

Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Yüklülük Gösterdiği Geniş Bir Ailede Psikoza Yatkınlık Geninin Araştırılması*

Dr. Suzan ÖZER¹, Dr. Semra ULUSOY², Dr. Hamza OKUR³, Dr. Ahmet GÖĞÜŞ⁴,
Dr. A. Nurten AKARSU⁵, Dr. Aylin ULUŞAHİN⁴

ÖZET

Amaç: Şizofreni ve bipolar bozukluğun ayrı hastalıklar mı olduğu yoksa bir yelpaze mi oluşturdıkları yıllardır tartışılan bir konudur. Burada yelpaze modelini destekler şekilde şizofreni, şizoafektif, bipolar, unipolar bozuklukların görüldüğü geniş bir aile tanıtılmış; bağlantı analiziyle bipolar bozukluk ve şizofreni için örtüşen yerleşimlere (10p13-p12, 13q32, 18p ve 22q11-q13) olası bağlantılar sınanmıştır.

Yöntem: Yirmi yıldır tarafımızdan izlenen çekirdek aile genişletildi ve ulaşılabilen üyelerinin (s=40) ruhsal değerlendirmeleri yapılarak moleküler genetik analizler için kan örneği alındı. Çekirdek aile SCID-I ve SADS-L ile, geniş aile ise SADS-L ile değerlendirildi. Çekirdek ailede şizofreni ve bipolar bozukluğun örtüşen yerleşimleri yanısıra daha önce aynı coğrafi bölgeden örneklenen bir ailede gösterilen 20p11.2-q13 bölgesi de çalışıldı. Çekirdek aile sonuçlarında pozitif bulgu saptanması durumunda tüm aile aynı işlemler tekrarlanarak genotiplendi.

Bulgular: Ailenin toplam 108 bireyinden 23'ünde ruhsal hastalık saptanmıştır. Beş unipolar dışında bütün hasta bireyler psikotik özellikler taşımaktaydı. Aile-ağacı ortak psikoz fenotipi doğrultusunda tekrar düzenlendi. 10, 13, 18, 20 ve 22 numaralı kromozomların ilgili bölgelerinden seçilen belirleyiciler ile yapılan haplotip ve bağlantı analizi olumsuz sonuç verdi ve ailenin bu bölgelerden hiçbirine bağlantı göstermediği anlaşıldı.

Sonuç: Kliniği süreklilik modelini destekleyen bu ailede şizofreni ve bipolar bozukluk için daha önce saptanmış ortak kromozom bölgelerine bağlantı analiziyle bağlantı gösterilemedi. Bu durumda ailede yine psikoz fenotipi temel alınarak genom taraması yapılması planlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, şizofreni, şizoafektif bozukluk, psikotik bozukluk, bağlantı analizi

SUMMARY: Hunting the Susceptibility Gene for Psychosis: A Study of a Family Overloaded with Schizophrenia and Bipolar Disorder

Objective: It is a long-standing debate whether schizophrenia and bipolar disorder are separate clinical entities or different poles on a spectrum. In this paper we present a family overloaded with schizophrenia, and schizoaffective, bipolar and unipolar disorders. Common loci for bipolar affective disorder and schizophrenia were tested by linkage analysis.

Method: The pedigree of an index family which had been followed by our department for nearly 20 years was extended. The index family members were diagnosed by two psychiatrists with two distinct structured interview schedules (SCID-I and SADS-L). A field visit was undertaken for the evaluation of the extended family (n=40) and SADS-L was used for psychiatric assessment. Blood samples were collected for molecular studies. A linkage study has been performed for overlapping susceptibility regions for schizophrenia and affective disorders (10p13-p12, 13q32, 18p and 22q11-q13) and a locus (20p11.2-q13) to which a linkage had been shown in a bipolar family who lived in the same region. Both autosomal recessive and dominant mode of inheritance were assumed in the analysis.

Results: The pedigree consisted of 108 individuals of whom 23 are affected. All affected subjects presented psychotic features except for 5 unipolar patients. The pedigree was reconstructed with respect to psychosis phenotype. Further linkage and haplotype analysis excluded all five loci on chromosomes 10, 13, 18, 20 and 22 under both autosomal dominant and recessive modes of inheritance assumption.

Conclusion: A potential linkage between the psychosis gene and reported susceptibility loci overlapping in bipolar affective disorder and schizophrenia was not demonstrated. Genome-wide analysis should be performed.

Key Words: Bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder, psychotic disorders, genetic linkage

*Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 01 01 101 001).

¹Öğr. Gör., Psikiyatri AD., ²Araş Gör., Psikiyatri AD., ³Uzm., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediyatrik Hematoloji Ünitesi, Gen Haritalama Laboratuvarı, ⁴Prof., Psikiyatri AD., ⁵Doç., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediyatrik Hematoloji Ünitesi, Gen Haritalama Laboratuvarı, HÜTF, Ankara.

GİRİŞ

Ruhsal hastalıklara yatkınlık yaratan genler son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir konudur. Geniş aile çalışmaları, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yanısıra moleküler biyolojik yaklaşımlar etiyolojiye katkısı olan genetik etkenlerin varlığını desteklemekle birlikte, ruhsal hastalıkların ortaya çıkışından tek bir genin sorumlu olmadığı açıktır. Bu alandaki çalışmalar kalıtsal geçişin temelinde çok etkenli (multifaktoriyel) ve çok genli (oligojenik-polijenik) mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir. Çok etkenli ve çok genli hastalıkların tek örneği ruhsal bozukluklar değildir. Hipertansiyon, diabetes mellitus gibi sık görülen başka bazı hastalıklarda da benzer mekanizmalar söz konusudur. İster tek gen, isterse karmaşık etiyolojili olsun bir hastalıktan sorumlu genin saptanmasına yönelik yaklaşımlardan en yaygın olarak kullanılanları, genetik belirleyicilerin (DNA marker) hastalıkla ilişkisini test eden bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) çalışmalarıdır (Akarsu ve Lüleci 2002). Her ikisi de matematiksel kavramlardır, farklı olasılıkları verirler. Bağlantı analizi ile aynı kromozom üzerinde birbirine yakın iki yerleşimin ana-babadan çocuğa aktarılırken bir arada geçiş olasılığı hesaplanmaktadır. Bu iki yerleşim birbirlerine ne kadar yakın ise, birarada kalıtılmaları olasılığı o kadar yüksektir. Bu tip çalışmalar esas olarak geçiş şekli, gen frekansı ve penetransı bilinen basit Mendelyen geçiş gösteren hastalıkların genetiğini anlamada başarılı olmaktadır. İlişkilendirme ise ruhsal hastalıklar gibi kalıtım kalıbı tam olarak belirlenemeyen hastalıklarda tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemle hasta ve kontrol gruplarında belirli bir genetik belirleyiciye ilişkin alellerin frekansları karşılaştırılır. Hasta ve kontrol grupları arasında alel dağılımında istatistiksel bir fark varsa; başka bir deyişle hastalar hep aynı aleli alırken sağlamlar başka bir aleli alıyorsa hastalık ile aleller arasında bir ilişki (asosiyasyon) olduğu söylenebilir. Özetlenecek olursa, bağlantı analizinde hastalığın bir kromozom bölgesine bağlı olup olmadığı sınırlanırken, ilişkilendirme analizinde tiplendirilen genetik belirleyicinin bir tek alel ile sıkı bir ilişki içinde olup olmadığı araştırılır. Her iki yöntemin de avantajları ve dezavantajları göz önüne alınarak son yıllarda bu yöntemlerin iç içe kullanıldığı iki aşamalı gen haritalama stratejileri önerilmektedir (Davies ve

ark. 1994). Bu tip yaklaşımda genom geniş bir ya da birkaç aile üzerinden taranır ve bağlantı analizi ile aday bölgeler belirlenir. Daha sonra sadece ilgili kromozom bölgelerine yönelik olarak ilişkilendirme ve/veya bağlantı çalışmaları düzenlenir. Bağlantı analizlerinin başarısı istatistik analizlere yetecek genişlikte ailelerin saptanabilmesine bağlıdır ve gen haritalama alanında çalışanların hiçbir zaman vazgeçemediği en klasik yöntemdir. Uygun aile bulunabildiği zaman, ilişkilendirme çalışmalarına göre daha önemli bulgular saptanabilir.

Geniş aile çalışmalarındaki varsayım, ailede hastalıktan sorumlu en azından bir adet major gen olduğudur. Ancak yeteri kadar büyük aile saptanmış olsa bile, ruhsal hastalıklar gibi karmaşık etiyolojili hastalıklarda bu varsayımı sınarken göz önüne alınması gereken sorunlar vardır. Bu sorunlardan biri ailelerde birden fazla ruhsal hastalık için yüklülük görülebilmesidir. Örneğin bipolar bozukluğu olan kişilerin ailelerinde bipolar, unipolar ve şizoafektif bozukluğun ya da şizofrenisi olan kişilerin ailelerinde şizofreni, unipolar ve şizoafektif bozukluğun normal topluma göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir (Gershon ve ark. 1988, Berrettini 2000). "Aynı ailede birden fazla ruhsal hastalık olduğunda bu hastalıklara yatkınlık yaratan ortak bir genin mi, yoksa, her hastalıktan sorumlu farklı genlerin mi söz konusu olduğu" sorusuna yanıt bulunmaksızın gen araştırmaları için uygun bir varsayım oluşturmak olası değildir.

