalliklerin doğası ve lokalizasyonu ile ilgili daha çok bilgi moleküler biyolojik teknikler ile nörokimyasal metodların beraber kullanımını sonucu elde edilebilecek gibi görünmektedir (2).

Bazı psikiyatrik bozukluklar ile ilgili olarak şimdiye kadar yapılan genetik araştırmalar.

1. Kişilik Bozuklukları

İkiz çalışmaları özellikle suç işlemiş olan ASKB hastalarında genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür. Evlat edinme çalışmaları da biyolojik akrabası ASKB olanların olmayanlara göre daha fazla

antisosyal davranış gösterdiklerini bulmuştur. Yalnız erkek çocuklarda daha fazla antisosyal davranış gözlenirken kızlarda histerinin daha fazla göze çarptığı anlaşılmıştır. Ancak evlat edinilen ortamdaki sorunlar da çocuğun antisosyal davranış göstermesine neden olabilir. Beyin travması geçirenlerde agresif davranışların gözlenmesinden yola çıkılarak yapılan MRI taramalarında bu kişilerin prefrontal gri maddelerinin azaldığı bulunmuş olup bu da bir tür prefrontal disfonksiyon olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu kişilerde serotonin metabolitlerinin de azaldığı saptanmıştır. Bağımlı ve pasif-agresiflerde genetik bir sebep bulunamamıştır (7). Yapılan bazı çalışmalara bir göz atarsak

Jonsson ve ark. (2001) kişilik özellikleri ile androjen reseptör genindeki polimorfizm arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ama bir ilişki bulamamışlardır (8).

Ancak Du & Bakish (2000) erkek hastalarda nörotisizm skorları ile serotonin transporter geninin kısa alleli arasında belirgin assosiasyon bulmuştur. Ayrıca nörotisizm ile uyum sağlama (agreeableness) skorlarında belirgin cinsiyet farklılıkları olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular davranışsal fenotiplere olan genetik katkılar açısından belirgin cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermektedir (9).

2. Çocuk Psikiyatrisi

Psikiyatrik sorunu olan çocukların pek çoğunun bu tür sorunları olan ebeveynleri vardır. Ancak son araştırmalar özellikle hiperaktivite ve anksiyetede yapılan ikiz çalışmaları sonucunda genetik bir yatkınlık olabileceğini öne sürmektedir. Genetik çalışmalar en çok otizmde faydalı olmuştur. Fakat burada da tanının kesinliği çok önemlidir. Otizm çoğu kez bazı dil bozukluklarını içerirken, Gille de la Tourette obsesif kompulsif bozuklukla beraber bulunabilmekte ya da depresyon davranım bozukluğu ile beraber görülebilmektedir. Bunların birbirine mi yol açtığı yoksa aynı genetik yatkınlığın farklı tezahürleri mi olduğu belli değildir. Çocuklardaki kalıtsallık poligenik olup aynı zamanda çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir. Ayrıca zeka ve temperamanın (huyun) belirlenmesinde de poligenik bir kontrol söz konusudur. Bu da genetik araştırmaların çok verimli olmamasına sebebiyet vermektedir (10) ancak yine de yapılan çalışmalara şöyle bir göz atarsak:

Auerbach ve ark. (2001) ADHD ile dopamin reseptör genleri olan DRD4, DRD5 ve DAT1 (dopamin transporter geni) arasındaki ilişkiye bakmışlar ve DRD4 ekson 3 polimorfizmi ile ADHD arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Yazarlar bu allele sahip 1 yaşındaki çocukların sahip olmayanlara göre dikkatini daha az sürdürdüklerini görmüşlerdir (11). Schmidt ve ark. (2001) ise DRD4'ün uzun allelini taşıyan çocukların dikkat sorunları ile ilgili skorlarının yükseldiğini gözlemlemişlerdir (12).

Auerbach ve ark. (2001) ayrıca DRD4 geni ile serotonin transporter promoter geni arasında da dikkati sürdürme açısından belirgin bir etkileşim olduğunu belirtmişlerdir. Bu da bir davranış üzerinde birden fazla genin etkili olabileceğine dair bir önemli bir göstergedir.

Devor & Magee (1999) (t1;8) (q21.1; q22.1) dengeli translokasyonu taşıyan bir ailede çeşitli çocukluk çağı davranış bozuklukları (Tourette send, Multiple tikler, ADHD, davranım bozukluğu gibi) görüldüğünü bildirmiştir (1).

Ülkemizde Zoroğlu ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada; 71 ADHD hastası 128 kontrol vakası ile serotonin transporter geninin promoter bölgesindeki bir polimorfizm (5-HTTLPR) ve yine aynı bölgede yer alan VTNR polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; ADHD tanısı alan çocuklarda 5-HTTLPR'nin S/S genotipinin kontrollere göre belirgin bir şekilde düşük olduğu, L varyantının homozigot ve heterozigot formlarının ise ADHD'si olan çocuklarda baskın olduğu görülmüştür. VTNR ST 2.12/12 genotipinin ise hasta olan grupta kontrollere göre daha az oranda bulunduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu polimorfizmlerin hasta olan grupta belirgin bir şekilde az bulunmasının ADHD riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir (14).

Yine Zoroğlu ve ark'nın (2003) yaptığı başka bir çalışmada serotonin reseptör 2A geninin polimorfizmi ile ADHD arasında bir ilişki saptanamamıştır (15).

3. Duygudurum Bozuklukları

İkiçüklü bozukluğu olan hastaların akrabalarındaki risk normal populasyonun iki katıdır. İkiz çalışmalarında MZ ikizlerde risk %60-70, DZ ikizlerde ise sa-

dece % 20 olarak saptanmıştır. Genetik araştırmalar aynı zamanda duygudurum bozukluklarının farklı alttiplerindeki genetik bağlantıya da ışık tutmaktadır. Bu bilgilere göre bipolar ve unipolar depresyona benzer genler yakınlık sağlamaktadır ve bu iki bozukluk etiyojik olarak ayrı antiteler olmaktan çok şiddet açısından farklı uçlarda bulunmaktadır. Melankolik depresyonun ise şiddeti daha fazladır ve non-melankolik depresyona göre daha fazla ailevi yakınlık göstermektedir. Major depresyon ve GAB'a benzer genler yol açmaktadır ama farklı çevresel risk faktörleri söz konusudur. Depresyona yakınlıkta yer alan çevresel faktörler aile ortamında yaşananlardan çok bireysel yaşantılarla ilgili görünmektedir. Ayrıca nörotisizm özelliğinin de depresyona yakınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (3).

Duygudurum bozukluklarının kalıtımı klasik mendeliyen kurallara uymadığı ve daha çok poligenik bir kalıtım gösterdiği için moleküler bağlantı analizleri sonucunda hastalıktan sorumlu tek bir gen saptanamamıştır. Bugüne kadar bipolar bozuklukla ilgili pozitif bulgular elde edilen genler 4, 12 ve 18. kromozomlar üzerinde yer almaktadır ama bu bulgular da replike edilememiştir. Assosiasyon çalışmalarında kullanılan aday genler ise daha çok monoamin sentezinde yer alan genler ya da duygudurum bozukluklarına neden olabileceği düşünülen reseptör genleridir (3). Bipolar ve unipolar bozuklukta genetiğin etiyojide belirgin bir şekilde etkili olduğu düşünülerek yakınlığa neden olduğu iddia edilen genlerle bazı bağlantı ve ilişkilendirme analizleri yapılmıştır. Bunlardan bazılarını inceleyecek olursak;

Liang ve ark. (2002) daha önce yapılan bir genom taramasında bipolar bozukluk ile 22q13 bölgesinde yer alan D22S278 numaralı genetik belirleyici (marker) arasında bir bağlantı tespit edilmesi üzerine bu bölgeyi 10 mikrosatellit marker ile haritalandırılmışlar ve bipolar bozukluğu olan 142 ana-baba-çocuk üçlüsüne TDT (Transmission Disequilibrium Test) analizi uygulayarak bu bölgede yer alan D22S281 ile D22S685 markerları ile bipolar bozukluk arasındaki güçlü bir bağlantı saptamışlardır (16). Bu alan şizofreniyle olan bağlantısı nedeniyle de önemli bir alandır. Dolayısı ile bu bölgede her iki bozuklukla ilişkili muhtemel bir gen yer alıyor olabilir.

