

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİ TANILI OLGULARDA 5-HT_{2A} GENİ
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Aslı AKILLI

TIBBİ GENETİK ANABİLİMDALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
T arafından **11.SAĞ.BİL.12** proje numarası ile desteklenmiştir

Tez No: 2012-024

2012 – AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

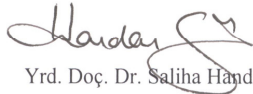
Tıbbi Genetik Programı

Çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 20/11/2012



Doç. Dr. Ömer ÖZBULUT
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Yrd. Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Yrd. Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıbbi Genetik **Anabilim Dalı** Yüksek Lisans **Programı öğrencisi** Aslı AKILLI'nın
"Şizofreni Tanılı Olgularda 5-HT_{2A} Geni Polimorfizmlerinin Araştırılması" **başlıklı tezi**
30.11.2012 günü saat **11:00** Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili
maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Kağan ÜÇOK
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x

1. GİRİŞ

1.1.Şizofreni Hastalığı	2
1.2. Şizofreni Hastalığının Epidemiyoloji	3
1.2.1. Şizofreni Hastalığının Genetik Epidemiyoloji	3
1.3. Şizofreni Hastalığının Nöropatolojisi ve Patogenezi	4
1.4. Şizofreni Hastalığının Klinik Özellikleri ve Teşhisi	7
1.4.1. Şizofreni Hastalığının Semptomları	8
1.5. Şizofreni Hastalığının Sınıflandırılması Ve Tanı Ölçütleri	8
1.6. Şizofreninin Nörokimyası	9
1.6.1. Dopamin ve Şizofreni	10
1.6.2. Serotonin ve Şizofreni	10
1.6.3. Asetilkolin ve Şizofreni	12
1.6.4. Glutamat ve Şizofreni	13
1.6.5. Gama Amino Butirik Asit (GABA) ve Şizofreni	14
1.7. Şizofreni Hastalığının Etiyolojisi	15
1.8. Şizofreni Hastalığının Genetiği	18
1.8.1. Aile, İkiz ve Evlatlık Çalışmaları	18
1.8.2. Kalıtım Şekli	21
1.8.3. Şizofrenide Rol Oynayan Aday Genler	22
1.9. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)	31
1.10. Eş Zamanlı PCR Yöntemi	31
1.10.1.LightCycler® 48 II Sistemi / LightCycler Sistemi	34

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Gereçler	36
2.1.1. Materyal Seçimi	36
2.1.2. Kullanılan Kimyasallar	36
2.1.3. Kullanılan Cihazlar	38
2.2. Yöntemler	38
2.2.1. DNA İzolasyonu	38
2.2.5- <i>H2A</i> Genindeki 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerin Genotiplenmesi	40
2.3.Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ve Örneklerin LightCycler® 48 II Cihazına Yüklenmesi	40
2.2.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	45

3. BULGULAR

3.1. <i>5HT2A</i> Geni 1438 A/G (rs6311) Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Frekansı	46
3.2 <i>5HT2A</i> Geni 102 T/C (rs6313) Polimorfizminin Genotip ve Alel Frekansı	50

4.TARTIŞMA

4.1. <i>5HT2A</i> geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) Polimorfizmleri ile Şizofreni Hastalığının İlişkisi	54
--	----

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

ÖZET	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	65
Özgeçmiş	78

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezime gösterdiği duyarlılıklarından dolayı Prof. Dr. Mustafa SOLAK ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ'a teşekkür ederim.

Bu projede birlikte çalıştığım hocalarım Doç. Dr. Ömer ÖZBULUT'a, Yrd. Doç Dr. Müjgan ERDOĞAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Erman BAĞCIOĞLU'na çalışmanın her aşamasında beni destekledikleri için teşekkür ederim.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Psikiyatri AD'da araştırma vesilesiyle tanıma imkanı bulduğum asistan arkadaşlara yoğun iş ortamı içerisinde projenin tamamlanabilmesi için özverili şekilde bana yardımcı oldukları için teşekkür ederim.

Çalışma için ihtiyacım olan zamanı bana sağlayan ve moral desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen; bana her zaman emeğe saygı duyulması gerektiğini aşıl原因 ve bilginin her zaman yol göstericim olacağını öğreten canım aileme çok teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simge	Açıklama
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
5HT	5-Hidroksitriptamin
DSM IV-TR	Diagnostic statistical manual, 4th Ed., Text Revised
ICD-10	Tenth Revision of the International Classification of Diseases
DTG	Diffüz tensor görüntüleme yöntemi
DLPFK	Dorsolateral prefrontal korteks
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MRS	Magnetik Rezonans Spektroskopi
NAA	N-asetil-aspartat
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
GABA	Gamma-Amino Bütirik Asit
D1	Dopamin reseptörü
D2	Dopamin reseptörü
KSTK	Kortiko-serebeller-talamik-kortikal
DSM IV	Diagnostic statistical manual, 4th Ed.
EPS	Ekstrapiramidal sendrom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DAerjik	Dopaminerjik
MAO	Monoaminoksidaz
COMT	Katekolamin-O-metil transferaz
HVA	Homovanilik asite
5HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
LSD	Liserjik Asit Dietilamid
m-CCP	m-klorofenilpiperazin
PCP	Fensiklidin
TY	Tek yumurta ikizleri
ÇY	Çift yumurta ikizleri

NRG1	Neuregulin
DTNBP	Dystrobrevin binding protein
PRODH	Proline dehidrogenaz
DISC1	Disrupted in schizophrenia
BDNF	Brain derived neurotrophic Factor
COMT	Catechol-O-Metiltransferase
G72	D-Amino acid oxidase activator
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
DRD	Dopamine receptor
5HT-2A	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A
RGS4	Regulator of G-protein signaling 4
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
MSS	Merkezi sinir sistemi
SERT	Serotonin taşıyıcı gen
JCV	Human polyomavirüs
TPH1	Triptofan hidroksilaz-1
OR	Odds ratio
DA	Dopamin
OKB	Obsesif-kompulsif bozukluk
DAT	Dopamin transporter geni
TH	Tirozin hidroksilazın
COMT	Katekol o-metiltransferaz
ApoE	Apolipoprotein E
KCa	Kalsiyum potasyum
IL	Interlökin
HLA	Human leukocyte antigen
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRI	Magnetic resonance imaging
HDL	High-density lipoprotein
ApoL	Apolipoprotein gen ailesinden
VCFS	Velo cardio facial syndrome
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
PCR	Polymerase Chain Reaction

FRET	Fluorescence Resonance Energy Transfer
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
CI	Confidence interval
χ^2	Chi-square
Kb	Kilobaz
kDa	Kilodalton
LC	Light cycler
μ l	Mikrolitre
gr	Gram
lt	Litre
M	Molar
ml	Mililitre
mRNA	Mesajcı RNA
Örn	Örnek olarak
DNA	Deoksiribonukleik asit
Sn	Saniye
Rpm	Dakikadaki devir sayısı
TP53	Tumor supressor protein p53
$^{\circ}$ C	Derece
μ g	Mikrogram
5-HT	Seratonin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1:	Şizofreninin genel gelişim modeli	6
Şekil 1.2:	Serotonin biyokimyasal mekanizması	11
Şekil 1.3:	Serotonin, Dopamin, Asetilkolin ve Nörepinefrin Şizofreni Nörokimyası	12
Şekil 1.4:	Şizofreni için risk faktörleri	17
Şekil 1.5:	<i>5-HT2</i> gen yapısı	26
Şekil 1.6:	Eş zamanlı PCR yönteminde yaygın kullanılan boya ve prob türleri	34
Şekil 1.7:	Light Cycler sisteminde hibridizasyon problemleri kullanılarak elde edilen floresan erime eğrisi pikleri	35
Şekil 2.1:	<i>5-HT2A</i> 1438 A/G polimorfizmine ilişkin genotiplerin erime eğrisi analizi	43
Şekil 2.2:	<i>5-HT2A</i> 102 T/C polimorfizmine ilişkin genotiplerin erime eğrisi analizi	44
Şekil 3.1:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5HT2A</i> (rs6311) genotip frekanslarının dağılımı	47
Şekil 3.2:	Kontrol ve olgu grubunda 1438 A/G (rs6311) alel frekanslarının dağılımı	48
Şekil 3.3:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 102 T/C (rs6313) genotip frekanslarının dağılımı	51
Şekil 3.4:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 102T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alel frekanslarının dağılımı	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1:	Şizofreni Bozukluklarının ICD-10 ve DSM-IV-TR göre karşılaştırılması	9
Çizelge 1.2:	Şizofreni Hastalarının Akrabalarında Hastalığa Yakalanma Oranları	21
Çizelge 1.3:	Şizofreni de rol oynayan genlerden bazıları ve fonksiyonları	22
Çizelge 3.1:	Kontrol ve olgu gruplarının demografik özellikleri	46
Çizelge 3.2:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5HT2A</i> (rs6311) genotip frekanslarının dağılımı	47
Çizelge 3.3:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5HT2A</i> genindeki rs6311 polimorfizmindeki alel frekanslarının dağılımı	48
Çizelge 3.4:	Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi genotip frekanslarının dağılımı	49
Çizelge 3.5:	Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmindeki A ve G alellerinin dağılımı	49
Çizelge 3.6:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5-HT2A</i> geni 102 T/C (rs6313) genotip frekanslarının dağılımı	51
Çizelge 3.7:	Kontrol ve olgu grubunda <i>5-HT2A</i> geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki alel frekanslarındaki dağılımı	51
Çizelge 3.8:	Ailesinde şizofreni öyküsü olan veya Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki genotip frekanslarının dağılımı	52
Çizelge 3.9:	Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda <i>5HT2A</i> geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alellerinin dağılımı	53

1. GİRİŞ

Şizofreni; zihinsel, duygusal ve sosyal fonksiyonlar olmak üzere ruhsal süreçlerin hemen hepsinde ciddi bozukluklarla seyreden, klinik belirtileri, gidiş ve sonuç özellikleri, tedavi yanıtı ve patofizyolojisi açısından heterojen psikiyatrik bir bozukluktur. Şizofreni, genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik dönemlerinde başlayan ve popülasyonda % 1 oranında görülme sıklığı olan kronik psikotik bir bozukluktur (1). Şizofreni, kliniği ve etiolojisi açısından karmaşık bir hastalıktır (2).

Şizofreninin etiolojisinde önemli bir parametre olan genetik etmenlerin heterojen yapıda olduğu ve epigenetik değişikliklerin de hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu görülür (3). Şizofreni hastalığı oligogenik çok sayıda genin (poligenetik), kendi aralarında ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıkması daha olası görünmektedir. Bu nedenle gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin derecesine göre de belirtilerin ve hastalığın fenotipik farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir (3).

Şizofrenide genetik etkenlerin önemini, aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları doğrulamaktadır (4). Hasta kişinin anne, baba, kardeş ve çocuklarını kapsayan birinci derece akrabalarında hastalığın görülme olasılığı topluma göre 10 kat daha yüksektir (3,5,6). Şizofrenide, üçüncü derece akrabalar (örn. kuzenler) genlerinin % 12.5'ini paylaşırlar ve şizofreni için % 2'lik risk taşırlar. İkinci derece akrabalar (örn. üvey kardeşler) genlerinin % 25'ini paylaşırlar ve % 6'luk bir risk gösterirler. Birçok birinci derece akrabalar (örn. kardeşler, çift yumurta ikizleri) genlerinin % 50'sini paylaşırlar ve % 9'luk bir risk gösterirler. Tek yumurta ikizlerinde ise genetik yapı % 100 aynıdır ve % 48'lik bir risk gösterirler (7). Sonuçta şizofreni hastalığının genetik olarak aktarıldığı ve oluşum riskinin ailede ve yakın akrabalarda arttığı belirlenmiştir. Ayrıca çevresel birçok faktör (sosyoekonomik durum, etnik köken, yetersiz beslenme vb.) hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır.

Bu çalışma ile *5-HT2A* geni üzerinde bulunan 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin sıklığının şizofreni hastası ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırılmasıyla, söz konusu polimorfizmlerin şizofreni hastalığı ile ilişkisi araştırılacaktır.

5-HT2A geninde; 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmleri incelenecektir. Ortaya çıkan sonuçlar, hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak karşılaştırılıp, bu tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) hastalık ile ilişkileri belirlenecektir. Çalışmamızda genetik açıdan heterojen bir hastalık olan şizofrenide moleküler seviyede 5HT-2A geni incelenerek elde edilen verilerin literatür ışığında değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

1.1. Şizofreni Hastalığı

Şizofreni hastalığı geniş bir spektrum çerçevesinde değerlendirildiğinde; oligogenik ya da poligenik kalıtım özelliği gösteren; çok sayıda aday gen ve bağlantı analizi ile ilgili çalışmaların hala devam ettiği heterojen bir hastalıktır. Çok eski zamanlardan beri şizofrenik semptomlar ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. Şizofreninin geçmişi milattan sonra 1-2. yüzyıllara kadar uzanmaktadır. Bu dönemlerde şizofrenik yıkımların ve hezeyanların farkına varılmış fakat 18. yüzyıla kadar, bu hastaların şikayetleri doğa üstü güçlerle açıklanmaya çalışılmıştır (3,7).

Şizofreni tanımı ilk kez Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) tarafından, *dementia praecox* (*de*: ayrı, *mentia*: akıl, *praecox*:erken) şeklinde yapılmıştır. Günümüzde kullanılmayan bu terminoloji İsviçreli bilim adamı Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından daha da genişletilerek değiştirilmiştir (7). Bleuler, ergenlik dönemindeki başlangıcın ve demans benzeri kötüleşmenin sadece çok ağır olgularda görüldüğünü belirtmiş, bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmanın önemli olduğunu vurgulamış, erken başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının gerekli olmadığını ifade ederek hastalığa Yunanca aklın bölünmesi anlamına gelen “şizofreni” adını vermiştir. *Schizo*: bölünme, *Phrenia*: akıl anlamına gelmektedir. Yani hastalıktaki ana bozukluk, psikolojik süreçler arasında bağlantı kopmasıdır. Bleuler, şizofreninin temel belirtilerini dört ana başlık altında toplamıştır: Assosiasyon (çağrışım) bozukluğu, Otizmi (Autism), Ambivalansı (zıt dürtü, arzu, düşünce ve duyguların aynı anda yaşanması), Affekt (duygulanım) bozukluğu. Bunlara “4A Belirtisi” adını vermiştir (8,9).

20. yüzyıl ortalarında ise Kurt Schneider'in (1887/1967) fenomenolojik kavramlara dayanan yaklaşımı dikkate alınmıştır. Schneider, şizofreni için tanısal olan "birincil belirtileri" tanımlamış ve "ikincil belirtiler'den söz etmiştir. Schneider'in ifade ettiği birincil belirtiler; özel işitsel halüsinasyonlar, özel hezeyanlar, edilgen olmayan yaşantılar ve düşüncede yabancılaşma gibi kriterleri içermektedir. Schneider'in bu belirtileri şizofreni tanısı konulurken yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde şizofreni tanısında kullanılan güncel kriterler ise; Amerikan psikiyatri birliğinin "Diagnostic statistical manual, 4th Ed., Text Revised" DSM IV-TR ve Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmalarına dayanmaktadır, ICD; bunların sınıflandırılmasında ise Schneider'in belirtilerine önem verilmektedir (3,10).

Şizofreni, dünyada uzun süreli devamlılığı olan zihinsel hastalıklar arasında ilk on içerisinde yer almaktadır. En önemli semptomları arasında psikoz, ilgisizlik ve bilişsel hasarlar yer almaktadır. Bu semptomlar sonucu hasta sosyal çevresinde, iş, okul, aile hayatında ve kişisel bakımında problemler yaşar (11).

1.2.Şizofreni Hastalığının Epidemiyoloji

Farklı ülkeler ve kültürel gruplar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar, şizofreninin prevalansının 1,4-1,6/1000, insidansının ise 16-54/100000 arasında olduğunu göstermektedir. Ancak hem hastalığın yaygınlığı hem de klinik seyri, toplumsal özellikler, coğrafi yerleşim ve zaman dilimi açısından farklılıklar göstermektedir (12). Şizofreninin dünya çapında belirgin farklılıklar göstermeksizin, yaşam boyu prevalansının % 0,5 ile % 1,5 (ortalama % 1) civarında olduğu kabul edilmektedir (13).

1.2.1. Şizofreni Hastalığının Genetik Epidemiyoloji

Şizofreninin etiyolojik temeli ile ilgili yapılan çeşitli genetik, nörogelişimsel ve çevresel etkenlerin öne sürülmesine karşın şizofreni hastalığının etiyolojik temeli tam aydınlatılamamıştır. Şizofreni genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın kalıtsal olduğu belirlenmiştir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki, genel populasyonda yaşam boyu yaygınlığı % 1 olan hastalanma riski, şizofreni hastalarının

akrabalarında paylaşılan gen yüzdelerine ilişkin olarak artmaktadır (14). Örneğin; birinci derece akrabalar (örn. kardeşler, ÇYİ) genlerinin % 50'sini paylaşırlar ve % 9'luk, ikinci derece akrabalar (örn. üvey kardeşler) genlerinin % 25'ini paylaşırlar, üçüncü derece akrabalar (örn. kuzenler) genlerinin % 12,5'ini paylaşırlar ve şizofreni için % 2'lik bir risk taşırlar.

1.3. Şizofreni Hastalığının Nöropatolojisi ve Patogenezi

Yaklaşık 100 yıl önce Kraepelin ve Bleuler'in *demansia prekoks* ve şizofreni olarak tanımladıkları klinik tabloyu yaratan patolojinin beyinden kaynaklandığına inanılmasına karşın, beyindeki patolojik bulguların bu hastalığa yol açtığını göstermek ancak son 25 yıl içindeki teknolojik ve araştırma yöntemlerindeki gelişmeler ile mümkün olmuştur.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle, bu çalışmalar daha anlamlı sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Yapısal (örneğin; bilgisayarlı aksiyel tomografi-CAT ve manyetik rezonans görüntüleme-MRI) ya da fonksiyonel (örneğin; pozitron emisyon tomografisi-PET, tek foton emisyon kompütörize tomografi-SPECT, fonksiyonel MRI ve manyetik rezonans spektroskopisi) in vivo görüntüleme yöntemleriyle beyin yapısı ve fizyolojisinin daha detaylı görüntülerinin alınması sağlanmıştır.

