

Şizofrenide anne-baba akraba evliliğinin klinik özelliklere etkisi

Tolga BİNBAY,¹ Deniz ARIK BİNBAY,² Halis ULAŞ,³
Berna Binnur AKDEDE,⁴ Köksal ALPTEKİN⁴

ÖZ

Amaç: Şizofreni hastalarının anne-babalarında akraba evliliğinin klinik özellikler üzerine etkisini incelemektir. **Yöntem:** Araştırmanın örneklemini 2009-2011 yılları arasında Sinop Atatürk Devlet Hastanesi'ne başvuran DSM-IV tanı sistemine göre şizofreni tanısı konan hastalar oluşturmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyoekonomik konum, çalışma durumu, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalık başlangıç yaşı ve hastane yatış sayısı bilgileri ile anne-baba akraba evliliği durumları ve derecesi (birinci derece kuzen evliliği) hasta dosyalarından ve kayıtlardan geriye dönük olarak elde edilmiştir. **Bulgular:** Yüz seksen iki hasta (%51.1 kadın ve yaş ortalaması 38.8) alınmıştır. Anne-babalarda akraba evliliği ve birinci derece kuzen evliliği oranı sırasıyla %19.9 ve %13.2 olarak saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması anne-baba akraba evliliği olan hastalarda olmayanlara göre daha erken (sırasıyla 22.1 ve 25.5; $t_{(180)}=2.1$; $p<0.05$) olarak saptanmıştır. Anne-baba akraba evliliği varlığı, yatış öyküsü olmayan hastalara göre iki veya daha fazla sayıda yatış olasılığını 2.8 kat (%95 GA=1.1-7.1; $p<0.02$) arttırdığı bulunmuştur. Söz konusu ilişki birinci derece akraba evliliği durumunda biraz daha güçlü olarak (3.0; %95 GA=1.0-8.7; $p<0.04$) saptanmıştır. **Sonuç:** Şizofrenide anne-baba akraba evliliği oranı araştırma bölgesindeki genel nüfus oranlarına benzerdir. Diğer yandan şizofreni hastalarının anne-babalarında birinci derece kuzen evliliği bölge oranlarına göre kısmen daha yüksektir. Akraba evliliği ile hastalık başlangıç yaşı ve hastane yatış sayısı arasındaki ilişki daha şiddetli giden bir hastalık sürecine işaret edebilir. Bu ilişki birinci derece evliliğinde daha belirgindir ve bu etki genetik bir kalıtımı ifade edebilir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(1):22-28)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, akraba evliliği, oran, başlangıç yaşı, hastane yatışı

Impact of parental consanguinity on clinical features in schizophrenia

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the impact of parental consanguinity on the clinical features in schizophrenia. **Methods:** The sample of the study was based on DSM-IV schizophrenia patients admitted to Atatürk State Hospital of Sinop between 2009 and 2001. Sociodemographic (age, gender, marital status, completed years of education, employment status) and clinical features (family history of psychiatric disorders, age of onset, number of hospitalization), and parental consanguinity were retrieved retrospectively from case registries. **Results:** A total of 182 patients (51.1% female and mean age 38.8) were included. Frequency of any parental consanguinity and first degree cousin marriages were 19.9% and 13.2% respectively. Mean age of onset of schizophrenia was significantly lower among patients with parental consanguinity than patients with no parental consanguinity (22.1 and 25.5 respectively; $t_{180}=2.1$; $p<0.05$). Parental consanguinity was significantly associated with higher number of hospitalization (adjusted odds ratio [OR]=2.8; 95% confidence interval [CI]=1.1-7.1; $p<0.02$). The association between parental consanguinity and number of hospitalization was slightly stronger in

¹ Öğr. Gör. Uzm. Dr., ³ Doç. Dr., ⁴ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir

² Uzm. Dr., Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Tolga Binbay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 35340, Balçova/İzmir, Türkiye
E-mail: tolga.binbay@deu.edu.tr