Swift-Scanlan ve ark. (2002) 6. kromozomdaki

(CTG)n NOTCH4 lokusu ile şizofreni arasında kuvvetli bir genetik ilişkinin tespit edilmesine dayanarak ve şizofreni ile bipolarite birlikteliğini göz önüne alarak bu lokusun 1. eksonundaki polilösün aminoasidini kodlayan CTG polimorfizmini genotiplendirmişler ve 65 bipolar pedigrisini psikotiklik özelliğini de katarak bağlantı analizi ile incelemişler ancak bu polimorfizm ile psikotik bipolar fenotipi arasında bir ilişki bulamamışlardır (17).

Aday genler ile yapılan assosiasyon (ilişki) çalışmaları bipolar bozukluğun etiolojisini anlamaya yarayabilir. Bipolar bozuklukta aday genler antipsikotiklerin ve antidepresanların hedefi olan aminerjik nörotransmisyon ile olan genler ve lityumun duygudurum düzenleyici etkisinin hedefi olan sinyal ileti sistemi ile ilgili olan genlerdir. Piccardi ve ark (2002) ana-baba-çocuk üçlüsü kullanarak yaptıkları bir çalışmada, serotonin transporter (taşıyıcı) geni (5-HTTLPR) ve inositol fosfat 1 fosfataz geni ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak bu genlerin allelerinin seçici olarak aileden çocuğa geçişini gösterememişlerdir. (18)

Ülkemizde de Barlas ve ark'nın (2002) yaptıkları bir çalışmada hastalar ve kontroller arasında serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi açısından bir fark tespit edilememiştir (19).

Serotonin yollarına etkili genlerin bipolar bozuklukta rolleri olabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada ise, Chee ve ark. (2001) 5HT2A reseptör geninin promoter bölgesindeki bir polimorfizmle BP bozukluk arasında bir ilişki saptamışlardır (20).

İntihar davranışında serotonerjik nörotransmisyonun rolü bilinmektedir. Bu yüzden Geijer ve ark. (2000) intihar girişiminde bulunan ve UP depresyon, uyum bozukluğu, madde kullanımı ve B kümesi kişilik bozukluğu olan hasta gruplarını triptofan hidroksilaz, 5HT2A reseptörü ve serotonin transporter genindeki polimorfizmler açısından incelemişler fakat belirgin bir fark bulamamışlardır çünkü intihar fenotipi son derece karmaşık olup, çok sayıda biyolojik ve sosyal etiyojik faktör içerir, bu da intihar konusunda yapılan genetik çalışmaları oldukça zora sokar (21). Buna rağmen veriler literatür bilgileri ile tekrar gözden geçirildiğinde triptofan hidroksilaz polimorfizmi ile intihar girişimi arasında belirgin bir ilişki gözlenmek-

tedir. Bu enzim bilindiği üzere serotonin sentezinde hız-kısıtlayıcı enzimdir.

Dopamin nörotransmisyonu şizofreni kadar duygudurum bozuklukları için de geçerli bir mekanizmadır. DRD3 reseptörü limbik bölgedeki lokalizasyonu ve beyindeki serotonerjik aktiviteyle ilişkisi nedeniyle dopamin reseptörleri arasında duygudurum bozuklukları ile en yakından ilişkili olduğu düşünülen reseptördür. Dikeos ve ark. (1999) DRD3 gen lokusu ile UP depresyon arasındaki ilişkiyi incelemiş ve UP depresyon ile DRD3'ün Bal 1 polimorfizmi arasında ilişki saptamışlardır. Bu sonuçlar duygudurum bozukluklarında dopaminerjik mekanizmaların rolünü daha da desteklemektedir (22).

DRD3 reseptör geninin beyindeki ekspresyon patternlerinin davranış, kognisyon ve duyguları kontrol ettiği düşünülmektedir. Ayrıca bu genin kodladığı protein psikotrop ilaçların da hedefidir. O yüzden hem BP bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği hem de tedavide etkili olabileceği ön görülmüştür. Ancak Chiaroni ve ark. (2000) yaptıkları bir araştırmada BP hastalar ile kontroller arasında bu genin 2 polimorfizmi açısından bir fark bulamamışlardır. Ancak Bal1 polimorfizmi açısından kadınların heterozigot, erkeklerin homozigot olduğu ve homozigot grubun karakteristik olarak monopolar manik form gösterdiği, başlangıç yaşının daha erken olduğu ve hastalığın akut delüzyonel epizot ile başladığı görülmüştür. Bu sonuçlar DRD3 lokusunun BP bozuklukta minör etkili bir gen olabileceğini düşündürmüştür (23).

COMT, dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminleri metabolize eden bir enzimdir. Bu nedenle COMT enzimini kodlayan gen BP bozukluk için aday bir gen olmuştur. Bu noktadan hareketle Mynett-Johnson ve ark.'nın (1998) yaptıkları bir çalışmada COMT polimorfizminin BP hastalığına yakınlığı arttırmadığı görülmüş ama BP-I kadın hastalarda belirgin olarak COMT'un düşük aktiviteli allelinin geçiş gösterdiği saptanmıştır (24).

Turecki ve ark. (1999) MAO A geni ile heterojeniteyi azaltmak amacıyla seçilen lityuma cevaplı BP hastalar arasındaki ilişkiyi incelemiş ama, MAO A'nın BP bozukluğa yakınlıkta major bir rol oynamadığı sonucuna varmışlardır (25).

Ülkemizde Çataloluk ve ark.'nın (2003) yaptıkları bir çalışmada ikiçüklü bozukluğu bulunan Türk hastaları ACE (anjiotensin konverting enzim) polimorfizmi açısından incelemişler ancak bir bağlantı saptamamışlardır (26).

Nörobiyolojik çalışmalar BP bozuklukta dopaminerjik ve GABA'erjik nörotransmisyonunda bir disregülasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, De Bruyn ve ark. (1996) BP bozukluğun dopamin β hidroksilaz (DBH) geni, dopamin transporter 1 (DAT1) geni, D2-3-5 reseptör genleri ve GABA'nın çeşitli reseptör alttiplerini kodlayan genlerle ilişkisini incelemişlerdir. Sonuçta, bir çalışmada dopamin ile ilişki saptanırken, diğer bir çalışmada GABA ile ilişki saptanmıştır (27). O yüzden daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Kennedy & Macciardi (1998) Chr 4 p'de yer alan çeşitli markerlar ile BP bozukluk arasında bağlantı saptamışlardır (28). Burası DRD5'i kodlamaktadır ve bu reseptör geni psikotik bozuklukların farmakolojisine aday bir gen olma özelliğini taşımakta olup, şizofeni ve alkolizmde de aday genlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Ewald ve ark. (1994) Chr 12q24 ile BP bozukluk arasında bir ilişki saptamıştır (29). Bu çalışmada psikiyatrik komponentler de içeren ve aslında bir deri hastalığı olan Darier hastalığı ile BP bozukluğunun beraber kalıtıldığı ve Darier hastalığının Chr 12q24'e lokalize edildiği görülünce bu bölgenin BP bozukluk etiolojisinde aday bir gen olabileceği düşünülmüş. Çünkü BP bozukluğa yol açabileceği düşünülen promelanokortin hormonunu kodlayan gen burada yerleşmektedir. Bu noktadan hareketle yapılan çalışmada sonuçta BP bozukluk ile bu bölgedeki pankreatik fosfolipaz A2 markeri arasında bağlantı saptanmıştır.

