

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROPSİKIYATRİK ve ZİHİNSEL ÖZÜRLÜ HASTALARIN  
SİTOGENETİK İNCELENMESİ

Deniz TAŞTEMİR

118137

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Osman DEMİRHAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA-2002

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROPSİKİYATRİK ve ZİHİNSEL ÖZÜRLÜ HASTALARIN  
SİTOGENETİK İNCELENMESİ

118137

Deniz TAŞTEMİR

118137

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Osman DEMİRHAN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
SBE 2000.YL.7 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:.....

ADANA-2002

**Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora/Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan **NÖROPSİKIYATRİK VE ZİHİNSEL ÖZÜRLÜ HASTALARIN SİTOGENETİK İNCELENMESİ** adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

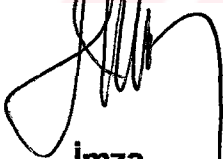
Tez Savunma Tarihi : **16/08/2002**

**İmza**  
Unvanı, Adı ve Soyadı,  
Üniversitesi  
Jüri Başkanı

**Doç. Dr. Osman DEMİRHAN**

**İmza**  
Unvanı, Adı ve Soyadı,  
Üniversitesi  
Raportör

**Prof. Dr. Halil KASAP**



**İmza**  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Üniversitesi

**Yard. Doç. Dr. Dilara KARAHAN**

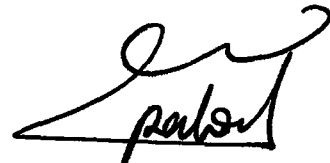


Yukarıdaki Tez, Yönetim kurulunun 29.08.2002 tarih ve 16/08-4 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

**İmza**  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Üniversitesi

**Prof. Dr. Mülkiye KASAP**

**İmza**  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Üniversitesi



**Prof. Dr. Sait POLAT**  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı' na başladığımdan beri ve tez çalışmam süresince beni doğru bir şekilde yönlendiren, yol gösteren, sorunların çözülmesinde her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Osman DEMİRHAN' a sonsuz teşekkürlerimi bütün içtenliğimle arz ediyorum. Ayrıca bana, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı' nda Yüksek Lisans yapmamda her türlü imkanları sunan değerli hocam ve anabilim dalımız başkanı sayın Prof. Dr. Halil KASAP ve hocamız sayın Prof. Dr. Mülkiye KASAP' a sonsuz teşekkürlerimi arz ediyorum.

Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Baş Hekimi Sayın Niyazi YURTSEVEN ve hastane çalışanlarına göstermiş oldukları yardımlarından dolayı teşekkürlerimi iletiyorum. Ayrıca Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Nurgül ÖZPOYRAZ' a da teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından ve her türlü manevi desteklerinden dolayı sayın Yard. Doç. Dr. Dilara SÜLEYMANOVA, Uzm. Dr. Nilgün TANRIVERDİ ve Tek. Mehtap VARDİN' e özellikle teşekkürlerimi sunuyorum.

İstatistik uygulamalarımda bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Refik BURGUT' a ve Arş. Gör. Yaşar SERTDEMİR' e teşekkürlerimi arz ediyorum.

Ayrıca, tez yazımında bana her türlü yardımda bulunan Doktora Öğrencisi Osman GÜLNAZ' a, Arş. Gör. Yusuf SEVGİLER' e, Master Öğrencisi Emel ÇAĞLAR' a, master öğrencisi Gül BAYRAM' a ve Arş.Gör. Ahmet ÇEVLİK' e sonsuz teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda, anabilim dalımızdaki değerli hocalarıma, arkadaşlarıma, memur ve personel arkadaşlarıma, Çukurova Üniversitesi Merkezi Kütüphane memurlarına ve fotoğrafik işlemlerimde yardımlarından dolayı Cemil Ünal' a da teşekkürlerimi iletiyorum.

Manevi yönden bana her zaman destek olan sevgili ANNEM' e ve bütün aileme de sevgilerimi iletiyorum.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Psikiyatrik ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar	3
2.1.1. Psikiyatrik Hastalıklar	3
2.1.1.1. Şizofrenik Bozukluk	3
2.1.1.1.1. Şizofreni ile İlgili Genetik Çalışmalar	4
2.1.1.1.1.1. Aile ve İkiz Çalışmaları	4
2.1.1.1.1.2. Evlat Edinme Çalışmaları	5
2.1.1.1.1.3. Moleküler ve Sitogenetik Çalışmalar	5
2.1.1.1.2. Frajil Bölgeler	7
2.1.1.1.2.1. Frajil Bölgelerin Biyolojik Önemi	7
2.1.1.1.2.2. Frajil Bölgelerin Oluşum Mekanizması	8
2.1.1.1.2.3. Frajil Bölgelerin Sınıflandırılması	10
2.1.1.1.2.4. Frajil Bölgelerin İndüklenmesinde Kullanılan indüktörler	12
2.1.1.2. Bipolar Bozukluk	14
2.1.1.2.1. Bipolar Bozukluk Konusunda Yapılan Genetik Çalışmalar	14
2.1.1.2.1.1. Aile Çalışmaları	15
2.1.1.2.1.2. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları	15
2.1.1.2.1.3. Linkage Çalışmaları	15
2.1.1.3. Diğer Psikozlar	16

2.1.1.3.1. Paylaşılmış Psikotik Bozukluk	16
2.1.1.3.2. Kısa Psikotik Bozukluk	17
2.1.1.3.3. Sanrısız (Paranoid) Bozukluk	17
2.1.2. Nöropsikiyatrik Hastalıklar	18
2.1.2.1.Epilepsi	18
2.1.2.1.1. Epilepsi Genetiği	19
2.1.2.2. Mental Retardasyon	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. GEREÇ	22
3.2. YÖNTEM	24
3.2.1. Kromozomların Elde Edilmesi	24
3.2.2. Preparatların GTG (G-bands by Trypsin using Giemsa) Bantlama Yöntemiyle Boyanması	25
3.2.3. Fotoğraflama İşlemleri	26
3.2.4. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Araştırma ve Kontrol Grubunda Saptanan Bulgular	27
4.2. Araştırma Alt Gruplarında Saptanan Bulgular	48
4.2.1. Şizofrenik Alt Grubuna Ait Bulgular	48
4.2.2. Bipolar Alt Grubuna Ait Bulgular	55
4.2.3. Diğer Psikozlar Alt Grubuna Ait Bulgular	57
4.2.4. Epilepsi Alt Grubuna Ait Bulgular	58
4.2.5. Mental Retardasyon Alt Grubuna Ait Bulgular	60
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	77
EKLER	87
EK-1	87
EK-2	87
EK-3	88
ÖZGEÇMİŞ	89

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b>	Folik asit tarafından uyarılmış fragil bölgeler	30
<b>Şekil 2</b>	Araştırma ve kontrol grubu erkek ve kadınlarda saptanan ortalama fragilite sayılarının karşılaştırılması	47
<b>Şekil 3</b>	Araştırma alt grupları ile kontrol grubunun yaş açısından değerlendirilmesi	48
<b>Şekil 4</b>	Normal ve özel kültürde gözlenen yapısal kromozom anomaliler	49



## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 1</b>	Araştırma grubunun klinik tanılarına göre alt gruplara ve cinsiyete göre dağılımı.	27
<b>Çizelge 2</b>	Araştırma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı.	28
<b>Çizelge 3</b>	Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubunda gözlenen bulgular.	29
<b>Çizelge 4</b>	Araştırma ve kontrol grubunda saptanan frajilitelerin her kromozom için bölgelere göre dağılım ve yüzdesi.	32
<b>Çizelge 5</b>	Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubunda gözlenen frajil bölgelerin genom içindeki dağılımı, sıklığı ve önemlilik sırası.	40
<b>Çizelge 6</b>	Araştırma ve kontrol gruplarına ait kromozom başına düşen ortalama frajil sayısı ve insidansı.	44
<b>Çizelge 7</b>	Araştırma alt grupları ile kontrol grubuna ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayısının dağılımı.	45
<b>Çizelge 8</b>	Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubuna ait özel besiyerinde meydana gelen frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri(%).	46
<b>Çizelge 9</b>	Şizofrenik bozukluk tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	48
<b>Çizelge 10</b>	Araştırma grubunda gözlenen yapısal ve sayısal kromozomal bulgular	51
<b>Çizelge 11</b>	Araştırma alt grupları ile kontrol grubunda saptanan frajilitelerin kromozomlara göre dağılımı.	55
<b>Çizelge 12</b>	Bipolar bozukluk tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	56
<b>Çizelge 13</b>	Diğer psikozlar grubunda yer alan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	57
<b>Çizelge 14</b>	Epilepsi tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	59
<b>Çizelge 15</b>	Mental retardasyon tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.	60



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A</b>	Adenin
<b>Ace</b>	Asentrik Kromozom
<b>AG</b>	Araştırma Grubu
<b>BB</b>	Bipolar Bozukluk
<b>Br</b>	Brom
<b>C</b>	Sitozin (Cytosin)
<b>°C</b>	Santigrad derece (Centigrade Degree)
<b>CAV1</b>	Caveolin 1
<b>CAV2</b>	Caveolin 2
<b>c-fra</b>	Yaygın gözlenen frajil bölgeler (Common fragile sites)
<b>CH<sub>3</sub></b>	Metil grubu
<b>Del</b>	Delesyon
<b>Der</b>	Derivatif kromozom
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit (Deoxiribo Nucleic Acid)
<b>DP</b>	Diğer Psikozlar
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> ed.
<b>Dup</b>	Duplikasyon
<b>DZ</b>	Dizigotik ikiz
<b>End</b>	Endoreduplikasyon
<b>EP</b>	Epilepsi
<b>FHIT</b>	Frajil Histidin Triad geni (Fragile Histidine Triad)
<b>FMR-1</b>	Frajil X Mental Retardasyon-1 geni (Fragile X Mental Retardation-1 gene)
<b>Fra</b>	Fragile sites (Frajil bölgeler)
<b>FudR</b>	Florodeoksiuridin (Flourodeoxyuridine)
<b>G</b>	Guanin
<b>G<sub>2</sub></b>	Gap 2
<b>G<sub>6</sub>PD</b>	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (Glucose-6-phosphate dehydrogenase)

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

<b>G</b>	Gram
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>GTG</b>	G-bands by Trypsin using Giemsa
<b>H</b>	Heterokromatik Bölge
<b>ISCN</b>	An International System for Human Cytogenetic Nomenclature
<b>IQ</b>	Zeka Katsayısı (Intelligence quotient)
<b>İnv</b>	İnversiyon
<b>KCl</b>	Potasyum klorid (Potassium Clorid)
<b>KG</b>	Kontrol Grubu
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	Potasyum dehidrojen fosfat (Potassium Dehydrogen phosphate)
<b>KPB</b>	Kısa Psikotik Bozukluk
<b>Mb</b>	Mega baz
<b>ml</b>	Mililitre
<b>M</b>	Molarite
<b>mar</b>	Marker kromozom
<b>MR</b>	Mental Retardasyon
<b>m-RNA</b>	Haberci Ribo Nükleik Asit (Messenger Ribo Nucleic Acid)
<b>MTX</b>	Methotrexate
<b>MZ</b>	Monozigotik ikiz
<b>NaCl</b>	Sodyum Klorid (Sodium Clorid)
<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O</b>	Di-sodyum hidrojen fosfat dehidrat (Di-sodium hydrogen phosphate dihydrate)
<b>p</b>	Kromozomun Kısa Kolu
<b>PPB</b>	Paylaşılmış Psikotik Bozukluk
<b>Ps</b>	Kromozomun kısa kolunda satellitlerin büyük olması

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ (devamı)

<b>Pss</b>	Çifte satellit (Double satellit)
<b>Q</b>	Kromozomun Uzun Kolu
<b>r-fra</b>	Nadir gözlenen frajil bölgeler (Rare fragile sites)
<b>Rpm</b>	Dakikadaki rotor sayısı (Rotor Per Minute)
<b>S</b>	Sentez (Synthesis)
<b>ŞB</b>	Şizofrenik Bozukluk
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>T</b>	Translokasyon
<b>T</b>	Timin
<b>XLMR</b>	X' e bağlı mental retardasyon (X-linked Mental Retardation)
°	Derece

## ÖZET

### Nöropsikiyatrik ve Zihinsel Özürlü Hastaların Sitogenetik İncelenmesi

Nöropsikiyatrik hastalıklar, genetik faktörlerle olumsuz çevre koşullarının birlikte rol oynadığı multifaktoriyel geçiş gösteren bir hastalık grubudur. Bu konuda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının yanısıra sitogenetik ve moleküler genetik çalışmaları da yapılmıştır. Bu tip hastalıklara sahip kişilerde, kromozom aberasyonlarının ve kromozomal frajil bölgelerin sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışma, Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde şizofrenik bozukluk (134 hasta), bipolar bozukluk (17 hasta), diğer psikozlar (25 hasta), epilepsi (5 hasta) ve mental retardasyon (12 hasta) tanısı konulan 193 hastayı ve kontrol amaçlı sağlıklı 30 kişiyi kapsamaktadır. Çalışma grubumuzu oluşturan hasta ve normal bireylerin normal ve folattan yoksun iki ayrı besiyeri kullanılarak kromozom analizleri yapılmıştır.

Sonuçlarımız hasta grubumuzda genetik dengesizlikte bir artışın olduğunu göstermiştir. Sayısal ve yapısal kromozom aberasyonlarının ve kromozomal frajil bölgelerinin insidansında kontrol grubuna oranla bir artışın bulunduğu saptanmıştır.

Ayrıca cinsiyet ve yaşın frajilite frekansına etkisi de değerlendirilmiş, erkeklerde frajilite görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve yaş faktörünün frajilite üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kromozomal anomaliler ile nöropsikiyatrik ve zihinsel özürlülük arasında bir ilişkinin bulunduğu saptanmış ve bu ilişki literatür bilgileri ile desteklenmiştir. Hasta grubumuzda frajil bölgelerin rastgele dağılmadığı, her hastalık grubu için belirli kromozom band bölgelerinde yoğunlaştığı ve bu band bölgelerinde aday genlerin yerleşmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Buna dayanarak frajil bölgeler ile nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki potansiyel ilişki tartışılmıştır. Bu bulgularımızın nöropsikiyatrik hastalıkların etiyojisinde yer alan major genlerin kromozomal lokalizasyonunun araştırılmasında sitogenetik, moleküler ve populasyon genetiği çalışmalarına önemli katkılar sağlayacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Nöropsikiyatrik hastalıklar, Zihinsel özürlülük, Kromozom analizi, Frajil bölgeler, Kromozom aberasyonları.

## **ABSTRACT**

### **The Cytogenetic Investigation of the Patients with Neuropsychiatric and Mental Retardation**

**Neuropsychiatric diseases are a group of multifactorially inherited disorders, in which genetic factors and negative environmental conditions have important roles for the development of the diseases. In this subject, cytogenetics and molecular genetic studies have been done besides of twin and adoption studies. It is reported that the frequencies of chromosomal aberrations and chromosomal fragile sites are increased in patients with the diseases.**

**This study includes 193 patients with schizophrenia (134 patients), bipolar disorders (17 patients), other psychosis (25 patients), epilepsy (5 patients) and mental retardation (12 patients) from psychiatric and neurologic diseases hospital in Adana, and 30 healthy control individuals. Chromosomal analysis of patient and control groups were performed using normal and folat-deficient mediums.**

**Our results show an increasing genetic instability in patient group according to the control group. In the patient group, the incidence of numerical and structural chromosomal aberrations and chromosomal fragile sites were found to increase.**

**In addition, in this study, the effects of sex differences and age on the frequency of fragility were evaluated. We have demonstrated that the frequencies of fragility in males is higher than in females and there is no age effect on the frequency of fragility.**

**In our study, we established a relationship between chromosomal aberrations, neuropsychiatric diseases and mental retardation, which is supported with literature. Our findings support that the fragile sites where candidate genes may be localized were not distributed randomly, but rather aggregated in spesific chromosomal bands for each disease and candidate genes are perhaps localized on these regions. Thus, the potential relation between fragile sites and neuropsychiatric diseases have been argued. We believe that our results may contribute cytogenetic, molecular and population genetic studies for the investigation of major candidate genes that may have a role in the etiology of neuropsychiatric diseases.**

**Key words: Neuropsychiatric diseases, Mental retardation, Chromosomal analysis, Fragile sites, Chromosomal aberrations.**

# 1. GİRİŞ

Psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıkların kalıtımının multifaktoriyel olduğu yani etiyolojilerinde genetik faktörler ile olumsuz çevre koşullarının birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Bu konuda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının yanı sıra moleküler ve sitogenetik çalışmalar da yapılmıştır<sup>1,2,3,4,5</sup>. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları hastalığın gelişiminde yer alan genetik ve çevre faktörlerinin önemini gösterirken, moleküler ve sitogenetik çalışmalar ise hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayan genlerin yerleşmiş olabilecekleri muhtemel kromozom bölgelerinin ortaya çıkarılmasına yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalar, frajilite ve kromozomal aberasyonların nöro-psikiyatrik hastalıklarda sık rastlanıldığını göstermiştir<sup>6,7</sup>.

Frajil bölge, uygun in vitro koşullar altında kromozomun bir ya da her iki kromatidinde ortaya çıkan gap veya kırıklardır. İlk kez Dekaban tarafından 1965 yılında gösterilmiş olup, günümüzde bu konu hakkında pek çok çalışma yapılmıştır<sup>8,9,10,11</sup>. Son yıllarda elde edilen deneysel veriler, frajil bölgelerin meydana geldiği noktalarda ya da bu noktaların yakınında bulunan genlerin tümör oluşumunda rol oynadığını göstermektedir<sup>12,13,14</sup>. İnsanda saptanan en eski ve en sık gözlenen frajil bölge fra(3)(p14)' dür. Bununla birlikte 2q31, 6q26, 7q32, 16q23 ve Xp22 de sık gözlenen diğer frajil bölgelerdir.

Psikiyatrik hastalıklar arasında en sık gözlenenini, dünya popülasyonunun %1' ini etkileyen şizofreni olup, gençlik yıllarında kişiyi üretim dışına iten ve çevresiyle uyumsuzluk ve çatışmalara yol açan bir hastalık olarak bilinmektedir<sup>6,15,16</sup>. Yapılan çalışmalar 1q21-22, 1q32-41, 4q31, 5q22-31, 6p22-24, 6q21-22, 8p21-22, 9p21, 9q21-22, 10p11-15, 10q21, 13q14-32, 15q13-15, 18p11, 22q11-13, Xp11 ve Xp21 bölgelerinde şizofreniden sorumlu genlerin olabileceğini göstermiştir<sup>6,17,18,19,20,21,22</sup>. Ayrıca inv(9)(q13p11) ve cinsiyet kromozom anöploidileri de şizofrenik kişilerde kaydedilmiş diğer bulgulardır<sup>23,24</sup>.

Bipolar bozukluk, 20. yüzyılda tam anlamıyla tanımlanmış, manik, depresyon ve miks (karışık) türde tepkilerle sık sık yinelenen affektif bir hastalıktır. Prevalansının %0.5-1 ve hastalığın 15-25 yaşlarında kendini

gösterdiği belirtilmiştir<sup>25,26</sup>. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları genetik faktörlerin bipolar bozukluğun gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Linkage çalışmaları sonucunda 4p, 4q, 10p, 11p, 12q23-24, 16p, 18p, 18q, 21q ve Xq kromozom bölgelerinde bipolar bozukluktan sorumlu genlerin olabileceği kaydedilmiştir<sup>27,28,29</sup>.

Epilepsi, nörolojik hastalıklar içerisinde en yaygın gözlenen form olup psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>30,31,32,33</sup>. Epilepsi hastalığının etiolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu ve özellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan epilepsilerde genetik faktörlerin daha sık rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan linkage analizleri; 1q25-31, 6p, 6q, 6q23-25, 8q, 10q, 15q11-13, 15q14, 16p12, 18q, 19q13, 20q13.2 ve 21q22.3 bölgelerinin epilepsi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir<sup>34,35,36,37</sup>.

Zeka geriliği, populasyonun yaklaşık %1-3'ünde gözlenen ve gelişmenin erken evrelerinde algılama ve uyum fonksiyonlardaki eksiklikler sonucunda ortaya çıkan bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Mental retardasyon hastalarının %30-50' sinin oluşum etiolojisi saptanamamış olup, bilinen etiolojik faktörler; kromozom anomalileri, gen bozuklukları, prenatal, doğum esnası ve postnatal evrelerde meydana gelebilecek problemler ve çevresel etkenlerdir.

Sonuç olarak; etiolojisi tam olarak bilinmeyen nöropsikiyatrik ve zihinsel özrürlük gibi hastalıklar ile ilişkili major genlerin lokalizasyonu üzerine pek çok moleküler ve sitogenetik çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda elde edilecek kromozomal anomalilerin ve fragil bölgelerin, hastalık genlerinin fiziksel haritalanması ve izolasyonunun araştırılmasında sitogenetik, moleküler ve populasyon genetik çalışmalarına önemli katkılar sağlayacağı düşüncesiyle planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psikiyatrik ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

#### 2.1.1. Psikiyatrik Hastalıklar

1960' lı yılların sonunda evlat edinilmiş şizofrenik çocukların biyolojik anne-babalarında şizofreni sıklığının yüksek bulunması, psikiyatride yeni bir çığır açmıştır. Bu ve daha sonraki çalışmalar, şizofreni ve diğer major psikiyatrik bozukluklara yatkınlığın nedeninin kalıtsal bir faktör olduğunu desteklemiş ve yaygın olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Yapılan son çalışmalarda, başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik ve nöropsikiyatrik bozuklukta tek bir genin değil birden fazla genin ortaklaşa rol oynadığı (poligeni) ve bu genlerin çevresel faktörlerle etkileşime girerek etkilerini fenotipte gösterdikleri (poligenik kalıtım) saptanmıştır.

#### 2.1.1.1. Şizofrenik Bozukluk

Şizofreni, kişinin alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği ruhsal bir bozukluktur. İnsanı, gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmaların yaşanmasına yol açan bu bozukluğun topluma maliyeti oldukça yüksektir. Şizofrenik belirtileri konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Şizofreninin dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkilediği belirtilmektedir<sup>6,15,16</sup>. Genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, geç başlangıçlı şizofreninin sanıldığı kadar ender olmadığını göstermektedir. Şizofreni kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Ancak en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır<sup>25</sup>.

Pekçok çalışmada, düşük sosyo-ekonomik statüdeki kişilerde şizofreninin yaygın olduğu bulunmuştur<sup>25,38</sup>. Bu durum iki farklı yaklaşımla açıklanmaya çalışılmaktadır. Birincisi; düşük sosyo-ekonomik sınıflarda yer alan kişiler infeksiyon, doğum öncesi bakım yetersizliği ve sitrese karşı toplumsal



desteklerinin zayıf olması gibi olumsuz koşullar nedeniyle şizofreniye yatkın hale gelmektedir. İkincisi, genetik yapılarında şizofreniye yatkınlık taşıyan ailelerde, kuşaklar boyunca düşük sosyo-ekonomik sınıflara doğru bir kayma olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreni tanısı almış kişiler arasında evli olanların oranı toplum ortalamasının altındadır. Burada da iki farklı görüş ileri sürülmektedir. Yalnız yaşamak şizofreniye yatkınlığı arttırabilmekte ya da bu kişiler hastalık nedeniyle aile kurmakta güçlük çekmekte ve daha sık boşanmaktadırlar.

Şizofreninin bilinen 5 tipi bulunmaktadır; bunlar katatonik, paranoid, deorganize, farklılaşmamış ve rezidüel tipleridir. Katatonik tip şizofreni; motor karışıklık, baygınlık, olumsuzluk, sertlik, heyecan, kişisel ihtiyaçlarını karşılayamama ve acı verici uyarıcılara karşı azalmış duyarlılık ile karakterize edilmektedir. Paranoid tipi; endişe, öfke, şiddet ve münakaşa, deorganize tipi; tutarsızlık, pişmanlık davranışları, el çırpma, kuruntu, hayal görme, uygunsuz gülmeler, kendine özgü davranış ve konuşmalar ve sosyal olarak içe kapanıklılık ile karakterize edilmektedir. Farklılaşmamış tip şizofreni; bir alt tipinden daha fazla özelliklere sahiptir. Rezidüel tip şizofrenide ise hastalığın önemli belli başlı semptomları azalmıştır, fakat bazı özellikler örneğin hayal görme ve el çırpma davranışı mevcut olabilmektedir.

#### **2.1.1.1.1. Şizofreni ile İlgili Genetik Çalışmalar**

Genetiğin şizofrenide önemli bir yeri olduğu, ancak genetik etkenlerin tek başına etkili olmayıp çevresel etkenlerle birlikte şizofreni oluşumunda rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu konuda aile ve ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ile moleküler ve sitogenetik çalışmaları yapılmıştır.

##### **2.1.1.1.1.1. Aile ve İkiz Çalışmaları**

Bu konuda yıllardır birçok ülkede yapılan çalışmalarda, şizofreni gelişme riskinin, indeks vakaya olan biyolojik akrabalık derecesi ile arttığı gösterilmiştir<sup>39,40</sup>. Bu risk, yüksek düzeyde paylaşılan genler ile ilişkilidir<sup>41</sup>. Örneğin, üçüncü dereceden akrabalar (kuzenler), genlerinin yaklaşık %12.5'ini

paylaşırlar ve bunlarda şizofreni gelişme riski %2 dir. İkinci dereceden akrabalar (yarı kardeşler), genlerinin yaklaşık %25'ini paylaşırlarken %6'lık bir risk göstermektedirler. Birinci dereceden akrabalar ise (kardeşler, dizigotik ikizler) çoğu genlerin yaklaşık %50'sini paylaşırlar ve bunlar da %9'luk bir risk taşımaktadırlar. Monozigotik ikizlerde ise, genlerin %100'ü paylaşmakta ve riskin %50 olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Diğer taraftan genel popülasyondaki ortalama riskin %1 olduğu bilinmektedir.

#### **2.1.1.1.1.2. Evlat Edinme Çalışmaları**

Evlat edinme çalışmaları, şizofreninin geçişinde genetik ve çevresel faktörlerin ne denli bir role sahip oldukları konusunda bilgilendirici olabilmektedir. Heston<sup>42</sup>, Rosenthal<sup>43</sup> ve Tienari<sup>44</sup> tarafından yapılan çalışmalarda, şizofrenik ebeveynlere sahip çocukların evlat olarak verilip farklı ortamlarda büyütülmelerine rağmen, normal kontrollere göre şizofreni geliştirme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Kety<sup>2</sup> ile Kendler ve Gruenberg<sup>3</sup> tarafından yapılan çalışmalarda ise evlat olarak verilmiş şizofrenik çocukların biyolojik akrabalarında şizofreni geliştirme riskinin kontrollerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu bulunmuş, ancak biyolojik olmayan akrabalarında ise risk kontrollerden pek farklı bulunmamıştır.

Özet olarak; aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genetik faktörlerin, şizofreninin ailesel geçişinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan genetik dışı faktörlerin geçişte ne gibi bir role sahip olduğu pek açık değildir. Ancak bazı çalışmalar, genetik dışı faktörlerin, şizofreninin gelişimine az da olsa bir katkısının olabileceğini göstermiştir<sup>40,45</sup>.

#### **2.1.1.1.1.3. Moleküler ve Sitogenetik Çalışmalar**

Genetik faktörlerin şizofreni gelişmesinde büyük bir etkiye sahip olduğu artık bilinmektedir. Ancak henüz şizofreniden sorumlu herhangi bir spesifik gen saptanamamıştır<sup>46</sup>. Genel olarak, şizofreninin oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığına ve poligenik bir kalıtım şeklinin bulunduğu inanılmaktadır<sup>47,48</sup>. Şizofreni için sitogenetik uygulamalar, şüpheli lokusları

tanımlamaya yönelik alternatif bir yaklaşım olabilmektedir<sup>49</sup>. Kromozom anomalileri sadece linkage çalışmaları için aday genleri bulmaya yardımcı olmakla kalmaz, pozisyonel klonlamaya da yardımcı olabilmektedir. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olarak anöploidi, yeniden düzenlenmeler ve delesyonlar gibi bazı kromozomal anomaliler de rapor edilmiştir<sup>50,51,52,53,54,55</sup>. Henüz tam olarak belirgin bir kromozomal anomali belirtilmemiştir. Bu da şizofreninin genetik etiyolojisinin heterojen olduğunu göstermektedir<sup>47</sup>.

Şizofreni üzerine yapılan linkage analizleri sonucunda, 9 no' lu kromozomun perisentrik bölgesi oldukça ilginç bulunmuş ve bu bölgede inversiyon [Inv(9)(q13p11)] oluşumu esnasında meydana gelen kırık noktalarında şizofreniden sorumlu genlerin olabileceği ileri sürülmektedir<sup>23,24,56,57</sup>.

Cinsiyet kromozom anomalileri de şizofrenik kişilerde saptanan bir diğer sitogenetik bulgudur. XXY cinsiyet kromozomal düzensizliği genel popülasyonda görülme sıklığı %0.2 iken bu oran şizofrenik kişilerde 4-6 kez daha yüksek bulunmuş, bununla birlikte XXX, XYY ve XO durumları da şizofrenik kişilerde gözlenen diğer cinsiyet kromozom anomalileri arasında yer almıştır<sup>23,58</sup>.

İskoçyalı geniş bir ailede yapılan sitogenetik analizler sonucunda şizofreni ve diğer psikozlarla ilişkili olabilecek dengeli bir translokasyon [t(1;11)(q42.2q21)] ile birlikte t(2;18)(p11.2p11.2), t(1;7)(p22q22), inv(4)(p15.2q21.3), trizomi 5(p14.1), fra(8)(q24), fra(10)(q24) ve del(5)(q21-23.1) gibi diğer kromozomal anomalileri de rapor edilmiştir<sup>52,53,59,60,61,62,63</sup>.

Psikiyatrik hastalıklarda yapılan linkage analizleri sonucunda, 1q21-22, 1q32-41, 4q31, 5q22-31, 6p22-24, 6q21-22, 8p21-22, 9p21, 9q21-22, 10p11-15, 10q21, 13q14-32, 15q13-15, 18p11, 22q11-13, Xp11 ve Xp21 gibi frajil bölgeler ile şizofreni arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır<sup>6,17,18,19,20,21,22</sup>.