Beyin, bütün vücut içinde işlev ile yapının iç içe geçtiği organdır. Yapısal değişiklikler aynı zamanda kendisini işlevsel değişiklikler olarak göstermektedir. İşlevlerin gerçekleşebilmesi için ise nöronal ağların doğru yapılanmasına gereksinim vardır. Bu ağları oluşturan nöronlar, nöronal dizgeler şeklindeki modeller halinde bulunmaktadır. Bu modeller beynin kompleks yapı ve işlevlerinin psikiyatrik bozukluklar ile nasıl değiştiğini anlamak için uygun modeller olarak kabul edilmektedirler.

Bilişsel işlevlerdeki bozuklukların şizofreninin temel belirtilerinden biri olduğu kabul edilmektedir (15,16). Bilişsel işlevler tek bir anatomik bölgeden değil birden çok anatomik alanı içeren nöronal dizgelerin çalışması sonucu oluşur. Şizofrenide bilişsel işlevleri gerçekleştiren nöronal dizgelerin zarar gördüğü söylenebilir. Nöronal dizgelerdeki patolojiye işaret eden diğer bir bulgu birden çok anatomik alanda işlevsel ve morfolojik anomali olmasıdır. En sık tekrar edilen morfolojik bulgular hippokampus, amigdala ve

parahippokampal alanları da içeren medial temporal korteks, superior temporal girus, dorsal prefrontal korteks ve talamusta izlenmektedir (17).

Kubicki ve arkadaşları, frontal ve temporal lobları birleştiren en yoğun bölge olan uncinat fasikülüsdeki beyaz cevher yollarının yapısal bütünlüğünü diffüz tensor görüntüleme yöntemini (DTG) kullanarak araştırmışlar. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerde izlenen normal sol/sağ asimetrisinin kaybolduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç frontal ve temporal loblar arasındaki ilişkinin bozulduğunu gösteren önemli bir veri niteliğindedir (18).

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), üstlendiği işlevler açısından son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan anatomik bölge olmuştur. Özellikle faal bellek ile ilgili çalışmalar DLPFK hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır (19). Şizofreni hastalarının faal bellek ile ilgili testlerde sağlıklı insanlara göre başarıları daha düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu testler sırasında DLPFK’te izlenen ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ile tespit edilen metabolizma artışı sağlıklı kişilere göre daha azdır (20). Özellikle negatif belirtileri taşıyan hastalarda DLPFK’te izlenen aktivite azalması dinlenme dönemlerinde de izlenmektedir (21).

Yapılan bazı çalışmalarda, DLPFK’te presinaptik hücrelerde salınım işlevinde problemler olabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu işlevi kontrol eden proteinleri kodlayan genlerde farklılık izlenmektedir (22). Sinaptophysin, presinaptik terminallerde vesiküllerin zarlarında bulunan ve nörotransmitterlerin salınımında önemli roller üstlenen bir proteindir. Bu protein şizofreni hastalarının DLPFK’lerinde azalmış olarak izlenmiştir (23,24). Sonuç olarak DLPFK’in şizofreninin patofizyolojisinde son derece önemli roller üstlendiği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu bölgeyi içeren nöronal dizgelerin araştırılması şizofreninin patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olacaktır.

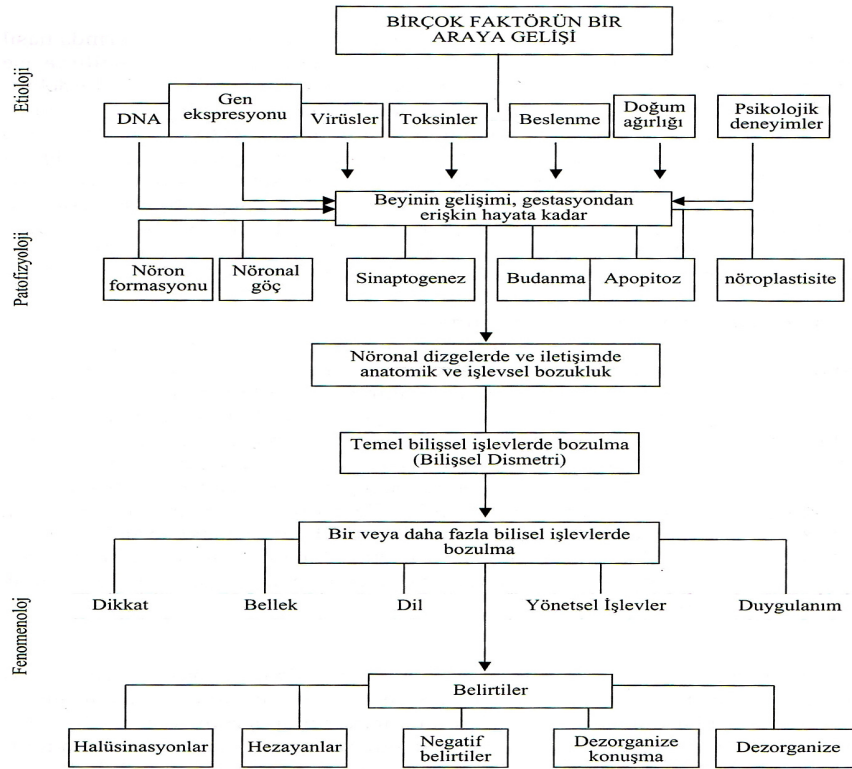
Frontal kortekste 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör anormallikleri de mevcuttur. 5-HT_{2A} reseptör ifadesi azalırken, buna karşın 5-HT_{1A} reseptörlerinin artmış olduğu izlenmektedir (25).

Şizofreni olgularında dorsal prefrontal kortekste deafferentasyon sonucu ortaya çıkan glutamik asit dekarboksilaz mRNA ve protein düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Ancak bunun diğer faktörlere bağlı olarak mı, yoksa azalmış talamik girdiler sonucu mu ortaya

çıkıldığı halen tartışma konusudur. Fensiklidin cinsi NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptör antagonistleri şizofreniye benzer psikoza yol açmaktadır (25). Şizofrenide NMDA reseptörlerinden kaynaklı glutamat iletiminde eksiklik kortikal ve subkortikal yapıda hipodopaminerjik durum yaratır.

Beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında anomali tespit edilen diğer bir bölge ise serebellumdur. Serebellum, beynin 1/3'ünü oluşturmaktadır ve bilişsel işlevlerde görev almaktadır. Andreasen, serebellumun önemine de dikkat çekerek kortiko-serebellar-talamik-kortikal (KSTK) dizgenin şizofreni belirtilerinin oluşumunda son derece önemli olduğunu belirtmiştir (26). Şizofreni hastalarında serebellumda bellek ile ilgili işlevlerde normal kontrollere göre daha farklı kan akımı değerleri ile karşılaşmıştır (27,28,29).

Bu çalışmalardan çıkan önemli sonuçları özetleyecek olursak; şizofrenlerde normal kontrollere oranla anlamlı oranda ventrikül genişlemesi, prefrontal ve frontal kortekslerde kortikal gri madde azalması , serebral beyaz madde değişimleri, hipokampus ve talamus gibi limbik sistem yapılarında hacim azalması görülmektedir.



Şekil 1.1: Şizofreninin genel gelişim modeli (30)

1.4. Şizofreni Hastalığının Klinik Özellikleri ve Teşhisi

Şizofreni farklı etiyolojik faktörlerin etkisiyle oluşan, semptomatolojisi, gidiş ve sonlanışı yönünden farklılıklar gösteren heterojen sendromlar topluluğudur. Şizofreni genellikle ilk defa geç ergenlik ya da erken yetişkinlik döneminde pozitif belirtilerin (halüsinasyonlar, hezeyanlar, düşünce bozuklukları) ortaya çıkmasıyla fark edilir (30). Bu belirtilerin başlangıcı sinsi ya da ani olabilir. Çocukluk ya da erken ergenlik döneminde psikozun ön belirtilerinin (örneğin; motor davranış bozukluklarının, dikkat bozukluklarının, kişiler arası ilişki bozukluklarının) bulunabileceği bilinmektedir (30). Negatif belirtiler olarak bilinen spontanlık kaybı, azalmış motivasyon, düz affekt, anhedoni, anergi gibi belirtiler psikoz öncesinde bulunabileceği gibi psikoz sonrasında da gelişebilir. Şizofrenide dezorganizasyon belirtileri (enkoherans, uygunsuz affekt, gevşek çağrışımlar ve düşünce içeriğinin eksikliği gibi) psikopatolojinin bağımsız bir bölümünü oluşturabilir (30).

DSM IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) şizofreni tanısının konabilmesi için hastalarda en az 1 ay boyunca hezeyan, halüsinasyon, dezorganize davranış belirtilerinin bulunması gerektiğini belirtmiştir. Negatif belirtilerin yanı sıra yukarıda belirtilen pozitif belirtilerden ya da dezorganizasyon belirtilerinden en az birinin varlığı şizofreni için DSM IV A tanı kriterlerinin karşılanmasını sağlar. Genel olarak şizofreni tedavisinde öncelikle pozitif belirtilerin tedavisine odaklanılmıştır. Bunun asıl nedeni pozitif belirtilerin tedavisinin daha kolay tespit edilmesi ve hastaların büyük bir kısmında tipik antipsikotiklerin bu belirtileri kontrol altına alabilmesidir. Negatif belirtilerin tedavisi ancak 1980'li yıllarda Crow'un yayınladığı bir makaleden sonra antipsikotik tedavisinde önem kazanmıştır (31).

Şizofreni hastaları yürütücü işlevler, dikkat işleyen hafıza gibi kognitif alanlarda bozulmalar gösterirler. Şizofrenideki kognitif bozulma hastalığın erken bulgularındandır (32). Şizofreni belirtilerinin yanı sıra kognitif belirtilerin de tedavi edilmesi önemli olup, kognitif alandaki bu bozulmaların hastanın iş ve sosyal yaşantısını ne derecede etkilediği belirlenmelidir .

Şizofreni hastalarına uygulanan çok çeşitli kognitif testler bulunmaktadır. Testlerde değişen oranlarda kognitif anomali sıklığı ve şiddeti tespit edilmektedir. Şizofreni hastalarının yaklaşık % 40'ının nörokognisyonlarının bozulmuş olduğu tahmin edilmektedir (33,34). En

fazla bozulma görülen alanlar yürütücü işlev alanları (soyutma/ esneklik), dikkat, sözel öğrenme ve hafıza, uzaysal ve sözel işleyen hafıza, semantik hafıza ve psikomotor performans alanlarıdır (32,33). Kognisyondaki bu bozuklukların frontal ve temporal lob ile bu iki lob arasındaki bağlantıda oluşan anomalilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Şizofrenide depresif belirtilerin tanınması ve tedavi edilebilmesi konusu Siris ve ark. (1981) tarafından ele alınmış ve tartışılmıştır. Şizofreni hastalarının yaklaşık yarısı hastalıkları boyunca belirgin bir depresif atak geçirmektedir. Şizofreni hastalarının % 9 ile % 13'ü intihar eder ve yaklaşık % 50'si de değişen derecelerde intihar girişiminde bulunur (7).

1.4.1. Şizofreninin Semptomları

Pozitif Semptomlar: Normal bir bireyde olmayan davranış bozukluklarının artması ile ilgili semptomlardır. Psikotik semptomlar olarak adlandırılabilirler. Hezeyanlar, halusinasyonlar, düşünce bozuklukları, kavramsal dezorganizasyon, katatonik belirtilerdir(3).

Negatif semptomlar: Normal bireyde bulunan temel duygusal ve davranışsal süreçlerde değişik derecelerde kayıplar söz konusudur. Afektif, sıklık, apati, anhedoni, avolusyon, dikkat ve motivasyon eksikliği ve sosyal yoksunluktan oluşmaktadır (3).

Bilişsel semptomlar: Algısal, bilişsel yeteneklerde ortaya çıkan bozukluklardır. Dikkat, konsantrasyon, öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçlerde problemler oluşur (Karar verme kabiliyetinin azalması, dikkat dağınıklığı, bilgiyi anlama ve yorum yapmada güçlük gibi) (3).

1.5. Şizofreni Hastalığının Sınıflandırılması Ve Tanı Ölçütleri

Şizofreni heterojen bir hastalık olup, farklı tanı ölçütleri ve farklı sınıflandırmalar öne sürülmüştür. Geçmişten günümüze çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlardan en çok kullanılanları; Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-10 (Tenth Revision of the International Classification of Diseases-1990) sınıflandırmasıyla, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV-

TR (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition-1994) sınıflandırmalarıdır (**Çizelge 1.1**). Bu sınıflandırma tiplerinden T en çok kullanılanı DSM-IV-TR sınıflandırmasıdır.

Çizelge 1.1: Şizofreni Bozukluklarının ICD-10 ve DSM-IV-TR göre karşılaştırılması

Şizofreni Bozuklukların ICD-10 Ve DSM-IV-TR Karşılaştırılması

ICD-10 Sınıflandırması	DS-IV-TR Sınıflandırılması
Paranoid şizofreni	Paranoid tip
Hebefrenik şizofreni	Dezorganize tip
Katatonik şizofreni	Katatonik tip
Ayrışmamış şizofreni	Ayrışmamış tip
Rezidüel şizofreni	Rezidüel tip
Post-şizofrenik depresyonu	
Diğer şizofreni	

Her iki sistemde de, hastalığın semptomlarını ve hastalığın karakteristik özelliklerini benzer şekilde tanımlasa da, aralarında bazı farklılıklar vardır. En önemli farklılıklar şu şekildedir; DSM-IV sosyal çevre ve iş alanındaki yetersizlikleri de kapsarken, ICD-10 bunları sınıflandırma ölçütü olarak kullanmaz. Ayrıca DSM-IV için 6 aylık bir hastalık süreci gerekirken, ICD-10'da 1 aylık bir hastalık süreci yeterlidir.

1.6. Şizofreninin Nörokimyası

Bilgi, nöral döngüler içinde oluşan elektrik sinyalinin bir sinir hücresi aksonu ve sinapslar boyunca diğer bir sinir hücresinin bileşenleri üzerindeki postsinaptik reseptörlere aktarılması yoluyla iletilir. Sinyalin sinaps boyunca iletimi ve sinyalin bir hücre içinde işlenmesi karmaşık biyokimyasal olaylara ihtiyaç duyar. Şizofrenide normal zihinsel işlevlerle ilgili biyokimyasal yolların katıldığı sinyal alımı ve iletimiyle ilişkili gen ve protein değişiklikleri vardır. Dopamin, glutamat, serotonin, GABA, asetilkolin vb. nörotransmitterlerin düzeyleri ya da reseptörlerin yoğunluğu ve sayısındaki değişiklikler sinyal alımıyla ilgili bozukluklara, c-AMP ya da fosfolipit metabolizması bozuklukları gibi hücre içi olaylar ve moleküler döngüler ile ilgili değişiklikler ise sinyal iletimiyle ilgili bozukluklara neden olmaktadır (3).

1.6.1. Dopamin ve Şizofreni

Şizofreni patogenezi açıklamaya çalışan nörotransmitter teorilerinden en baskını dopamin teorisi dir. Dopamin hipotalamus tarafından salgılanan, beyinde mezolimbik yolakta görev alan bir nörohormondur. Beyin nöronları arasındaki iletişimi sağlayarak dopamin reseptörlerini aktive eder. Bu hormonun görevi hipofiz bezinin anterior lobundan prolaktin salgılanmasını inhibe etmektir. Dopamin reseptörleri D1 ve D2 olmak üzere iki ayrı sınıfa ayrılır. D1 reseptörleri (D1 ve D5) beyinde daha çok kortikal bölgeye dağılmış durumdayken, D2 reseptörleri (D2, D3 ve D4) subkortikal bölgede bulunurlar.

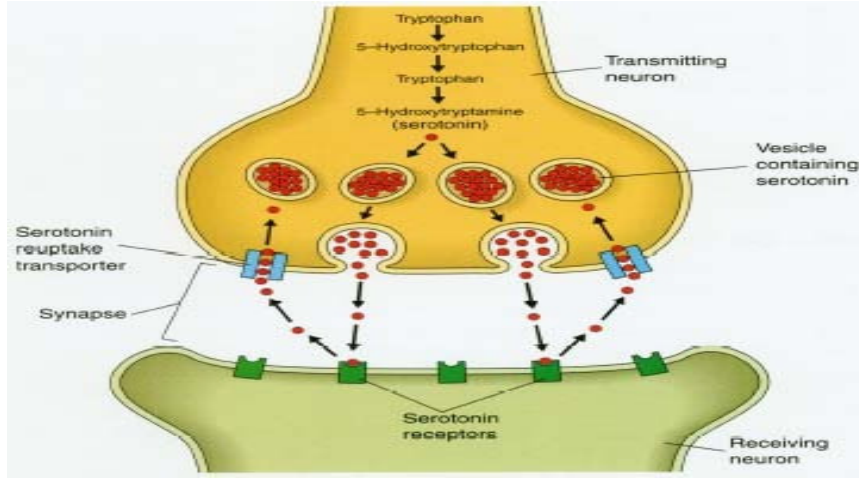
Şizofrenide negatif ve bilişsel belirtilerin oluşumunda, prefrontal dopaminerjik yetersizlikten kaynaklanan D-1 reseptörlerinin uyarımındaki azalmanın rolü vardır. Subkortikal dopamin artışı sonucunda ise D-2 reseptörlerinin uyarımındaki artış ile pozitif şizofreni belirtilerinin oluştuğu gözlemlenmiştir. Şizofreni hastalarında D-3 reseptörün ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanan limbik sistemin bilişsel ve duygusal işlevlerle ilgili alanlarındaki D-3 mRNA'sının şizofreni hastalarının lenfositlerinde de en az iki katlık artış göstermesiyle, hem D-3 reseptörünün hastalıkla ilişkili olabileceği, hem de takip amaçlı olarak kullanılabilmesi düşüncesi önem kazanmıştır (35).

