

# Genetik Epidemiyoloji: Psikiyatrik Araştırmalarda Yeri ve Kullanımı

Dr. Banu ÇAKIR<sup>1</sup>

## ÖZET

Günümüzde ruhsal hastalıkların çok sayıda farklı faktörün etkileşimi sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Ruhsal hastalıkların nedenlerinin ve ilgili risk faktörlerinin tanımlanması bu tür hastalıklardan korunmaya yönelik çalışmaların etkinliğini arttıracaktır. Hastalıkların sıklık, dağılım ve nedenlerini araştırmak, hastalık gelişiminde rol oynayan faktörlerin ne oranda genetik ve/veya çevresel kökenli olduğunu incelemek ve (varsa) genetik yapı-çevre etkileşim boyutunu ortaya çıkarmak konusunda kullanılan yöntem bilimi genetik epidemiyolojidir.

Hekimler kliniğe ruhsal bir hastalık nedeniyle başvuran hastaların aile ve akrabalarında benzeri sağlık sorunlarının sık görüldüğünü saptadıklarında ya da toplum-tabanlı çalışmalarda belirli yer, zaman ya da gruplarda bazı ruhsal hastalıklar beklenenden daha sık olarak bulunduğunda, bu tür ruhsal hastalıkların kalıtsal geçiş gösterebileceği düşünülmekte ve hemen genetik araştırmalara yönelinmektedir. Oysa ki, bu tür durumlarda hastalık genetik geçişli olabileceği gibi; diğer bir genetik geçişli hastalığa eşlik ediyor olabilir; ya da hastalığın kendisi değil ancak hastalık risk faktörleri ailesel yığılım gösteriyor olabilir. Ayrıca, tüm genetik araştırmalarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıkların araştırılmasında da öncelikle şans, taraf tutma (bias) ve karıştırıcı faktörlerin rolü incelenmeli ve dışlanmalıdır.

Bu yazıda ruhsal hastalıkların genetik yapı ile olan ilişkisini inceleyen araştırma tipleri ile bu tür araştırmaların planlama ve analizinde dikkat edilmesi gereken konular vurgulanmakta ve olası hata kaynakları özetlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Psikiyatri, araştırma, epidemiyoloji, genetik

## SUMMARY: Genetic Epidemiology: Its Use in Psychiatric Research

Psychiatric disorders, a growing health concern, are believed to occur due to the interaction of multiple factors. Identification of the causes of psychiatric disorders and related risk factors will increase the efficiency of the development and implementation of relevant preventive measures. Genetic epidemiology studies the frequency, distribution and causes of diseases and enables one to investigate how genetic and/or environmental factors interact in producing the complex phenotypes of various disorders.

Genetic research is often initiated when a clinician detects similar cases of psychiatric disorders among relatives of patients admitted to the clinic and/or when the frequency of a particular disease is found to be significantly higher than expected in a particular group of the population or place or at a particular time. High occurrence rates of a particular psychiatric disease could reflect a genetically transmitted disorder, could be due to familial aggregation of disease risk factors, or could be linked to another genetically transmitted disease. Preceding comprehensive genetic research, the role of chance, bias, and confounding factors should definitely be excluded.

This review summarizes the epidemiologic study designs used to investigate the role of genetic structure in the occurrence of psychiatric disorders, the issues to be considered in designing and conducting such studies and potential sources of error.

**Key Words:** Psychiatry, research, epidemiology, genetics

<sup>1</sup>Doç., Hacettepe Ü. Tıp Fak., Halk Sağlığı AD, Ankara.

## GİRİŞ

Son 50 yıl içinde gelişmiş ülkelerde daha belirgin olmak üzere hemen bütün ülkelerde doğuştan beklenen yaşam süresi giderek artmakta ve eş zamanlı olarak çoğu ülkede, gözlenen hastalıklar içinde infeksiyon hastalıklarının payı azalırken, kronik ve dejeneratif hastalıkların ön plana çıktığı bir hastalık profili belirginlik kazanmaktadır (World Health Organization 1999, Murray 2001). Teknolojik ilerlemelere paralel olarak, bazı hastalıklarda erken tanı ve tedavi olanakları da artmaktadır. Ancak hastalık bulgularının ortaya çıkması önlenemediğinde, hem hasta hem de yakınları hastalık nedeniyle sıkıntı yaşarken, buna bağlı ortaya çıkan çok sayıda ekonomik, sosyal ve psikolojik sorun ile de karşı karşıya gelmektedir. Bu nedenle, birincil (primer), yani hastalık ortaya çıkmadan önce yapılan korunma büyük önem taşımaktadır. Birincil korunmada başarılı olabilmek için hastalık nedenleri, hastalık risk faktörleri ve olası müdahale basamakları bilinmelidir. “Risk altındaki grubun”, yani hastalık etkeni ile karşılaşma ve hastalığa yakalanma riski yüksek kişilerin, doğru tespit edilmesi hem hastalığın önemini belirlemeyi sağlayacak, hem de kısıtlı kaynakların kullanımında kimlere, ne şekilde hizmet sunulması gerektiği konusunda yol gösterecektir.

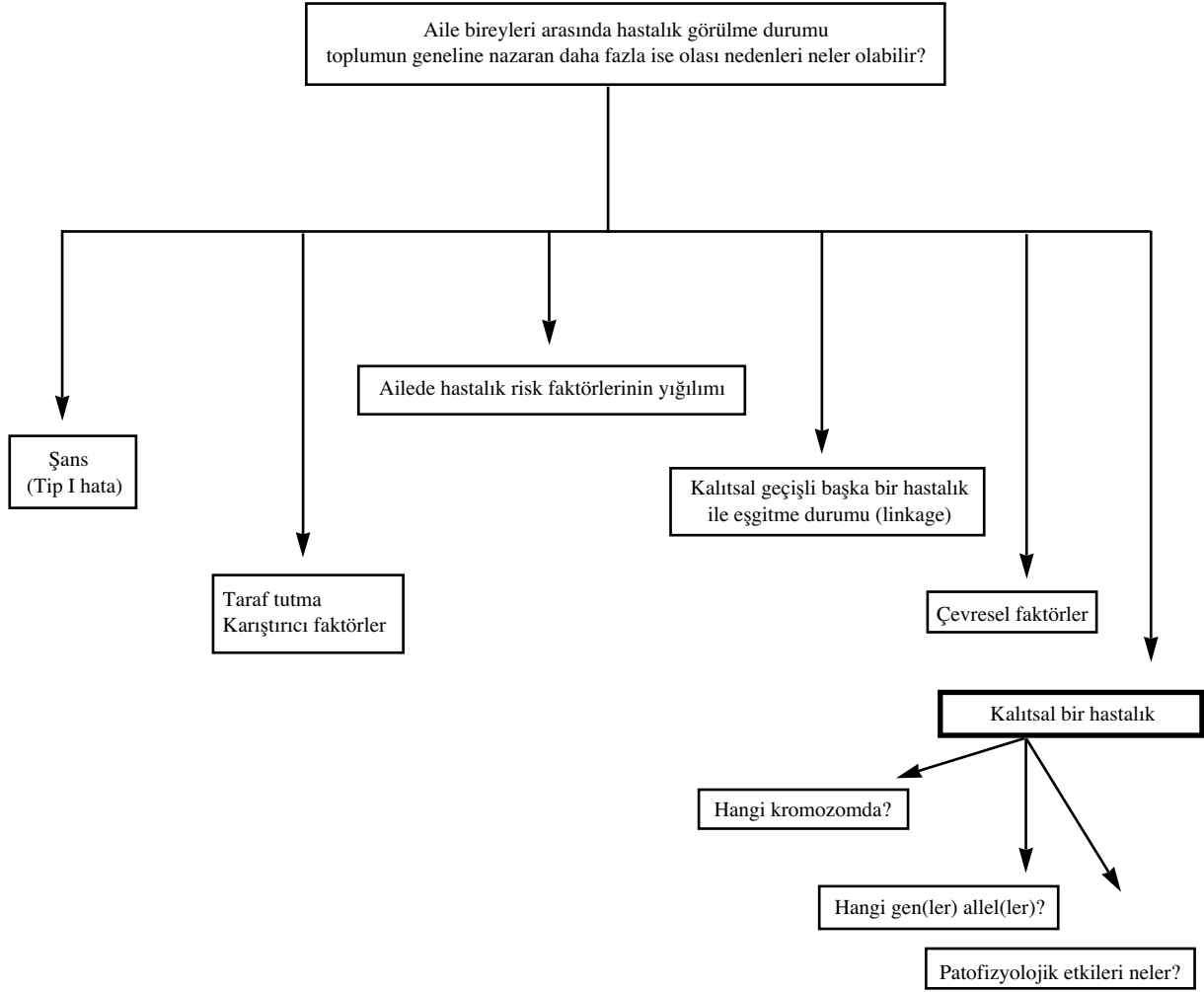
Son yıllarda ruhsal hastalıkların görülme sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır ve ekonomik sıkıntılar, zorlu iş koşulları, parçalanmış aile yapısı, azalan sosyal destek vb. nedenler bu sonuçta önemli rol oynamaktadır (World Health Organization 2001). Amerika Birleşik Devletleri’nde Ulusal Ek-tanı Araştırması’nda (National Comorbidity Survey) DSM-III-R ölçütlerine göre 12 aylık ve ömür boyu psikiyatrik hastalık riski incelenmiş (Merikangas ve Swendsen 1997) ve örnek grubunda hayat boyu herhangi bir psikiyatrik hastalık gözlenme riski (prevalans±standart sapma) kadınlarda %47.3±1.5 ve erkeklerde %48.7±0.2 olarak (genel toplamda %48.0±1.1) saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca, ruhsal hastalıkların yaş, cinsiyet, etnik grup gibi demografik özelliklere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Örneğin, depresyon ve alkolizm prevalansı kadın ve erkeklerde anlamlı farklılık göstermektedir: Çalışma grubunda hayat boyu majör depresyon prevalansı (±standart sapma) kadınlarda %21.3±0.9 ve erkeklerde %12.7±0.9 iken, alkol bağımlılığı yaşam boyu prevalans değeri kadınlarda %8.2±0.7 ve erkeklerde

