

# Depresyonun Genetik Nedenleri

Dr. Esin ERSAN\*, Prof. Dr. Ercan ABAY\*

**G**enetik veriler, duygudurum bozukluklarının gelişiminde önemli bir etken olarak dikkati çekmektedir. Genetik yüklülük örüntüsü karmaşık düzeneklerle ilişki gösterirken genetik dışı etkenleri de gözardı etmek olası değildir.

Önceki çalışmalarda, aynı ailede yetişmiş kardeşlerin tamamen aynı sosyal çevreyi paylaştığı düşünülüyordu. Bugün, bunun bu kadar kesin olmadığı bilinmektedir. Çünkü, çocukların doğum sırası, yaşları ve cinsiyetleri yaşamlarının tüm aşamalarında önemli etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca intrauterin koşullar, doğum öncesi-doğum sonrası enfeksiyonlar ve toksik etkenlerle karşılaşma riski farklı olabilir. Bunlar aynı şekilde paylaşılmayan çevresel etkenlerdir.

Son yıllarda, hem normal hem de psikopatolojik davranışların ortaya çıkmasında çok genli geçişlerin tek gen geçişinden daha fazla sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Henüz çok iyi netleşmiş bir gen belirtilmemiş olsa da, ailesel özellikler gösteren duygudurum bozuklukları grubunda ortak biyolojik benzerlikler belirlenmiştir.

## AİLE ÇALIŞMALARI

Son üç dekaddır yapılan aile çalışmaları, deprese probandın birinci derece akrabalarında depresyon

için riskli olan yaş aralığındaki sıklığı %5-25 arasında göstermektedir.

Tek uçlu depresyonda bildirilen ailesel riskteki farklılıklar değişik etkenlere bağlı olabilir: Olguların özellikleri, yaş düzeltme metodları, tanı yöntemleri vb. Benzer olgu bulguları ve tanı yöntemleri kullanılarak, normal kontrol ve yüksek riskli akrabaların karşılaştırıldığı dört çalışma yapılmıştır. Tek uçlu depresyon bazı ailelerde yoğunlaşarak, depresif probandın akrabalarında hastalanma riski (%11-18), normal kontrolün akrabalarından (%0.7-7) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Depresif probandın birinci derece akrabaları, depresif bozukluk yönünden daha yüksek risk oranına sahiptir.

Hangi geleneksel alttıpleme yöntemlerinin, ailesel tek uçlu hastalarda etiyojik açıdan, homojen altgrupları tanımlayacağını belirlemek güçtür. Burada iki gözlemden söz etmekte yarar vardır: Birincisi, hastalığın birden çok epizodunun kalıtsal depresyonla ilişkisinin olması ve ikincisi, probandın akrabalarında erken başlangıçlı depresyon riskinin artmış olmasıdır. Bu sorunları araştıran ve model tanı ölçütlerini kullanan altı aile çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda, probandlar hastalık başlangıç yaşına, yineleyici depresyon öyküsüne ve her ikisine göre bölünmüştür. En yüksek risk oranı, erken başlangıçlı yineleyici depresif probandların akrabalarında belirlenmiştir. Bu grup-

\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, EDİRNE

**Tablo 1. Başlangıç yaşına göre tek uçlu hastaların anababa ve kardeşlerinde depresyon morbidite oranları (Mendlewicz ve Baron 1981)**

	Hasta sayısı	Risk altında olanların sayısı	Morbidite riski (%)
<b>Erken başlangıçlı</b>			
Anne	22	68	32.3±5.6
Baba	4	70	5.7±1.8
Kız kardeş	21	68	30.8±6.1
Erkek kardeş	6	42	14.3±5.5
Anne ve kızkardeş	43	130	33.0±5.2
Baba ve erkek kardeş	10	112	8.9±3.9
<b>Geç başlangıçlı</b>			
Anne	10	60	16.6±4.8
Baba	4	59	6.7±2.9
Kız kardeş	10	40	25.0±5.1
Erkek kardeş	8	63	12.7±3.2
Anne ve kız kardeş	20	106	18.8±4.1
Baba ve erkek kardeş	12	122	9.8±2.2

