

Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar

Doç. Dr. Hasan HERKEN*

Genetik bilimi Gregor Mendel'in 1865'te çalışmaya başlamasından bu yana önemli değişim göstermiştir. Bu yazıda önce, kısaca genetik alt disiplinler ve geliştirilen yöntemlerden bahsetmenin gerekli olduğunu düşünüyorum. Genetik bilimi kademeli olarak gelişmiş ve 5 alt disiplin altında çalışmaya devam etmektedir.

- 1. Biyokimyasal genetik:** Biyokimyasal reaksiyonların genetik belirleyicilerini üretmeye, etkilerini ortaya koymaya çalışmaktadır.
- 2. Gelişimsel genetik:** Normal veya patolojik gelişim süreçleri ile ilgilenmektedir. Gelişimsel defektleri anlamaya ve önlemeye yönelik çalışmaktadır.
- 3. Moleküler genetik:** Genlerin moleküler ve fonksiyonel düzeyde yapı ve fonksiyonlarını ortaya koymaya çalışmaktadır.
- 4. Sitogenetik:** Kromozomların taşıdığı belirleyicileri ortaya koymaya çalışmaktadır.
- 5. Populasyon genetiği:** Psikiyatrik hastalıkların genetik risk faktörleriyle ilgilenen ve matematiksel metodları da kullanan kantitatif ve genetik epidemiyoloji alt dallarını da kapsamaktadır.

Bir hastalığın genetik yönünün olup olmadığını, varsa

ne derecede etkin olduğunu ortaya koymaya yönelik çeşitli modeller geliştirilmiştir. Kısaca değinmek gerekirse;

a) Tek major lokus modeli: Taşıyıcı iki alel vardır bunlar A ve a'dır ve genotipleri AA, Aa, aa'dır. Mendeliyen kalıtım gösterir. Örnek olarak: Retinitis pigmentosa, Duchene distrofi, Huntington hastalığı vb.

b) Multilokus modeli: Bu model çevresel faktörlerin desteği olan veya olmayan multiple lokusca kalıtılan hastalık modellerini içerir. Örnek hipertansiyon, insüline bağımlı diabetes mellitus, geç başlangıçlı Alzheimer tipi demans, multiple sklerozis ve bir çok ruhsal hastalık bu yolla kalıtılır.

c) Multifaktöryel model: Poligenik kalıtım vardır, fakat her birinin etkisi küçüktür. Çevresel olayların da buna katılması ile yatkınlığı olan bireylerde hepsinin birleşimi ile fenotip ortaya çıkar. Zeka, deri rengi gibi.

d) Miks model: Tek major lokus modeli ile multifaktöryel modelin birleşimi ile ortaya çıkan modeldir. Ankilozan spondilit ve insüline bağımlı diabetes bu yolla kalıtılmaktadır.

Analiz yöntemleri de başlangıçtan bu yana değişip gelişmiştir. Psikiyatrik bozuklukların analizinde bu yöntemlerden yararlanılarak etiyolojisinde genetik etmenlerin rolünün olup olmadığı ortaya konmaya çalışılmaktadır. Bugün 4 analiz yöntemi kullanılmaktadır.

a) Path (dağılım yolu) analizi: Çevresel faktörlerin

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, GAZİANTEP

etkilerini genetik poligenetik faktörlerin etkilerinden ayırmak için başvurulan yöntemdir. İkiz ve evlat edinme çalışmaları buna örnektir.

b) Segregasyon (dağılım) analizi: Soyağacı üzerinde çalışılır ve poligenlerden ve çevresel faktörlerden bir major lokusu ayırmak için başvurulan bir metottur.

c) Bağlantı (linkage) analizi: Yatkınlaştırıcı etkisi bilinen hastalık lokusunun kromozom lokalizasyonunu ortaya koymak için başvurulan metottur. Soyağacı üzerinde çalışılır. Linkage analizleri yapılırken yatkınlaştırıcı lokusu tespit ederken parametrik ve nonparametrik bağlantı metodlarından faydalanılır. Bunlar logaritmik odds skar metodu (LOD) ve allele-sharing metodu vb.