Bugüne kadar şizofreni üzerine yapılan moleküler çalışmalarda, dopamin reseptör genleri ve diğer nörotransmitter reseptörleri veya enzimleri kodlayan genler ile çeşitli nöropeptidlerin (örneğin enkephalin ve beta endorphin genleri) şizofreni oluşumunda rol oynayabileceği de belirtilmiştir<sup>7,64,65</sup>.

### **2.1.1.1.2. Frajil Bölgeler**

Bugün üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı, onkogenler ile yakın ilişkisi olduğu saptanan kromozomal frajil bölgeler, uygun in vitro koşullar altında kromozomun bir ya da her iki kromatidinde ortaya çıkan çoğunlukla boyanmamış gap, daha az sıklıkta kırık ve çok nadir gözlenen delesyonlar, multiradial oluşumlar ve asentrik fragmentler şeklinde tanımlanabilmektedir<sup>8,9,10</sup>.

Frajil bölgeler, ilk kez 1965 yılında Dekaban tarafından gösterilmiş ve daha sonra 1969 yılında Lubs ve arkadaşları, X kromozomu üzerinde Xq27' de eksprese olan ve mental retardasyona neden olduğu saptanan frajil bölgeyi tespit etmişlerdir. Günümüze kadar frajil bölgelerle pek çok çalışma yapılmıştır. Fra (3)(p14), insanda saptanan en eski ve en sık gözlenen frajil bölge olması ile karakterizedir. Bununla birlikte insanda en çok gözlenen diğer frajil bölgeler 2q31, 6q26, 7q32, 16q23 ve Xp22' dir. Bunlara ek olarak pek çok frajil bölge daha belirlenmiş ve günümüze kadar bu sayı 120 dolaylarına çıkmıştır.

#### **2.1.1.1.2.1. Frajil Bölgelerin Biyolojik Önemi**

Frajil bölgelerin klinik önemi yıllarca tartışılıp değerlendirilmiştir. X'e bağlı mental retardasyonun en çok gözlenen tipi olan frajil-X (Xq27.3) dışında otozomal frajilitelerin herhangi bir fenotipik düzensizliğe yol açmadığı bilinmektedir. Bunun yanısıra X kromozomu üzerinde yer alan, nadir olarak gözlenen frajil bölgelerden FRAXF (Xq27-q28)' in de mental retardasyona neden olduğu fakat herhangi bir fenotipik anormalliğe yol açmadığı belirtilmiştir<sup>11</sup>.

Frajil bölgelerin, bazı kanser türlerinde delesyon, duplikasyon ve/ veya translokasyon ile ilişkili kromozom kırıklarına yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmektedir<sup>12</sup>. Son yıllarda elde edilen deneysel veriler, kırılma bölgelerinde veya yakın bölgelerinde bulunan genlerin tümör oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. 1990 yılında Yunis<sup>14</sup>; 16 farklı mutajen ve kanserojen kullanarak yaptığı bir çalışmada 110 frajil bölge tespit etmiştir. Bu bölgelerden 73' ü kanser kromozom kırıkları ile, 21' i belli kromozomların bant ve subbantlarında

haritalanmış olan onkogenler ile aynı bölgeye rastlamaktadır. Frajil bölgelerin, çeşitli mutajenik etkenlerin hedef bölgeleri olduğu, mutajen ve kanserojenlerin nokta mutasyonları şeklinde genomik değişikliklere yol açtığı ileri sürülmüştür<sup>13,14</sup>.

İnsan genomunda sık gözlenen FRA3B (3p14.2) bölgesi ile yapılan moleküler analizler, bu bölgenin bazı kanser tiplerinde yatkınlığı arttırdığını ortaya çıkarmıştır. FHIT tümör süpressör geni FRA3B bölgesi içerisinde yer alır ve bu gende meydana gelen bir frajilite ve/veya delesyon, genin inaktive olmasını sağlamaktadır.

Sık gözlenen diğer bir frajil bölge olan FRA7G (7q31.2)' nin; kolon karsinomaları, ovaryum adenokarsinomaları, renal hücre karsinomaları, baş ve boyun squamoz hücre karsinomalarında olduğu kadar akciğer ve prostat kanserlerinde de sık gözlenen 1 Mb' lık delesyon bölgesi içerisinde olduğu gösterilmiştir. FRA7G, insan kanserlerinde yüksek sıklıkta delesyona uğrayan bir bölge olup, insan caveolin 1 ve 2 genlerinin (CAV1 ve CAV2) bu bölgenin çevresinde yerleşik olduğu ve bunların tümör süpressör genleri olabileceği varsayılmaktadır<sup>11,12</sup>.

16 no' lu kromozomun uzun kolu ise kanser genetiğinde büyük bir merak konusudur. Çünkü tümör hücrelerinde bu bölgede sık rastlanan kayıplar bulunmuştur. Bununla birlikte Wilm's tümörü için 16q26 bölgesinde ve familiyal lösemi için de 16q21-23.2' de yerleşik olan bir gen sorumlu tutulmuştur<sup>12</sup>. Ayrıca, frajil bölgeler tümörlerde gen amplifikasyonuna yol açabilir ve bu bölgelerdeki DNA' nın virusların integrasyonunu kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür<sup>11</sup>.

#### **2.1.1.1.2.2. Frajil Bölgelerin Oluşum Mekanizması**

Frajil bölge ekspresyonunun gerçekleşmesinde, geciken replikasyon ve tamamlanamayan kromozom kondensasyonunun rol oynadığı yapılan DNA replikasyon çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, kromozoma ait yapısal bir anomali olan frajil bölgeyi ortaya çıkaran model, basit olarak iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada; hücre

siklusunun S fazı süresince, çeşitli etkiler ile primer frajil bölgenin sahip olduğu tekrar DNA dizilerinin kompozisyonlarındaki farklılıkların oluşmasıdır. İkinci aşamada ise etkilenmiş bu frajil bölgeye ait DNA dizisi G2 aşamasına girmeden önce tamir edilemez ise, bu faza girmesi gecikecek ve dolayısıyla kromatin kondensasyonunun gerçekleşmesi ve ilerlemesi de engellenmiş olacaktır. Böylece frajil bölgelere ait bu DNA dizileri mitozda kromozom üzerinde gapların oluşumuna yol açacaktır.

Geç replikasyonun neden olduğu bu kondensasyon bozukluğu, frajil bölgelerdeki DNA dizilerinde meydana gelen bir takım değişikliklerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu değişiklikler;

1. DNA' nın belirli bir tekrar nükleotid dizilerini içermesi, kromozom kondensasyonundan önce ya normal replikasyon sırasında ya da replikasyon tamirinin gerçekleşmesinde bir engel teşkil etmektedir. Bununla ilişkili olarak A-T' ce zengin frajil bölgelerin bir amplifikasyon ürünü olduğu bir çok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir. Örneğin, 9qh bölgesi yüksek sayıda A-T' ce zengin tekrar satellit DNA dizileri içermektedir ve bu bölgede folik asit ve timidin yokluğuna duyarlı olan 9q12' de bir frajil bölge meydana gelmektedir.
2. Bu amplifikasyon mekanizmasına alternatif olarak, evölüsyon boyunca korunmuş C-G' ce zengin telomerik DNA dizilerinde frajil bölgelerin meydana geldikleri ileri sürülmektedir. Örneğin, bazı primatlardan elde edilen tekrar telomerik DNA dizilerinin insan kromozomlarına hibridize edilmesinden yararlanılarak yapılan çalışmalarda, insanın 2 nolu kromozomunun oluşmasını sağlayan primatta iki ayrı akrosentrik kromozomun füzyon noktası 2q13' te bulunan frajil bölgeye rastlamaktadır. Bu model, insan genomunda görülen frajil bölgelerin rastgele meydana gelmediğini açıklamaya yardımcı olabilir.
3. DNA amplifikasyon mekanizmasıyla ilgili en iyi örnek; moleküler düzeyde incelenerek açığa kavuşturulmaya çalışılan, X' e bağlı kalıtım gösteren Frajil X sendromudur. Bu sendromun ortaya çıkış sebebi Xq27.3' de lokalize olan FRAXA' daki CGG tekrarlarıdır. Bu tekrarlar, normal bireylerden frajil X

sendromlu bireylere doğru çeşitlilik göstermektedir. Normal bireylerde bu sayı 5-50 arasında olurken hasta kişilerde bu sayı 200' ün üzerindedir. CGG tekrarları genellikle genlerin transkripsiyon başlama bölgelerinin yakınında bulunurlar. Tekrar bölgelerinde yer alan CpG adalarında spesifik metilasyon farklılıkları gözlenmiştir. Bu metilasyonun FMR-1 m-RNA' sının ekspresyon kaybı ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Folik aside duyarlı frajil bölgelerden FRAXE, FRAXF, FRA16A ve FRA11B' lerin de CGG tekrarlarına sahip oldukları gösterilmiştir<sup>66</sup>.

### **2.1.1.1.2.3. Frajil Bölgelerin Sınıflandırılması**

Frajil bölgeler, ekspresyonlarını indükleyen ajanlara ve genel populasyondaki prevalanslarına göre iki gruba ayrılmaktadırlar<sup>67,68</sup>.

a-) Nadir Gözlenen veya Kalıtsal Frajil Bölgeler (r-fra )

b-) Sık Gözlenen veya Yapısal Frajil Bölgeler ( c-fra )

#### **a-) Nadir Gözlenen veya Kalıtsal Frajil Bölgeler (r-fra)**

Nadir gözlenen veya kalıtsal frajil bölgeler (r-fra) Mendeliyen kalıtımla kalıtılan, insan populasyonunda frekansı düşük olan buna karşılık metafazlarda yüksek oranda gözlenen spesifik bölgelerdir. Örneğin FRA16B, Berenil ile indüklendiği zaman metafazların %90' ından daha fazlasında gözlenir<sup>11</sup>.

r-fra bölgeler, kendilerini indükleyen özel kültür durumlarına göre alt gruplara ayrılırlar. Ancak bu grupların en büyük olanı folik aside duyarlı olanlardır. Düşük folat ve timidin, Methotrexate (MTX), Flourodeoxyuridine (FudR) ve yüksek timidin durumlarında eksprese edilirler. En iyi bilineni Xq27.3 bandında yer alan frajil bölgedir. Frajil X olarak bilinir ve gen sembolü FRAXA' dır<sup>69</sup>. Diğer folik aside duyarlı r-fra bölgelerin klinik önemleri halen bilinmemektedir. Bununla beraber bazı çalışmalarda folik aside duyarlı r-fra bölgelerin, mental retardasyon gösteren bireylerde normal bireylere oranla daha fazla eksprese edildikleri gösterilmiştir. Diğer bazı r-fra bölgeler ile bazı hematolojik kanserler ve lenfomalar arasında da bağlantı kurulmaya

çalışılmaktadır. r-fra bölgelerin son yayınlarda sayısının 30 olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Ayrıca r-fra bölgelerinin sadece heterozigot durumu söz konusudur. Kromozomlarda yer alan r-fra bölgeler gerçek dinamik mutasyonlardır. Bunlar, CCG mikrosatellitlerin veya AT' ce zengin minisatellitlerin oldukça fazla uzamasında ortaya çıkarlar. Tekrar ünite sayısının normalden fazla artış göstermesi durumunda yani premutasyon oranından frajil bölgenin eksprese edildiği tam mutasyona neden olurlar. Tam mutasyonlar, genomik instabilite bölgeleridir ve genleri inaktive edebilirler<sup>70,71,72</sup>.

### **b-) Sık Gözlenen veya Yapısal Frajil Bölgeler (c-fra):**

Sık gözlenen frajil bölgeler (c-fra), r-fra bölgelerin aksine popülasyonda sıklıkla gözlenen buna karşılık hücrelerde düşük oranlarda ortaya çıkan frajil bölgelerdir. Bunun yanısıra r-fra bölgeler sadece heterozigot durumda gözlenirken, c-fra bölgeler aynı hücredeki her iki homolog kromozomda da gözlenmektedir. Kromozomal düzensizliklere zemin hazırladıkları düşünülen otozomal lezyonlar, sıcak noktalar olarak ta kabul edilirler. c-fra bölgelerin son yayınlardaki sayısının 90 olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>.

c-fra bölgelerin klinik önemleri hakkındaki bilgilerin az olmasına rağmen, onkogen ve protoonkogenlerin lokalize oldukları bantlarda ya da bunlara yakın bantlarda meydana gelmelerinden dolayı bu bölgeler ve kanser oluşum mekanizmaları arasında bağlantı kurulmaya çalışılmaktadır<sup>73,74</sup>.

c-fra bölgeler aynı zamanda goril, şempanze, fare, rat ve köpeklerde de saptanmıştır. Bunların evrimsel önemleri incelenmiş ve primat kromozomlarındaki kırık noktaların çoğunun frajil bölgelerde ya da bu bölgelere yakın noktalarda olduğu ve gen bağlantı gruplarındaki c-fra bölgelerin ortaya çıkışının insana kadar korunduğu sonucuna varılmıştır<sup>75</sup>.

FRA3B (3p14.2), insan genomunda sık gözlenen frajil bölgelerin en aktif olanıdır. Hücrelerin DNA replikasyon inhibitörü olan aphidicoline (APC) maruz kalması durumunda eksprese olur. Yapılan çalışmalar sonucunda FRA3B' nin allel-spesifik geç replikasyon neticesinde meydana geldiği saptanmıştır<sup>76</sup>. Aynı durum frajil bir bölge olan FRA7H (7q32.3) için de geçerlidir. In situ



hibridizasyon kullanarak yapılan bir çalışmada bu bölgenin replikasyonunun S fazının farklı zamanlarında meydana geldiği gösterilmiştir. Bu her iki durum, gecikmiş replikasyonun, APC ile indüklenmiş c-fra bölgelerde frajiliteye neden olduğunu göstermektedir.

#### **2.1.1.1.2.4. Frajil Bölgelerin İndüklenmesinde Kullanılan İndüktörler**

Frajil bölgelerin ortaya çıkması için hücreler kromozom preparasyonu öncesinde özel şartlar altında kültüre edilmelidirler. Bu genellikle ya folik asitten veya timidinden yoksun besiyerleri kullanarak (Ör.M199) ya da besiyerine bazı uyarıcıların sonradan ilave edilmesiyle gerçekleşir. Kromozom replikasyonunu bloke etmek amacıyla folat metabolizmasını bozan veya deoksinükleotidlerin sentezinde yer alan enzimlerin inhibe edildiği kültür koşulları kullanılmaktadır<sup>77</sup>. Bu amaçla kullanılan uyarıcılar şunlardır; Aphidicolin, Methotrexate, Flourodeoxyuridine, Flourodeoxycytidine, Caffein, Campotothecin, 5-Bromourasil, 5-Azacytidin ve Distamycin A.

**a)Aphidicolin** : Aphicolin, Nigrospora sphaerica'den elde edilen bir diterfonoid mitotoksindir ve ökaryotlarda nükleer DNA replikasyonunun bir inhibitörüdür. Replikasyon çatalının oluşumunu bloklayarak replikasyonu basamak basamak engellemektedir. Böylece DNA-Polimeraz  $\alpha'$  nın fonksiyonunu sınırlayan karsinojen bir kimyasaldır.

**b)Methotrexate (4-Amino-10-metylfolic acid)** : Folik asit antagonistidir. Folik asite çok sıkı bağlanarak onu indirger ve inaktif hale getirir. Etkisini dihidrofolat redüktaz üzerinde gösterir.

**c)Flourodeoxyuridine ve Flourodeoxycytidin** : Ribonükleozidlerin ve fosforlanmış derivelerinin oluşumundan sorumludur. Timidilat sentezini bloklayarak DNA sentezinde gerekli olan deoksimonofosfat oluşumunu sınırlamakta ve dolayısıyla DNA sentezi engellenmektedir. Flourodeoxyuridin, DNA'ya tümüyle girmez, urasil ile büyük bir benzerlik gösterir. Ribosid ve ribosid fosfatlar oluşturarak urasil gibi işlev gösterir ve deoksiuridin monofosfatı timidin monofosfata çeviren timidin sentetaz enzimini inhibe eder. Böylece timidin sentezi önlenir, bu da DNA sentezinin inhibe olmasına neden olur.

**d)Caffeine:** Bir metilksantin türevi olup fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. Replike olan hücrelerde DNA tamirini inhibe ederek spesifik frajil bölgeleri indüklemektedirler.

**e)Camptothecin :** Spesifik bir topoizomerez I inhibitörüdür. G2 evresinde kùltürlere uygulanır.

**f)5-Bromourasil :** Timin analoğu olup, timin molekülünün 5. pozisyonundaki CH<sub>3</sub> grubu yerine 5-Bromourasilden Brom ( Br ) gelmiştir. DNA replikasyonu esnasında timin yerine DNA yapısına girdiğinde adenin ile eşleşir. Bir sonraki replikasyonda ise guanin ile eşleşerek DNA'da mutasyon oranını artırır.

**g)5-Azacytidin :** Bu ajanın da indükleyici fonksiyon gösterdiği saptanmıştır.

**h)Distamycin A :** DNA' daki A-T demetlerine bağlanarak kromozom kondensasyonunun inhibisyonuna neden olurlar.

### **2.1.1.2. Bipolar Bozukluk**

Bipolar bozukluk (BB) birkaç yüzyıl önce farkedilmiş, ancak 20. yüzyılda tam anlamıyla tanımlanmıştır<sup>78</sup>. Siklotimik bir kişilik üstünde gelişen, manik, depresyon ve miks (karışık) türde tepkilerle sık sık yinelenen, otonomlu ve coşkusal bozukluklarla birlikte görülen, belirli psikotik belirtilerle kendisini gösteren ve ilerleyici ruhsal yıkıntıya neden olmayan affektif bir hastalıktır. Bipolar bozukluk; bipolar I, II ve III bozuklukları, false unipolar bozukluk ve subsendromal bipolar bozukluk olmak üzere 5 alt gruba ayrılmakta<sup>79,80</sup> ve prevalansının %0.5-1 olduğu tahmin edilmektedir<sup>26</sup>. 15-25 yaşları arasında kendini gösteren hastalık erkek ve kadınları eşit oranda etkilemektedir. Hastalık manik ve depresif epizodlarla karakterize edilir<sup>81</sup> ve hastada, bu epizodlardan biri ağır basabilir ya da ruhsal değişim durumu siklik olabilir.

Hastalığın manik fazı; ruhsal durumun artması, hiperaktivite, fikirlerin ya da düşüncelerin unutulması, kendine saygınlığın artması (self-esteem), azalmış uyku ihtiyacı, savunma, normalden daha fazla konuşma, amaçsız aktivitelerde artış (ör. adım atma, kol çevirme gibi), huzursuzluk, istemeyerek kilo alma, zayıf karakter kontrolü, aşırı sorumsuz davranış şekilleri, kuruntu ve hayal görme ile karakterize edilir. Hastalığın depresif fazı ise; kendine saygınlığın artmasında kayıp, içe kapanıklık, çaresizlik ve değersizlik kaygıları, aşırı ve yersiz suçluluk, haftalarca ve aylarca süren yorgunluk ve bitkinlik, aşırı tembellik, sürekli günlük uyku hali, uykusuzluk (insomnia), konsantrasyonda zorluk, iştah kaybı, istemeyerek kilo kaybı, ölümle ilgili anormal düşünceler, günlük aktivitelere ilginin azalması, hafıza kaybı (amnesia), intihar ile ilgili düşünceler, planlar ve girişimler ile karakterize edilir.

#### **2.1.1.2.1. Bipolar Bozukluk Konusunda Yapılan Genetik Çalışmalar**

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, bipolar bozuklukların gelişiminde genetik faktörlerin rollerini açık bir şekilde desteklemektedir.

### **2.1.1.2.1.1. Aile Çalışmaları**

20. yüzyılın ilk yarısında yapılan aile çalışmaları, bipolar bozukluğun ailesel geçiş gösterdiğini ortaya koymuştur. Fakat çoğu klinikçilere göre kalıtım modelinin kompleks olduğu, basit mendeliyen geçiş izlemediği ileri sürülmüştür<sup>82</sup>. Gershon ve ark.<sup>4</sup> bipolar probandların akrabalarında %25'lik bir risk olduğunu, Tsuang ve ark.<sup>5</sup> bu riskin %17.7 düzeyinde, Winokur ve Crowe<sup>83</sup> %5 ve Maier ve ark.<sup>84</sup> ise %3.7 düzeyinde olduğunu rapor etmişlerdir.

### **2.1.1.2.1.2. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları**

Bugüne kadar yapılan pek çok ikiz çalışmadan elde edilen bulgular; monozigotik (MZ) ikizlerin, dizigotik (DZ) ikizlere göre daha fazla risk altında olduğunu ve bunların da genel popülasyona göre 45-75 kez daha fazla bir risk taşıdıklarını göstermektedir. Evlat edinme çalışmaları, probandların biyolojik akrabalarında evlat edinilmiş yakınlarına göre daha fazla risk bulunduğunu göstermektedir<sup>82</sup>.

### **2.1.1.2.1.3. Linkage Çalışmaları**

Günümüze kadar bipolar bozukluk üzerinde çok sayıda linkage çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde; bipolar bozukluk ile X kromozomu üzerindeki renk körlüğü ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim lokusları (Xq28) arasında bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir<sup>85</sup>. Moleküler analizler sonucunda bipolar bozukluğa neden olan lokusun renk körlüğü ile G6PD enzim lokusları arasında ve renk körlüğü lokusuna daha yakın olduğu belirtilmiştir<sup>20</sup>, daha sonraki analizlerde bu ilişki tartışmalı hale gelmiştir. Mendlewicz ve ark.<sup>86</sup>, Xq27 üzerindeki bir lokusun bipolar bozuklukla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşler ancak diğer çalışmalarda Xq26'daki bir lokusun bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>87</sup>. Kromozom 11 üzerinde yer alan Harvey ras onkogeni ve insulin gen bölgesindeki DNA markerları ile bipolar bozukluk arasında bir ilişkinin olduğu ve kromozom 11p14-15.3'de yerleşik olan tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz genleri ile bipolar bozukluk arasında

da bir ilişkinin bulunduğu bildirilmiştir<sup>26,88</sup>. Bununla birlikte yapılan linkage çalışmaları sonucunda 4p, 4q, 10p, 12q23-24, 16p, 18p, 18q, 21q ve Xq bölgelerinin bipolar bozukluk ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>27,28,29</sup>.

Kromozomal aberasyonların da bipolar bozukluğun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Dengeli resiprokal translokasyon t(1;11)(p42.1q14.3)' in, bipolar ve major psikotik hastalıklarda sık meydana geldiği rapor edilmiştir<sup>59</sup>. Ayrıca nadir olarak gözlenen inv(18)(p11.3q21.1) bipolar bozukluğu olan bir ailede gözlenmiş ve 18 no' lu kromozom üzerinde meydana gelen kırık noktaların linkage gösterilen bölgelerde gerçekleştiği ve bu hastalıkla ilişkili genlerin kırık noktalarda kesilmiş olabileceği ileri sürülmüştür<sup>29</sup>.

### **2.1.1.3. Diğer Psikozlar**

Bu bölümde hasta grubumuzda gözlenen paylaşılmış psikotik bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve sanrısız (paranoid) bozukluklardan bahsedilecektir.

#### **2.1.1.3.1. Paylaşılmış Psikotik Bozukluk**

Paylaşılmış psikotik bozukluk (PPB), ender olarak görülen bir hastalık olup ilk kez 1860'da Jules Bailarger "Folie a communique" (etkileşim hastalığı) adıyla tanımlanmıştır. Burada, önceleri görel olarak sağlıklı bir kişinin, çok yakın ilişki içinde bulunduğu bir hasta kişinin etkisinde kalarak hastalanması ve etkilendiği kişinin sanrılarına benzer sanrılar geliştirmesi söz konusudur. PPB'nin prevalansı hakkında çok az düzenli bilgi olmakla birlikte, prevalansın kadınlarda erkeklere göre, alt sosyoekonomik gruplarda üst sosyoekonomik gruplara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Vakaların %95'inden fazlasında bu durum ailenin iki bireyi arasında meydana gelmektedir. Birlikte yaşayan çiftler ve anne-çocuk en sık rastlanan kombinasyonlardır. Bunu, hastalıklı erkek ya da kız kardeşi bulunan kadınlar izlemektedir. Baskın kişinin hastalığı sıklıkla ya şizofreni ya da paranoid bozukluktur. Vakaların hemen hemen 3/4'ünde sanrılar paranoid tiptedir, %25'inde yakınından etkilenen kişinin sağırılık, körlük, serebrovasküler hastalık v.b. gibi fiziki bir özürü vardır.

### **2.1.1.3.2. Kısa Psikotik Bozukluk**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)' da yeni bir tanı grubu olarak ele alınan kısa psikotik bozukluk (KPB) iki tanısall kavramı kapsamaktadır: kısa süre (bir aydan az, en az birgün) ve bireyin premorbid işlevsellik düzeyine dönmesiyle sonuçlanan pozitif psikotik semptomların görülmesi ve şiddetli bir ya da birkaç psikostressöre yanıt olarak gelişmesi. KPB, sık görülen bir bozukluk değildir. Tanı kriterlerindeki farklılıklar ve diğer metodolojik sorunlar yüzünden insidansı, prevalansı, cinsiyet oranı, hastalığın ortalama başlangıç yaşı konusunda güvenilir bilgiler yoktur. Klinik izlenimler gençlerde yaşlılara göre daha fazla görüldüğü yönündedir. Alt sosyoekonomik sınıflarda, kişilik bozukluğu olanlarda, doğal afetlere maruz kalanlarda ve büyük kültürel değişimler yaşayan kişilerde daha sık rastlanmaktadır. Bugüne kadar yapılan aile çalışmaları, KPB' de genetik bir yatkınlığın olduğunu desteklemektedir.

### **2.1.1.3.3. Sanrısall (Paranoid) Bozukluk**

Kalıcı ve ısrarlı bir veya daha fazla sanrının klinik görünümüne egemen olduğu durumları tanımlayan ve geçmişte paranoya veya paranoid bozukluk olarak bilinirken bugün sanrısall bozukluk olarak isimlendirilen hastalığın psikiyatri tarihçesi içinde önemli bir yeri vardır. Sanrısall bozukluk, şizofreni gibi önemli psikiyatrik bozukluklara göre ender rastlanan bir bozukluktur. Bozukluğun temel belirtileri olan sanrıların ayırıcı niteliği dolayısıyla, aileler veya adli kurumların zorlaması olmaksızın, kendiliklerinden psikiyatri birimlerinden yardım talep etmeleri ve toplum örneklemelerinde özellikle kağıt-kalem testleri ile tanınmaları da çok güçtür. Sanrısall bozukluğun insidansının yüzbinde 0.7-3 ve prevalansının yüz binde 25-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Sanrısall bozukluğun başlangıç zamanı, orta ve geç yetişkinlik çağlarıdır. Ortalama başlangıç yaşı 40 civarındır, fakat 18 ile 90 arasındaki yaşlarda başlayan olgularda bilinmektedir. Yapılan aile çalışmaları, sanrısall bozukluğu olanların akrabaları arasında aynı bozukluğu gösterenlerin ve bozukluk ile ilişkili kişilik

özelliklerinin (kuşkuculuk, kıskançlık gibi) yüksek oranlarda bulunduğunu göstermiştir. Genetik geçişe ilişkin diğer çalışmalar ipuçları vermekten uzaktır<sup>25</sup>.

## **2.1.2. Nöropsikiyatrik Hastalıklar**

### **2.1.2.1. Epilepsi**

Epilepsi, nörolojik hastalıklar içerisinde gözlenen en yaygın form olup, serebral hemisferlerdeki nöronların hipereksitabilitesi sonucunda meydana gelen, tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen klinik bir fenomendir. Epilepsi tek bir hastalık olmayıp aynı temele dayanan hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur<sup>30,31</sup>. Epilepsi prevalansının ABD, Avrupa, Nijerya, Hindistan ve Çin gibi ülkelerde 1000' de 5-8 düzeylerinde olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte tüm toplumlarda epilepsi prevalansının benzer olduğu kabul edilmektedir. Ancak çoğu tropik ülkelerde örneğin Panama yerlilerinde 1000 de 57 gibi yüksek prevalans değerleri de bildirilmiştir<sup>89</sup>. Yaşlara göre epilepsinin prevalansı incelendiğinde, ergenlik çağında prevalansın 1000'de 6-8 lere ulaştığı bilinmektedir. Yaşa bağlı olarak yeni olgular eklendiği için prevalansta kısmı artışlar gözlenebilmektedir<sup>90</sup>. Ergenlik döneminden sonra epilepsi prevalansı azalır. Bunun sebebi bazı olguların remisyona girmesi ve epileptik popülasyondaki intihar ve serebral tümörler nedeniyle ölüm oranlarının artmasıdır<sup>89</sup>.

Epileptik hastalarda psikiyatrik bozukluklar genel popülasyona göre daha yüksek görülmektedir. Günümüzde epileptik hastaların %20-30' unun psikolojik sorunlar yaşadığı saptanmıştır<sup>32,33</sup>. Epilepsi ve psikoz ile ilgili prevalans çalışmalarında çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda epilepsili hastalarda psikoz prevalansı %5-9 arasında bildirilmiştir. Temporal lob epilepsisinde daha fazla psikotik bozukluk görüldüğü de kabul edilen bir görüştür. Kompleks parsiyel epilepsisi olan hastaların %10-30' unda psikoz bildirilmiştir. Özellikle şizofrenik benzeri ve paranoid tip psikozlarla ilişkilidir. Genel popülasyona göre epileptiklerde depresyon ve diğer emosyonel sorunlar daha sık görülmekle birlikte, şizofreni benzeri psikozlardan daha seyrek görülmektedirler. Epilepside iki uçlu mizaç

bozukluğu nadir görülür. Maninin epileptiklerde nadir görülmesinin sebebi antikonvülzonların antimanik etkisinin olmasına bağlanmıştı<sup>33</sup>.