Oysa ki bu soru yıllardır psikiyatrinin de yanıt bulmakta zorlandığı bir noktayı sorgulamaktadır. Psikotik sendromların homojen alt tiplere ayrılması, 19. yüzyıldan beri önemli bir bilimsel tartışma konusu olmuştur. Kraepelin'in öne sürdüğü ve yaygın kabul gören bu modele göre şizofreni ve bipolar bozukluk, etiyolojileri, klinik özellikleri ve tedavileri farklı hastalıklardır (Crow 1990). Yeni tanı sistemleri de esas olarak bu kavram üzerine kurulmuştur. Bu görüş şizofreni ve bipolar bozukluğun bağımsız olarak kalıtıldığını gösteren ikiz ve aile çalışmaları ile desteklenmektedir (Baron ve ark. 1982, Coryell ve Zimmerman 1988, Kendler ve ark. 1985, 1993, Tsuang ve ark. 1980). Öte yandan bir başka görüş şizofreni ve bipolar bozukluğun ayrı hastalıklar olmadığı, psikotik bozuklukların farklı klinik tiplerinin bir yelpaze oluşturduğu; bir anlamda

TABLO 1. Aile Üyelerinin Klinik Özellikleri.

Aile ağacı numarası	Cinsiyet	Yaş	Başlangıç yaşı	Sanrı/Varsanı	Psikotik dönem sayısı (Ş)	Manik nöbet sayısı (BAB, ŞA)	Depresyon nöbeti sayısı (BAB, ŞA, UD)	Tanı
62	K	53	30	kötülük görme/+	3-4	—	—	Ş, kronik, paranoid tip
83	K	44	22	alınma, kötülük görme/+	4-5	—	—	Ş, kronik, paranoid tip
72	K	40	20	alınma kötülük görme/+	Sürekli	—	—	Ş, kronik, paranoid tip
78	K	19	18	alınma/-	Sürekli	—	—	Fonksiyonel psikoz
97	E	25	20	alınma, kötülük görme,	Sürekli	—	—	Ş, kronik, paranoid tip
(5. Kardeş)				edilgenlik/-				
79	E	33	17	alınma (depresyonda) büyüklük (manide)/+	—	4	1	ŞA, manik tip, esas olarak şizofrenik, kronik tip
81	K	23	19	derealizasyon/+	—	—	2	ŞA, depresif tip esas olarak
56	E	64	40	kötülük görme,	—	0	Pek çok	şizofrenik, kronik tip
96	E	28	16	alınma/-	—	3	1	ŞA, manik tip, esas olarak afektif subakut tip
(4. Kardeş)				alınma (mani ve depresyonda)/+				
94	E	32	14	alınma, etkilenme, büyüklük (manide) alınma kontrol edilme suçlanma, (depresyon)/+	—	7	3	ŞA, manik tip, esas olarak afektif akut tip (RDC'ye göre)
(1. Kardeş)								
95	K	31	14	kötülük görme, alınma (depresyon)/-	—	6	4	BAB (DSM-IV'e göre)
(2. Kardeş)								
85	E	62	40	kötülük-görme/-	—	2	1	BAB
85	K	31	16	büyüklük/-	—	3	3	BAB
92	E	32	13	büyüklük/+	—	Pek çok	Pek çok	BAB
93	E	78	20	büyüklük/-	—	1	0	Manik bozukluk
36	K	53	52	büyüklük	—	1	0	
90				kötülük görme/-				Manik bozukluk
(anne)								
80	E	33	17	alınma kötülük görme/+	—	—	2	UD
59	E	62	20	nihilistik, kötülük görme/-	—	—	2	UD
82	K	53	?	-/-	—	—	?	UD
76	K	39	27	-/-	—	—	5-6	UD
69	E	44	40	-/-	—	—	3-4	UD
77	K	34	34	-/-	—	—	1	Major depresif bozukluk
64	K	55	55	-/-	—	—	1	Major depresif bozukluk

Ş: Şizofreni, ŞA: Şizoafektif Bozukluk, BAB: Bipolar Afektif Bozukluk tip 1, UD: Unipolar depresyon.

bir süreklilik (continuum) gösterdiği şeklindedir (Crow 1990, Taylor 1992). Bu görüşe göre psikotik hastalığın aktarımı bipolar ya da şizofreni için özgül değildir. İki bozukluğun bir arada görüldüğü az sayıda ailelerin bildirildiği çalışmalar süreklilik modelini desteklemektedir (Pope ve Yurgelun-Todd 1990).

Son yıllarda süreklilik hipotezine en büyük destek, gen haritalama çalışmalarından gelmiştir. Bağlantı çalışmaları, şizofreni ve duygudurum bozukluklarıyla ilgili yatkınlık bölgelerinin bazı kromozomlarda örtüşme gösterdiğine işaret et-

mektedir: 10p13-p12, 13q32, 18p ve 22q11-q13 (Wildenauer ve ark 1999). Şizofreni ve duygudurum bozukluklarına genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu öne sürülen bazı kromozom bölgelerinin örtüşmesi, iki bozukluğun paylaştığı ortak genler olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular karşısında psikiyatrik genetik araştırmalarda son zamanlarda bipolar ya da şizofreniye değil, psikoz geliştirmeye yatkınlık üzerine odaklanılmıştır (Potash ve ark. 2000). Berrettini (2000) bipolar ve şizofreni ailelerinde örtüşen lokusları gözden geçirmiş ve 10p13-p12, 13q32 ve 22q11-

TABLO 1. Aile Üyelerinin Klinik Özellikleri (Devamı).

Aile-ağacı numarası	Cinsiyet	Yaş	Başlangıç yaşı	Sanrı/Varsanı	Psikotik dönem sayısı (Ş)	Manik nöbet sayısı (BAB, ŞA)	Depresyon nöbeti sayısı (BAB, ŞA, UD)	Tanı
89 (baba)	E	58	—	—	—	—	—	—
98 (6. Kardeş)	K	22	—	—	—	—	—	—
99 (7. Kardeş)	K	21	—	—	—	—	—	—
61	E	53	—	—	—	—	—	—
57	E	60	—	—	—	—	—	—
58	E	70	—	—	—	—	—	—
63	K	47	—	—	—	—	—	—
74	K	49	—	—	—	—	—	—
65	E	58	—	—	—	—	—	—
66	K	55	—	—	—	—	—	—
91	K	38	—	—	—	—	—	—
60	K	60	—	—	—	—	—	—
53	E	71	—	—	—	—	—	—
84	K	69	—	—	—	—	—	—
49	E	86	—	—	—	—	—	—
87	E	51	—	—	—	—	—	—
75	K	55	—	—	—	—	—	—

Ş: Şizofreni, ŞA: Şizoafektif Bozukluk, BAB: Bipolar Afektif Bozukluk tip 1, UD: Unipolar depresyon.

q13 bölgelerinin saf şizofreni ve bipolar bozukluk için örtüştüğünü, 18p11.2 bölgesine odaklanan çalışmalarda ailelerde ise şizofreniden başka şizoafektif bozukluğu olan hastaların da bulunduğunu vurgulamıştır (Schwab ve ark. 1998, Lin ve Bale 1997). Bu nedenle 18p11.2 bölgesinin, süreklilik modeli için daha ileri kanıtlar sağlayabileceği de öne sürülmüştür (Berretini 2000). Süreklilik hipotezinin doğru olduğu varsayıldığında, aile içinde birikim gösteren ruhsal hastalıklar psikoz temel alınarak bir fenotipik yelpaze altında sınıflandırılabilir ve şizofreni ya da bipolarla yol açan genler yerine psikoza yatkınlık yaratan en az bir genomik bölgenin varlığı ispatlanabilir. Yapılan kaynak taramasında fenotipin bu kadar geniş bir tanımla belirlendiği başka genetik çalışmaya ulaşamadı. Ancak farklı tanı gruplarında Schneider'in birinci sıra belirtilerinin kalıtımını inceleyen bir ikiz çalışması bulunmaktadır (Cardno ve ark. 2002).

Biz bu çalışmamızda en az 7 kuşak (140 yıl) boyunca farklı ruhsal hastalıkların yüklülük gösterdiği bir ailede süreklilik varsayımının sınanmasına yönelik bir dizi değerlendirmenin ilk bulgularını sunacağız.

