



# Bipolar Bozukluğun Genetik Altyapısı

## Genetic Basis of Bipolar Disorder

Muharrem Burak Baytunca, Rezzan Aydın, Serpil Erermiş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Bipolar bozukluk hastalığı yineleyen mani, hipomani, karma ve depresyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır. Çocuklar ve ergenlerde görece seyrek görülen bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde bu tanıyı alan çocuk sayısının artması hastalığın tanımlanması, sınıflandırılması ve sağaltımına katkı sağlamıştır. Çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı, klinik özellikleri, hastalığın ailesel görülme oranının yüksek olduğunun belirlenmesi üzerine hastalığın genetik açıdan irdelenmesi de kaçınılmaz olmuştur. Bipolar bozukluğun erken başlangıçlı olanında genetik etkilerin önemli bir yer tuttuğu ve bu grubun genetik açıdan birbirine benzediğinden bahsedilmektedir. Bu makalede 1998-2012 yılları arasında yayımlanan çalışmalar, güncel olanları başta olmak üzere, derlenmeye çalışılmıştır. Limbik sistemle ilgili genler (SLC6A4, 5HTT, HTR2A, DRD2 gibi) ile ilgili çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, son yıllarda nöronda kalsiyum kanal sistemi üzerine yoğunlaşma mevcuttur. Pediatrik yaş grubu ile yapılan çalışma sayısı çok az sayıda olup, bipolar bozukluk etiolojisini açıklamaya yönelik yeni çalışmalara gereksinim vardır. Yapılan yeni moleküler genetik çalışmalara hastalığın etiolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(2):49-53

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar, genetik, gen

### ABSTRACT

Bipolar disorder (BPD) is chronic illness which courses with relapses of manic, hypomanic, mix and depressive episodes. Despite BPD is described as a rarely seen disease in children and adolescents, in the present time increasing numbers of children which are having BPD diagnosis contributed to the description, classification and treatment of this disease. It becomes inevitable to evaluate genetic aspects of this disorder after detection of prevalence in children and adolescents, clinical properties of BPD and high frequency of this disorder in relatives of BPD children. It is being mentioned that early-onset BPD patients genetically resemble each other and genetic features take important role in those individuals. In this paper we tried to review articles which were published between years 1998 and 2012, particularly the actual samples. After studies about genes which are relevant to limbic system (such as SLC6A4, 5HTT, HTR2A, DRD2) resulted inconsistency, focusing on calcium channel system of neurons has become more important in recent years. Studies with pediatric age group are rare and it is a necessity to make new researches which aim to explain etiology of bipolar disorder. New molecular genetic researches may contribute to illumination of etiology of BPD. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(2):49-53

**Key Words:** Bipolar, genetic, gene

### Giriş

#### Bipolar Bozukluğun Genetik Altyapısı

Bipolar bozukluk (BB) yineleyen mani, hipomani, karma ve depresyon dönemleri ile seyreden, hastada öfke patlamaları, fikir uçuşmaları, uyku ihtiyacında azalma, grandiyözite artışı, artmış konuşma miktarı ya da basınçlı şekilde konuşma, amaca yönelik etkinliklerde artma, tehlikeli olabilen haz verici

eylemlere yönelim gibi klinik özelliklere sahip olabilen kronik süreçli bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı, klinik özellikleri, hastalığın ailesel görülme oranının yüksek olduğunun belirlenmesi üzerine genetik açıdan irdelenmesi kaçınılmaz olmuştur. Etiyoloji üzerine tartışmalar mevcuttur. Genetik, çevresel faktörler, nörobiyolojik ve hormonal ve nörokimyasal faktörlerden bahsedilmekte ve üzerinde araştırmalar yapılmaktadır.