Geliş tarihi: 29.02.2016, Kabul tarihi: 29.03.2016, doi: 10.5455/apd.220350

patients whose parents were first degree cousins (adjusted OR= 3.0; 95% CI=1.0-8.7; $p<0.04$). **Conclusion:** Frequency of parental consanguinity in schizophrenia is similar to rates in general population, however first degree cousin consanguinity may be mildly higher in parents. Parental consanguinity is associated with earlier age of onset and higher number of hospitalization. Both associations may indicate a relative poor prognosis, and are mildly stronger in first degree cousin consanguinity which may represent a unique genetic effect. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(1):22-28)

Keywords: schizophrenia, consanguinity, frequency, age of onset, hospitalization

GİRİŞ

Akraba evliliği, kuzenler veya kuzen çocukları arasında yapılan evliliklerdir ve bu tür evlilikler aynı soydan gelen, kan bağı olan kişilerin yaptığı evlilikleri kapsar.¹⁻³ Akraba evliliği, genetik hastalıkların yaygınlığını ve klinik görünümünü etkileyen önemli sosyokültürel durumlardan birisidir.¹ Türkiye'nin de içinde yer aldığı Ortadoğu coğrafyasında yaygınlığı oldukça yüksektir.³ Bölgelere göre değişmekle birlikte Türkiye'de akraba evliliği %20-40 arasında değişmektedir.⁴⁻⁷ Bu evliliklerin yaklaşık yarısı, kardeş çocukları arasında yapılan birinci derece kuzen evlilikleridir.^{2,8}

Akraba evlilikleri, çekinik genlere bağlı hastalıkların kalıtılması olasılığını artırır ve bu nedenle önemli sağlık sorunlarına yol açabilir.⁸ Kalıtım açısından risk taşıyan bir diğer hastalık grubu da bazı çok etkenli, çok genli hastalıklardır.^{1,3,8,9} Hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilecek ve aile içinde taşınan bazı nadir genetik farklılıklar, mutasyonlar akraba evlilikleri ile bir sonraki kuşağa aktarılabilir.

Şizofreninin ortaya çıkmasında çoklu gen ve çevre etkileşimi rol oynamaktadır.¹⁰ Diğer yandan şizofreni genetiğinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur.¹¹ Hastaların bir kısmında kopya sayısı değişiklikleri ve de nova (anne-babada bulunmayan ama anne-babanın germ hücrelerinde oluşan) mutasyonlar saptanmıştır ve bu genetik farklılıkların şizofreniye ortaya çıkmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.^{12,13} Akraba evliliği bazı kopya sayısı değişikliklerinin veya yeni ortaya çıkan (de nova) nadir mutasyonların kuşaklar arasında aktarılmasına ve ailelerde yatkınlığın birikmesine neden olabilir.¹ Bu tür olası bir kalıtım, anne-babaları akraba evliliği yapmış olan hastaların bir kısmında hastalık tablosundan sorumlu olabilir.

Akraba evliliğinin, şizofreni için orta-alt düzeyde bir risk etkeni olabileceğini bildiren araştırmalar vardır.¹⁴⁻¹⁹ Türkiye'de ise epilepsi, Parkinson hastalığı, böbrek taşı, immun yetmezlik, erken çocukluk gelişimsel bozuklukları, çocukluk çağında psikiyatrik bozukluklar, serebral palsi gibi hasta gruplarında akraba evliliği oranını ve