Aile, bir uçta şizofreni, ara form olan şizoafektif bozukluk ve diğer uçta bipolar bozukluk ile unipolar depresyona kadar değişen bir spektrum içinde toplam 23 hasta birey içermektedir. Bu kişilerin on sekizinde ortak bir fenotip olarak psikoz saptanmıştır. Bu aile ile ilgili varsayımımız ailede psikoza yatkınlık oluşturan ortak bir genin kuşaklar arası kalıtım gösterdiğidir. Bu genin saptanması için: 1) hastaların fenotip özelliklerinin belirlenmesi, 2) bipolar ve şizofreniden sorumlu olarak gösterilen ortak kromozom bölgelerinin bağlantı analizi ile değerlendirilmesi, 3) bu bölgelerde olumsuz sonuç alınması halinde genom taraması çalışmalarının başlatılması planlanmaktadır. Sunulan yayın bu planın ilk iki aşamasını içermektedir.

YÖNTEM

Örneklem

HÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından yaklaşık 20 yıldır izlenmekte olan hastaların yer aldığı çekirdek aileden başlanarak aile genişletilmiştir. Çekirdek aile, teyze çocukları olan anne baba ve yaşayan 6 çocuktan oluşmaktadır. Ayrıca

TABLO 2. Bipolar ve Şizofreni İçin Bildirilen Ortak Bölgelere Yönelik "Lod" Puanları¹.

		Rekombinasyon Fraksiyonu (cM)											
		0.00		0.05		0.10		0.20		0.30		0.40	
BÖLGE	Belirleyici	OD	OR	OD	OR	OD	OR	OD	OR	OD	OR	OD	OR
10p13-p12	D10S1423	∞	∞	-2.16*	-1.18	-1.33	-0.67	-0.58	-0.25	-0.23	-0.08	-0.05	-0.018
	D13S154	∞	EB	-2.16*	EB	-1.33	EB	-0.58	EB	-0.23	EB	-0.05	EB
13q32	D13S779	∞	∞	-2.16*	-2.16*	-1.33	-1.33	-0.58	-0.58	-0.23	-0.23	-0.05	-0.05
	D13S895	∞	∞	-1.44	-1.44	-0.89	-0.89	-0.39	-0.39	-0.15	-0.15	-0.04	-0.04
	D18S843	∞	∞	-1.18	EB	-0.67	EB	-0.25	EB	-0.08	EB	-0.02	EB
18p11.2	D18S542	∞	∞	-1.18	-1.18	-0.67	-0.67	-0.25	-0.25	-0.08	-0.08	-0.02	-0.02
	D18S877	∞	∞	0.09	-1.18	0.27	-0.67	-0.33	-0.25	-0.22	-0.08	-0.07	-0.02
	D22S689	∞	∞	-1.18	-2.16*	-0.67	-1.33	-0.25	-0.58	-0.08	-0.23	-0.02	-0.05
22q11.q13	D22S683	∞	∞	-2.16*	-2.16*	-1.33	-1.33	-0.58	-0.58	-0.23	-0.23	-0.05	-0.05
	D22S1045	∞	∞	-2.16*	-2.16*	-1.33	-1.33	-0.58	-0.58	-0.23	-0.23	-0.05	-0.05
20p11-q13	D20S481	0.90	EB	0.81	EB	0.72	EB	-0.52	EB	0.30	EB	-0.09	EB

EB: Eksik Bilgi. Belirlenen kalıtım kalıbı varsayımı altında genetik belirleyicide bilgi eksikliği vardır (Homozigotluk vs.)

OD: Otozomal dominant varsayım altında elde edilen "Lod" puanı

OR: Otozomal resesif varsayım altında elde edilen "Lod" Puanı

(*) Hastalık lokalizasyonu ilgili genetik belirleyici en az 5 cM civarında olamaz.

¹ Analizler sadece çekirdek aile bireylerine uygulanmıştır. Tablo içindeki değerler logaritmik ve hastalık lokalizasyonunun ilgili genetik belirleyiciye bağlantı olasılığını sınar. Negatif değerler bölgeden uzaklaştığını pozitif değerler ise bağlantıyı destekler. Pozitif değerin 3'ün üstünde olması "tam bağlantıyı" gösterir. Çekirdek aile bireylerinin sayısının az olması nedeniyle istatistik olarak 3'ün üstünde değer elde edilemez. =0.00 cM'da "-" sonucunun alınması çalışılan belirleyici ile hastalık geni arasında en az bir rekombinasyon olduğunu gösterir ve dışlanma kriteridir. 20 numaralı kromozom dışındaki bölgelerde tiplendirilen belirleyicilerle gerek otozomal dominant gerekse otozomal resesif kalıtım kalıbı varsayımı altında =0.00 cM'da "-" sonucu alınmıştır. 20 numaralı kromozom bölgesi için normal bireylerden biri rekombinasyon göstermektedir. Bu bireyde henüz belirti yoktur ancak hastalığın daha geç başlayabilme olasılığı gözönüne alınarak iki normal birey hastalık açısından şüpheli olarak kodlandığında pozitif değere ulaşılmıştır.

ailenin biri 4 yaşındayken pnömoni nedeniyle ölen toplam üç çocuğunda, rikets-alopesi sendromu bulunmaktadır.

Araçlar

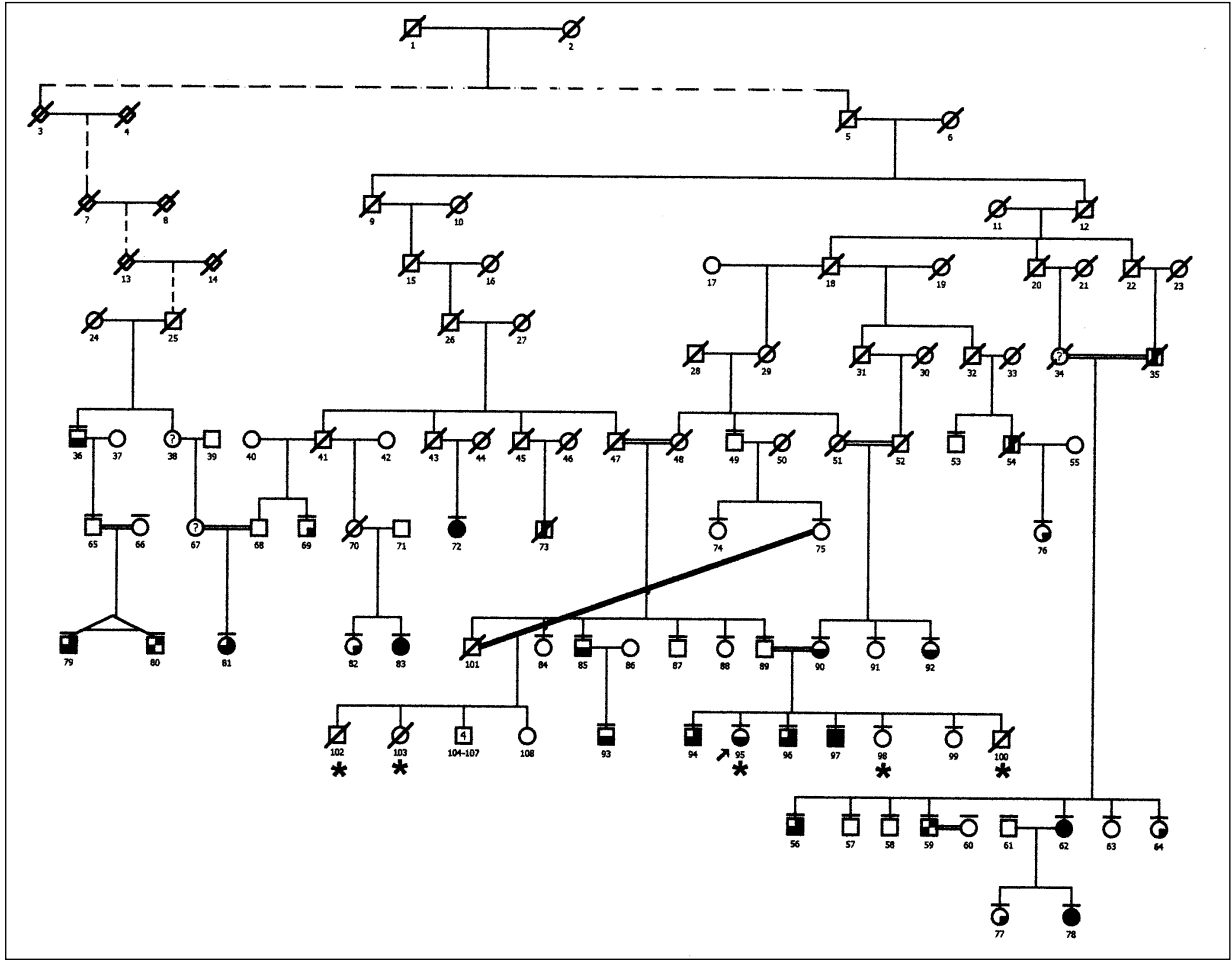
DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders): Majör DSM-IV eksen I tanıların konması için First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş ve Amerikan Psikiyatri Birliği (APA 1994) tarafından yayımlanmış, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Türkçe'ye uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği-Yaşam Boyu Versiyonu (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Life time version / SADS-L): Endicott ve Spitzer (1978) tarafından Araştırma Tanı Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria/RDC)'ne uygun tanı koymak amacıyla geliştirilen yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesidir. Ölçeğin Türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Saka ve ark. 1998, Uluşahin ve ark. 2000).