Chr 18 de bugüne kadar BP bozukluk ile ilgili yapılan bağlantı ve ilişkilendirme analizlerinde en çok replike edilen bölge olmuştur. Bu bölge lityumun inhibe ettiği inositol monofosfat 2 enzimini kodlayan geni içermektedir. Ewald ve ark. (1998) büyük bir ailede 18q12 bölgesinde yer alan bir marker ile BP bozukluk arasında pozitif lod skorları elde etmiş olup, bu bölgenin muhtemelen BP bozukluğa yakınlığına yol açan bir gen taşıdığını öne sürmüşlerdir (30).

Chr 20 de BP bozuklukta incelenen aday genlerden biridir. Çünkü burası bir G-protein subunitini, lityumun etkisinde rolü olabileceği düşünülen phosphatidilinositol siklusunda yer alan iki enzimi ve iki alfa adrenerjik reseptörü kodlamaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da (Radhakrishna ve ark, 2001) geniş bir Türk bipolar ailede 20p11.2-q11.2 bölgesi ile BP bozukluk arasında bağlantı saptanmıştır (31).

Karkowski & Kendler (1997) ise yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada, BP ve UP bozukluğunun birbiriyle genetik ilişkisini incelemişler ve birinde mani diğerinde depresyon olan bir ikiz çiftinden yola çıkarak major depresyon ve mani arasında ailevi/genetik bir ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir. Araştırmacılar, multiple threshold (çoklu eşik) modelinden yola çıkarak BP ve UP hastalığın tek bir hastalığa yakınlık kontinumunun farklı noktaları olabileceğini öne sürmüşlerdir (32).

Jones ve Craddock (2002) da bipolar kadınların puerperal epizotlara belirgin bir yakınlığı olmasından yola çıkarak bu yakınlığın ailevi bir form olup olmadığını araştırmışlardır. 103 bipolar kadın hastanın detaylı olarak sorgulanması sonucunda doğumdan 6 hafta içinde atak geçiren kadınların 1. derece akrabalarının doğumdan sonra atak geçirmeyenlerin akrabalarına göre daha fazla morbid risk taşıdıklarını saptamışlardır. Bu da puerperal epizotların bipolar bozukluğun ailevi bir alttipi olabileceği hipotezini desteklemektedir (33).

4. Şizofreni

Birinci derece akrabalarındaki risk %5-10 olarak tespit edilmiştir. MZ ikizlerde risk % 50 iken, DZ ikizlerde % 10 olarak saptanmıştır. Evlat edinme çalışmaları ise biyolojik anneleri şizofren olanların olmayanlara göre şizofreni riskinin, antisosyal kişilik bozukluğu ve nörotik rahatsızlıklar geliştirme riskinin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Biyolojik akrabalarında ise şizofreni spektrum bozuklukları olarak kabul edilen şizoaffektif bozukluk ve şizotipal kişilik bozukluğuna daha çok rastlanılmıştır. Şizofreninin daha ciddi formları olan hebefrenik ve katatonik şizofreninin paranoid şizofreniye göre daha fazla genetik yükünlük taşıdığı bildirilmiştir (34).

Aile çalışmalarının bir amacı da şizofreni ve duygu-

durum bozukluklarının beraber mi yoksa ayrı ayrı kalıtılan antiteler mi olduğunu bulmaktır. Şimdiye kadar yapılan gözlemler her ikisinin farklı etiyolojilere sahip ayrı sendromlar olduğu yönündedir fakat, bazı araştırmacılar genetik olarak geçen şeyin psikotik hastalığa genel bir yakınlık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Şizofreni ve duygudurum bozuklukları ile ilgili muhtemel ailevi bağlantılar konusu çelişkilerle dolu olmasına rağmen, araştırmacılar şizofrenik probandların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu riskinin artmadığını fakat gelişirse daha ziyade psikotik özellikli olacağını öne sürmektedirler. (34).

Şizofreninin kalıtımı da klasik mendeliten patterne uymamaktadır. Ancak değişken penetranslı dominant bir gen olabileceği düşünülmektedir. Penetrans, fenotipin tanımlanmasına bağlı olup bu fenotip şizotipal kişiliği de içerek şekilde genişletilebilir. Fakat tüm bu modifikasyonlara rağmen bağlantı çalışmaları şizofrenide etkili tek bir gen bulamamıştır. Bu nedenle şizofrenide poligenik bir kalıtım olabileceği öne sürülmüştür ve bu genlerin etkileşimi çevresel faktörlerle beraber ancak belli bir eşiği geçerse hastalığın çıkabileceği belirtilmektedir (34).

Bu alanda yapılan moleküler genetik araştırmalar şizofreninin nörobiyolojisi ve nörokimyası yeterince bilinmediği için sınırlı veri sunmaktadır. Ancak aday genler ile yapılan araştırmalar belli genetik polimorfizmler ile hastalık arasında birtakım ilişkiler bulmuşlardır. Mesela; şizofreni ile 5HT2A reseptörünü kodlayan bölgedeki polimorfizmle bir ilişki bulunmuştur, bu 5HT2A reseptörüne ilgisi yüksek olan atipik antipsikotikler açısından bakıldığında ilginç bir veri oluşturmaktadır. Aynı zamanda şizofreni ile COMT ve dopamine 3 reseptörü arasında da ilişki saptanmıştır. Beyin gelişimi açısından bakıldığında aday olabilecek olan genler arasında beyin büyüklüğü ve lateralizasyonunu kodlayan genler yer almaktadır (34).

Monogenik ve poligenik teoriler şizofreniyi tek bir hastalık olarak ele almaktadır. Genetik heterojenite teorisi ise, şizofreninin değişik genetik geçişleri olan ya da genetik geçişi olan ve olmayan bir grup rahatsızlıktan oluştuğunu iddia etmektedir. Bu hipotezi test etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak sonuçlar çelişkilidir ve belli bir biyolojik ya da gene-

tik marker bulunana kadar da öyle kalacaktır (34). Fakat yine de bu alanda yapılan çalışmalara şöyle bir değinmek gerekirse:

COMT geninin şizofreni patogenizinde rolü olabileceği uzun zamandan beri ileri sürülmektedir. Herken & Erdal (2001) yaptıkları bir çalışmada Türk şizofren hastalarda COMT geni polimorfizmine bakmışlar, kontrollerle hastalar arasında bir fark bulamamışlardır. Fakat şizofrenik grupta L/L genotipine sahip olan hastaların BPRS skorlarının daha yüksek, hospitalizasyonlarının daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak; COMT gen varyasyonlarının belki şizofreniye yatkınlığı değil ama klinik tablonun ciddiyetini önceden belirleyebileceğini ifade etmişlerdir (35).

COMT genindeki yaygın bir polimorfizmin bu enzimin aktivitesinde 3-4 kat farklılık yaratabildiği görülmüştür. COMT geninin OKB, ultra-rapid döngülü BP bozukluk, madde kullanımı ve alkolizmle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu noktadan yola çıkan Nolan ve ark (2000), COMT'un L allelinin şizofren ve şizoaffektif hastalarda görülen intihar girişimi ile ilişkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak COMT genotipi (L formu) ile özellikle vahşi intihar girişimleri arasında belirgin bir ilişki tespit etmişlerdir (36).