### 2.1.2.1.1. Epilepsi Genetiği

Epilepsi hastalarının yaklaşık %50' sinin etiyolojisinde genetik faktörlerden söz edilebilir. Çoğu kalıtsal hastalıklar nöbetler ile kendini belli etmektedir ve birkaç spesifik epilepsi sendromu predominant olarak bir genetik temele sahiptir. Son gelişmeler, nöbet/epilepsi ve kalıtım arasındaki kompleks ilişkiyi aydınlatmaya yardımcı olmaktadır<sup>30</sup>. Çocukluk döneminde ortaya çıkan epilepsilerde, genetik faktörler daha sık rol oynamaktadır. Yetişkinlerde ve fokal patolojik lezyonlara sahip hastalarda ise tersine genetik faktörlere daha az oranda rastlanmaktadır. Epileptik hastalar ile akrabaları arasında genetik yakınlık azaldıkça, epilepsi riski de azalmaktadır. Kırk yaşında ve primer jeneralize epilepsi tanısı konan hastaların kardeşlerinde epilepsi riski %3-4, bu hastaların çocuklarında %4-6, anne ve babalarında %2-3 olarak saptanmıştır<sup>31</sup>. Epilepsi riskinin en yüksek olduğu grup primer jeneralize epilepsili hastaların akrabalarıdır. Yapılan çalışmalar annesi epilepsi hastası olan çocukların, babası epileptik olanlara göre daha yüksek risk taşıdıklarını göstermektedir<sup>89</sup>.

Yapılan sitogenetik çalışmalarda; ring kromozom 14 ve 20, inversiyon-duplike kromozom 15, trizomi 21 ve fra(X)(q27.3) gibi bazı spesifik kromozomal hastalıklara sahip kişilerde epilepsi gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>30</sup>. Zhou ve arkadaşları<sup>91</sup> epileptik kişilerde; 3 no' lu kromozomun kısa kolu üzerinde oldukça yüksek frekansta kırılmalar gösteren bir sıcak noktanın (3p14) bulunduğunu ve bu durumun antiepileptik ilaçların hasta serumundaki folik asitin azaltmasına yol açarak meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca linkage analizleri de bazı kromozom bölgeleri ile epilepsi arasında bir ilişkinin bulunduğunu göstermiştir. Bu bölgeler;1q25-31, 6p, 6q, 6q23-25, 8q, 10q, 15q11-13, 15q14, 16p12, 18q, 19q13, 20q13.2, 21q22.3, ring (20) şeklinde özetlenebilir<sup>34,35,36,37,92</sup>.



### 2.1.2.2. Mental Retardasyon

Mental retardasyon (MR), gelişmenin başlangıcı esnasında algılama ve uyum fonksiyonlardaki eksiklikler sonucu ortaya çıkar. MR, populasyonun yaklaşık %1-3'ünde mevcuttur. Erkeklerde, kadınlara oranla yaklaşık 1,5 kez daha fazla gözlenmektedir. Bir kişinin, MR' a sahip olabilmesi için; IQ ( zeka fonksiyon seviyesi )' nun 70-75' in altında olması, adaptif fonksiyonlarda eksikliklerin mevcut olması ve çocukluk döneminde ( 18 yaşın altı ) ortaya çıkması gibi kriterlerden birine sahip olması gerekmektedir. MR' nun şiddeti, IQ testi ile ölçülen kognitif disfonksiyonun derecesi ile belirlenir. Buna göre MR 5 genel kategoriye ayrılmaktadır: sınırda (borderline), hafif (mild), orta (moderate), şiddetli (severe) ve çok şiddetli (profound). Borderline (sınırda) zeka fonksiyonunda IQ 70' in üzerindedir. Hafif (mild) MR' da IQ düzeyi 50-55 ile 70 arasında olup ve MR' lu vakaların %85' ini oluşturmaktadır. Orta (moderate) MR' da IQ 35-40 ile 50-55 arasındadır ve MR' lu vakaların %10' unu oluşturmaktadır. Şiddetli (severe) MR' da IQ, 20-25 ile 35-40 arasındadır ve MR' lu vakaların % 3,5' unu oluşturmaktadır. Çok şiddetli (profound) MR' da IQ 20-25' in altındadır. Bu da MR' lu vakaların %1,5' unu oluşturmaktadır.

Günümüzde MR' nun 250' den fazla bilinen nedenleri vardır. Ancak, MR' lu vakaların yaklaşık %30-50' sinde oluşumun etiyolojisi saptanamamıştır. Kromozomal anomaliler, gen bozuklukları, prenatal, doğum esnası ve postnatal evrelerinde meydana gelebilecek problemler ve çevresel problemler MR' na neden olan bilinen etiyolojik faktörlerdendir. Bunlardan kromozomal anomaliler, MR' lu kişilerin 1/4' ünde gözlenmektedir. Trizomiler (trizomi 8, trizomi 9 mozaik sendromu, trizomi 13, 18 ve 21), özellikle trizomi 21 MR ile ilişkili sitogenetik anomalilerin yaklaşık 2/3' ünü oluşturmaktadır<sup>93,94</sup>. Trizomiler dışında Klinifelter sendromu (47,XXY), Turner sendromu (45,XO), Frajil X sendromu (46,XY, fra(X)(q27.3)), del(3p) sendromu, dup(3q) sendromu, del(4p) sendromu, dup(4p) sendromu, del(4q) sendromu, del(5p) sendromu, del(9p) sendromu, dup(9p) sendromu, dup(10q) sendromu, del(11q) sendromu, del(13q) sendromu, del(18q) sendromu, del(18p) sendromu, cat-eye sendromu, 47,YYY

sendromu, XXXY ve XXXXY sendromları, XXX, XXXX ve XXXXX sendromları da MR ile ilişkili diğer sendromlardır. Bu kromozom anomalileri ebeveynlerden biri tarafından kalıtılmış olabilir, fakat çoğu kez de novo olarak meydana gelmektedir. Tek gen bozuklukları da MR' a neden olmaktadır. Tuberoskleroz, nörofibromatozis, fenilketonuri, galaktozemi, Lesch-Nyhan, Cockayne sendromu, Lenz sendromu, Bardet Bidl sendromu, Marinesco-Sjogren sendromu, Cystic fibrozis, Mucopolisakkaridozis, Histidinemia ve Dubouritz sendromu MR' a neden olan tek gen bozukluklarına örnek olarak verilebilir.



## 3.GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1. GEREÇ

Nöropsikiyatrik, psikiyatrik ve zihinsel özürlü kişilerde kromozomların sayı ve yapılarındaki değişiklikler ile frajil bölgelerin sıklığı ve pozisyonunun değerlendirildiği bu çalışma ile ilgili inceleme ve araştırma yapma izni, Adana İl Sağlık Müdürlüğü'nün 15.9.2000 tarih ve 133672 sayılı yazısı ile uygun görüldü. Çalışma, Ekim 2000- Eylül 2001 tarihleri arasında Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde gerçekleştirildi.

Hastanede tedavi amacıyla yatmakta olan hastalardan rastgele 193 birey seçilerek hasta grubu oluşturuldu. Klinik tanılarına bakıldığında; incelenen hastaların 134' ünün şizofrenik bozukluğa, 17' sinin bipolar bozukluğa, 25' inin diğer psikozlara, 5' inin epilepsiye ve 12' sinin mental retardasyona sahip olduğu ve bunların yaş dağılımının 14 ile 60 arasında olduğu, ortalama yaşın erkeklerde  $34.98 \pm 9.53$ , kadınlarda  $34.85 \pm 10.41$  ve genel ortalama yaşın da  $34.94 \pm 9.75$  olduğu bilgi olarak hastane kayıtlarından alındı.

Kontrol grubu olarak, herhangi bir psikiyatrik veya zihinsel rahatsızlık öyküsü olmayan sağlıklı görünen çevremizde tanıdığımız 21 erkek ve 9 kadın olmak üzere toplam 30 kişi seçildi. Kontrol grubunda ortalama yaş  $37.13 \pm 10.88$  iken bu değer kadınlarda  $35.33 \pm 13.44$ , erkeklerde ise  $37.90 \pm 9.87$  olarak saptandı.

Kromozomlarda görülen sayısal ve yapısal bozukluklar ile frajil bölgelerin (gap+kırık) sıklığı ve kromozomlar üzerindeki dağılımı Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemine (ISCN) göre isimlendirilerek kaydedildi. Araştırma grubunda görülen yapısal ve sayısal anomaliler, kontrol grubunda gözlenen değerler ile karşılaştırıldığı gibi araştırma alt grupları da hem kendi aralarında hem de kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

## **A. Kimyasal Malzemeler**

- a-) RPMI 1640 ( Sigma, R 0883 )
- b-) RPMI 1640 ( Sigma, R 6767 )
- c-) Glasiyel asetik asit ( Merck )
- d-) Metanol ( Merck )
- e-) Giemsa ( Merck )
- f-) Xylol ( Merck )
- g-) Aseton ( Merck )
- ğ-) Heparin ( Liguemine, Roche )
- h-) Kolşisin ( Seromed, Cat. No. L 6210 )
- ı-) Entellan ( Merck )
- i-) İmmersiyon yağı ( Merck )
- j-) Phytohemaglutinin ( Biochrom AG Cat. No: M 5030 )
- k-) Fetal Calf Serum ( Gibco 011- 06290 H )
- l-) Penicilline - Streptomycine ( Sigma, Cat. No: P 0906 )
- m-) L- Glutamin ( Biochrom KG, Cat. No: K 0282 )
- n-) Tripsin ( Difco, Cat. No: L-000403 (1298) )
- o-) Sodyum klorid ( NaCl ) ( Merck )
- ö-) Potasyum klorid ( KCl ) ( Sigma, P 4504 )
- p-) di-Sodyum hidrojen fosfat dihidrat (  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  ) ( Merck )
- r-) Potasyum dihidrojen fosfat (  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ) ( Merck )

## **B. Aygıtlar**

- a-) İnkübatör ( Dedeoğlu )
- b-) Zaman ayarlı santrifüj ( Hettich Universal 16 R )
- c-) Mikroskop ( Olympus BX50, Leitz Dialux )
- d-) Lamin air flow ( 2LFVH-201 tipi )
- e-) Elektronik terazi ( Sartorius )
- f-) pH metre ( Inolab )
- g-) Buzdolabı ( Arçelik 450 Lux )

- ğ-) Steril kültür tüpü ( Greiner 164160 )
- h-) Steril disposable farklı büyüklükte enjektörler ( 2 ml' lik, 5 ml' lik, 10 ml' lik, 20 ml' lik )
- ı-) Plastik pipet
- i-) Pastör pipeti
- j-) Mezür
- k-) Şale ( Yatay, dikey )
- l-) Lam ( Rodajlı )
- m-) Lamel ( 24x32 )
- n-) Fotoğraf filmi ( İlford PANF, 50 ASA' lık )
- o-) Fotoğraf kağıdı ( İlford ilfospeed multigrade fotoğraf kağıdı 4 M. G. 1 M 12.7 X 17.8 cm )

## **3.2. YÖNTEM**

### **3.2.1. Kromozomların Elde Edilmesi**

Kromozom analizi için araştırma ve kontrol grubu bireylerinin her birinden 2 ml periferik kan steril şartlarda heparinle yıkanmış enjektör içine alındı. Her birey için içerisinde 3' er ml normal (RPMI-1640, R0883) ve frajil bölgelerin uyarılmasını sağlayan (RPMI-1640, R6767)(EK-1) kültür besiyerinin bulunduğu iki steril kültür tüpüne her olgu kanından 3' er damla ilave edilerek ekim yapıldı. İsim ve besiyeri karışıklığını önlemek amacıyla tüplerin üzerine daha önceden bireyin ismi ve kullanılan besiyerinin çeşidi yazıldı. Ekim işlemi yapıldıktan sonra kültür tüpleri hafifçe karıştırıldı. Daha sonra tüpler 37°C'de 72 saat süreyle inkübatörde tutuldu. Kültüre 70 saat sonra her tüpe final konsantrasyonu 10 µg/ml olacak şekilde 30 µl kolşisin (EK-2) eklendi ve iki saat daha kültüre devam edildi. Süre sonunda tüpler hafifçe karıştırıldıktan sonra 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra tüplerin üstünde kalan süpernatant pastör pipeti ile atıldı. Dipte kalan çökelti, tüpün alt kısmına parmakla hafifçe vurularak karıştırıldı. Tüplere 6'şar ml hipotonik solüsyonu (0.075 M KCl) (EK-2) ilave edildi ve 13 dakika etüvde bekletildi. Süre sonunda her tüpe 6 damla soğuk fiksatif solüsyonu (EK-2) eklenerek karıştırıldı. Tüpler

1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldıktan sonra çökelti tekrar hafifçe karıştırıldı ve üzerine taze hazırlanmış 6 ml fiksatif solüsyonu ilave edildi. 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Fiksatif ile yıkama 3 kez tekrarlandıktan sonra, çökeltinin miktarına göre çok az fiksatif bırakılıp pipetajlanarak hücre süspansiyonu elde edildi. Daha önceden temizlendikten sonra asetonda bekletilen ve yaymadan en az 24 saat önce saf sudan geçirilerek buzdolabında soğutulmuş olan lamalar üzerine 30°' lik bir eğimle 1-2 damla hücre süspansiyonu damlatılarak yayma yapıldı. Lamlara hastanın ismi ve kullanılan mediumun çeşidi yazılarak havada kurutuldu. Yayılan preparatlar yaşlandırmak amacıyla 3 gün 37°C'de inkübatörde bekletildi. Yaşlanan preparatlar mikroskopta incelenmek üzere aşağıda açıklandığı gibi Giemsa-Trypsin-Giemsa (GTG) bantlama yöntemiyle boyandı.

### **3.2.2. Preparatların GTG (G-bands by Trypsin using Giemsa) Bantlama Yöntemiyle Boyanması**

Analiz için; 3 gün oda ısısında bekletilen preparatlar GTG bantlama tekniği uygulanarak hazır hale getirildi<sup>95</sup>.

Bunun için sırasıyla şu işlemler yapıldı:

- 1,5 ml' lik tripsin stok solüsyonu (EK-3) eritilerek bir şale içerisindeki 75 ml % 0.9' luk NaCl içerisine eklendi ve pH' sı 7.5-7.8' e ayarlandı.
- İkinci bir şaleye de 75 ml fosfat tamponu (EK-3) ilave edildi.
- Üçüncü bir şalede ise fosfat tamponu içerisinde % 7-10' luk olacak şekilde giemsa boya çözeltisi (EK-3) hazırlandı.
- Metafaz kalitesine göre sıralanan preparatlar, mikroskop altında metafazların açık ve koyuluğuna göre değişik saniyelerde tripsinle muamele edildi ( genellikle 35-40 saniye ).
- Preparatlar daha sonra fosfat tamponundan geçirildi. Hafifçe çalkalanarak yıkandı.
- Daha sonra Giemsa boya solüsyonu ile 3-5 dakika boyandı.
- Akan musluk suyundan geçirilen preparatlar havada kurutuldu.

- Bantları boyanmış metafaz kromozomları mikroskop altında sayısal ve yapısal olarak incelendi.
- Hazırlanan preparatlar 100x objektifte incelendi.
- Her hasta için genellikle 100 metafaz plağı; ancak mitotik indeksi düşük olan hasta preparatlarında ise en az 50 metafaz plağı incelendi.
- Preparatlar inceleme sonrası Xylol' den geçirilerek immersiyon yağından temizlendikten sonra entellan ve lamel ile kapatılarak devamlı hale getirildi ve fotoğraf çekimi için saklandı.

### **3.2.3. Fotoğraflama İşlemleri**

Kromozom anomalisi saptanan olgularda metafazların yerleri saptanarak 100X objektif ile immersiyon yağı altında Leitz Wetzler Orthomat (Germany) fotoğraf makinesi ile 50 ASA' lık Ilford PANF fotoğraf filmi ile fotoğrafları çekildi. Basım işlemleri için Ilford Ilfospeed multigrade fotoğraf kağıdı kullanıldı.

### **3.2.4. İstatistiksel Analiz**

Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubunda incelenen normal ve anomalili tüm hücrelerdeki bulgular kaydedildi. İki kesikli değişkenin (cinsiyet, gruplar ve yaş grupları) karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi, kesikli ve sürekli değişkenlerin (ortalama frajil bölge sayısı) karşılaştırıldığı durumlarda da nonparametrik testler (Mann-Whitney testi, Kruskal-Wallis testi) uygulanmıştır. Analiz için SPSS 10.0 paket programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırma ve Kontrol Grubunda Saptanan Bulgular

Nöropsikiyatrik, psikiyatrik ve zihinsel özürlü 193 hastadan oluşan araştırma grubumuzun 53 (%27.46)' ünün kadın ve 140 (%72.54)' inin erkek olduğu, klinik tanılarına göre; 134 (%69.43)' ünün şizofrenik bozukluğa (ŞB), 17 (%8.80)' sinin bipolar bozukluğa (BB), 25 (%12.95)' inin diğer psikozlara (DP), 5 (%2.60)' inin epilepsiye (EP) ve 12 (%6.21)' sinin mental retardasyona (MR) sahip olduğu hastane kayıtlarından elde edildi (Çizelge 1).

Çizelge 1. Araştırma grubunun klinik tanılarına göre alt gruplara ve cinsiyete göre dağılımı.

Alt Gruplar	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Grup içerisindeki %'si	Sayı	Grup içerisindeki %'si	Sayı	Araştırma grubu içerisindeki %' si
Şizofrenik Bozukluk	101	75.4	33	24.6	134	69.43
Bipolar Bozukluk	11	64.7	6	35.3	17	8.80
Diğer Psikozlar	19	76.0	6	24.0	25	12.95
Epilepsi	4	80.0	1	20.0	5	2.60
Mental Retardasyon	5	41.7	7	58.3	12	6.21
<b>Toplam</b>	<b>140</b>	<b>72.54</b>	<b>53</b>	<b>27.46</b>	<b>193</b>	<b>100.0</b>

Araştırma grubu (AG) ile kontrol grubunun (KG) yaş ve cinsiyete göre dağılımları çizelge 2' de gösterilmiştir. Buna göre AG' da yer alan hastaların en fazla 35-39 (%20.7) ve KG' da 40-44 (%20) yaş sınırları arasında yoğunlaştığı görülmektedir. AG' de erkek, kadın ve genel yaş ortalamaları sırasıyla  $34.98 \pm 9.53$ ,  $34.85 \pm 10.41$  ve  $34.98 \pm 9.53$ , KG' da ise  $37.90 \pm 9.87$ ,  $35.33 \pm 13.44$  ve  $37.13 \pm 10.88$  olarak tespit edildi. Yaş bakımından AG ile KG karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



**Çizelge 2.** Araştırma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş Grupları	Araştırma Grubu						Kontrol Grubu					
	Erkek		Kadın		Toplam		Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
-14	-	-	1	1.9	1	0.5	-	-	-	-	-	-
15-19	5	3.6	2	3.8	7	3.6	-	-	1	11.1	1	3.3
20-24	17	12.1	8	15.1	25	12.9	3	14.2	1	11.1	4	13.3
25-29	28	20.0	4	7.5	32	16.6	2	9.5	2	22.2	4	13.3
30-34	18	12.8	8	15.1	26	13.5	2	9.5	1	11.1	3	10.0
35-39	26	18.6	14	26.4	40	20.7	3	14.2	1	11.1	4	13.3
40-44	18	12.8	6	11.3	24	12.4	6	28.5	-	-	6	20.0
45-49	18	12.8	7	13.2	25	12.9	2	9.5	1	11.1	3	10.0
50-54	7	5.0	-	-	7	3.6	2	9.5	1	11.1	3	10.0
55-59	2	1.4	3	5.7	5	2.6	1	4.8	1	11.1	2	6.6
60-64	1	0.7	-	-	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Toplam	140	72.5	53	27.5	193	100.0	21	70.0	9	30.0	30	100.0

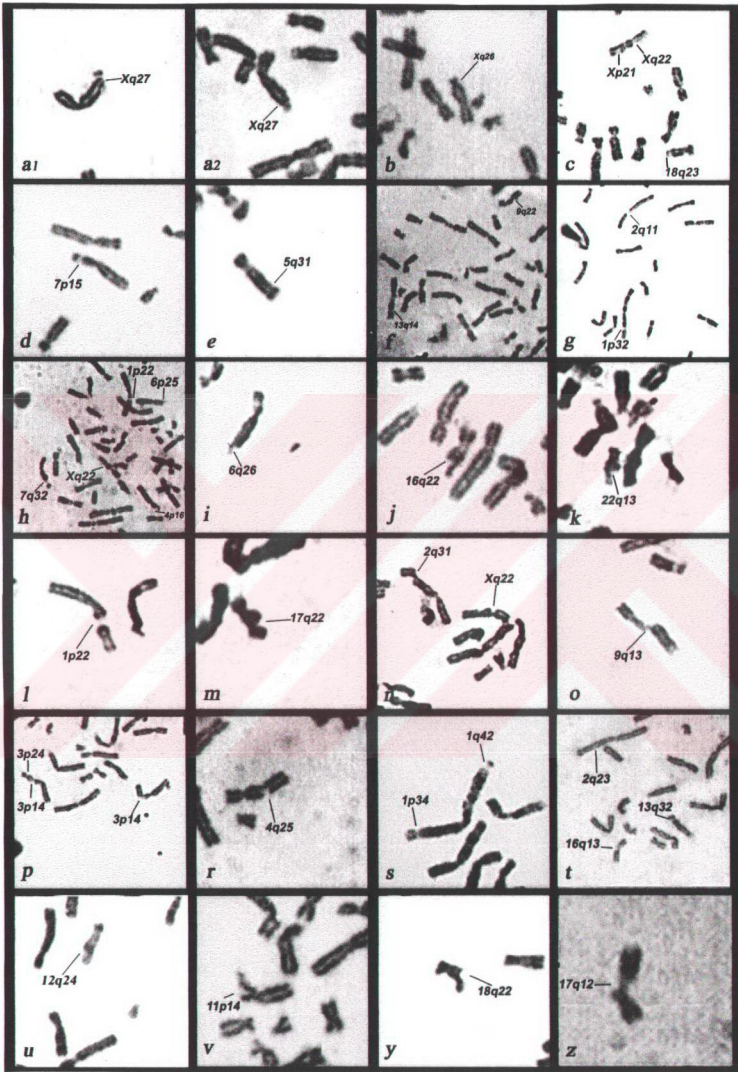
AG' da yer alan 193 hastanın 184 (%95.33)' ünün en az bir veya daha fazla yapısal ve/veya sayısal anomali taşıdığı ve 9 (%4.66) hastanın herhangi bir anomali taşımadığı bulundu. Saptanan delesyon, inversiyon, duplikasyon, translokasyon, triradial ve quadriradial görünüm gibi yapısal bozukluklar ile endoreduplikasyon, marker ve asentrik kromozom ile diğer sayısal bozukluklarına araştırma alt gruplarının bulguları içerisinde değinilecektir.

Araştırma grubunda, özel besiyerinde incelenen toplam 9531 hücrenin 5505 (%57.7)' inin toplam 9697 frajilite taşıdığı, toplam hücre başına 1.017 ve anomalili hücre başına 1.761 frajilite düştüğü saptandı (Çizelge 3). Saptanan bazı otozomal ve gonozomal frajil bölgeler Şekil 1' de gösterilmektedir. Normal besiyerinde ise incelenen 2471 hücrenin 238 (%9.63)' inin 258 frajilite taşıdığı, toplam hücre başına 0.104 ve anomalili hücre başına 1.084 frajilite düştüğü bulundu (Çizelge 3). KG' da, özel besiyerinde incelenen toplam 1409 hücrenin 230 (%16.3)' unda toplam 272 frajilite saptandı. Toplam hücre başına düşen frajilite sayısı 0.193 iken, anomalili hücre başına 1.180 olarak bulundu (Çizelge 3). Normal besiyerinde ise incelenen 299 hücrenin 17 (%5.6)' sinin 20 frajilite taşıdığı, toplam hücre başına düşen frajilite sayısının 0.066 ve anomalili hücre başına 1.176 olduğu saptandı (Çizelge 3).

**Çizelge 3.** Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubunda gözlenen bulgular.

Gruplar	Özel besiyeri							Normal besiyeri					
	İncelenen top.hücre sayısı	Anomalili hücre		Saptanan fra sayısı	Multiple kırık hücre sayısı (%)	Top. hücre başına düşen fra sayısı	Ano.hücre başına düşen fra sayısı	İncelenen top.hücre sayısı	Anomalili hücre		Saptanan fra sayısı	Top.hücre başına düşen fra sayısı	Ano.hücre başına düşen fra sayısı
		sayı	%						Sayı	%			
AG	9531	5505	57.7	9697	29(0.30)	1.017	1.761	2471	238	9.63	258	0.104	1.084
ŞB	6633	3865	58.3	6787	18(0.27)	1.023	1.756	1728	172	10	185	0.107	1.075
BB	782	453	58	841	2(0.25)	1.075	1.856	201	15	7.5	16	0.079	1.066
DP	1279	686	53.7	1234	3(0.23)	0.964	1.798	314	36	11.5	41	0.130	1.138
EP	231	131	56.7	226	2(0.86)	0.978	1.725	66	4	6.1	5	0.075	1.250
MR	606	370	61.1	609	4(0.66)	1.004	1.645	167	11	6.6	11	0.065	1.000
KG	1409	230	16.3	272	2(0.14)	0.193	1.180	299	17	5.6	20	0.066	1.176

• AG= Araştırma grubu; ŞB= Şizofrenik bozukluk; BB= Bipolar bozukluk; DP= Diğer psikozlar; EP= Epilepsi; MR= Mental retardasyon; KG= Kontrol Grubu.



Şekil 1. Folik asit tarafından uyarılmış fragil bölgeler.

AG' da 291 ve KG' da da 101 farklı kromozomal bölgede frajilite meydana geldiği, bu da bize; hasta grubunda folik aside duyarlı frajil bölge sayısının kontrol grubundan yaklaşık üç kat daha fazla olduğunu göstermektedir. AG ve KG' da saptanan frajilitelerin her kromozom için bölgelere göre dağılımı, yüzdeleri ve toplamı çizelge 4' de gösterilmiştir. Buna göre; AG' da özel besiyerinde sıcak bölgeler sırasıyla; 1q32, 1q21, 2q31, 2q21, 2p13, 3p14, 3p25, 4q31, 4q21, 4q33, 4q27, 5q31, 5q22, 5q15, 6q21, 6p21, 6q25, 6q26, 7q22, 7q32, 8q22, 8q24, 9q22, 9q13, 9q21, 9q32, 10q22, 10q24, 10q25, 11q23, 11q21, 12q24, 12q13, 12q15, 12q22, 13q32, 13q21, 13q14, 14q24, 14q22, 14q31, 15q21, 15q15, 16q22, 16q24, 16q13, 17q21, 17q22, 17q23, 18q21, 18q22, 19p13, 19q13, 19q12, 20p13, 20p12, 20q13, 21q22, 21q11, 22q13, 22q11, Xq26, Xp22, Xq22, Xq21 ve Yq12 olduğu görülmektedir. 4q31, 4q33, 9q13, 10q24, 21q22, 22q13 ve Yq12 kromozomal bölgeler hariç diğer bölgelerin hastalarda görülme sıklığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu oranın oldukça yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $P=0.0000-0.0920$ ).

Bu sıcak bölgelerin genom içindeki dağılımı, sıklığı ve önemlilik sırası da çizelge 5' de gösterilmiştir. Buna göre AG hastalarımızda frajilitenin en yoğun olduğu 20 kromozom bölgesi önemlilik sırasına göre; 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 11q23, 1q32, 7q32, 1q21, 12q24, 6q21, 10q22, 2q31, Xq26, 6p21, Xp22, 13q32, 16q24, 8q22, 14q24, 6q25 ve 5q22 şeklinde sıralandığı görülmektedir. Kromozom başına düşen ortalama frajil sayısı ve insidansı ise çizelge 6' de gösterilmiştir. Buradan, total frajilite sayısında önemlilik derecesine göre; 3, 1, 7, 5, 2, 6, X, 11, 12, 4, 9, 16, 10, 14, 13, 8, 17, 18, 15, 21, 19, 22 ve Y kromozomu şeklinde bir sıralanma görülmektedir. Ortalama frajilite sayıları bakımından AG ile KG karşılaştırıldığında aradaki farkın 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ve X kromozomu için anlamlı ( $p<0.005$ ,  $p<0.001$ ), 19, 20, 21, 22 ve Y kromozomu için anlamsız, toplam ortalama frajilite sayısı bakımından anlamlı olduğu saptandı (Çizelge 6). Kromozomun total uzunluğu ile total frajil sayısı arasında kısmi bir paralellik bulunduğu görülmektedir (Çizelge 4 ve 6).

**Çizelge 4.** Araştırma ve kontrol grubunda saptanan frajilitelerin her kromozom için bölgelere göre dağılım ve yüzdesi.

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler ( gap + kırıklar )								
	Araştırma grubu (n=193)				Kontrol grubu (n=30)				
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri		
1	36	64	6.06	2	6.45	3	12.0	1	16.6
	34	17	1.61	-	-	-	-	-	-
	32	67	6.38	2	6.45	2	8.0	1	16.6
	31	46	4.38	-	-	-	-	-	-
	22	82	7.80	1	3.22	3	12.0	-	-
	p21	14	1.33	-	-	1	4.0	-	-
	q12	44	4.19	-	-	1	4.0	-	-
	21	226	21.52	10	32.25	4	16.0	2	33.3
	22	5	0.47	-	-	-	-	-	-
	23	6	0.57	-	-	1	4.0	-	-
	25	27	2.57	-	-	1	4.0	-	-
	31	52	4.95	1	3.22	-	-	-	-
	32	245	23.33	12	38.70	5	20.0	-	-
	41	21	2.00	1	3.22	-	-	-	-
	42	46	4.38	1	3.22	1	4.0	2	33.3
	44	15	1.42	-	-	-	-	-	-
Diğer	16	1.52	1	3.22	4	16.0	-	-	
Total	1050	100.0	31	100.0	25	100.0	6	100.0	
2	25	10	1.22	-	-	3	8.5	-	-
	24	30	3.67	-	-	-	-	1	20.0
	23	51	6.25	3	13.63	4	11.4	-	-
	21	38	4.65	-	-	-	-	-	-
	16	23	2.81	-	-	1	8	-	-
	13	87	10.66	-	-	-	-	-	-
	12	20	2.45	-	-	-	-	-	-
	p11	10	1.22	-	-	-	-	-	-
	q11	57	6.98	1	4.54	1	2.8	-	-
	13	19	2.32	-	-	-	-	1	20.0
	21	94	11.51	5	22.72	4	11.4	-	-
	22	56	6.86	-	-	-	-	-	-
	23	51	6.25	-	-	2	5.7	-	-
	24	17	2.08	-	-	1	2.8	-	-
	31	143	17.52	9	40.90	9	25.7	3	60.0
	32	10	1.22	1	4.54	1	2.8	-	-
33	52	6.37	2	9.09	4	11.4	-	-	
35	16	1.96	1	4.54	-	-	-	-	
Diğer	32	3.84	-	-	2	5.7	-	-	
Total	816	100.0	22	100.0	35	100.0	5	100.0	

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •, onar; \*, birer ve kontrol grubunda ise ; •, onar; \*, birer birer gösterimi.