d) Association (ilişki) analizleri: Akraba olmayan hasta bireyler ve kontrol grubu arasındaki spesifik gen bölgeleri arasındaki farklılıklar üzerinde çalışılarak yapılan çalışmalarıdır. Spesifik genin polimorfizmine bakılır (Kelsoe 1999). Serotonin transporter gen polimorfizmi, 5-HT_{2A} reseptör gen polimorfizmi, interlökin-1 gen kompleksi polimorfizmi, dopamin-2 reseptör gen polimorfizmi vb.

Bu konuya başlamadan önce bazı tartışmalara da değinmeden geçmenin eksiklik olacağını düşünmekteyim. Depresyonun genetiği denilince ne anlaşıldığı, hangi depresyonun kastedildiği (bipolar depresyon, distimi, major depresyon, unipolar depresyon) önem taşımaktadır. Bunlardan herhangi birisi için ortaya konmuş depresyonun genetiğine ait bulgular diğer tanımlar için de geçerli olup olmadığı veya ne kadar geçerli olduğu tartışmalıdır. Bu alanda çalışanları en çok sıkıntıya sokan durumlardan biri de hastalıkların tanı kriterleri üzerindeki tartışmalardır. Distimi diye bir tanı olmadığı veya bipolar duygudurum bozukluğu tanı kriterleri tartışmalar. Bugüne kadar bu hastalığın kalıtımında ortaya konmaya çalışılan modeller bipolar 1 için ortaya konmuştur, bu veriler bipolar 2 için de geçerli midir? Bipolar 3, 4 gibi ölçütler ileride resmîyet kazanırsa bunları da açıklar mı? Bu gibi konulardaki tartışmalar daha sürecek gibi görünmektedir.

Bu tartışmaları da göz önünde bulundurarak bipolar duygudurum bozukluğunun genetiği ile ilgili bağlantı çalışmalarına kısaca değinildikten sonra depresyonun etiolojisine yönelik aday gen çalışmalarına değinilerek depresyonun genetik etiolojisi gözden geçirilecektir.

Aile ve İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları bipolar bozuklukta genetiğin rolünün şizofreniden daha güçlü olduğunu ortaya koymaktadır (Bertelsen ve ark. 1977). Monozigot ikizlerde unipolar depresyon konkordansı, 3 veya daha çok nöbet geçirmiş hastalarda %59 iken 3 ten az nöbet geçirenlerde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Tek yumurta ikizleri ile yapılan değişik çalışmalarda birlikte hastalanma oranı %50-92.5 (ort. %69) ile dizigot ikizlerinin (ort. %20) 3.6 katı olarak bulunmuştur (Aşkın 1999).

Çalışmalar, unipolar depresyonda soyaçekimin bipolar hastalıkta olduğu kadar olmasa bile, önemli oranda kalıtıldığını düşündürmektedir. Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar hastaların akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil unipolar depresyon olmasıdır (Aşkın 1999). Monozigot ikizlerde kişilik özelliklerinin yarısının genetik dışı etkenlerle belirlendiği (Matussek ve Feil 1983) dikkate alınır, çevrenin kendi başına direkt patolojiye yatkınlaştırıcı rolü olabileceği gibi koruyucu rolü de olabilir. Aile ve ikiz çalışmalarının sonuçlarını değerlendirirken bunu göz önünde bulundurmak gereklidir.

Evlat edinme çalışmalarına bakıldığında duygulanım bozukluğu olan hastaların akrabalarında kontrol grubuna göre duygulanım bozukluğunun yaygınlığının fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca şiddetli duygulanım bozukluğu olan hastaların anne-babalarında daha yüksek oranda depresyon bulunmuştur (Wender ve ark. 1986, Blehar ve ark. 1988).