Şizofreni oluşumunda dopamin aktivitesindeki artışın rolü, modern beyin görüntüleme metodlarıyla da desteklenmiştir (36). Dopaminerjik aktivitedeki artışın, pozitif belirtilerdeki rolü dışında, negatif ve bilişsel belirtilerin oluşmasındaki rolleri hakkında kanıtlar yeterince bulunmamaktadır (37). Şizofreni hastalarında, kortikal alanlarda dopamin azalışı, subkortikal bölgelerde ise dopamin artışından söz edilmektedir. Pozitif belirtiler; ventrosegmental alandan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik akım artışıyla, negatif ve bilişsel belirtiler ise ventrotegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik akımın azalmasıyla ortaya çıkmaktadır (3).

1.6.2. Serotonin ve Şizofreni

Serotonin (5HT), beyinde triptofandan sentezlenen bir nörotransmitterdir. Triptofan hidroksilasyonla 5-hidroksitriptofana çevrilir. Daha sonra dekarboksilasyon yoluyla serotonin

oluşur. Serotonin MAO enzimiyle de metaboliti olan 5HIAA'e (5-hidroksi indol asetik asit) çevrilir.



Şekil 1.2: Serotonin biyokimyasal mekanizması

Serotonerjik nöronlar memeli beyinde çok önemli yere sahiptir (Jacobs ve ark. 1990). Bu nöronların karakteristik özelliklerinden biri ise, organizmanın genel canlılığı ve özellikle de uyku-uyanıklılık döngüsündeki rolünü ortaya koymaktadır.

Serotonini antagonize eden LSD (Liserjik Asit Dietilamid), fenfluramin ve m-klorofenilpiperazin (m-CCP) gibi maddeler şizofrenideki benzer halüsinasyonlara neden olabilmektedir. Bu ilişki serotonin azlığının şizofreniyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (36).

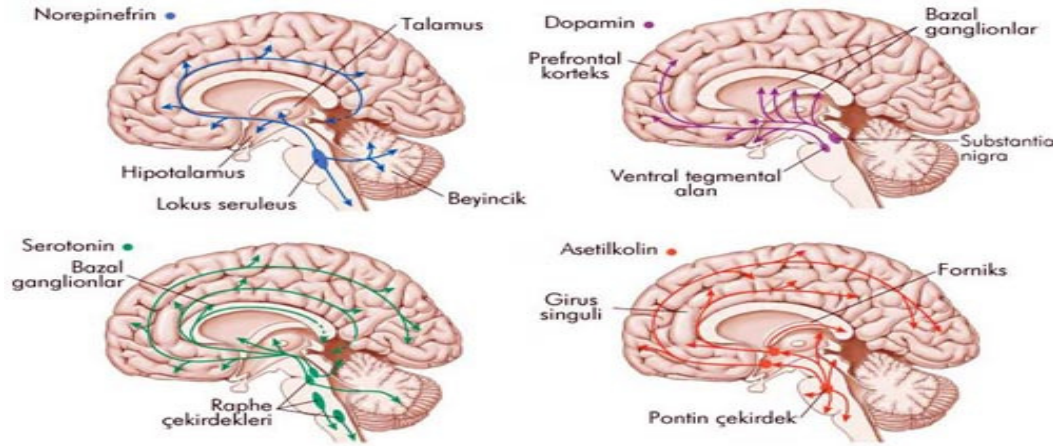
Serotonin dopamin ile güçlü etkileşimi olan bir nörotransmitter olup, dopamini inhibe eden düzenekleri ayarlamaktadır. Serotonin dopamin seviyesini düşürüyorsa, serotonin inhibisyonunun da dopamin artmasına neden olabileceği düşünülebilir. Bu yolla şizofrenideki pozitif/negatif belirtilerle, duygusal ve motor belirtilerin açıklanması mümkündür. Ancak bu düzenek nörotransmitterlerin doğrudan miktarları ile değil, birbirlerine olan oranları ile çalışmaktadır. Bu yolla şizofrenide hem duygusal, hem motor, hem de pozitif ve negatif belirtilerin açıklanması mümkündür.

Endojen psikoz oluşturucu maddelerin de, LSD (Liserjik Asit Dietilamid) etkisini taklit ederek serotonin reseptörlerinden serotonin-2A alt grubunun belli bir alt tip glutamat reseptörünü etkileyerek şizofrenide rol oynayabileceği belirtilmiştir (37).

şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda; kortikal serotonin 1-A reseptör bağlanma potansiyelinde artış, frontal kortekste serotonin-2A reseptör ekspresyonunda azalma, serotonin taşıyıcısında sayı değişiklikleri gibi sonuçlardan söz edilmektedir (35). Ancak beynin değişik alanlarında serotonin-2A reseptör yoğunluğu konusunda yapılan tüm çalışmalara bakıldığında, çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında reseptör azalması bulunurken (38), bir kısmında reseptör artışı (39) ve bir kısmında ise normal olarak bulunmuştur.

1.6.3. Asetilkolin ve şizofreni

şizofreni hastalarında, kolinerjik tonüste artış olduğu izlenmektedir. Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda; prefrontal korteks, striatum ve hipokampüste muskarinik asetilkolin reseptör yoğunluğu azalma bulunmuş ve bu azalma, artmış kolinerjik tonüse bağlı down-regülasyon ile ilişkilendirilmiştir (3).



şekil 1.3.: Serotonin, Dopamin ,Asetilkolin Ve Nörepinefrin şizofreni Nörokimyası

1.6.4. Glutamat ve Şizofreni

Glutamat merkezi sinir sisteminin eksitatör bir nörotransmitteridir. Glutamat, öğrenme bellek vb. bilişsel, motor, somato-sensorial ve de otonomik işlevlerin modülasyonu gibi pek çok üst beyin işlevinde yer almaktadır.

Şizofrenide genel yaklaşım dopaminerjik nörotransmisyonadaki bozukluk üzerine odaklanmıştır ama sonraki çalışmalar glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle glutamat reseptörünün bir alt tipi olan N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör aracılığıyla olan nöro-iletim üzerinde durulmaktadır. NMDA'nın non-kompetitif antagonisti olan fensiklidin (PCP) psikomimetik etkili bir madde olup, bunun verilmesi sağlıklı kişilerde psikotik belirtiler oluştururken, şizofrenisi olanlarda da hastalık belirtilerini kötüleştirmektedir (40). Bu nedenle son zamanlarda glutamat reseptörlerinin şizofreni patogenezindeki olası rolleri üzerinde durulmaktadır (41).

Şizofrenide beynin belirli bölgelerinde glutamaterjik nöro-iletim anormallikleri olabileceği ve şizofreninin de NMDA reseptör düzeyinin düşmesi ve reseptör aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan “azalmış glutamaterjik aktivite” ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bunu doğrulayan şekilde, şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında azalmış glutamat düzeylerinden söz edilmektedir (42). Şizofrenide yapılan genetik incelemelerde glutamaterjik nöro-iletimi etkileyen gen bölgelerinde kromozom anomalilerin saptanması da, “hipoglutamaterjik varsayımı” desteklemektedir .

Şizofreni olan hastalarda çeşitli beyin bölgelerinde izlenen gri cevher azalması da, NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği nöro-toksisitenin rol oynayabileceği düşünülmektedir. NMDA reseptörlerinin işlevlerindeki azalma negatif belirtilerde artışa neden olduğundan, şizofrenideki negatif belirtilerden glutamaterjik disfonksiyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bölgenin doğrudan ya da dolaylı aktivasyonunu sağlayan ajanlarla yapılan çalışmalarda, bu ajanların klasik antipsikotiklere eklendiği durumlarda, kronik şizofreninin negatif belirtilerinin azaldığı ve bilişsel işlevlerin de düzeldiği izlenmektedir (43).

1.6.5. Gama Amino Butirik Asit (GABA) ve Şizofreni

Şizofreni hastalarında hipokampusta ve frontal kortekste izlenen reseptör bozukluklarında, beyin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın da rol oynayabileceği düşünülmüştür. Prefrontal korteksdeki GABA'erjik değişikliklerin, şizofreninin patolojik bir özelliği olduğu belirtilmiştir. Bu konuda da GABA ile ilgili olası bir aktivite kaybının ya da GABA'erjik nöron kaybının sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (46). Şizofreni hastalarında prefrontal korteksde izlenen GABA'erjik reseptör bağlanmasındaki artışın ise, GABA salımındaki azalmaya bağlı olarak reseptörlerin kompensatur etkinlik ya da sayıca artışını gösterebileceği düşünülmektedir (3).

1.7. Şizofreni Hastalığının Etiyolojisi

Şizofreni hastalığının etiyolojisi multifaktöryeldir. Birçok genetik ve genetik olmayan faktör şizofreni hastalığının gelişimi için risk faktörlerini belirlemekte ve hastalığın oluşum yaşını ve gidişatını düzenlemektedir. Şizofreniye yol açabilecek nedenler arasında ön plana çıkanlar; genetik yatkınlık, viral infeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonlarıdır.

Çevresel Risk Faktörleri: Şizofreni hastalığı etiyolojisinde pek çok çevresel risk faktörü rol oynar. Şizofreni oluşumu için çevresel nedenler, biyolojik ve psikososyal faktörleri içerir. Doğum öncesi ve sonrası komplikasyonlar, yetersiz beslenme, diyabet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra sosyoekonomik koşullar, etnik köken, meslek gibi sosyal nedenler de hastalığın oluşumunda rol oynayabilir (7).

Genetik etmenler: Şizofreni hastalığının etiyolojisinde genetik etkenlerin rolü büyüktür. Ailede şizofreni öyküsü ele alındığında hasta bir akraba ile paylaşılan gen oranında, şizofreni riskinin de artış göstereceği beklenmektedir. Örneğin; anne ve babanın her ikisinin de şizofreni hastası olması genetik yatkınlığı iki katına çıkarabilecektir. Şizofreni riski, en fazla monozigot ikizlerde, daha sonra hem anne hem de babası şizofreni hastası olan çocuklarda, bunu takiben dizigot ikizlerde ve birinci derece akrabalarında şizofreni olanlarda, daha az olarak ise ikinci derece akrabalarında şizofreni olanlarda göreceli olarak artmaktadır (30). Bütün bunlara rağmen şizofreni hastalarının % 80'inden fazlasında ailede şizofreni hastalığı

olan 1. derecede akrabaya rastlanmazken, hastaların % 60'ında da, ailede şizofreni hastalığı öyküsüne rastlanmaktadır (7).

Aile çalışmaları, anne ve babası sağlıklı olan çocuklarda yaşam boyu şizofreniye yakalanma riski % 1 iken, hem anne, hem de babasında şizofreni bulunan çocuklarda bu riskin % 35'e çıktığını göstermiştir.

Yaş: Şizofreni genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkar. Ancak, son yıllarda yapılan araştırmalar, geç başlangıçlı şizofreninin de sanıldığı kadar az olmadığını göstermektedir. Geç başlayan olgular, genellikle süreğen ve ilerleyici bir seyir göstermemeleri ve daha az yıkıma uğramalarıyla, erken başlangıçlı olgulardan ayrılırlar.

Şizofrenide başlangıç yaşı, erkeklerde 20-25 yaşları arasında en yüksek tepe değerlerine ulaşırken, ikinci olarak da 30-35 yaşlarında daha düşük bir tepe değeri izlenmektedir. Kadınlarda hastalık başlangıcı erkeklerinkinden ortalama 5 yıl daha geç olarak ortaya çıkmaktadır. 30'lu yaşların ortalarına kadar erkek/ kadın oranı erkek lehine fazla iken, özellikle 40 yaşından sonra bu oran kadınlar lehine iki kat artmaktadır (3).

Cinsiyet: Şizofreni hastalığı, kadınlara göre erkeklerde 20-25 yaşlar arası erken yaşlarda başlamakta, daha sık görülmekte ve prognozu daha kötü olmaktadır (44). Bu konuda erkeklerdeki bazı olumsuz nörogelişimsel etkenlerden söz edilmişse de, kesin kanıtlar ortaya konamamıştır.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte şizofreniye kadınlarda daha yüksek oranda rastlanmaktadır. 40 yaşından sonra erkek/kadın oranı 1 erkeğe karşın 1,9 kadına, 60 yaşından sonra da 1 erkeğe karşı 4 ya da 6 kadına çıkmaktadır. Bunlara karşın, Dünya Sağlık Örgütü'nün 10 ülkeyi içeren çalışmasında, 54 yaşına kadar hastalığın kadın ve erkeklerdeki risk oranı eşit olarak bulunmuştur (3,45).

Cinsiyet açısından negatif ve pozitif belirtiler de dahil olmak üzere şizofreni belirtilerinde bir farklılık bulunamamıştır. Ancak kadınlarda affektif belirtilerin daha ön planda yer aldığını vurgulayanlara rastlanmaktadır (44).

Sosyal Sınıf ve Yaşanılan Yer: Şizofreni prevalansı, sosyoekonomik durumu yüksek olanlarda % 0,5, düşük olanlarda ise % 2,5 olarak verilmektedir (7). Sosyal yönden yoksunluk gösteren ailede doğmanın şizofrenide bir risk etkeni olabileceği öne sürülmektedir (46). Kırsal kesimlerde doğan, büyüyen ya da çocukluk döneminin çoğunu kırsal kesimde geçiren kişilerdeki şizofreni riskinin de, şehirde doğup büyüyenlerden daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (47).

Zeka geriliği ile şizofreni arasındaki ilişkide ise zeka düzeyi düştükçe, şizofreninin ortaya çıkma riskinin arttığı ileri sürülmekte ve zeka geriliği olanlardaki şizofreni riski % 18 olarak verilmektedir (48). Bazı araştırmacılar ise, çocuklardaki düşük zeka düzeyinin şizofreni için bir sebep değil, bir öncül belirti olabileceğini ileri sürmüş ve bu çocuklara verilecek özel eğitimin, bu konuda olası bir önlem olabileceği vurgulanmıştır (49).

Medeni Durum: Şizofreni hastalarında hiç evlenmemiş olma durumunun sık olduğu ve boşanmış ve ayrı yaşama oranının ise artmış olduğu gözlemlenmektedir. Evlenmemiş şizofreni hastalarında psikozun daha erken yaşta başladığı ve hastalığın gidişatının kötü olduğu gözlemlenmektedir (50). Yapılan çalışmalarda, bekar olmanın şizofreni geliştirme durumuyla; erkeklerde 12 ile 50 kat, kadınlarda ise 3 ile 15 kat daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (51). Şizofrenide hastanın medeni durumu; evlenmemiş olmak, erkeklerde daha fazla olmak üzere, her iki cins için de hastalığın erken başlamasında rol oynayabilecek bir risk etkeni olarak gösterilmiştir (3). Evlenmemiş olmak bir risk etkeni olarak değerlendirilirken, hastalığın da evlenme olasılığını azalttığı unutulmamalıdır.

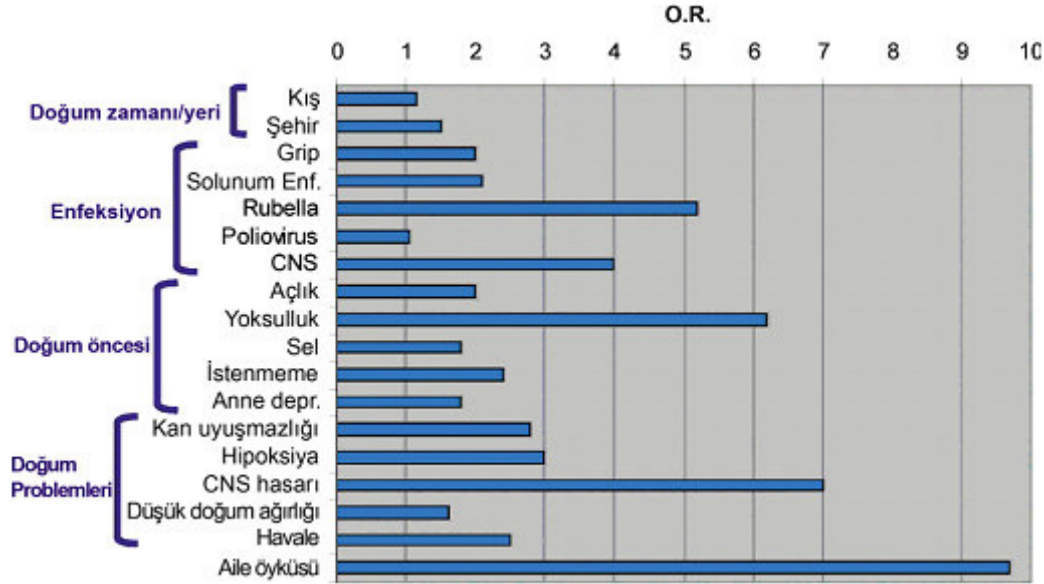
Madde Kullanımı: Şizofreni hastalığı üzerinde madde kullanımının da etkisinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle ketamin, amfetamin, kokain, kannabis, LSD ve antikolinergikler gibi maddelerin yüksek dozda kullanımı, şizofreni oluşumunda bir risk etkeni olarak görülmektedir. Hipokampal formasyon ve frontal korteksle ilgili anormallikler, madde kullananlarda bu maddelerin etkisini güçlendirdiğinden, şizofreni hastalarının bu maddelere karşı daha açık oldukları da ileri sürülmektedir (52).

Doğum Mevsimi: Yapılan bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğanlarda ortalama % 5-8 oranında daha fazla şizofreni hastalığı izlendiği bildirilirken (53), bu konuda yapılan diğer araştırmalara göre de yaz sonu ve sonbahar aylarında doğanlarda azalma görüldüğünden söz edilmektedir (53,54).

Gebelik ve Doğum Komplikeasyonları : Prenatal dönemde birinci trimester sırasında annenin yaşadığı stresler (55), açlık ve kötü beslenme durumları (56) ya da D vitamini eksikliklerinin (57), şizofreni oluşumuyla ilişkili birer risk etkeni olabileceği ileri sürülmekle birlikte, bu konuda kesin veriler yoktur.

Gerek ensefalit gibi merkezi sinir sistemini tutan enfeksiyonlarda psikotik belirtilerin izlenebilmesi, gerekse şizofreni hastalarının annelerinde hamilelik döneminde izlenen enfeksiyonların sıklığı, şizofreni etiolojisinde viral enfeksiyonlar başta olmak üzere, intrauterin enfeksiyonların olası rolünü gündeme getirmiştir (58,59).