İşlem

Çekirdek ailenin yaşayan tüm üyeleri, iki psikiyatr tarafından değerlendirilmiştir. Bir psikiyatr SCID I, diğeri ise SADS-L kullanarak değerlendirme yapmışlar ve böylece hasta bireylerin tanıları, iki ayrı tanı sistemine (DSM-IV ve RDC) göre konmuştur. Görüşmeciler değerlendirmelerini, dosya kayıtları ile aile ve hastaları izleyen doktorların sağladığı bilgileri göz önüne alarak; ama birbirlerinin tanılarına kör kalarak yapmışlardır. Burada amaç, çekirdek aile üyelerinin fenotiplerinin tanımlanmasında iki farklı tanı sistemi kullanılarak ayrıntılı ve güvenilir bir değerlendirme sağlanmasıdır.

Ailenin geri kalan üyelerinden ulaşılabilen 32 birey, yaşadıkları köye gidilerek iki psikiyatr tarafından SADS-L verilerek değerlendirilmiştir. Geniş aile ağacı Şekil 1'de sunulmuştur. Tüm bireyler moleküler genetik analizler için kanları alınması konusunda bilgilendirilerek yazılı onay vermişlerdir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: HEK 01/7).



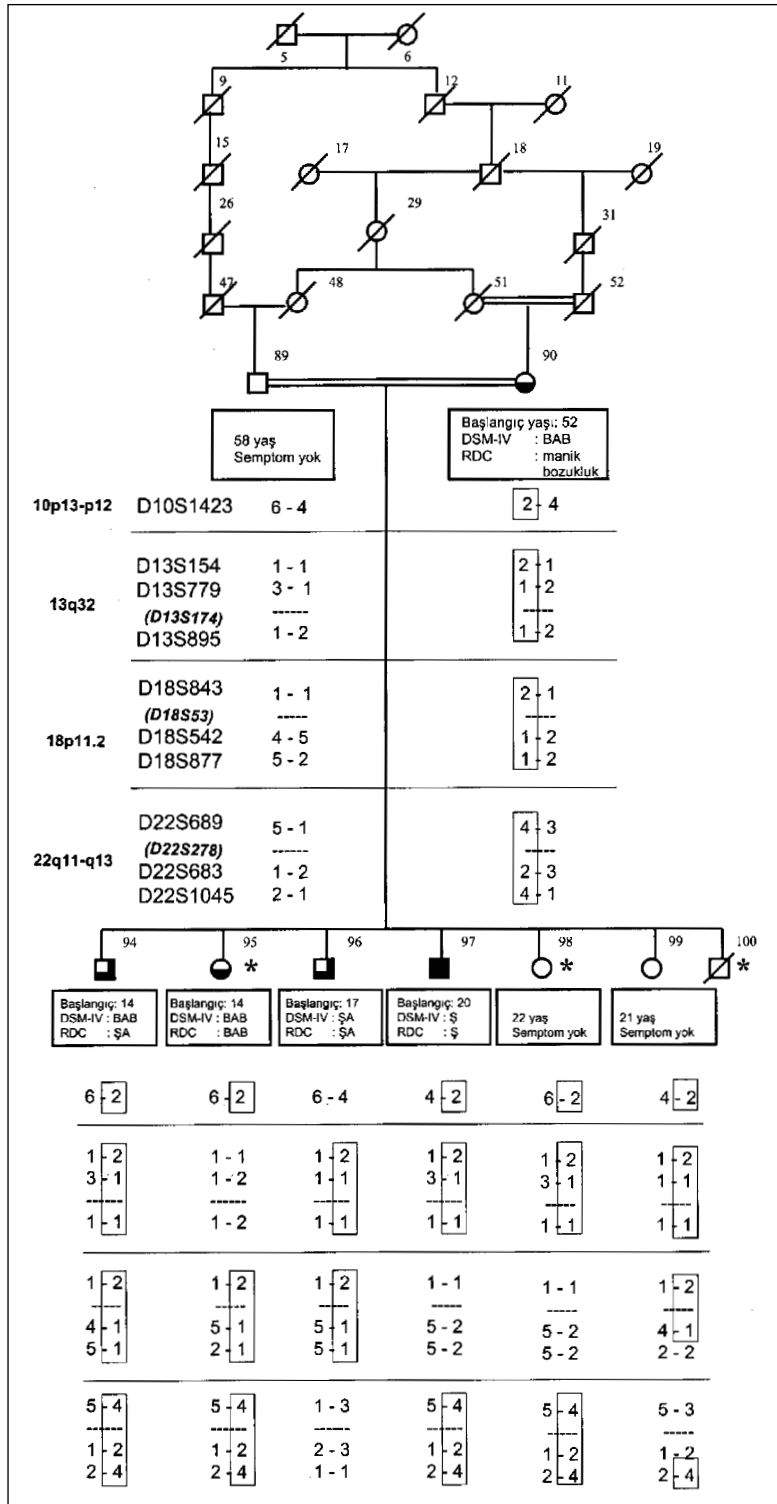
ŞEKİL 1. Saha Çalışması Sonucunda Genişletilmiş Aile Ağacı.

Kesikli çizgi köydeki bireylerden öğrenilen, kesin olmayan akrabalık ilişkisini göstermektedir. Şizofreni için tam dolu; şizoafektif için 3/4 oranda dolu; bipolar bozukluk için yarı dolu ve unipolar depresyon için ise 1/4 dolu semboller kullanılmıştır. Kareli sembol psikotik unipolar depresyonu olan bireyleri ifade etmektedir. Ortadan çizgi ile gösterilen bireyler intihar etmişlerdir. Sembollerin üzerindeki yatay çizgi muayene edilmiş bireyleri belirlerken, sembollerin altındaki (*) işareti rikets-alopesi sendromu olan bireyleri göstermektedir. 66 ve 74 numaralı bireyler aynı kişidir.

Moleküler analizler

Çekirdek aile bireyleri (Şekil 2; Birey: 89-90; 94-99) şu ana kadar hem şizofreni hem de bipolar bozukluk için örtüşen yerleşimler olarak bildirilen 10p13-p12, 13q32, 18p11 ve 22q11-q13 yerleşimlere bağlantı analizi ile sınandı. Daha önce Konya bölgesinden örneklediğimiz bir ailede 20p11.2-q13 bölgesine, bipolar bozukluk için bağlantı saptanmıştı (Radhakrishna ve ark 2001). Burada bildirdiğimiz aile de yakın bir coğrafi bölgeden olduğu için iki aile arasında genetik açıdan benzerlik olabileceği düşüncesi ile 20p11.2-q13 bölgesinden seçilen genetik belirleyiciler de çalışıldı. Wildenauer ve arkadaşları (1999) ile Berretini (2000)'nin gözden geçirme

çalışmalarında bildirdikleri önemli genetik belirleyiciler: 10p bölgesi için D10S1423, 13q için D13S174, 18p için D18S53, 22q için D22S278 dir. 20p11.2-q13 için D20S481 belirleyicisi kritik olarak seçilmiştir (Akarsu ve ark 2002). Bu genetik belirleyicilerin kendileri ya da yakınındaki belirleyiciler analizde kullanıldı. Örnekler DNA izolasyonunu takiben PCR (polimerase chain reaction) amplifikasyonu ile çoğaltıldı, denatüran poliakrilamid jel elektroforezi yapılarak alellerin ayrılması sağlandı, gümüş nitrat boyaması ile aleller görünür hale getirilerek fotoğraflandı. Sonuçlar haplotip (kromozom üzerinde alellerin sıralanış düzeni) analizleri ve bağlantı analizi ile değerlendirildi. Bağlantı analizinde