Bipolar bozukluğun etiolojisinde genetik komponentin ağırlıkla etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı gen bölgeleri suçlanmakla birlikte spesifik gen bölgesi tanımlanamamıştır. Şimdiye kadar değişik gen bölgelerinde lokuslar tanımlanmış ve Tablo 1'de özetlenmiştir. Bir Türk ailesinde de bu hastalığa neden olan ve LOD skoru şu ana kadar bulunanlar arasında en yüksek olan (LOD skoru 4.34) 20p11.1-q11.2 kromozomunda bir lokus saptanmıştır (Radhakrishna ve ark. 2001). Ayrıca bipolar bozukluklu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda 0 kan grubunun yatkınlaştırıcı olabileceği, ayrıca renk körlüğü ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (McGuffin ve Katz 1989).

Duygulanım bozukluklarının genetik heterojenitesi ve karmaşık geçiş göstermesi bağlantı analizlerinin gücünü zayıflatmaktadır. Etiyolojide suçlanan gen bölgelerinin başka çalışmacılar tarafından replike

Tablo 1. Bipolar bozuklukta yapılan bağlantı çalışmalarının derlenmesi

1q31-32	Detera - Wadleigh ve ark. 1999
4p16	Ewald ve ark. 1998
4q35	Adams ve ark. 1998
5p15.3	Kelsoe ve ark. 1996
6p24	Ginns ve ark. 1996
7q31	Detera -Wadleigh ve ark. 1999
13q22	Craddock ve Jones 1999
16p13	Ewald ve ark. 1995
18p11.2	Berrettini ve ark. 1994
20p11.1-q11.2	Radhakrishna ve ark. 2001
21q22.3	Straub ve ark. 1994
22q11-q13	Edenberg ve ark. 1997

edilememe sorunu vardır. Bu nedenle bütün olumlu bağlantı çalışmaları sonuçları tartışmalıdır.

İlişki Çalışmaları

Bu çalışmalar şimdiye kadar depresyonun etiyolojisinde suçlanan bütün teorileri test etmeye yarayabilecek bir çalışma alanı gibi gözükmektedir. Bu çalışmalarında yetersiz ve zayıf kaldığı alanlar bulunmakla birlikte şimdilik biyokimyasal çalışmalara kıyasla daha çok ayağı yere basan çalışmalar izlenimini vermektedir. Etiyolojide suçlanan herhangi bir biyokimyasal parametre, monoamin, taşıyıcı protein veya reseptörü yöneten gen bölgelerinin polimorfik yapıda olup olmaması, bu polimorfik yapının hasta ve kontrol gruplarında farklılık gösterip göstermemesine bakılarak (yeterli sayıda hasta ve kontrol grubu alınarak aynı etnik ve coğrafi orijinden kontrol grubu alınmak kaydı ile) bakılan parametrenin etiyolojideki önemi test edilebilmektedir. Bütün etnik yapılarda aynı parametrenin çalışılması ile meta analizler sonucu çalışılan parametrenin hastalığa yatkınlaştırıcı olup olmadığını daha net bir şekilde ortaya koymak mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmaları genel başlıklar altında toplamak gerekirse:

Depresyon ve ilişkili bozukluklarda serotonerjik sistemle ilgili bozuklukların olduğu öteden beri bilinmektedir. Bu sistemle ilgili çalışmalar serotonin taşıyıcı gen ve serotonin reseptörlerinin polimorfizmi üzerinde yoğunlaşmaktadır. 17. kromozomda lokalize olan serotonin taşıyıcı genin polimorfizmi ile depresyon arasında ilişki bulunması ve daha sonra aynı gen polimorfizmi ile fluvoksamin tedavisine yanıt arasın-