#### Yazışma Adresi/ Address for Correspondence

Dr. Muharrem Burak Baytunca, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 14 07 E-posta: baytunca@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 20.02.2014

1990 yılında insan genom projesi hayata geçirilene kadar psikiyatrik rahatsızlıklar hakkında genetik açıdan yapılan çalışmalar ikiz çalışmaları, evlat edinilmiş çocuk çalışmaları, aile çalışmaları başlıkları altında tartışılan dar bir çerçeveye sınırlıydı. On üç yılda tamamlanan insan genom projesinin başlangıç tarihinden itibaren bilim adamlarının yaptıkları çalışmalar; genomik araştırmalar, DNA düzeyinde hastalığın patolojisini anlamak, hücresel düzeyde neden-sonuç ilişkisine ulaşabilmek amacıyla ilerledi. Birbirini takip eden genetik araştırmaların sonuçlarının çoğu zaman çelişkili olması sebebiyle genetik araştırmaların düzenleniş paterni; hem maliyeti azaltmak hem de daha güvenilir ve kabul edilebilir olabilmesi için çok merkezli ve çok örneklemli olma yönünde ilerledi. Böylelikle yapılan çalışmalar daha kapsamlı olmaya başladı. 2008 yılında 1461 bipolar I hastası ve 2008 kontrol grubuyla yapılan bir araştırma bunun somut bir örneğini oluşturmaktadır (1).

“İnsan Genom Projesi”nin hayata geçirilmesi sonrasında BB ile ilgili genetik araştırma sayısı katlanarak artmıştır (2).

Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar genomda sorumlu tutulabilecek bölgeler konusunda çelişkili olsa dahi, tüm araştırmaların ortak sonucu BB’de genetik aktarımın göz ardı edilemeyecek boyutta etkili olduğu ortak kararına varmaktaydı. Yine aynı süreçte yapılan genetik araştırmaların şizofreni ve başka bir duygudurum bozukluğu olan depresyonda da genetik aktarımın yüksek oldukları yönünde güçlü şüpheler oluşturması üzerine literatürdeki genetik araştırmalar şizofreni ve bipolar bozukluğu genetik açıdan birlikte inceleme lehine olmuş; kontrol grupları hem şizofreni hastaları hem de bipolar bozukluğa sahip olan olgularla karşılaştırılmıştır.

Çocuk ve ergen ruh sağlığı literatüründe yapılan araştırmaları incelediğimizde bipolar bozukluğa sahip çocuk ve ergen grubunun, erişkin grubundan ayrı tutularak, aynı yaş grubu kontrol grubuyla genetik farklılıklar açısından karşılaştırdığı çalışmaların sayısının erişkin çalışmalarına kıyasla belirgin düzeyde az olduğunun fark edilmektedir.

### **Genetik Çalışmaların Başlangıcı: Aile, İkiz ve Evlat Edinilmiş Çocuk Çalışmaları**

Bipolar bozukluğun genetik açıdan incelenmesi konusunda atılmış ilk adımlar hastalığının prevalansının toplumda saptanması ve bu prevalansın beklenenden yüksek olması sebebiyle hastalığa karşı araştırma ilgisinin daha fazla olmasıyla başlamıştır.

1996 yılında Lewinsohn ve ark. “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-aged children (K-SADS)” tarama testiyle lise çağı çocuklarında yaptıkları araştırmada, çoğunluğu bipolar II ve siklotimi olmak üzere, %1 prevalans saptadılar. Aynı çalışmada subsendromal belirtilere sahip ergen bireylerin oranı %5,7 olarak bulunmuştur (3). Takip eden yıllarda yapılan prevalans çalışmalarında da hastalığın görülme oranı bu seviyelere yakın olarak bulunmuştur.

Bipolar bozukluğa sahip olan erişkinlerin çocuklarında, BB’ye sahip olan çocukların ebeveynleri ve akrabalarında hastalığın görülme oranının yüksek saptanması genetik etiyolojinin önemine işaret eden başlangıç öğeleri olmuştur.

Yapılan çalışmalarda hastalığa sahip olan bireylerin

çocuklarında BB görülme oranı sağlıklı çocuklara göre 7 kat yüksek bulunmuştur. Bu risk sadece BB için değildir. Depresyon, davranım bozukluğu, yıkıcı davranış bozukluğu ve anksiyete bozuklukları olan bireylerin çocuklarında da sağlıklı olanlara göre BB görülme oranı yüksek bulunmuştur (4). BB’ye sahip bireylerin çocuklarında hastalığın görülme oranı %5,7 olarak saptanmıştır (5).