Çizelge 4. (Devamı)

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler (gap + kırıklar)									
	Araştırma grubu (n=193)					Kontrol grubu (n=30)				
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal Besiyeri			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
3	25	297	24.40	1	9.09	4	6.8	-	-	-
	24	21	1.72	-	-	-	-	-	-	-
	21	71	5.83	2	18.18	8	13.7	-	-	-
	14	572	47.00	2	18.18	31	53.4	-	-	-
	p13	24	1.97	-	-	7	12.0	-	-	-
	q21	76	6.24	3	27.27	1	1.7	-	-	-
	25	19	1.56	1	9.09	1	1.7	-	-	-
	26	52	4.27	-	-	1	1.7	-	-	-
	27	47	3.86	-	-	1	1.7	1	100.0	-
	Diğer	38	3.04	2	18.18	4	6.8	-	-	-
Total	1217	100.0	11	100.0	58	100.0	1	100.0	-	-
4	16	21	4.71	-	-	2	10.5	-	-	-
	15	11	2.47	-	-	-	-	-	-	-
	p14	16	3.59	-	-	1	5.2	-	-	-
	q12	8	1.79	-	-	-	-	-	-	-
	13	29	6.51	-	-	-	-	-	-	-
	21	49	11.01	2	11.76	3	15.7	1	100.0	-
	22	9	2.02	-	-	-	-	-	-	-
	23	39	8.76	1	5.88	2	10.5	-	-	-
	25	31	6.96	-	-	-	-	-	-	-
	27	47	10.56	-	-	1	5.2	-	-	-
	28	11	2.47	-	-	-	-	-	-	-
	31	95	21.34	10	58.82	7	36.8	-	-	-
	33	62	13.93	3	17.64	2	10.5	-	-	-
Diğer	17	3.74	1	5.88	1	5.2	-	-	-	
Total	445	100.0	17	100.0	19	100.0	1	100.0	-	-
5	15	13	1.55	-	-	-	-	-	-	-
	14	9	1.07	-	-	-	-	-	-	-
	p13	13	1.55	1	2.85	-	-	-	-	-
	q13	41	4.91	1	2.85	-	-	-	-	-
	14	23	2.75	1	2.85	-	-	-	-	-
	15	76	9.11	-	-	3	20.0	-	-	-
	21	35	4.19	-	-	-	-	-	-	-
	22	99	11.87	2	5.71	1	6.7	-	-	-
	23	55	6.59	1	2.85	-	-	-	-	-
	31	400	47.96	27	77.14	11	73.3	3	100.0	-
	33	40	4.79	1	2.85	-	-	-	-	-
Diğer	30	3.6	1	2.85	-	-	-	-	-	
Total	834	100.0	35	100.0	15	100.0	3	100.0	-	-

• Araştırma grubunda gözlenen fragil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •, onar; \*, birer ve kontrol grubunda ise : •, onar; \*, birer birer gösterimi.

Çizelge 4. (Devamı)

				Frajil Bölgeler ( gap + kırıklar )							
				Araştırma grubu (n=193)				Kontrol grubu (n=30)			
				Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri	
Kromozom no ve bölge	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
6	23 38	5.02	2	7.40	-	-	-	-	-	-	
	22 45	5.95	2	7.40	-	-	-	-	1	33.3	
	21 124	16.40	10	37.03	3	15.7	-	-	-	-	
	p12 30	3.96	-	-	-	-	-	-	-	-	
	q13 22	2.91	1	3.70	-	-	-	-	-	-	
	15 49	6.48	-	-	3	15.7	-	-	-	-	
	16 19	2.51	-	-	-	-	-	-	-	-	
	21 162	21.42	6	22.22	-	-	-	-	-	-	
	22 19	2.51	-	-	2	10.5	-	-	-	-	
	23 23	3.04	2	7.40	2	10.5	1	33.3	-	-	
	24 7	0.92	-	-	1	5.2	-	-	-	-	
	25 105	13.88	2	7.40	6	31.5	1	33.3	-	-	
	26 88	11.64	1	3.70	2	10.5	-	-	-	-	
	Diğer 32	4.16	1	3.70	1	5.2	-	-	-	-	
Total	756	100.0	27	100.0	19	100.0	3	100.0	-	-	
7	15 16	1.76	1	3.33	-	-	-	-	-	-	
	p13 33	3.65	-	-	1	5.0	-	-	-	-	
	q11 46	5.08	2	6.66	4	20.0	-	-	-	-	
	21 78	8.62	-	-	-	-	-	-	-	-	
	22 381	42.14	24	80.00	7	35.0	-	-	-	-	
	31 50	5.53	-	-	-	-	-	-	-	-	
	32 225	24.88	1	3.33	7	35.0	-	-	-	-	
	33 18	1.99	2	6.66	1	5.0	-	-	-	-	
	34 19	2.10	-	-	-	-	-	-	-	-	
	36 4	0.44	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Diğer 38	4.18	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total	904	100.0	30	100.0	20	100.0	-	-	-	-	
8	p21 4	2.00	1	14.28	1	12.5	-	-	-	-	
	q13 8	4.00	4	57.14	-	-	-	-	-	-	
	21 5	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
	22 107	53.5	2	28.57	3	37.5	-	-	-	-	
	23 11	5.5	-	-	1	12.5	-	-	-	-	
	24 57	28.5	-	-	2	25.0	-	-	-	-	
Diğer 8	4.0	-	-	1	12.5	-	-	-	-		
Total	200	100.0	7	100.0	8	100.0	-	-	-	-	

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •,onar,\* , birer ve kontrol grubunda ise ; • , onar ; \* , birer birer gösterimi.

Çizelge 4. (Devamı)

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler ( gap + kırıklar )									
	Araştırma grubu (n=193)				Kontrol grubu (n=30)					
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
9	22	7	2.07	-	-	1	16.6	-	-	-
	p13	15	4.45	1	11.11	1	16.6	-	-	-
	q11	16	4.74	1	11.11	-	-	-	-	-
		12	17	5.04	-	-	-	-	-	-
		13	69	20.47	1	11.11	2	33.3	-	-
		21	48	14.24	-	-	-	-	-	-
		22	82	24.33	2	22.22	1	16.6	-	-
		31	14	4.15	-	-	-	-	-	-
		32	46	13.64	2	22.22	1	16.6	-	-
		34	13	3.85	1	11.11	-	-	-	-
	Diğer	10	2.9	1	11.11	-	-	-	-	
	Total	337	100.0	9	100.0	6	100.0	-	-	
10	15	6	1.89	-	-	-	-	-	-	-
	p13	5	1.58	1	9.09	-	-	-	-	-
	q21	21	6.64	1	9.09	-	-	-	-	
		22	162	51.26	3	27.27	2	33.3	-	-
		23	8	2.53	-	-	-	-	-	-
		24	54	17.08	4	36.36	4	66.7	-	-
		25	46	14.55	-	-	-	-	-	-
		26	9	2.84	1	9.09	-	-	-	-
	Diğer	5	1.55	1	9.09	-	-	-	-	
	Total	316	100.0	11	100.0	6	100.0	-	-	
11	15	34	6.57	1	7.69	-	-	-	-	
	14	14	2.70	1	7.69	1	12.5	-	-	
	p13	31	5.99	1	7.69	-	-	-	-	
	q13	37	7.15	-	-	2	25.0	-	-	
		14	28	5.41	-	-	-	-	-	
		21	74	14.31	-	-	1	12.5	-	-
		22	13	2.51	2	15.38	-	-	1	100.0
		23	272	52.61	7	53.84	4	50.0	-	-
		Diğer	14	2.66	1	7.69	-	-	-	-
	Total	517	100.0	13	100.0	8	100.0	1	100.0	

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •, onar; \*, birer ve kontrol grubunda ise ; •, onar; \*, birer birer gösterimi.



Çizelge 4. (Devamı).

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler ( gap + kırklar )								
	Araştırma grubu (n=193)				Kontrol grubu (n=30)				
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri		
Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
12	p13	9	1.92	-	-	2	22.2	-	-
	q13	93	19.87	1	20.0	1	11.1	-	-
	14	20	4.27	-	-	-	-	-	-
	15	56	11.96	-	-	-	-	-	-
	21	31	6.62	-	-	1	11.1	-	-
	22	54	11.53	3	60.0	-	-	-	-
	23	15	3.20	-	-	-	-	-	-
	24	177	37.82	1	20.0	3	33.3	1	100.0
Diger	13	2.73	-	-	2	22.2	-	-	
Total	468	100.0	5	100.0	9	100.0	1	100.0	
13	q14	31	12.86	-	-	1	16.7	-	-
	21	55	22.82	-	-	-	-	-	-
	22	23	9.54	-	-	2	33.3	-	-
	31	7	2.90	-	-	-	-	-	-
	32	116	48.13	2	100.0	3	50.0	-	-
	Diger	9	3.69	-	-	-	-	-	-
Total	241	100.0	2	100.0	6	100.0	-	-	
14	q21	5	2.15	-	-	-	-	-	-
	22	33	14.22	-	-	4	40.0	-	-
	23	13	5.60	-	-	-	-	-	-
	24	107	46.12	3	100.0	6	60.0	-	-
	31	33	14.22	-	-	-	-	-	-
	32	15	6.46	-	-	-	-	-	-
Diger	6	2.58	-	-	-	-	-	-	
Total	232	100.0	3	100.0	10	100.0	-	-	
15	q15	15	20.0	4	80.0	-	-	-	-
	21	41	54.66	-	-	-	-	-	-
	22	7	9.33	-	-	-	-	-	-
	24	6	8.0	1	20.0	-	-	-	-
Diger	6	7.98	-	-	-	-	-	-	
Total	75	100.0	5	100.0	-	-	-	-	

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •,onar;\*, birer ve kontrol grubunda ise ; •,onar;\*, birer birer gösterimi.

Çizelge 4. (Devamı)

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler ( gap + kırıklar )									
	Araştırma grubu (n=193)					Kontrol grubu (n=30)				
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri			
Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
16	13	10	3.02	1	33.33	1	10.0	-	-	
	p11	8	2.41	-	-	-	-	-	-	
	q11	5	1.51	1	33.33	-	-	-	-	
	13	30	9.06	-	-	-	-	-	-	
	21	11	3.32	-	-	-	-	-	-	
	22	143	43.20	1	33.33	7	70.0	-	-	
	23	6	1.81	-	-	2	20.0	-	-	
	24	110	33.23	-	-	-	-	-	-	
Diğer	8	2.4	-	-	-	-	-	-		
Total	331	100.0	3	100.0	10	100.0	-	-		
17	p11	3	1.86	-	-	-	-	-	-	
	q21	98	60.86	2	100.0	1	20.0	-	-	
	22	27	16.77	-	-	-	-	-	-	
	23	19	11.80	-	-	4	80.0	-	-	
	24	4	2.48	-	-	-	-	-	-	
	25	6	3.72	-	-	-	-	-	-	
	Diğer	4	2.48	-	-	-	-	-	-	
Total	161	100.0	2	100.0	5	100.0	-	-		
18	q12	9	9.27	-	-	-	-	-	-	
	21	56	57.73	-	-	-	-	-	-	
	22	21	21.64	-	-	-	-	-	-	
	23	6	6.18	-	-	-	-	-	-	
	Diğer	5	5.15	1	100.0	1	100.0	-	-	
Total	97	100.0	1	100.0	1	100.0	-	-		
19	13	12	41.37	-	-	1	100.0	-	-	
	p12	1	3.44	-	-	-	-	-	-	
	q12	4	13.79	-	-	-	-	-	-	
	13	12	41.37	-	-	-	-	-	-	
Total	29	100.0	-	-	1	100.0	-	-		
20	13	3	27.27	-	-	-	-	-	-	
	p12	3	27.27	-	-	-	-	-	-	
	q13	3	27.27	-	-	-	-	-	-	
	Diğer	2	18.18	-	-	-	-	-	-	
Total	11	100.0	-	-	-	-	-	-		

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •,onar;\*, birer ve kontrol grubunda ise : •,onar;\*, birer birer gösterimi.

Çizelge 4. (Devamı).

Kromozom no ve bölge	Frajil Bölgeler ( gap + kırklar )								
	Araştırma grubu (n=193)				Kontrol grubu (n=30)				
	Özel besiyeri		Normal besiyeri		Özel besiyeri		Normal besiyeri		
Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
21	p12	3	9.09	-	-	-	-	-	-
	q11	5	15.15	1	100.0	-	-	-	-
	21	2	6.06	-	-	-	-	-	-
	22	23	69.69	-	-	1	100.0	-	-
	Total	33	100.0	1	100.0	1	100.0	-	-
22	p13	1	4.16	-	-	-	-	-	-
	q11	6	25.00	1	50.0	-	-	-	-
	12	1	4.16	-	-	1	100.0	-	-
	13	16	66.66	1	50.0	-	-	-	-
	Total	24	100.0	2	100.0	1	100.0	-	-
X	22	119	20.34	-	-	3	33.3	-	-
	21	34	5.81	-	-	2	22.2	-	-
	p11	6	1.02	-	-	-	-	-	-
	q13	15	2.56	-	-	2	22.2	-	-
	21	90	15.38	-	-	-	-	-	-
	22	97	16.58	-	-	1	11.1	-	-
	23	9	1.53	-	-	-	-	-	-
	24	40	6.83	3	15.0	-	-	-	-
	25	19	3.24	-	-	-	-	-	-
	26	131	22.39	14	70.0	1	11.1	-	-
27	15	2.56	2	10.0	-	-	-	-	
Diğer	10	1.7	1	5.0	-	-	-	-	
Total	585	100.0	20	100.0	9	100.0	-	-	
Y	q11	1	5.55	-	-	-	-	-	-
	12	17	94.45	1	100.0	-	-	-	-
	Total	18	100.0	1	100.0	-	-	-	-

• Araştırma grubunda gözlenen frajil bölge sayılarının özel besiyerine göre; •, onar; \*, birer ve kontrol grubunda ise ; •, onar; \*, birer birer gösterimi.

Çizelge 4' de belirtildiği gibi; KG' da özel besiyerinde saptanan sıcak bölgeler her kromozom için sırasıyla; 1p36, 1p22, 1q21, 1q32, 2p23, 2q21, 2q31, 2q33, 3p21, 3p14, 3p13, 4q31, 5q31, 6p21, 6q15, 6q25, 7q22, 7q32, 8q22, 8q24, 9q13, 11q13, 11q23, 12p13, 12q24, 14q24, 16q22, 16q23, 17q23, Xp22, Xp21 ve Xq13 şeklinde sıralanmaktadır. Bu sıcak bölgelerin genom içindeki önemlilik sırasının 3p14, 5q31, 2q31, 3p21, 4q31, 7q22, 7q32, 16q22, 1q32, 1q21, 2p23, 2q21, 2q33, 3p25, 7q11, 10q24, 11q23, 14q22, 17q23, 1p36, 1p22, 4q21, 5q15, 6p21, 6q15, 8q22, 12q24, 13q32, Xp22, 1p32, 2q23, 4q23, 4q33, 6q26, 8q24, 9q13, 10q22, 1q42, 2q11, 3q21, 3q26, 3q27, 4q27, 5q22, 9q22, 9q32, 11q21, 12q13, 13q14, 17q21, 21q22, Xq22 ve Xq26 şeklinde olduğu görülmektedir (Çizelge 5).



**Çizelge 5.** Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubunda gözlenen frajil bölgelerin genom içindeki dağılımı, sıklığı ve önemlilik sırası.

Frajil Bölge	Araştırma Grubu		Şizofrenik Bozukluk		Bipolar Bozukluk		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental Retardasyon		Kontrol	
	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra
1p36	64(0.65)		34(0.50)		<b>10(1.18)</b>	13	<b>14(1.13)</b>	14	1(0.44)	10	5(0.82)	14	3(1.10)	9
1p32	67(0.69)		42(0.61)		-	-	<b>14(1.13)</b>	14	2(0.88)	9	<b>9(1.47)</b>	10	2(0.73)	10
1p31	46(0.47)		26(0.38)		7(0.83)	16	9(0.72)	19	-		4(0.65)	15	-	
1p22	82(0.84)		51(0.75)		5(0.59)	18	<b>15(1.21)</b>	13	2(0.88)	9	<b>9(1.47)</b>	10	3(1.10)	9
<b>1q21</b>	<b>214(2.20)</b>	8	<b>177(2.6)</b>	7	<b>12(1.42)</b>	11	<b>19(1.53)</b>	9	<b>3(1.32)</b>	8	3(0.49)	16	4(1.47)	8
1q31	51(0.52)		42(0.61)		6(0.71)	17	-		2(0.88)	9	1(0.16)	18	-	
<b>1q32</b>	<b>245(2.52)</b>	6	<b>195(2.8)</b>	5	<b>14(1.66)</b>	9	<b>20(1.62)</b>	8	<b>3(1.32)</b>	8	<b>13(2.13)</b>	7	5(1.83)	7
1q42	46(0.47)		33(0.48)		5(0.59)	18	6(0.48)		-		2(0.32)	17	1(0.36)	11
2p24	30(0.30)		15(0.22)		3(0.35)	20	9(0.72)	19	<b>3(1.32)</b>	8	-		-	
2p23	51(0.52)		37(0.54)		4(0.47)	19	6(0.48)		-		4(0.65)	15	4(1.47)	8
2p21	38(0.39)		27(0.39)		3(0.35)	20	5(0.40)		1(0.44)	10	2(0.32)	17	-	
2p13	87(0.89)		63(0.92)		5(0.59)	18	9(0.72)	19	<b>5(2.21)</b>	6	5(0.82)	14	-	
2q11	54(0.55)		34(0.50)		<b>10(1.18)</b>	13	-		-		<b>10(1.64)</b>	9	1(0.36)	11
2q21	94(0.96)		<b>74(1.09)</b>	18	6(0.71)	17	9(0.72)	19	1(0.44)	10	4(0.65)	15	4(1.47)	8
2q22	56(0.57)		37(0.54)		6(0.71)	17	9(0.72)	19	-		4(0.65)	15	-	
2q23	51(0.52)		40(0.59)		4(0.47)	19	5(0.40)		-		2(0.32)	17	2(0.73)	10
<b>2q31</b>	<b>143(1.47)</b>	12	<b>116(1.7)</b>	12	7(0.83)	18	<b>14(1.13)</b>	14	2(0.88)	9	4(0.65)	15	<b>9(3.30)</b>	3
2q33	52(0.53)		38(0.56)		4(0.47)	19	3(0.24)		2(0.88)	9	5(0.82)	14	4(1.47)	8
<b>3p25</b>	<b>297(3.06)</b>	4	<b>207(3.0)</b>	4	<b>27(3.21)</b>	3	<b>47(3.80)</b>	3	2(0.88)	9	14(2.29)	6	4(1.47)	8
3p21	71(0.73)		46(0.67)		6(0.71)	17	10(0.81)	18	-		<b>9(1.47)</b>	10	<b>8(2.94)</b>	4
<b>3p14</b>	<b>572(5.89)</b>	1	<b>377(5.5)</b>	1	<b>45(5.35)</b>	1	<b>83(6.72)</b>	1	<b>21(9.29)</b>	1	<b>46(7.55)</b>	1	<b>31(11.4)</b>	1
3q21	68(0.70)		57(0.84)		7(0.83)	16	-		1(0.44)	10	<b>3(0.49)</b>	16	1(0.36)	11
3q26	51(0.52)		33(0.48)		<b>8(0.95)</b>	15	9(0.72)	19	1(0.44)	10	-		1(0.36)	11

Çizelge 5. (Devamı)

Frajil Bölge	Araştırma Grubu		Şizofrenik Bozukluk		Bipolar Bozukluk		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental Retardasyon		Kontrol	
	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra
3q27	46(0.47)		34(0.50)		3(0.35)	20	7(0.56)		-		2(0.32)	17	1(0.36)	11
4q21	49(0.50)		33(0.48)		1(0.11)		10(0.81)	18	-		5(0.82)	14	3(1.10)	9
4q23	39(0.40)		27(0.39)		3(0.35)	20	8(0.64)	20	1(0.44)	10	-		2(0.73)	10
4q27	47(0.48)		37(0.54)		3(0.35)	20	6(0.48)		-		1(0.16)	18	1(0.36)	11
4q31	95(0.97)		<b>72(1.06)</b>	20	7(0.83)	16	9(0.72)	19	2(0.88)	9	5(0.82)	14	7(2.57)	5
4q33	61(0.62)		49(0.72)		-		4(0.32)		2(0.88)	9	6(0.98)	13	2(0.73)	10
5q15	76(0.78)		58(0.85)		<b>8(0.95)</b>	15	6(0.48)		-		4(0.65)	15	3(1.10)	9
5q21	35(0.36)		24(0.35)		4(0.47)	19	1(0.08)		2(0.88)	9	4(0.65)	15	-	
<b>5q22</b>	<b>99(1.02)</b>	20	67(0.98)		<b>17(2.02)</b>	7	9(0.72)	19	1(0.44)	10	5(0.82)	14	1(0.36)	11
5q23	48(0.49)		45(0.66)		-		-		-		3(0.49)	16	-	
<b>5q31</b>	<b>400(4.12)</b>	2	<b>303(4.5)</b>	2	<b>24(2.85)</b>	4	<b>50(4.05)</b>	2	<b>4(1.76)</b>	7	<b>19(3.11)</b>	3	<b>11(4.04)</b>	2
5q33	40(0.41)		26(0.38)		4(0.47)	19	5(0.40)		-		5(0.82)	14	-	
6p23	36(0.37)		27(0.39)		-		6(0.48)		-		3(0.49)	16	-	
6p22	45(0.46)		31(0.45)		6(0.71)	17	4(0.32)		1(0.44)	10	3(0.49)	16	-	
<b>6p21</b>	<b>124(1.27)</b>	14	<b>88(1.29)</b>	15	<b>8(0.95)</b>	15	<b>14(1.13)</b>	14	<b>6(2.65)</b>	5	<b>8(1.31)</b>	11	3(1.10)	9
6p12	30(0.30)		15(0.22)		-		8(0.64)	20	2(0.88)	9	5(0.82)	14	-	
6q15	49(0.50)		32(0.47)		5(0.59)	18	8(0.64)	20	1(0.44)	10	3(0.49)	16	3(1.10)	9
<b>6q21</b>	<b>162(1.67)</b>	10	<b>121(1.8)</b>	10	<b>13(1.54)</b>	10	<b>21(1.70)</b>	7	<b>3(1.32)</b>	8	4(0.65)	15	-	
<b>6q25</b>	<b>105(1.08)</b>	19	<b>76(1.11)</b>	16	6(0.71)	17	<b>18(1.45)</b>	10	<b>3(1.32)</b>	8	2(0.32)	17	6(2.20)	6
6q26	88(0.90)		60(0.88)		<b>9(1.07)</b>	14	12(0.97)	16	<b>4(1.76)</b>	7	3(0.49)	16	2(0.73)	10
7q11	46(0.47)		34(0.50)		4(0.47)	19	5(0.40)		1(0.44)	10	2(0.32)	17	4(1.47)	8
7q21	78(0.80)		56(0.82)		<b>8(0.95)</b>	15	8(0.64)	20	1(0.44)	10	5(0.82)	14	-	
<b>7q22</b>	<b>381(3.92)</b>	3	<b>278(4.1)</b>	3	<b>34(4.04)</b>	2	<b>39(3.16)</b>	5	<b>10(4.42)</b>	3	<b>20(3.28)</b>	2	<b>7(2.57)</b>	5

Çizelge 5. (Devamı)

Frajil Bölge	Araştırma Grubu		Şizofrenik Bozukluk		Bipolar Bozukluk		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental Retardasyon		Kontrol	
	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra
7q31	50(0.51)	7	38(0.55)	8	<b>8(0.95)</b>	15	3(0.24)	5	-	5	1(0.16)	18	-	5
<b>7q32</b>	<b>225(2.32)</b>		<b>153(2.3)</b>		<b>19(2.25)</b>	<b>39(3.16)</b>	6		<b>6(2.65)</b>		<b>8(1.31)</b>	<b>7(2.57)</b>		
<b>8q22</b>	<b>107(1.10)</b>	18	<b>75(1.10)</b>	17	<b>8(0.95)</b>	15	<b>19(1.53)</b>	9	2(0.88)	9	3(0.49)	16	3(1.10)	9
8q24	57(0.58)	11	40(0.58)	11	7(0.83)	16	6(0.48)	20	1(0.44)	10	3(0.49)	16	2(0.73)	10
9q13	69(0.71)		45(0.66)		7(0.83)	16	8(0.64)		20	<b>4(1.76)</b>	7	5(0.82)	14	2(0.73)
9q21	48(0.49)	5	33(0.48)	6	7(0.83)	16	5(0.40)	4	-	9	3(0.49)	16	-	8
9q22	86(0.88)		62(0.91)		2(0.23)	8(0.64)	20		<b>3(1.32)</b>		8	<b>7(1.14)</b>	12	
9q32	46(0.47)	11	34(0.50)	11	3(0.35)	20	6(0.48)	6	1(0.44)	10	2(0.32)	17	1(0.36)	11
<b>10q22</b>	<b>152(1.56)</b>		<b>119(1.7)</b>		<b>13(1.54)</b>	<b>22(1.78)</b>	10		<b>1(0.44)</b>	10	<b>7(1.14)</b>	12	<b>2(0.73)</b>	10
10q24	54(0.55)	5	39(0.57)	6	4(0.47)	19	4(0.32)	4	2(0.88)	9	5(0.82)	14	4(1.47)	8
11q21	74(0.76)		52(0.76)		6(0.71)	17	8(0.64)		20	2(0.88)	9	6(0.98)	13	1(0.36)
<b>11q23</b>	<b>272(2.80)</b>	9	<b>194(2.9)</b>	9	<b>20(2.37)</b>	5	<b>41(3.32)</b>	7	2(0.88)	9	<b>15(2.46)</b>	5	4(1.47)	8
12q13	94(0.96)		65(0.95)		4(0.47)	19	<b>13(1.05)</b>		15	<b>4(1.76)</b>	7	<b>8(1.31)</b>	11	1(0.36)
12q15	56(0.57)	9	32(0.47)	9	<b>13(1.54)</b>	10	6(0.48)	10	-	10	5(0.82)	14	-	9
12q22	54(0.55)		42(0.61)		6(0.71)	17	5(0.40)		10		1(0.44)	10	-	
<b>12q24</b>	<b>177(1.82)</b>	16	<b>132(1.9)</b>	19	<b>15(1.78)</b>	8	<b>21(1.70)</b>	12	2(0.88)	9	<b>7(1.14)</b>	12	3(1.10)	9
13q14	31(0.31)		15(0.22)		5(0.59)	18	7(0.56)		8	<b>3(1.32)</b>	8	1(0.16)	18	1(0.36)
13q21	55(0.56)	18	43(0.63)	20	3(0.35)	20	4(0.32)	17	2(0.88)	9	3(0.49)	16	-	6
13q32	<b>116(1.19)</b>		<b>73(1.07)</b>		<b>15(1.78)</b>	8	<b>16(1.29)</b>		12	<b>3(1.32)</b>	8	<b>9(1.47)</b>	10	
14q22	33(0.34)	18	23(0.33)	20	1(0.11)		6(0.48)	17	1(0.44)	10	2(0.32)	17	4(1.47)	8
<b>14q24</b>	<b>107(1.10)</b>		<b>72(1.06)</b>		<b>14(1.66)</b>	9	11(0.89)		17	<b>4(1.76)</b>	7	6(0.98)	13	6(2.20)
14q31	33(0.34)		19(0.27)		5(0.59)	18	5(0.40)		1(0.44)	10	3(0.49)	16	-	

Çizelge 5. (Devamı)

Frajil Bölge	Araştırma Grubu		Şizofrenik Bozukluk		Bipolar Bozukluk		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental Retardasyon		Kontrol	
	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra	Insidans	Sıra
15q21	41(0.42)		27(0.39)		6(0.71)	17	3(0.24)		1(0.44)	10	4(0.65)	15	-	
16q22	143(1.47)	12	104(1.5)	13	6(0.71)	17	18(1.45)	10	7(3.09)	4	8(1.31)	11	7(2.57)	5
16q24	110(1.13)	17	56(0.82)		9(1.07)	14	20(1.62)	8	13(5.75)	2	12(1.97)	8	-	
17q21	98(1.01)		65(0.95)		7(0.83)	16	17(1.37)	11	4(1.76)	7	5(0.82)	14	1(0.36)	11
17q23	19(0.19)		15(0.22)		3(0.35)	20	-		1(0.44)	10	-		4(1.47)	8
18q21	56(0.57)		40(0.58)		4(0.47)	19	8(0.64)	20	-		4(0.65)	15	-	
21q22	23(0.23)		13(0.19)		2(0.23)		-		-		8(1.31)	11	1(0.36)	11
Xp22	119(1.22)	15	76(1.11)	16	11(1.30)	12	10(0.81)	18	5(2.21)	6	17(2.79)	4	3(1.10)	9
Xq21	90(0.92)		57(0.83)		17(2.02)	7	9(0.72)	19	1(0.44)	10	6(0.98)	13	-	
Xq22	97(1.00)		71(1.04)		7(0.83)	16	8(0.64)	20	2(0.88)	9	9(1.47)	10	1(0.36)	11
Xq24	40(0.41)		23(0.33)		5(0.59)	18	6(0.48)		4(1.76)	7	2(0.32)	17	-	
Xq26	131(1.35)	13	94(1.38)	14	11(1.30)	12	11(0.89)	17	3(1.32)	8	12(1.97)	8	1(0.36)	11
Yq12	17(0.17)		13(0.19)		1(0.11)		1(0.08)		1(0.44)	10	1(0.16)	18	-	-
Diğer	1682 (%17.34)		1003 (%14.77)		196 (%23.30)		287 (%23.25)		43 (%19.02)		137 (%22.49)		66 (%24.26)	
Toplam	9697		6787		841		1234		226		609		272	



Kontrol grubunda en yüksek frajilitenin sırasıyla; 3, 2, 1, 7, 4, 6 ve 5 no' lu kromozomlarda olduğu ancak 15, 20 ve Y kromozomunda herhangi bir frajilite bulunmadığı (Çizelge 6) ve kromozom uzunluğu ile frajilite sayısı arasında kısmi bir paralellik olduğu gözlemlendi.