%20.1±1.0 olarak bildirilmiştir. Buna göre, ruhsal hastalıkların nedenleri ve/veya risk faktörlerini inceleyen araştırmalarda, analizlerin cinsiyete göre tabakalı olarak yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (Merikangas ve Swendsen 1997). Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre şizofreni (Kendler ve Diehl 1993), anksiyete bozuklukları (Chapman ve ark. 1995, Weissman 1993) ve alkolizmin (Merikangas 1990) kalıtsal özellikler gösterdiğine dair çok sayıda araştırma yayınlanmış ve olası risk genlerinin mevcudiyeti savunulmuş ise de, bu tür hastalıklardan sorumlu kesin bir gen/allel henüz bilinmemektedir (Merikangas ve Swendsen 1997).

Günümüzde ruhsal hastalıkların ortaya çıkması biyopsikososyal model yaklaşımı çerçevesinde tartışılmakta ve bu tür hastalıkların çok sayıda farklı faktörün etkileşimi sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Doğuştan gelen birtakım özellikler kadar, içinde yaşanılan ortam ve tecrübelerin de ruhsal hastalıkların oluşumunda ve seyrinde önemli rol oynadığı şüphesizdir (Merikangas ve Swendsen 1997). İnsan ruh sağlığı üzerinde genetik yapı-çevre etkileşiminin rolü her ne kadar çok iyi araştırılmamış ise de, şizofreni başta olmak üzere çoğu ruhsal hastalıkta genetik yapı-çevre etkileşiminin rolü tartışılmaz (Kendler ve Diehl 1993, Khoury ve ark. 1986) ve bu etkileşimin boyutunun doğru saptanabilmesi hastalıklardan birincil korunmada veya hastalık seyrine müdahalede klinisyenlere büyük destek sağlayabilir. Hastalıklar ile genetik yapı arasındaki (olası) ilişkilerin tanımlanması, risk altındaki grupların belirlenmesi, etkili müdahalelerin planlanması ve hastalıkların oluşumunda (varsa) genetik yapı-çevre etkileşim boyutunun tayini konusunda kullanılan yöntem bilimi genetik epidemiyolojidir (Khoury ve ark. 1986, Khoury ve ark. 1993, King ve ark. 1984).

Türkiye’de ruh sağlığı çalışmalarında epidemiyolojik yöntemler sık olarak kullanılırken, genetik faktörlerin ruh sağlığı üzerindeki olası etkilerinin incelenmesine duyulan ihtiyaç nedeniyle, bu alanda çalışan klinisyenlerin genetik epidemiyoloji konusundaki ilgisinin arttığı gözlenmektedir. Bu derlemenin amacı, (1) genetik epidemiyolojide yöntem sorunları ve yanlış kaynaklarının genel tanıtımı, (2) ailesel yığılım gösteren ruhsal hastalıkların incelenmesinde dikkat edilmesi gereken kurallar, uygulanabilecek çalışma tipleri, olası hata kaynakları ile bunları önleme yöntem-

**ŞEKİL 1.** Hastalıkların Ailelerde Yığılım Göstermesinin Bazı Olası Nedenleri.



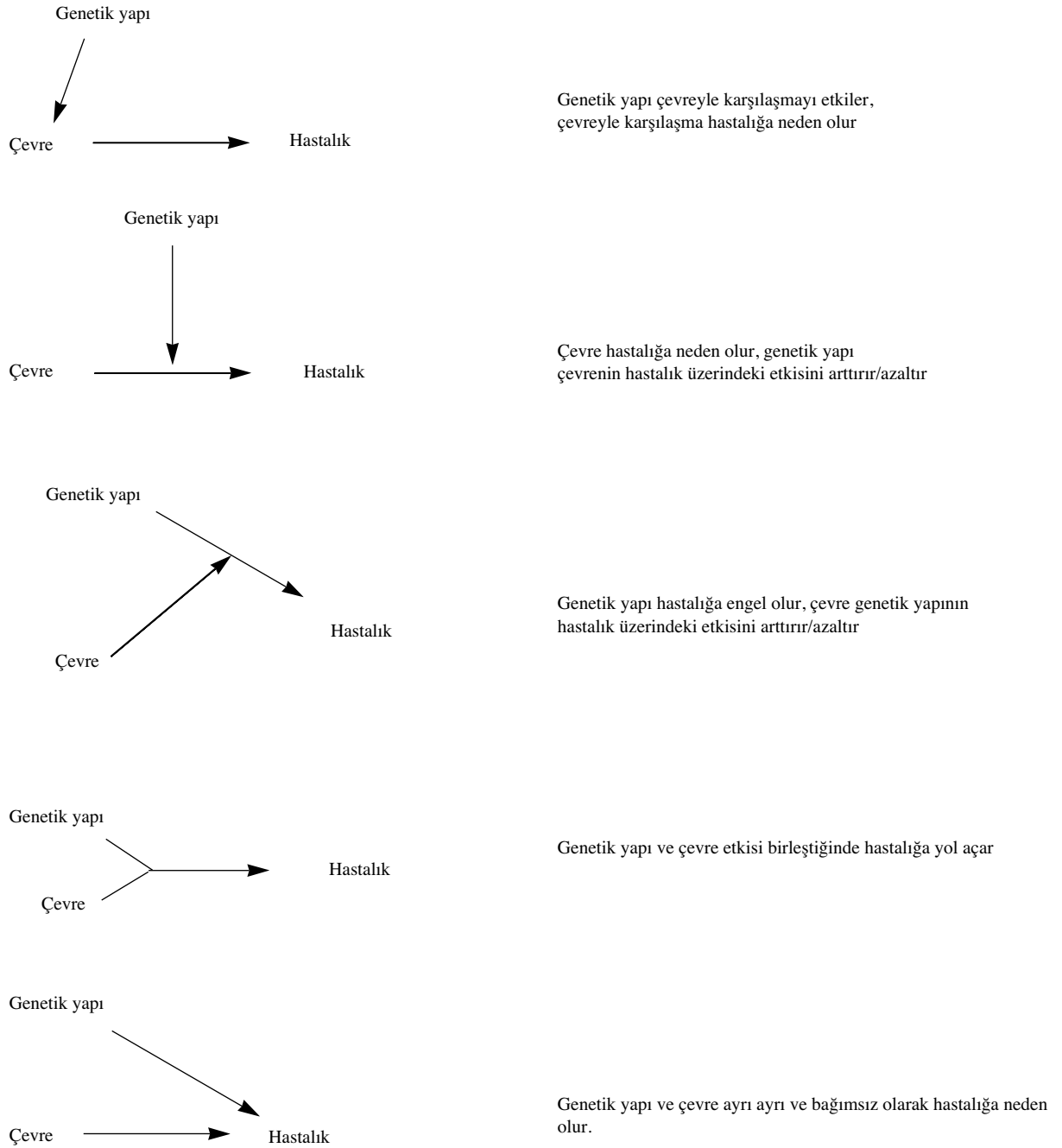
lerinin tartışılması ve (3) ruhsal hastalıklarda genetik araştırma yaklaşımları konusundaki bilgilerin özetlenmesidir. Bu yazı ile, ruh sağlığı ile uğraşan klinisyenleri genetik epidemiyolojiyi öğrenmek konusunda motive etmek ve araştırma planlamada ya da bu konudaki yazıları değerlendirmede genetik epidemiyolojinin nasıl kullanılabileceği konusunda ipuçları sağlamak amaçlanmıştır. Genetik epidemiyoloji prensipleri ile bunların ruhsal sağlık araştırmalarında kullanımı konusundaki detaylı teknik bilgiler için genetik epidemiyoloji kitaplarına başvurulması önerilir.