Anne karındaki bebekte oksijen yetersizliği ya da travmaya neden olan, hipoksi, asfiksi, toksemi vb. prenatal anomalilerin şizofreni için bir risk etkeni olabileceği uzun zamandır ileri sürülmektedir (60,61). Bu komplikasyon ve anomalilerin şizofreninin ortaya çıkma riskini 1,3 ile 2 kat arttırdığı ileri sürülmektedir (3).



Şekil 1.4: Şizofreni için risk faktörleri (O.R: Odds Ratio, Enf: Enfeksiyon, CNS: Merkezi sinir sistemi, Depr: Depresyon) (Sullivan PF, 2004)

1.8. Şizofreni Hastalığının Genetiği

Şizofreni hastalığının etiolojisinde önemli bir parametre olan genetik etmenler son derece heterojen yapıdadır ve DNA'da değişiklik yapmamasına rağmen, genin ifadenmesini etkileyen epigenetik düzenlenmeleri de kapsayan genetik olmayan etkenlerle beraber, hastalığın oluşumuna katkıda bulunurlar. Hastalıktan kalıtsal olarak etkilenilip etkilenilmediğinin belirlenmesi için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları olarak üç tip genetik çalışma düzenlenir.

1.8.1. Aile, İkiz ve Evlatlık Çalışmaları

Genetik etkenleri insan popülasyonları üzerinde incelemek için dolaylı yöntemler kullanılır. Çünkü insan, üzerinde kontrollü deneyler yapılabilecek bir deney materyali değildir. Bu sebeple herhangi bir özelliğin ya da hastalığın kalıtsallığını incelemek için kullanılan yöntemler arasında aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları önemli bir yer tutar.

Aile çalışmaları yapılırken hasta olan bireylerin akrabalarındaki risk genel popülasyondaki risk ile karşılaştırılır. Hasta bireyler index vaka ya da proband olarak adlandırılır. Tanı bu tip çalışmalarda çok net bir biçimde konmalıdır. Bu tip çalışmalar şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarla ilgili araştırmalarda çok kullanılmıştır fakat, güvenilirlikleri çok düşüktür çünkü kalıtsal ve çevresel faktörler arasında ayırım yapamazlar. Sadece daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini belirtirler.

Şizofrenide genetik etkenlerin önemini, aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları doğrulamaktadır (62). Kişinin anne, baba, kardeş ve çocuklarını kapsayan birinci derece akrabalarında hastalığın görülme olasılığı topluma göre 10 kat daha yüksektir (63,64).

Şizofreninin bazı ailelerde sık görülmesi gözlemine dayanarak pek çok aile, ikiz ve evlatlık edinme çalışması yapılmış ve sonuçlar değişkenlik arz etmesine rağmen genel anlamda bu hastalığın genetik komponentini işaret eden sonuçlarla % 60'dan fazla kalıtsallık ihtimali ortaya çıkmıştır. Genel toplumda görülme sıklığı % 1 civarında olan şizofreni riski, birinci derece akrabalarında şizofreni hastalığı bulunan bireylerde, ciddi derecede artmaktadır. Bu

risk; etkilenmiş probandların ebeveynlerinde % 6, her iki etkilenmiş ebeveynlerin nesillerinde % 46, kardeşlerinde şizofreni hastası olanlarda risk % 10, etkilenmiş probandların çocuklarında % 13'tür(74).

Tek yumurta ikizleri (TY) aynı genetik materyali taşımaktadır. Çift yumurta ikizleri (ÇY) ise ortak genetik materyalin ancak % 50'sini taşımaktadır. Tek yumurta ikizleri ve çift yumurta ikizlerindeki konkordans oranları karşılaştırılarak bir karakterin genetik temelleri hakkında fikir edinilebilir. Bu çalışmaların özelliği, aynı genleri farklı oranlarda paylaşan insan çiftlerini değerlendirme olanağı vermesidir. Çift yumurta ikizleri kendi içinde aynı cinsten ve karşı cinsten olmak üzere ayrılır. İkizler arası şizofreni konkordansı çalışıldığında, en yüksek konkordans hızı tek yumurta ikizlerinde, en düşük hız ise karşı cinsten çift yumurta ikizlerinde görülmektedir.

Yapılan ikiz çalışmaları, tek ve çift yumurta ikizlerindeki konkordans hızının birbirinden oldukça farklı olduğunu göstermektedir. Tek yumurta ikizlerinde konkordansın % 57,7, karşı cinsten çift yumurta ikizlerinde ise % 5,6 olduğu gözlemlenmektedir. Arada yaklaşık 10 katlık bir fark vardır. Aynı cinsten çift yumurta ikizlerinde ise oran % 12'dir. İkiz eşler arasında paylaşılan gen miktarı azaldıkça konkordans hızı da düşmektedir. Ancak bu yine de şizofreni etyolojisinde genetiğin tek neden olduğunu düşündürmemelidir. Çünkü tek yumurta ikizlerinde bile % 42,3'lük bir diskordans söz konusudur (65,66).

Tek yumurta ikizlerinde konkordans yaklaşık % 50'ler ile ifade edilirken, çift yumurta ikizlerinde bu oran % 15 civarında seyretmektedir (62). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansının % 100'ün altında olması, etiyolojide genetik etkenlerin yanı sıra genetik olmayan etkenlerin de önemini doğrulamaktadır (67). Burada konkordansın tam olmaması, genetik etkenlerin hastalığın etiyolojisine tamamen açıklık getirmekten çok, hastalığa yatkınlık oluşturması olarak açıklanabilir. 7 ülkede yapılmış 8 çalışmanın Gottesman ve Shields tarafından özetlenen sonuçlarına göre (bu çalışmalar ikizlerin doğar doğmaz birbirlerinden ayrıldığı ve farklı ailelerde büyütüldüğü çalışmalardır), ikizlerin şizofreni konkordansı % 64'dür (68).

İkiz çalışmalarında ortaya çıkan diğer önemli bulgular ise; hem tek hem de çift yumurta ikizlerinde kadınlar erkeklere göre daha yüksek bir konkordans gösterirler, diskordan ikizlerin

ailelerinde genellikle şizofreni görülmezken, konkordan ikizlerin yakın akrabalarında, bazı çalışmalarda, % 60'a varan oranda şizofrenik olgu bulma olasılığı vardır.

Bazı çalışmalarda, şizofreninin tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordans vermesinin birinci nedeni, bazı diskordan tek yumurta ikizlerinin, doku tiplmesi ve deri grefti çalışmaları yapılmaksızın yanlışlıkla çift yumurta ikizi olarak belirlenmesidir. İkinci neden, bu çalışmaların ayakta tedavi edilen hastalarda değil de, yatan hastalar arasında yapılmış olmasıdır. Yatan hastaların hastalık şiddeti daha fazla olduğundan bunların ikiz eşlerinde de şizofreni çıkma şansı yüksektir. Örneğin şizofren ikizlerde, iki yıldan daha az bir süre hastanede kalmanın ikiz eşler arasındaki konkordansı % 27 iken, iki yıldan daha uzun süre hastanede kalmanın konkordansı % 77'dir. Buna karşılık, 6 aydan daha fazla süre hastane dışında kalmamanın konkordansı % 75 gibi yüksek bir değerdir (66,68).

Evlat edinme çalışmaları populasyon genetiği alanında bir hastalığın kalıtsal yönünü belirlemek için en güçlü değerlendirme metodudur. Araştırmacılar hasta ailelerin başka ailelerde büyüyen çocukları ile hastalığı olmayan ailelerin başka aileler tarafından evlat edinilmiş çocuklarını karşılaştırarak bir karakterin genetik kanıtları hakkında fikir sahibi olabilirler (69). Evlat edinme ile ilgili ilk çalışma 1960'lı yıllarda, Heston tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada şizofren anneden olup evlat edinilmiş 47 çocuk, normal anneden olup evlat edinilmiş çocuklarla karşılaştırılmış ve çocuklar 36 yaşına gelene kadar takip edilmiştir. Şizofren annelerin çocuklarında; şizofreni oranı % 11, nörotik kişilik % 28, antisosyal kişilik % 19 ve zeka geriliği % 9 bulunurken, normal annelerin çocuklarında bu oran sırasıyla % 0, % 14, % 4 ve % 0 olarak bulunmuştur (70). Bu veriler şizofreninin kalıtsallığını ortaya koyar niteliktedir.

Evlat edinme çalışmaları, aynen ikiz çalışmalarında olduğu gibi şizofrenide genetik bir etyoloji olduğunu doğrulamaktadır. Evlat edinme ile ilgili yapılan çalışmalarda dikkat çeken bir nokta, evlat edinilmiş bir çocuğa, evlat edinen anne ve babanın, şizofreniyi predispoze edecek biçimde davranıp davranmadıklarıdır. Bu kısmın açıklığa kavuşturulması için Wender ve ark (71) tarafından "zıt büyütme (cross-fostered)" biçiminde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada evlat edinilmiş kişilerden üç ayrı grup oluşturulmuştur. İlk grupta, normal anne ve babadan olup da, sonradan şizofren olan anne ve babalara evlatlık olarak verilenler; ikinci grupta, normal biyolojik anne ve babadan olup yine normal ailede evlatlık olarak büyütülenler; üçüncü grupta ise şizofren biyolojik anne ve/veya babanın çocuklarının, normal

ailelere evlatlık verildiği kişiler bulunmaktadır. Bu çalışmadan sonra elde edilen sonuçlar dikkat çekicidir. Normalde en yüksek şizofreni oranı, hem birinci, hem de üçüncü gruplarda beklendiği halde bulgular o yönde olmamıştır. En yüksek şizofreni oranı % 19,7 ile yalnızca üçüncü grupta (şizofren anne ve babadan olup, normal ailede büyütülen), en düşük oran ise % 4,8 ile birinci grupta (normal aileden olup şizofren ailenin yanında büyütülen) görülmüştür. Bu çalışmaya ait sonuçlar genetik yükün önemini vurgularken, çocuk büyütmedeki farklılıkların şizofreninin ortaya çıkmasında o kadar önemli olmadığını göstermektedir. Ancak bu çalışmada, klinik olarak şizofren olmayan bütün anne ya da babaların, çocuğa karşı davranışlarında şizofrenik bir davranış paterni göstermediklerini belirtir (66).

Çizelge 1.2 : Şizofreni Hastalarının Akrabalarında Hastalığa Yakalanma Oranları

Hasta ile akrabalık ilişkisi	Hastalanma riski % (en az –en çok)
Birinci Derece Akrabalarında	
Ebeveynlerinde	6 (5-10)
Kardeşlerinde	10 (8-14)
Çocuklarında	13 (9-16)
Ebeveynlerinin her ikisi hasta ise, kendi çocuklarında	46
İkinci Derece Akrabalarında	
Hala, amca, dayı ve teyze	2
Yeğenlerinde	3 (1-4)
Torunlarında	4 (2-8)
Sadece anne ya da baba ortak kardeşlerinde	4
Üçüncü Derece Akrabalarında	
Kuzenlerinde	2 (2-6)
Genel Toplumda	1

Gottesman 1991, Vogel ve Motulsky 1997'den alınmıştır

1.8.2. Kalıtım Şekli

Şizofreni hastalığına, sınırlı sayıda olguda kromozomal anomaliler eşlik etse de, hastalığın daha çok gen düzeyinde olduğu üzerinde durulmaktadır (72). Hastalık, az sayıda genin orta şiddette etkisi (oligogenik) ya da çok sayıda genin hafif düzeyde etkisi (poligenik) veya ikisinin birlikte olduğu kalıtım şeklini göstermektedir (72). Şizofreni hastalığının tek gen hastalığı denilen ve Mendeliyen kalıtım kalıpları ile açıklanan hastalıkların geçiş şekli ile uyum göstermemesini, bazı araştırmacılar penetrans eksiliği ve fenokopi kavramları ile açıklamaya çalışsalar da, bu yaklaşım hastalığın etiyolojisini tam olarak aydınlatamamaktadır.

1.8.3. Şizofrenide Rol Oynayan Aday Genler

Genom çapında yapılan genetik bağlantı çalışmalarıyla şizofrenide rol oynadığı düşünülen bazı kromozom bölgeleri tespit edilmiştir. Bunlara örnek olarak; insan kromozomlarının 1q, 2q, 2p, 3p, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p,11p, 11q, 13q, 14p, 14q, 20q, 20p ve 22q bölgeleri verilebilir (3,73).

Son zamanlarda ise şizofreniyle ilgili olan bu kromozom bölgelerinde bulunan genler, ilişkilendirme çalışmaları ile değerlendirilerek şizofreniyle ilgili olduğu düşünülen genler tespit edilmiştir. Bu araştırmalar sürekli devam ederek her geçen gün yeni veriler eklenmektedir. Şizofrenide rol oynadığı düşünülen genlerden bazılarının, lokalizasyon ve fonksiyonları **Çizelge 1.3.**'de verilmektedir.

Çizelge 1.3: Şizofreni ile ilişkilendirilen genlerden bazıları ve fonksiyonları

Gen	Tanım	Lokus	Fonksiyon	Referans
NRG1	Neuregulin	18p12	Nöron gelişimi ve canlılığı ve sinaptik fonksiyon	Gogos and Gerber,2006
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein	16p22	Uyarıcı sinapslarda glutamat salınımı üzerine presinaptik etki	Gogos and Gerber,2006
PRODH	Proline dehidrogenaz 1	22q11	L-prolin metabolize edilmesi, glutamat aracılığıyla iletiminde etkili	Gogos and Gerber,2006
DISC1	Disrupted in schizophrenia	1q42	Hücre iskeleti ve sentromerde görevli, hücre membran reseptör lokalizasyonu ve sinyal iletiminde etkili	Harrison and Weinberger 2005
BDNF	Brain derived neurotrophic Factor	11p13	Nöron gelişimi nöronal canlılığın devamlılığı ve esnekliği	Craddock et al. 2006
COMT	Catechol-O-Metiltransferase	22q11	Prefrontal kortekste, ekstraselüler dopamin düzeyinin regülasyonu	Sazci et al. 2004
G72	D-Amino acid oxidase activator	13q34	Prefrontal kortekste, ekstraselüler dopamin düzeyinin regülasyonu	Gogos and Gerber,2006
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3	5,10-metilentetrahidrafolat'ı 5-metiltetrahidrafolat'a katalizlemesi sonucu, homosisteinin metiyonine dönüşümü –DNA metilasyonunda görevli	Sazci et al. 2003,2005
DRD3	Dopamine receptor 3	3q13.31	Dopamin reseptör mekanizmasında görevli	Sullivan, 2005
5HT-2A	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A	13q14.2	Serotonin reseptör mekanizmasında görevli	Chen ve ark. 1992
RGS4	Regulator of G-protein signaling 4	1q23.3	G proteini alfa alt birimlerinin GTPaz faaliyetlerini hızlandırır	Sierra ve ark. 2002
AKT1	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	14q32.33	Serin-treonin protein kinaz serum-starved birincil ve ölümsüzleştirilmiş fibroblastlar içinde katalitik olarak etkindir	Staal 1987

Serotonerjik Sistem Genleri: Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), uyku, iştah, ağrıyı algılama, hormon salgılanması ve cinsel davranış gibi birçok fizyolojik süreçlerde nörobiyolojide özel rolü ve yeri olan bir nörotransmitterdir. Triptofan amino asitinin deriverisi olan serotonin (5-hidroksitriptamin: 5HT)'in merkezi sinir sisteminde (MSS) inhibitör fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir. Serotonerjik nöronların aksonları beynin her bölgesinde bulunmasına rağmen, gövdeleri alt orta beyindeki rafe çekirdeklerinde ve üst ponsta lokalize olmuştur.

İlk kez 1986'da Bradley, serotoninin üç ana reseptör tipinin bulunduğunu bildirmiştir (74). Bunlar 5-HT1, 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörleridir. Daha sonra 1'den 7'ye kadar numaralandırılan 7 ana alt tipte toplam 14 serotonin reseptörü tanımlanmıştır (75) 5HT-2'nin beş ayrı, 5HT-3'ün ise üç ayrı alt grubu tanımlanmıştır (75). 5-HT1 (5-HT1A'dan 5-HT1F'ye kadar) sekonder haberci c-AMP'nin aktivatörüdür. 5-HT1A sınıfı hem sinir hücresi somasında bir otoresseptör, hem de adenil siklaz aktivitesini azaltan postsinaptik bir membran reseptörüdür. 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörleri postsinaptik oldukları kadar, presinaptik membranda da otoresseptörleri olabilir ve adenil siklaz üzerine aynı inhibitör işleve sahiptir. 5-HT2A, B ve C alttipleri postsinaptik reseptörlerdir ve ikincil habercilerin aktivatörleridir. 5-HT3 sınıfı, aktivasyonu ile kalsiyum iyon kanallarını açan postsinaptik bir reseptördür. 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7 sınıflarının tümü hücrel enzimlerin uyarılmasına neden olan c-AMP'yi aktive eden reseptörlerdir. 5-HT5 (5HT5A ve C) sınıfı işlevi henüz tam bilinmeyen postsinaptik bir reseptördür (76). Bu reseptörlerin her biri MSS'nin değişik bölgelerinde bulunur.

Şizofrenide en fazla çalışılan 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C ve 5-HT3 reseptörleridir. Serotonin reseptörlerinden 5HT-1A, 5HT-2C, 5HT-6 ve 5HT-7'nin yanısıra, serotonin taşıyıcı geninin (SERT ya da 5-HTT) de şizofreni ile ilgisini gösteren çalışmalar yapılmıştır (30). Serotoninin bozulmuş davranış ve somatik işlevlerle ilişkisi vardır. Bunlar; kognisyon, kapsayan bellek, algı ve dikkat, duyuşal girdi, agresyon, seksüel dürtü, iştah, enerji düzeyi, ağrı hassasiyeti, endokrin işlevler ve uyku. Bu fonksiyonların çoğunun şizofreninin çekirdek anomalilerini oluşturan negatif ve pozitif semptomların etyolojisi ile ilgisi vardır. Serotonerjik sistemin karmaşıklığı ve farklılığı ile serotoninin pek çok nörotransmitterle yaygın etkileşimi; tüm bu davranışları modüle etmede serotonine fizyolojik bir ortam sağlar (77).