Geçmiş yıllarda pediatrik grupta BB görülme olasılığının düşük olduğu öngörülmesi sebebiyle genetik araştırmalar geç başlamıştır. Pediatrik başlangıçlı BB’nin daha iyi tariflenmesi üzerine yapılan bir retrospektif araştırmada erişkin yaşta BB tanısına sahip bireylerin %60’ının 20 yaş öncesinde; %10-%20’sinin 10 yaş öncesinde semptomlara sahip olduğu bulunmuştur (6). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BB semptomlarının kesin tanıdan 10 yıl önceye kadar mevcut bulunduğu ortaya konmuştur.

BB ile ilgili aile çalışmaları genellikle 1970’li yıllarda yapılmış olup, genel olarak ailede BB öyküsü varlığında BB görülme sıklığının 2-4 kat daha yüksek olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır. Çalışmalar Tablo I’de sunulmuştur.

### **İkiz Çalışmaları**

Ailesel genetik aktarım çalışmaları yanında, ikiz çalışmaları tıpta tüm hastalıkların genetik geçişi hakkında önemli bir veri kaynağı olmuş olup; genetik etmenlerin çevresel etkenlere kıyasla ne denli etkin olduğunu saptamada elimizdeki yegane kaynaklardan biridir. Eğer bir hastalığın temelinde genetiğin önemli bir rol oynadığını düşünüyorsak monozigot çalışmalarında yüksek konkordans (eş hastalanma) saptanması beklenen bir durumdur. BB ele alındığında yapılmış olan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansı %70-%90 iken, çift yumurta ikizlerinde oran %16-%35 düzeyindedir (10).

Bu konudaki ikiz çalışmalarının oldukça az ve geçmiş yıllara ait olduğu dikkati çekmiştir. Bu durum pediatrik BB tanıli hasta sayısının geçmişte az olması, örnek sayısı düşük olan hasta grubunda ikizlere rastlanma olasılığının düşüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi; artık daha kolay BB tanısı konulan günümüz klinik pratiğinde geçmiş yıllarda bu hastalara genetik inceleme yapılmasının pek fazla tercih edilmemesi ile de ilişkili olabilir.

### **Moleküler Genetik Çalışmalar**

Bipolar bozukluk genomik araştırmasında ilk dönemlerde “affektif (duygulanım)” bir bozukluk olduğu akıldaki tutularak serotonin, dopamin gibi nörotransmitterler ve taşıyıcı sistemleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmış fakat anlamlı kesin nitelikte sonuçlar bulunmamıştır.

2000 yılında Geller ve Cook yaptıkları araştırmada katekol-o-metiltransferaz (COMT), dopamin transport geni ya da serotonin transporter geni (HTT) kodlayan bölgelerin, erişkinlerde yapılan çalışmalarda önemli olduğu gösterilmiş olsa dahi, pediatrik BB ile ilişkili olmadığını bildirdiler (10-13). Yine Geller ve Cook glikojen sentaz kinaz-3 (Gsk-3 beta), brain derived neurotrophic factor (BDNF) geni, Val66Met geninin erken başlangıçlı pediatrik BB ile ilgili olabileceğini belirttiler.

2001 yılında Craddock ve Jones erişkin yaş grubunda yaptıkları araştırmada COMT geninin BB ile ilişkili olmadığını sonucuna vardılar (14).

2008 yılında Mick ve Biederman BB ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) komorbiditesinin yüksek olması; psikostimülan ilaçların seçili vakalarda manik durum oluşturması sebebiyle BB ve DEHB birlikteliğinin bir alt grup kabul edilebileceği hipoteziyle 170 bipolar I tanılı (median yaş: 12,9+/- 5,3) pediatrik yaş grubu hasta üzerinde yaptıkları araştırmada dopamin transporter genini (SLC6A3) incelediler. Öne sürülen genin pediatrik bipolar ile ilişkili genlerden biri olabileceğini bildirdiler. Bu çalışmanın pediatrik grupta çalışılmış olması önem teşkil etmektedir (15).

2012 yılında Myles-Worsley ve ark. SLC1A1 (glutamat taşıyıcı gen) geninde delesyonun şizofreni ve BB gelişiminde önemli rol oynayabileceğini belirttiler (16).

Sonuçların çelişkili olması sebebiyle araştırmalar daha farklı alanlara kaymıştır. Bunun üzerine farklı alanlarda çalışılmış ve son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde genetik etiyolojide farklı nedenlerin olabileceği düşünülmüştür.