### **Genetik Epidemiyoloji Nedir ve Ruh Sağlığı Araştırmalarında Nasıl Kullanılabilir?**

Epidemiyolojinin bir bilim olarak tanınması ve sistemli olarak kullanıma girmesi 50 yıldan

daha uzun olmayan bir süreçtir. Ancak, kronik hastalıklar başta olmak üzere hastalık sıklığındaki artış, tanı ve tedavi imkanlarındaki yenilikler ve sağlık bakım hizmetlerinin yükselen fiyatları, hastalıkların görülme sıklığı ve başlıca hastalık nedenlerinin doğru tanımlanmasını ve uygun müdahale yöntemlerinin planlanmasını zorunlu kıldığı için, epidemiyoloji bilimi de hızla gelişmiştir. Günümüzde epidemiyoloji bilimi ile uğraşanlar enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi, kardiyovasküler hastalıklar epidemiyolojisi, kanser epidemiyolojisi, hastane enfeksiyonları epidemiyolojisi, klinik epidemiyoloji, beslenme epidemiyolojisi, çevre epidemiyolojisi, iş sağlığı epidemiyolojisi, moleküler epidemiyoloji ve genetik epidemiyoloji gibi çok sayıda alt branşta uzmanlaşmaya başlamıştır. Ana yöntem ve uygulamalar

**ŞEKİL 2.** Hastalıkların Oluşumunda Rol Oynayabilecek Genetik Yapı-Çevre Etkileşim Modelleri.



Not: Etkiler pozitif (riski artırıcı) veya negatif (koruyucu) özellikte olabilir.

benzerlik gösterse de, epidemiyolojinin adı geçen her alt branşında konuya özgün kavramlar, yöntemler ve uygulamalar da bulunmaktadır.

Genetik epidemiyoloji 1970’li yıllarda toplum (popülasyon) genetiği, medikal genetik ve epidemiyoloji yöntemlerinden yararlanarak ortaya çık-

mıştır. İlk kez Morton tarafından, “akrabalar arasında hastalıkların nedenleri, dağılımları ve kontrolü ile ilgilenen veya toplumlarda hastalıkların genetik nedenlerini araştıran bilim” olarak tanımlanan (Morton 1982, Morton 1986) genetik epidemiyoloji kapsamında, daha sonraları çevrenin

etkilerinin de incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Cohen (1980) genetik epidemiyolojiyi “genetik faktörlerin ve çevresel etkenlerin değişik genetik yapıdaki kişilerde, ailesel olsun ya da olmasın, hastalık görülmesi üzerine etkilerini inceleyen bilim” olarak tanımlamıştır. “Hastalıkların değişik aileler ve etnik gruplarda nasıl ve neden farklılık gösterdiğini” inceleyen genetik epidemiyoloji (King ve ark. 1984), sadece toplumda değil “aile temelinde de benzerliklerin incelenmesi ve genetik faktörlerin irdelenmesi” ile epidemiyolojiden, toplumda genlerin dağılımını incelerken “hastalıklardan yola çıkması” ile toplum genetiğinden ve incelemelerin ailelere sınırlı kalmayıp, “toplum-tabanlı planlanması” ile medikal genetik bilimlerinden farklılık gösterir (Rao 1984).

Genetik epidemiyoloji araştırmalarında ana amaç, değişik toplumlarda hastalık riskini ve genotip-fenotip (hastalık) ilişkisini saptamaktır. Bu anlamda genetik epidemiyoloji, insan genlerinin hastalıkları üzerindeki olası etkileri konusunda veri toplama, genlerin korunabilen risk faktörleri ile etkileşimini saptama ve toplum-tabanlı koruma çalışmalarının etkilerini değerlendirmede kullanılır. Epidemiyolojik verilere dayalı olarak genetik korunma (prenatal tanı, gebeliğin erken sonlandırılması vb.) olası hale gelmiştir ancak bu konu, ilgili sosyal, yasal ve etik konular çerçevesinde değerlendirilmelidir ve bu yazının kapsamı dışındadır.

Genetik epidemiyoloji amaçlarına ulaşmada, köken aldığı toplum genetiği, medikal genetik ve epidemiyoloji bilimlerine ait tekniklerinden yararlanmaktadır. Genetik epidemiyoloji, toplumlarda hastalıkların (fenotiplerin) ve eş zamanlı olarak genotiplerin dağılımları ile hastalık risk faktörlerini incelerken, sıklık dağılımları, prevalans ve insidans hesapları gibi epidemiyolojik ölçütleri kullanmaktadır. Benzer şekilde, hastalıkların toplumdaki etkileri (göreceli risk, atfedilen risk vb.) ve olası müdahale yöntemleri araştırılırken çok sayıda epidemiyolojik yöntemden (taramalar, taşıyıcı tayini vb.) yararlanılır (Khoury ve ark. 1986, Khoury ve ark. 1993). Genetik epidemiyolojide, popülasyon genetiği yöntemleri kullanılarak (örneğin; mutasyon hızları, göçler, seçkili eş seçimi) gen sıklıklarının belirleyicileri incelenebilir. Gözlenen genotip sıklıklarının beklenen değerler ile uyum içinde olup olmadığını incelemeye ise, Hardy-Weinberg eşitliği gibi popülasyon genetiği yöntemlerine başvurulur: Hardy-

Weinberg eşitliği, belirli şartların varlığında, toplumdaki allel sıklıklarının genotipik veya fenotipik veriler ışığında hesaplanmasının mümkün olduğunu savunur (Hartl ve Clark 1989, Strachan 1997).

Son yıllarda diğer klinik dallarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıkların incelenmesinde de genetik epidemiyoloji kullanımı giderek artan bir ivme kazanmıştır. Hekimler kliniğe başvuran hastaların aile ve akrabalarında benzer ruhsal sorunların olduğunu saptadıklarında ya da toplum-tabanlı çalışmalarda belirli yer, zaman ya da gruplarda bazı ruhsal hastalıkların beklenenden daha sık olarak bulunduğunu gözlediklerinde, hastalığın kalıtsal olabileceği düşüncesiyle genetik araştırmalara yönelmektedirler. Herhangi bir hastanın yakınlarında ilgilenilen durumun toplumun diğer bireylerinde olduğundan daha yüksek bir sıklıkta bulunması ailesel yığılım (familial aggregation) adını alır (Cobb 1997). Hastalıkların ailesel yığılım göstermesi (1) hastalığa neden olan ya da duyarlılığı arttıran gen veya genlerin biyolojik kalıtımı nedeniyle olabileceği gibi, (2) hastalıkla karşılaşma ya da hastalanma riskini artıran yaşam tarzı veya davranış özelliklerinin aile fertleri arasında kültürel olarak aktarılması ve/veya (3) aile bireyleri ve akrabaların hastalığa neden olan enfeksiyöz veya çevresel etkenlere eş zamanlı olarak karşılaşmaları nedeniyle olabilir. Ancak, ailesel yığılım tanısının ve/veya genetik yapı ile hastalık arasında bir ilişki bulunmasının “gerçek” olmayıp, çalışma topluluğunda şans, sistematik hata, karıştırıcı faktörlerin varlığı vb. nedenler ile saptanmış olabileceği unutulmamalıdır (Şekil 1).