ta risk oranı, geç başlangıçlı yineleyici depresyonlu hastaların akrabalarındaki oranın iki katı bulunmuştur. Weisman ve arkadaşlarının (1988) çalışmasında, probandların çocuklarındaki (yaşları 6-23) düzeltilmemiş yüksek oranlar, kohort etkisini (doğum dönemi etkiyi) gösterir ve major depresyonlu prepubertal çocukların akrabalarında saptanan ailesel depresyonun yüksek oranlarıyla paralellik gösterir. Çalışmalardaki yöntemsel ve davranışsal farklılıklar, risk oranlarının değişkenliğini gösterirken, probandlar erken başlangıçlı yineleyici depresyon esas alınarak seçilirse, depresyonun daha fazla ailesellik taşıdığı görülür. Akraba grupları için yineleme riskinin tespiti güç olup, Kendler ve arkadaşlarının (1992) geniş popülasyona dayanan bir ikiz çalışmasında, yineleme riski monozigot ikizler için 1.5 ve 1.9, dizigot ikizler için 1.1 ve 1.6 arasında bulunmuştur. Ancak erken başlangıçlı yineleyici depresyonun toplumdaki prevalansını gösteren veriler mevcut değildir.

Tablo 1'de tek uçlu hastaların akrabalarında erken ve geç başlangıçlı tek uçlu bozukluk riskleri görülmektedir. Erken başlangıçlı tek uçlu hastaların geç başlangıçlılara göre daha yüksek oranda depresyon, alkol bağımlılığı ve sosyopati gösterdikleri dikkati çekmektedir. Probandın cinsiyetine göre fark göstermemekle birlikte erken başlangıçlı tek uçlu hastaların kadın akrabalarında daha çok tek uçlu bozukluk görülmektedir. Morbidite riski, farklı genetik özelliklerle ilişkili olabilir.

Gerson ve arkadaşları (1982), tek uçlu olguların akrabalarında major affektif bozukluk riskini %20, etkilenmemiş olguların akrabalarında ise %7 olarak bildirmiştir.

Rice ve arkadaşları (1987), hastalık başlangıç yaşı erken olan hastaların akrabalarında, hastalık başlangıç yaşı geç olanlara göre risk oranını yüksek bulmuştur.

Todd ve arkadaşları (1993), başlangıç yaşı erken olan bireylerde hastalık şiddetinin ve intihar girişim sıklığının arttığını gözlemlemişlerdir. Bu gözlemlerin sonuçları ele alınarak, hasta çocuklardan oluşan probandların tespitiyle, ailede yaşayan bireylere ulaşılabileceği, ayrışma ve bağlantı analizlerinin daha sağlıklı yapılabileceği düşünülmektedir.

Winokur (1979), beş ayrı çalışmanın verilerini tekrar inceleyerek, anababası veya çocuğunda depresyon öyküsü olan depresif hastalar arasında aile öyküsü olmayanlara göre daha fazla ilişki bulunmuştur. Böylece, belirli ailelerde depresyon kümeleşmesi görülebilir. Çalışmalarda ortaya konan bir ilişki de şudur: Sporadik pür depresif hastalık (SPDH), deprese probandın birinci derecede aile üyelerinde depresif hastalık yoksa, ailesel pür depresif hastalığa (APDH) göre daha ileri yaşta başlaması ile ilişkili olabilir. Bu durumda, APDH ve SPDH'nin otonom hastalıklar olma olasılığından bahsedilir. Depresyonda aile öyküsünün olması, trisiklik tedaviye veya EKT'ye iyi cevap alınacağıının ön belirleyicisi olabilir.

Kendler ve arkadaşlarının (1994) ikizler ve ailelerindeki bireysel depresif semptom farklılıklarının kaynağını araştıran çalışmalarında da %30-37 oranında depresif semptomların kalıtsal olduğu saptanmıştır. Ailesel benzeşme, esas olarak genetik etkenlerle açıklanmıştır.

### İKİZ ÇALIŞMALARI

Duygudurum bozukluklarının etiolojisinde genetik yatkınlığın önemi ikiz çalışmaları ile aydınlatılabilir. NIMH'nin (National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup-Eylül 1999) raporunda, son 45 yılda yayınlanmış altı ikiz çalışmasında, tek uçlu depresyon için probanda özgü ortalama MZ (monozigot) konkordans oranı (%40), DZ (dizigot) konkordans oranından (%17) iki kattan daha fazladır.