da ilişki bulunması bu alandaki çalışmaları hızlandırmıştır. (Ogilvie ve ark. 1996, Gutierrez ve ark. 1998, Smeraldi ve ark. 1998). Yine depresif hastalarda serotonin taşıyıcı gen L aleline ve 5-HT_{2A} reseptörünün C aleline sahip olanlarda intihar oranı daha yüksek bulunmuştur (Arias ve ark. 2001a, Du ve ark. 2000, Russ ve ark. 2000). Ayrıca aynı reseptör polimorfizminin C alelini taşıyan depresif hastaların kliniğinin daha çok mevsimsellik gösterdiği saptanmıştır (Arias ve ark. 2001b). Serotonin üretiminin hız sınırlayıcı enzimi olan triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile depresif hastaların belirtileri arasında ve yine aynı genin polimorfizmi ile depresif hastalardaki intihar davranışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Du ve ark. 2001). Bipolar duygulanım bozukluğu ile serotonin reseptör 5A ve 6A reseptör polimorfizimleri arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir, fakat Arias ve arkadaşları (2001c) ilişki bulamamışlardır (Arias ve ark. 2001c, Birkett ve ark. 2000, Vogt ve ark. 2000). Bu çalışmaların değişik topluluklarda replikasyonuna gereksinim vardır.

Dopaminerjik sistem: Dopamin reseptörlerinin polimorfizmi ile duygulanım bozukluklarının arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artarak devam etmektedir. D₄ reseptör geni ile major depresyon arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Manki ve ark. 1996). Daha sonraları unipolar depresif hastalarda D₂ ve D₃ reseptör geninin, depresyonun belirtileri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Perautka ve ark. 1998, Dikeos ve ark. 1999). D₅ reseptör geni ile bipolar duygulanım bozukluğu arasında ilişki bulunurken major depresyonla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Muir ve ark. 2001). Ayrıca depresyonlu

hastalarda dopamin beta hidroksilaz geni ile psikotik semptom düzeyleri arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (Wood ve ark. 2002). Ayrıca sık döngülü bipolar ve unipolar hastalarda COMT genin düşük aktiviteli alelinin yatkınlaştırıcı olduğu ve hastalığın kliniğini etkilediği gösterilmiştir (Kirov ve ark. 1998, Ohara ve ark. 1998, Papolos ve ark. 1998).

Noradrenerjik sistem depresyonun etiolojisinde suçlanmaktadır. Bu sistemin etiolojideki rolü çok çalışılmamıştır. Noradrenalin transporter gen polimorfizmi çalışılmış fakat etkili bulunmamıştır (Zill ve ark. 2002, Owen ve ark. 1999).

Anticipation: Bir genetik geçişli hastalığın bir sonraki nesilde daha erken ve daha şiddetli görülmesine denmektedir. Anticipation (beklenti) ve trinükleotid sıralı tekrar bipolar ve unipolar duygulanım bozukluğunda beklentinin olduğu bunun nükleotid sıralı tekrarlarla aktarıldığı öne sürülmektedir (McInnis ve ark. 1993, Nylander ve ark. 1994, Engström ve ark. 1995). Cystein-adenine-guanine (CAG) trinükleotid sıralı tekrarı yolu ile bipolar duygulanım bozukluğunun kalıtıldığı değişik toplumlarda gösterilmiştir (Lindblad ve ark. 1995, O'Donovan ve ark. 1994, Oruc ve ark. 1997, Mendlewicz ve ark. 1997).

Anjiotensin dönüştürücü enzim geni ile duygulanım bozuklukları arasında ilişki halen araştırılmaktadır. İlişkili bulan ve bulmayan çalışmalar mevcuttur (Baghai ve ark. 2002, Segman ve ark. 2002, Pauls ve ark. 2000).

Monoamin oksidaz geni polimorfizmi, GABA gen polimorfizmi G-protein geni ile duygulanım bozuklukları arasında ilişki olabileceğini belirten çalışmalar literatürde belirtilmekle birlikte bu çalışmaların farklı araştırmacılarca teyid edilmesine gereksinim vardır.