GABAerjik (gama aminobütirik asit) disfonksiyon BB patofizyolojisinde önemli bir araştırma konusu olagelmıştır. Yapılan bir olgu çalışmasında hipokampusta stratum oriens ve CA2/3 bölgesinde glutamat dekarboksilaz mRNA transkripsiyonunda azalma gözlenmiştir (17). Aynı çalışmada BB hastalarında glutamat dekarboksilaz sentezinde rol oynayan GRIK1/2, SMURF1, LHX1, Runx2, PAX5, LEF1 ve CCDN2 gen bölgelerinin transkripsiyonunda anlamlı olarak azalma gözlenmiştir. Bu sebeple glutamat dekarboksilaz eksitasyon yaratan glutamati; inhibisyonda çok önemli bir rol oynayan GABA'ya çevirmekle görevlidir. Tüm bu azalmalar bir "duygulanım" bozukluğu olan BB'de normalde de duygulanımda etkili rol oynayan hipokampusta belirgin olarak gözlenmiştir.

2008 yılında 1461 BB hastası ve 2008 kontrol grubuyla yapılan başka bir çalışmada Miyosin 5b, Tetraspanin 8, Epidermal growth factor (EGF), Ornitin transkarbomoyilaz

(OTC), Raft linked Protein, Calcium calmodulin bağımlı serin protein kinaz genlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur (1). Yapılan bu çalışmada EGF'nin önemini vurgulamak adına; fare çalışmalarında 3. ventriküle EGF infüzyonunda motor aktivitede inhibisyon gerçekleştiği ve sirkadyen ritmin bozulduğu, EGF'nin mutasyonunun artmış motor aktivite ve sirkadyen ritimde bozulmaya sebep olabileceği daha önceki yıllarda vurgulanmıştır (1,18).

### Gelecekte Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kalsiyum Kanal Antagonistleri Yer Alabilir mi?

2007-2011 yılları arasında psikiyatrik genomik konsorsiyum projesinde 11,974 BB olgusu (erişkin-pediatrik grup ayrımı yapılmaksızın) ve 51,792 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan araştırmada CACNA1C (voltaj bağımlı kalsiyum kanal geni)-1c subunit (12. kromozom), ANK3 (Ankrin, 10. kromozom), 12. kromozom üzerinde 2 farklı genom bölgesi, SYNE1 (nukleer membrana yakın spectrin proteini), ODZ4 (11. kromozom) gen bölgelerinde anlamlı olarak BB ile güçlü birliktelik saptandı (19).

Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları nöron içine kalsiyum akışında etkilidir ve dolaylı olarak nöronal plastisite, nöronal transkripsiyonda rol oynar. CACNA1C genindeki anlamlı birliktelik BB'de nöronal düzeydeki patoloji için bir ipucu olabilir. Geçmiş yıllarda bipolar tedavisinde nimodipin gibi kan-beyin bariyeri geçişi iyi olan kalsiyum kanal antagonistlerinin BB ataklarının önlenmesinde ve tedavisinde kullandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20).

ANK3 geni hücre iskeleti oluşumunda görevli olan spektrin-ankrin proteinlerini kodlar. Ankrin proteinleri hücre içi integral proteinler ailesine aittir ve hücre motilitesi, proliferasyonu, hücre iletişimi gibi görevlerde anahtar rol oynar. Ankrin 3 (Ankrin G) gen bölgesi; santral ve periferik sinir sisteminde akson başlangıç (inisyal) bölgesi ve ranvier boşumlarında fazlaca miktarda bulunmasıyla Ankrin 1 ve Ankrin 2'den