### **Hastalıkların Ailesel Yığılım Göstermesinin (Familial Aggregation) Kalıtım Dışı Olası Nedenleri**

#### **I. Şans (Tip 1 hata)**

Kimi durumlarda belirli bir hastalık ya da durumun incelenen hastanın ailesinde toplumda gözlenenden daha sık olarak bulunduğu saptanabilir. Bu bulgu “gerçek” bir ailesel yığılıma ve kalıtsal geçişe işaret edebileceği gibi, toplumdaki bütün kişilerin benzer olmamasına bağlı olarak, seçilen ailelerde hastalığın, “şans” eseri, toplumdakinden daha sık gözlenmesi kaynaklı olabilir. Tip 1 (alfa) hata denilen bu durumda, gerçekte genetik yapı ile hastalık arasında bir ilişki olmamasına rağmen, şans eseri, seçilen çalışma grubunda hastalık genetik geçişli olarak buluna-

caktır. Çalışmalarda Tip 1 hata payı araştırmacı tarafından belirlenir ve buna uygun bir örneklem grubunda çalışma yapılır: genellikle çalışmalarda kabul edilebilir hata payı (p değeri) 0.05 olarak seçilir. Unutulmaması gereken, p değerinin gerçekte (varsa) olan bir ilişkinin gücüne bağımlı olduğu gibi, araştırma grubunun büyüklüğüne de bağlı olduğudur. Dolayısıyla, geniş gruplarda yapılan çalışmalarda küçük gruplardakine kıyasla daha sık olarak “anlamli” ilişkiler (p değeri<0.05 vb.) saptanabilir. Aynı nedenle, görülme sıklığı düşük hastalıklar ya da genleri çalışırken yeterli sayıda kişi çalışılmaz ise gerçekten olan ilişkiler saptanamaz (Tip 2 (beta) hata). Örneklem büyüklüğünü belirlerken çalışmanın gücünün (1-beta, power) %80 ve üzerinde olmasına özen gösterilmelidir. Örnek büyüklüğünün ne olacağı kararı çalışılan toplumda ilgili ruhsal hastalığın görülme sıklığı, çalışılan mutasyonun bulunma sıklığı, ne kadar büyük bir ilişkinin anlamlı kabul edileceği, kabul edilebilir hata payı vb. ile ilgili olup, örneklem büyüklüğü bu bilgiler ışığında uzman desteğinde hesaplanmalıdır (Hennekens ve ark. 1987, Kleinbaum ve ark. 1982, Rothman ve Greenland 1998).

## II. Taraf Tutma ve Karıştırıcı Faktörler

Araştırmalarda amaç, çalışılan gruptan veri toplayarak, üyesi oldukları topluma ait durum ya da ilişkiler konusunda tahminde bulunmaktır. Bu tahmin yapılırken “tarafsızlık” ilkelerine özen gösterilmelidir. Kişilerin bilinçli ya da farkına varmadan tarafsızlık ilkesini bozdukları durumlarda, elde edilen sonuçlar gerçeği yansıtmaz; üstelik çoğu zaman gerçeği hangi yönde ve ne büyüklükte çarpıttığı da saptanamaz. Bu durumda çalışmada taraf tutma (bias) durumundan bahsedilir (Kleinbaum ve ark. 1982, Rothman ve Greenland 1998).

Ruh sağlığı ile ilgili çalışmalarda tarafsızlık ilkesinin sağlanmasında ilk koşul standart ölçütler göre tanı konulması ve bu ölçütlerin olabildiğince objektif ve ölçülebilen özellikte olmasıdır. Halen tanı koymada kullanılan DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) ve ICD-10 (World Health Organization 1993) gibi standart tanı koyma araçlarının güvenilirliği (reliability) yüksek olup, aynı hastaların değişik ruh sağlığı uzmanları tarafından aynı tanıyı alma olasılıkları yüksektir. Ancak, ruhsal hastalıkların tanısında kullanılan ölçütlerin biyolojik geçerliği (validity) konusunda bazı sıkıntılar vardır. Bu sıkıntılardan

başlıcası psikiyatrik hastalıklar arasında kesin sınırlar olmaması ve anksiyete ve depresyon benzeri bazı sorunların hastalarda eş zamanlı görülmesidir (ek-tanı, co-morbidity) (Merikangas ve Swendsen 1997). Bu tür hastalarda genetik yapı incelenirken (eğer varsa) genetik yapının “iki hastalığın eş zamanlı görülmesi ile mi ilgili” olduğu saptanamaz. Konulan tanıların doğru olmadığı durumlarda hastalar ile hasta olmayanlar ayırt edilemeyeceği için seçimde taraf tutma (selection bias) olacaktır ve bu da gerçekte varolan ilişkilerin saptanmasını engelleyecektir. Benzeri bir taraf tutma, genetik yapının tanımlanmasındaki belirsizlik ve yetersizlikler nedeniyle de ortaya çıkabilir. Tarafsızlık ilkesini bozan diğer bir durum ise, tanı koymada taraf tutma (ascertainment bias) adı verilen ve hasta (ve hasta olmayan) kişilerin tespit edilmesi, belirlenmesi konusundaki sıkıntılardır (Rothman ve Greenland 1998, Khoury ve ark. 1993). Tüm kişiler ruhsal durumlarını benzer şekilde algılamaz, doktora başvurma durumu ya da erişme olasılıkları aynı değildir.

Sistemik hata kaynaklarından bir diğeri, kişilere ait toplanan bilgilerin doğruluk, kapsamlılık ve güvenilirliğinin farklı olmasıdır. Veri toplamada yapılan hatalar, bilgilere bağlı yanılgıya (information bias) veya gruplamada yan tutmaya (misclassification bias) neden olacaktır (Rothman ve Greenland 1998). Örneğin, çekirdek aileden gelen hastalar ile geniş aileden başvuran ve ailesinde benzeri bir ya da daha fazla ruhsal hastalığı olan kişilerin, ailesinde ruhsal hastalık görülme ya da çeşitli çevresel faktörlerle karşılaşma durumunu hatırlama olasılıkları da farklı olacak ve hatırlamaya bağlı bir taraf tutmaya (recall bias) neden olacaktır. Benzer şekilde, çalışmaya katılanların yaş dağılımı da önemlidir. Örneğin, geç yaşlarda bulgu veren hastalıkları genç grupta incelemek ne kadar yanlış ve taraflı ise, öldürücülüğü yüksek hastalıklar yaşlı grupta çalışıldığında hastalıkların prevalansı gerçekte olduğundan az görülecektir (differential survivorship) (Rothman ve Greenland 1998). Benzer şekilde yaşlı ve gençler çevresel etkenlere olan karşılaşmalarını farklı hatırlayacaklardır (recall bias). Farklı yaş grubundaki kişilerin çevresel etkenlerle karşılaşma durumları birbirinden farklı olacaktır: Buna, kohort etkisi (cohort effect) adı verilir (Rothman ve Greenland 1988). Özellikle genetik yapı-çevre etkileşimi düşünülen durumlarda, yaşa bağlı bu tür sistemik hatalar uygun şekilde kontrol edil-

melidir (Khoury ve ark. 1993). Bu amaçla vakalar ile kontroller seçilirken yaşa/cinsiyete vb. göre eşleştirme (matching) uygulanabilir, istatistiksel analiz aşamasında tabakalı analizler ve standardizasyon yapılarak kontrol sağlanabilir ya da çok değişkenli analiz yöntemleri kullanılarak uyarlamalar (adjustment) yapılabilir (Rothman ve Greenland 1998).