klinik belirtilerle ilişkisini inceleyen araştırmalar vardır.²⁰⁻²⁵ Bununla birlikte, psikotik bozukluklar ve akraba evliliği ilişkisi üzerine herhangi bir araştırma yoktur. Bu yazıda şizofreni hastalarının anne-babalarında akraba evliliğinin klinik özelliklerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın örneklemini 2009-2011 yılları arasında Sinop Atatürk Devlet Hastanesi'ne başvuran şizofreni hastaları oluşturmuştur. Hastaların tanısı SinoPsy Araştırması kapsamında yapılan SCID-I görüşmeleri ile DSM-IV'e göre belirlenmiştir.^{26,27} Araştırma değişkenleri ise hasta dosyalarından ve kayıtlardan geriye dönük olarak elde edilmiştir. Araştırma Sinop İl Sağlık Müdürlüğü'nün 22.07.2011 tarih ve 12906 sayılı izni ve oluru ile yapılmıştır. Ayrıca araştırma yerine getirilirken Sağlık Bakanlığı'nın 19.08.2011 tarihli klinik araştırmalar hakkındaki yönetmeliğine, Yükseköğretim Kurulu Genel Kurul'unun 29.08.2012 tarih ve 2012.18.946 sayılı kararı ile yürürlüğe giren Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'ne uyulmuş ve tıbbi verilerin kullanılmasında Helsinki Bildirgesi'nde yer alan etik ilkelere hareket edilmiştir. Tüm değişkenler için hasta ve/veya hasta yakını ile yapılan görüşmeler ve en son kaydedilen bilgiler temel alınmıştır. Yapılan tüm görüşmelerde hastaya ve/veya hasta yakınına bilgi verilmiş ve onam alınmıştır.

Sosyodemografik değişkenler: Araştırmanın sosyodemografik değişkenlerini cinsiyet, yaş, tamamlanmış eğitim süresi, medeni durum (evli, bekar, boşanmış olarak gruplandırılmış; dul olanlar evli grubuna, halen ayrı yaşayanlar boşanmış grubuna alınmıştır), oturma yeri (kırsal, yarı-kentsel ve kentsel), sosyoekonomik konum (SEK) (baba mesleğine göre dört grupta üst [işletme sahipleri, kendi işinde yanında en az beş işçi çalıştıranlar, hekimler, avukatlar, mühendisler, üst düzey memurlar ve yöneticiler], orta-üst [alt düzey memurlar ve teknisyenler], orta-alt [kendi işinde çalışanlar, çiftçiler] ve alt [kol emeğine dayalı olarak sanayide veya hizmet sektörlerinde çalışanlar]) ve çalışma

Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(1):22-28

durumu (aktif olarak çalışanlar veya geçmişte çalışmış olanlar, istihdamın dışında kalanlar [öğrenciler, ev kadınları], hastalık nedeniyle çalışamayanlar) oluşturmuştur.

Klinik değişkenler: Araştırmanın klinik değişkenlerini hastalığın başlama yaşı, hastanede yatış sayısı ve ailede (birinci derece akraba [anne, baba, kardeşler]) psikiyatrik bozukluk öyküsü (üç ayrı grupta incelenmiştir: 1. Yok, 2. Var ve psikotik bozukluk değil [depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, somatizasyon bozukluğu, konversiyon bozukluğu, alkol ve madde kullanımına bağlı bozukluklar, özkıym girişimi, demans], 3. Var ve psikotik bozukluk [şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, psikotik bulgulu duygudurum bozukluğu]) oluşturmuştur.

Akraba evliliği: Hastaların anne-babalarının akrabalık durumu önce yok ve var olarak gruplandırılmıştır. Akraba evliliği olanlar da iki ayrı gruba ayrılmıştır: Kardeş çocukları arasındaki (amca, dayı, teyze, dayı çocukları arasındaki) evlilikler *birinci derece kuzen evliliği*, torun çocukları arasındaki ve daha uzak derecelerdeki evlilikler ise *ikinci derece kuzen ve diğer akraba evliliği* olarak gruplandırılmıştır.

İstatistik

Tüm istatistiksel işlemler SPSS 15.0 ile yapılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar sürekli değişkenlerde t-testi ile, kategorik değişkenlerde χ^2 testi ile değerlendirilmiştir. Akraba evliliği (hem herhangi derecedeki akraba evliliği, hem de *birinci derece kuzen evliliği*) ile sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki lojistik ve lineer regresyon ile değerlendirilmiştir. İlişkiler kategorik değişkenlerde olasılık oranı (OO) ve β katsayısı olarak %95 güven aralıkları (GA) ile verilmiştir. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya 182 şizofreni hastası alınmıştır. Hastaların anne-babalarında akraba evliliği oranı %19.9 (s=38) ve birinci derece akraba evliliği oranı ise %13.2 (s=24) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Anne-babalarında akraba evliliği olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, çalışma durumu, SEK ve eğitim süresi açısından fark saptanmamıştır. Yaş ortalaması, anne-baba akraba evliliği olan hasta grubunda olmayan hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır (sırasıyla 33.9 ve 40.1; $t_{180}=3.2$, $p<0.05$). Aynı bir tablo olarak verilmemekle birlikte örneklem