Şizofrenide serotonin konusunda ilk araştırmayı yapan Gaddumdur (78). Yaptığı araştırmada LSD ve beyindeki serotonin reseptör antagonistlerinin psikomimetik etkilerini çalışmıştır. Wooley ve Shaw'da bu çalışmaları daha da geliştirerek serotonerjik aktivitenin şizofrenide azaldığını ileri sürmüşlerdir.

HT2 reseptörünün şizofrenideki rolü ve önemi bilinmesine rağmen, bu reseptörün yapısındaki bozukluğun nedenini anlamak ve şizofren hastalarının beyinlerindeki yoğunluğunu ölçmek, PET (pozitron emisyon tomografi görüntüleme) çalışmalarının devreye girmesine kadar mümkün olmamıştır.

Dorsolateral prefrontal korteks azalmış 5-HT2A ve hem de artmış 5-HT1A reseptör bağlama alanlarına sahiptir. Bu alan şizofrenide en fazla üzerinde durulan şizofreni hastalığıyla ilişkilendirilen alandır. Bu etkilerin oranındaki değişme nöronal aktivitenin özel tipleri üzerine etkilere neden olabilir.

PET çalışmaları şizofren hastaların beyinlerindeki serotonin reseptör yoğunluğunun hem tedavi içi, hem de tedavi dışı ölçümlerine izin vermektedir. 5-HT2A antagonizminin rodentlerde katalepsiye etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 5-HT2A reseptör blokajının katalepsinin azalmasına yol açtığı, artmış serotonin aktivitesinin ise katalepsiye arttırdığı gözlemlenmiştir.

Şizofreninin patojenezi ve tedavisinde serotoninin rolü açık ve nettir. Yapılan çalışmalar sonucunda şizofrenide bazı serotonin reseptöründe kantitatif farklılıklar bulunmuştur. Nöroendokrin yükleme çalışmaları, 5-HT2A reseptörlerinin değişmiş bir duyarlılığı ile uyumludur. İlaveten, pek çok tipik ve atipik antipsikotik ajan serotonin (özellikle 5-HT2A) reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Serotonerjik sistemlerdeki değişmeler şizofreninin spesifik semptomlarıyla koreledir ve 5-HT2A antagonistik işlevi olan yeni antipsikotik ajanlar negatif semptomları ve tedaviye dirençli şizofreniyi tedavi etmede nöroleptiklere üstün olarak görünürler. 5-HT2A reseptörlerinin işlevsel blokajı, in vivo olarak atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda ortaya çıkar ve hayvan farmakolojik çalışmaları, serotonin sisteminin in vivo dopaminerjik tonus regülatörlerinden biri olarak hizmet edebileceği görüşü ile uyumludur. Şizofreninin etyolojisi ve tedavisinde serotoninin rolünü destekleyen gerekli bilgiler mevcuttur. Şizofreninin etyopatojenezinde ve tedavisinde farklı serotonin

reseptörlerinin rollerini inceleyen yeni çalışmalar doğrultusunda daha kapsamlı ve aydınlatıcı sonuçlar elde edilecektir (30).

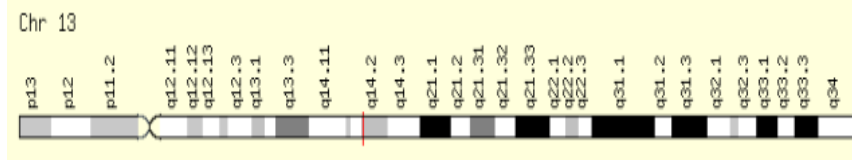
Serotonin 5HT-1A (5-Hidroksitriptamin) Reseptör Geni fonksiyonu:

Serotonin ile ilgili çalışmalar içerisinde şizofreninin fizyopatolojisini ve antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin postmortem çalışmalarda, normal kontrollerle karşılaştırıldığında şizofren hastaların prefrontal korteksinde 5-HT1A reseptör bağlanma dansitesinin arttığı bildirilmiştir (79,80). Şizofren hastalarında, 5-HT1A reseptör dansitesi anormalliklerinin, beynin anterior singulat girus, hipokampus ve temporal korteks bölgelerinde sağlıklı bireylere göre ne bir artış ne de bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir (79,81,82,83). 5-HT1A reseptörleri aynı zamanda atipik antipsikotik ilaçların etkisi için de önemlidir (79). 5-HT1A reseptörlerinin ratlarda öğrenmeyi etkilediği bildirilmiştir (84). 5-HT1A reseptör uyarılması prefrontal korteks, nükleus akkübens ve substansiya nigra dopamin salınımını artırır (85) ve birçok şizofrenili hastada bulunan defisit olan akustik irkilmenin atım öncesi inhibisyonu'nu azaltır (86). 5-HT1A reseptör mekanizmaları, şizofrenilerde negatif semptomları ve kognitif fonksiyonu düzeltmede minimal ekstrapiramidal yan etkileri olan bazı atipik antipsikotik ilaçların kullanımında önemlidir.

Serotonin 5HT-2A (5-Hidroksitriptamin) Reseptör Geni Fonksiyonu:

Serotonin 5HT-2A (5-Hidroksitriptamin) Reseptör Geni; 20 kb üzerinde, 2 intron ve 3 ekzon bölgesinden oluşmaktadır (87). Genlerin, genomik imprinting ile eksprese olmasını sağlayan epigenetik mekanizmalar bulunmaktadır. Eksprese olan alele spesifik kayıp polimorfik olabilir; yani bireyler arasında değişebilir. *HTR2A* geni promoter bölgesinde yer alır (88). 25 farklı çalışma raporunu kapsayan 301 tane yayımlanan genetik ilişki çalışmalarında birçok farklı meta-analiz sonuçları ortaya çıkmıştır. Çalışmalardan 8'inde ortaya çıkan sonuçlar genetik etkileri anlamlı olarak rapor etmiştir. Bu çalışmaların birinde şizofreniye aday gen olarak *HTR2A* geni (102T/C SNP C alleli ile) ilk olarak bildirilmiştir. *5HT-2A* geninin haritalanması için sıçanın cDNA klonu kullanıldı. Buda sıçan ve insan DNA'sında cross-hibridizasyonunu göstermiştir. 5-HT2 geni, insanlarda 13q14-q21, farelerde ise 14.

kromozomda lokalizedir. HTR2 geni için yapılan çalışmalardan genomik imprintingde bu genin sadece maternal alel ile ifade edildiği belirtilmiştir (88).



Şekil 1.5. : 5-HT2 gen yapısı

5-HT2 reseptörünün şizofrenideki rolü ve önemi bilinmesine rağmen, bu reseptörün yapısındaki bozukluğun nedenini anlamak ve şizofren hastalarının beyinlerindeki yoğunluğunu ölçmek, PET (pozitron emisyon tomografi görüntüleme) çalışmalarının devreye girmesine kadar mümkün olmamıştır.

Dorsolateral prefrontal korteks azalmış 5-HT2A ve hem de artmış 5-HT1A reseptör bağlama alanlarına sahiptir. Bu alan, şizofreniyle ilişkilendirilen alandır. Bu iki serotonin reseptörü, çeşitli nöronların işlevi üzerine sıklıkla zıt etkiler gösterdikleri için reseptörlerin aktivitelerinin oranındaki değişme nöronal aktivitenin özel tipleri üzerine etkilere neden olabilir.

PET çalışmaları şizofren hastaların beyinlerindeki serotonin reseptör yoğunluğunun hem tedavi içi, hem de tedavi dışı ölçümlerine izin vermektedir. Rodent çalışmaları kolzapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon ve sertindolün kortikal 5-HT2A reseptörlerine % 50 oranında tutulumlarının olduğunu göstermiştir (90,91). 5-HT2A antagonizminin rodentlerde katalapsiye etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 5-HT2A reseptör blokajının katalapsinin azalmasına yol açtığı, artmış serotonin aktivitesinin ise katalapsiyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

İnsanlarda ekstrapiramidal semptomların hafiflemesi, 5-HT2 blokerlerinin serotonin-dopamin etkileşimiyle olan fonksiyonel ilişkisi sonucu elde edilmiştir. 5-HT2 reseptör antagonizminin ekstrapiramidal semptomları nasıl önlediği konusuyla ilgili iki hipotez ortaya çıkmaktadır.

Birlikte olan 5-HT₂ antagonizmi striatumda endojen DA salınımını yapabilecektir ki bu da striatumdaki nöroleptiği D₂ alanlarında yer değiştirecektir. Böyle bir hipotez 5-HT₂ antagonisti eklenmesinin D₂ tutulum eğrisinin sağa şift yaptıracağını ve böylece artan dozun ekstrapiramidal semptom eşiğini aşacağını öngörür (Hipotez I). Diğer taraftan, 5-HT₂ blokajı D₂ tutulumuna doğrudan bir etkisi olmaksızın kolinerjik veya GABAerjik mekanizmaları modüle ederek ekstrapiramidal semptomlar için eşiği yükseltebilir. Bu durumda, doz ilişkili D₂ tutulum eğrisinde bir değişiklik beklenmeyecektir. Fakat ekstrapiramidal semptomları oluşturan D₂ tutulum düzeyinin ekstrapiramidal semptom eşiğini geçebilecek kadar yüksek olması beklenecektir (Hipotez II). İnsanlarda D₂ blokajını ve endojen dopamine 5-HT₂ antagonizminin etkilerini in vivo olarak ölçmek ve klinik sonuçlarla ilişkilendirmek, günümüzde artık mümkündür. Bundan dolayı ekstrapiramidal semptomları hafifletmede serotonin-dopamin etkileşiminin rolüyle ilgili bu iki hipotez ileride yapılacak araştırmalar için yol gösterici olacaktır.

Temel ve klinik açıdan serotonin-dopamin etkileşiminin yaygın olarak çalışılması, şizofreninin farmakoterapisinde de belirgin ve yapısal bir değişmeyi getirecektir. Yeni reseptör alttiplerinin keşfi ve onların işlevsel ilgilerinin daha iyi anlaşılması, eldeki mevcut bilginin sürekli yeniden gözden geçirilmesini gerektirecektir. Bununla beraber, test edilebilir hipotezlerin özelleştirilmesi ve serotonin-dopamin etkileşiminin terapötik faydalarını anlamaya mantıklı bir yaklaşımdır.

Dopaminerjik Sistem Genleri: Dopamin reseptörleri D-1 ve D-2 aileleri olarak belirtilen iki grup içinde değerlendirilen beş reseptörden oluşmaktadır (92). Her biri transmembran proteini olan bu reseptörler, 400 aminoasitten oluşmakta ve çoğunun yapısı G proteinlerine benzemektedir (93). Dopamin reseptörlerinden D1 ailesinden DRD1 (5q35.1'de lokalize) ve DRD5 (4p15.3'de lokalize) ile ilgili polimorfizm çalışmaları anlamlı bulunmamıştır (94,95).

5p15.3'de lokalize, presinaptik terminalden dopamin geri alınımını düzenleyen dopamin transporter geni (DAT) de aday genlerden biridir (93). Dopaminerjik yolda hız kısıtlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilazın (TH) 1. intronundaki tetranükleotid tekrarlarının şizofreni ile ilişki olabileceği düşünülmekle beraber, başka çalışmalar bunu doğrulanmamaktadır (96,97).

Şizofreni ile ilgili çalışmalardan, D-2 ailesinden DRD4 (11p15.5'de lokalize) ile ilgili çalışma anlamlı sonuç vermezken, DRD2 (11q22-q232de lokalize) ve DRD3 (3q13.3'de lokalize) ile ilgili RFLP çalışmalarında hem anlamlı hem de anlamsız sonuçlar bildirilmiştir (98,99,100).

Monoaminerjik Sistem Genleri: Monoamin oksidaz (MAO) ve katekol o-metiltransferaz (COMT), nörotransmitterlerin katabolize edilmesinde önemli rolleri olan iki enzimdir (101). Şizofreni hastalarında COMT aktivitesi yüksek bulunmakla beraber, bu gen polimorfizminin şizofreniye yatkınlık oluşturduğunu fakat ırk farklılığının önemli olduğu ve hastalığın kliniğini ve seyrini etkilediği belirtilmiştir.

Apolipoprotein E: Apolipoprotein E (ApoE) kolesterol ve trigliseritden zengin lipoproteinlerin metabolizmasında önemli rolü olan E2, E3 ve E4 olarak 3 izoformdan oluşan 37 kDa ağırlığında bir proteindir (102). E2, E3 ve E4 olmak üzere 3 aleli ve bu allelerin de 6 genotipi bulunmaktadır. Çoğunlukla beyindeki astrosit hücrelerin gri ve beyaz cevherinden salgılanmakla beraber, diğer vücut dokularında da ifade edilmektedir. Postmortem beyin dokularında yapılan bir çalışmada E4 alelinin şizofreni olan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. E4 alelinin daha az şiddetteki psikotik belirtilerle, daha erken yaşta başlayan hastalık biçimleriyle ilişkili olabileceği ve E4 aleli taşıyan kadınlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (103,104,105).

Antisipasyon, Trinükleotid Tekrarları : Üçlü tekrar bölgeleri; bir genin ekzon , intron, 5' kodlanmaya katılmayan genin kontrol bölgeleri ya da 3' sonlandırma bölgelerinin herhangi bir yerinde bulunabilir. Trinükleotid tekrarlarını içeren antisipasyonun şizofreni için önemli olduğu belirtilmiştir. Bu hipotezi destekleyen, kontrol gruplarına göre şizofrenilerde tanımlanmamış CAG/TCG trinükleotid tekrarlarının daha yaygın olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (106).

Üçlü tekrarlar ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar, hastalığın etiyolojisi gibi heterojen sonuçlar vermektedir. KCa3 şizofreni için aday gen olarak görülmektedir. KCa3 geni, iki CAG tekrarı içerir, proteinin amino ucunda poliglutamin sıra dizisini kodlamıştır. KCa3 geni kromozom 22q11'e lokalizedir ve linkage yöntemi ile şizofreniye duyarlılık genini

içermektedir. Fakat son yapılan çalışmalarda, KCa3'ün şizofreniye duyarlı aday gen olduğu durumunu azaltmaktadır (107).

İmmun Sistem Genleri: Şizofrenide immün sistemde anormallikler olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Selüler immün savunma ile ilgili kuinon oksidoreduktaz2 (NQO2) gen polimorfizmi ve TNF beta geni ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Tümör nekrozis faktör geninin G308A polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu genin şizofreniyle ilişkisinin bulunmadığını belirten çalışmalarda vardır. IL-10 geni ile şizofreni arasında ilişki olduğunu belirten çalışmaların yanında (IL-10, IL-1 beta, IL-4, genleri ile şizofreni arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (3).

İnsan Lökosit Antijenleri (HLA): HLA antijenleri, nükleus içeren hücrelerin membranlarında bulunurlar ve lenfositlere karşı oluşan immün yanıtın kontrolünü yaparlar. MHC (major histocompatibility complex) genleri tarafından kodlanmaktadır. Yaklaşık genomun % 1'ini kapsayan, 4 milyon baz çifti içeren MHC, 6. kromozomun kısa kolunun 21.3 nolu bant bölgesinde lokalizedir (108). Bu bölgenin yaklaşık olarak 200 kadar polimorfik gen içermesi ve şizofrenide linkage çalışmaları kapsamında değerlendirilen 6p24-22 bölgesine yakın olması açısından önemi bulunmaktadır (109,110).

MHC; 3 grupta incelenmektedir. Sınıf I ya da HLA A, B ve C, Sınıf II ya da HLA DP, DQ ve DR, Sınıf III. Bu bölgeler son derece polimorfiktir; Sınıf I ve II'de en az 50 A, 97 B, 33 C, 63 DP, 41 DQ ve 122 DR aleli tanımlanmıştır (111).

Şizofreninin, HLA A9, A28, A10, DRB1 ve DRw6 antijenleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına karşın, seçilen örneklerin azlığı, laboratuvar ve istatistiksel yöntemlerin uygunsuzluğu, uygun kontrollerin seçilememesi gibi etkenlerden dolayı, şizofreni ile HLA antijenlerinin ilişkisi tam olarak doğrulanamamaktadır (111).

Apoptozis ve p53 Tümör Süpresör Geni: Şizofrenide, hastalığın ilk başlangıç aşamasında, beyinde serebral korteks ve talamusda bazı anomalilerin oluşabileceği ama bu anomalilerin

progresif olmadığı ileri sürülmüştür. Şizofreni olan hastalarda kortikal gri alanda MRI görüntüleme azalma olduğunun izlenmesi, bu hastalarda intrauterin 3. trimesterde programlı hücre ölümünün artışı ile ilişkilendirilmiştir. p53 geninin aktivasyonu ile, DNA'nın hasar gördüğü hücrelerde programlı hücre ölümünün artması, kansere karşı koruyucu bir düzenek oluşturmaktadır. 17. kromozomda lokalize ve şizofreni hastalığı için aday genlerden biri olan p53 tümör baskılayıcı genin bazal seviyelerinin artışı, şizofreni hastalarında kanser oluşumunun azlığının sebebine açıklık getirmektedir (111).

Apolipoprotein L: Apolipoprotein gen ailesinden ApoL'de şizofrenide yapılan ifadenme çalışmalarında önemli bir parametredir (102). ApoL 42 kDa ağırlığında, plazmada yüksek densiteli proteinlerle (HDL) birlikte bulunan apolipoproteinlerden biridir (112). Kromozom 22'de lokalize, 4 ayrı formu bulunan (apoL I-IV) ApoL; akciğer, pankreas, prostat, dalak, karaciğer ve plasentada belli oranlarda, periferal dokuya göre daha düşük oranlarda da merkezi sinir sisteminde ifadenmektedir (113). Şizofreni hastalarında prefrontal kortekste apoL ifadenmesi artmış olarak bulunurken, depresyon hastalarında ve bipolar hastalarda önemli bir farklılık belirlenmemiştir (113).