Ruhsal hastalık-genetik yapı çalışmalarının çoğu vaka-kontrol tipi çalışmalar olup, kontrollerin uygun seçilmemesi sistematik hataya neden olabilir. Kontroller her zaman vakaların geldiği toplum ile aynı toplumdan seçilmeli ve kontroller “eğer hasta olsalardı vaka sayılacak”, yani hastalık dışındaki özellikleri açısından vakalara benzer kişiler olmalıdır. İlişki (asosiyasyon) çalışmalarında kontroller vakaların tespit edildiği toplumdan, vakalara benzer özellikler taşıyan ancak ilgili hastalığı olmayan kişiler arasından seçilmelidir (Hennekens ve ark. 1987, Kleinbaum ve ark. 1982, Rothman ve Greenland 1998). İlişki çalışmalarında, kontrollerin hastaneye gelen, ancak ruhsal hastalığı bulunmayan kişiler arasından seçilmesi uygun olmayacaktır. Bu kişilerin psikiyatri kliniğine başvuran hastalar ile aynı toplumdan gelme olasılığı düşük olduğu gibi, hastaneden seçilmiş olan kişiler hasta olmaları veya doktora başvurmayı kabul etme, hastaneye ulaşabilme vb. nedenler ile toplumdaki diğer fertlerden farklı olabilir. Dolayısıyla, hastaneden seçilen kontroller ile vakaların karşılaştırılmasından elde edilen sonuçların topluma genellenmesi (generalizability) düşük olacaktır. Genetik yapı-çevre arasında bir etkileşim olduğu düşünülen durumlarda kontrol edilemeyecek çevresel faktörlerle karşı karşıya kalmayı en aza indirmek için aile/akrabalardan kontrol seçilebilir. Ancak bu durumlarda aile yapısı (çekirdek/geniş), vakaya olan yakınlık düzeyi (anne/baba/kardeş, uzak akraba vb.) ve kontrollerin nasıl belirlendiği vb. özellikler konusunda uyarlamalar yapılmalıdır.

Çoğu kronik hastalık için geçerli olduğu gibi, ruhsal sorunlar da birden çok farklı faktörün etkisi altındadır. Genetik heterojenite, aynı hastalığın farklı genler (ya da mutant alleller) ile ilişkili olduğunu ifade eder (Strachan ve Read 1997). Ayrıca, aynı gendeki bir bozukluk bile herkeste aynı şekilde kalıtsallık göstermeyebilir ya da kalıtsal geçiş gösterse de kişilerde aynı hastalık bulguları gözlenmeyebilir. Bu gibi durumlar genetik yapı-ruhsal hastalık ilişkilerini değerlendirmede sistematik hatalara neden olabilir (Khoury ve ark. 1993).

Karıştırıcı faktörler (confounders) hastalığın olmadığı durumlarda dahi, etken ile ve etkenden bağımsız olarak hastalık ile ilgili olan, ancak “etkenin hastalığa yol açtığı patojenik yol üzerinde olmayan faktörler” olarak tanımlanır (Rothman ve Greenland 1998). Bu tür karıştırıcı faktörlerin en sık gözlenenleri ırksal ve etnik farklılıklar, yaş ve cinsiyettir (Kleinbaum ve ark. 1982, Rothman ve Greenland 1998). Her çalışmada olası karıştırıcı faktörler için mutlaka kontrol sağlanmalıdır. Örneğin, iş ortamındaki stres ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki incelenirken, cinsiyet için kontrol sağlanmalıdır. Erkeklerde, iş ortamına bağlı stresten bağımsız olarak, alkol bağımlılığı kadınlardakinden daha yüksek olabilir. Benzer şekilde, alkol alma durumu ne olursa olsun, erkekler kadınlara kıyasla çalıştıkları işler nedeniyle daha fazla stres duyuyor olabilirler. Kişilerin iş yeri ortamına bağlı stres duymalarının alkol bağımlılığına neden olan etkisi, stresin cinsiyet üzerinde yarattığı etkiler üzerinden olamayacağı için, bu araştırmada cinsiyet “karıştırıcı” bir faktör olarak düşünülmeli ve cinsiyet için kontrol sağlanmalıdır. Cinsiyet için uyarlama yapılmaz ise, farklı çalışmalarda araştırma grubundaki erkek/kadın oranına bağlı olarak, işyeri ortamındaki stres ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki farklı bulunacaktır.

Ruhsal hastalıkların genetik yapısını inceleyen çalışmalarda bu tür karıştırıcı faktörlerin varlığı incelenmez ve kontrol edilemez ise genetik yapı-hastalık arasında gerçekte olmadığı halde ilişki var gözlenebilir, gerçekte olduğu halde çalışma grubunda tespit edilemeyebilir ya da gerçekte var olan bir ilişki saptanır, ancak saptanan olayın toplumdaki gerçek boyutunu yansıtmayabilir. Bu duruma karıştırıcı faktörlerin etkisi (confounding) adı verilir. Karıştırıcı faktörlerin etkisi istatistiksel testlerin kullanılması ile değerlendirilebilir ve standardizasyon, tabakalama, kovaryans analizi ve lojistik regresyon benzeri çok değişkenli analizlerin kullanımı ile kontrol edilebilir (Rothman ve Greenland 1998).

### III. Ailelerde Hastalık Risk Faktörlerinin Yığılması

Ailelerde belirli bir ruhsal hastalığın toplumdakinden daha sık olarak gözlenmesi hastalığın kendisi değil, hastalık risk faktörlerinin (örneğin; bozulmuş aile çevresi vb.) ailesel yığılma göstermesi nedeniyle olabilir. Aile bireylerinin çevresel faktörlerle karşılaşma durumlarının benzer olma-

sı, kültürel kalıtım ve çeşitli hastalık risk faktörlerinin aile içinde genetik aktarımı bu tür durumlara neden olabilir (Merikangas ve Swendsen 1997).

#### IV. Ailesel Geçişli Başka Bir Hastalıkla Birarada Giden Ruhsal Hastalık Durumu

Eşey hücrelerinde mayoz olayında kromozomlar yan yana geldiğinde, anne ve babadan geçen homolog kromozomların kromatidleri arasında birinden diğerine karşılıklı yer değiştirme işlemi (crossing-over) olur. Bu olaya yenibileşim (rekombinasyon) adı verilir ve çocuklarda ebeveynlerinininkinden farklı gen kompozisyonu olan haploid hücreler oluşumuna neden olur. Genler kromozom üzerinde ne kadar birbirinden uzak ise rekombinasyon olayında birbirlerinden ayrılma olasılıkları da o kadar fazladır. Ancak kromozom üzerinde çok yakın bulunan genler rekombinasyon olayında birlikte taşınacakları için yeni nesillerde de aynı kromozomda yan yana bulunacaktır (linkage disequilibrium) (Cobb 1997, Khoury ve ark. 1993). Bu durumda, belirli bir haplotipin toplumda saptanma sıklığı, ilişkin allel sıklıklarına göre beklenen değerden farklı olacaktır: başka bir deyişle, toplumda farklı gen lokusları üzerindeki alleller arasında bir ilişki saptanacaktır (Cobb 1997, Khoury ve ark. 1993). Bu nedenle kimi zaman, ruhsal hastalığın yığılım gösterdiği ailelerde, ailesel aktarıldığı saptanan gen aslında ruhsal hastalık ile ilişkili bir gen olmayıp, rekombinasyon olayında hastalık duyarlılık geni ile eş zamanlı taşınan, dolayısıyla da ruhsal hastalığı olan kişilerde sık olarak bulunan “diğer” bir genidir.

Ailesel yığılım gösteren hastalıklarda genetik yapı çalışırken öncelikle yukarıda belirtilen 4 olasılık gözden geçirilir. Bunlar dışlanırsa saptanan ruhsal hastalığın kalıtsal nedenli olduğu düşünülebilir ve ileri genetik araştırmalar başlatılır. Genetik araştırmalarda öncelikle biyolojik bir kalıtımın olup olmadığı ve (varsa) tipi tayin edilir, sonrasında aktarılan genetik yapının hangi kromozom üzerinde hangi gen ile ilgili olduğu tespit edilmeye çalışılır. Son olarak, hastalık ile ilgili bir gen bulunduysa bu genin işlevleri incelenerek, hastalık oluşumuna uygun patofizyolojik model saptanmaya çalışılır.