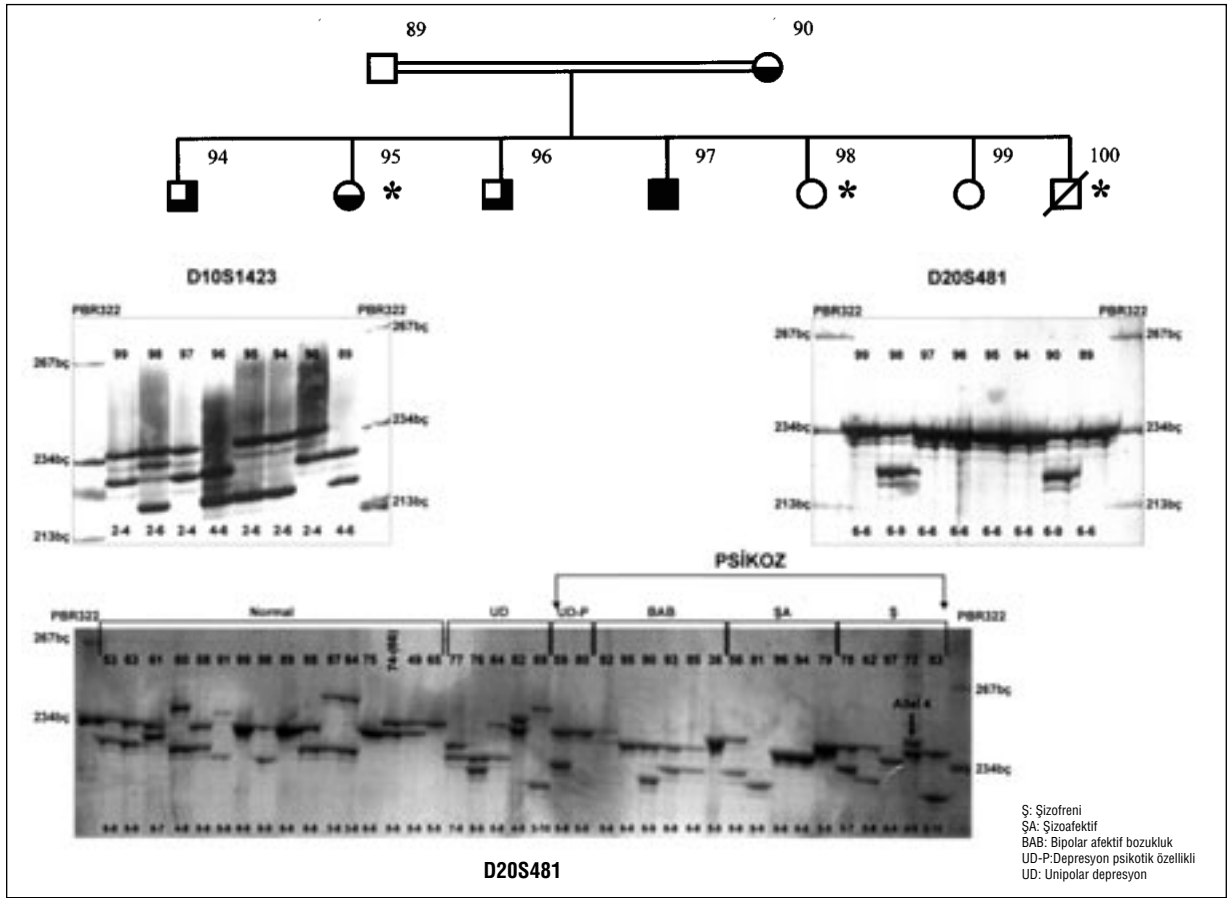
ŞEKİL 2. Çekirdek Ailedeki 4 Farklı Kromozom Bölgesine Ait Haplotipler.

13, 18 ve 22 numaralı kromozomlar için kullanılan polimorfik DNA belirleyicilerinin bu bölgeler için bildirilmiş olan kritik belirleyicilere uzaklığı ve belirleyicilerin sırası verilmiştir. Bu belirleyicilere ait bilgiler Marshfield Medical Genetic Veri Bankası (<http://research.marshfieldclinic.org/genetics>) ve insan genom projesi tarafından hazırlanan Ensembl (<http://www.ensembl.org>) ortak veri bankasından elde edilmiştir. 13q32 bölgesi için: sentromer-D13S154-(8cM)-D13S779-(1.4cM)-D13S174-(12cM)-D13S895-telomer; 18p11.2 bölgesi için: telomer-D18S843-(12cM)-[D18S53/D18S542]-(10cM)-D18S877-sentromer; ve 22q11-q13 bölgesi için: sentromer-D22S689-(7cM)-[D22S278/D22S683]-(5cM)-D22S1045-telomer. 10 numaralı kromozom bölgesi için bildirilen kritik belirleyicinin kendisi tiplendirildiği için haplotip yapılmamıştır. Otozomal dominant kalıtım kalıbı varsayımı altında anneden alınan kromozom parçası kutu içinde işaretlenerek gösterilmiştir. Klinik tanımlar her bir bireyin altında sunulmuştur. Ş: Şizofreni; ŞA: Şizoafektif; BAB: Bipolar afektif bozukluk; rikets-alopesi sendromu olan bireyler (*) ile işaretlenmiştir.

LINKAGE programının MLINK alt programı kullanıldı. Çekirdek aile otozomal dominant ve resesif gen varsayımları ile analiz edildi. Çekirdek aile sonuçlarında pozitif bulgu saptanması durumunda tüm aile bireyleri aynı işlemler tekrarlanarak genotiplendi.

BULGULAR

Bu çalışmada sunulan aile başlıca iki yönden dikkat çekicidir: 1- Aile bireylerinin bazılarında gözlenen otozomal resesif rikets-alopesi sendromu. 2- Ailenin farklı ruhsal hastalıklar açısından



ŞEKİL 3. Çalışmada Kullanılan DNA Belirleyicilerinin Çekirdek Aile Bireylerine Ait Alel Dağılımları.

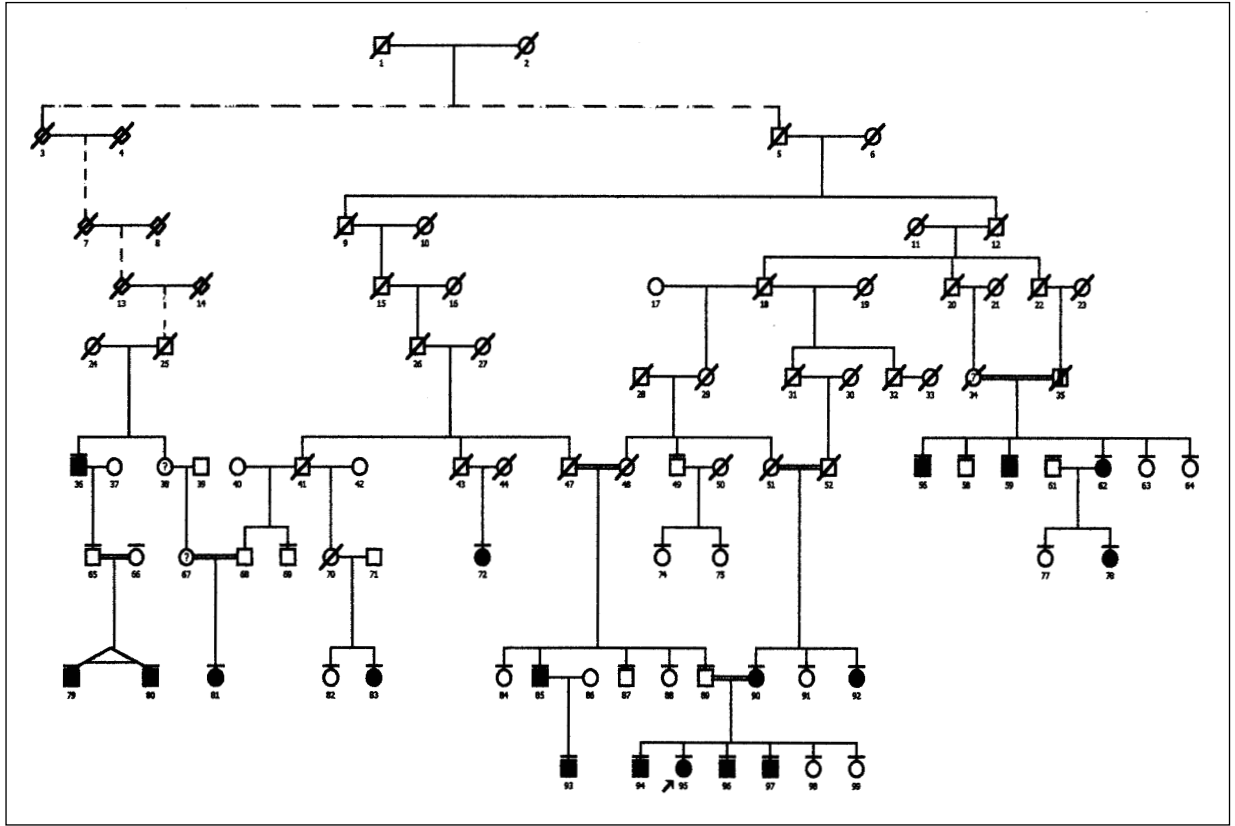
PBR322: alel büyüklüklerini anlamaya yarayan referans belirleyici. Birey numaraları aile ağacı numaraları ile uyumlu olarak her genotipin üst tarafına yerleştirilmiştir (89-99 şeklinde). Aynı bireylere ait genotip sonuçları jellerin alt kısımlarında yer almaktadır (4-6; 2-4 gibi). Sol üst tarafta D10S1423 numaralı DNA belirleyicisi bağlantı gözlenmesine örnek olarak konulmuştur. Hasta kardeşler annelerinden 2 numara ile gösterilen aleli kalıtımış görünürken 96 numaralı birey açıkça karşı kromozomu, yani 4 numaralı aleli kalıtmaktadır. Şeklin sağ tarafında D20S481 belirleyicisine ait görüntü pozitif sonucu göstermek için kullanılmıştır. Anne (90 numaralı üye) 6-9 gibi bir genotipe sahip iken 4 hasta çocuk annelerinden 6 numaralı aleli alarak pozitif segregasyonu desteklemektedirler. Bu sonuç göz önüne alınarak tüm aile genotiplenmiş ve şeklin en altında gösterilmiştir. Bu analizde çekirdek aile için gözlenen pozitif sonuç kaybolmuş ortak alel saptanamamıştır. 72 numaralı bireye ait sonuç alel 4'ü içermesi açısından referans olarak kullanılmıştır. Alel 4 (241 baz çifti) daha önceki çalışmamızda bipolar bozukluk ile ilişkilendirme saptadığımız aleldir. Alel 4 bu ailede psikozdan sorumlu değildir.

yüklülük göstermesi. Rikets alopesi sendromu (OMIM No: 277440; On Line Inheritance In Man <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>) Vitamin D reseptöründe mutasyonlarla giden, yüksek doz vitamin D tedavisine cevap vermeyen şiddetli raşitizm ve gelişme geriliği, hipokalsemi, ve alopesi ile seyirli otozomal resesif bir hastalıktır. Vitamin D eksikliğinin başta şizofreni olmak üzere bazı psikiyatrik hastalıklara yatkınlık yaptığı ileri sürülmüştür (McGrath 1999). Aile bu açıdan detaylı olarak incelenmiş ve herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmayla ilgili bulgular başka bir yayının konusu olduğu için bu yazımızda yer almayacaktır.