Özetle aday gen çalışmaları, duygulanım bozukluklarının genetik temellerinin anlaşılmasında ve tedaviye yönelik önkestim yapılabilmesinde gen çevre etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasında yüz güldürücü sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak depresyonun genetik yönü oldukça karmaşıktır, genetik heterojenite ve multifaktoriyel kalıtım göstermektedir. Genetik yaklaşımlara ek olarak, psikiyatrik araştırmalar duygulanım bozukluklarının ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta ve gen-çevre etkileşimli modeller üzerinde de durulmaktadır (Souery ve ark. 2000). Oligojenik ve/veya polijenik modellerde etkili olduğu düşünülen genlerin sayısı ve etki dereceleri ve çevrenin etkisinin derecesi tam olarak bilinmemektedir. Bu iki değişkenin birbirlerini nasıl ne yönde ve ne ölçüde etkiledikleri aralarındaki etkileşimin niteliği bilinmemektedir. Depresyonun etiolojisinde kişilik özelliklerinin ve yaşam olaylarının etkisini vurgulayan teoriler bulunmaktadır. Yenilim arama, zarardan kaçınma, ödül bağımlılığı gibi kişilik özelliklerinin kalıtıldığı gözönünde bulundurulursa (Souery ve ark. 2000) depresyonun genetik yönüne bu açıdan yaklaşılmamasının eksiklik olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

Adams LJ, Mitchell PB, Fielder SL ve ark. (1998) A susceptibility locus for bipolar bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet*, 62:1084-1091.

Arias B, Gasto C, Catalan R ve ark. (2001a) The 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*, 8:801-804.

Arias B, Gutierrez B, Pintor L ve ark. (2001b) Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry*, 6:239-242.

Arias B, Collier DA, Gasrto C ve ark. (2001c) Genetic variation in the 5-HT_{5A} receptor gene in patients with bipolar disorder and major depression. *Neurosci Lett*, 303:111-114.

Aşkın R (1999) Depresyonun genetiği, Depresyon El Kitabı. İkinci Baskı. Konya, s.71.

Baghai TC, Schule C, Zwanzger P ve ark. (2002) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion poly-

morphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett*, 324:299-303.

Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR ve ark. (1994) Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:5918-5921.

Bertelsen A, Harvald B, Hauge M (1977) A danish twin study of manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 130:330-351.

Birkett JT, Arranz MJ, Munro J ve ark. (2000) Association analysis of the 5-HT_{5A} gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport*, 11:2017-2020.

Blehar MC, Weismann MM, Gershon ES ve ark. (1988) Family and genetic studies of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 45:289-292.

Craddock N, Jones I (1999) Genetics of bipolar disorders. *J Med Genet*, 36:585-594.