#### Hastalıkların Kalıtsal Olma Durumunun Birey ve Toplum Düzeyinde İncelenmesi

##### I. Ailelerde Yapılan Çalışmalar

Herhangi bir ruhsal hastalığın genetik yapı ile

ilişkili olabileceğini düşündüren durumlar arasında en sık karşılaşılanı, ilgilenilen hastalığın kliniğe başvuran hastaların aile bireyleri ve akrabaları arasında genel toplumda görülme boyutuna kıyasla daha sık olarak gözlemlendiğinin saptanmasıdır: aile hikayesinin doğru ve detaylı alınması ruh sağlığı araştırmalarında büyük önem taşır (Kendler 2001b). “Proband”, yani kliniğe hastalık nedeniyle başvuran kişinin aile hikayesinden yola çıkarak soy ağacının çıkarılması klinikte sık olarak başvurulmuş bir yöntemdir. Soy (aile) ağacı yaparken akrabalar probanda yakınlık düzeyine göre işaretlenir ve her kişi için hastalık durumu belirlenir. Aile ağacı (pedigree) analizleri ile tek gene bağlı kalıtsal geçiş gösteren hastalıklarda, hastalığın kalıtım tipi belirlenmeye çalışılır (Khoury ve ark. 1993, Susser ve Susser 1989).

Ailesel yığılım gösteren hastalıkların oluşumunda kalıtımın rolü konusundaki bilgilerin önemli kısmı, ailesel yığılım gösteren hastalıkların saptandığı çok sayıda geniş ailenin incelendiği segregasyon analizlerinden elde edilir. Segregasyon çalışmaları orijinal olarak, çocuklarda (yeni kuşakta) gözlenen fenotipik yapının ebeveynlerden Mendel tipi kalıtsal geçişe ne ölçüde uyduğunun saptanması amacıyla geliştirilmiş olup, günümüzde ailelerde gözlenen fenotipik kalıbın belirli bir kalıtım modeli ile uyumlu olup olmadığını tayin etmede kullanılmaktadır. Segregasyon analizleri uygulanırken belirli fenotip ve/veya genotip özelliği olan aileler daha çok işitirak edebileceği ve kişilerin hatırlama güçleri farklılık gösterebileceği için veya birtakım ölçülemeyen özellikler nedeniyle çalışma sonuçları tüm topluma genellenemeyebilir (Khoury ve ark. 1993).

Toplumda izlenen fenotipik varyansın ne kadarının kişilerdeki genotipik veya allelik değişiklikler ile açıklanabileceğinin (genetik varyans) oranı “hereditabilite” olarak adlandırılır (Strachan 1997). Hereditabilite, varyans komponentleri veya PATH analizi yöntemleri ile araştırılabilir (Khoury ve ark. 1993).

##### II. İkizlerde Yapılan Çalışmalar

Genetik yapı, çevre ve ruhsal hastalıklar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi konusunda ikizlerde yapılan çalışmalar yararlı olabilir (Kendler 2001a). İkizler yapıları gereği yaş, bazen cinsiyet ve çevresel faktörlerin büyük bir kısmını açısından doğal olarak eşleştirilmiş çiftlerdir. Monozigot ikizler genlerinin hepsini, dizigot ikizler ise genlerinin yaklaşık %50’sini paylaşmaktadırlar (Khoury ve ark. 1993).

### III. Edinilmiş Evlatlarda (Adoption) ve Göçmenlerde Yapılan Çalışmalar

Tek yumurta ve çift yumurta ikizlerini karşılaştıran araştırmalara benzer şekilde, hastalık görülme sıklığının anavatanlarından göçen kişileri anavatanda kalan kişiler ile karşılaştırarak yapılan çalışmalar da ilgilenilen durum ya da hastalığın ne ölçüde genetik ya da çevresel olduğu konusunda bilgi toplamak için sık olarak kullanılmaktadır (Khoury ve ark. 1993, King ve ark. 1984). Şizofreni başta olmak üzere çeşitli ruhsal hastalıkların olası genetik altyapısını araştırmak üzere, evlat edinilmiş çocuklar, yetiştiren (koruyucu) aileler ve biyolojik aileleri inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, ruhsal hastalığı bulunan ve bulunmayan ailelerin evlat edinilmiş ve evden uzakta büyütülmüş çocuklarında ruhsal hastalık görülme durumları karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve hastalıklar ile genetik yapı ve çevrenin (özellikle aile yapısı) ruhsal hastalık ile olan ilişkileri incelenmiştir (Ingraham ve Chan 1996, Kety ve Ingraham 1992, Lidz ve ark. 1981, Lidz ve Blatt 1983, Tieneri ve ark. 2000).

### IV. Toplum Tabanlı Epidemiyolojik Çalışma Tipleri

Toplumlarda hastalık görülme sıklığı ve hastalık ve ilişkili olabilecek genetik yapı özelliklerini saptamada: 1) toplumu temsil eden bir örnek seçilmesi ve bu grupta hastalık ve gen sıklığının saptanmasına yönelik kesitsel tipte epidemiyolojik araştırmalar kullanılabileceği gibi, 2) ilgilenilen hastalığa sahip kişiler (vakalar) ile bunlara benzer özelliklere sahip, ancak hasta olmayan kişilerin (kontroller) karşılaştırılması esasına dayanan vaka-kontrol çalışmaları (Sullivan ve ark. 2001), ya da 3) belirli bir genetik yapı açısından farklılık gösteren sağlıklı kişilerin zaman içinde takip edilerek, hastalık görülme durumlarını tespit etmek ve ilgilenilen genetik özellik açısından farklı bireylerdeki hastalık riskinin araştırılması için, kohort tipi araştırmalar kullanılabilir (Hennekens ve ark. 1987, Kleinbaum ve ark. 1982, Rothman ve Greenland 1998).

Ruhsal hastalıkların (varsa) genetik yapı ile olan bağlantısı ve kalıtsal olma durumunu incelemeye ayrıca sadece-vaka (case-only), hasta-ebeveyn (case-parent) ve etkilenmiş aile bireyleri (affected relatives) tipi özgün çalışma desenleri de kullanılabilir. Bu araştırmalar ile vakalarda

“gözlenen” genetik yapı özelliklerinin ebeveyn, aile bireyleri ya da toplum için “beklenen” genetik yapı özellikleri ile ne denli benzerlik gösterdiği değerlendirilir (Khoury ve ark. 1993, Susser ve Susser 1989).

### Genetik Yapı-Çevre Etkileşiminin Tespiti ve Araştırma Sonucuna Etkileri

Ailelerde yığılım gösteren hastalıklar çalışılırken genetik aktarım olsun ya da olmasın çevrenin etkisi ve genetik yapı-çevre arasındaki olası etkileşim mutlaka değerlendirilmelidir. Etkileşim (interaction), hastalık oluşumunda çok sayıda faktörün rol oynadığı durumlarda, bu faktörlerin aynı anda var olması durumunda hastalık üzerindeki etkilerinin, her birinin tek başına bulunduğu gözlenen etkilerden daha farklı etki oluşturması demektir. İki tür etkileşim söz konusudur:

*İstatistiksel (çarpımlı, multiplicative) etkileşim:* Her iki faktörün ortak etkisi ayrı ayrı olan etkilerinin çarpımına eşittir veya fazladır. İstatistiksel etkileşim matematiksel olarak modellemeye kolaylıkla değerlendirilebilir ve açıklanabilir; hangi durumlarda etkileşimlerin belirtilmesi gerektiği saptanabilir.

Örneğin, vaka-kontrol tipi bir çalışmada annenin sigara içme durumu ile transforming growth factor alpha (TGFA) polimorfizmi arasında çocuklarda yarık damak/dudak oluşmasında bir etkileşim saptanmıştır. Öyle ki, tek başına TGFA polimorfizmi veya annenin sigara içmesi yarık damak/dudak oluşumunu bir kez artırırken birlikte bulunduklarında yarık damak/dudak oluşumu 5.5 kez (%95 Güven Aralığı= 2.1-14.6) daha fazladır (Hwang ve ark. 1995).