Şizofrenide daha önceden RBC'de (kırmızı kan hücrelerinde) yüksek COMT aktivitesi tespit edilmesinin ardından Kunugi ve ark.'nın (1997) Japon ve Kafkas kökenli ailelerde yaptıkları TDT testinde COMT'un yüksek aktiviteli allelin düşük aktiviteli allele göre daha fazla oranda ana-babadan çocuğa geçtiği görülmüştür. Bu da COMT'un allellerinin şizofreniye genetik yatkınlıkta rolleri olabileceğini göstermektedir (37).

Ancak Wei & Hemmings'in (1999) Kafkas kökenli hastalarda yaptıkları başka bir çalışma, COMT geninin şizofreniye yatkınlık sağlamadığını ve şizofrenideki şiddet içeren davranışla ilgili olmadığını göstermiştir (38). Ancak yine başka bir genom tarama çalışması Chr 22q üzerinde COMT geninden daha uzakta da olsa şüpheli bir gen tespit etmiştir.

Shinkai ve ark. (2000) ise serotonerjik nörotransmisyonun şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceğini dü-

şüncesinden yola çıkılarak TPH (triptofan hidroksilaz) kodlayan polimorfizmleri incelemişler ama şizofreniyle bir ilişki bulamamışlardır. Ancak A779C genotipiyle negatif özellikler gösteren erkek hastalar arasında belirgin bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu da TPH geninin erkek şizofren hastalarda negatif semptomları etkilemede bir rol oynayabileceğini göstermektedir (39).

-Serotonerjik yolların impulsif ve agresif davranışta oynadığı rolden yola çıkan Nolan ve ark (2000), şiddet öyküsü olan ve olmayan şizofrenlerde serotonin transporter, TPH, MAOA gen polimorfizmlerine bakmışlar ve TPH L allelinin şiddet gösteren erkek hastalarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Ancak 5HTT ile MAOA polimorfizmleri ile şizofreni arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu da TPH L alleliyle impulsif agresyon gösteren erkek kişilik bozuklukları hastaları arasındaki ilişkiyi daha önceden gösteren bir çalışmayı destekleyen bir bulgu olmuştur (40).

Serotonin transporter geninde 2 allelik varyant (kısa ve uzun allel) tespit edilmiştir. Kısa allelin aktivitesi daha düşük olup, bazı psikiyatrik bozukluklar ve kişilik özellikleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Frisch ve ark (2000) bu allelden daha da kısa olan bir alleli olan ve ekstrem agresif davranış göstererek, birkaç kez intihar girişiminde bulunan bir Yahudi şizofren hasta bildirmişlerdir. Bundan yola çıkarak çok kısa allelin varlığının şizofreniye yatkınlıkta major bir gen olmaktan çok spesifik bir fenotipi belirleyebileceği öne sürülmüştür (41).

Segman ve ark. (1997) 5HT2C polimorfizmi açısından şizofrenlerle kontroller arasında bir fark bulamamış fakat, 5HT2Cser alleli olanlarda sık hastaneye yatış (10 yılı aşan süreyle) olduğunu tespit etmişlerdir. Dolayısıyla bu genetik varyantın şizofreninin klinik gidişini ve fenotipik ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürmüşlerdir (42).

Şizofrenide dopamine nörotransmisyonunun bozulduğu bilinmektedir. DBH (dopamin β hidroksilaz) geni 9. kromozun uzun kolunda yer almakta olup, bu da bu bölgeyi şizofrenideki aday genlerden biri haline getirmektedir. DBH enzimi dopaminden noradrenalin sentezini katalizler. Meszaros ve ark. (1996) yaptıkları bir çalışmada PCR yöntemi ile 3 genetik

marker tespit etmişler fakat şizofreni ile bu markerlar arasında bir ilişki bulamamışlardır (43). Dolayısıyla DBH geninin şizofreniye fazla bir katkısı olmadığı düşünülmüştür.

Wei ve ark.'nın (1998) yaptıkları başka bir çalışmada ise DBH geninin iki parçası PCR ile çoğaltılmış ve PCR ürünleri Taq 1 restriksiyon enzimi ile parçalara ayrılmıştır. Hastalar DBH geninin Taq1 RFLP'lerine (restriction fragment polimorfizmlerine) göre gruplara ayrılmış ve bu polimorfizmler ile şizofren hastalarda görülen katekolamin yolundaki biyokimyasal değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta bu iki polimorfizm açısından şizofrenlerle kontroller arasında bir fark görülmemiş fakat, Taq1 RFLP'nin şizofrenlerdeki katekolamin yollarıyla ilgili biyokimyasal düzensizliklerle ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (44).

Williams ve ark. (1997) DRD5 genindeki bir polimorfizm ile şizofreni arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır (45).

Başka bir çalışmada ise Ravindranathan ve ark (1994) DRD5 mutasyonunun şizofreni etiyojisinde major bir gen olmadığını belirtmişlerdir (46).

Inada ve ark.(1995) DRD3 geninin şizofrenide major bir katkısı olmadığını saptamışlardır (47).

Wei ve ark. (1995) Tyrosine Hidroksilaz (TH) geninin birinci intronunda 5 alelik parça tespit etmişler ve AE genotipinin şizofrenlerde belirgin olarak yükseldiğini, bu genotipe sahip olanlarla olmayanlar arasında noradrenalin düzeyleri açısından belirgin fark olduğunu fakat HVA, fenilalanine ve tirosin açısından fark olmadığı görmüşlerdir. Bu sonuçlar TH genindeki bu polimorfizmin şizofrenideki katekolamin yolundaki bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (48).

Şizofreni patogeneğinde anormal glutamat nörotransmisyonu önemli hipotezlerden biridir. Mohn daha önce azalmış glutamat reseptörü olan transgenik bir farenin şizofreni benzeri davranışlar gösterdiğini gözlemiştir. Bu noktadan yola çıkan Hung ve ark. (2002) genin promotor bölgesini mutasyonlar açısından taradığında 2 adet SNP bulmuşlar ve Çinli hastaları bu 2 SNP açısından assosiasyon analizi ile tara-

mışlar fakat bir ilişki bulamamışlardır (49).

Shibata ve ark.'da (2001) Japon şizofrenlerde 11.Chr'da bulunan GluR5 kainat reseptöründeki polimorfizme bakmışlar ama bir ilişki bulamamışlardır (50).

Kitao ve ark.'nın (2000) yaptıkları bir genom taramasında şizofreni ile 19-20-21-22. kromozomlar arasındaki ilişkiye bakılmış ve D20S95 markeri ile belirgin bir ilişki saptanmıştır (51). Bu marker chromogranin B'yi kodlayan gene, yani (CHGB)'ye çok yakın olduğundan CHGB'nin şizofreni gelişiminde önemli bir aday gen olabileceği düşünülmüştür.

22. Kromozomla ilgili yapılan başka bir çalışmada da Vallada ve ark. (1995), D22S283 markeri ile şizofreni arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu da bu bölgenin şizofreniye yakınlıkta rol alabilecek muhtemel bir gen taşıdığını göstermektedir (52).

Beyinde bol miktarda bulunan 14-3-3 proteini tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazı (TPH) aktive ederek serotonin ve diğer katekolaminlerin sentezini ve ekspresyonunu regüle eder. Bu proteini kodlayan gen Chr 22q üzerinde bulunur. Bu bölge daha önceden şizofreniyle ilgili olabileceği düşünülen bir bölge olup Hayakawa ve ark. (1998) tarafından da incelenmiştir fakat, ne yazık ki bu araştırmada genin polimorfizmleri açısından şizofrenler ve kontroller arasında bir fark bulunamamıştır (53).