**Çizelge 6.** Araştırma ve kontrol gruplarına ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayısı ve insidansı

Kromozom no.	Araştırma Grubu		Kontrol Grubu	
	Ortalama frajilite Sayısı	Insidansı (%)	Ortalama frajilite sayısı	Insidansı (%)
1****	0.113±0.121	1050/9697(10.82)	0.017±0.024	25/272 (9.19)
2****	0.091±0.070	816 (8.41)	0.024±0.033	35 (12.86)
3****	0.130±0.103	1217 (12.55)	0.045±0.046	58 (21.32)
4****	0.051±0.056	445 (4.58)	0.012±0.017	19 (6.98)
5****	0.094±0.088	834 (8.60)	0.010±0.015	15 (5.51)
6****	0.082±0.073	756 (7.79)	0.012±0.028	19 (6.98)
7****	0.098±0.087	904 (9.32)	0.013±0.022	20 (7.35)
8****	0.022±0.027	200 (2.06)	0.005±0.011	8 (2.94)
9****	0.037±0.044	337 (3.47)	0.004±0.008	6 (2.20)
10****	0.034±0.043	316 (3.25)	0.004±0.013	6 (2.20)
11****	0.056±0.056	517 (5.33)	0.005±0.013	8 (2.94)
12****	0.050±0.055	468 (4.82)	0.006±0.015	9 (3.30)
13****	0.027±0.029	241 (2.48)	0.005±0.010	6 (2.20)
14****	0.025±0.028	232 (2.39)	0.006±0.019	10 (3.67)
15****	0.008±0.015	75 (0.77)	0±0	-
16****	0.036±0.041	331 (3.41)	0.007±0.013	10 (3.67)
17****	0.017±0.026	161 (1.66)	0.003±0.008	5 (1.83)
18***	0.010±0.018	97 (1.00)	0.001±0.006	1 (0.36)
19	0.003±0.009	29 (0.29)	0.0006±0.003	1 (0.36)
20	0.001±0.005	11 (0.11)	0±0	-
21	0.059±0.053	33 (0.34)	0.016±0.031	1 (0.36)
22	0.003±0.009	24 (0.24)	0.0006±0.003	1 (0.36)
X****	0.067±0.070	585 (6.03)	0.007±0.014	9 (3.30)
Y	0.002±0.006	18 (0.18)	0±0	-
Toplam	1.127±0.731	9697	0.205±0.193	272

• \*\*\*, \*\*\*\* Araştırma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan önemli farklılıklar bulunmaktadır ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$  sırasıyla).

Kromozom başına düşen ortalama frajilite sayısı açısından KG ile araştırma alt grupları karşılaştırıldığında aradaki farkın 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 21 ve X kromozomu için anlamlı ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ ), 17, 18, 19, 20, 22 ve Y kromozomu için anlamlı olmadığı saptandı (Çizelge 7).

**Çizelge 7.** Araştırma alt grupları ile kontrol grubuna ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayısının dağılımı.

Kromozom	Ortalama Frajilite Sayısı ± Standart Sapma					
	Şizofrenik Bozukluk	Bipolar Bozukluk	Diğer Psikozlar	Epilepsi	Mental Retardasyon	Kontrol
1***	0.117±0.133	0.093±0.110	0.109±0.088	0.075±0.044	0.117±0.081	0.017±0.024
2****	0.095±0.073	0.090±0.072	0.084±0.071	0.068±0.058	0.077±0.051	0.024±0.033
3****	0.131±0.098	0.125±0.106	0.147±0.127	0.113±0.106	0.126±0.105	0.040±0.046
4***	0.055±0.062	0.033±0.034	0.050±0.041	0.024±0.032	0.051±0.047	0.012±0.017
5****	0.100±0.091	0.094±0.103	0.075±0.077	0.051±0.030	0.089±0.060	0.010±0.015
6****	0.082±0.073	0.072±0.080	0.086±0.083	0.102±0.032	0.073±0.060	0.012±0.028
7****	0.102±0.090	0.106±0.092	0.089±0.082	0.102±0.038	0.068±0.058	0.013±0.022
8*	0.022±0.027	0.021±0.035	0.026±0.028	0.016±0.026	0.011±0.023	0.005±0.011
9***	0.036±0.045	0.034±0.049	0.030±0.035	0.052±0.033	0.052±0.049	0.004±0.008
10*	0.034±0.043	0.031±0.038	0.037±0.053	0.020±0.020	0.028±0.041	0.004±0.013
11****	0.057±0.053	0.044±0.051	0.067±0.079	0.032±0.034	0.051±0.051	0.005±0.013
12***	0.053±0.052	0.056±0.082	0.045±0.055	0.032±0.036	0.036±0.037	0.006±0.015
13**	0.027±0.030	0.030±0.030	0.027±0.029	0.032±0.034	0.025±0.026	0.004±0.010
14*	0.024±0.028	0.032±0.033	0.024±0.029	0.040±0.032	0.023±0.029	0.006±0.019
15*	0.007±0.015	0.009±0.017	0.007±0.010	0.008±0.011	0.015±0.017	0±0
16****	0.034±0.036	0.025±0.036	0.047±0.056	0.080±0.067	0.045±0.046	0.006±0.013
17	0.017±0.025	0.019±0.024	0.019±0.036	0.020±0.025	0.016±0.023	0.003±0.008
18	0.010±0.019	0.008±0.013	0.012±0.018	0±0	0.013±0.019	0.001±0.006
19	0.003±0.010	0.001±0.005	0.004±0.010	0±0	0.003±0.007	0.0006±0.003
20	0.001±0.004	0±0	0.002±0.006	0.004±0.008	0±0	0±0
21****	0.064±0.055	0.062±0.052	0.044±0.042	0.024±0.033	0.055±0.052	0.016±0.031
22	0.002±0.009	0.001±0.005	0.006±0.015	0.004±0.008	0.001±0.005	0.0006±0.003
X****	0.063±0.059	0.104±0.125	0.046±0.051	0.094±0.083	0.096±0.074	0.006±0.014
Y	0.002±0.007	0.001±0.005	0.0005±0.002	0.004±0.009	0.001±0.006	0±0
Toplam****	1.145±0.724	1.099±0.917	1.094±0.768	1.004±0.511	1.083±0.590	0.205±0.193

• \* , \*\* , \*\*\* , \*\*\*\* Araştırma alt grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan önemli farklılıklar bulunmaktadır ( p< 0.05, p< 0.01, p< 0.005, p< 0.001 sırasıyla).

AG ve KG' da saptanan frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri çizelge 8' da gösterilmiştir. AG' da frajilite sayısı ile kromozomun kol uzunluğu arasında, 3, 6, 15 ve Y kromozomları dışındaki kromozomlarda genel olarak paralel bir ilişki gözlenirken, KG' da kısmi bir ilişki bulunmaktadır (Çizelge 8).

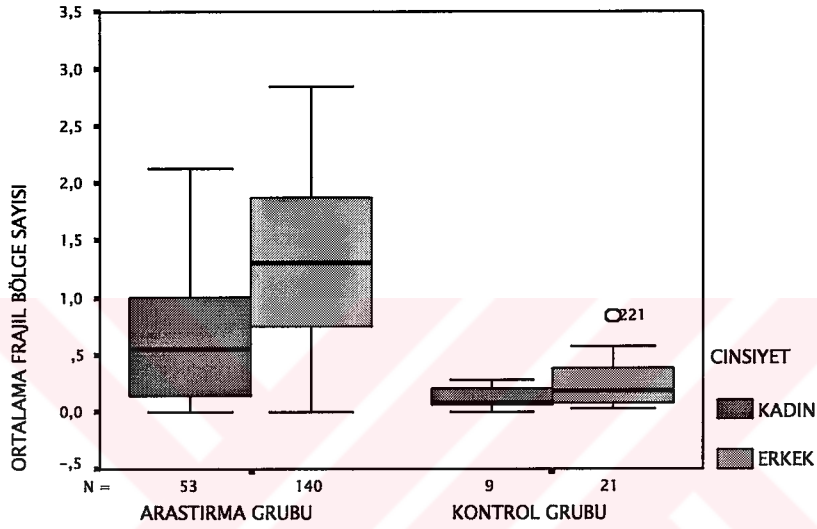
**Çizelge 8.** Araştırma ve alt grupları ile kontrol grubuna ait özel besiyerinde meydana gelen frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri(%).

Kromo- zom no.	ARAŞTIRMA ve ALT GRUPLARI												KONTROL	
	Araştırma Grubu		Şizofrenik Bozukluklar		Bipolar Bozukluklar		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental retardasyon		p	q
	P	q	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q		
1	30.7	69.3	26.1	73.9	37.5	62.5	46.4	53.6	35.2	64.8	44.2	55.8	44	56
2	35	65	33.0	67.0	32.4	67.6	46.4	53.6	64.7	35.3	30.2	69.7	34.2	65.8
3	82.3	17.7	81.2	18.8	80.7	19.3	83.7	16.3	82.1	17.9	92.1	7.9	91.3	8.7
4	11.2	88.8	11.7	88.3	7.4	92.6	13.7	86.3	-	100	6.4	93.6	15.7	84.3
5	4.7	95.3	3.6	96.4	10.6	89.4	5.5	94.5	36.4	63.6	10	90	-	100
6	33.2	66.8	32.2	67.8	26.6	73.4	32.3	67.7	45.4	54.6	50	50	15.8	84.2
7	8.8	91.2	8.3	91.7	9.4	90.6	11.2	88.8	9.1	90.9	9.8	90.2	5	95
8	5	95	3.6	93.4	-	100	12.5	87.5	25	75	-	100	25	75
9	8.9	91.1	7.3	92.7	6.9	93.1	11.1	88.9	15.3	84.7	17.8	82.2	33.3	66.4
10	4.7	95.3	2.7	97.3	9.7	99.4	6.7	93.3	40	60	5.9	94.1	-	100
11	16.8	83.2	16.2	83.8	15.7	84.3	17.4	82.6	37.5	62.5	19.4	80.6	12.5	87.5
12	3	97	2.4	97.6	2.0	98.0	5.5	94.5	-	100	9.0	91.0	44.4	55.6
13	0.5	99.5	0.6	99.4	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100
14	0.9	99.1	1.3	98.7	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100
15	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-
16	6	94	7.1	92.9	-	100	7.7	92.3	-	100	3.7	96.3	10	90
17	3.7	96.3	2.8	97.2	6.6	93.4	4.2	95.8	-	100	10	90	-	100
18	2.1	97.9	1.5	98.5	-	100	6.6	93.4	-	-	-	100	100	-
19	44.8	55.2	47.6	52.4	100	-	40	60	-	-	-	100	100	-
20	54.5	45.5	42.8	57.2	-	-	66.6	33.4	100	-	-	-	-	-
21	9.4	90.6	14.2	85.3	-	100	-	100	-	-	-	100	-	100
22	4.2	95.8	-	100	-	100	14.2	85.8	-	100	-	100	-	100
X	27.2	72.8	25.6	74.4	25.7	74.3	26.7	73.3	41.2	58.8	35.7	64.3	55.5	44.5
Y	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	-

Özel besiyerinde AG' da 29 (%0.30), KG' da 2 (%0.14) hücrede multiple kırık saptandı (Çizelge 3). Aradaki farkın anlamlı olmadığı bulundu. Multiple kırıklar dışında 193 hastanın 21 (%10.88)' inde 1464 tek ve izokromatid kırıklarına rastlanıldı. Bu kırıkların 1247 (%85.17)' sinin tek kromatid kırığı ve 217 (%14.82)' sinin izokromatid kırığı olduğu belirlendi.

AG' yi oluşturan erkek ve kadın hastalar, frajilite sayısı bakımından karşılaştırıldıklarında aralarındaki farkın 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 no' lu kromozomlar açısından anlamlı olduğu bulundu

( $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). Aynı zamanda ortalama frajilite sayısı bakımından da karşılaştırıldığında; erkeklerde frajilite meydana gelme riskinin kadınlara göre 1.876 kat daha fazla olduğu saptandı (%95' lik güvenilir aralığı 1.56-2.26) (Şekil 2). Buna karşın KG' unda erkek ve kadınlar arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (Şekil 2). Ayrıca her iki grupta da yaş ile frajilite sayısı arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunamadı.



**Şekil 2.** Araştırma ve kontrol grubu erkek ve kadınlarda saptanan ortalama frajilite sayılarının karşılaştırılması.

## 4.2. Araştırma Alt Gruplarında Saptanan Bulgular

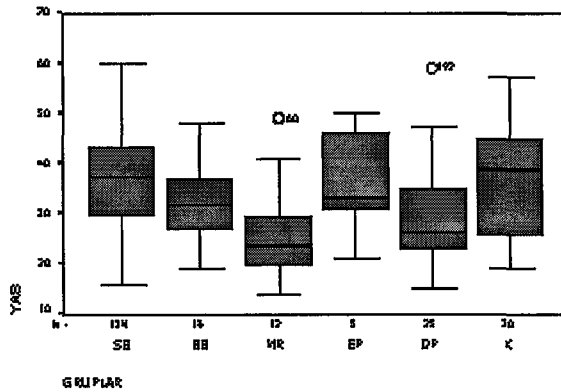
### 4.2.1. Şizofrenik Alt Grubuna Ait Bulgular

Yüz doksan üç kişilik hasta grubumuzun 134 (%69.43)' ünün şizofrenik olduğu ve bu kişilerin 4 (%3)' ünde herhangi bir kromozomal anomalinin olmadığı bulundu.. Bu alt grubun yaş ve cinsiyet dağılımları çizelge 9' da gösterilmiştir. Buradan; şizofrenik gruptaki erkek oranının %75.37, kadın oranının %24.62 olduğu, erkek, kadın ve genel yaş dağılımının ise en fazla 35-39 yaş sınırları arasında yoğunlaştığı görülmektedir.

**Çizelge 9.** Şizofrenik bozukluk tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

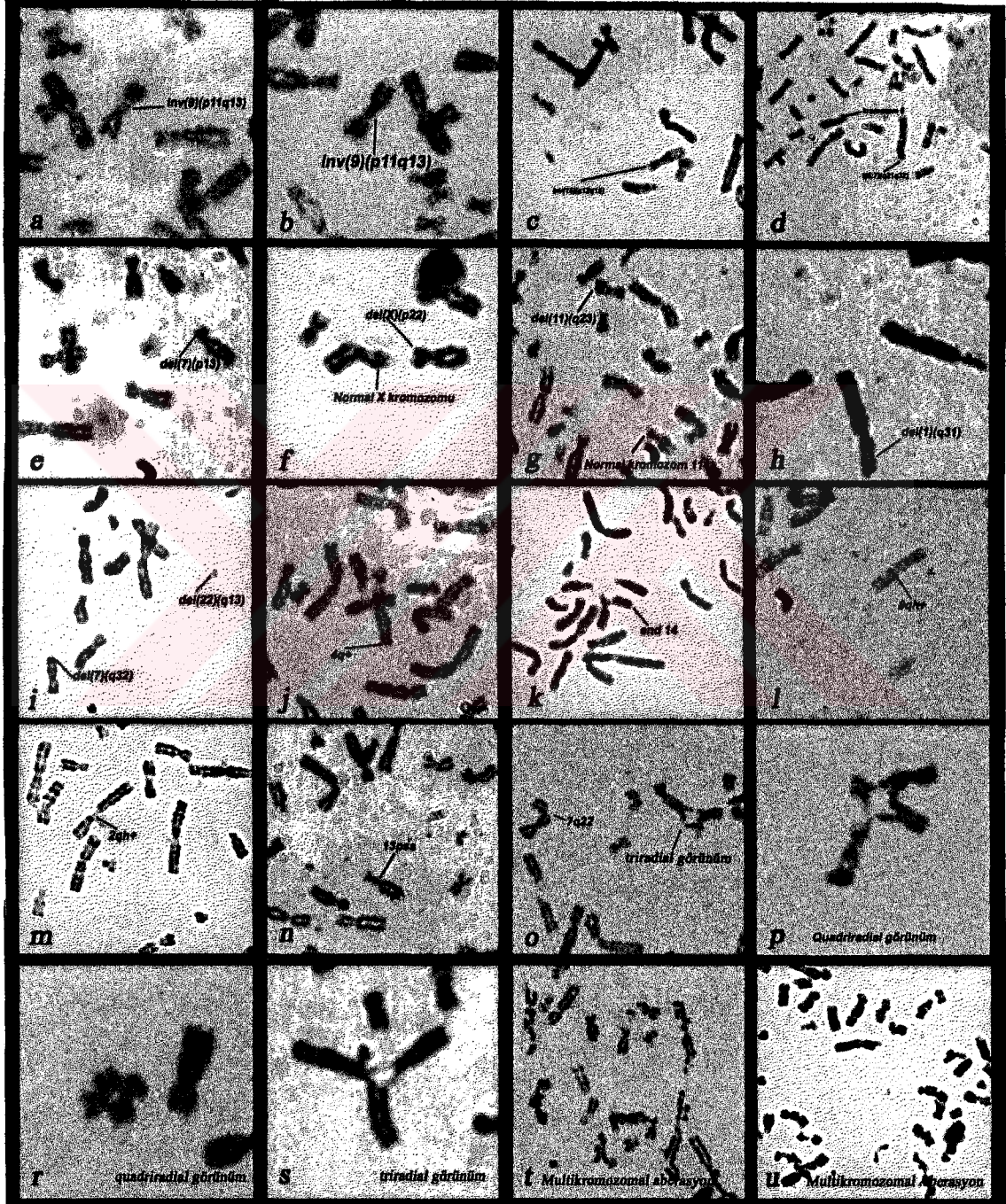
Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
15-19	1	0.99	-	-	1	0.74
20-24	7	6.93	4	12.12	11	8.20
25-29	18	17.82	3	9.09	21	15.67
30-34	12	11.88	3	9.09	15	11.19
<b>35-39</b>	<b>22</b>	<b>21.78</b>	<b>11</b>	<b>33.33</b>	<b>33</b>	<b>24.62</b>
40-44	18	17.82	4	12.12	22	16.41
45-49	14	13.86	6	18.18	20	14.92
50-54	6	5.94	-	-	6	4.47
55-59	2	1.98	2	6.06	4	2.98
60-64	1	0.99	-	-	1	0.74
Toplam	101	<b>75.37</b>	33	<b>24.62</b>	134	100.00

Bu alt grubun erkek, kadın ve genel yaş ortalamaları sırasıyla  $37.06 \pm 8.99$ ,  $37.15 \pm 9.07$  ve  $37.02 \pm 8.99$  olarak belirlendi. Yaş bakımından KG ile karşılaştırıldığında farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Araştırma alt grupları ile kontrol grubunun yaş açısından değerlendirilmesi

Bu alt grupta; 40 (%81.6)' ı erkek, 9 (%18.4)' u kadın olmak üzere toplam 49 (%36.5) kişide değişik sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri saptandı (Çizelge 10). Bu anomalilerin bazıları şekil 4' de gösterilmektedir.



Şekil 4. Normal ve özel kültürlerde gözlenen yapısal kromozom anomalileri.

Bunlardan; vaka 88 ile 107' ye frajil X sendromu tanısı konuldu. Buna göre; şizofrenik hastalarının %1.5 oranında frajil X sendromuna sahip veya frajil X sendromlu kişilerin %15' inin şizofrenik olduğu ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda vaka 88' de hem dup(4q)(1/100 oranında) ve 9qh+ heteromorfizmi (70/70), vaka 107' de ise 15pss (70/70) gözlemlendi. Vaka 118' de %3 oranında trizomi 21 mosaisizmi (Down sendromu) ve hiperploidi, yine 4 hastada da (vaka 56,64,68,83) 1/50 oranında trizomi 21 saptandı. Bu hastalardan vaka 56' da del(7)(q32)(1/50), vaka 64' de inv(X)(p11q13)(6/50) ve vaka 68' de del(11)(q23)(2/50) gibi yapısal anomaliler, ayrıca 5 (%3.7) hastada (vaka 30,40,46,57,66) değişik oranlarda 21 no' lu kromozomda (q11 ve q22' de), 6 (%4.47) hastada da (vaka 37,39,46,47,66,67) yine değişik oranlarda 22 no' lu kromozomda (q11,q13 ve q22' de) delesyonlar saptandı. Altı hastada (%4.5) 9 no' lu kromozom üzerinde değişik yapısal anomaliler saptandı. Bu hastalardan; vaka 76 ve 89' da tüm metafazlarda inv(9)(p11;q13); vaka 78, 80 ve 88' de de yine tüm metafazlarda 9qh+ heteromorfizmi ve vaka 90' da 14/55 oranında 46,XY,del (9)(q11-13) karyotipi gözlemlendi (Çizelge 10). Ayrıca 13ps+ (vaka 12), 13p+ (vaka 105), 15pss (vaka 107), 21ps+ (vaka 128,133), Yqh+ (vaka 37) ve Yqh- (vaka 56) gibi heteromorfizmlere de tüm metafaz alanlarında rastlanıldı (Çizelge 10).

t(5;15)(p?;q?)(1/50) (vaka 99), der(3)t(1;3)(p11;q25)(1/50) (vaka 100), del(1)(q21)(2/50) (vaka 80), del(4p-)(1/20) (vaka 74), del(6)(p21)(1/50) (vaka 54), del(7)(q32)(1/50) (vaka 56,66), del(7)(q33)(1/50) (vaka 62), del(9)(q13)(1/50) (vaka 78), del(Y)(q12)(1/41) (vaka 37) ve dup(7)(p15-p21)(1/50) (vaka 69) gözlenen diğer yapısal kromozomal anomalilerdir. Ayrıca vaka 17' de endoreduplike 14' e (1/50) sahip bir metafaz saptandı. Kontrol grubunda gözlenmeyen triradial (vaka 38) ve quadriradial görünüşler de (vaka 5,60,61,66,125) bu grupta gözlenen diğer bulgular olarak saptandı (Çizelge 10).

**Çizelge 10.** Araştırma grubunda gözlenen yapısal ve sayısal kromozomal bulgular.

				KARYOTİP ( anormal mitoz sayısı/analiz edilen mitoz sayısı)	
Vaka No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet (K/E)	Hastalık Tipi	Özel besiyeri	Normal besiyeri
5	44	E	ŞB	Quadriradial (1/ 50)	-
12	29	E	ŞB	46,XY,13ps+ (70/70)	
15	30	E	ŞB	Anöploidi (3/50)	
17	33	E	ŞB	46,XY,end 14 (1/50)	-
18	29	E	ŞB	47,XY,+mar (1/50) Hiperploidi 60 (1/50)	-
20	56	E	ŞB	46,XY,Yqh+(70/70)	
22	40	E	ŞB	47,XY,+ace (1/50)	-
23	34	E	ŞB	47,XY,+12 (1/75)	-
24	54	E	ŞB	47,XY,+mar (1/50)	-
30	47	E	ŞB	Anöploidi (3/70) 46,XY,del(21)(q11) (1/15)	
37	47	E	ŞB	46,XY,Yqh+(70/70) 46,XY,del(22)(q11)(1/41) 46,XY;del(Y)(q12)(1/41)	
38	29	E	ŞB	Triradial(2/70) Hiperploidi 54 (1/50)	
39	50	E	ŞB	-	Hiperploidi 55 (1/20) 46,XY,del(22)(q11)(1/20)
40	25	E	ŞB	46,XY,del(21)(q22)(1/30)	-
46	41	E	ŞB	46,XY,del(22)(q13)(3/50) 46,XY,del(21)(q22)(2/50)	-
47	38	E	ŞB	46,XY,del(22)(q11)(1/50)	-
50	34	E	ŞB	end 46,XY (1/50)	-
54	44	E	ŞB	end 46,XY(1/50) 46,XY,del(6)(p21)(1/50)	-
56	34	E	ŞB	46,XY,Yqh- (70/70) 46,XY,del(7)(q32)(1/50) 47,XY,+21 (1/50)	
57	55	E	ŞB	46,XY,del(21)(q22)(2/50) 46,XY,del(11)(q23)(1/50)	-
60	60	E	ŞB	Quadriradial (1/50) 46,XY,del(11)(q23)(1/50)	-
61	41	E	ŞB	Quadriradial(1/50) end 46,XY (1/50)	-
62	46	E	ŞB	46,XY,del(7)(q33)(1/50)	-
64	29	E	ŞB	47,XY,+21 (1/50) 46,XX, inv(X)(q13p11)(6/50)	-
65	27	E	ŞB	47,XY,+ace (2/50)	-
66	47	E	ŞB	Quadriradial(1/50) end 46,XY ( 1/50) 46,XY,del(7)(q32)(1/50) 46,XY,del(21)(q22)(1/50) 46,XY,del(22)(q13)(1/50)	-
67	22	E	ŞB	end 46,XY (1/50) 46,XY,del(22)(q13)(1/50)	-

• ŞB= Şizofrenik bozukluklar; BB= Bipolar bozukluklar; MR= Mental retardasyon;  
EP= Epilepsi; DP= Diğer psikozlar



Çizelge 10. (Devamı)

				KARYOTİP ( anormal mitoz sayısı/analiz edilen mitoz sayısı)	
Vaka No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet (K/E)	Hastalık Tipi	Özel besiyeri	Normal besiyeri
68	35	E	ŞB	47,XY,+21 (1/50), 46,XY,del(11)(q23)(2/50)	-
69	45	E	ŞB	46,XY,dup(7)(p15-21)(1/50)	-
74	40	E	ŞB	-	46,XY,4p- (1/20)
76	35	E	ŞB	46,XY,inv (9)(q13p11)(70/70)	
78	39	E	ŞB	46,XY,9qh+(70/70) 47,XXY (1/50), 47,XY,+7 (1/50), 46,XY,del(9)(q13)(1/50)	
80	33	E	ŞB	46,XY,9qh+(70/70) 46,XY,del(1)(q21)(2/50)	
83	39	E	ŞB	47,XY,+21(1/50)	-
86	35	E	ŞB	47,XY,+mar( 1/50)	-
88	36	E	ŞB	46,XY,9qh+(70/70) 46,XY,dup(4q)(1/100) 46,XY, fra (X)(q27) (3/100)	
89	38	E	ŞB	46,XY,inv(9)(q13p11)(70/70)	
90	35	E	ŞB	46,XY,del (9)(q11-13) (14/55)	
99	35	E	ŞB	46,XY,t(5;15)(p?;q?) (1/50)	-
100	36	E	ŞB	46,XY,der(3)t(1;3)(p11;q25) (1/50)	-
105	40	K	ŞB	46,XX,13p+(70/70)	
107	36	K	ŞB	46,XX,15pss (70/70) 46,XX, fra(X)(q27)(4/100)	
115	23	K	ŞB	Anöploidi (6/55)	
116	38	K	ŞB	end 46,XX (1/50)	-
118	45	K	ŞB	46,XX (94/100)/47,XX,+21 (3/100), Hiperploidi (3/100)	
125	35	K	ŞB	Quadriradial(1/50)	-
128	22	K	ŞB	46,XX,21ps+(70/70) 47,XX,+ace(1/50) end 46,XX(1/50)	
130	42	K	ŞB	end 46,XX (1/50)	-
133	42	K	ŞB	46,XX,21ps+(70/70)	
135	30	E	BB	end 46,XY (1/50)	-
137	27	E	BB	Quadriradial(1/35)	-
138	48	E	BB	46,XY,9qh+ (10/35)	
140	19	E	BB	46,XY,13q+(70/70) Quadriradial (1/35)	
141	34	E	BB	47,XY,+21 (1/50)	-
143	25	E	BB	46,XY,del(7)(q33)(1/50) 46,XY,del(1)(q31)(1/50)	-
144	34	E	BB	46,XY,t(6;7)(q21q32) (1/55)	-
150	44	K	BB	end 46,XX (1/50)	-
155	18	E	MR	46,XY,del(21)(q22)(2/50)	-
157	30	K	MR	46,XX,del(21)(q22)(2/50) 46,XX,del(22)(q13)(1/50)	-

• ŞB= Şizofrenik bozukluklar; BB= Bipolar bozukluklar; MR= Mental retardasyon;  
EP= Epilepsi; DP= Diğer psikozlar

**Çizelge 10. (Devamı).**

Vaka No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet (K/E)	Hastalık Tipi	KARYOTİP ( anormal mitoz sayısı/analiz edilen mitoz sayısı)	
				Özel besiyeri	Normal besiyeri
156	29	E	MR	46,XY,9qh+ (12/60)	
159	22	K	MR	46,XY(1/50), 46,XX,del(21)(q22)(4/50)	47,XXY(1/50)
160	14	K	MR	46,XX,9qh+ (11/60)	
161	49	K	MR	46,XX,inv(15)(p12;q15)(70/70)	
162	41	K	MR	46,XX,2qh+ (9/50)	-
163	16	K	MR	46,XX,del(7)(p13)(1/50) 46,XX,del(X)(p22)(3/50)	-
164	46	E	EP	Quadriradial(1/50) 46,XY,del(17)(q23)(1/50)	-
165	33	E	EP	47,XY,+21 (1/50) Hiperploidi 54 (1/50)	-
166	21	E	EP	Hiperploidi 116 (1/50)	-
168	31	K	EP	47,XX,+mar (21/65)	
170	35	E	DP	47,XY,+mar(1/50)	-
176	47	E	DP	-	46,XY,4q+ (1/40)
181	24	E	DP	47,XY,+ace(1/50)	-
183	23	E	DP	end 46,XY (1/50)	-
184	19	E	DP	46,XY,del(8)(p21)(1/80) 46,XY,del(10)(p13)(1/80) 46,XY,del(22)(q13)(1/80)	-
193	15	K	DP	47,XX,+ace(1/50)	-

• ŞB= Şizofrenik bozukluklar; BB= Bipolar bozukluklar; MR= Mental retardasyon; EP= Epilepsi; DP= Diğer psikozlar

Anöploidi ve hiperploidi gibi sayısal anomaliler 7 (%5.2) hastada (vaka 15,18,30,38,39,115,118) değişik oranlarda (3/50, 1/50, 3/70, 1/50, 1/20, 6/55, 3/50), ayrıca 9 (%6.7) hastada da (vaka 17,50,54,61,66,67,116,128,130) değişik oranlarda endoreduplike metafazlar gözlemlendi. 47,XY,+12 (1/75) (vaka 23), 47,XY,+7 ve 47,XXY (1/50) (vaka 78) karyotipleri ise saptanan diğer sayısal kromozomal anomalilerdir. Ayrıca vaka 18, 24 ve 86 ' da marker kromozom ve vaka 22, 65 ve 128' de de asentrik fragment gözlemlendi (Çizelge 10). Bununla birlikte şizofrenik hasta grubunda bazı hastaların multiple anomali taşıdıkları gözlemlendi. Bunlar; vaka 37' de Yqh+ (70/70), del(22)(q11)(1/41) ve del(Y)(q12)(1/41), vaka 56' da Yqh-(70/70), del(7)(q32)(1/50) ve 47,XY,+21(1/50), vaka 66' da 1/50 oranında del(7)(q32), del(21)(q22), del(22)(q13), quadriradial görünüm ve end46,XY ve vaka 78' de 9qh+(70/70), 1/50 oranında 47,XXY, 47,XY,+7 ve del(9)(q13). Beş hastada (vaka 56,62,

66,69,78) 7 no' lu kromozomda görülen delesyon, duplikasyon ve trizomik durum dikkate değer bulundu.