*Biyolojik (epidemiyolojik, additive) etkileşim:* Her iki faktörün birlikte etkisi, tek tek olan etkilerinden daha büyüktür ancak çarpımlı düzeye varan bir etkileşim yoktur. Hastalık oluşumunda çoğu kez farklı faktörler aynı patojenik yolda birbirinin etkilerini artırır, sinerjistik etki gösterirler. Biyolojik faktörler arasındaki etkileşim sık olarak “epidemiyolojik” tipte olup, bu tür etkileşimlerin doğru tanımlanması hastalıkların halk sağlığına olan etkilerini belirlemek açısından önemlidir. Sık kullanılan istatistiksel paket programların çoğu bu tür etkileşimleri saptayamaz ya da özel yazılmış makrolar kullanılması gerekir.

Genetik yapıları farklı kişilerin benzer etkenlerle karşılaşmalarının hastalık oluşumu üzerine

etkilerinin farklı olması ya da benzer genotipteki kişilerin değişik etkenlerle karşılaşmaları durumunda hastalık riskinin farklı olması durumunda, genetik yapı-çevre etkileşiminden bahsedilir. Genetik yapı-çevre etkileşimi çok çeşitli şekillerde olabilir: çevre etkisi nedeniyle hastalık üzerinde genetik yapının etkisi (varsa) azalabilir, çoğalabilir ya da etkinin boyutu değişebilir, hatta bazı durumlarda genetik yapı kişilerin farklı çevresel etkilerle karşılaşmasına (dolayısıyla hastalanmasına) neden olur (Şekil 2) (Cobb 1997, Khoury ve ark. 1993). Genetik yapı-hastalık ilişkisi üzerinde çevrenin etkisi olduğu saptanırsa, bu etkiyi yok sayarak ortalama bir değer vermek yanlış olacaktır: doğru olan yöntem, genetik yapı-hastalık arasındaki ilişkinin, çevrenin farklı özellikleri için ayrı ayrı hesaplanması ve bildirilmesidir. Örneğin, yukarıda bahsedilen TGFA-yarık damak/duvak ilişkisi çalışılırken sigara içen ve sigara içmeyen annelerin çocukları ayrı ayrı analiz edilmeli ve bildirilmelidir.

Kişilerin çevresel etkenlerle olan karşılaşmalarını tam olarak hatırlayamamaları, maruz kalan kişilerin karşılaşma sürelerinin farklı olması ve/veya karşılaşma dozunun farklı oluşu, çevresel etkenle karşılaşma durumunu/dozunu ölçebilecek objektif ve biyolojik bir belirleyici (indikatör) bulunmaması vb. nedenler, çevresel faktörlerin genetik yapı ile etkileşimini değerlendirmede zorluğa neden olacaktır. Ek olarak, etnik gruplar ve ırksal farklılıklar başta olmak üzere çok sayıda faktör çalışmalarda çevresel etken-hastalık ilişkisi üzerinde karıştırıcı etkiye neden olabilir. Son olarak, araştırmacı genetik yapı-hastalık ilişkisini çalışmak için seçtiği örnek büyüklüğünün etkileşimleri çalışmak için yetersiz kalacağını bilmeli ve bu tür etkileşimleri saptayabilmek için örneklem büyüklüğü genişletilerek, yeter sayıda kişi ile çalışılmalıdır (Khoury ve ark. 1993, Yang ve Khoury 1997).

### **Genetik Epidemiyolojide Kullanılan Yeni Yöntemler ve İstatistik Paket Programlar**

Az sayıda birey/aileyi inceleyen ruh sağlığı epidemiyolojik çalışmaları, nedenselliği araştırmak için yeterli güce (power) sahip değildir. Oysa ki farklı zamanlarda, farklı topluluklarda, benzer araştırma yöntemleri ve ölçüm teknikleri uygulanmış çalışmaların sonuçları uygun epidemiyolojik teknikler kullanılarak biraraya getirildiğinde, araştırmaların etkinliği artacaktır. Bu amaçla, ruh sağlığı çalışmalarında meta-analiz

yöntemlerin kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır. Örneğin, Hettema ve arkadaşlarının (2001) yakın önemli bir çalışmada, önceden belirlenen koşulları yerine getiren, yayınlanmış ruh sağlığı çalışmalarının meta-analizi yapılarak, panik bozukluklar, anksiyete, fobi ve duygudurum bozukluklarında, genetik faktörler ve çevre etkisinin göreceli önemi araştırılmıştır.

Genetik epidemiyolojik çalışmalarda, epidemiyolojinin diğer alanlarında olduğu gibi, hatta daha fazla oranla, çok sayıda faktörün eş zamanlı etkilerini ve etki boyutlarını karşılaştırmalı olarak incelemek, genetik yapı-çevre etkileşimini değerlendirmek ve nedensellik araştırmaları yapmak gerekmektedir ve bu amaçla ileri istatistiksel çözümler kullanımı giderek yaygınlık göstermektedir. Bunlar arasında en güncel olanı Yapısal Denklemler Modellemesi (Structural Equation Modeling, SEM) uygulamalarıdır. Yapısal Denklemler Modellemesi güçlü bir çoklu analiz yöntemi olup, bir dizi analiz yönteminin özelleştirilmiş türevlerini içerir. Yapısal denklemler modellemesi, nedensel modellemeler (path analysis), doğrulayıcı faktör analizi (confirmatory factor analysis), regresyon modelleri (regression models), kovaryans yapısal modelleri (covariance structure models) ve korelasyon yapısal modelleri (corelation structure models) gibi bir dizi modellemeyi içerir. Günümüzde SEM uygulamaları için çok çeşitli yazara ait değişik istatistiksel paket programları vardır ve değişimli olarak kullanılmaktadır. Halen, SEM analizinde kullanılan programlar (ve yazarları) arasında AMOS (Arbuckle), ProcCALIS (Hartmann), COSAN (Fraser), EQS (Bentler), LISCOMP (Muthén) LISREL/PRELIS/SIMPLIS (Jöreskog and Sörbom), Mx (Neale), SPath (Steiger), Ramona (Browne) ve PLS.SAS (Osuna) sayılabilir. Bu programların çoğu hakkında internet aracılığıyla detaylı bilgi edinmek ve bazı programları elde etmek mümkündür. Ancak, bu tür programların uygulamaları karmaşık ve zor olup, bir istatistik uzmanından yardım almak uygun olacaktır.

### **Genetik Araştırmaların Psikiyatride Kullanımında Karşılaşılabilecek Özel Durumlar**

Hastalıkların genetik yapı ile ilişkisini çalışırken tanı ölçütlerinin geçerlik ve güvenilirlik düzeylerinin yüksek olması önem taşır. Ruhsal hastalıklarda tanı koymak güçtür. Ruhsal hastalıkların çoğunun daha az şiddette olsa da, sağlıklı bireylerde de gözlenebilmesi, bazı ruhsal

hastalıkların aynı hastada eş zamanlı olarak görülmesi, hastalıklara tanı koymada hekimin hastalık spektrumunu ne denli geniş ya da dar tuttuğu ve psikiyatride kullanılan (örneğin, şizofreni için) tanı ölçütlerinin yıllar içinde değişime uğraması gibi durumlar çalışma sonuçlarını ve yorumlarını değiştirebilir. Ruhsal hastalıkların karmaşık olan genetik yapısının (genetik heterojenite) yanı sıra, tanı koymada karşılaşılan bu tür problemler ruh sağlığının genetiğini araştırmayı iyice güçleştirmektedir (King ve ark. 1984).

Seçkili eş seçimi (assortative mating) ve çapraz eş seçimi (cross mating) ruhsal hastalığı olanlar arasında sıkça rastlanan bir durumdur. Örneğin, şizofreni hastası kadınların normal kadınlara kıyasla daha sık olarak madde bağımlılığı ve davranış problemi olan erkekler ile evlendikleri bildirilmiştir (Merikangas ve Swendsen 1997). Bu tür evlilikler, toplumda belirli hastalıkların beklenenden daha sık olarak gözlenmesine neden olacak ve ailesel yığılım gösteren hastalıkların kalıtsal olup olmadığını incelemeye zorluk yaratacaktır. “Rastgele olmayan evlilikler”den bağımsız olmak üzere, bazı ruhsal hastalıklar aynı kişide birlikte bulunurlar: anksiyete ve alkolizm gibi. Bu tür durumlarda da genetik yapı-hastalık ilişkisi çalışılması zor olacaktır.