1.9. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)

Bir hastalığa ya da hastalığa yatkınlığa neden olan DNA dizisindeki varyasyonlar popülasyonda görülme sıklığına göre mutasyon ya da polimorfizm olarak adlandırılır. DNA dizisindeki varyasyonlar popülasyonun %1'inden fazlasında meydana geliyorsa polimorfizm, %1'inden daha azında görülüyorsa mutasyon olarak adlandırılır. Mutasyonlar Mendelyen kalıtıma uyan nadir tek gen hastalıklarından sorumluyken polimorfizmler daha çok yaygın kompleks genetik bozukluklarla ilişkilidir. DNA dizi varyantlarının en yaygın tipi tek nükleotid polimorfizmleridir (114). İnsan genomunda yaklaşık her bin ya da üç milyon nükleotide bir olmak üzere 27 milyon SNP bulunduğu bildirilmektedir (115).

Tek nükleotid polimorfizmleri evrimde iyi korunmuşlardır. Nesilden nesile çok fazla değişim göstermezler. Bu sebeple popülasyon çalışmalarında takibi daha kolaydır. İnsan DNA dizisinin %99'u aynıdır. DNA dizisi üzerinde bulunan SNP'lerin, hastalığın dış faktörlere

(Bakteri, virüs, toksin, kimyasallar, ilaç vb.) nasıl yanıt vereceğinde önemli bir etkisi vardır. Bu sebeple SNP araştırmaları; biyomedikal ve farmakoloji alanlarında, hastalıklara tanı konmasında oldukça önem kazanmıştır.

1980’li yılların başında DNA polimorfizmleri marker olarak geliştirilmeye başlanmıştır. Bu markerları saptamada kullanılan ilk yöntem restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmidir (RFLP). Değişimi içeren DNA dizisi PCR ile çoğaltılır. Bu değişimin, bir restriksiyon enzimi tanıma bölgesi üzerinde olup olmaması, kesim sonrası oluşacak fragmanların büyüklüklerini belirler.

Dünya üzerindeki tüm nükleotid varyasyonlarının aynı veri tabanında toplanması için, akademik ve endüstriyel birimlerin ortaklığıyla bir konsorsiyum oluşturulmuştur. Bu veri tabanında 12 milyondan fazla varyasyon (tek nükleotid polimorfizmleri, insersiyon/delesyonlar, kısa ardı ardına tekrarlar) bulunmaktadır. Bu site aracılığıyla şimdiye kadar belirlenmiş SNP’lerle ilgili bilgilere ulaşılabilir (NCBI: National Center for Biotechnology Information-dbSNP).

SNP’ler kararlı ve yaygın olup, sıklıkla ilgili olduğu karakterlerle özel ilişkili olduklarından, farmakogenetik çalışmalar için kullanışlı insan markerleri arasında yer alır. Ayrıca SNP genotipleme genetik haritalama, etken madde araştırmaları ve populasyon genetiği gibi çalışmalar için son yıllarda tercih edilen araştırma yöntemi haline gelmiştir (115).

1.10. Eş Zamanlı PCR Yöntemi

Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), 1980’li yıllarda Kary Mullis tarafından geliştirilmiş ve spesifik bir DNA parçasının bir milyar kattan daha fazla çoğaltılmasına olanak sağlayan PCR metodunun geliştirilmesine dayanmaktadır (116).

Eş zamanlı PCR ilk olarak Higuchi ve ark. tarafından geliştirilmiştir. PCR’de etidyum bromürün kullanımı ve ultraviyole ışık altında reaksiyonun yürütülmesi ile bu araştırıcılar bir video kamera ile DNA birikimini görüntüleyebilmiştir (117). Etidyum bromürün nükleik

asitlere bağlanarak DNA'nın floresan özelliğini arttırdığı 1960'lardan beri bilinmekteydi. Ancak PCR ve eş zamanlı videografi ile bu floresan özelliğe sahip kimyasalın kombine edilmesi ile eş zamanlı PCR 1990'ların ilk yıllarında ortaya çıkmıştır. Sonrasında bu teknoloji rekabete dayanan bir piyasada olgunlaşmış ve ticari olarak yaygın ve bilimsel olarak etkili bir hale gelmiştir (116).

Eş zamanlı PCR'nin temel amacı, çok düşük miktarda olsa bile bir örnekteki spesifik nükleik asit sekanslarını kesin şekilde ayırmak ve ölçmektir. Eş zamanlı PCR bir örnekteki spesifik bir hedef sekansı amplifiye etmekte ve sonrasında floresan teknolojisini kullanarak amplifikasyon ilerleyişini görüntülemektedir. Amplifikasyon sırasında floresan sinyalinin hızlıca eşik seviyesine ulaşması orijinal hedef sekansın miktarı ile ilişkilidir ve böylelikle miktar tayini sağlanabilmektedir. Ek olarak son ürün, çift sarmallı ürününün eridiği zamanın belirlenmesi için son ürünün artan sıcaklıklara maruz bırakılmasıyla da karakterize edilebilmektedir. Bu erime noktası ürün uzunluğu ve nükleotit içeriğine bağlı yegane bir özelliktir. Bu görevleri yerine getirmek için geleneksel PCR, modern floresan kimyasallar ile birleşmekte ve eş zamanlı PCR ortaya çıkmaktadır (116).

Bu yöntemin geleneksel yöntemlere göre avantajları, hız, kopyalama oranında artış, kontaminasyon riskinde azalma, otomasyon imkanı, mikrolevhelerde yüksek ilsem hacmi ve bütün PCR reaksiyonunu eş-zamanlı olarak gözlemeye izin vermesidir. Ayrıca klasik yöntemlerdeki gibi, başlangıç materyalinin miktarını tam olarak ölçmeye de imkan verir. Direk olarak saptanan sinyal, biriken PCR miktarı ile ilişkilidir (118).

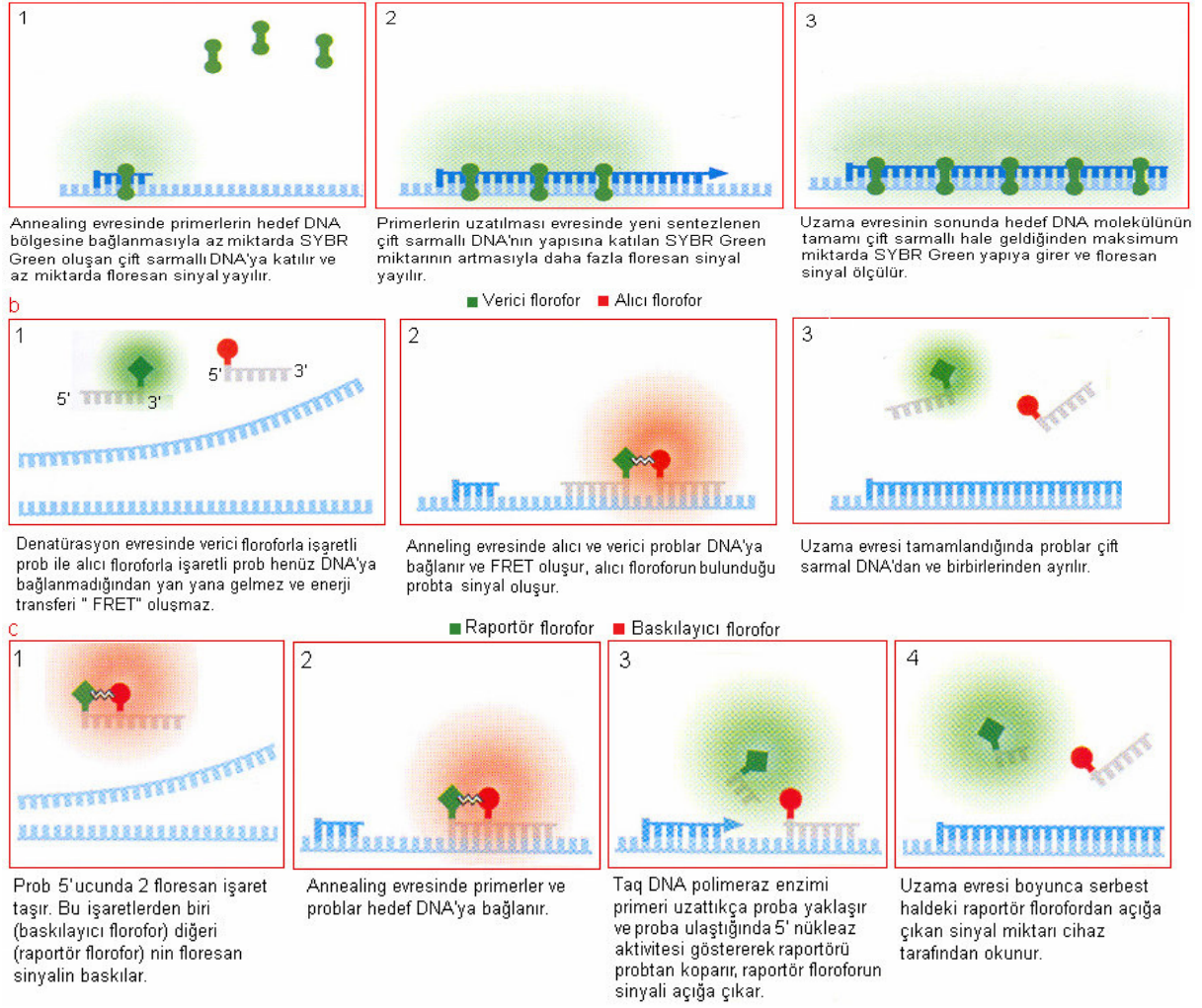
Eş zamanlı PCR'de amplifikasyonu takip etmek, ürün miktarını ya da spesifik tek nükleotid değişimlerini belirlemek için farklı floresan özellikli boya ve probler geliştirilmiştir.

Nonspesifik çift sarmallı DNA bağlayan boyalara örnek olarak SYBR Green verilebilir. SYBR Green boyası, çift sarmallı DNA'ya bağlanarak floresan sinyallerin artmasını sağlar ve genellikle gen dozajını belirlemek için kullanılır (Şekil 1.6.a) (118).

Eş zamanlı PCR yönteminde kullanılan diğer bir yaklaşım hibridizasyon problarının kullanımı olup, sinyal oluşumu Fluorescence Resonance Energy Transfer "FRET" prensibine dayanır. FRET, 3' ucu floresan işaretli bir verici probdan yakındaki 5' ucu floresan işaretli alıcı proba enerji transfer etme işlemidir. Bu transfer işlemi sonucunda oluşan floresans sinyal

miktarı ortamdaki hibridizasyonun dercesine diğerk bir deyişle PCR siklusu süresince oluşun ürünlerin miktarına bağılı olarak artmaktadır. Eksitasyon ve emisyonları birbiri üzerine çakışan iki florofoer, fiziksel olarak birbirine yakın ise, bir florofoerun eksitasyonu, absorbe edeceği dalga boylarında ısığı yayacak ve ikinci florofoeru uyararak floresan ısımaya neden olacaktır. Hibridizasyon problemleri sıklıkla genotipleme için kullanılır (Şekil 1.6.b) (118).

Hidroliz problemlerinde ise Taq Polimerazın 5'– 3' nükleaz aktivitesinden faydalanılır. Yöntemin esasını, 5' ve 3' uçlarından florofoer (florokrom) maddelerle işaretli prob kullanılmasına dayanır. Probu 5' ucunda rapörtör florokrom, 3' ucunda ise baskılayıcı florofoer bulunmaktadır. Prob tek sarmal hale getirilen hedef DNA molekülü üzerinde primerlerin bağlanma bölgesinin arasında kalan yere bağlanır. Prob – hedef DNA molekülü arasındaki hibridizasyon devam ettiği sürece rapörtör florokrom maddenin sinyal oluşturması, 3' uçtaki baskılayıcı florofoer tarafından engellenmektedir (118). Primerlerin hedef DNA'ya bağlanmasıyla başlayan primer uzaması, probun bağlandığı noktaya kadar geldiğinde, sentezin devam edebilmesi için Taq DNA polimeraz enzimi 5' – 3' nükleaz aktivitesini kullanarak probu 5' uçtan yıkmaya başlar. Böylece rapörtör florokrom serbest hale geçer ve sinyal oluşturur. Her döngüde meydana gelen PCR ürünü miktarına paralel olarak sinyal şiddeti de artar (Şekil 1.6.c).



Şekil 1.6. : Eş zamanlı PCR yönteminde yaygın kullanılan boya ve prob türleri.

a) SYBR Green boyası, b) Hibridizasyon propları (FRET), c) Hidroliz propları (TaqMan).

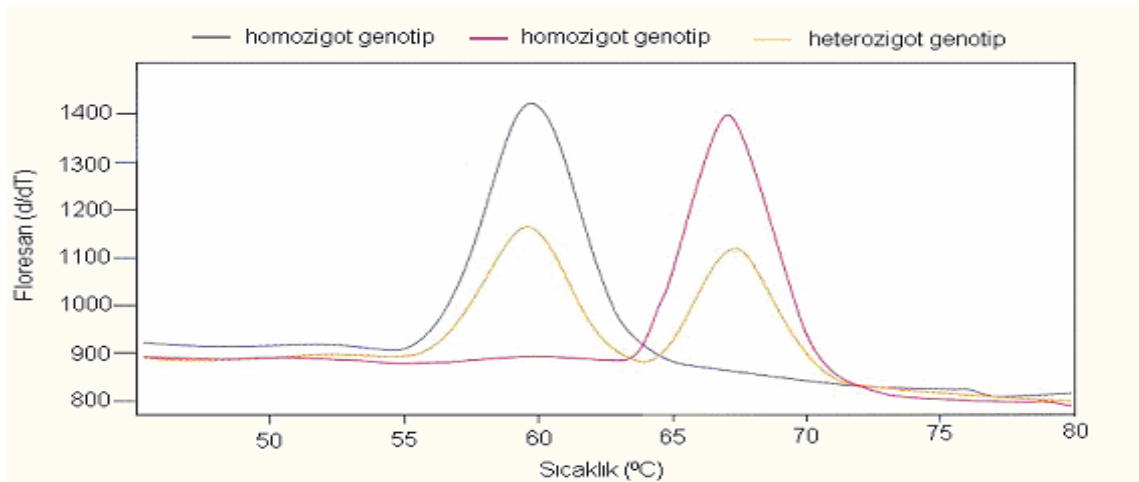
Ticari olarak geliştirilmiş eş zamanlı PCR sistemlerine örnek olarak ABI Prism 7000 (Applied Biosystem), iCycler iQ (Bio-Rad), LightCycler (Roche), Rotor-Gene (Corbett) verilebilir (116).

1.10.1. LightCycler Sistemi

LightCycler floresan PCR yöntemi (Roche, Mannheim, Almanya) alışılmış polimeraz zincir reaksiyonunu floresan ölçüm sistemi ile birleştirerek, DNA amplifikasyonunun eş-zamanlı izlenmesini sağlamaktadır. Bu yöntemde, normal PCR'da kullanılan primerlere ek olarak, floresan işaretli iki prob kullanılmıştır. Problardan biri, polimorfizm içeren bölgeye, diğeri hemen bunun yakınına spesifiktir. Bu yöntemde genotiplerin ayırt edilmesi erime eğrisi

analizi ile gerçekleştirilmektedir. Erime eğrisi analizi için, DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık kademeli olarak yükseltilir ve her bir örnek için erime eğrisi elde edilir (Şekil 1.7). Polimorfik dizi ile floresan işaretli prob arasında oluşan heterodupleks, yanlış bir eşleşme içerdiğinden, normal dizi ile prob arasında oluşan duplekse oranla daha az stabildir. Bu durum, polimorfizm içeren dupleksin daha düşük bir erime noktasına sahip olmasına ve sıcaklık yükseltilmesi sırasında daha düşük bir sıcaklıkta ayrışmasına yol açmaktadır. Matematiksel bir dönüşüm kullanılarak erime eğrilerinden floresan değerinin negatif türevinin sıcaklığa göre değişimini veren profiller elde edilerek, değişik allellere ait farklı erime sıcaklıkları gösteren eğriler izlenmektedir (119,120,121).

Çalışmamız şizofreni ile ilişkilendirilen *5HT-2A* geni (1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin geninin değerlendirilmesi yönüyle ülkemizde şizofreni genetiği üzerine yapılan diğer çalışmalardan farklıdır. Bu polimorfizmlerin bizim popülasyonumuzda şizofreni hastalarındaki dağılımı ve söz konusu polimorfizmlerin hastalık üzerine etkisinin araştırılması bu çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır. Ayrıca bu çalışma ile *5HT-2A* geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmi ilk kez eş zamanlı PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.



Şekil 1.7: Light Cycler sisteminde hibridizasyon problemleri kullanılarak elde edilen floresan erime eğrisi pikleri

2. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

2.1. Gereçler

2.1.1. Materyal Seçimi

Bu araştırmada, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonunun 06.TIP.11 nolu projesi kapsamında değerlendirilen şizofreni tanısı almış olgulara ait DNA örnekleri ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran şizofreni tanısı almış 18-65 yaş arası 107 olgudan ve şizofreni öyküsü bulunmayan aynı yaş grubu sağlıklı 103 kontrolden alınan kan örnekleri kullanıldı. Kontrol grubu belirlenirken ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan bireyler seçildi ve olgu grubuna seçilen bireyler, şizofreni dışında psikiyatrik bozukluğu olması, mental retardasyon olması, nörolojik hastalığı olması, diyabet ve hipertansiyon olması bakımından sorgulanarak bu özellikleri taşıyan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait kan örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak, gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı engellemek için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı. Kan örnekleri DNA izolasyonu yapıncaya kadar +4°C'de saklandı.

2.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmanın DNA izolasyonu aşamasında Roche High Pure Template Preparation, (Roche Diagnostics, Almanya) firmasına ait kit kullanıldı. Çalışmanın 5-HT2A polimorfizmi genotipleme aşamasında LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe, (Roche Diagnostics, Almanya), LightSNiP rs6311 HTR2A ve LightSNiP rs6313 HTR2A Reagent Mix (Tib Molbiol, Almanya) firmasına ait kitler kullanıldı.