Kendler ve arkadaşları (1995) kadınlarda major depresyon epizodunun başlamasında genetik yatkınlığın ve stres içerikli yaşam olaylarının etkisini araştıran çalışmasında, 2164 kişiyi içeren ikiz çiftleri ele aldılar. Bir yıl içinde 492 depresyon olgusu ortaya çıktı. Aylara göre başlangıç ele alındığında, 9 kişisel ve 3 kitlesel stres içerikli olay major depresyonun başlangıcının anlamlı derecede önceden tahmin edilmesini sağlamıştır. Burada iki etkenin birleştiği nokta, stres içerikli yaşam olaylarında depresyona duyarlılığın genetik kontrol altında olmasıdır. Genel olarak denilebilir ki, genetik etkenler stres içerikli yaşam olaylarının etkilerine bağlı depresyona olan duyarlılığı değiştirerek, major depresyon etyopatogenezinde rol oynarlar. Aylara göre major depresyon riski, en düşük genetik riske sahip bireylerde (MZ ikiz, eş ikiz etkilenmemiş) %0.5-6.2 arasında olup, en yüksek genetik riske sahiplerde (MZ ikiz, eş ikizi etkilenmiş) %1.1-14.6 arasında bulunmuştur.

Torgersen (1990), yalnızca major depresyon, anksiyete bozuklukları ile birlikte major depresyon ve yalnızca anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi 177 çiftlik ikiz grubunda araştırdı. Sonuçlar major depresyon ile birlikte anksiyete bozuklukları ve yalnızca major depresyon arasında etiyolojik ilişki kurarken, bu iki durum ve yalnızca anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi desteklemedi. Daha da ötesi, karışık olguların, yalnızca major depresyona göre genetik etkenlerden daha güçlü bir şekilde etkilendiği belirtilmiştir.

### EVLAT EDİNME ÇALIŞMALARI

Evlad edinme ile ilgili veriler, bir hastalığa olan yatkınlığı saptamada, doğum öncesi ve doğum sonrası etkenlerin değerlendirilmesinde önem taşır.

Cadoret'in (1978) bir çalışmasında, biyolojik anababasında depresyon bulunan kişilerin, sağlıklı biyolojik anababaya sahip olanlara göre daha fazla depresyon atağı geçirdiği ve depresyona yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Cadoret ve arkadaşları (1996), depresyon yelpazesindeki hastalıkların etiolojisinde, genetiği çevresel etkenlerden ayırmak için evlat edinme çalışması yaptılar. Erkek akrabalarda alkol bağımlılığı ve kadın akrabalarda depresyonun görüldüğü ailelerde bir tip major depresyon gözlediler. Depresyon yelpazesindeki hastalıkların etiolojisindeki genetik varsayıma göre, alkol bağımlılığına olan genetik eğilim, kadınlarda depresyona, erkeklerde ise alkol bağımlılığına hazırlayıcı etken olarak ortaya çıkar. Bu çalışma, biyolojik anabaları alkol bağımlısı, evlat edinen anabaları psikiyatrik veya davranışsal olarak rahatsız olan 197 erişkinde (95 erkek, 102 kadın) yapıldı. Lojistik regresyon modelleri kullanılarak, erkek ve kadın evlatlıklardaki major depresyona olan yatkınlık, genetik alkol bağımlılığı ve çevresel etkinin birleşmesiyle açıklanmaya çalışıldı. Kadınlarda major depresyonun ortaya çıkışında, alkol bağımlılığına olan eğilimle psikiyatrik olarak rahatsız evlat edinen anababanın birlikteliği bir ön belirleyici oldu. Aynı regresyon modeli, erkeklerdeki depresyonda ön belirleyici olmada başarısız oldu. Kadınlarda depresyonun görülme sıklığını arttıran diğer çevresel etkenler; fetal dönemde alkolle karşı karşıya kalma, evlat edinme yaşı ve psikiyatrik soruna sahip bir diğer evlatlığı olan ailedir. Sonuç olarak, alkol bağımlılığı bir belirleyicidir ve kadınlarda major depresyona yol açan genetik etken olarak gen-çevre etkileşiminin bir uzantısı olarak kabul edilir.

Diğer bir görüş ise, evlat edinen ailelerde tek uçlu bozukluğun daha çok tepkisel nitelikte olabileceği, biyolojik anababada da daha erken başlangıçlı ve daha ağır bir seyir gösteren tablonun olmasıdır. Duygudurum bozukluklarının aydınlatılmasında yeni evlat edinme çalışmaları yararlı olabilir. Ancak öyle görünüyor ki, genetik gelişmeye kesin katkılar

**Tablo 2. İkizlerde duygudurum bozukluklarının konkordans oranları (Bertelsen ve ark. 1977)**

	Monozigot	Dizigot
Tek uçlu-tek uçlu konkordans oranı	%43	%18
Tek uçlu-iki uçlu konkordans oranı	%11	%6
İki uçlu-tek uçlu konkordans oranı	%18	%11
İki uçlu-iki uçlu konkordans oranı	%62	%8

evlat edinme çalışmalarından değil, geçiş düzenekleri, ayrışma analizleri, bağlantı çalışmaları ve kalıtımın risk etkenlerini içeren çalışmalardan gelecektir.