Tablo I. Bipolar bozukluk genetik çalışma örnekleri

Araştırmacı ismi ve yılı	Araştırma sonucu	Çalışılan grup
Lapalme ve ark. (1997): 1997 yılı öncesi aile çalışmalarının metaanalizi. (5)	Bipolar bozukluğa sahip erişkinlerin çocuklarında herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık görülme oranı kontrol grubuna kıyasla 2,7 kat; affektif bozukluk gelişme oranı 4 kat daha yüksek	Pediatrik grup (yaş aralığı 5-25 olan; BB olan erişkinlerin 772; kontrol grubu erişkinlerin 626 sayıda çocukları üzerinde yapılan araştırma)
Wals ve ark. (2004) (7)	Erişkin bipolar bozukluk hastalarının çocuklarında bipolar görülme insidansı %2,8	Pediatrik grup (86 sayıda bipolar bozukluğu bulunan erişkin grubu hastanın yaş aralığı 12-21 olan 140 adet çocuklarında yapılan araştırma)
Gershon ve ark. (1985): İkili kör kontrol çalışma (8)	Bipolar bozukluğa sahip bireylerin akrabalarında bipolar bozukluk prevalansı: %4,5; depresyon prevalansı: %14. Depresif hastaların akrabalarında depresyon görülme prevalansı: %16 bipolar bozukluk görülme prevalansı: %1,5	Erişkin grup (şizofren, bipolar bozukluk I-II, unipolar depresyon ve kontrol grubu vakalarının 1254 sayıda erişkin akrabası üzerinde yapılan çalışma)
Neuman R, Geller B Rice J (1997) (9)	Pediatrik yaş grubunda bipolar bozukluk tanısı alanların akrabalarında BB gelişme riski; erişkin yaş grubunda tanı alanlara oranla 2 kat yüksek	Pediatrik grup (79 adet 6-12 yaş aralığında duygudurum bozukluğuna sahip çocuk ve 612 erişkin duygudurum bozukluğu tanılı hasta üzerine yapılan çalışma)

ayrı olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Ankrin 3 ya da diğer adıyla ankrin G proteini voltaj bağımlı kanalları akson gövdesine bağlar ve aksiyon potansiyeli oluşumunda dolaylı yoldan etkide bulunur.

SYNE1 gen bölgesi (spectrin repeat containing, nuclear envelope 1) periferik kandaki lenfositlerde, iskelet ve çizgili kas hücrelerinde nükleer membrana yakın spektrin tekrarı içeren protein kodlamaktadır. Daha öncesinde de otozomal resesif spinocerebellar ataksi, otozomal resesif serebellar ataksi gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde şüpheler mevcuttur (21).

ODZ4 gen bölgesi 11. kromozomda bulunur ve teneurin isimli hücre yüzeyi proteinlerini kodlar. Teneurin proteinlerinin hücre haberleşmesinde ve oligodentrosit diferensiyasyonu, santral sinir sistemindeki sinirlerin miyelinizasyonu gibi kritik roller oynadığına dair çalışmalar literatür çalışmaları yayınlanmaya başlamıştır (22).

Bu farklılık arz eden gen bölgeleri duygulanım düzenlemesine katkısı bulunan limbik sistem reseptörleri ve nörotransmitterlerden çok farklı mekanizmalarla hastalık mekanizmasının ilişkili olabileceği konusunda araştırmacılarda şüphe uyandırmıştır.

Güncel tarihli bir metanalizde 2009 yılına kadarki sürede yayınlanmış olan 487 makaleden 3 ya da fazla çalışmada incelenmiş 18 genden 4 tanesinin BB ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. İlişkili bulunan genler:

- BDNF geni (Brain derived neurotrophic factor)
- DRD4 geni (Dopamin reseptör D4)
- DAOA geni (D-amino acid oxidase activator)
- TPH1 geni (Triptofan hidroksilaz) (2)

Bu meta analizde 4 gen anlamlı bulunsa da 2009 yılında açıklanan psikiyatrik genom konsorsiyum çalışması verileriyle tutarsızlık göze çarpmaktadır.

### **ANK3 ve Bipolar İlişkisi**

Ankrin 3 proteinin santral sinir sisteminde nöron içi akson potansiyeli oluşumu, hücre proliferasyonu gibi kritik olaylarda etkili olduğundan daha önce bahsetmiştik. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde ANK3 geninin BB'de görülen psikiyatrik semptomların gelişiminde etkili olduğu ve bu semptomların lityum tedavisiyle geri döndüğü bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada Lentiviral injeksiyon yoluyla farelerin bilateral hippokampal dentate gyrus bölgesi enfekte edilerek (ANK3 transkripte eden bölge) Ankrin G m RNA ekspresyonu engellendi. Hipokampal dentate gyrus bölgesinin seçimi BB'de duygudurum ve stres regülasyonu, duygudurum stabilizatörlerine yanıt ile önemli ilişkisinin olması sebebiyle olmuştur.