Şizofrenik hastalarda bu sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler ile birlikte frajil bölgelerin (gap ve kırıklar) de sıklıkla meydana geldiği gözlemlendi.

Özel besiyerinde incelenen toplam 6633 hücrenin 3865 (%58.3)' inin anomalili olduğu ve bu hücrelerde 6787 frajilitenin bulunduğu, toplam hücre başına 1.023 ve anomalili hücre başına 1.756 frajilite düştüğü bulundu (Çizelge 3). Normal besiyerinde ise incelenen 1728 hücrenin 172 (%10)' sinin anomalili olduğu ve bu hücrelerde 185 frajilite bulunduğu, toplam hücre başına 0.107, anomalili hücre başına ise 1.075 frajilite düştüğü saptandı (Çizelge 3).

Saptanan 6787 frajilitenin 284 farklı kromozomal bölgede meydana geldiği belirlendi. Her kromozom üzerinde oluşan frajilite sayısı ve yüzdesi çizelge 11' de gösterilmiştir. Buna göre kromozomun total uzunluğu ile frajilite sayısı arasında bazı kromozomlar dışında genel olarak paralel bir ilişkinin bulunduğu görülmektedir. Her kromozomda oluşan toplam frajilitelerin kollara göre dağılımına bakıldığında ise bu hasta grubu için 3, 6, 15 ve Y dışındaki kromozomlarda kol uzunluğu ile frajilite sayısı arasında paralel bir ilişki bulunduğu gözlenmektedir (Çizelge 8). Kromozom başına düşen ortalama frajilite sayıları da çizelge 7' de verilmektedir. Bununla ilgili bulgular AG' nun bulguları içerisinde değerlendirildi. Özet olarak ortalama frajilite sayısı bakımından araştırma alt grupları ile KG arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır ( $p<0.05, p<0.001$ )

Şizofrenik grupta gözlenen frajil bölgelerin genom içindeki sıklığı ve önemlilik sırası çizelge 5' de gösterildiği gibi, frajilitenin en yoğun olduğu 20 kromozom bölgesi, önemlilik sırasına göre; 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 1q32, 11q23, 1q21, 7q32, 12q24, 6q21, 10q22, 2q31, 16q22, Xq26, 6p21, 6q25, 8q22, 2q21, 13q32 ve 14q24 şeklinde sıralandığı gözlemlendi. Multiple kırık taşıyan hücre sayısı bakımından ŞB ile KG arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulundu (%0.27,%0.14)(Çizelge 3).

**Çizelge 11.** Araştırma alt grupları ile kontrol grubunda saptanan frajilitelerin kromozomlara göre dağılımı.

Krom. no.	Araştırma Alt Grupları										Kontrol	
	Şizofrenik Bozukluk		Bipolar Bozukluk		Diğer Psikozlar		Epilepsi		Mental Retardasyon			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1	756	11.13	80	9.51	125	10.12	17	7.52	70	11.49	25	9.19
2	587	8.64	74	8.79	95	7.69	17	7.52	43	7.06	35	12.86
3	828	12.19	104	12.36	179	14.50	28	12.38	76	12.47	58	21.32
4	323	4.75	27	3.21	58	4.70	6	2.65	31	5.09	19	6.98
5	613	9.03	75	8.91	90	7.29	11	4.86	50	8.21	15	5.51
6	527	7.76	60	7.13	105	8.50	22	9.73	42	6.89	19	6.98
7	649	9.56	85	10.10	107	8.67	22	9.73	41	6.73	20	7.35
8	139	2.04	18	2.14	32	2.59	4	1.76	7	1.14	8	2.94
9	231	3.40	29	3.44	36	2.91	13	5.75	28	4.59	6	2.20
10	221	3.25	28	3.32	45	3.64	5	2.21	17	2.79	6	2.20
11	365	5.37	38	4.51	75	6.07	8	3.53	31	5.09	8	2.94
12	334	4.92	49	5.82	55	4.45	8	3.53	22	3.61	9	3.30
13	161	2.37	26	3.09	31	2.51	8	3.53	15	2.46	6	2.20
14	154	2.26	25	2.97	29	2.35	10	4.42	14	2.29	10	3.67
15	48	0.70	8	0.95	8	0.64	2	0.88	9	1.47	-	-
16	211	3.10	21	2.49	52	4.21	20	8.84	27	4.43	10	3.67
17	107	1.57	15	1.78	24	1.94	5	2.21	10	1.64	5	1.83
18	67	0.98	7	0.83	15	1.21	-	-	8	1.31	1	0.36
19	21	0.30	1	0.11	5	0.40	-	-	2	0.32	1	0.36
20	7	0.10	-	-	3	0.24	1	0.44	-	-	-	-
21	20	0.29	3	0.35	1	0.08	-	-	8	1.31	1	0.36
22	14	0.20	1	0.11	7	0.56	1	0.44	1	0.16	1	0.36
X	390	5.74	66	7.84	56	4.53	17	7.52	56	9.19	9	3.30
Y	14	0.20	1	0.11	1	0.08	1	0.44	1	0.16	-	-
Top.	6787		841		1234		226		609		272	

#### 4.2.2. Bipolar Alt Grubuna Ait Bulgular

Yüz doksan üç kişilik araştırma grubunda bipolar bozukluğa (BB) sahip olan 17 (%8.80) hastanın yaş ve cinsiyete göre dağılımları çizelge 12' de verilmiştir. Buna göre BB hastalarının %64.70' inin erkek, %35.29' unun kadın, ve genel yaş dağılımının en fazla 25-34 yaş sınırları arasında yoğunlaştığı ortaya çıkmaktadır. Bu alt grubun erkek, kadın ve genel yaş ortalaması sırasıyla  $30.36 \pm 7.43$ ,  $34.33 \pm 6.89$  ve  $32.61 \pm 7.93$  olarak saptandı. Yaş ortalaması KG ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamsız olduğu bulundu (Şekil 3).

**Çizelge 12.** Bipolar bozukluk tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
15-19	1	9.09	-	-	1	5.88
20-24	-	-	1	16.66	1	5.88
<b>25-29</b>	<b>5</b>	<b>45.45</b>	-	-	<b>5</b>	<b>29.41</b>
<b>30-34</b>	<b>4</b>	<b>36.36</b>	<b>2</b>	<b>33.33</b>	<b>6</b>	<b>35.29</b>
35-39	-	-	2	33.33	2	11.76
40-44	-	-	1	16.66	1	5.88
45-49	1	9.09	-	-	1	5.88
<b>Toplam</b>	<b>11</b>	<b>64.70</b>	<b>6</b>	<b>35.29</b>	<b>17</b>	<b>100.00</b>

Bu alt grupta incelenen 17 hastanın 3 (%17.64)' ünün herhangi bir anomali taşımadığı, diğerlerinde ise 7' si erkek ve 1' i kadın olmak üzere toplam 8 (%47.05) hastada sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomali belirlendi. Bunlardan vaka 144' de t(6;7)(q21;q32) (1/55), vaka 143' de del(7)(q33)(1/50) ve del(1)(q31)(1/50), vaka 141' de 47,XY,+21 (1/50), vaka 138' de 9qh+ (10/35), vaka 140' da 13q+ (70/70) ile quadriradial görünüm, vaka 137' de quadriradial görünüm (1/35) ve vaka 135 ile 150' de endoreduplike metafazlara (1/50) rastlanıldı (Çizelge 10).

Bu yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler dışında frajil bölgeler de saptandı. Özel besiyerinde toplam 782 hücre incelendi, bunların 453 (%58)' ünün anomalili olduğu, saptanan frajilite sayısının 841, toplam hücre başına 1.075 ve anomalili hücre başına ise 1.856 frajilitenin düştüğü saptandı (Çizelge 3). Normal besiyerinde ise 201 hücre incelendi, 15' i (%7.5) anomalili bulundu, saptanan frajilite sayısı 16, toplam hücre başına 0.079 ve anomalili hücre başına ise 1.066 frajilitenin düştüğü belirlendi (Çizelge 3).

Yüz yetmiş sekiz (178) farklı kromozomal bölgede saptanan 841 frajilitenin kromozomlara göre dağılımı çizelge 11' de verilmektedir. Buradan %12.36' lık oranla en fazla frajilitenin 3 no' lu kromozomda meydana geldiği, bunu sırasıyla 7 (%10.10), 1 (%9.51), 5 (%8.91), 2 (%8.79), X (%7.84), 6 (%7.13) ve 12 (%5.82) no' lu kromozomların izlediği, frajilitenin en az 19 (%0.11), 22 (%0.11), Y (%0.11) ve 21 (%0.35) no' lu kromozomlarda meydana geldiği ve 20 no' lu kromozomda herhangi bir frajilitenin oluşmadığı görülmektedir. Buradan; frajilite sayısı ile kromozomun total uzunluğu arasında genel olarak paralel bir ilişki görülmektedir. Gözlenen bu frajilitelerin bazı kromozom bölgelerinde yoğunlaştığı ve önemlilik sırasına göre; 3p14, 7q22,

3p25, 5q31, 11q23, 7q32, 5q22, Xq21, 12q24, 13q32, 1q32, 14q24, 10q22, 6q21, 12q15, 1q21, Xp22, Xq26, 1p36, 2q11, 6q26, 16q24, 3q26, 5q15, 6p21, 7q21, 7q31 ve 8q22 şeklinde sıralandığı gözlemlendi (Çizelge 5).

Bu hasta grubuna ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayıları çizelge 8' de, meydana gelen frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri ise çizelge 8' de gösterilmiştir. Buna göre; 8, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22 ve Y kromozomlarındaki tüm frajilitelerin sadece q ve 19 no' lu kromozomda p kolunda meydana geldiği, 3, 4, 5 ve 9 no' lu kromozomlarda ise frajilite sayısı ile kol uzunluğu arasında ters bir ilişkinin bulunduğu gözlemlendi. Özel besiyerindeki multiple kırıklı hücre sayısı, KG ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı bulundu (Çizelge 3).

#### 4.2.3. Diğer Psikozlar Alt Grubuna Ait Bulgular

Yüz doksan üç kişilik araştırma grubumuzun diğer psikozlar grubuna giren (DP) 25 (%12.95) hastanın yaş ve cinsiyete göre dağılımları çizelge 13' de verilmektedir. Buna göre; bu gruptaki hastaların %70' inin erkek, %24' ünün kadın ve en fazla 20-24 yaş sınırları arasında yoğunlaştığı görülmektedir. Bu alt grubun erkek, kadın ve genel yaş ortalaması sırasıyla  $28.84 \pm 8.63$ ,  $31.67 \pm 15.08$  ve  $29.52 \pm 10.24$  olarak belirlendi. KG ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 3).

Çizelge 13. Diğer psikozlar grubunda yer alan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
15-19	2	10.52	1	16.66	3	12.00
20-24	7	36.84	1	16.66	8	32.00
25-29	3	15.78	1	16.66	4	16.00
30-34	1	5.26	1	16.66	2	8.00
35-39	4	21.05	1	16.66	5	20.00
40-44	-	-	-	-	-	-
45-49	2	10.52	-	-	2	8.00
50-54	-	-	-	-	-	-
55-59	-	-	1	16.66	1	4.00
Toplam	19	76.00	6	24.00	25	100.00

Bu grupta incelenen 25 kişinin 2 (%8)' sinde herhangi bir anomali bulunamadı. 5' i erkek, 1' i kadın olmak üzere toplam 6 (%24) hastada sayısal

ve/veya yapısal anomaliler saptandı. Vaka 184' de, üç ayrı metafazda 1/80 oranında del(8)(p21), del(10)(p13) ve del(22)(q13), vaka 181 ve 193' de asentrik fragment (1/50), vaka 170' de marker kromozom (1/50), vaka 183' de end46,XY (1/50) ve vaka 176' da da 4q+ (1/40) saptandı (Çizelge 10).

Yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler dışında, özel besiyerinde incelenen toplam 1279 hücrenin 686 (%53.7)' sında 1234 frajilite; toplam hücre başına 0.964 ve anomalili hücre başına da 1.798 frajilite düştüğü saptandı (Çizelge 3). Normal besiyerinde ise toplam 314 hücre incelendi, 36 (%11.5) anomalili hücrede 41 frajilite, toplam hücre başına 0.130 ve anomalili hücre başına da 1.138 frajilite düştüğü belirlendi (Çizelge 3).

İki yüz altı (206) farklı bölgede belirlenen 1234 frajilitenin kromozomlara göre dağılımı çizelge 11' de gösterilmektedir. Buna göre; en fazla frajilitenin 3 (%14.50), 1 (%10.12), 7 (%8.67), 6 (%8.50), 2 (%7.69), 5 (%7.29), 11 (%6.07), 4 (%4.7), X (%4.53) ve 12 (%4.45) no' lu kromozomlarda, en az 21 (%0.08), Y (%0.08), 20 (%0.35) ve 19 (%0.40) no' lu kromozomlarda oluştuğu ortaya çıkmaktadır. Bu frajilitelerin; 3p14, 5q31, 3p25, 11q23, 7q22, 7q32, 10q22, 6q21, 12q24, 1q32, 16q24, 1q21, 8q22, 6q25, 16q22, 17q21, 13q32, 1p22, 1p36, 1p32, 2q31, 6p21 ve 12q13 bölgelerinde yoğunlaştığı rapor edildi (Çizelge 5).

Bu hasta grubuna ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayıları çizelge 8' de gösterilmiştir. Meydana gelen frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri incelendiğinde 13, 14, 15, 21 ve Y kromozomlarında frajilitelerin sadece q kolunda meydana geldiği; 3, 6 ve 20 no' lu kromozomların kollarında meydana gelen frajilite sayısının kol uzunluğu ile paralel bir ilişki göstermediği bulundu (Çizelge 8). Özel besiyerinde; 1279 hücrede saptanan 3 (%0.23) multiple kırıklı hücre (Çizelge 3), KG ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı bulundu.

#### **4.2.4. Epilepsi Alt Grubuna Ait Bulgular**

Araştırma grubunu oluşturan 193 kişiden epilepsi tanısı konmuş 5 (%2.6) hastanın yaş ve cinsiyete göre dağılımları çizelge 14' de verilmiştir. Buna göre; epileptik hastaların %80' inin erkek, %20' sinin kadın ve genel yaş

dağılımının 30-34 yaş sınırları arasında yoğunlaştığı ortaya çıkmaktadır. Bu alt grubun erkek, kadın ve genel yaş ortalaması sırasıyla  $37.50 \pm 13.18$ ,  $31.00 \pm 00$  ve  $36.20 \pm 11.78$  olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamsız olduğu bulundu (Şekil 3).

**Çizelge 14.** Epilepsi tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20-24	1	25.00	-	-	1	20.00
25-29	-	-	-	-	-	-
30-34	1	25.00	1	100	2	40.00
35-39	-	-	-	-	-	-
40-44	-	-	-	-	-	-
45-49	1	25.00	-	-	1	20.00
50-54	1	25.00	-	-	1	20.00
Toplam	4	80.00	1	20.00	5	100.00

5 epilepsi hastasının 4' ünde sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomalileri saptandı (Çizelge 10). Vaka 168' de 46,XX/47,XX,+mar (21/65) karyotipi; vaka 164' de del(17)(q23)(1/50) ve quadriradial görünüm (1/50), vaka 165' de 47,XY,+21 (1/50) ile birlikte 54 kromozomlu hiperploidi iki ayrı metafaz ve vaka 166' da 116 kromozomlu hiperploidi (1/50) gözlemlendi (Çizelge 10).

Bu alt grupta, özel besiyerinde incelenen toplam 231 hücrenin 131' inde (%56.7) anomali ve bu hücrelerde 99 farklı kromozomal bölgede 226 frajilite, toplam hücre başına 0.978 ve anomali hücre başına 1.725 frajilite, normal besiyerinde ise 66 hücrenin 4' ünde (%6.1) toplam 5 frajilite, toplam hücre başına 0.075 ve anomali hücre başına 1.250 frajilite düştüğü bulundu (Çizelge 3). Saptanan 226 frajilitenin, en fazla 3 (%12.38), 6 (%9.73), 7 (%9.73), 16 (%8.84), 1 (%7.52), 2 (%7.52), X (%7.52), 9 (%5.75), 5 (%4.86) ve 14 (%4.42) no' lu kromozomlarda, en az 15 (%0.88), 20 (%0.44), 22 (%0.44) ve Y (%0.44) kromozomunda ve 18, 19 ve 21 no' lu kromozomlarda da herhangi bir frajiliteye rastlanmadı (Çizelge 11).

Epilepsi hastalarına ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayıları çizelge 7' de ve meydana gelen frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri de çizelge 8' de gösterilmektedir. Bu hastalarda 2, 3, 6, 10 ve 11 no' lu kromozomların p kolundaki frajilite sayısı ile kol uzunluğu arasında paralel bir ilişkinin bulunmadığı saptandı. Frajilitelerin tamamı 4, 12, 13, 14, 15,



16, 17, 22 ve Y kromozomunda q ve 20 no' lu kromozomda p kolunda meydana geldiği, 18, 19, ve 21 no' lu kromozomlarda ise herhangi bir frajilitenin oluşmadığı gözlemlendi (Çizelge 8). Gözlenen frajilitelerin en fazla yoğunlaştığı bölgelerin; 3p14, 16q24, 7q22, 16q22, 6p21, 7q32, 2p13, Xp22, 5q31, 6q26, 9q13, 12q13, 14q24, 17q21, Xq24, 1q21, 1q32, 2p24, 6q21, 6q25, 9q22, 13q14, 13q32, Xq26, 2q31, 2q33 ve 3p25 şeklinde bir sıra izlediği görüldü (Çizelge 5). Özel besiyerinde; 231 hücrede saptanan 2 (%0.86) multiple kırıklı hücrenin KG ile farklı olmadığı görüldü (Çizelge 3).

#### 4.6. Mental Retardasyon Alt Grubuna Ait Bulgular

Araştırma grubunda incelenen 193 kişiden mental retardasyon (MR) tanısı konan 12 (%6.2) hastanın yaş ve cinsiyete göre dağılımları çizelge 15' de verilmiştir. Buradan; mental geriliği bulunan hastaların %41.66' sının erkek, %58.33' ünün kadın ve en fazla 20-24 yaş sınırları arasında yoğunlaştığı ortaya çıkmaktadır. Bu alt grubunun erkek, kadın ve genel yaş ortalaması sırasıyla  $24.00 \pm 4.06$ ,  $27.71 \pm 13.07$  ve  $26.17 \pm 10.14$  olduğu ve KG ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu ( $p < 0.05$ )(Şekil 3).

**Çizelge 15.** Mental retardasyon tanısı konan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
-14	-	-	1	14.28	1	8.33
15-19	1	20.00	1	14.28	2	16.66
20-24	2	40.00	2	28.57	4	33.33
25-29	2	40.00	-	-	2	16.66
30-34	-	-	1	14.28	1	8.33
35-39	-	-	-	-	-	-
40-44	-	-	1	14.28	1	8.33
45-49	-	-	1	14.28	1	8.33
Toplam	5	41.66	7	58.33	12	100.00

Bu alt grupta 2' si erkek, 6' sı kadın olmak üzere toplam 8 (%66.66) hastada sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomalileri saptandı (Çizelge 10). Vaka 161' de  $inv(15)(p12q15)(70/70)$ , vaka 156 ve 160' da  $9qh+(12/60,11/60)$ , vaka 162' de  $2qh+(9/50)$ , vaka 159' da  $46,XX/46,XY/47,XXY$  mosaisizmi ( $48/50,1/50,1/50$ ) ile birlikte  $del(21)(q22)$ ' lu bir metafaz ve 155 ile 157 no' lu hastalarda da aynı tip delesyon ( $2/50$ ) ve vaka 163' de  $del(X)(p22)$ ' li üç ve  $del(7)(p13)$ ' lü bir metafaz tespit edildi (Çizelge 10).

Özel besiyerinde toplam 606 hücre incelendi, bunların 370' inin (%61.1) anomalili ve bu hücrelerde 156 farklı bölgede 609 frajilite saptandı. Toplam hücre başına 1.004 ve anomalili hücre başına 1.645 frajilitenin düştüğü bulundu (Çizelge 3). Normal besiyerinde ise incelenen 167 hücrenin 11' inde (%6.6) 11 frajilite, toplam hücre başına 0.065 ve anomalili hücre başına 1.000 frajilitenin düştüğü saptandı (Çizelge 3). Saptanan frajilitelerin kromozomlara göre dağılımları çizelge 11' de gösterilmiştir. Buradan, frajilitenin en fazla 3 (%12.47), 1 (%11.49), X (%9.19), 5 (%8.21), 2 (%7.06), 6 (%6.89) ve 7 (%6.73) no' lu kromozomlarda toplandığı ve 20 no' lu kromozomda herhangi bir frajiliteye rastlanmadığı gözlenmektedir. Bu frajilitelerin; 3p14, 7q22, 5q31, Xp22, 11q23, 3p25, 1q32, 16q24, Xq26, 2q11, 1p32, 1p22, 3p21, 13q32, Xq22, 6p21, 7q32, 12q13, 16q22 ve 21q22 bölgelerinde daha fazla yoğunlaştığı bulundu (Çizelge 5).

Bu alt gruba ait kromozom başına düşen ortalama frajilite sayıları çizelge 7' de ve frajilitelerin kromozom kollarına göre dağılım yüzdeleri de çizelge 8' de gösterilmiştir. Bu alt grupta 3 no' lu kromozomda frajilitelerin %92.1' inin p, 6 no' lu kromozomda ise %50' sinin p kolunda meydana geldiği ve 8, 13, 14, 15, 18, 19, 21, 22 ve Y kromozomlarının p kolunda herhangi bir frajilite gözlenmedi. Özel besiyerinde; 606 hücrenin 4' ünde (%0.66) saptanan multiple kırığın KG ile farklı olmadığı görüldü (Çizelge 3).

## 5. TARTIŞMA

1960' lı yılların sonunda psikiyatride meydana gelen gelişmelerin ardından yapılan pek çok çalışmada psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıkların orijininde kalıtsal bir faktörün yattığı, kalıtsallığın mendeliyen geçiş göstermeyip poligenik bir kalıtım izlediği saptanmıştır. Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de ruhsal bozukluklarda rol oynayabileceği bilinmektedir.

Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi' nde gerçekleştirdiğimiz çalışmada, hastalarımızın %69.4' ünü şizofrenik hastalar, %12.9' unu diğer psikozlar, %8.8' ini bipolar bozukluğu olanlar, %6.2' si mental retardasyonlular ve %2.6' sını da epilepsi vakaları oluşturmaktadır. Türkiye' de pek çok akıl hastanesi ve psikiyatri kliniği ile A.B.D. ve İsviçre' de yapılan ruh ve sinir hastalıkları taramalarında, mevcut hastaların büyük bir bölümünün şizofrenilerden oluştuğu gözlenmiştir. Bu oran Bakırköy Akıl Hastanesinde (1959) %37, Manisa Akıl Hastanesinde (1959) %33, Ankara Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde (1960-1961) %24, Hacettepe Psikiyatri Kliniği ve Gölbaşı Ruh Sağlığı Merkezinde (1978-1979) %35-40, A.B.D. Devlet Akıl Hastanelerinde (1959-1963) %25-30 ve İsviçre Burgholzli Hastanesinde (1910) %30 olarak tespit edilmiştir<sup>96</sup>.

Araştırma grubumuzun %72.5' lik kısmının erkek hastalardan oluştuğu bulundu. Bu yüksek oran erkeklerde bazı ruhsal bozuklukların başlama yaşının kadınlara göre daha erken görülmesi, erkeklerin çevre koşullarına daha fazla maruz kalmaları ve kliniklere kadınlara göre daha fazla başvurmaları olası nedenler arasında sayılabilir. Ayrıca, araştırma grubumuzun yaş dağılımının normal bir dağılım gösterdiği ve hastaların en fazla (%20.7) 35-39 yaş sınırları arasında yer almış olması ruhsal bozuklukların büyük bir kısmının 40 yaş ve öncesinde başladığını göstermektedir. Örneğin, şizofreninin en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25 ve kadınlarda 25-35 olarak bildirilmiştir<sup>25</sup>.

Araştırma grubumuzda, follattan yoksun besiyerinde kültüre edilen lenfositlerin %57.7' sinin, kontrol grubunda ise %16.3' ünün anomalili oluşu, araştırma grubuna ait kromozomların frajiliteye ve dolayısıyla anomalilere daha hassas olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda otozomal ve gonozomal frajil

bölgelerin araştırma grubunda artmış olduğu, toplam hücre başına düşen frajilite sayısı ile toplam ortalama frajil bölge sayısının da kontrol grubuna göre daha yüksek ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu gözlemlendi (1.017, 0.19;  $p < 0.001$ ). Bu farklılıkların nedeni henüz tam olarak açık değildir. Chudley ve ark.<sup>97</sup> yenidoğanlara kıyasla mental retarde grupta c-fra bölgelerin ekspresyonunda artış saptamışlardır. Ayrıca, Mavrou ve ark.<sup>98</sup> da, mental geriliği olan çocuklarda frajil bölgelerin ekspresyon oranında normal çocuklara göre önemli bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, Kahkönen<sup>99</sup> tarafından üç ayrı populasyonda sık gözlenen frajil bölgelerin (c-fra) sıklığı ve lokalizasyonu üzerine yapılan çalışmada, mental retarde populasyon ile kontrol grubunda herhangi bir farklılığın bulunmadığı kaydedilmiştir. Eksprese olan frajil bölgeler inter-kromozomal rekombinasyon-lara yol açmaktadır. Otozomal frajiliteler bazı ailelerde hatta bazı kişilerde bir problem oluşturabilir ve yeni mutasyonlar şeklinde görülebilirler. Birkaç çalışmada, nörogelişim anomalisi ve mental retardasyonu olan bireylerde nadir gözlenen frajil bölgelerin (r-fra) saptandığı kaydedilmiştir<sup>100,101</sup>. Araştırma grubumuzda kontrol grubuna oranla yaklaşık 3 kat daha fazla sayıda farklı kromozomal lokusta frajilitenin meydana gelmesi dikkate değer bulundu. Belirlenen frajil bölgelerin sıklığındaki bu farklılık, hasta kromozomlarındaki bazı lokusların indükleyiciye karşı daha duyarlı olması yanında alınan anti-depresif ilaçların da serumdaki folik asiti inhibe ederek daha fazla lokusu uyarması, örnek büyüklüğü ve kullanılan metodlardaki farklılıklar nedeniyle olabilir. Bu da, nöro-psikiyatrik hastaların kromozomlarındaki bazı bölgelerin sağlıklı kişilere göre yüksek oranda eksprese olduğunu düşündürmektedir. Bu bölgeler hastalığın genetik etiolojisinin aydınlatılmasında oldukça önem arz etmektedir.

Araştırma grubumuzu oluşturan erkek ve kadın hastalar, ortalama frajilite sayısı bakımından karşılaştırıldığında, erkeklerde frajilite meydana gelme riskinin kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptandı. Sonuçlarımızdan, cinsiyetin frajil bölgelerin ekspresyonunda etkili olduğunu işaret etmektedir. Ancak Chary-Reddy ve ark.<sup>102</sup> aphidicolin ile muamele edilmiş kültürlerde, non-Hodgkins lenfomalı kadınların erkeklerden daha yüksek sıklıkta kromozomal frajilite taşıdıklarını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan Güven ve

ark.<sup>103</sup> sağlıklı Türk populasyonunda üç ayrı indükleyici kullanarak yaptıkları çalışmada erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılığın bulunmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Tedeschi ve ark.<sup>74</sup> da indükleyici olarak aphidicolini kullanarak yaptıkları populasyon çalışmasında cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık bulamamışlardır. Sonuç olarak hem çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda görüldüğü gibi frajil bölgelerin uyarılmasında cinsiyetin hasta olan kişilerde etkili olduğu, ancak normal kişilerde herhangi bir etki yapmadığı ortaya çıkmaktadır. Bu durumun, hasta kişilerin hastalığına ve/veya aldıkları ilaçlara bağlı olarak kromozomlarındaki sıcak bölgelerin cinsiyete göre farklı şekilde indüklenmiş olmasına bağlı olabileceği söylenebilir. Çünkü bazı antimitotik ve antipsikotik ilaçların kromozomlarda yapısal anomalileri uyardığı bilinmektedir. Cinsiyetin etkisinin, ileride yapılacak genetik araştırmalarla açıklığa kavuşacağı düşüncesindeyiz.

Yaşın, frajil bölge ekspresyonu üzerine etkisini incelemek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Güven ve ark.<sup>103</sup>, yaşın c-fra ekspresyonu üzerine etkisi ile ilgili çalışmalarında; üç farklı yaş grubunda herhangi bir farklılığın bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Smeet ve Arets<sup>104</sup> de yaşın frajil bölge ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Nitekim çalışmamızda da araştırma ve kontrol grubunda yaşın frajil bölgelerin ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Bunun aksine Tedeschi ve ark.<sup>74</sup> ile Marlhens ve ark.<sup>105</sup> ise yaşın c-fra ekspresyonu üzerine pozitif bir etki yaptığını bildirmişlerdir.

Araştırma grubumuzda en fazla frajilitenin 1q, 3p, 5q, 6p, 6q, 7q, 8q, 10q, 11q, 12q, 13q, 14q, 16q, Xp ve Xq kromozomlarında 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 11q23, 1q32, 7q32, 1q21, 12q24, 6q21, 10q22, 2q31, Xq26, 6p21, Xp22, 13q32, 16q24, 8q22, 14q24, 6q25 ve 5q22 bölgelerinde rastlanmıştır. Bu kromozomlar ve bölgeler, nöro-psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde yer alan genlerin araştırılmasında dikkate alınması gerekmektedir.