#### BAĞLANTI (LİNKAJ) ÇALIŞMALARI

Depresif hastalarda kan grubunun predispozan rolünü araştıran çalışmalarda, O grubu sıklığı yüksek bulunmuştur. Bunun dışında, HLA ile ilişkiyi destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar dikkati çeker. Rieman ve arkadaşları (1988), depresif hastalarda HLA-DR2 pozitifliğini %64, Montplaiser ve arkadaşları (1970) HLA-DR5 pozitifliğini %53 bulmuştur. Ancak bu konuda ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. X'e bağlı kalıtım için de aynı durum geçerlidir.

Egeland ve arkadaşları (1987), kromozom 11'i iki uçlu ve tek uçlu hastalarda otozomal dominant geçişten sorumlu tutmuşlardır, ancak bu sonuçlar tekrarlanamamıştır. Depresyonda antisipasyon, hastalık ve geniş trinükleotid tekrarları arasında ilişki olmaksızın bildirilmiştir. Kromozom 17q üzerindeki insan serotonin taşıyıcı genindeki polimorfizm ile tek uçlu depresyon arasındaki ilişkiyi, iki nonreplikasyonun sonucu olarak bildiren raporlar mevcuttur. Bir başka örnek grubunda da, dopamin D<sub>4</sub> reseptörü ile depresyon arasında zayıf bir ilişki kurulmuştur, ancak bu bulguyu doğrulayacak ek çalışmalara gereksinim vardır.

Maes ve arkadaşlarının (1994) 22 sağlıklı, 32 minör ve 72 major depresyonlu hastayı kapsayan çalışmasında, lazer nefelometrik yöntemle haptoglobin plazma düzeyleri ölçüldü. Bu 126 olgunun ve 200

sağlıklı kan vericisinin fenotiplemesi de yapıldı. Major depresyonlu hastalar, sağlıklı kontrol grubundakilere ve minör depresyonlulara göre anlamlı derecede yüksek haptoglobin plazma düzeyleri gösterdiler. Hp 2-2 haptoglobin fenotipli olguların haptoglobin seviyeleri, Hp 2-1 ve Hp 1-1 taşıyıcılarına göre anlamlı derecede düşüktür. Major depresyonlu hastalarda, normal vericilere göre Hp 2-1 ve Hp 1 fenotipinin frekansı anlamlı derecede yüksek (%61.1), Hp 2-2 fenotipinin frekansı anlamlı derecede düşüktür. Sonuç olarak, major depresyon büyük ölçüde haptoglobin fenotiplerinden bağımsız olarak hiperhaptoglobinemisi ile belirlenir ve bu hastalıkla ilişkili olarak kromozom 16'daki genetik varyasyon sorumlu olabilir.

Sherington ve arkadaşları (1994) tarafından 9. kromozomda bulunan dopamin beta-hidroksilaz geni, tek uçlu ve iki uçlu affektif bozukluğu olan ailelerde araştırılmış, genin bulunduğu 9q34 bölgesi için SSR (simple sequence repeat) belirleyicileri kullanılmıştır. Analiz yapıldığında affektif bozukluğu olanlarda bu lokusla ilgili bağlantı saptanmıştır. Aynı zamanda, bu çalışma tek ve iki uçlu hastalıkların gerçekte farklı antiteler olmadığını desteklemektedir. Bu sonuç, diğer çalışmalarla desteklenmemiştir. Genel kanı, bazı ailelerde bu hastalıkların farklı genetik lokuslardan kaynaklandığı şeklindedir.

Mann ve arkadaşları (1997), triptofan hidroksilaz geni ile deprese hastalarda intihar davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmış, triptofan hidroksilaz geninin daha az görülen "U" alelinin major depresyonlu hastalarda intihar davranışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Serotonerjik işlevin genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Böylece, serotonerjik işlev bozukluğunun geçmiş intihar eylemleri ile ilişkili olduğu söylenebilir, ayrıca ileride olabilecek intihar davranışları için de serotonerjik işlev bozukluğu uyarıcı olabilir.