Çalışmada dentate bölgede belirgin olarak ankrin ekspresyonu azalan farelerde laboratuvar ortamında anksiyeteyi ölçen Elevated Plus Maze, Light-Dark transition testlerinde belirgin değişiklik saptandı. Bu testlerin sonucuna göre farelerin daha az anksiyete bulguları gösterdikleri yani başka bir deyişle daha fazla "tehlikeyi umursamaz" oldukları görüldü. Yine ilginç olarak ankrin proteini ekspresyonu belirgin olarak azalan hasta fareler kendi grubundan ve kontrol grubundan 6 hafta boyunca izole edildiklerinde %50 oranında daha fazla immobilitate gösterdikleri, kortizol seviyelerinin daha

fazla arttığı, normale dönüş seviyesinin daha uzun sürede olduğu, kontrol grubuna göre daha depresif duyguduruma büründükleri; kontrol grubunun ise izole edildiğinde dikkat çekici olarak fazla değişiklik göstermediği görüldü. Bu çalışma bize ANK3 geninin BB'nin emosyonel davranış repertuarını etkilediğini ve üzerinde daha fazla durulması gereken aday genlerden birisi olduğunu göstermektedir (23).

## **Tartışma ve Sonuç**

Bipolar bozukluk yineleyen mani, hipomani, karma ve depresyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı, klinik özellikleri, hastalığın ailesel görülme oranının yüksek olduğunun belirlenmesi üzerine genetik açıdan irdelenmesi kaçınılmaz olmuştur. Etioloji üzerine tartışmalar mevcuttur. Genetik faktörler, çevresel faktörler, nörobiyolojik ve hormonal faktörler, nörokimyasal faktörlerden bahsedilmekte ve üzerinde araştırmalar yapılmaktadır.

BB etiyojisi halen tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Artık çocukluk ve gençlik çağında da görüldüğü kabul edilir. Bu hastalığın etiolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler, nörobiyolojik ve hormonal faktörler, nörokimyasal faktörlerden bahsedilmektedir. Son yıllarda hastalığın genetik yönü daha fazla önem kazanmaya ve araştırılmaya başlanmış olup, bu yazıda çocuk ve gençlerde BB'nin genetik yönünü değerlendiren yazıları gözden geçirerek elde edilen sonuçların tartışılması amaçlanmıştır.

BB ile ilgili olarak aile, ikiz ve evlat edinilmiş çocuk çalışmalarıyla başlayan genetik araştırma serüveni teknolojik imkanların üst seviyelere ulaşması sebebiyle genom seviyesine kadar ulaşmıştır. Yapılan tüm çalışmalar BB'nin genetik aktarımının göz ardı edilemeyecek kadar büyük boyutlarda olduğunu ortaya koymakla beraber çalışma sonuçları birbirleriyle tutarsız bulunmaktadır. Güncel araştırmalar çok örneklemlili ve çok merkezli çalışmalar şeklinde olup; pediatrik yaş grubunda araştırma eksikliği göze çarpmaktadır.

Sonuçları çelişkili olan araştırmaların çokluğu sebebiyle hastalığın genetik düzeyde patofizyolojisini açıklamak halen mümkün bulunmamaktadır. Önceleri limbik sistem ile ilgili SLC6A4, 5HTT, HTR2A, DRD2 gibi genler çalışılmış olsa da araştırma sonuçlarının birbirlerini tekrar eder nitelikte olmaması nedeniyle son yıllarda yapılan araştırmalar limbik sistemden uzaklaşmış olup; nörondaki kalsiyum kanal sistemi üzerine de yoğunlaşmaktadır. Kalsiyum kanal sistemi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup; yaş grubu, yöntem ve benzeri özellikler ile ilgili sınırlılıklar vardır.

BB, şizofreni, otizm, DEHB, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalıkla benzer şekilde genetik kökenleri olduğu bilinen ancak, genetik yönden halen net olarak aydınlatılmamış ve bu sebeple de oluşum nedenleri halen keşfedilememiş bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Konu ile ilgili yazın incelendiğinde önümüzdeki yıllarda yapılacak genetik araştırmaların geniş bir yelpazede olacağı düşünülmektedir.