anne-babalarında birinci derece akraba evliliği olanlar ve olmayanlar diye ayrıldığında gruplar arasında cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, çalışma durumu, SEK ve eğitim süresi açısından fark saptanmamıştır. Anne-babalarında birinci derece akraba evliliği olanların olmayanlara göre yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 33.0 ve 39.7; $t_{180}=2.9$, $p<0.05$).

Bazı klinik özellikler açısından en önemli fark hastalık başlangıç yaşında saptanmıştır (Tablo 2). Hastalık başlangıç yaşı ortalaması anne-baba akraba evliliği olan hastalarda olmayanlara göre daha düşüktür (sırasıyla 22.1 ve 25.5; $t_{180}=2.1$, $p<0.05$). Benzer biçimde, anne-babalarında birinci derece kuzen evliliği olanlarda olmayanlara göre hastalık başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 21.3 ve 25.4; $t_{180}=2.1$, $p<0.05$).

İki ve daha fazla hastane yatışı, anne-baba akraba evliliği olan hasta grubunda olmayan hasta grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla 47.4 ve 32.7), ancak gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 2). Ailede psikotik bozukluk öyküsü, anne-baba akraba evliliği olan hasta grubunda olmayan hasta grubuna göre daha fazla olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Benzer biçimde anne-babalarında birinci derece akraba evliliği olanlar ile olmayanlar arasında da diğer klinik özellikler açısından farklılık bulunmadı (tablo ile verilmemiştir).

Akraba evliliğinin klinik özellikler üzerine olan etkisi için bir lojistik ve lineer regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 3) ve hastane yatış sayısı, ailede psikotik bozukluk öyküsü ile hastalık başlangıç yaşı bağımlı değişkenler olarak alınmıştır. Regresyon modeline yaş, cinsiyet ve SEK uyarlayıcı etkenler olarak katılmıştır. Buna göre anne-baba akraba evliliği, hastaneye yatış (iki veya daha fazla kez) olasılığını 2.8 kat (%95 GA=1.1-7.1; $p<0.02$) artırmaktadır. Söz konusu ilişki birinci derece akraba evliliği durumunda biraz daha güçlü olmaktadır (3.0; %95 GA= 1.0-8.7; $p<0.04$). Diğer yandan anne-baba akraba evliliği daha erken başlangıç yaşıyla ilişkiliydi. Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunması (psikotik olan veya olmayan) ile akraba evliliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Türkiye'de oranı azalmakla birlikte akraba evliliği halen çeşitli nedenlerle sürmektedir.^{6,28} Bu tür evlilikler, genetik geçişli hastalıkların ortaya çıkmasına ve kuşaklar arasında aktarılmasına

Tablo 1. Örneklemen anne-baba akraba evliliği durumuna göre sosyodemografik özellikleri