Sonuç olarak, günümüzde iki uçlu hastalıkla ilgili olarak bağlantı analizleri daha ayrıntılı incelenmiştir. Depresyonun karmaşık genetik geçişi ve genetik heterojenitesi bağlantı analizlerine güveni azaltır. Bugüne kadar yapılan olumlu bağlantı analizleri dahi tartışmalıdır.

#### AYRIŞMA ANALİZLERİ

Marazita ve arkadaşları (1997), karmaşık ayrışma analizi kullanarak, erken başlangıçlı yineleyici

depresyonlu probanda sahip çok kuşaklı ailelerin 832 bireyinde, genetik potansiyeli araştırdı. Yineleyici tek uçlu depresyon dar bir kapsamda tanımlanırsa, anlamlı rezidüel parental etkilerle geçiş gösteren Mendel'e özgü olmayan veriler desteklenir. Geniş kapsamlı tanımlamada, artık parental ve eşlere ait etkilerle Mendel'e özgü kodominant major lokus en uygun modeldir. Tek uçlu depresyonda ayrışma analizleri, multifaktöryel modeli denemeden tek major lokus kalıtımını reddeder, tek major lokus ile multifaktöryel geçiş arasındaki ayrımı yapamaz. Diğer bir çalışma ise, multifaktöryel modeli reddeder ve tek lokus geçişi için sınırlı kanıtlar gösterir.

NİMH'nin sunduğu rapordaki diğer bir çalışmada, hastane kaynaklı depresyon için beklenen toplum riski kadınlarda %17, erkeklerde %9 olup, kalıtsal özellikler gösterenlerin ikiz olgular olduğu görülmüştür. Bu durumda paylaşılmış aile çevresinin katkısı olmamaktadır. Kadınlarda %21, erkeklerde %13'lük popülasyon riski beklenirken, paylaşılmış çevrenin katkısı olmadan kalıtsal geçiş oranı %48 olarak bulundu. Ergenlik çağında depresif semptomların bulunduğu bir ikiz çalışmasında, yine paylaşılmış çevrenin etkisi olmadan depresyon için kalıtım oranı %79 olarak bulundu. Son olarak, kadınlarda yapılan toplum kaynaklı ikiz çalışmasında, paylaşılmış çevrenin katkısı olmadan %21-45 arasında kalıtsal geçiş gözlemlendi.

Özetlenirse, depresyon için kalıtım yolu karmaşıktır ve çoğu ailede geçiş basit Mendel kurallarına uymaz. Hastalanma riskini belirleyenler içinde multilokus genetik etkiler ve paylaşılmamış çevresel olaylar anlamlı role sahiptir. Etiyolojik açıdan depresyonu tek bir nedene bağlamanın geçerliliği olmayacağı şeklindeki multifaktöryel bakış açısını, genetik verilerin de desteklediği eklene-

bilir. Aday lokusun tanımlanmasındaki yöntemlerde yetersizliğimize karşın, elde edilen veriler bağımsız genetik araştırmalarda tek uçlu depresyonun etiyojisine yönelik genetik etkenlerin karmaşasını destekler.

Geçiş modellerini aydınlatan etiyojik varsayımların denetlenmesinde ilerlemeler sürmektedir:

- Fenotipik ve potansiyel heterojenitenin çözülmesi,
- Değişken veya gizli kohort etkileri, cinsiyet etkilerinin oluşturduğu eğilimlerin saptanmasında kantitatif yöntemlerin uygulanma devamlılığı,
- Çoklu değişkenlerdeki eğilimle ilişkili kantitatif göstergelerin bileşimi, bağlantı ve ayrışma alanında fenotipik saptamaların kalıcılığını ve geçerliliğini gösterir.

Major depresyon dar bir şekilde tanımlandığında kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların ailelerinde değişik duygudurum bozuklukları geliştirme riski genel nüfusa oranla önemli derecede yüksektir. Ancak bu riski, tanı ölçütleri, yaş, cinsiyet, doğum dönemi ve olası başka etkenler belirlemektedir. Distimik bozukluk, minör depresyon ve diğer hafif bozukluklarda ise kalıtımın rolü olmayabilir. İntihar davranışında da ailesel bir kümelenme olduğunu ve intiharın major bağlantısının duygudurum bozuklukları ile ilişki gösterdiğini kuvvetli şekilde destekleyen çok sayıda çalışma vardır.