Klinik değerlendirme ve fenotipik sınıflama

Aile Türkmen kökenli Beren aşiretine bağlıdır. Yedi yüz yıl önce Karaman'ın Ayrancı ilçesine bağlı bir köyüne yerleşmişlerdir. Köyde başlıca geçim kaynağı küçükbaş hayvancılıktır. Köyde halen 1000 hane bulunmakla birlikte, köyde sürekli yaşayan nüfus yaklaşık 1000 kişidir. Çekirdek aile 1977 yılında rikets alopesi tanısı konan kızlarının tedavisi için Ankara'ya göçmüşlerdir.

Burada iki ayrı tanı sistemine göre değerlendirilmiş olan çekirdek aile üyelerinin klinik sunumu özet olarak verilecektir.



ŞEKİL 4. Psikoz Temel Alınarak Yeniden Düzenlenmiş Olan Aile Ağacı.

Anne (üye no:90): Elli üç yaşında, ev hanımı, hiç eğitim görmemiş. Elli iki yaşına kadar herhangi bir ruhsal rahatsızlık öyküsü yok. Yaklaşık bir yıl önce kız kardeşleri ile miras yüzünden ortaya çıkan tartışmalar sonucu uykusuz kalmış, birkaç gün sonra bir manik nöbet içine girmişti. Hastane koridorlarında oynayıp, yüksek sesle şarkı söylüyor ve çok konuşuyordu. Uyku uyumadığını, yine de dağ/taş kadar kuvvetli olduğunu söylüyordu, fakir insanlara yardım etmek istiyordu. Doktorlarına çeşitli hediyeler getiriyordu. Tedavisinde tipik antipsikotikler kullanıldı ve 10 haftada tam iyileşme sağlandı. Üç ay ilaca devam ettikten sonra kendiliğinden tedaviyi kesti, halen belirtisi yok. Tek bir mani nöbeti geçiren hastaya DSM-IV'e göre bipolar afektif bozukluk, RDC'ye göre manik bozukluk tanısı konmuştur.

Baba (üye no:89): Elli sekiz yaşında, imam, 4 yıl önce devlet görevinden emekli olmuş. Öyküde ya da şu anda herhangi bir psikiyatrik bozukluğa ilişkin bilgi ve muayene bulgusu yok.

Birinci Kardeş (üye no:94): 32 yaşında

imam, erkek, evli, 1 yaşında bir kızı var. İlk kez 14 yaşındayken psikotik özelliklerle giden bir major depresyon nöbeti geçirmiş; antidepresan ve tipik antipsikotiklerle tedavi edilmiş. Bu nöbetten sonra imam hatip lisesine devam edip mezun olmuş. Mezun olduğu yıl hastaneye yatmasını gerektiren bir mani nöbeti olmuş. Söz edilen bu iki hastalık nöbeti bir başka hastanede tedavi edilmiş. Daha sonra 6 mani, 2 depresyon nöbeti daha geçirdi. Mani ve depresyon nöbetlerinde benzer psikotik özellikler vardı. Mani nöbetleri sırasında TV'dan mesajlar alma ve onlara yanıt verme şeklinde alınma sanrıları olduğu öğrenilen hastanın, ayrıca bazı güçler tarafından yönetildiğini düşünme şeklinde de Schneider belirtileri olduğu saptandı. Ayrıca CIA tarafından görevlendirilen bir gizli ajan, başbakan, bazen de Tanrı ya da peygamber olduğuna inanma şeklinde büyüklük sanrıları da vardı. Bu nöbetler sırasında saldırgan davranışlar, hareketlilikte artış, düşüncelerinde hızlanma, basınçlı konuşma, uyku ihtiyacında azalma ve dikkat dağınıklığı bildiriliyordu. En uzun mani nöbeti 20 hafta içinde yatıştı. Depresyon nöbetleri ise çökkün duygudurum, ilgi

ve istek azlığı, iştah ve uyku azalması, şiddetli yorgunluk hali; kontrol edilme, alınma ve suçluluk sanrıları ile gitmekteydi. RDC tanısı şizofrenik bozukluk iken DSM-IV'e göre bipolar afektif bozukluk tanısı kondu. Hasta üç yıldır düzenli lityum kullanmakta. Bu süreç içinde evlenmiş, ailesinin sorumluluğunu alabilmiş ve devlet memuru olarak çalışmaya başlamıştır.

İkinci kardeş (üye no:95): 31 yaşında, kadın, bekar, çalışmıyor. Şiddetli vitamin D'ye dirençli riketsi, total alopesisi ve cüceliği (boyu: 109 cm) var. Lise mezunu. İlk kez 14 yaşında öğrenciyken psikotik özelliklerle giden bir depresyon nöbeti geçirdi. 18 yaşında ilk mani nöbeti ortaya çıkana kadar üç depresyon nöbeti daha oldu. Yaklaşık 2-3 ay süren depresyon ve bundan biraz daha uzun süren mani nöbetleri iki senede bir tekrarladı. Depresyon nöbetleri sırasında kötülük görme ve alınma sanrıları oluyordu. Mani nöbetlerinde ise psikotik öğeler saptanmadı. Ara dönemlerinde ruhsal belirtisi olmuyor, kardeşlerinin hastane işleri ve tedavilerinin sorumluluğunu üstleniyor. RDC ve DSM-IV tanıları bipolar bozukluktur. Hasta bipolar bozukluk için lityum ve valproat, rikets için kalsiyum laktat ve kalsitriol tedavisi almaktadır.

Üçüncü kardeş (üye no:100): 4 yaşında, erkek, pnömoni nedeniyle ölmüş. Bu kardeşte de rikets-alopesi sendromu varmış.

Dördüncü kardeş (üye no:96): 28 yaşında, erkek, imam, evli 1 yaşında bir oğlu var. Çökkün duygudurum, iştah kaybı, sinirlilik, konuşmak istememe, psikomotor yavaşlama şeklindeki ilk psikiyatrik yakınmalar liseden mezun olduğu yıl ortaya çıkmış. Kısa bir süre sonra kötülük görme sanrıları tabloya eklenmiş. Akrabalarının nazarlarının degeceğini düşünerek evden kaçmış ve üç gün kendisinden haber alınamamış. Sonra da saldırgan davranışları nedeniyle hastaneye yatırılması gerekmiş. EKT ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastada 7 ay sonra antipsikotik ilaçları kestiğinde dezorganize konuşma ve toplumdan çekilme gibi psikotik belirtilerde alevlenme oldu. Tekrar antipsikotik ilaç başlandığında semptomlar kontrol altına alınabildi. Aile tarafından hastalık öncesi işlev düzeyine hiç dönemediği belirtilmekle birlikte alevli psikotik dönemler arasında garson olarak çalışmaya devam edebildi. Daha sonra 1994, 1996 ve 1998 yıllarında iştah

varsanıları ve TV'dan çeşitli emirler alma gibi alınma sanrıları ile giden üç mani nöbeti oldu. Tedavi uyumu iyi olmadığı için depo antipsikotik tedavisi önerildi. Halen imam olarak devlet memurluğu yapmakta. RDC ve DSM-IV için şizofrenik bozukluk ölçütlerini karşılamaktadır.

Beşinci kardeş (üye no:97): 25 yaşında erkek, bekar, işsiz. Diğer erkek kardeşleri gibi imam hatip lisesinden mezun olmuş. Çekirdek ailedeki tek şizofrenik üye. Şizofreni için RDC ve DSM-IV ölçütlerini karşılamakta. Belirtiler ilk kez 20 yaşında iken ortaya çıkmış. Bunlar kötülük görme, alınma ve bedensel edilgenlik sanrıları şeklinde imiş. Bir takım iyi ve kötü cinleri olduğuna inanıyormuş. Bu cinler kendisini istemediği şeyler yapmaya zorluyormuş. Davranışları hakkında yorum yapan ve kendisine emir veren sesler duyuyormuş. Kendi bakımını yürütemiyor, yemek yemiyormuş. Hastaneye yatırılarak tipik antipsikotik ilaçlarla tedaviye başlanmasından birkaç hafta sonra şikayetler düzeldi. Taburculuktan sonra da ilaçlarını hemen kesti ve ardından yakınmaları tekrarladı. Tedavi uyumsuzluğu sürdüğü için sonunda depo antipsikotik önerildi. Hayatının hiçbir döneminde çalışmadı.