Bu bölgelerden 3p14, hem araştırma ve alt gruplarımızda hem de kontrol grubumuzda en sık eksprese olan bölgelerin başında yer almaktadır. Bu bölgenin epileptik ve şizofrenik hastalarda yüksek oranda eksprese olduğu bildirilmiştir<sup>91,106</sup>. Kullanılan anti-epileptik ilaçların hastaların serum folik asit

düzeyini azalttığını, bu nedenle 3p14 bölgesinde yüksek düzeyde kırılmanın olduğu bildirilmiştir<sup>91</sup>. Bununla birlikte bu bölgenin sağlıklı bireylerde de yüksek sıklıkta eksprese edildiği rapor edilmiştir<sup>103</sup>. Bu bölgenin hasta grubumuzda kontrol grubuna oranla daha fazla kişide eksprese olması hasta grubumuzun aldığı anti-depressif ilaçların 3p14 bölgesinin indüksiyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Gerçekten bu bölge, insan genomunda c-fra bölgelerin en aktif olanıdır. 3p14.2 bölgesinin moleküler temeli tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bu bölgede frajilitenin meydana gelmesinde allel-spesifik geç replikasyonun işe karıştığı düşünülmektedir<sup>71</sup>. 3p14' de meydana gelen frajilite bazı tümörlerin oluşumunda rol almaktadır. Bu bölgede bulunan FHIT olarak adlandırılan bir genin akciğer, kolorektal ve diğer kanserler için aday bir tümör süpressör gen olabileceği düşünülmektedir<sup>107,108,109</sup>.

Araştırma grubunda en sık eksprese olan diğer bir bölge ise 5q31' dir. Schwab ve ark.<sup>110</sup> tarafından yapılan linkage analizlerinde bu bölgenin şizofreniden sorumlu bir lokus olabileceği belirtilmiştir. Turecki ve ark.<sup>111</sup> ise 5q31 bölgesinin tip 1 bipolar hastalarında yüksek sıklıkta eksprese olduğunu ve bu bölge ile bipolar hastalık arasında muhtemel bir bağlantının olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hem çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda 5q31 bölgesi, nöro-psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alan muhtemel bir bölge olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bulgunun gelecekte bu bölge ile hastalık grubu arasındaki muhtemel linkage analiz çalışmalarına öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

Fra(7)(q22) bölgesi hakkında pek fazla bir bilgi bulunmamakla birlikte, son zamanlarda yapılan bir çalışmada bu bölgenin şizofreniden sorumlu olabileceği bildirilmiştir<sup>112</sup>. Bu bölgenin araştırma grubumuzda, özellikle şizofrenik, bipolar ve mental retarde hastalarımızda yüksek sıklıkta eksprese olduğu saptandı. Araştırma grubumuzda 7q32 bölgesinin de 7q22 bölgesi gibi sık olarak eksprese edildiği gözlemlendi. Bu bölge, Güven ve ark.<sup>103</sup> tarafından sağlıklı bireylerde yapılan sitogenetik çalışmada da yüksek oranda bulunmuştur. Bu bölgenin, 3p14.2 bölgesi gibi tamamlanamayan DNA replikasyonu sonucunda mitozda kondanse olamama sonucunda meydana geldiği ileri sürülmüştür<sup>113</sup>. Bu bölgede meydana gelen frajilite onlarca kilobazlık bir alan

içerisinde meydana gelmektedir. Chen ve ark.<sup>106</sup> tarafından şizofrenik kişilerle yapılan çalışmada bu bölge en sık gözlenen fragil bölgeler arasında gösterilmiştir.

Fra(1)(q21) ve fra(1)(q32) bölgeleri, araştırma grubumuzda özellikle şizofrenik alt grubunda yüksek sıklıkta eksprese olan bölgeler arasında yer almaktadır. Fananas ve ark.<sup>17</sup> 19 şizofrenik hasta ile yaptıkları çalışmada 1q21 bölgesinde %4-6 yoğunlukta fragiliteye rastladıklarını, Grandy ve ark.<sup>114</sup> ise bu bölgenin şizofreni patogenezisinde rol oynayabileceğini, çünkü dopamin reseptör (DS) psödogen 2' yi içerdiğini belirtmişlerdir. Turecki ve ark.<sup>111</sup> ise 1q32 bölgesinin tip 1 bipolar bozuklukla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda 1q32.2 bölgesinin şizofreni için de şüpheli bir lokus olduğu rapor edilmiştir<sup>115</sup>.

Şizofrenik ve bipolar hastalarda, 11 no' lu kromozomun q koluna oldukça şüpheyle bakılmaktadır. Güven ve ark.<sup>103</sup> ile Takahashi ve ark.<sup>116</sup> sağlıklı kişilerde 11q' da özellikle 11q23' de yüksek oranda fragilitenin meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Şizofrenik kişilerde 11q23.3-24 bölgesinin şüpheli bir lokus olduğu ve bipolar hastalarda 11q22.3 bölgesi ile 9 no' lu kromozom arasında dengeli bir translokasyonun bulunduğu bildirilmiştir<sup>115,117</sup>. 11q23 bölgesinin araştırma ve epilepsi dışındaki diğer alt gruplarımızda kontrol grubundan daha yüksek sıklıkta uyarılması, aynı zamanda üç şizofrenik hastamızda da (vaka 57, 60, 68) bu bölgenin delesyona uğramış olması oldukça dikkat çekicidir. 11q21 bölgesinin de şizofrenik kişilerde şüpheli bir lokus olabileceği bildirilmiştir<sup>115</sup>. Bu bölgenin araştırma ve alt gruplarımızda kontrol grubumuza nazaran yaklaşık 2 kat daha fazla eksprese olduğu belirlenmiştir. Tüm bu bulgulardan bu bölgelerin, bu tip hastalıkların genetik temelini ortaya çıkmasında yardımcı olabilecek muhtemel genleri içerebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Araştırma ve alt gruplarımızda yüksek oranda saptanan bir diğer fragilite de 12q24 bölgesidir. Bu bölgenin bipolar bozuklukla ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir<sup>28,118</sup>.

Araştırma ve alt gruplarımızda 6 no' lu kromozom, en fazla fragilite gösteren kromozomlar arasında dördüncü sırayı almaktadır. Bu kromozom üzerinde yer alan 6p21, 6q21, 6q25 ve 6q26 bölgeleri sırasıyla, yüksek oranda

eksprese olmaktadır. Güven ve ark.<sup>103</sup> sağlıklı bireylerde 6q26 bölgesinde, Austin ve ark.<sup>119</sup> da normal populasyonda 6q21 ve 6q26 bölgelerinde, özellikle 6q26' da yüksek oranda frajilite meydana geldiğini bildirmişlerdir. Mental retarde kişilerde folata duyarlı otozomal frajil bölgeler arasında 6q26 bölgesinin, şizofrenik hastalarda ise 6q25 ve 6q26 bölgelerinin oldukça yüksek sıklıkta eksprese olduğu rapor edilmiştir<sup>98,106</sup>. Bununla birlikte Levinson ve ark.<sup>120</sup> ile Cao ve ark.<sup>121</sup> da 6q21-22.3' ün şizofreniden sorumlu bir bölge olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca kromozom 6' nın p ve q kollarında epilepsiden sorumlu genlerin olabileceği de kaydedilmiştir<sup>122</sup>. Mevcut bulgularımız da kromozom 6p ve 6q kollarındaki bazı lokusların şizofreniye ve epilepsiye duyarlı genler için muhtemel aday bölgeler olabileceğini desteklemektedir.

Araştırma grubumuzda 10q22 ve 10q24 bölgelerinin yüksek oranda eksprese olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada da bulgularımızı destekler biçimde fra(10)(q24)' ün şizofreni ile ilişkisi olabileceği rapor edilmiştir<sup>123</sup>.

Fra(13)(q32) bölgesinin şizofrenik ve bipolar hastalarda aday bir lokus olabileceği bildirilmiştir<sup>6,124</sup>. Araştırma grubumuzda ve özellikle bipolar hastalarımızda bu bölgenin daha sık olarak eksprese olması ve bunun yanı sıra bipolar hastalarımızın birinde (vaka 140) 13. kromozomun uzun kolunda gözlenen artış (13q+) da bu kromozom üzerinde bu tip hastalıkların oluşumundan sorumlu genlerin olabileceğini desteklemektedir.

Fra(16)(q22), otozomal r-fra bölgelerin en sık gözleneni olduğu ve mendeliyen geçiş gösterdiği bildirilmiştir<sup>125</sup>. Bu bölgenin önemi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kerbeshian ve ark.<sup>126</sup> 16q22 bölgesini nöropsikiyatrik hastalarının (Tourette sendromlu, bipolar, otistik ve mental retarde kişilerde) %13' ünde saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu bölgenin, bazı düşük yapan kadınların lenfosit kültürlerinde ve mental retarde kişilerin %2.9' unda BrdU ile indüklenmiş kültürlerinde de eksprese olduğu bildirilmiştir<sup>127,128</sup>. Chen ve ark.<sup>106</sup> şizofrenik kişilerde fra(16)(q22) ve fra(16)(q23) bölgelerinin insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. 16 no' lu kromozomun uzun kolu kanser genetiğinde de oldukça ilginç bulunmuştur. Tümör hücrelerinde sık sık kayıplar gösterdiği saptanmış olup, familiyal lösemi için 16q21-23.2 bölgesinde bir gen haritalanmıştır<sup>129,130</sup>. Fra(16)(q22), araştırma grubumuzda özellikle



epilepsi alt grubumuzda yüksek oranda (%3.09) gözlemlendi. 16q24 bölgesi ise, başta epilepsi alt grubu (%5.75) olmak üzere tüm alt gruplarımızda yüksek oranda eksprese olurken kontrol grubunda hiç eksprese olmadığı görüldü. Shabtai ve ark.<sup>131</sup> zeka özürlü kişilerin indüklenmemiş kültürlerinde, metafazların %12' sinde 16q23-24 bölgesinde frajilite saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan elde edilenler bulgular, fra(16)(q22) ve fra(16)(q24) bölgeleri üzerinde daha fazla moleküler, sitogenetik ve popülasyon genetik çalışmalarının yapılması gerektiğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan linkage çalışmaları, 18 no' lu kromozom üzerinde şizofreni ve bipolar bozukluktan sorumlu genlerin olabileceğini doğrular yönde ciddi kanıtlar sağlamıştır. Ancak bu genler bugüne kadar tanımlanamamış ve kromozom üzerindeki lokalizasyonu hakkında bir bilgi sağlanamamıştır. 18 no' lu kromozomun perisentromerik bölgesi ile 18q21-23 bölgesi bu genlerin lokalize olabileceği bölgeler olarak düşünülmektedir<sup>28,29</sup>. Nitekim çalışmamızda da 18q21 bölgesi araştırma grubumuzda ve epilepsi dışındaki diğer alt gruplarımızda eksprese olurken, kontrol grubumuzda bu bölgeye ait herhangi bir bulgu saptanamamıştır. Şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilgili ileride yapılacak olan çalışmalarda 18 no' lu kromozom üzerinde de durulması gerektiğini düşünüyoruz.

Araştırma grubumuzda saptanan bir diğer frajil bölge fra(19)(p13)' dür. Bu frajil bölgenin kalıtsal olduğu ve dölden dölle geçiş gösterdiği bildirilmiş ise de bu bölge hakkında çok az bilgi bulunmaktadır<sup>132</sup>. Chodirker ve ark.<sup>101</sup> bu frajil bölgeyi taşıyan dört kardeşte mental retardasyon, şizofreni ve otizm gibi hastalıkların bulunduğunu kaydetmişlerdir. Bununla birlikte bu bölgenin epileptik kişilerde şüpheli bir lokus olabileceği bildirilmiştir<sup>37</sup>.

Murphy ve ark.<sup>133</sup> özellikle şizofreni, bipolar bozukluk ve öğrenme güçlüğü ile seyreden Di George sendromlu hastaların bazılarında 22q11 bölgesinde delesyon tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da şizofrenik hastalarda ve diğer alt gruplarımızda özellikle 22q11 ve 22q13 bölgelerinde daha yüksek düzeyde delesyon ve frajilite gözlenmiştir. 22q11-13 bölgesinin özellikle şizofrenik kişilerde şüpheli bir bölge olarak bildirilmesi, şizofreniden sorumlu bir genin bu bölgede yer almış olabileceğini desteklemektedir.

Şizofrenik hastalarda 4q31 ve 5q22 bölgelerinin de şüpheli lokuslar olduğu Baron<sup>6</sup> tarafından belirtilmiştir. Nitekim çalışmamızda, şizofrenik hastalarımızda 4q31 bölgesinin, bipolar hastalarımızda ise 5q22 bölgesinin yüksek orandaki ekspresyonları ileride bu bölgeler üzerinde de durulması gerektirdiğini göstermektedir.

Chudley ve ark.<sup>97</sup> mental retarde hastalarla yaptıkları çalışmada 2q11 bölgesini, aynı zamanda Kähkönen ve ark.<sup>134</sup> da mental retarde kişilerde, normal sağlıklı bireylerde gözlenmeyen 2q11 bölgesini tanımlamışlardır. Nitekim çalışmamızda da mental retarde bir hastada (vaka 162) 2q11-21 bölgesinde frajiliteden kaynaklanan bir uzama (2qh+) gözlenmiştir. 2q11 bölgesinin Down sendromlu bireylerde de saptandığı ve şizofreni için 2. kromozom üzerinde şüpheli bir lokusun bulunduğu da bildirilmiştir<sup>106,135</sup>.

Çalışmamızda, araştırma ve alt gruplarında X kromozomu frajiliteye en duyarlı kromozomlar arasında 7. sırada yer almaktadır. X kromozomu üzerinde folata duyarlı frajil bölgeler arasında en sık uyarılan bölgeler sırasıyla Xq26, Xp22, Xq22, Xq21 ve Xq24 olduğu gözlenmiştir. X üzerinde yer alan genlerin çoğunun beyin hücrelerinde eksprese oldukları bilinmektedir. Bu genlerde meydana gelebilecek mutasyonların X' e bağlı mental retardasyona (XLMR, X-linked mental retardation) ve nörogelişimsel anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir<sup>136</sup>. Pekkarinen ve ark.<sup>87</sup> Xq26 bölgesinde bipolar bozuklukla ilişkili bir genin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İkizlerle yapılan bir popülasyon çalışmasında ise Xp22 ve Xq22 bölgelerinde yüksek oranda frajilitenin olduğu ve aktif genlerin bu bölgelerde yerleşmiş olabileceği bildirilmiştir<sup>119</sup>. Xp22 ekspresyonu kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla ancak Xq22' nin her iki cinsiyette de eşit oranda eksprese olduğu bildirilmiştir<sup>103,119</sup>. Xp22 bölgesinin, en fazla mental retarde ve epilepsi hastalarımızda eksprese olduğu görülmektedir. Ayrıca mental retarde kadın hastalarımızın birinde (vaka 163) bu bölgenin delesyon ile kaybolduğu da tespit edilmiştir. Xq22 bölgesi ise araştırma alt gruplarımızda kontrol grubuna oranla daha yüksek yoğunlukta saptanmış olup, Xp22' de olduğu gibi en fazla mental retarde grubunda belirlenmiştir. Bulgularımız da, X kromozomu üzerinde meydana gelen anomalilerin bireylerde mental geriliğe ve nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceğini doğrular

niteliktedir. Ayrıca, XLMR' den etkilenen erkeklerde; mental geriliğin yanı sıra konuşma geriliği, öğrenme güçlüğü ve hiperaktiviteye neden olan genlerin Xp11.2-q13 bölgeleri arasında yerleşmiş olduğu Glass<sup>137</sup> ile Neri ve ark.<sup>138</sup> tarafından bildirilmiştir. Nitekim çalışmamızda da şizofren tanısı konmuş hastaların birinde (vaka 64) bu iki bölge arasında bir inversiyonun [inv(X)(q13p11)] saptanmış olması, kırılma noktalarında nörogelişimden sorumlu gen veya genlerin olabileceği, kırılma sonunda genlerin etkilendiği ve hastada şizofrenik tabloyu oluşturduğu düşünülebilir.

Frajil X sendromu, başta mental retardasyon olmak üzere çeşitli klinik bozukluklarla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre daha hafif seyrettiği ve bu durumun iki X kromozomundan kaynaklandığı bilinmektedir. Frajil X yönünden taşıyıcı olan kadınlarda normal zekanın olmasının yanında psikiyatrik semptomlarda özellikle şizofreni spektrumlu hastalıklarda (şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve şizotipik özellikler) ve kronik affektif bozukluklarda bir artış olduğu saptanmıştır<sup>139,140</sup>. Bulgularımızda biri erkek diğeri kadın iki şizofrenik hastada (vaka 88, 107) Xq27' de %3 ve %4 oranlarında frajilite bulunmuştur. Bu da, şizofrenik hastalar arasında frajil X sendromu insidansının %1.5 dolaylarında olduğunu göstermektedir. Çünkü Xq27 bölgesindeki genler; öğrenme, kavrama, dil gelişimi, affektif bozukluk ve sosyal davranışların nörogelişiminin kırıttık bir evresinde ara bir etken gibi görev alırlar ve bir nöropsikiyatrik fenotipin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Bir şizofrenik hastamızda (vaka 118) trizomi 21 mosaisizmin (%3), bazılarında (vaka 56, 64, 68, 83) birer metafazda 21 mosaisizmi ve bazılarında da (vaka 30, 40, 46, 57, 66) bazı metafazlarda 21 no' lu kromozomun q11 ve q22 bölgelerinde delesyonun gözlenmesi dikkate değer bulunmuştur. Çünkü trizomi 21 dışında, 21q22 bandının delesyonunun da Down sendromu fenotipine neden olduğu bilinmektedir. Down sendromlu kişilerin, daha çok depresyon ve demansa sahip olduğu, bununla birlikte bu kişilerde birkaç affektif bozukluğun da saptandığı, bununla birlikte bu kişilerde şizofreni/paranoid durumları da bildirilmiştir<sup>141</sup>. Ayrıca, mental retarde grubumuzda da 21q22 bölgesinin diğeri alt gruplara ve kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda eksprese olduğu ve delesyona uğradığı saptanmıştır. Diğeri taraftan 21q

kolunun, bipolar ve epilepsi için de şüpheli lokuslar taşıyor olabileceği bildirilmiştir<sup>28,32</sup>.

Şizofrenik hastalarımızın %4.5' inde 9 no' lu kromozomda saptanan yapısal bozukluklar [inv(9)(q13p11), 9qh+, 9qh-], bu kromozomun şizofrenik hastalar için önemli olduğunu göstermektedir. Şizofrenik hastalarımızın %1.5' inde inv(9)(q13p11) bulunmaktadır. Kunugi ve ark.<sup>23</sup> bu inversiyonu şizofrenik hastalarda %4 ve genel Japon popülasyonunda %1.7 oranında kaydetmişlerdir. Diğer çalışmalarda da inv(9)' un şizofrenik hastalarda sık bulunduğu bildirilmiştir<sup>24,56,57</sup>. Bütün bu bulgular; inv(9) ile şizofreni arasında muhtemel bir ilişkinin bulunduğunu ve hastalıktan sorumlu bir lokusun inversiyonun kırık noktalarında yer aldığını göstermektedir.

1, 9, 16 ve Y kromozomunda bulunan yapısal heterokromatin bölgeler mendeliyen kalıtım gösterirler. C-band heteromorfizmlerinin bazı kanser türleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir<sup>142</sup>. Heterokromatin bölgelerin, genomu mutajenlere karşı korumada bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı insanlarda bu bölgelerde artış gözlenmektedir. Taiwan popülasyonunda 9qh+' in prevalansının %7.2 olduğu, kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunduğu, çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu, evli çiftlerde düşüklere neden olduğu ve Down sendromlular arasında prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>143,144</sup>. Sivakumaran ve ark.<sup>142</sup> bilateral retinoblastomalı bir hastada 9 no' lu kromozomun birinde heterokromatin bölgenin tamamen bulunmadığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda 9 ve 16 no' lu kromozomların perisentromerik bölgelerinin bulunmadığı, fenotipik olarak normal bir kişi ile Down sendromlu bir kişide rapor edilmiştir<sup>142</sup>. Çalışmamızda 9qh+' in insidansının %3.1 olarak bulunması bu bölgenin psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Epileptik bir kadın hastamızda (vaka 168) %32 oranında kaynağı teşhis edilemeyen ek bir küçük kromozom saptandı ve bu marker kromozom olarak adlandırıldı (çizelge 10). Marker kromozomlar yapısal olarak rearanje olmuş kromozom bölgelerinin karışık bir koleksiyonu olup, yaklaşık %90' ının akrosentrik kromozomların kısa kolu ile perisentrik bölgelerinden türedikleri bilinmektedir. Bu, olguların yaklaşık yarısında 15. kromozomun kısa kolunun

katıldığı bilinmektedir. Nitekim bazı epilepsi tiplerinde, 15q11-13 bölgesinde bu hastalıktan sorumlu genlerin olabileceği ileri sürülmüştür<sup>145</sup>. Bununla birlikte epilepsi, otizm, mental retardasyon ve yüz dismorfizmleri ile 15. kromozomdan kaynaklanan marker kromozom arasında bir ilişkinin olduğu da bildirilmiştir<sup>146</sup>. Bütün bu bulgulardan epilepsi hastamızda saptanan marker kromozomunun muhtemelen 15 no' lu kromozomdan kaynaklanmış olabileceğini söyleyebiliriz.

15 no' lu kromozom, hem şizofreni hem de epilepsi açısından dikkate değer olduğu, şizofreniden sorumlu aday genlerin 15q14 bölgesinde ve epilepside 15q11-13 bölgesinde olabileceği bildirilmiştir<sup>37,145,147</sup>. Ayrıca 15q14 bölgesinin Kanadalı psikotik bipolar hastalarda da gözleendiği rapor edilmiştir<sup>148</sup>. Nitekim çalışmamızda da, mental retarde bir hastada (vaka 161) inv(15)(q15p12) tipi kromozom anomalisinin saptanması ve 15q14 bölgesinin bu inversiyonun sınırları içerisinde yer almış olması, bu bölgede nörogelişim ve nöro-psikiyatrik bozukluklardan sorumlu genlerin olabileceğini ve dolayısıyla hastamızda mental geriliğe neden olduğu ileri sürülebilir.

Araştırma alt gruplarımızda gözlenen diğer bir bulgu anöploidik (hipo-hiperploidi) durumlarıdır. Kromozom anomalileri ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi dile getiren oldukça az araştırma bulunmaktadır. Kromozom anomalileri ya cinsiyet kromozomlarında ya da otozomlarda meydana gelebilir. Propping<sup>149</sup> şizofreni-benzeri psikozlarla ilişkili üç kromozom anomalisi (XXY, XXX ve 18q- veya ring18) belirtmiştir. Cinsiyet kromozomlarındaki sayısal anomalilerin psikozlarla ilişkili olduğu, bu durumun genellikle ekstra bir X kromozomunun varlığından olabileceği Rajagopalan ve ark.<sup>58</sup> tarafından bildirilmiştir. Bunun yanı sıra 45,X/46,XX mosaisizmi gösteren üç ve XXY karyotipine sahip iki şizofrenik birey de tanımlanmış ve XXY' nin genel popülasyonda görülme sıklığı (yaklaşık 1/500 erkekte) ile karşılaştırıldığında bu oranın oldukça yüksek olduğu (%1.6) bulunmuştur<sup>23</sup>. Şizofrenik kişilerde klinifelter sendromunun insidansındaki artış bu tip psikozların klinifelter sendromu ile birlikte seyrettiğini göstermektedir. Çalışmamızda da şizofrenik bir hastada (vaka 78) birer metafazda 47,XXY karyotipi ile birlikte 47,XY,+7, 46,XY,del(9)(q13) ve tüm metafazlarda 9qh+ anomalileri gözlenmiştir.

Anöploidi frekansının normal kişilerde yaşlanma ile birlikte arttığı ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla gözleendiği bildirilmiştir<sup>150</sup>. Kadınlarda özellikle C grubu, erkeklerde G grubu kromozomlarda artış veya kayıpların mevcut olduğu rapor edilmiştir<sup>151</sup>. X kromozomunun anöploidi durumları ise kadınlarda yaşın ilerlemesi ile artmaktadır. Cinsiyet kromozom artışlarının veya kayıplarının yetişkinlerde (18 yaş ve üzeri) daha sık gözleendiği ve yetişkin erkeklerden çok yetişkin kadınlarda görüldüğü belirtilmiş olup, genç erkek ve kadın arasında böyle bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir<sup>152</sup>. Çalışmamızda ise mental retarde bir kadın hastada (vaka 159) 46,XY ve 47,XXY' li birer metafaz ile birlikte %8 oranında del(21)(q22)' ye rastlanması oldukça ilginç bulundu. Bu hastanın 21q22' deki delesyonun Down fenotipi ile uyumlu olması ile birlikte cinsiyet kromozomlarındaki sapmaların doğal sonucu olarak zeka düzeyinin etkilenmiş olabileceği söylenebilir. Diğer taraftan XYY kromozom anomalili bir şizofrenik hasta da bildirilmiştir<sup>58</sup>.

Araştırma grubumuzda %4 oranında radial (tri- ve quadriradial) görünümler gözlenmiş olup, kontrol grubunda bu tür bir bulguya rastlanılmadı. Takahashi ve ark.<sup>116</sup> ise sağlıklı Japon popülasyonunda triradial görünüm kaydetmişlerdir<sup>116</sup>. Triradial ve quadriradial görünüm; Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve kanser gibi kromozom instabilitelerinin yoğun olarak gözleendiği durumlarda daha sık görülmektedir. Kırılma sonucu oluşan yapışkan uçların kromozomlar arasında tri- veya quadriradial görünüm oluşturacak şekilde birleştikleri bilinmektedir. Hastalarımızda genetik etkenler ile birlikte sitres, sigara, ilaç ve yetersiz beslenme gibi olumsuz koşulların daha fazla frajiliteye neden olduğu ve bunun sonucu olarak da radial görünümün oluştuğu söylenebilir.

Araştırma grubumuzda özellikle şizofrenik ve diğer psikozlar alt grubunda bazı hastalarda (vaka 37, 56, 66, 78, 88, 184) multiaberasyonların bulunduğu kaydedildi. Bu aberasyonların hasta grubumuz için belirtilmiş olan hassas noktalarda meydana geldiği gözlenmektedir. Hastalardaki bu multi aberasyonların kişilerin nöral gelişimini ve zeka düzeyini etkileyerek nöropsikiyatrik hastalık tablosunun ortaya çıkmasını sağlamış olabileceği ileri sürülebilir.

Bugüne kadar literatürlerde belirtilmemiş ancak araştırma grubumuzda yüksek insidansla saptanan diğer fragil bölgelerin 1p22, 2p13, 2q31, 3q25, 12q13, 14q24 ve 17q21 olduğu saptanmıştır. Bu bölgelerin nöro-psikiyatrik hastalıkların genetik etiyolojisinde bir yeri oldukları düşünülmektedir.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, multifaktöriyel kalıtım gösteren nöro-psikiyatrik hastalıklar ile ilgili olarak aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir:

- Nöro-psikiyatrik hastalıklarda kromozomal anomali riskinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu, bu riskte yaşın etkili olmadığı ancak cinsiyetler arasında farklılıklar bulunduğu belirlenmiştir.
- Nöro-psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alan genlerin araştırılmasında dikkate alınması gereken kromozom bölgeleri; 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 11q23, 1q32, 7q32, 1q21, 12q24, 6q21, 10q22, 2q31, Xq26, 6p21, Xp22, 13q32, 16q24, 8q22, 14q24, 6q25 ve 5q22 olarak belirlenmiştir.
- Şizofreni için; 3p14, 5q31, 7q22, 3p25, 1q32, 11q23, 1q21, 7q32, 12q24, 6q21, 10q22, 2q31, 16q22, Xq26, 6p21, 6q25, 8q22, 2q21, 13q32 ve 14q24 kromozom bölgeleri hastalıktan sorumlu aday genlerin araştırılmasında linkage çalışmalarına yardımcı olacaktır.
- Şizofreninin; Frajil X sendromu, Down sendromu, inv(9)(p11q13), del(21)(q22), del(7)(q32), del(22)(q11-13) ve del(11)(q23) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu kromozomal anomalilerin, şizofreni ile ilişkili aday genler için ilginç bölgeler olabileceği kanatindeyiz.
- Bipolar bozukluk için; 3p14, 7q22, 3p25, 5q31, 11q23, 7q32, 5q22, Xq21, 12q24, 13q32, 1q32, 14q24, 10q22, 6q21, 12q15, 1q21, Xp22, Xq26, 1p36, 2q11, 6q26, 16q24, 3q26, 5q15, 6p21, 7q21, 7q31 ve 8q22 bölgelerinin önemli olduğu belirlenmiştir.
- Diğer psikozları için 3p14, 5q31, 3p25, 11q23, 7q22, 7q32, 10q22, 6q21, 12q24, 1q21, 8q22, 6q25, 16q22, 17q21, 13q32, 1p22, 1p36, 1p32, 2q31, 6p21 ve 12q13 bölgelerinin önemli olabileceği sonucu çıkmaktadır.
- Epilepsi ile 15 no' lu kromozomdan kaynaklandığı düşünülen marker kromozom arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmektedir.



- Epilepsiden sorumlu genlerin 3p14, 16q24, 7q22, 16q22, 6p21, 7q32, 2p13, Xp22, 5q31, 6q26, 9q13, 12q13, 14q24, 17q21, Xq24, 1q21, 1q32, 2p24, 6q21, 6q25, 9q22, 13q14, 13q32, Xq26, 2q31, 2q33 ve 3p25 kromozomal bölgelerinde lokalize olabileceği söylenebilir.
- Mental retardasyondan sorumlu genlerin 3p14, 7q22, 5q31, Xp22, 11q23, 3p25, 1q32, 16q24, Xq26, 2q11, 1p32, 1p22, 3p21, 13q32, Xq22, 6p21, 7q32, 12q13, 16q22 ve 21q22 bölgelerinde yer almış olabileceği ve X kromozomunun zeka geriliğinde bir önemlilik teşkil ettiği düşünülebilir.