Psikiyatrik hastalıkların ailesel yığılımını artıran seçkili eş seçimi, çapraz eş seçimi gibi faktörlere ek olarak, Türkiye’de akraba evliliklerinin sık olması, psikiyatrik bozuklukların kalıtsal geçişini arttırabilir ve ailesel yığılımlara neden olabilir. Türkiye’de akraba evlilikleri, belirli bölge-

lerde daha fazla olmak üzere, sık rastlanan bir durumdur. 1983 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye’de evli çiftlerin %22.7’sinin akraba evliliği yaptığı belirtilmiştir: akraba evlilikleri %10.2 ile Batı Anadolu’da en az iken, Doğu Anadolu bölgesi genelinde %32.8’ye kadar çıkmaktadır (Ulusoy ve Tunçbilek 1988).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Ruhsal hastalıkların görülme sıklığı giderek artarken, bu tür hastalıklara ilişkin ekonomik ve sosyal sorunlar, hastaların yanı sıra hasta yakınlarını ve toplumu da etkilemektedir. Ruhsal hastalıkların nedenlerinin belirlenerek, olası koruyucu önlemleri alabilmek amaçlı araştırmalar kapsamında, ruhsal hastalıklara duyarlılık (yatkınlık) ve/veya hastalık gelişimi ile genetik yapı arasındaki olası ilişkilerin aydınlatılması günümüzde büyük ilgi uyandırmaktadır. Ancak, ruhsal hastalıkların karmaşık genetik yapısının dışında, ruhsal hastalıklarda kullanılan tanı ölçütlerinin geçerlik ve güvenilirliğindeki kısıtlılıklar ve benzeri durumlar nedeniyle ruhsal hastalıkların genetiğini inceleyecek çalışmalar güçlü bir yöntem bilim bilgisi gerektirmektedir. İlgili çalışmaların planlanması, veri toplanması, değerlendirilmesi ve yayınlanmasında, gerçeğin olabildiğince doğru yansıtılabilmesi için uygun yöntemlerin seçilmesi ve uygulanması zorunludur. Ruh sağlığı konusundaki genetik araştırmaları uygulayan ekiplerde, konuyla uğraşan klinisyen, epidemiyolog ve istatistikçilerin birlikte çalışması araştırmaların kalitesini ve etkinliğini şüphesiz arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV, 4. baskı, Washington, DC. American Psychiatric Association.
- Chapman TF, Mannuzza S, Fyer AJ (1995) Epidemiology and family studies of social phobia. Social Phobia: Degrees Assessment, and Treatment, Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA ve ark. (Ed), New York, Guilford Press, s. 21-40.
- Cobb KL (1997) Glossary. Genet Epidemiol. Epidemiologic Reviews, cilt 19. Khoury MN, Risch N, Kelsey JL (Ed), Baltimore. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, s. 181-185.
- Cohen BH (1980) Chronic obstructive pulmonary disease: a challenge in genetic epidemiology. Am J Epidemiol, 112:274-288.
- Hartl DL, Clark AG (1989) Principles of population genetics, 2. Baskı, Sunderland, MA. Sinauer Associates.
- Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL (Ed.) (1987) Epidemiology in Medicine, Boston. Little, Brown and Company.
- Hetttema JM, Neale MC, Kendler KS (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. Am

J Psychiatry, 158:1568-1578.

Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR ve ark. (1995) Association study of transforming growth factor alpha (TGF $\alpha$ ) TaqI polymorphisms and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. Am J Epidemiol, 141:629-636.

Ingraham LJ, Chan TF (1996) Is there psychopathology in the coparents of schizophrenic adoptees’ half-siblings? Psychol Rep, 79:1296-1298.

Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. Schizophr Bull, 19:261-285.

Kendler KS (2001a) Twin studies of psychiatric illness: an update. Arch Gen Psychiatry, 58:1005-1014.

Kendler KS (2001b) Family history information in biomedical research. J Contin Educ Health, 21:215-223.

Kety SS, Ingraham LJ (1992) Genetic transmission and improved diagnosis of schizophrenia from pedigrees of adoptees. Psychiatr Res, 26:247-255.

Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1986) Interaction of

genetics and epidemiology in the literature. *Genet Epidemiol*, 3:269-277.

Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1993) *Fundamentals of Genetic Epidemiology*, New York. Oxford University Press, Inc.

King MC, Lee GM, Spinner NB ve ark. (1984) *Genetic Epidemiology*. *Ann Rev Public Health*, 5:1-52.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982) *Epidemiologic research. Principles and quantative method*, New York. Van Nostrand Reinhold.

Lidz T, Blatt S, Cook B (1981) Critique of the Danish-American studies of the adopted-away offspring of schizophrenic parents. *Am J Psychiatry*, 138:1063-1068.

Lidz T, Blatt S (1983) Critique of the Danish-American studies of the biological and adoptive relatives of adoptees who became schizophrenic. *Am J Psychiatry*, 140:426-434.

Merikangas KR (1990) The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med*, 20:11-22.

Merikangas KR, Kupfer DJ (1995) Mood disorders: genetic aspects. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6. baskı. Kaplan HI, Sadock BJ (Ed), Baltimore. Williams and Wilkins, s.1102-1116.

Merikangas KR, Swendsen LD (1997) *Genetic Epidemiology of Psychiatric Disorders*. *Genet Epidemiol. Epidemiologic Reviews*, cilt 19, Khoury MN, Risch N, Kelsey JL (Ed), Baltimore. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, s. 144-155.

Morton NE (1982) *Outline of Genetic Epidemiology*. Basel, S Karger.

Morton NE (1986) Foundations of genetic epidemiology. *J Genetics*, 65:205-212.

Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD ve ark. (2001) *The Global Burden of Disease, 2000. Global programme on evidence for health policy*, Discussion paper no: 36, Geneva, World Health Organization.

Rao DC (1984) Editorial Comment. *Genet Epidemiol*, 1:5-6.

Rothman KJ, Greenland S (1998) *Modern epidemiology*, 2. baskı, Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers.

Strachan T, Read AP (1997) *Human molecular genetics*, 2. Baskı, New York. John Wiley and Sons, Inc.

Sullivan PF, Eaves LJ, Kendler KS ve ark. (2001) Genetic case-control association studies in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 58:1015-1024.

Susser E, Susser M (1989) Familial aggregation studies. A note on their epidemiologic properties. *Am J Epidemiol*, 129:23-30.

Tienari P, Wynne LC, Moring J ve ark. (2000) Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand*, 101:413-415.

Ulusoy M, Tunçbilek E (1988) Türkiye’de Bebek Ölümleri: Temel Etkenler. Tunçbilek E (Ed.) Ankara, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, s.39-46.

Weissman MM (1993) Family genetic studies of panic disorder. *J Psychiatr Res*, 27(Suppl. 1): 69-78.

World Health Organization (1993) *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*. Geneva, İsviçre World Health Organization.

World Health Organization (1999) *World Health Organization Report 1999*, Geneva, İsviçre World Health Organization.

World Health Organization (2001) *World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope*, Geneva, İsviçre, World Health Organization. (<http://www.who.int/whr/2001>).

Yang Q, Khoury MJ (1997) Evolving methods in genetic epidemiology. III. Gene-environment interaction in epidemiologic research. *Genet Epidemiol. Epidemiologic Reviews*, cilt 19, Khoury MN, Risch N, Kelsey JL (Ed), Baltimore. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, s. 33-43.

## OKUYUCULARIMIZA DUYURU

Türk Psikiyatri Dergisi’nin, PSYCHINFO dışındaki uluslararası dizinlerde de yer alma çalışmaları sürmektedir. Bu nedenle okuyucularımızın uluslararası yayınlarında Türk Psikiyatri Dergisi’ndeki yazıları kaynak olarak gösterdiklerinde yayınlanan derginin adı, sayısı, yayın tarihi ile birlikte yazının bir kopyasını dergimiz adresine göndermelerini rica ederiz.