Altıncı kardeş (üye no:98): 22 yaşında kadın, santral memuresi. Rikets-alopesi sendromu var. Boyu 115 cm. Bu kardeşin ergenlik döneminde fizik görünümü ile ilgili olarak, insan ilişkilerinde bazı güçlükler yaşadığı öğrenilmiş, ancak aile ya da hastadan bunun dışında herhangi bir ruhsal bozukluğa ilişkin öykü alınmamıştır.

Yedinci kardeş (üye no:99): 21 yaşında kadın, Açık Öğretim Fakültesinde okuyor. Herhangi bir ruhsal bozukluk belirtisi olmamış.

Aile genişletilince beş şizofreni, dört şizofrenik, altı bipolar, bir manik bozukluk ve yedi unipolar bozukluk saptanmıştır. Unipolar bozukluğu olan hastalardan beşi dışında bütün hasta bireylerin psikotik özellikler taşıdığı belirlenmiştir. Genişletilmiş aileye ait tanı değerlendirmeleri ve klinik özellikler Tablo 1'de yer almaktadır.

Moleküler çalışma bulguları

Dört farklı yerleşime (10p13-p12, 13q32, 18p11.2 ve 22q11-q13) ait haplotip sonuçları Şekil 2'de sunulmuştur. Haplotipler değerlendirilirken ilk planda anne (üye no: 90) ve 4 çocuğunda (üye no: 94-97) görülen psikoz fenotipi esas alın-

mıştır. Otozomal dominant kalıtım kalıbı varsayımı altında hastalık ile belirleyici aleller arasında bağlantı olduğunun ilk işareti annenin hastalık taşıdığı varsayılan kromozomunun 4 hasta kardeşe kalıtılmış olması, normal kardeşlerde ise hastalık haplotipinin gözlenmemesidir. Haplotipler bu yönden izlendiği zaman her bir kromozom bölgesinde beklediğimiz varsayımın en az bir hasta birey için karşılanmadığı görülmektedir. (Örneğin D10S1423 numaralı gösterge için hasta olan 96 numaralı birey diğer hasta kardeşleri ile eş genotipi paylaşmamaktadır. Yine normal kardeşler hastalar ile aynı aleli anneden kalıtılmış görünmektedirler). Alellerin aile bireyleri arasındaki dağılımının görülebilmesi için D20S1423 belirleyicisine ait sonuçlar örnek olarak seçilmiş ve Şekil 3'te sunulmuştur. Bağlantı analizi de gerek otozomal dominant gerekse otozomal resesif kalıtım kalıbı varsayıldığında negatif sonuçlar vermektedir (Tablo 2). Bu sonuçlara bakılarak ailede kalıtılan psikoz fenotipinin bu dört yerleşime de bağlantı göstermediği düşünülmüştür.

20 numaralı kromozom ile ilgili bağlantı analizi D20S481 DNA belirleyicisi kullanılarak yapılmıştır. D20S481 belirleyicisinin 241 baz çifti uzunluğundaki 4 numaralı aleli ile bipolar fenotipi arasında ilişki daha önceki çalışmamızda saptanmıştı (Akarsu ve ark 2002). Çekirdek ailenin genotip sonuçları kalıtılan alelin 4 numaralı alel yerine 234 baz çifti uzunluğundaki 6 numaralı alel olduğunu gösterdi. 4 hasta kardeş annelerinden aynı 6 numaralı aleli kalıtılmış durumda idiler (Şekil 3). Normal kardeşlerden biri de annelerinden bu aleli almıştı. Otozomal dominant varsayım altında bağlantı analizi etkilenmiş aleli alan bu normal birey nedeni ile negatif sonuç verdi. Psikiyatrik hastalıklarda başlangıç yaşı geç olduğu için normal bireylerdeki rekombinasyonlara bakarak bölgenin dışlanması yanlış sonuç vereceği için normal kardeşler hastalık açısından şüpheli olarak kodlanarak analizler tekrarlandı. Pozitif Lod Puanı elde edildi (Tablo 2). Ailenin tamamı olası bir bağlantı için test edildi ancak hastalar arasında ortak bir alel saptanamadı (Şekil 2). Bölgeden seçilen başka genetik belirleyiciler (D20S851, F20S1143, D20S481 ve D20S159) kullanılarak haplotip analizi yapıldığı zaman da hasta bireylerin ortak bir haplotip paylaşmadıkları görüldü (sonuçlar buraya eklenmemiştir). Bu bulgulara bakarak 20 numaralı kromozom bölgesi olası bir bağlantı yönünden dışlandı.

TARTIŞMA

Psikiyatrik bozuklukların ailesel yaygınlığı ile ilgili veriler, büyük oranda hasta yakınları ve kontrollerden oluşan örneklemelerle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak, 1980'lerden önce yayımlanmış aile çalışmalarının hiçbirinde bugün için geçerli yöntemler kullanılmamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da önemli yöntem sorunları vardır. Taylor'a (1992) göre bu yöntem sorunlarının en önemlileri, yüz yüze psikiyatrik görüşmelerin olmayışı; sistematik veri toplama araçlarının ve yapılandırılmış tanı ölçütlerinin kullanılmayışı ve akrabaların tanıların hastanın tanısına kör olarak konulmasıdır. Bu tip yöntem sorunlarının varlığı geniş ailelerden elde edilecek verilerin gen haritalama amaçlı olarak kullanılmasını direkt olarak etkiler. Bu noktayı göz önüne alarak bu çalışmada ayrıntılı fenotip tanımlamanın yapılabilmesi için çekirdek aile üyeleri iki ayrı tanı sistemi aracılığı ile değerlendirildi. Çok sayıda görüşmeci gerektiren ve fazla zaman alan bu yöntem, araştırmanın saha çalışması bölümünde kullanılmadı. Geniş ailenin değerlendirilmesinde, ara biçim olan şizoafektif bozukluk tanısı için daha kapsayıcı olan RDC tanı sistemi seçildi.

Çekirdek ailede DSM-IV ölçütlerine göre üç bipolar, bir şizoafektif bozukluk ve bir şizofreni, RDC'ye göre ise bir manik bozukluk, bir bipolar, iki şizoafektif bozukluk ve bir şizofreni tanısı konuldu. İki üyenin [anne (üye no: 90), 1. kardeş (üye no:94)] tanıları iki sisteme göre farklı idi. Anne tek bir mani nöbeti geçirmişti. DSM-IV tek bir mani nöbetini bipolar bozukluk için yeterli sayarken RDC'ye göre tek nöbetle manik bozukluk tanısı koyulmaktadır. İki sistem arasındaki en önemli fark bipolar bozukluk ve şizoafektif bozukluk tanılarındadır. Daha geniş bipolar ölçütleri tanımlayan DSM-IV'e göre, Schneider belirtilerinin bulunması bipolar bozukluk tanısının konmasına engel değildir. RDC ise duyguduruma uygun olmayan psikotik belirtileri ancak nöbetin en ağır döneminde ve geçici olarak ortaya çıkarsa bipolar bozukluk kapsamına almaktadır. Bu durumda birinci kardeş DSM-IV'te bipolar, RDC'de şizoafektif bozukluk ölçütlerini karşılamaktadır. Bu tanıların uzun yıllardır tutulan dosya kayıtlarından edinilen bilgilerden yararlanılarak konulduğu ve belirtilerin farklı hastalık nö-

betlerinde benzer olduğu göz önüne alınınca sonraki yıllarda da değişmesi beklenmemektedir.

Aile genişletilince farklı ruhsal tanıların aile içindeki yığılma özelliğinin değişmediği gözlenmektedir. Ulaşılabilen aile üyeleri arasında çok sayıda unipolar, bipolar, şizoafektif bozukluklar ve şizofreni gibi farklı ruhsal bozukluklar saptanmıştır.