Chr.22q13'te bulunan cadherin geninin beyinde spesifik olarak eksprese edildiği ve bu bölgenin daha önceden katatonik şizofreninin etyopatogeneğinde yer alabileceği belirtildiğinden, bu gen potansiyel bir aday gen haline gelmiştir ancak Gross ve ark. (2001) yaptıkları bir araştırmada bu genin katatonik şizofreninin patogeneğinde yer almadığını göstermişlerdir (54).

Nurnberger & Foroud (1998) şizofrenideki otoimmün teorilerde ilginç bir yeri olan HLA lokusunun bulunduğu 6. Chr ile şizofreni arasındaki ilişkiyi incelemiş fakat, bir bağlantı bulamamışlardır (55).

GABA nörotransmisyonundaki değişikliklerin şizofreni patogeneziyle indirekt olarak ilgili olabileceği

düşünülmüş ama Byerley ve ark. (1995) yaptıkları çalışmalarda bir bağlantı saptayamamışlardır (56).

Şizofreni ile MAOA ve MAOB gen polimorfizmleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olmakla beraber Wei ve ark. (1999) (AC)18/(TG)23 haplotipinin insanı böyle bir hastalığa hassas (yatkın) kılacağı öne sürmüştür (57).

Glisin reseptörü iyon kanallı reseptör süperfamilyasından olup, spinal kord ve beyindeki sinaptik inhibisyondan sorumludur ve şizofreni ile diğer psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu gende 3 mutasyon saptanmıştır. Bunlar kodladıkları proteinin yapısında değişikliğe yol açmayan sessiz mutasyonlardır fakat, Feng ve ark (2001) yaptıkları bir çalışmada, GLRA2 genindeki bu mutasyonlarla şizofreni ve diğer bozukluklar arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardır (58).

Millar ve ark. (1998) geniş bir İskoç ailesinde şizofrenin t(1;11)(q42;q14) translokasyonu ile beraber segregе olduğunu bildirmişlerdir. Bu da 11. kromozomdaki kırılma noktasında yer alan ve translokasyonla ekspresyonunun değişerek şizofreniye yol açtığı düşünülen genlerin araştırılmasına neden olmuş ve kırılma noktasına yakın bir bölgede işlevi henüz bilinmeyen sekansların yoğunlaştığı tespit edilmiştir (59).

Şizofrenide kadın hastalarda geç başlangıç, daha hafif psikopatoloji, ve daha iyi prognoz olduğundan yola çıkıldığında bu cinsiyet farklılığının estrojene bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ouyang ve ark. (2001) estrogen reseptörünün alfa subunitinin polimorfizmine bakmışlar fakat, şizofren hastalar ile kontroller arasında bir fark bulamamışlardır (60).

Sham ve ark.'nın (1994) yaptıkları bir çalışma kompleks fenotipler için yeni bir model sunmuştur. Bu modele göre normal ve hasta bireyler alta yatan hastalığa genetik yatkınlığı bulunan poikotomiler açısından sınıflandırılmıştır. Araştırmacılar şizofreniye yatkınlığa major bir lokusun yol açıyor olabileceğini fakat, ikinci bir modifiye edici lokusun da olabileceğini gösteren başka ailevi belirleyiciler de bulunabileceği hipotezinden yola çıkarak P300 latansının şizofreniyle ilişkisini incelemişlerdir. P300 latansının asemptomatik aile bireylerinde şizofreniye genetik

yatkınlığı belirleme açısından uygun bir ölçüm olabileceğini düşünülmüşler ve bu modeli 18 İskoç aileye uygulamışlardır. Fakat sonuçta p300 latansıyla şizofreniye yatkınlık arasında bir ilişki bulunamamıştır (61). Bu da muhtemelen p300 latansını etkileyen başka bir takım faktörler olmasından kaynaklanmış olabilir.

5. Alkol ve Madde Bağımlılığı

Alkoliklerin ailelerinde yapılan çalışmalar, bu ailelerde alkolizm riskinin normal ailelere göre 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. MZ ikizlerde DZ ikizlere göre risk 2 kat daha fazladır. Evlat edinme çalışmalarında biyolojik ebeveynleri alkolik olanların daha sonra alkolik olma riskinin biyolojik ebeveynleri alkolik olmayanlara göre 2-4 misli daha fazla olduğu saptanmıştır. Ailelerinde alkolizm olanlarda başlama yaşı aile öyküsü olmayanlara göre daha genç, bağımlılık daha ağır ve antisosyal kişilik gösterme özellikleri daha fazladır. Araştırmalar tek bir genin alkolizmden sorumlu olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. Sendromun farklı yönlerini etkileyen farklı genlerin olması daha muhtemeldir. Bazı genler tüketilen alkol miktarına katkıda bulunurken (alkol dehidrogenaz enziminin hızlı ve yavaş metabolize eden polimorfizmlerinin bulunması örneğinde olduğu üzere yavaş formu sarı ırkta daha fazla, o yüzden bu insanlar alkole daha hasastır), diğerleri alkol bağımlılığına ya da alkole ilgili hastalıklara hassasiyeti etkilemektedir. Tabi ki genler ve çevresel etkenler bir arada alkolizmin gelişmesini etkilemektedir.

Serotonerjik yollardaki genlerin şizofreni, depresyon, agresyon, alkolizm gibi psikiyatrik bozukluklarda etkili olduğu bilinmektedir. Parsian & Cloninger (2001) yaptıkları bir çalışmada bu genlerin (özellikle TPH ve 5HT2A ve 2C reseptör genlerinin) tip 2 alkolizm gelişmesinde az da olsa katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır (62).

Alkolün etkilerini mesolimbik dopamin sistemini aktive ederek gösterdiği düşünüldüğünde dopamin reseptör alttıpleri aday genler haline gelmektedir. Bu noktadan yola çıkan Sander ve ark. (1995) deliriumu olan alkoliklerde DRD3 gen varyantında artmış bir frekans bulmuşlardır (63). Bu da bu bölgedeki bir mutasyonun en azından deliriumla giden alkolizm alttı-

pine bir yatkınlık oluşturup oluşturmadığının belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

6. Anksiyete Bozuklukları

Sık görülen bozukluklar olup kadınlarda daha yaygındır. Özellikle duygudurum bozukluklarıyla komorbiditesi sıktır. Etiyolojilerinde genetik, organik ve psikososyal birçok faktör vardır. Bir çok araştırma anksiyete bozukluklarında genetiğin rolü üzerinde durmuştur. Belli başlı anksiyete bozukluklarındaki çalışmalara şöyle bir bakacak olursak:

a. OKB

OKB için MZ ikizlerde konkordans oranı %75 iken DZ ikizlerde bu oran % 47'dir. İkizler anksiyete ve duygudurum bozuklukları açısından incelendiğinde MZ ikizlerde DZ ikizlere göre daha fazla oranda depresyon, distimi, sosyal fobi, panik, agorofobi, ve YAB komorbiditesi saptanmıştır. Aslında hastalarda genel olarak nörotizme (düşük engellenme eşiği, sınırlılık, reddedilmeye duyarlılık, vs..) eğilim olduğu söylenebilir. Özetle ikiz çalışmaları nevroitik anksiyete için kalıtsal bir faktör olduğunu desteklemektedir. Kalıtsal faktörlerin fenotipik görünümünü çevresel faktörler etkilemektedir. Hastaların birinci derece akrabalarındaki OKB oranı % 3.4 iken hastalık 14 yaşından önce başlamışsa bu oran % 8.8'e çıkmaktadır.