	Anne-baba akraba evliliği				İstatistik	p
	Yok Ort.±SS		Var Ort.±SS		Toplam Ort.±SS	
Yaş (ort. yıl±SS)	40.1±0.9		33.9±9.9		38.8±10.8	$t_{180}=3.2$ <0.05
Eğitim süresi (ort. yıl±SS)	7.2±4.3		6.4±3.3		7.0±4.1	$t_{180}=1.1$ 0.15
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet						
Kadın	72	50.0	21	55.3	93	51.1
Erkek	72	50.0	17	44.7	89	48.9
Medeni durum						
Evli	40	27.8	8	21.0	48	26.4
Bekar	85	59.0	26	68.4	111	60.9
Boşanmış	19	13.2	4	10.5	23	12.6
Çalışma durumu						
Çalışıyor-çalışmış	24	16.7	6	15.8	30	16.5
İstihdam dışı	42	29.2	9	23.7	51	28.0
Çalışmıyor	78	54.1	23	60.5	101	55.5
Yaşadığı yer						
Kırsal	57	39.6	18	47.4	75	41.2
Yarı-kentsel	38	26.4	9	23.7	47	25.8
Kentsel	49	34.0	11	28.9	60	33.0
Sosyoekonomik konum						
Üst	31	21.6	6	15.8	37	20.4
Orta	57	39.9	13	34.2	70	38.7
Alt	55	38.5	19	50.0	74	40.9
Akraba evliliği						
Yok	144	100.0	-		144	79.1
Birinci kuzen	24	63.2	24	13.2		
İkinci kuzen ve diğer	14	36.8	14	7.7		
Toplam	144		38		182	

Tablo 2. Örneklemen anne-baba akraba evliliği durumuna göre bazı klinik özellikleri

	Anne-baba akraba evliliği				İstatistik	p
	Yok Ort.±SS		Var Ort.±SS		Toplam Ort.±SS	
Başlangıç yaşı (ort. yıl±SS)	25.5±9.6		22.1±6.5		24.8±9.1	$t_{(180)}=2.1$ <0.05
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hastane yatışı						
Yok	59	40.9	15	39.5	74	40.7
Bir kez	38	26.4	5	13.1	43	23.6
En az iki kez	47	32.7	18	47.4	65	35.7
Ailede psikiyatri bozukluk						
Yok	52	36.1	11	28.9	63	34.6
Var, psikoz değil	62	43.1	13	34.2	75	41.2
Var, psikoz	30	20.8	14	36.9	44	24.2

neden olmaktadır.^{1,3,8} Akraba evliliğinin şizofreni riskini artırdığına ilişkin Ortadoğu ülkelerinden

bazı bildirimler vardır.¹⁶⁻¹⁹ Bu araştırma, Türkiye'de şizofreni hastalarının anne-babalarında

Tablo 3. Anne-baba akraba evliliği ile klinik özellikler arasındaki ilişki

Değişken	Herhangi bir akraba evliliği			Birinci derece kuzen evliliği		
	OO ^a	%95 GA	p	OO ^a	%95 GA	p
Hastaneye yatış sayısı						
Yok	1.0	-	-	1.0	-	-
Bir kez	0.5	0.1-1.6	0.22	0.3	0.1-1.7	0.19
En az iki kez	2.8	1.1-7.1	0.02	3.0	1.0-8.7	0.04
Aile öyküsü						
Yok	1.0	-	-	1.0	-	-
Var, psikoz değil	1.0	0.4-2.6	0.99	0.7	0.2-2.3	0.54
Var, psikoz	2.5	0.9-6.4	0.06	2.6	0.8-7.8	0.09
	β^a	%95 GA	p	β^a	%95 GA	p
Hastalık başlangıç yaşı	-0.008	[-0.015]–[-0.002]	0.01	-0.006	[-0.011]–[-0.001]	0.04

akraba evliliğinin soyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır. Şizofreni hastalarının anne-babalarında saptanan akraba evliliği oranı, Türkiye içinde genel toplumda veya özel gruplarda bildirilen çeşitli oranlara yakındır. Hastaların anne-babalarındaki bu evliliklerin çoğunluğu birinci derece kuzen evlilikleridir. Ayrıca anne-babalarında akraba evliliği olanlarda şizofreni başlama yaşı ortalama üç yıl kadar daha erkendir. Bu fark birinci derece kuzen evliliklerinde daha belirgindir ve dört yıla kadar çıkmaktadır. Diğer yandan anne-baba akraba evliliği olan hastalarda yatış sayısı da daha fazladır.