Detera-Wadleigh SD, Badner JA ve ark. (1999) A high-density

- genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96:5604-5609.
- Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D ve ark. (1999) Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiat Genet*, 9:189-195.
- Du L, Bakish D, Lapierra YD ve ark. (2000) Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet*, 96:56-60.
- Du L, Bakish D, Hrdina PD (2001) Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is associated with somatic anxiety in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 65:37-44.
- Edenberg HJ, Foroud T, Conneally PM ve ark. (1997) Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 3, 5, 15, 16, 17, and 22. *Am J Med Genet*, 74:238-246.
- Engstrom C, Thomlund AS, Johansson EL ve ark. (1995) Anticipation in unipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 35:31-40.
- Ewald H, Degn B, Mors O ve ark. (1998) Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet*, 8:131-140.
- Ewald H, Mors O, Flint T ve ark. (1995) A possible locus for manic depressive illness on chromosome 16p13. *Psychiatr Genet*, 5:71-81.
- Ginns EI, Ott J, Egeland JA ve ark. (1996) A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet*, 12:431-435.
- Kelsoe JR, Sadovnick AD, Kristbjarnarson H ve ark. (1996) Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet*, 67:533-540.
- Kelsoe JR (1999) *Mood Disorders: Genetics. Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan and Sadock, 7. Baskı, New York, Lippincott, Williams&Wilkins, s.1313.
- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ ve ark. (1998) Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 3:342-345.
- Lindblad K, Nylander PO, De Bruyn A ve ark. (1995) Expansion of trinucleotide CAG repeats detected in bipolar affective disorder by the RED-(rapid expansion detection) method. *Neurobiol Dis*, 2:55-62.
- Manki H, Kanba S, Muramatsu T ve ark. (1996) Dopamine D₂, D₃, and D₄ receptor and transporter gene polymorphism and mood disorders. *J Affect Disord*, 40:7-13.
- Matussek P, Feil WB (1983) Personality attributes of depression patients. *Arch Gen Psychiatry*, 40:783-790.
- Mendlewicz J, Lipp O, Souery D ve ark. (1997) Possible maternal genomic imprinting on expanded trinucleotide CAG repeats in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*, 42:1115-1122.
- McGuffin P, Katz R (1989) The genetics of depression: Currents approaches. *Br J Psychiatry*, 15:(Supl 6):18-26.
- McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA ve ark. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53:385-390.
- Muir WJ, Thomson ML, Mckeon P ve ark. (2001) Markers close to the dopamine D₅ receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *Am J Med Genet*, 105:152-158.
- Nylander PO, Engstrom C, Chotai J ve ark. (1994) Anticipation in Swedish families with bipolar affective disorder. *J Med Genet*, 9:686-689.
- O'Donovan MC, Guy C, Craddock N ve ark. (1995) Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Nat Genet*, 10:380-381.
- Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ ve ark. (1996) Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 347:731-733.
- Oruc L, Lindblad K, Verheyen G ve ark. (1997) CAG expansion in bipolar and unipolar disorders. *Am J Hum Genet*, 60:730-732.
- Ohara K, Nagai M, Suzuki Y ve ark. (1998) Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport*, 11;9:1305-1308.
- Owen D, Du L, Bakish D ve ark. (1999) Norepinefrin transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Psychiatry Res*, 87:1-5.
- Papoulos DF, Veit S, Faedda GL ve ark. (1998) Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry*, 3:346-349.
- Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL ve ark. (1998) Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D₂ receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med*, 4:14-21.
- Pauls J, Bandelow B, Ruther E ve ark. (2000) Polymorphism of the gene of angiotensin converting enzyme: Lack of association with mood disorder. *J Neural Transm*, 107:1361-1366.
- Radhakrishna U, Senol S, Herken H ve ark. (2001) An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet*, 9:39-44.
- Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T ve ark. (2000) Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-Hydroksytriptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res*, 93:73-78.
- Segman RH, Shapira Y, Modai I ve ark. (2002) Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism: case/control studies in schizophrenia, major affective disorder, and tardive dyskinesia and a family-based association study in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 114:310-314.
- Souery D, Blair S, Mendlewicz J (2000) *Genetic and social aetiology of mood disorders*, New Oxford Textbook of Psychiatry. MG Gelder, JR Lopez-Ibor, NC Andreasen (Ed), New York, Oxford University Press Inc., s.701-711.
- Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F ve ark. (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3:508-11.
- Straub RE, Lehner T, Luo Y ve ark. (1994) A possible vulnera-

bility locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet*, 8:291-296.

Wender PH, Kety SS, Rosenthal D ve ark. (1986) Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:923-929.

Wood JG, Joyce PR, Miller AL ve ark. (2002) A polymorphism in the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with 'paranoid ideation' in patients with major depression. *Biol Psychiatry*, 51:347-348.

Vogt IR, Shimron-Abarbanell D, Neidt H ve ark. (2000) Investigation of the human serotonin 6 [5-HT₆] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 96:217-221.

Zill P, Engel R, Baghai TC (2002) Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinefrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 26:489-493.