Üç kuşak boyunca unipolar, bipolar, şizoafektif bozukluklar ve şizofreni gibi farklı ruhsal bozuklukların yığılma gösterdiği bu aile süreklilik modelini desteklemektedir. Daha önce benzer bildiriler olmakla birlikte, bunlar hem az sayıdadır hem de küçük çaplıdır (Dalby ve ark. 1986, McGuffin ve ark. 1982, Pope ve Yurgelun-Todd 1990). Pope ve Yurgelun-Todd (1990) iki kuşak bipolar birinci derece akrabaları olan şizofrenik iki aile sunmuşlardır. Taylor (1992) aile, ikiz ve evlat edinme verilerini gözden geçirdiği çalışmada şizofreni ve duygulanım bozuklukları arasında en azından kısmi bir örtüşme olduğunu savunmaktadır. Ancak bu konuda yeterli moleküler genetik çalışma yapılmadan kesin bir sonuca varılamayacağını vurgulamaktadır. Yine Valles ve arkadaşları (2000) özellikle psikotik belirtilerin eşlik ettiği ve ağır seyreden bipolar hastaların birinci derece akrabalarında şizofreni riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Gen haritalama çalışmaları için süreklilik modelini destekleyen bir aile ile çalışılması, daha sınırlı fenotipik özellikler taşıyan bir aile ile çalışmaya oranla belirgin zorluklar içermektedir. Yüklülük gösteren fenotiplerin her birinin eşit oranda katkı yapan farklı genler tarafından belirlendiği varsayıldığında aile geniş olmakla birlikte tek bir fenotip için analizlerde kullanabileceğimiz birey sayısı çok azalmaktadır. Örneğin; bizim ailemizde ruhsal hastalık görülen 23 bireyde 4 farklı fenotip görülmektedir. Her bir fenotipi farklı bir gen belirliyorsa ortalama bir gen için 5-6 bireylik bir örneklem söz konusu olacaktır. Bu da istatistik açıdan herhangi bir yerleşime bağlantıyı test etmeye yetmez. Ancak başka bir bakış açısıyla bu dört ayrı fenotipin içerdiği ortak bazı özellikler saptanabilirse ailenin tamamında majör etkili bir genin etkisinden söz etmek mümkün olabilir. Bu açıdan incelendiğinde unipolar bozukluğu olan hastaların beşi dışında bütün hasta bireylerin psikotik özellikler taşıması ailedeki

ruhsal hastalığın ortak fenotipik özelliğidir. Bu nedenle Şekil 4'te aile ağacı bu ortak fenotip özelliğe göre, başka bir deyişle psikoz olup olmamasına göre tekrar düzenlenmiştir.

Şekil 4'e bakıldığı zaman ailede kalıtılan psikoz fenotipinde kadın erkek farkı gözlenmemesi X'e bağlı kalıtım modellerini dışlamaktadır (kadın 8, erkek 10). Otozomal kalıtım açısından yorum yapmak için aile gerekli ölçütleri karşılamaktadır. Bunun birinci nedeni ilk dört kuşağın fenotipik özelliklerinin bilinmemesidir. Sonraki kuşaklarda da ailenin neredeyse tümünde yakın akraba evlilikleri görülmektedir. Bu otozomal resesif kalıtımı destekler görünümle birlikte altta yatan ve düşük penetranslı otozomal dominant bir genle kalıtım kalıbının gözden kaçmasına neden olabilir. Bu nedenle gen haritalama çalışmalarında bu aile için veriler değerlendirilirken her iki model de göz önüne alınmıştır. Ailelerde kalıtım kalıbının yorumlanmasını güçleştiren etkenlerden birisi de erkenleşme (anticipation) olgusudur. Erkenleşme bazı genetik geçişli hastalıklarda yeni kuşaklarda klinik tablonun eski kuşaklara oranla daha erken başlaması ve daha şiddetli seyretmesi demektir (Speer 1998). Bu da belirtilerin hafifliği nedeni ile özellikle ilk kuşaklardaki bireylerde hastalığın gözden kaçması sonucunu doğurabilir ve aile hakkında yorum yapmayı güçleştirir. Klinik gözlemlere dayanan bazı çalışmalar, aile yüklülüğü olan bipolar bozukluğun daha genç kuşaklara gidildikçe daha erken başladığını ve daha şiddetli hastalık tablosu gösterdiğini öne sürmektedir (McInnis ve ark. 1993, Basset ve Honer 1994). Ancak genişletilmiş aile ağacının dikkatle incelenmesi ile, bu aile için çok açık bir erkenleşme olgusundan söz edilemeyeceği görülmüştür.

Burada tanıttığımız aile, kuşaklar boyu aile içi evlilikler yapan, farklı ruhsal hastalıkların birarada ve yüklü olarak görüldüğü bir ailedir. Farklı fenotipler göstermelerine karşın ortak psikotik özellikler taşıyan böyle bir ailede bir yatkınlık geninin bulunması ruhsal hastalıkların sınıflandırması açısından büyük önem taşıyacaktır. Bu yazıda şimdiye kadar dört farklı kromozom bölgesinde bildirilen hem bipolar hem de şizofreni fenotiplerinin ortak genetik belirleyicilerine bağlantı araştırıldı. Ancak, gerek dominant gerekse resesif varsayım altında bu bölgelere olası bir bağlantı saptanamadı. Aile aynı zamanda Türk

aileleri için bildirilen 20 numaralı kromozom bölgesine test edildi, bu bölgeye bağlantı da dışlandı. Ailenin bir çok özelliği psikoza yatkınlık geni açısından üzerinde daha fazla çalışılmasını gerektirmektedir. Bu yazıda sözü edilen yerle-

şimlere bağlantı gösterilememiş olsa da başka bağlantılar araştırılmalıdır. Bu açıdan aile, genomu 5-10 cM aralıklarla rastgele tarayan genom taraması primerleri aracılığı ile yeni bir yerleşim bulunması amacıyla çalışılmaya hazırdır.

KAYNAKLAR

- Akarsu AN, Kara-Ozer S, Yuncu Z ve ark. (2002) Saturation mapping of bipolar affective disorder (BPAD) susceptibility locus on chromosome 20p11.2-q11.2. *Am J Hum Genet*, 2002, 71: 469, (sunu no: 1749).
- Akarsu AN, Lüleci G (2002) Gen haritalaması: ne demek, haritalar nasıl oluşturuluyor, neler içeriyor, nasıl yorumlanıyor? *Dokuz Eylül Tıp Dergisi*, (İnsan genomu projesi-özel sayı): 29-39.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Baskı (DSM-IV). Washington, DC. American Psychiatric Press.
- Baron M, Gruen R, Asnis L ve ark. (1982) Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders, morbidity risk and genetic transmission. *Acta Psychiatr Scand* 65: 253-262.
- Bassett AS, Honer WG (1994) Evidence for anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 54:864-870.
- Berrettini WH (2000) Susceptibility loci for bipolar disorder: Overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47: 245-251.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenirlilik Çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*.
- Cardno AG, Sham PC, Farmer AE ve ark (2002) Heritability of Schneider's first-rank symptoms. *Br J Psychiatry*, 180:35-38.
- Coryell W, Zimmerman M (1988) The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 323-327.
- Crow TJ (1990) The continuum of psychosis and its genetic origins. *Br J Psychiatry*, 156: 788-797.
- Dalby JT, Morgan D, Lee ML (1986) Single case study: schizophrenia and mania in identical twin brothers. *J Nerv Ment Dis* 174: 304-308.
- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennt ST ve ark. (1994) A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 371: 130-136.
- Endicott J, Spitzer LR (1978) A Diagnostic Interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35: 837-844.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinical Version*. Washington DC, American Psychiatric Press.
- Gershon ES, De Lisi LE, Hamovit ve ark. (1988) A controlled family study of chronic psychoses, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 328-336.
- Kendler KS, Grunberg AM, Tsuang MT (1985) Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients: a family study using DSM-III-R criteria. *Arch Gen Psychiatry*, 42:770-779.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM ve ark. (1993) The Roscommon family study I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 527-540.
- Lin JP, Bale SJ (1997) Parental transmission and D18S37 allele sharing in bipolar affective disorder. *Genet Epidemiol*, 14: 665-668.
- McGrath J (1999) Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia. *Schizophr Res*, 40: 173-177.
- McGuffin P, Reveley AM, Holland A (1982) Identical triplets: nonidentical psychosis? *Br J Psychiatry*, 141:1-6.
- McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA ve ark. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53: 385-390.
- Pope HG, Yurgelun-Todd D (1990) Schizophrenic individuals with bipolar first-degree relatives: analysis of two pedigrees. *J Clin Psychiatry*, 51:97-101.
- Potash JB, Willour VL, Lan TH ve ark. (2000) Evidence for linkage of psychotic bipolar disorder tp 13q31 and 22q13. *Am J Hum Genet*, 67: 47 (sunu no 186).
- Radhakrishna U, Şenol S, Herken H ve ark. (2001) An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q13 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet*, 9:39-45.
- Saka MC, Uluşahin A, Batur S ve ark. (1998) Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi Türkçe formu güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 265-268.
- Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B ve ark. (1998) Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet*, 63: 1139-1146.
- Speer MC (1998) Basic concepts in genetics. Approaches to gene mapping in complex human diseases. JL Haines, MA Pericak-Vance (Eds), Wiley-Liss Inc. s. 45.
- Taylor MA (1992) Are schizophrenia and affective disorder related? A selected literature review. *Am J Psychiatry*, 149: 22-32.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR (1980) Morbid risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry*, 137: 497-504.
- Uluşahin A, Kara S, Batur S ve ark. (2000) Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi: Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 8:100-105.
- Valles V, Van Os J, Guillamat R (2000) Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res*, 42:83-90.
- Wildenauer DB, Schwab SG, Maier W ve ark. (1999) Do schizophrenia and affective disorder share susceptibility genes? *Schizophr Res*, 39: 107-111.