OKB'deki aday genlerden biri de COMT'dur. COMT ekspresyonu genin promoter bölgesindeki östrojen response (cevap) elemanlarıncı [ERE] regüle edilir. Bu noktadan yola çıkan Kinnear ve ark (2001), COMT geninin promoter bölgesinde ERE'larına yakın bir bölgede bir polimorfizm tespit etmişler fakat, bu polimorfizm ile OKB arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (64).

Camarena ve ark. (1998) ise OKB'li kadın hastalarda MAOA geninin düşük aktiviteli allelinin frekansının arttığını tespit etmişlerdir (65).

OKB'de dopamin sistem genleri de araştırılmıştır. Billet ve ark. (1998) yaptıkları bir çalışmada DRD4 reseptör geni açısından kontrollerle OKB arasında anlamlı bir farklılık gözlemişlerdir (66).

b. Panik Bozukluk (PB)

Kadınlarda daha fazla görülmektedir. Major depresyon, kişilik bozukluğu ve alkol- madde kullanımına eş zamanlı olarak sıklıkla rastlanmaktadır. Aile çalışmaları panik bozukluğun belli ailelerde yoğunlaştığını göstermekte, bu da genetik etiolojiyi düşündürmektedir. MZ ikizlerde konkordans oranı % 31 olup DZ ikizlerde konkordans saptanamamıştır. MZ ikizlerdeki PB'nun etiyolojisinde yaygın ailesel çevresel faktörün rolü olmadığı gösterilmektedir. PB olanların birinci derece akrabalarında risk %10 iken PB olmayanların akrabalarında risk %2'dir. Araştırmalar PB'da genetik sorumluluğun %30 olduğunu, geri kalan riskten de spesifik çevresel faktörlerin sorumlu olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan analizler penetransı yüksek olan tek dominant lokus hipotezini desteklemektedir. Alfa haptoglobulin bölgesinde (Chr 16) bağlanmadan bahseden bir çalışma olmakla beraber bunu doğrulayan çalışmalar yoktur. PB'da COMT geninin polimorfizmi açısından kontrol grubu ile bir karşılaştırma yapılmış olup PB olanlarda L/L genotipinin sağlıklılara göre önemli derecede yüksek olduğu, ayrıca L/L genotipine sahip hastalarında tedaviye düşük yanıt verdikleri bulunmuştur. Bu da COMT geninin L/L genotipinin hastalığın gelişimi ve tedaviyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Hayvan çalışmaları anksiyetenin regülasyonunda CCK'nın rolünü gösterirken, insanlarda CCK panik atak provakasyonunda kullanılmaktadır. Tedavide CCK'nın panik atağa neden olmasının engellenebileceği ve belki CCK gen ekspresyonunun değiştirilebileceği düşüncesinden hareketle yapılan araştırmalarda CCK gen polimorfizminin PB oluşumunda küçük bir rol oynadığı gösterilmiştir. Sand ve ark. (2000) GABAerjik nörotransmisyonun aktive edilmesinin antipanic tedaviyle yakından ilişkili olmasından yola çıkarak GABAB1 reseptör geninin eksonik varyantlarını PB'a yatkınlık açısından incelemiş fakat bir sonuç elde edememişlerdir (67).

a. Özgül Fobiler

En yaygın fobi türüdür. Kadınlarda daha fazla görülür. Etiyolojideki en önemli faktörlerden biri genetikdir. Genetik geçişin kan-yaralanma fobisinde daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bütün çalışmalar ailesel yükünlüğü desteklemektedir. Oranın fobinin türü-

ne bağlı olarak % 20-40 arasında değiştiği tahmin edilmektedir.

Enkefalinler mizacın, anksiyetenin, öforinin ve ağrının modüle edilmesinde etkilidirler. Enkefalin yıkımındaki en önemli enzimlerden biri de neutral peptidazdır. Comings ve ark. (2000) bu gende bir polimorfizm saptamışlar ve bu varyasyon ile SCL-90 ile incelenen anksiyete, depresyon, obsesif-kompulsif ve fobik anksiyete skorları arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Sonuç olarak; bu enzimin genotipleri ile fobik ve obsesif-kompulsif anksiyete arasında bir ilişki saptamışlardır. Bu da enkefalin metabolizmasındaki varyantların anksiyetede rolünü destekleyen bir bulgudur (68).

d. Sosyal Fobi

Aile içinde görülme sıklığı genel popülasyondan yüksek bulunmuştur. Buna karşılık evlat edinilenlerin biyolojik ebeveynleri ile adoptif ebeveynleri karşılaştırıldığında, utangaçlığın hem kalıtsal hem çevresel etkenlerle ilgili olduğu ortaya konmuştur. İkizlerde MZ olanlarda oran % 24 iken DZ'larda oran % 15'tir. Sosyal fobinin kalıtsal geçiş indeksinin % 30'lar civarında olduğu öne sürülmüştür.

e. PTSSB

Travmaya uğrayanların sadece bir kısmında ortaya çıkar. Stresörün şiddeti ve bireysel farklar riski belirler. İkiz çiftlerinde kalıtımın rolünün araştırıldığı bir çalışmada PTSSB semptomlarının ılımlı derecede genetik olduğu saptanmış, geri kalanından kişisel çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Genetik faktörler daha çok kişisel farklılıklar üzerinden etkisini gösterir.

f. Genelleşmiş Anksiyete Bozukluğu (GAB)

Ailesel kümelenme gösteren bir bozukluktur. Birinci derece akrabalarında GAB görülme sıklığı % 20, kontrollerde ise % 4'tür. İkiz çalışmalarında, MZ ikizlerde eş hastalanma oranı %50, DZ ikizlerde % 5 bulunmuştur. Araştırmalar sonucunda genetik rolün % 31 olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak en güçlü kanıtlar PB'da elde edilmiştir. Genel olarak anksiyete bozukluklarında kalıtımın ro-

lü %30-40 gibi olup bu oran şizofreni ya da duygudurum bozukluklarındaki orandan düşüktür. Geriye kalan büyük orandan kişisel çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur.

7. Yeme Bozuklukları

a. Anoreksia Nervosa

Multiple etiolojisi olduğu düşünülen ciddi bir rahatsızlıktır. Genetik faktörlerin önemli bir rolü vardır. Bu bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında risk % 6 iken, bu risk kontrollerin akrabalarında % 1'dir. MZ ikizlerde konkordans oranı % 55 iken, DZ ikizlerde % 7'dir. Anoreksia'ya yakınlıkta yer alan genetik komponentlerin rolü %70 civarındadır. Dopamin, serotonin, noradrenalin, opiat sistemindeki genlerin rolleri araştırılmaktadır.

Anoreksia Nervosa'da TNF (tümör nekrozis faktör) alfa düzeylerinin ve periferik kanda mononükleer lökositlerden TNF alfa salınımının artış gösterdiği bildirilmiştir. TNF alfa hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı aktive ederek yeme bozukluklarında karakteristik olan gıda alımını azaltır. Ancak TNF alfa geninde son zamanlarda bir polimorfizm olduğunun saptanması üzerine Ando ve ark.'nın (2001) yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında TNF alfa genindeki bu polimorfizmin yeme bozukluklarına yakınlığa neden olmadığı gösterilmiştir (69).

b. Bulimia Nervosa

5HT2C reseptörünün yeme bozukluklarının patofizyolojisinde rolü olduğu iddia edilmektedir. Belli başlı psikiyatrik bozukluklarda tespit edilmiş olan ve bu bozuklukların farmakoterapötik cevaplarını belirlemede bir risk faktörü oluşturduğu bilinen 5HT2C reseptör genindeki yaygın bir polimorfizm bulimia nervosa ile ilişkisi açısından Burnet ve ark. (1999) tarafından araştırılmış fakat, 5HT2C reseptöründeki bu allelik varyantın yeme bozukluğuna yol açmadığı görülmüştür (70).