Türkiye Aile Yapısı Araştırması 2011 verilerine göre, genel toplumda akraba evliliği yaygınlığı bölgelere göre %7-43 arasında değişmektedir ve bu evliliklerin yaklaşık yarısı birinci derece kuzen evlilikleridir.²⁸ Tüm evlilikler içinde birinci derece kuzen evliliklerinin oranı %25'lere kadar çıkabilmektedir.^{4,6,29} Araştırmanın yapıldığı Sinop ilinin içinde bulunduğu Batı-Orta Karadeniz bölgesinde Türkiye Aile Yapısı Araştırması 2011 verilerine göre genel akraba evliliği ve birinci derece kuzen evlilikleri oranları sırasıyla %19.4 ve %9.6'dır.²⁸ Araştırmamızda şizofreni hastalarının anne-babalarında saptanan akraba evliliği oranı bu oranlara benzerdir. Hastaların anne-babalarında birinci derece kuzen evliliği oranı ise bu oranlara göre daha yüksektir.

Farklı Ortadoğu ülkelerinde şizofreni hastalarının anne-babalarında akraba evliliği oranları %40-50 arasında değişmektedir ve bu değerlerle karşılaştırıldığında araştırmamızda saptanan oran kısmen daha düşüktür.^{16,18,19,30} Bu toplumlarda genel nüfus içinde akraba evliliği Türkiye'ye göre oldukça yüksektir.^{3,9} Bu ülkelerden bildirilen yaygınlıkların saptadığımız orana göre

çok daha yüksek olması ülkesel farklardan kaynaklanıyor olabilir.

Şizofreni için bildirdiğimiz oran Türkiye'de diğer hastalıklar, özellikle çocukluk çağı hastalıkları için bildirilen oranlara göre ortalarda yer almaktadır. Çocuk epilepsi hastalarının anne-babalarında genel ve birinci derece akraba evliliği %18.5 ve %8.2 olarak, çocukluk çağı böbrek taşı %41.0 olarak ve serebral palside %23.8 olarak bildirilmiştir.^{20,25,31} Sporadik Parkinson hastalığında anne-baba akraba evliliği yaygınlığı %19.1 olarak bildirilmiştir ve bu oranın genetik geçiş gösterilen Parkinson hastalıklarında %45'lere kadar çıktığı bildirilmiştir.³²

Şizofreninin olası genetik yapısında de nova mutasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri veya küçük etki değerine sahip genler yer almaktadır.^{12,13} Olasılıkla her hastada genetik etkiler birbirinden farklılıklar göstermektedir.¹¹ Bu nedenle çocukluk çağına görülen ve/veya genetik geçiş gösteren hastalıklara göre şizofrenide anne-baba akraba evliliğinin etkisi farklı olabilir.⁹ Akraba evliliği, bazı kopya sayısı değişikliklerinin veya yeni ortaya çıkan (de nova) nadir mutasyonların kuşaklar arasında aktarılmasına ve ailelerde yatınlığın birikmesine neden olabilir.³³ Bu tür bir yatınlık genetik kalıtımda orta veya düşük düzeyde bir risk artışı ile ilişkili olabilir.^{16,17}

Şizofrenide hastalık başlangıç yaşı, ailesel yatınlığı olanlarda daha erkendir³⁴ ve daha erken başlayan hastalık klinik belirtiler açısından daha şiddetli gidebilmektedir.³⁵ Araştırmamızda saptadığımız anne-baba akraba evliliği olanlarda hastalığın daha erken başlaması bulgusu akrabalıkla aktarılan genetik etkiyi ifade ediyor olabilir. Akraba evliliği sonucunda aktarı-

lan benzer genetik yapı, kopya sayısı farklılıkları veya nadir mutasyonlar hastalığın daha erken başlamasına ve daha şiddetli gidişine yol açıyor olabilir. Keza hastane yatış sayısı akraba evliliği olan hastalarda daha yüksek olma eğilimindedir. Hastane yatış sayısı ile anne-baba akrabalığı arasındaki ilişki dolaylı olarak anne-baba akraba evliliği olan şizofreni hastalarında klinik görünümün daha şiddetli gittiğine işaret edebilir. Diğer yandan hastane yatış sayısı ile anne-baba akraba evliliği arasındaki ilişkinin regresyon analizi ile anlamlı hale gelmesi söz konusu ilişkide bazı sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) etkenlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Sosyodemografik özellikler göz önünde bulundurulduğunda akraba evliliği saptanan hasta grubu daha gençtir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da anne-baba akraba evliliği olan hastalar daha çok kırsal bölgelerde oturmaktadır, daha fazla alt SEK grubundadır ve eğitim düzeyleri daha düşüktür. Araştırmanın sosyodemografik özelliklere ilişkin bulguları akraba evliliğine ilişkin sosyokültürel özelliklere işaret etmektedir.