DNA İzolasyonu High Pure Template Preparation Kit İçeriği

Etiket	İçerik / Özellik	Miktar	Kullanım Şekli
Tissue Lysis Buffer	4 M üre	20 ml	
Binding Buffer	6 M guanidin HCl	20 ml	
Proteinaz K	Liyofilize halde, rekombinant		Bidistile H ₂ O'da (4.5 ml) çözüldü, alikotlanarak kullanılıncaya kadar -20°C'de tutuldu.
İnhibitor Removal Buffer		33 ml	Kullanmadan önce 20 ml absöü etanol eklendi
Wash Buffer		20 ml	Kullanmadan önce 80 ml absöü etanol eklendi
Elution Buffer	10 mM Tris Buffer, pH 8.5	40 ml	Kullanmadan önce 70°C'ye ısıtıldı
High Pure filtre tüpleri		100 adet	
Toplama tüpleri		400 adet	

LightCycler®480 FastStart DNA Master HybProbe Kitinin İçeriği

Solüsyon	İçerik	Miktar	Kullanım Şekli
LightCycler DNA Master HybProbe, 10x Konsantre	Taq DNA polimeraz, reaksiyon buffer, dNTP miks ve 10 mM MgCl ₂ içerir.	60 µl	PCR miksi için kullanıma hazır.
25 mM MgCl ₂ Stok Solüsyon		1 x 1 ml	Kullanıma hazır.
PCR Grade H ₂ O		2 x 1 ml	Kullanıma hazır.

LightSNiP rs6311 HTR2A ve LightSNiP rs6313 HTR2A Reagent Mix İçeriği

Solüsyon	İçerik	Kullanım Şekli
LightSNiP rs6311 HTR2A Reagent Mix	rs6311 ait probu içerir.	100 µl'lik PCR grade H ₂ O ile sulandırılarak kullanıma hazır hale gelir.
LightSNiP rs6313 HTR2A Reagent Mix	rs6313 ait probu içerir.	100 µl'lik PCR grade H ₂ O ile sulandırılarak kullanıma hazır hale gelir.

2.1.3. Kullanılan Cihazlar

Cihaz Adı	Marka-Model
Eş Zamanlı PCR	LightCycler® 48 II
Buzdolabı	Arçelik
Derin dondurucu	Arçelik
Su Banyosu	Memmert
Mikropipetler	1-10 µl, 20-100 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl
Pipet uçları	Corning 10 µl, 100 µl, 200 µl, 1000 µl
Vorteks	BioCote
Santrifüj	IKA®VIBRAX VXR basic, himacCT15E
Spektrofotometre	Nanodrop ND-1000
Güç Kaynağı	Necron
Bilgisayar ve yazıcı	Samsung-hp

2.2 Yöntemler

Bu çalışmada, incelemeye alınan şizofreni tanısı almış olgular ve sağlıklı bireylerden oluşan periferik kan örneklerinden genomik DNA elde edildi. İzole edilen her DNA molekülü; 5HT-2A geni (1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmleri açısından değerlendirildi. Değerlendirme için eş zamanlı PCR yöntemi kullanıldı. Deneysel uygulamalar şu işlemlerden oluştu:

2.2.1. DNA İzolasyonu

Olgulara ait kan örnekleri, pıhtılaşmayı engellemek için EDTA'lı tüplere alındı ve DNA izolasyonu yapıncaya kadar +4° C'de saklandı. Olgulara ait periferik kan örneklerinden genomik DNA, High Pure Template Preparation kiti ile aşağıda verilen işlem basamakları uygulanarak izole edildi.

1. Örneğin isim ve DNA numarası bilgileri eppendorf tüpe ve takip defterine yazılarak kayıt altına alındı.

2. 200 µl periferik kan eppendorf tüpe kondu.
3. Üzerine 200 µl Binding buffer ve 40 µl Proteinaz K eklendi ve pipetajla karıştırıldı.
4. 10 dakika 72°C'de inkübe edildi.
5. Üzerine 100 µl izopropanol ilave edildi ve pipetajla karıştırıldı.
6. Karışım High Pure filtre tüpüne aktarıldı.
7. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
8. Toplama tüpü değiştirildi.
9. High Pure filtre tüpüne 500 µl İnhibitör Removal Buffer kondu.
10. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
11. Toplama tüpü değiştirildi.
12. High Pure filtre tüpüne 500 µl Wash Buffer kondu.
13. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
14. Toplama tüpü değiştirildi.
15. High Pure filtre tüpüne 500 µl Wash Buffer eklendi.
16. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
17. 13.000 rpm'de 10 saniye santrifüj edildi.
18. High Pure filtre tüpü eppendorf tüpe aktarıldı
19. High Pure filtre tüpüne 40 µl 70°C'de bekleyen Elution Buffer kondu.
20. 1 dakika oda ısısında inkübe edildi.
21. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
22. High Pure filtre tüpüne su banyosunda 70°C'ye ısıtılan 40 µl Elution Buffer kondu.
23. Bir dakika oda sıcaklığında inkübasyonu takiben 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
24. İşlem basamakları sonunda 80 µl çözücü içinde çözünmüş genomik DNA elde edildi.

İzolasyon sonrası elde edilen her örnek için DNA miktar ve saflık tayini spektrofotometre (Nanodrop ND-1000) kullanılarak ölçüldü. DNA örnekleri etiketlenerek analize kadar -20°C'de saklandı.

2.2. 5-HT2A Genindeki 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerin Genotiplenmesi

5-HT2A geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin analizi LightCycler®FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Almanya) ve LightSNiP rs6311 ve rs6313 HTR2A Reagent Mix (TIB MOLBIOL, Almanya), kitleri kullanılarak yapıldı. 5-HTR2A genindeki 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerini içeren sırasıyla 135 bp ve 236 bp'lik fragment amplifiye edildi. Amplikon, PCR döngülerinin annealing fazında hibridize olan spesifik problemler kullanılarak floresan ile belirlendi.

2.3. Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ve Örneklerin LightCycler Cihazına Yüklenmesi

Reaksiyon karışımı hazırlanmadan önce LightCycler®480 cihazı açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Daha sonra sisteme önceden yüklenmiş olan HT2A geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin analizinde kullanılacak protokol seçildi. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem çalışma için hazır duruma getirildi. Reaksiyon karışımı için gerekli olan reaksiyon karışımı ve kontrol solüsyonu aşağıdaki işlem basamakları uygulanarak hazırlandı.

Deneysel işlemler aşağıda verilen sırayla gerçekleştirildi:

1. Kit kullanılıncaya kadar -20°C 'de bekletildi. Malzeme tekrar tekrar dondurup çözme işlemlerinden uzak tutuldu.
2. Kullanılan malzemeler (özellikle HT2A Mutasyon Belirleme Karışımı (kırmızı renkli 1A'lı tüp) parlak ışıktan mümkün olduğunca korundu.
3. PCR Master karışımları hazırlanmaya başlanmadan önce Light Cycler®480 açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Pass raporu alındıktan sonra önceden yüklenmiş olan aşağıdaki protokol seçildi.

Denatürasyon

Döngü Program Verisi	Değer
Döngü	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	Segment I
Hedef sıcaklık (°C)	95
İnkübasyon süresi (sn)	00:10:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0
Basamak boyutu (°C)	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0
Yakalama modu	Yok

Amplifikasyon

Döngü Program Verisi	Değer		
Döngü	45		
Analiz modu	Kantifikasyon		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	60	72
İnkübasyon süresi (sn)	00:10	00:10	00:15
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20	20	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0	0	0
Basamak boyutu (°C)	0	0	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0	0	0
Yakalama modu	Yok	Tek	Yok

Erime Eğrisi Analizi

Döngü Program Verisi	Değer		
Döngü	1		
Analiz modu	Erime Eğrisi		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	40	85
İnkübasyon süresi (sn)	00:20	00:20	00:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20	20	0.2
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0	0	0
Basamak boyutu (°C)	0	0	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0	0	0
Yakalama modu	Yok	Yok	Sürekli

Soğutma

Döngü Program Verisi	Değer
Döngü	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	1
Hedef sıcaklık (°C)	40
İnkübasyon süresi (sn)	00:30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0
Basamak boyutu (°C)	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0
Yakalama modu	Yok

4. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem hazır duruma getirildi.

5. 1.5 ml'lik reaksiyon tüpünde reaksiyon sayısına göre çizelgede verildiği şekilde reaksiyon miksi hazırlandı.

Reaksiyon mixinin hazırlanışı

Reaksiyon mixinin hazırlanışı		Basamaklar
20 �l reaction mixture		LightCycler@480 Instrument
H ₂ O	13,4 �l	Block Type: 384 veya 96
Reagent Mix	1,0 �l	Detection Format: Simple Probe
FastStart DNA Master	2,0 �l	LightCycler@480 Instrument I: 483-533
MgCl ₂ (25Mm)	1,6 �l	LightCycler@480 Instrument II: 465-510
DNA	2 �l	
Toplam	20 �l	

6.  cerinse master mixin bulunduğu 1B (beyaz renkli kapak) tüpünün tamamı içerisinde FastStart enzimin bulunduğu 1A (kırmızı renkli kapak) tüpüne aktarılır. Bu karışım hafif el hareketleriyle karıştırıldıktan sonra spin yapılır.

7. Reaksiyon miksi çalışılacak reaksiyon sayısına göre plate kuyucuklarına dağıtıldı.

8. Platedeki her kuyucuğa 18  l reaksiyon karışımı dağıtıldı. Platedeki kuyucuklarda hava kabarcığı olup olmadığı kontrol edildi. Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.

9. Her çalışmada bir negatif ve bir pozitif kontrol kullanıldı. Negatif kontrol için ilk kuyucuğa 2  l PCR grade su, pozitif kontrol için ise son kuyucuğa heterozigot genotipe sahip olduğu bilinen DNA örneğinden 2  l eklendi.

10. Diğer kuyucuklara analiz edilecek örnekler sırasıyla 2'şer  l dağıtıldı. Platedeki kuyucuklarda hava kabarcı olup olmadığı tekrar kontrol edildi. Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.

11. Plate'in üzeri özel film tabakası ile hava almayacak şekilde kapatıldı.

12. Plate Light@Cycler 480 cihazına yerleştirilerek kapak dikkatlice kapatıldı ve program başlatıldı.

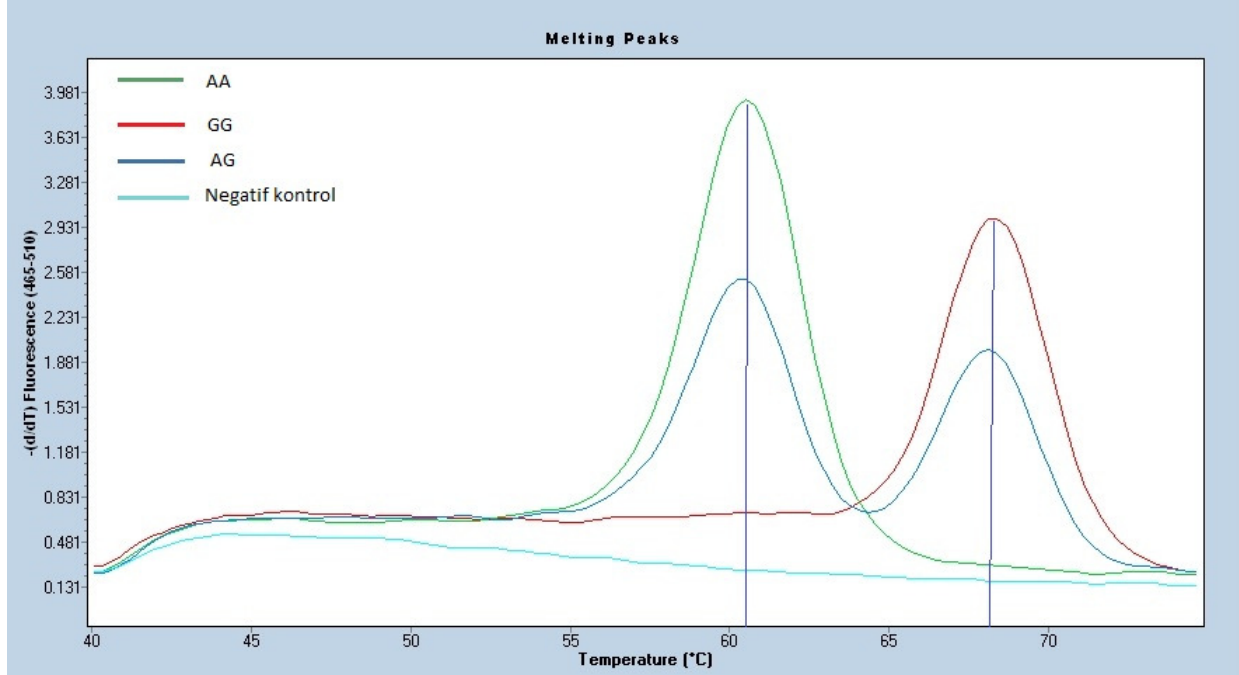
13. Analiz işlemi, 45 döngü sonunda Light Cycler@480'e ait 4.0 analiz programı kullanılarak yapıldı.

14. T_m (melting temperature)'deki +/- 1.5 C'lik sapmalar kabul edildi.

15. Sonuçlar aşağıda verilen bilgilere göre değerlendirildi.

5HT2A 1438 A/G polimorfizmine ait genotip ilişkisi

	Erime pik sayısı	Erime pikine ait Tm
Homozigot genotip (AA1438)	1	60,64 °C
Heterozigot genotip (AG1438)	2	60,64 °C -68,48 °C
Homozigot genotip (GG1438)	1	68,48 °C

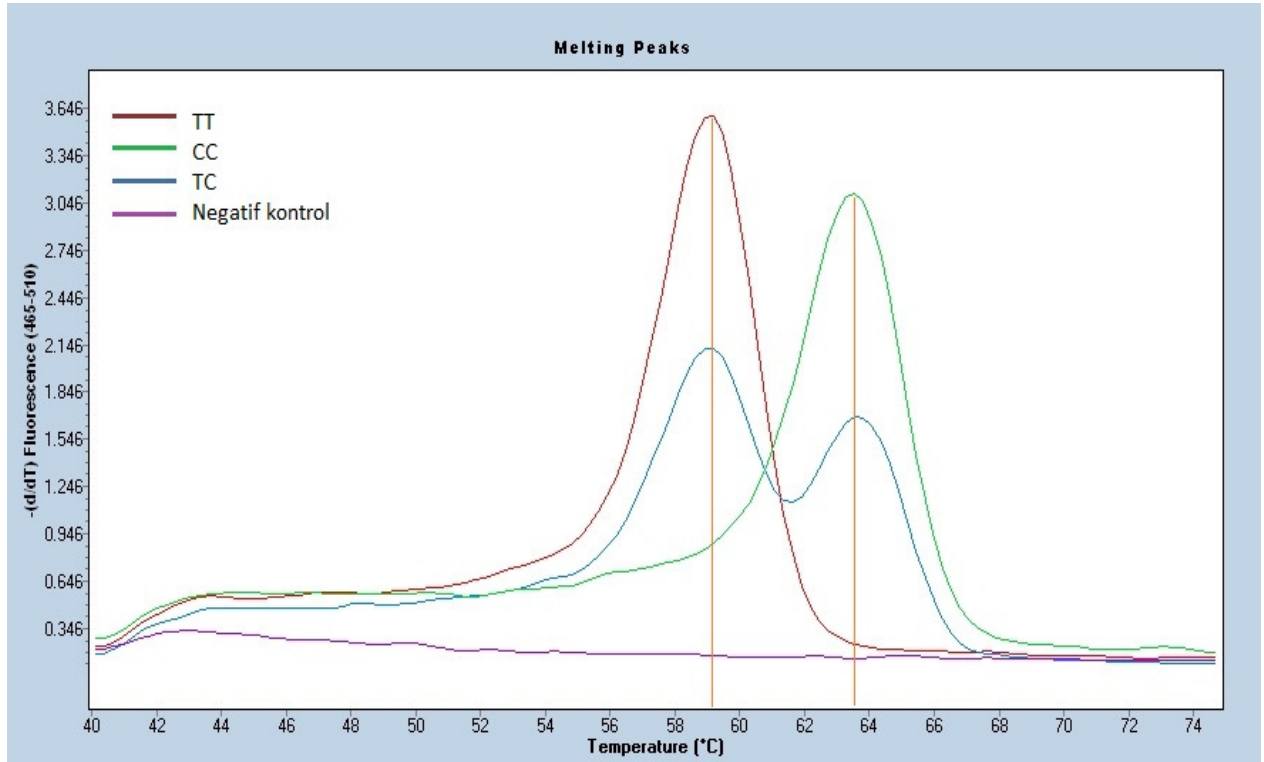


Şekil 2.1.: 5HT2A 1438 A/G polimorfizmine ilişkin genotiplerin erime eğrisi analizi.

Pik No	Genotip
1	Yabani Tip (GG)
2	Homozigot mutant (AA)
3	Heterozigot (AG)
4	Pozitif Kontrol (AG)
5	Negatif Kontrol

5HT2A 102 T/C polimorfizmine ait genotip ilişkisi

	Erime pik sayısı	Erime pikine ait Tm
Homozigot genotip (TT102)	1	59,31 °C
Heterozigot genotip (TC102)	2	59,31 °C -63,98 °C
Homozigot genotip (CC102)	1	63,98 °C



Şekil 2.2. : 5HT2A 102 T/C polimorfizmine ilişkin genotiplerin erime eğrisi analizi.

Pik No	Genotip
1	Yabancıl Tip (TT)
2	Homozigot mutant (CC)
3	Heterozigot (TC)
4	Pozitif Kontrol (TC)
5	Negatif Kontrol

2.2.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistik analizleri, SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Olgu ve kontrol gruplarında 5-*HT2A* geni (1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin genotip frekansları ve alel frekansları χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda 5-*HT2A* (1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin genotip ve alel frekansı χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3. BULGULAR

Bu çalışmada, Şizofreni tanısı almış olgular ile sağlıklı kontrollerde 5-HT2A geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin genotiplendirmesi yapıldı. Çalışmaya alınan kontrol ve olgu gruplarının demografik özellikleri Çizelge 3.1’de verildi.