Depresyonda erken başlama yaşı, anksiyete ve alkol bağımlılığı birlikteliği daha güçlü bir genetik eğilime işaret eder. Genel olarak, ailelerde ayrışma analizleriyle tek başına depresyona yatkınlaştırıcı major genler bulunamamıştır. Klinik ve biyolojik özellikler kullanılarak, major depresyonun genetik karmaşasını çözecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Aşkın R (1999) Depresyonun genetiği. Depresyon El Kitabı, 2. Basım, 69-74.
- Aydın H, Bozkurt A, Özgen F (1993) Duygudurum bozukluklarının genetik yönü. Depresyon Monografileri Serisi, 3:135-144.
- Cadoret RJ (1978) Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. Am J Psychiatry, 135:463-466.
- Cadoret RJ, Winokur G, Langbehn D ve ark. (1996) Depression spectrum diseases, 1: The role of gene environment interaction. Am J Psychiatry, 153:892-899.
- Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL ve ark. (1987) Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. Nature, 325:783-787.
- Gershon ES, Mark A, Cohen N (1975) Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: A controlled study. J Psychiatr Res, 12:283-299.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC ve ark. (1992) A population-based twin study of major depression in women: The impact of varying definitions of illness. Arch Gen Psychiatry, 49:257-266.
- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE (1995) Stressful life

- events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*, 152:833-842.
- Kendler KS, Walters EE, Heath AC ve ark. (1994) Sources of individual differences in depressive symptoms: Analysis of two samples of twins and their families. *Am J Psychiatry*, 151:1605-1614.
- Kessler RC (1997) The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1, 48:191-214.
- Kupfer DJ (1995) Genetics of affective disorders. *Textbook of Psychopharmacology*, 442-447.
- Maes M, Delanghe J, Scharpe S (1994) Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in unipolar major depression. *Am J Psychiatry*, 151:112-116.
- Man JJ, Malone KM, Nielsen DA (1997) Possible association of tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 154:1451-1453.
- Marazita ML, Neiswanger K, Cooper M ve ark. (1997) Genetic segregation analysis of early-onset recurrent unipolar depression. *Am J Hum Genet*, 61:6,1370-1378.
- McGuffin P, Katz R, Watkins S ve ark. (1996) A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 53:129-136.
- Mendlewicz J, Baron M (1981) Morbidity risk in types of unipolar depression illness: Difference between early and late onset forms. *Br J Psychiatry*, 139:463-466.
- Mendlewicz J, Fleiss JL, Fieve RR ve ark. (1975) Linkage studies in affective disorders. *Genetics and Psychopathology*, 556-567.
- Moldin SO, Reich T, Rice JP (1991) Current perspectives on the genetics of unipolar depression. *Behav Genet*, 21:3, 211-242.
- Montplaisier J, Poirier G, DeMontigny C (1970) HLA antigens in depression and hypersomnia. *Biol Psychiatry*, 27:664-666.
- Moldin SO, Reich T (1993) The genetic analysis of depression: Future directions. *Clinical Neuroscience*, 1:139-145.
- Rice JP, McGuffin P (1990) Genetic etiology of schizophrenia and affective disorders. Chapter 62, Lippincott. 1-23.
- Rice J, Reich T, Andreasen NC (1987) The familial transmission of manic depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 44:441-447.
- Sherrington R, Curtis D, Brynjolfsson J (1994) A linkage study of affective disorders for the dopamine beta hydroxylase gene. *Society of Biological Psychiatry*, 36:434-442.
- Thapar A, McGuffin P (1994) A twin study of depressive symptoms in childhood. *Br J Psychiatry*, 165:259-265.
- Todd RD, Neumann R, Fox LW (1993) Genetic of affective disorders: Should we starting with childhood onset problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:1164-1171.
- Torgersen S (1986) Genetic factors in moderately severe and mild affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:22-226.
- Torgersen S (1990) Comorbidity of major depression and anxiety disorders in twin pairs. *Am J Psychiatry*, 147:1199-1202.
- Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK (1984) Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41:13-21.
- Weissman MM, Wickramaratne P, Merikangas KR ve ark. (1984) Onset of major depression in early childhood. *Arch Gen Psychiatry*, 41:1136-1143.
- Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P ve ark. (1988) Early-onset major depression in parents and their children. *J Affect Disord*, 15:269-277.
- Winokur G (1979) Familial (genetic) subtypes of pure depressive disease. *Am J Psychiatry*, 136:911-913.
- Winokur G, Coryell W, Keller M ve ark. (1995) A family study of manic-depressive (bipolar I) disease. Is it a distinct illness separable from primary unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 52:367-373.
- Yüksel N, Taner E (1998) Affektif bozuklukların genetiği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1:5-1.