Araştırmanın sonuçları bazı önemli yöntemsel sınırlılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Örnekleme her ne kadar tanımlı bir alandaki hastalara dayansa da, araştırma için gerekli olan değişkenleri eksik olan hastalar araştırmaya alınmamıştır. Kayıtların yetersizliği akraba evliliği ile ilgili sonuçları etkilemiş olabilir. Diğer yandan örneklem başvurulara dayalı olarak oluşturulmuştur. Aynı yerleşim bölgesinde yaşayan ve kayıtların tarandığı dönemde sağlık hizmetlerine başvurmayan veya farklı

bölgelerdeki sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda anne-baba akraba evliliği daha farklı olabilir. Ayrıca her ne kadar araştırma değişkenleri için gerekli olan bilgiler hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmelerde ayrıntılı olarak kaydedilmiş olsa da hem kayıtlardan, hem de geriye-dönük anımsama nedeniyle sonuçlarda yanlılık oluşmuş olabilir. Diğer yandan şizofrenide anne-baba akraba evliliğini araştıran önceki çalışmalarda genel toplumu temsil eden bir kontrol grubu da yer almış ve bu sayede yaygınlıkla ilgili karşılaştırma daha doğrudan yapılabilmektedir. Bu çalışmada ise kontrol grubu kullanılmamıştır ve hastaların anne-babalarında saptanan oranlar ile bölgeye ait oranlar karşılaştırılmıştır. Bu nedenle araştırma sonuçları dolaylı bir bilgi sunmaktadır. Ayrıca, Türkiye'nin de yer aldığı coğrafi bölgelerde akraba evliliğinin yüksek olmasına rağmen şizofreni ile ilişkisini araştıran çalışma sayısının az olması şizofreni genetiğinin farklı olmasına ve akraba evliliği ile aktarılan ailesel kalıtsal etkilerden bağımsız olduğu anlamına da gelebilir. Bu çerçevede araştırma bulguları hastalığa özgü bir durumdan çok, bölgesel ve sosyokültürel bir durumu da yansıtır olabilir.

Sınırlılıklarına rağmen bu araştırma ve sonuçları akraba evliliğinin halen yaygın olduğu ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı Türkiye için bir ilktir. İleride yapılacak araştırmalarda daha geniş örneklem oluşturulması, kontrol gruplarının eklenmesi, genetik analizler yapılması, daha türdeş hasta gruplarının (örneğin endofenotip) oluşturulması yeni bilgilerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

Yazarların katkıları: T.B.: Çalışmayı planlama, veri toplama, verilerin analizi ve makalenin yazımı; D.A.B.: Planlama, veri toplama, verilerin analizi, makalenin yazımı; H.U.: Planlama, verilerin analizi, makalenin yazımı; B.B.A.: Planlama, verilerin analizi, makalenin yazımı; K.A.: Planlama, verilerin analizi, makalenin yazımı.

KAYNAKLAR

1. Teebi AS, El-Shanti HI. Consanguinity: implications for practice, research, and policy. *Lancet* 2006; 367:970-971.
2. Uskun E. Akraba evlilikleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001; 10:54-56.
3. Bittles A. A community genetics perspective on consanguineous marriage. *Cummunirt Genet* 2008; 11:324-330.
4. Akbayram S, Sari N, Akgün C, Doğan M, Tuncer O, Caksen H, et al. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genet Couns* 2008; 20:207-214.
5. Çiçeklioğlu M, Ergin I, Demirelöz M, Ceber E, Nazlı A. Sociodemographic aspects of consanguineous marriage in an urban slum of a metropolitan area in İzmir, Turkey. *Annals Hum Biol* 2013; 40:139-145.
6. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008; 40:137-148.
7. Alper OM, Erengin H, Manguoglu AE, Bilgen T, Çetin Z, Dedeoğlu N, et al. Consanguineous marriages in the province of Antalya, Turkey. *Ann Genet* 2004; 47:129-138.

8. Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43:277-279.
9. Rudan I, Campbell H, Carothers AD, Hastie ND, Wright AF. Contribution of consanguinity to polygenic and multifactorial diseases. *Nat Genet* 2006; 38:1224-1225.
10. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468:203-212.
11. Kavanagh DH, Tansey KE, O'Donovan MC, Owen MJ. Schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20:72-76.
12. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* 2010; 167:899-914.
13. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511:421-427.
14. Ahmed AH. Consanguinity and schizophrenia in Sudan. *Br J Psychiatry* 1979; 134:635-636.
15. Chaleby K, Tuma TA. Cousin marriages and schizophrenia in Saudi Arabia. *Br J Psychiatry* 1987; 150:547-549.
16. Bener A, Dafeeah EE, Samson N. Does consanguinity increase the risk of schizophrenia? Study based on primary health care centre visits. *Ment Health Fam Med* 2012; 9:241-248.
17. Bener A, Dafeeah EE, Samson N. The impact of consanguinity on risk of schizophrenia. *Psychopathology* 2012; 45:399-400.
18. Mansour H, Fathi W, Klei L, Wood J, Chowdari K, Watson A, et al. Consanguinity and increased risk for schizophrenia in Egypt. *Schizophr Res* 2010; 120:108-112.
19. Dobrusin M, Weitzman D, Levine J, Kramer I, Rietschel M, Maier W, et al. The rate of consanguineous marriages among parents of schizophrenic patients in the Arab Bedouin population in Southern Israel. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:334-336.
20. Cansu A, Serdaroglu A, Yuksel D, Doğan V, Ozkan S, Hirfanoğlu T, et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure* 2007; 16:338-344.
21. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33:74-83.
22. Sahin O, Yildirim C, Akgun RC, Haberal B, Yazici AC, Tuncay IC. Consanguineous marriage and increased risk of idiopathic congenital talipes equinovarus: a case-control study in a rural area. *J Pediatr Orthop* 2013; 33:333-338.
23. Guner SI, Guner S, Peker E, Ceylan MF, Guler A, Turktas U, et al. Are consanguineous marriage and swaddling the risk factors of developmental dysplasia of the hip? *J Membr Biol* 2013; 246:115-119.
24. Basgul SS, Etiler N, Cakin-Memik N, Coskun A, Agaoglu B. Frequency and correlates of psychiatric disorders in early childhood: a study of population and clinical samples in Turkey. *Turk J Pediatr* 2011; 53:666-679.
25. Erkin G, Delialioğlu SU, Ozel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res* 2008; 31:89-91.
26. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington D.C.: American Psychiatric Press, 1996.
27. Binbay T, Arık Binbay D, Ulaş H, Alptekin K. Sinop ilinde tanımlı bir alanda şizofreni, şizoa-fektif bozukluk ve bipolar I bozukluğun başvuru temelli yaygınlığı. *Türk Psikiyatr Derg* 2016; doi: 10.5080/u13743.
28. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Türkiye Aile Yapısı Araştırması. Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma ve Sosyal Politika Serisi 04, ikinci basım, Ankara, 2014.
29. TÜİK. İstatistiklerle Gençlik 2011. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu, 2012.
30. Elmacı AM, Ece A, Akın F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis* 2014; 42:421-426.
31. Lohmann E, Hanagasi HA, Gürvit H, Kayacı G, Ruberg M, Yazıcı J, et al. The impact of familial structure on Parkinson's disease in Istanbul Medical School, Turkey. *Int J Neurosci* 2012; 122:102-105.
32. Bittles AH, Black ML. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(Suppl.1):1779-1786.
33. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med* 2010; 40:201-210.
34. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2010; 10:63.