Literatürde bulunan pediatrik genetik çalışmalar çoğunlukla ailesel geçiş oranı, ikiz ve kardeş çalışmaları olup aday genler üzerine yapılan genetik araştırmaların sayısı sınırlı kalmaktadır.

Çalışmaların sonucunda bu alandaki eksikliklerin; pediatrik yaş grubunun genetik açıdan yeterince araştırılmadığı, yapılan pediatrik çalışmalarda örnek sayısının yetersiz olduğu, örnek sayısı fazla olan çalışmalarda erişkin/pediatrik grup ayrımı olmadığı, limbik sistem üzerine sınırlı kalınmaması gerektiği belirtilmekte ve yeni çalışmalarda bu eksikliklerin giderilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

**Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.**

## Kaynaklar

1. Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, Nimgaonkar VL, McQueen MB, Faraone SV, Kirby A, de Bakker PI, Ogdie MN, Thase ME, Sachs GS, Todd-Brown K, Gabriel SB, Sougnez C, Gates C, Blumenstiel B, Defelice M, Ardlie KG, Franklin J, Muir WJ, McGhee KA, MacIntyre DJ, McLean A, VanBeck M, McQuillan A, Bass NJ, Robinson M, Lawrence J, Anjorin A, Curtis D, Scolnick EM, Daly MJ, Blackwood DH, Gurling HM, Purcell SM. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 558-69.
2. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159: 508-18.
3. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents, prevalence phenomology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 454-63.
4. Martin A, Volkmar FR, Lewis M. In *Lewis Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2007.
5. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 623-31.
6. Coşkun M, Zoroğlu SS, Öztürk M. Pediatrik Bipolar Bozukluk Etiyolojisinde Genetik ve Nörobiyolojik Faktörler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20: 101-8.
7. Wals M, van Os J, Reichart CG, Hillegers MH, Ormel J, Verhulst FC, Nolen WA. Multiple dimensions of familial psychopathology affect risk of mood disorder in children of bipolar parents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B: 35-41.
8. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR, Bunney WE Jr. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157-67.
9. Neuman RJ, Geller B, Rice JP, Todd RD. Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 466-73.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012.
11. Geller B, Cook EH, Jr. Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 605-9.
12. Geller B, Cook EH Jr. Serotonin transporter gene (HTTLPR) is not in linkage disequilibrium with prepubertal and early adolescent bipolarity. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1230-3.
13. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH Jr. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1698-700.
14. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 41: s128-33.
15. Mick E, Kim JW, Biederman J, Wozniak J, Wilens T, Spencer T, Smoller JW, Faraone SV. Family based association study of pediatric bipolar disorder and the dopamine transporter gene (SLC6A39). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 1182-5.
16. Myles-Worsley M, Tiobech J, Browning SR, Korn J, Goodman S, Gentile K, Melhem N, Byerley W, Faraone SV, Middleton FA. Deletion at the SLC1A1 Glutamate Transporter Gene co-segregates with schizophrenia and bipolar schizoaffective disorder in a 5-generation family. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162B: 87-95.
17. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of SCz and BD. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10164-9.
18. Kramer A, Yang FC, Snodgrass P, Li X, Scammell TE, Davis FC, Weitz CJ. Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science* 2001; 294: 2511-5.
19. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large scale genom-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011; 43: 977-83.
20. Levy NA, Janicak PG. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 108-19.
21. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=\(syne1\[gene\]\)%20AND%20\(Homo%20sapiens\[orgn\]\)%20AND%20alive\[prop\]\)%20NOT%20newentry\[gene\]&sort=weight](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=(syne1[gene])%20AND%20(Homo%20sapiens[orgn])%20AND%20alive[prop])%20NOT%20newentry[gene]&sort=weight) (Erişim tarihi 19 Aralık 2013).
22. Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. *J Neurosci* 2012; 32: 11586-99.
23. Leussis MP, Berry-Scott EM, Saito M, Jhuang H, de Haan G, Alkan O, Luce CJ, Madison JM, Sklar P, Serre T, Root DE, Petryshen TL. The ANK3 Bipolar Disorder Gene Regulates Psychiatric-Related Behaviors That Are Modulated by Lithium and Stress. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 683-90.