Çalışmamızda nöro-psikiyatrik hastalıklar için belirlenen spesifik olabilecek duyarlı kromozomal bölgeler ve anomaliler, gelecekte bu hastalıklarda rol oynayan major genlerin kromozom lokalizasyonlarının araştırılmasında yol gösterici olabilecektir. Bu konuda daha fazla sitogenetik çalışmalar yanında moleküler ve populasyon genetik çalışmalarının da yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Matthysse S, Kidd KK.** Estimating the genetic contribution to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **1976;** 133: 185-191
2. **Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK.** Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* **1994;** 51: 442-455
3. **Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK.** Independent diagnoses of adoptees and relatives, using DSM-III criteria, in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* **1994;** 51: 456-468
4. **Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI, Goldin LR, Bunney WE.** Family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* **1982;** 39: 1157-1167
5. **Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR.** Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry.* **1980;** 137: 497
6. **Baron M.** Genetics of schizophrenia and the New Millenium: progress and pitfalls. *Am J Hum Genet.* **2001;**68:299-312
7. **Gurling H.** Candidate genes and favoured loci: Strategies for molecular genetic research into schizophrenia, manic depression, autism, alcoholism and Alzheimer's disease. *Psychiatric Developments.* **1986;**4(4):289-309
8. **Rao PN, Heerema NA, Palmer CG.** Fragile sites induced by FudR, caffeine, and aphidicolin. *Hum Genet.* **1988;** 78: 21-26
9. **Glove TW, Stein CK.** Chromosome breakage and recombination at fragile sites. *Am J Hum Genet.***1988;** 43: 265-273
10. **Samadder P, Evans JA, Chudley AE.** Segregation analysis of rare autosomal folate sensitive fragile sites. *Am J Med Genet.* **1993;** 46: 165-171
11. **Sutherland GR, Richards RI.** Fragile sites. Cytogenetic similarity with molecular diversity. *Am J Hum Genet.* **1999;** 64: 354-359
12. **Mangewdorf M, Ried K, Woollatt E, Dayan S, Eyre H, Finnis M, Hobson L, Nancarrow J, Venter D, Baker E, Richards RI.** Chromosomal fragile site FRA16D and DNA instability in cancer. *Cancer Research.* **2000;** 60: 1683-1689
13. **Hecht F.** Solit tumor breakpoint update. *Cancer Genet Cytogenet.* **1988;** 31: 129-131
14. **Yunis JJ.** Fragile sites, genomic rearrangements and cancer predisposition. *Birth-Defects.* **1990;** 26:67-83
15. **Chen CH, Shih HH, Wu SW, Tai JJ, Wu KD.** Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia. *Hum Genet.* **1998;**103:702-706
16. **Powers RE.** The neuropathology of schizophrenia. *The neuropathology and experimental neurology.***1999;**58(7):679-690

17. **Fanas L, Fuster C, Guiallamat R, Miro R.** Chromosomal fragile site 1q21 in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 5
18. **Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EWC, Honer WG, Bassett AS.** Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-22. *Science.* 2000; 288: 678-682
19. **Garafalo G, Ragusa RM, Barletta C, Spina E.** Schizophrenia and chromosomal fragile sites. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 8
20. **Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ, Brown DM, Kruglyak L, Kirby A, Hayward NK, Crowe RR, Andreasen NC, Black DW, Silverman JM, Edicott J, Sharpe L, Mohs RC, Siever LJ, Walters MK, Lennon DP, Jones HL, Nertney DA, Daly MJ, Gladis M, Mowry BJ.** Genome scan of schizophrenia . *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 741-750
21. **Polymeropoulos MH, Coon H, Byerley W, Gershon ES, Goldin L, Crow TJ, Rubenstein J, Hoff M, Holik J, Smith AM, Shields G, Bass NJ, Poulter M, Lofthouse R, Vita A, Morganti C, Merrill CR, DeLisi LE.** Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *Am J Med Genet.* 1994; 54: 93-99
22. **Zatz M, Vallada H, Gill M, Gentil V.** Cosegregation of schizophrenia with Becker muscular dystrophy: susceptibility locus for schizophrenia at Xp21 or an effect of the dystrophin gene in the brain? *J Med Genet.* 1993; 30(2): 131-134
23. **Kunugi H, Lee KB, Nanko S.** Cytogenetics findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploides and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Bull.* 1999; 40:43-47
24. **Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Ishino H.** A case of small cerebral cyst and pericentric inversion of chromosome 9 that developed schizophrenia-like psychosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 1999;53(5):599-602
25. **Güleç C, Köroğlu E.** Psikiyatri temel kitabı, Cilt 1, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997
26. **Ciaranello RD, Ciaranello AL.** Genetics of major psychiatric disorders. *Annu Rev Med.* 1991; 42: 151-158
27. **Kato T.** Molecular genetics of bipolar disorder. *Neuroscience Research.* 2001; 40(2): 105-113
28. **Blackwood DHR, Visscher PM, Muir WJ.** Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *Br J Psychiatry.* 2001; 178(suppl 41): 134-136
29. **Mors O, Ewald H, Blackwood D, Muir W.** Cytogenetics abnormalities on chromosome 18, associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1997; 170: 278-280
30. **Smith DF, Appleton RE, MacKenzie JM, Chadwick DW.** An atlas of epilepsy. The encyclopedia of visual medicine series. The parthenon publishing group. New York London. Foreword by Richard H. Mattson, MD, 1998
31. **Ada MS.** Antiepileptik ilaçların genotoksik etkisinin sitogenetik yöntemlerle analizi ve karşılaştırılması. **Yüksek Lisans Tezi**, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1992
32. **Gardiner RM.** Genetics of epilepsy. *Epilepsia.* 1996; 2(3): 113-118

33. **Sevim ME, Özden SY, Saner S, Türkmenoğlu M.** Epilepsiye bağlı psikiyatrik bozukluklara ilişkin iki olgu sunumu. *Düşünen Adam.* **2001**; 14(1): 29-32
34. **Baulac S, Picard F, Herman A, FeingolJ, Genin E, Hirsch F, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E.** Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18q ter and 1q25-q31. *Annals of Neurology.* **2001**; 49(6): 786-792
35. **Torrise L, Sangiorgi E, Russo L, Gurrieri F.** Rearrangements of chromosome 15 in epilepsy. *Am J Med Genet.* **2001**; 106: 125-128
36. **Gurrieri F, Carrozzo R.** The genetics of epilepsy. *Am J Med Genet.* **2001**; 106: 117-118
37. **<http://www.ermm.cbcu.cam.ac.uk>.** Erisim tarihi: **10.12.1999**
38. **Rosenthal D.** Genetic theory and abnormal behavior. **1970**, McGraw Hill, New York
39. **Kidney DK.** Schizophrenia In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Eds. *Emergy and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, United State of America:* Pearson Professional Limited; **1997**: 1851-1866
40. **Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV.** Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* **2001**;178(suppl 40):18-24
41. **Gottesman II.** Schizophrenia genesis: the origin of madness. New York: Freeman **1991**
42. **Heston LL.** Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry.* **1966**; 112: 819-825
43. **Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J.** The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry.* **1971**; 128: 307-311
44. **Tienari P, Wynne LC, Moring J.** The Finnish adoptive study of schizophrenia: implications for family research. *Br J Psychiatry* **1994**; 164:20-26
45. **Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykäläinen L, Lahti I, Moring J, Naarala M, Sorri A, Seitamaa M, Läksy K, Kolassa J, Tienari P.** Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish adoptive family study in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* **1997**; 154: 355-362
46. **Nurnberger JI, Gurling HMD.** The chromosome workshops at the 5 th International Congress of Psychiatric Genetics- the weight of the evidence from genome scans. *Psychiatr Genet.* **1998**;8:59-126
47. **Chen CH, Shih HH, Wu SW, Tai JJ, Wu KD.** Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia. *Hum Genet.* **1998**;103:702-706
48. **Cloninger CR.** Multilocus genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry.* **1997**;10(1):5-10
49. **Bassett AS.** Chromosomal aberrations and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* **1992**;153:675-683

50. **St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Douden C, Evans HJ.** Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 1990;336:13-16
51. **DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio-Smith A, Forsman A, Eklund K, Crow TJ.** Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull*. 1994;20:495-505
52. **Gordon CT, Krasnewich D, White B, Lenane M, Rapoport JL.** Brief report: translocation involving chromosomes 1 and 7 in a boy with childhood-onset schizophrenia. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:537-545
53. **Bennett RL, Karayiorgou M, Sobin CA, Norwood TH, Kay MA.** Identification of an interstitial deletion in an adult female with schizophrenia, mental retardation and dysmorphic features: further support for a putative schizophrenia-susceptibility locus at 5q21-23.1. *Am J Hum Genet*. 1997; 61:1450-1454
54. **Inoyama Y, Yoneda H, Fukushima K, Sakai J, Asaba H, Sakai T.** Paracentric inversion of chromosome 9 with schizoaffective disorder. *Clin Genet*. 1997;51:69-70
55. **Mors O, Ewald H, Blackwood D, Muir W.** Cytogenetic abnormalities on chromosome 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997;170:278-280
56. **Nanko S.** Schizophrenia with pericentric inversion of chromosome 9: a case report. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. 1993;47(1): 47-49
57. **Kumar HV, McMahon KJ, Allman KM, McCaffrey B, Rowan A.** Pericentric inversion chromosome 9 and personality disorder. *Br J Psychiatry*. 1989; 155:408-410
58. **Rajagopalan M, MacBeth R, Lal Varma S.** XYY chromosome anomaly and schizophrenia. *Am J Med Genet-Neuropsychiatric Genetics*. 1998; 81(1):64-65
59. **Devon RS, Millar JK, Anderson S, Christie S, Maule JC, Shibasaki Y, Evans KL, Brown J, Wilson-Annan JC, Lawson D, Gosden JR, Muir WJ, Blackwood DHR, ST Clair DM, Brookes AJ, Porteus DJ.** Molecular genetic analysis of a translocation breakpoint associated with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;24(1-2):56
60. **Maziade M, Debraekeleer M, Genest P, Cliche D, Fournier JP, Garneau Y, Shriqui C, Roy MA, Nicole L, Raymond V.** A balanced 2:18 translocation and familial schizophrenia: falling short of an association. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 73-75
61. **Palmour RM, Miller S, Fielding A, Vekemans M, Ersin ER.** A contribution to the differential diagnosis of the 'group of schizophrenias': structural abnormality of chromosome 4. *J Psychiatry Neurosci*. 1994; 19: 270-277
62. **Malaspina D, Warburton D, Amador X, Harris M, Kaufmann CA.** Association of schizophrenia and partial trisomy of chromosome 5p: a case report. *Schizophr Res*. 1992; 7:191-196
63. **Garafalo G, Ragusa RM, Argiolas A, Scavuzzo C, Spina E, Barletta CD.** Evidence of chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. *Annales de Genetique*. 1993; 36:132-135
64. **Portin P, Alanen YO.** A critical review of genetic studies of schizophrenia.II. Molecular genetic studies. 1997;95(2):73-80

65. **Reynolds GP.** Neurotransmitter systems in schizophrenia In: Bradley RJ, Harris RA. Eds. *International review of neurobiology Vol 38*, California: Academic Press,Inc; **1995**:305-334
66. **Güven SG, Hacıhanefioğlu S.** Frajil bölgeler ve klinik önemleri. *Klinik Gelişim.* **2000**; 13:336-343
67. **Hecht F, Ramesh KH, Lockwood DH.** A guide to fragile sites on human chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet.* **1990**; 44: 37-45
68. **Sutherlands GR.** Chromosomal fragile sites. *GATA.* **1991**; 8: 161-166
69. **Sutherland GR, Baker E.** The common fragile sites in band q27 of the human X chromosome is not coincident with the fragile X. *Clinical Genetics.* **1990**; 37: 167-172
70. **Sutherland GR, Baker E, Richards RI.** Fragile sites still breaking. *Trends-Genet.* **1998**; 14(2): 501-506
71. **Wang L, Darling J, Zhang JS, Huang H, Liu W, Smith DI.** Allele-specific late replication and fragility of the most active common fragile site, FRA3B. *Hum Mol Genet.* **1999**; 8(3): 431 -437
72. **Hewett DR, Handt O, Hobson I, Mangelsdorf M, Eyre HJ, Baker E, Sutherland GR, Schuffenhauer S, Mao JI, Richards RI.** Fra10B structure reveals common elements in repeat expansion and chromosomal fragile site genesis. *Mol Cell.* **1998**; 1(6): 773-781
73. **Rao PN, Heerema NA, Palmer CG.** Fragile sites induced by FudR, caffeine, and aphidicolin: their frequency, distribution, and analysis. *Hum Genet.* **1988**; 78: 21-26
74. **Tedeschi B, Vemole P, Sanna ML, Nicoletti B.** Population cytogenetics of aphidicolin-induced fragile sites. *Hum Genet.* **1992**; 89: 543-547
75. **Austin MJF, Collins JM, Corey LA, Nance WE, Neale MC, Schieken RM, Brown JA.** Aphidicolin-inducible common fragile site expression: results from a population survey of twins. *Am J Hum Genet.* **1992**; 50: 76-83
76. **Hori T, Seki N, Ohira M, Saito T, Yamauchi M, Sagara M, Hayashi A, Tsuji S, Ito H, Imai TE.** A distamycin A-inducible fragile site, FRA8E, located in the region of the hereditary multiple exostoses gene, is not involved in HPV16 DNA integration and amplification. *Cancer Genet Cytogenet.* **1998**; 101(1): 24-34
77. **Temoçin AK, İmirzalıoğlu N.** Frajil X sendromu. *Arşiv.* **1997**; 6: 187
78. **Ferrier IN, MacMillan IC, Young AH.** The search for the wandering thymostat: a review of some developments in bipolar disorder research. *Br J Psych.* **2001**; 178(suppl 41): 103-106
79. **Goodwin FK, Jamison KR.** Manic depressive illness. **1990.** Oxford University Press, New York
80. **Akiskal HS.** The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond D.S.M.IV. *J Clinical Psychopharmacology.* **1996**; 16: 4-14
81. **Merikangas KR, Kupfer DJ.** Mood disorders: genetic aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*, USA:Williams&Wilkins; **1995**: 1102-1116

82. **Craddock N, Jones I.** Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* **2001**; 178(suppl 41): 128-133
83. **Winokur G, Crove RR.** Bipolar illness: the sex-polarity effect in affectively ill family members. *Arch Gen Psychiatry.* **1983**; 40: 57-58
84. **Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmeyer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF.** Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry.* **1993**; 50: 871-
85. **Baron M, Risch N, Hamburger R, Mandel B, Kushner S, Newman M, Drumer D, Belmaker RH.** Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective disorders. *Nature.* **1987**; 326:289-292
86. **Mendlewicz J, Simon P, Sevy S, Charon F, Brocas H, Legros S, Vassart G.** Polymorphic DNA marker on X-chromosome and manic depression. *Lancet.* **1987**; 1: 1230-1232
87. **Pekkarinen P, Bredbacka PE, Terwilliger J, Hovatta I, Lönnqvist J, Peltonen L.** Evidence for a susceptibility locus for manic-depressive disorder in Xq26. *Am J Hum Genet.* **1994**; suppl. 55; A27:133
88. **Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samalyk D, Allilaire J-F, Feingold J, Mallet J, Malafosse A.** Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psych.* **1998**; 55: 33-37
89. **Annegers JF.** Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic Clinics.* **1994**; 12: 15-29
90. **Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML.** Genetics and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11900 Danish twin pairs. *Epilepsy Research.* **2001**; 44(2-3): 167-178
91. **Zhou XT, Xu BH, Chu CL, Xia GF, Li N, Sha R.** Human chromosome hot points. 1. Hot point at 3p14 in three populations. *Hum Genet.* **1984**; 67(3): 249-251
92. **Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P.** Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. *Epileptic disord.* **1999**; 1: 237-241
93. **Simonoff E, Bolton P, Rutter M.** Mental retardation: genetic findings. Clinical implications and research agenda. *J Child Psychol Psychiat.* **1996**; 37(3): 259-280
94. **Daily DK, Ardinger HH, Holmes GE.** Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Physician.* **2000**; 61: 1059-1067
95. **Köhler A.** Chromosome staining In: Wegner RD. Ed. *Diagnostic Cytogenetics*, Berlin: Springer-Verlag; **1999**:56-60
96. **Öztürk MO.** Şizofreniler In: Öztürk MO. Ed. *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, Ankara: Meteksan Ltd Şti; **1981**:137-161
97. **Chudley AE, Ray M, Evans JA, Cheang M.** Possible association of rare autosomal folate sensitive fragile sites and idiopathic mental retardation: a blind controlled population study. *Clin Genet* **1990**; 38: 241-256

98. **Mavrou A, Syrrou M, Tsenghi C, Metaxotou C.** Autosomal folate sensitive fragile sites in normal and mentally retarded individuals in Greece. *Am J Med Genet* **1991**; 38: 437-439
99. **Kahkönen M.** Population cytogenetics of folate-sensitive fragile sites I. Common fragile sites. *Hum Genet* **1988**; 80: 344-348
100. **Jayakar P, Chudley AE, Ray M, Evans JA, Perlov J, Wand R.** Fra(2)(q13) and inv(9) in autism: causal relationship? *Am J Med Genet* **1986**; 23: 381-392
101. **Chodirker BN, Chudley AE, Ray M, Wickstrom DE, Riordan DL.** Fragile 19p13 in a family with mental illness. *Clin Genet* **1987**; 31: 1-6
102. **Chary-Reddy S, Prasad VS, Ahuja YR.** Expression of common fragile sites in untreated non-Hodgkin' s lymphoma with aphidicolin and folate deficiency. *Cancer Lett* **1994**; 86: 111-117
103. **Güven GS, Hacıhanefioğlu S, Cenani A.** Expression of aphidicolin, FUdR and caffeine-induced fragile sites in lymphocytes of healthy Turkish individuals. *Genetica* **1999**; 105: 109 -116
104. **Smeets D, Arest A.** Genetic determination of fragile-site expression. *Am J Hum Genet* **1990**; 47: 196-201
105. **Marlhens F, Al Achkar W, Aurias A, Couturier J, Volobouev V, Dutrillaux B.** The rate of chromosome breakage is age dependent in lymphocytes of adult controls. *Hum Genet* **1986**; 73: 290-297
106. **Chen C-H, Shih H-H, Wang-Wuu S, Tai JJ, Wu K-D.** Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia. *Hum Genet* **1998**; 103: 702-706
107. **Sozzi G, Sard L, Gregoria LD, Marchetti A, Musso K, Buttitta F, Veronese ML, Pastorino U, Pierotti MA.** Association between cigarette smoking and FHIT gene alteration in lung cancer. *Cancer Res.* **1997**; 57: 2121-2123
108. **Le-Beau MM, Drabkin H, Glover TW, Gemmill R, Rassool FV, McKeithan TW, Smith DI.** An FHIT tumor suppressor gene? *Genes Chromosomes Cancer* **1998**; 21(4): 281-289
109. **Wang L, Darling J, Zhang JS, Qian CP, Hartmann L, Conover C, Jenkins R, Smith DI.** Frequent homozygous deletion in the FRA3B region in tumor cell lines leave the FHIT exons intact. *Oncogene* **1998**; 16(5): 635-342
110. **Schwab SG, Eckstein GN, Hallmayer J, Lere B, Albus M, Borrmann M, Lichtermann D, Ertl MA, Maier W, Wildenauer DB.** Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to the susceptibility to schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nature Genet* **1995**; 11: 325-327
111. **Turecki G, Smith M, Mari JJ.** Type I bipolar disorder associated with a fragile site on chromosome 1. *Am J Med Genet* **1995**; 60(3): 179-182
112. **Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Ellonen P, Suvisaari J, Terwilliger JD, Juvonen H, Varilo T, Arajärvi R, Kokko-Sahin M-L, Lönnqvist J, Peltonen L.** Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. *Hum Mol Genet* **2000**; 9(7): 1049-1057



113. **Hellman A, Rahat A, Scherer SW, Darvasi A, Tsui LC, Kerem B.** Replication delay along FRA7H, a common fragile site on human chromosome 7, leads to chromosomal instability. *Mol Cell Biol* **2000**; 20(12): 4420-4427
114. **Grandy DK, Allen LJ, Zhang Y, Magenis RE, Civelli O.** Chromosomal localization of the three human D5 dopamine receptor genes. *Genomics* **1992**; 13: 968-973
115. **Gurling H, Kalsi G, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, Read T, Murphy P, Blaveri E, McQuillin A, Petursson H, Curtis D.** Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet* **2001**; 68: 661-673
116. **Takahashi E, Hori T, Murata M.** Population cytogenetics of rare fragile sites in Japan. *Hum Genet* **1988**; 78: 121-126
117. **Bassett A, Chow EWC, Weksberg R.** Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* **2000**; 97: 45-51
118. **Ewald H, Degn B, Mors O, Kruse TA.** Significant linkage between bipolar affective disorders and chromosome 12q24. *Psychiatric Genetics* **1998**; 8(3): 131-140
119. **Austin MJF, Collins JM, Corey LA, Nance WE, Neale MC, Schieken RM, Brown JA.** Aphidicolin- inducible common fragile-site expression: results from a population survey of twins. *Am J Hum Genet* **1992**; 50: 76-83
120. **Levinson DF, Holmans P, Straub RE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, Pulver AE, Laurent C, Kendler KS, Walsh D, Norton N, Williams NM, Schwab SG, Lerer B, Mowry BJ, Sanders AR, Antonarakis SE, Blouin J-L, DeLeuze J-F, Mallet J.** Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p and 13q: Schizophrenia Linkage Collaborative Group III. *Am J Hum Genet* **2000**; 67: 652-663
121. **Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A, Markey CJ, Beshah E, Guroff JJ, Maxwell ME, Kazuba DM, Whiten R, Goldin LR, Gershon ES, Gejman PV.** Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* **1997**; 43: 1-8
122. **Sander T, Bockenkamp B, Hildmann T, Blasczyk R, Kretz R, Wienker TF, Volz A, Schmitz B, Beck-Mannagetta G, Rieß O, Epplen JT, Janz D, Ziegler A.** Refined mapping of the epilepsy susceptibility locus EJM1 on chromosome 6. *Neurology* **1997**; 49: 842-847
123. **Garafalo G, Ragusa RM, Argiolas A, Scavuzzo C, Spina E, Barletta C.** Evidence of chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. *Ann Genet* **1993**; 36: 132-135
124. **Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Berettini Wh, Yoshikawa T, Goldin LR, Turner G, Rollins DY, Moses T, Sanders AR, Karkera JD, Esterling LE, Zeng J, Ferraro TN, Guroff JJ, Kazuba D, Maxwell ME, Nurnberger JI, Gershon ES.** A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Genetics* **1999**; 96(10): 5604-5609
125. **Müller B, Feichtinger W, Bonaiti-Pellie C, Schmid M.** Fragile site (16) (q22) III. Segregation analysis. *Hum Genet* **1992**; 89: 612-614

126. **Kerbeshian J, Severud R, Burd L, Larson L.** Peek-A-Boo fragile site at 16D associated with tourette syndrome, bipolar disorder, autistic disorder, and mental retardation. *Am J Med Genet* **2000**; 96: 69-73
127. **Sanfilippo S, Neri G, Tedeschi B, Carlo-Stella N, Triola O, Serra A.** Chromosomal fragile sites: preliminary data of a population survey. *Clin Genet* **1983**; 24: 295
128. **Lüleci G, Acar A, Baga G.** Fragile site on chromosome 16. *Hacettepe Medical Journal* **1988**; 21(3): 197-201
129. **Chen T, Shin A, Aldaz CM.** Deletion mapping of chromosome 16q in ductal carcinoma of the breast: refining a putative tumor suppressor gene region. *Cancer Res* **1996**; 56: 5605-5609
130. **Horwitz M, Benson KF, Li F-Q.** Genetic heterogeneity in familial acute myelogenous leukemia: evidence for a second locus at chromosome 16q21-23q2. *Am J Hum Genet* **1997**; 61: 871-881
131. **Shabtai F, Klar D, Nissimov R, Vardimon D, Hart J, Halbrecht I.** A new familial "fragile site" on chromosome 16(q23-24): cytogenetics and clinical consideration. *Hum Genet* **1983**; 64: 273-276
132. **Tommerup N, Millsen J, Mikkelsen M.** A folate sensitive heritable fragile site at 19p13. *Clin Genet* **1985**; 27: 510-514
133. **Murphy KC, Jones RG, Griffiths E, Thompson PW, Owen MJ.** Chromosome 22q11 deletions: an underrecognised cause of idiopathic learning disability. *Br J Psychiatry* **1998**; 172: 180-183
134. **Kahkönen M, Airaksinen E.** Population cytogenetics of folate-sensitive fragile sites II. Autosomal rare fragile sites. *Hum Genet* **1989**; 82: 3-8
135. **Smith MA, Borsatto B.** Down' s syndrome, ageing and fragile sites. *Mechanism of Ageing and Development* **1998**; 101(1-2): 167-173
136. **Sutherland GR, Mulley JC.** Fragile X syndrome and other causes of X-linked mental handicap. In: Rimon DL, Connor JM, Pyeritz RE. Eds. *Emergy and Rimoin' s Principles and Practice of Medical Genetics*, United State of America: Pearson Professional Limited; **1997**:1745-1766
137. **Glass IA.** X-linked mental retardation. *J Med Genet* **1991**; 28: 361-371
138. **Neri G, Chiurazzi P, Arena JF, Lubs HA.** XLMR genes: update 1994. *Am J Med Genet* **1994**; 51: 542-549
139. **Reiss AL, Hagerman RJ, Vinogradov S, Abrams M, King RJ.** Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome. *Arch Gen Psychiatry* **1988a**; 45: 25-30
140. **Hagerman RJ, Sobesky WE.** Psychopathology in fragile X syndrome. *Am J Orthopsychiatry* **1989**; 59: 142-152
141. **Collacott RA, Cooper S-A, McGrother C.** Differential rates of psychiatric disorders in adults with Down' s syndrpme compared with other mentally handicapped adults. *Br J Psychiatry* **1992**; 161: 671-674
142. **Sivakumaran TA, Ghose S, Kumar H, Singha U, Kucheria K.** Absence of pericentromeric heterochromatin (9qh-) in a patient with bilateral retinoblastoma. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* **1997**; 46(4): 193-198

143. **Liu Y-C, Lee M-L, Chen C-P, Lee C-C, Lin S-J, Chao M-C, Fang J-S.** Inversion and enlargement of the heterochromatin region of chromosome no. 9 among Taiwanese. *Tzu Chi Medical Journal* **1997**; 9(3): 159-167
144. **Kumar R.** Role of chromosome heteromorphism in early recurrent miscarriages in the Middle East. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **1997**; 17(4): 390-393
145. **Torrise L, Sangiorgi E, Russo L, Gurrieri F.** Rearrangements of chromosome 15 in epilepsy. *Am J Med Genet* **2001**; 106: 125-128
146. **Mann S, Liu D, Wang N, McGovern W, Fernandez AC, Lopez-Singh A, Dorrani N, Sigman M, Schanen C.** Correlation of phenotypic features and IDIC(15) marker chromosome in nine autistic probands. *IMFAR* **2001**; B-56:24.05
147. **Freedman R, Leonard S.** Genetic lineage to schizophrenia at chromosome 15q14. *Am J Med Genet* **2001**; 105: 655-657
148. **Turecki G, Grof P, Grof E.** A genome scan using a pharmacogenetic approach indicates a susceptibility locus for bipolar disorders on 15q14. *Biol Psychiatry* **2000**; 47: 69-70
149. **Propping P.** Genetic disorders presenting as 'schizophrenia': Karl Bonhoeffer's early view of the psychoses in the light of medical genetics. *Hum Genet* 1983; 65: 1-10
150. **Jacobs PA, Court Brown WM, Doll R.** Distribution of human chromosome counts in relation to age. *Nature* **1961**; 191: 1178-1180
151. **Court Brown WM, Jacobs PA, Buckton KE, Tough IM, Kuenssberg VE, Knox JDE.** Chromosome studies on adults. *Eugenics Laboratory Memoirs* 42. Cambridge University Press, Cambridge
152. **Nowinski GP, Van Dyke DL, Tilley BC, Jacobsen G, Babu VR, Worshom MJ, Wilson GN, Weiss L.** The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history. *Am J Hum Genet* **1990**; 46: 1101-1111

## EKLER

### EK-1

#### Kullanılan Besiyerlerinin Hazırlanışı

##### a. Normal Kültür Besiyeri

RPMI-1640 R0883	100 ml
Fetal calf serum	25 ml
Phytohemmaglutinin	1,5 ml
Penicillin/ Streptomycin	1,0 ml
L-Glutamin	1,5 ml

##### b. Frajil Bölgelerin İndüklenmesini Sağlayan Kültür Besiyeri (Özel besiyeri)

RPMI-1640 R6767	100 ml
Fetal calf serum	5 ml
Phytohemmaglutinin	1,5 ml
Penicillin/ Streptomycin	1,0 ml
L-Glutamin	1,5 ml

### EK-2

#### Kromozom Eldesi İçin Kullanılan Solüsyonlar

a. Kolşisin ( Seromed Cat. No. L 6210 ) 10 µl / ml

b. Hipotonik solüsyonu ( 0,075 M KCl )

5,592 g KCl ( Potasyum klorür ) tartılıp 1000 ml' ye distile su ile tamamlandı.

c. Fiksatif solüsyonu

3 birim metanol ile 1 birim glasiyel asetik asit karıştırılarak her uygulama öncesi taze olarak hazırlandı.

### Ek-3

#### Bantlama İin Kullanılan Solüsyonlar:

##### a. Tripsin solüsyonu ( Stok solüsyon, 30 mg / ml ) :

3 g tripsin, 100 ml % 0.9' luk NaCl ierisinde özölür. 1,5 ml' lik kısımlara ayrılarak -20 °C' de saklanır.

##### b. % 0.9' luk NaCl ( Sodyum klorid )

c. Fosfat tamponu: İki ayrı solüsyon halinde hazırlanır ve eşit oranda karıştırılır.

**Solüsyon 1.** 9,073 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  tartılıp 1000 ml bidistile suda özölür.

**Solüsyon 2.** 11,87 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  1000 ml bidistile suda özölür.

##### d. Giemsa boya solüsyonu

Fosfat tamponu ierisinde % 7-10 olacak şekilde hazırlanır.

## ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Almanya' nın Ostercappeln kasabasında doğdu. İlköğretimini, ilk iki yılını Almanya' da olmak üzere Adana Şakirpaşa İlkokulu ve Adana Necdet Kahraman Ortaokulu' nda tamamladı. 1993 yılında Adana Erkek Lisesi' nden mezun olup 1994 yılında Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve buradan 1998 yılında mezun oldu. Aynı yıl Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans programını kazandı.