Genetik danışma

Psikiyatrik hastalıklarda karmaşık bir genetik geçiş biçiminin bulunması nedeniyle, herhangi bir hastalığın herhangi bir bireyde gelişme riskini önceden kes-

tirmek mümkün değildir. O nedenle, danışma amacıyla başvuran aile üyelerine, aile çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda bilgi verilmesi şimdilik en uygun yoldur. Danışanların çoğu, etkilenmemiş bireyler iseler kendilerinde ya da çocuklarında hastalığın gelişme riskini öğrenmek isterler. Böyle bir durumda; aileü ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgiler kullanılmalıdır. Aile üyelerinin verecekleri kararlarda yönlendirici olunmamalı, sadece bu kişiler eğitime çalışılmalıdır. Gerçek amaç; söz konusu hastalıkla ilgili doğru bilgi vermek, danışanın hastalığın gelişme riskini ve olası sonuçlarını anlamasına yardımcı olmak ve bilgilendirilmiş bir durumda karar vermesini sağlama olmalıdır. Son kararın danışan tarafından verilmesi gerektiği özellikle vurgulanmalıdır (71).

SONUÇ

Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojileri hakkında çok az şey bilindiğinden ve hiçbir laboratuvar ya da altın standart tanısal test bulunmadığından bu hastalıkların genetik geçiş biçimini belirlemek oldukça zor olmaktadır. Ancak, modern tanı sistemlerinin kullanıma girmesiyle birlikte bu güçlükler kısmen aşılmıştır. Bu nedenle, önümüzdeki yıllarda, özellikle işlevsel psikozlar için yatınlığa neden olan genlerin tanımlanmasına iyimser bakılmaktadır. Günümüzde psikiyatrik bozukluklarla ilgili yapılan çok sayıda bağlantı ve ilişkilendirme analizi de bu konuda büyük bir bilgi birikiminin oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca; son yıllarda son derece hızlı ve ucuz otomatik genotipleme yöntemlerinin geliştirilmiş olması da bu konudaki ilerlemeye önemli katkılarda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akarsu N: Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı analizlerinin önemi. Hacettepe Tıp Dergisi, 30(1): 85-91, 1999.
2. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Aetiology (Chapter 5), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 126-131, 2001.
3. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Mood Disorders (Chapter 11), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 287-289, 2001.
4. Hales RA, Yudofsky SC, Gabbard GO: APA Textbook of Clinical Psychiatry, Psychiatric Genetics Bölümü, 4th Edition, New York, American Psychiatric Publishing, 2003.
5. Savaş HA: İkiüçlü Bozuklukta Genetik Polimorfizm Çalışmaları. 3P Dergisi, 2(2):Ek, 2004.
6. Akarsu N, Lüleci G: Gen haritalaması: Ne demek, haritalar na-

sıl oluşturuluyor, neler içeriyor, nasıl yorumlanıyor? Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp dergisi Özel sayısı (İnsan genomu projesi- özel sayısı): 29-39, 2002.

7. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Personality and Personality Disorders (Chapter 7), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 174-178, 2001.
8. Johnsson EG, von Gerten C, Gustavsson JP, Yuan QP, Lindblad-Toh K, Rylander G, Mattila-Evenden M, Asberg M, Schalling M: Androgen receptor trinucleotide repeat polymorphism and personality traits. Psychiatr Genet, 11(1): 19-23, 2001.
9. Du L, Bakish D, Hrdina PD: Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. Psychiatr Genet, 10(4):159-164, 2000.
10. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Child Psychiatry (Chapter 24), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 803-804, 2001.
11. Auerbach JG, Benjamin J, Faroy M, Geller V, Ebstein R: DRD4 related to infant attention and information processing a developmental risk to ADHD. Psychiatr Genet, 11(1): 31-35, 2001.
12. Schmidt LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH: Association of DRD4 with attention problems in normal childhood problems. Psychiatr Genet, 11(1): 25-29, 2001.
13. Devor EJ, Magee HJ: Multiple childhood behavioral disorders (Tourette syndrome, multiple tics, ADD and OCD) presenting in a family with a balanced translocation (t1;8) (q21.2;q22.1). Psychiatr Genet, 9(3): 149-151, 1999.
14. Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H: Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder.
15. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E: No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. Neuropsychobiology, 47(1):17-20, 2003.
16. Liang SG, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, McElroy SL, Kelsoe JR: A linkage disequilibrium study of bipolar disorder and microsatellite markers on 22q13. Psychiatr Genet, 12(4):231-235, 2002.
17. Swift-Scanlan T, Lan TH, Fallin MD, Coughlin JM, Potash JB, DePaulo JR, McInnis MG: Genetic analysis of the (CTG)_n NOTCH4 polymorphism in 65 multiplex bipolar pedigrees. Psychiatr Genet, 12(1): 43-47, 2002.
18. Piccardi MP, Ardu R, Chilotti C, Deleuze JF, Mallet J, Meloni R, Oi A, Severino G, Congiu D, Bayorek M, Del Zompo M: Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. Psychiatr Genet, 12(1):23-27, 2002.
19. Barlas Ö, Savaş HA, Çataloluk O, Herken H, Arslan A, Tutkun H: Bir Grup Türk İB Hastasında Serotonin Taşıyıcı Protein gen Polimorfizmi, Ön çalışma. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi-Kongre Kitabı, Marmaris, 2002.
20. Chee IS, Lee SW, Kim JL, Wang SK, Shin YO, Shin SC, Lee YH, Hwang HM, Lim MR: 5HT2A receptor gene promoter polymorphism-1438A/G and bipolar disorder. Psychiatr Genet, 11(3):111-114, 2001.
21. Geijer T, Frisch A, Persson ML, Wasserman D, Rockah R, Michaelowsky E, Apter A, Jonsson EG, Nothen MM, Weizman A: Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. Psychiatr Genet, 10(1):19-26, 2000.
22. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Sourey D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN: Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. Psychiatr Genet, 9(4):189-195, 1999.
23. Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D, Henry JM, Giudicelli S, Malthiery Y, Planells R: Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. Psychiatr Genet, 10(1): 43-49, 2000.

24. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P: Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet*, 8(4):221-225, 1998.
25. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolnsky P, Joobor R, Nilsson A, Prochazka H, Lich RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M: MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 9(1):13-16, 1999.
26. Cataloluk O, Nacak M, Savaş HA, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H: Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and its Association to Bipolar Affective Disorder in Turkish Patients. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 10:129-132, 2003.
27. De bruyn A, Sourey D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C: A linkage study between bipolar disorder and genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. *Psychiatr Genet*, 6(2):67-73, 1996.
28. Kennedy JL, Macciardi FM: Chromosome 4 workshop. *Psychiatr Genet*, 8(2):67-71, 1998.
29. Ewald H, Mors O, Flint T, Kruse TA: Linkage analysis between manic depressive illness and the region on chromosome 12q involved in Darier's disease. *Psychiatr Genet*, 4(4): 195-200, 1994.
30. Ewald H, Mors O, Koed K, Eiberg H, Kruse TA: Susceptibility loci for bipolar affective disorder on chromosome 18? A review and a study of danish families. *Psychiatr Genet*, 7(1):1-12, 1997.
31. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, Akarsu NA, Antonarakis SE: An apparently dominant bipolar affective disorder locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet* 9(1):39-44, 2001.
32. Karkowski LM, Kendler KS: An examination of the genetic relationship between bipolar and unipolar illness in an epidemiological sample. *Psychiatr Genet* 7(4): 159-163, 1997.
33. Jones I, Craddock N: Do puerperal psychotic episodes identify a more familial subtype of bipolar disorder? Results of a family history study. *Psychiatr Genet* 12(3): 111-180, 2002.
34. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Schizophrenia and schizophrenia like disorders (Chapter 12), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 347-352, 2001.
35. Herken H, Erdal ME: Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 11(2): 105-109, 2001.
36. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK: Suicidal behaviour in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet*, 10(3): 117-124, 2000.
37. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA: Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 7(3):97-101, 1997.
38. Wei J, Hemmings GP: lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 9(4): 183-186, 1999.
39. Shinkai T, Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Hori H, Terao T, Nakamura J: Polymorphisms of tryptophan hydroxylase gene and the symptomatology of schizophrenia: an association study. *Psychiatr Genet*, 10(4): 165-171, 2000.
40. Nolan KA, Volavka J, Lachman HM, Saito T: An association between a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene and aggression in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Genet*, 10(3): 109-115, 2000.
41. Frisch A, Finkel B, Michaelovsky E, Sigal M, Laor N, Weizman R: A rare short allele of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) found in an aggressive schizophrenic patient of Jewish Libyan origin. *Psychiatr Genet*, 10(4): 179-183, 2000.
42. Segman RH, Ebstein RP, Hersco-Levy U, Gorfine M, Avnon M, Gu E, Nemanov L, Lerer B: Schizophrenia, chronic hospitalization and the 5HT2C receptor gene. *Psychiatr Genet*, 7(2): 75-78, 1997.
43. Meszaros K, Lenziger E, Fureder T, Hornik K, Willinger U, Stompe T, Heiden AM, Resinger E, Fathi N, Gerhard E, Fuchs K, Miller-Reiter E, Pfersmann V, Sieghart W, Aschauer HN, Kasper S: Schizophrenia and the dopamine-beta-hydroxylase gene: results of a linkage and association study. *Psychiatr Genet* 6(1): 17-22, 1996.
44. Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP: Tap1 polymorphic sites at the human dopamine beta hydroxylase gene possibly associated with biochemical alterations of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 8(1): 19-24, 1998.
45. Williams NM, Cardno AG, Murphy KC, Jones LA, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ: Association between schizophrenia and a microsatellite polymorphism at the dopamine D5 receptor gene. *Psychiatr Genet*, 7(2): 83-85, 1997.
46. Ravindranathan A, Coon H, DeLisi L, Holik J, Hoff M, Brown A, Shields G, Crow T, Byerley W: Linkage analysis between schizophrenia and a microsatellite polymorphism for the D5 dopamine receptor gene. *Psychiatr Genet* 4(2): 77-80, 1994.
47. Inada T, Sugita T, Dobashi I, Inagaki A, Kitao Y, Matsuda G, Kato S, Takano T, Yagi G, Asai M: Dopamine D3 receptor gene polymorphism and the psychiatric symptoms seen in first-break schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 5(3): 113-116, 1995.
48. Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP: Association of polymorphic VTNR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 5(2): 83-88, 1995.
49. Hung CC, Chen HY, Chen CH: Systematic mutation analysis of the human glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 1 gene (GRIN1) in schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 12(4): 225-230, 2002.
50. Shibata H, Joo A, Fujii Y, Tani A, Makino C, Hirata N, Kikuta R, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 11(3): 139-144, 2001.
51. Kitao Y, Inada T, Arinami T, Hirotsu C, Aoki S, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatr Genet* 10(3): 139-143, 2000.
52. Vallada H, Curtis D, Sham PC, Murray RM, McGuffin P, Nanko S, Gill M, Owen M, Collier DA: Chromosome 22 markers demonstrate transmission disequilibrium with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 5(3): 127-130, 1995.
53. Hayakawa T, Ishiguro H, Toru M, Hamaguchi H, Arinami T: Systematic search for mutations in the 14-3-3 eta chain gene on chromosome 22 in schizophrenics. *Psychiatr Genet* 8(1): 33-36, 1998.
54. Gross J, Grimm O, Ortega G, Teuber I, Lesch KP, Meyer J: Mutational analysis of the neuronal cadherin gene CELSR1 and exclusion as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family. *Psychiatr Genet* 11(4): 197-200, 2001.
55. Numberberger JJ, Foroud T: Chromosome 6 Workshop. *Psychiatr Genet* 8(2): 79-83, 1998.
56. Byerley W, Bailey ME, Hicks AA, Riley BP, Darlison MG, Holik J, Hoff M, Umar F, Reimherr F, Wender P, et al: Schizophrenia and GABAA receptor subunit genes. *Psychiatr Genet* 5(1): 23-29, 1995.
57. Wei J, Hemmings GP: A study of linkage disequilibrium between polymorphic loci for monoamine oxidases A and B in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 9(4): 177-181, 1999.
58. Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH Jr, Goldman D, Heston LL, Peltonen L, DeLisi LE, Sommer SS: Systematic screening for mutations in the glycine receptor alpha2 subunit gene (GLRA2) in patients with schizophrenia and other psychiatric dis-

eases. *Psychiatr Genet* 11(1): 45-48, 2001.

59. Millar JK, Brown J, Maule JC, Shibasaki Y, Christie S, Lawson D, Anderson S, Wilson-Annan JC, Devon RS, St Clair DM, Blackwood DH, Muir WJ, Porteous DJ: A long-range restriction map across 3 Mb of the chromosome 11 breakpoint region of a translocation linked to schizophrenia: localization of the breakpoint and the search for neighbouring genes. *Psychiatr Genet* 8(3): 175-181, 1998.

60. Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Tsai SJ: Estrogen receptor alpha gene polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset, symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 11(2): 95-98, 2001.

61. Sham PC, Morton NE, Muir WJ, Walker M, Collins A, Shields DC, St Clair DM, Blackwood DH: Segregation analysis of complex phenotypes: an application to schizophrenia and auditory P300 latency. *Psychiatr Genet* 4(1): 29-38, 1994.

62. Parsian A, Cloninger CR: Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatr Genet* 11(2): 89-94, 2001.

63. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG: Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 5(4): 171-176, 1995.

64. Kinnear C, Niehaus DJ, Seedat S, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Malherbe G, Potgieter A, Lombard C, Stein DJ: Obsessive-compulsive disorder and a novel polymorphism adjacent to the oestrogen response element (ERE6) upstream from the COMT gene. *Psychiatr Genet* 11(2): 85-87, 2001.

65. Camarena B, Cruz C, de la Fuente JR, Nicolini H: A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 8(4): 255-257, 1998.

66. Billett EA, Richter MA, Sam F ve ark: Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 8(3): 163-169, 1998.

67. Sand PG, Godau C, Riederer P, Peters C, Franke P, Nothen MM, Stober G, Fritze J, Maier W, Propping P, Lesch KP, Riess O, Sander T, Beckmann H, Deckert J: Exonic variants of the GABA(B) receptor gene and panic disorder. *Psychiatr Genet*, 10(4): 191-194, 2000.

68. Comings DE, Dietz G, Gade-Andavolu R, Blake H, Muhleman D, Huss M, Saucier G, MacMurray JP: Association of the neutral endopeptidase (MME) gene with anxiety. *Psychiatr Genet* 10(2): 91-94, 2000.

69. Ando T, Ishikawa T, Kawamura N, Karibe M, Oba M, Tatsuta N, Hara S, Takii M, Naruo T, Takei M, Kurokawa N, Nozoe S, Kubo C, Komaki G: Analysis of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatr Genet* 11(3): 161-164, 2001.

70. Burnet PW, Smith KA, Cowen PJ, Fairburn CG, Harrison PJ: Allelic variation of the 5HT2C receptor (HTR2C) in bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatr Genet* 9(2): 101-104, 1999

71. Ateş İ, Abay E: Ruhsal Hastalıklar ve Genetik. *Psikiyatri Dün-yası* 5(1):24- 29, 2001.