Çizelge 3.1 : Kontrol ve olgu gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol Grubu (n: 103)	Olgu Grubu (n:107)
Yaş	33,81± 1	42.35±1.4
Cinsiyet	54K/49E	43K/64E
Ailede şizofreni öyküsü	0	39

3.1. 5-HT2A Geni 1438 A/G (rs6311) Polimorfizmlerinin Genotip ve Alel Frekansı

5HT2A geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi insanda, AA, AG, GG olmak üzere üç farklı genotip şeklinde bulunmaktadır. Çalışmamızda 5-HT2A geninde yer alan söz konusu polimorfizmler, şizofreni tanısı almış olgular ile sağlıklı kontrollerde değerlendirildi. Genotipler her iki grupta da Hardy-Weinberg dengesindedir.

Araştırmaya katılan kontrol grubundaki 102 bireyde, AA genotipine sahip birey sayısı 25 (% 24,50), GG genotipine sahip birey sayısı 35 (%34,31), AG genotipine sahip birey sayısı 42 (% 41,17) olarak bulundu.

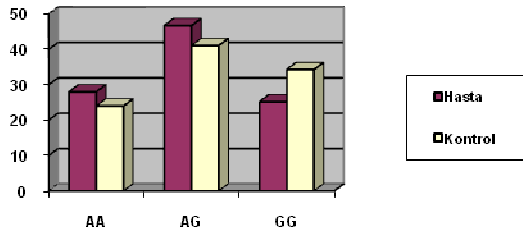
Araştırmaya katılan şizofreni tanısı almış 107 olguda, AA genotipine sahip birey sayısı 30 (% 28,03), GG genotipine sahip birey sayısı 27 (% 25,23), GA genotipine sahip birey sayısı 50 (% 46,72) olarak bulundu.

5-HT2A geni rs6311 polimorfizmine ilişkin genotipleme çalışmasına ait genotip ve alel frekansları olgu ve kontrol grubu için Çizelge 3.2, Çizelge 3.3, Şekil 3.1 ve Şekil 3.2'de verildi.

5HT2A geni'ne ait 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi genotip frekansları hasta ve kontrol grupları arasında χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, AA, AG, GG genotipleri açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; AA ve AG genotipinin şizofreni hastalığı ile asosiasyon göstermesi olasılığının GG genotipine göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814). Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 3.2: Kontrol ve olgu grubunda 5-HT2A (rs6311) genotip frekanslarının dağılımı

Genotip	Olgu Grubu (n:107) (%)	Kontrol Grubu (n: 102) (%)	OR	(%95 CI)	p
AA	30 (28,03)	25 (24.52)	0,833	(0,449-1,545)	0.337
AG	50 (46.72)	42 (41.17)	0,798	(0,462-1,380)	0,252
GG	27 (25.25)	35 (34.31)	1,548	(0,851- 2,814)	0.252

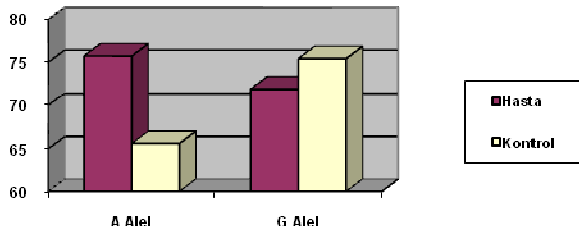


Şekil 3.1: Kontrol ve olgu grubunda 5-HT2A (rs6311) genotip frekanslarının dağılımı

Kontrol grubunda A alelinin frekansı 0,450 ve G alelinin frekansı 0,549 olarak bulundu. Olgu grubunda A alelinin frekansı 0,514 ve G alelinin 0,486 frekansı olarak bulundu. 5HT2A genine ait 1438 A/G (rs6311) A ve G alel frekansları χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ve olgu grupları arasındaki fark önemsizdi ($p>0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; A alelinin şizofreni hastalığı ile asosiasyon göstermesi olasılığının G aleline göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814). Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 3.3.: Kontrol ve olgu grubunda 5-HT2A genindeki rs6311 polimorfizmindeki A ve G alel frekanslarının dağılımı

Alel	Olgu Grubu (n:214) (%)	Kontrol Grubu (n: 204) (%)	OR	(%95 CI)	p
A	110 (51,41)	92 (45,09)	1,548	(0,851-2,814)	0,356
G	104 (48,59)	112 (54,91)	0,833	(0,449-1,545)	0,356



Şekil 3.2.: Kontrol ve olgu grubunda 1438 A/G (rs6311) alel frekanslarının dağılımı

Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda 5HT2A geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmindeki genotip frekansları χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 84 olgunun 39'nun (% 46,42) ailesinde şizofreni öyküsü bulunurken, 45'inin (% 53,57) ailesinde şizofreni öyküsü yoktu. GG genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. ($p < 0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda AG ve AA genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riski; GG genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre sırasıyla 1,771 ve 2,413 kat daha fazla olduğu görüldü (OR, 1,771; %95 CI, 0,745-4,211 ve OR, 2,413; %95 CI, 0,840-6,927) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4.: Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda 5-HT2A geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi genotip frekanslarının dağılımı

Genotip	Ailesinde şizofreni öyküsü olmayanlar n: 45 (%)	Ailesinde şizofreni öyküsü olanlar n:39 (%)	OR	(%95 CI)	p
AA	7 (15,5)	12 (30,4)	2,413	(0,840-6,927)	0,081
AG	19 (42,2)	22 (56,4)	1,771	(0,745-4,211)	0,140
GG	19 (42,3)	5 (12,8)	0,201	(0,066- 0,610)	0,003

Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda 5HT2A geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi A ve G alel frekansı χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgular arasında A ve G alel frekansları açısından anlamlı düzeyde farklılık bulundu ($p<0.05$). A alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. G alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda A aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riski; G aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre daha fazla olduğunu göstermektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814) (Çizelge 3.5).

Çizelge 3. 5. : Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda 5HT2A geni 1438 (rs6311) polimorfizmindeki A ve G alellerinin dağılımı

Alel	Ailesinde şizofreni öyküsü olmayanlar n: 45 (%)	Ailesinde şizofreni öyküsü olanlar n:39 (%)	OR	(%95 CI)	p
A	33 (36,66)	46 (58,97)	0,201	(0,066-0,610)	0,009
G	57 (63,33)	32 (41,02)	2,413	(0,840-6,927)	0,009

3.2 5HT2A Geni 102T/C (rs6313) Polimorfizminin Genotip ve Alel Frekansı

5-HT2A geni 102T/C (rs6313) polimorfizmi insanda, TT, TC, CC olmak üzere üç farklı genotip şeklinde bulunmaktadır. Çalışmamızda 5HT2A geninde yer alan söz konusu polimorfizmler, şizofreni tanısı almış olgular ile sağlıklı kontrollerde değerlendirildi. Genotipler her iki grupta da Hardy-Weinberg dengesindedir.

Araştırmaya katılan kontrol grubundaki 93 bireyde, TT genotipine sahip birey sayısı 21 (% 22,59), CC genotipine sahip birey sayısı 34 (% 36,55), TC genotipine sahip birey sayısı 38 (% 40,86) olarak bulundu.

Araştırmaya katılan şizofreni tanısı almış 107 olguda, TT genotipine sahip birey sayısı 30 (% 28,05), CC genotipine sahip birey sayısı 27 (% 25,23), TC genotipine sahip birey sayısı 50 (% 46,72) olarak bulundu.

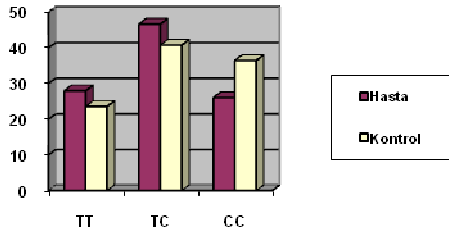
Genotip frekansları χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, TT, TC, CC genotipleri açısından, kontrol ve olgu grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Çizelge 3.6).

5HT2A geni rs6313 polimorfizmine ilişkin genotipleme çalışmasına ait genotip ve alel frekansları olgu ve kontrol grubu için Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7 ve Şekil 3.3 ve Şekil 3.4 'de verildi.

5HT2A geni'ne ait 102 T/C (rs6313) polimorfizmi genotip frekansları hasta ve kontrol grupları arasında χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, TT, TC, CC genotipleri açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; TT ve TC genotipinin şizofreni hastalığı ile asosiyon göstermesi olasılığının CC genotipine göre daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 3.6). Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 3.6. : Kontrol ve olgu grubunda *5HT2A* geni 102 T/C (rs6313) genotip frekanslarının dağılımı

Genotip	Olgu Grubu (n:107) (%)	Kontrol Grubu (n: 93) (%)	OR	(%95 CI)	p
TT	30 (28,05)	21 (22,59)	0,795	(0,440-1,505)	0,481
TC	50 (46,72)	38 (40,86)	0,788	(0,449-1,381)	0,404
CC	27 (25,23)	34 (36,55)	1,626	(0,889- 2,972)	0,113

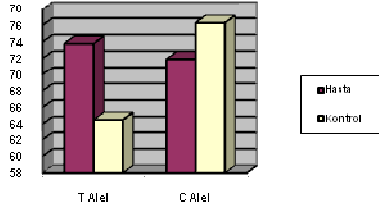


Şekil 3.3.: Kontrol ve olgu grubunda *5HT2A* geni 102 T/C (rs6313) genotip frekanslarının dağılımı

Kontrol grubunda C alelinin frekansı 0,559 ve T alelinin frekansı 0,44 olarak bulundu. Olgu grubunda C alelinin frekansı 0,495 ve T alelinin frekansı 0,504 olarak bulundu. *5HT2A* genine ait 102 T/C (rs6313) C ve T alel frekansları testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol ve olgu grupları arasındaki fark χ^2 önemsizdi ($p>0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; T alelinin şizofreni hastalığı ile asosiyasyon göstermesi olasılığının C aleline göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.552; %95 CI, 0.449- 1.545) (Çizelge 3.7). Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 3.7.: Kontrol ve olgu grubunda *5-HT2A* geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alel frekanslarındaki dağılımı

Alel	Olgu Grubu (n:214) (%)	Kontrol Grubu (n:186) (%)	OR	(%95 CI)	p
T	108 (50,46)	82 (44,08)	1,552	(0,449-1,545)	0,229
C	106 (49,53)	104 (55,91)	0,795	(0,462-1,380)	0,168



Şekil 3.4. : Kontrol ve olgu grubunda 5-HT2A geni 102T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alel frekanslarının dağılımı

Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda 5-HT2A geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmi genotip frekansları χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 84 olgunun 39'unun (% 46,4) ailesinde şizofreni öyküsü bulunurken, 45'inin (% 53,5) ailesinde şizofreni öyküsü yoktu. CC genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. ($p < 0.05$). Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda TT ve TC genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskinin; CC genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre sırasıyla 2,413 ve 1,771 kat daha fazla olduğu görüldü (OR, 2,413; %95 CI, 0,840-1,545 ve OR, 1,771; %95 CI, 0,745-4,211) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. : Ailesinde şizofreni öyküsü olan veya Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda 5HT2A geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki genotip frekanslarının dağılımı

Genotip	Ailesinde şizofreni öyküsü olmayanlar n: 45 (%)	Ailesinde şizofreni öyküsü olanlar n:39 (%)	OR	(%95 CI)	p
TT	7 (15,5)	12 (30,76)	2,413	(0,840-1,545)	0,081
TC	19 (42,3)	21 (53,84)	1,771	(0,745-4,211)	0,140
CC	19 (42,2)	6 (15,40)	0,249	(0,087- 2,814)	0,007

Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda 5HT2A geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alel frekansı χ^2 testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgular arasında C

ve T alel frekansı açısında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0.05$). C alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. T alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda C aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riski; T aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre daha fazla olduğunu göstermektedir (OR, 2,413; %95 CI, 0.840- 6,927) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. : Ailesinde şizofreni öyküsü olan ve Ailesinde şizofreni öyküsü olmayan olgu grubunda 5-HT2A geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmindeki T ve C alellerinin dağılımı

Alel	Ailesinde şizofreni öyküsü olmayanlar n: 90 (%)	Ailesinde şizofreni öyküsü olanlar n:78 (%)	OR	(%95 CI)	p
			(Var/Yok)		
T	57 (63,34)	33 (42,31)	0,249	(0,087-0,712)	0.024
C	33 (36,66)	45 (57,69)	2,413	(0,840-6,927)	0,009

4. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığı, sanrılar, varsanılar, dezorganize davranış, negatif belirtiler ve sosyal/mesleki işlevsellikte bozulma ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Şizofreni hastalığının etiyolojisi multifaktöriyeldir. Birçok genetik ve çevresel faktör şizofreni hastalığının gelişimi için risk faktörlerini belirlemekte, hastalığın oluşum yaşını ve ilerleyişini etkilemektedir. Şizofreni hastalığı için birçok aday risk geni analiz edilmiş, ancak bu genlerin hastalık ile ilişkileri hakkında birbirinden farklı objektif sonuçlar elde edilmiş ve etiyopatogeneze katkıları araştırılmıştır.

Bu tez çalışmasında, *5-HT2A* genine ait 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmleri incelenerek hastalıkla ilişkileri araştırılmıştır. 103 şizofreni tanılı olgu ile 107 sağlıklı kontrolün genotiplemesi yapılmıştır. Çalışmamız, ülkemizde Afyonkarahisar ilinde bu iki polimorfizmin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada eş zamanlı PCR yöntemi *5-HT2A* genine ait 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin genotiplendirilmesi için ilk kez kullanılmıştır.

4.1. *5-HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) Polimorfizmleri ile Şizofreni Hastalığının İlişkisi

5HTR-2A geni 20 kb uzunluğunda, 2 intron ve 3 ekzon bölgesinden oluşmaktadır (Chen ve ark. 1992). *5HT2A* geni 13. kromozomun uzun kolunda (13q14.21) lokalizedir. Bu çalışmada *5HTR-2A* geni promotör bölgesindeki 1438 G/A ve 102 T/C polimorfizmleri ile şizofreni hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

***5HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) Polimorfizmi**

Şizofreni hastalığı için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri *5HT-2A* geninin 1438 G/A (rs6311) polimorfik noktasında A alelinin varlığıdır (122). Epidemiyolojik çalışmalar *5HT-2A* 1438 A taşıyıcılarının şizofreni hastalığı için yüksek bir riske sahip olduklarını, ayrıca *5HT-2A* 1438 A/G (rs6311) polimorfizminin hastalığın gelişiminden ve erken oluşumundan sorumlu olduğunu göstermektedir. *5HT-2A* geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi ile şizofreni

arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışmaya göre A alelinin varlığı ile şizofreni hastalığı arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (93).

Çalışma grubumuzda *5-HT2A* genindeki 1438 A/G (rs6311) polimorfizminin genotip frekansları kontrol grubunda AA (% 24,5), AG (% 41,17), GG (% 34,31) olarak bulundu. Olgu grubunda ise genotip frekansları, AA (% 28,03), GA (% 46,72), GG (% 25,25) olarak bulundu. Çalışmamızda *5HT2A* genindeki 1438 G/A (rs6311) polimorfizminin genotip frekansları açısından kontrol ve olgu grubu arasında önemsizdi. Yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; AA ve AG genotipinin şizofreni hastalığı ile assosiasyon göstermesi olasılığının GG genotipine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mitushina ve arkadaşlarının yaptıkları ilişkilendirme çalışmasının bulguları, *5HT2A* geni 1438 A/G polimorfizmin şizofreni oluşma riski ve hastalık başlangıç yaşı ve pozitif belirti, negatif belirti, psikopatoloji belirti şiddeti gibi klinik verilerle ilişkili olmadığını göstermiştir (123). Benzer olarak, Özgür Güneş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde tedavi edilen ve akraba olmayan 115 şizofreni hastasında, *5HT2A* reseptörü 1438 A/G polimorfizmi ile şizofreniye yatkınlık arasında bir assosiyasyon olmadığı bildirilmiştir. Söz konusu çalışma istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber AA genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskinin, GG genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre 1.90 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (OR, 1,90; %95 CI, 0,76-4,79) (124). Bu çalışmanın verileri bizim çalışma verilerimizle uyum göstermektedir. İlâveten, Hamdani ve arkadaşları, atipik antipsikotiklerle tedavi edilen 116 Fransız şizofreni hastasında, *5HT-2A* reseptörü AA genotipi ile negatif belirtilerin şiddeti arasında bir ilişki (p:0,03) bildirmişlerdir (125).

Çalışma grubumuzda *5HT2A* genindeki 1438 A/G (rs6311) polimorfizminin alel frekansları kontrol grubunda, A (% 45,09), G (% 54,91) olarak bulundu. Olgu grubunda ise alel frekansları, A (% 51,41), G (% 48,59) olarak bulundu. Çalışmamızda *5HT2A* genindeki 1438 G/A (rs6311) polimorfizminin A ve G alel frekansları açısından kontrol ve olgu grubu arasında önemli fark bulunmadı. Bunun yanı sıra, A alelinin şizofreni hastalığı ile assosiasyon göstermesi olasılığının G aleline göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814).

Benzer olarak, Saiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *5HT-2A* geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi, alel frekansı açısından A alelinin (p:0,028), G aleline oranla hastalarda daha sık

gözlemlendiği ve A alelinin şizofreniye yatkınlıkla ilişkilendirildiği, genotip dağılımları açısından ise kontrol ve olgu grubu arasında fark gözlemlenmediği bildirilmiştir (126).

Şizofreni ve OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk) arasında, yapısal ve işlevsel beyin anomalileri, dopamin/serotonin nörotransmitter sistemlerinin rolü, bazı demografik ve klinik özellikler açısından benzerlikler olduğu bildirilmiştir (127). İlaveten, *HTR-2A* geni 1438 A/G polimorfizimindeki A alleli ile OKB arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (102). Tot ve arkadaşlarının Türk toplumunda yaptığı *5-HT2A* geni 1438 G/A polimorfizmi ile OKB arasındaki ilişkilendirme çalışmasında, şiddetli OKB hastalarında, orta şiddetli OKB hastalarına göre, AA genotipinin anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir (128).

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda *5HT-2A* genindeki 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde GG genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$). Ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda AA ve AG genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riski; GG genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre sırasıyla 2,413 ve 1,771 kat daha fazla olduğu görüldü (OR, 2,413; %95 CI, 0,840-6,927 ve OR, 1,771; %95 CI, 0,745-4,211). Yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgular arasında hastalık riski açısından fark gözlemlenmiştir.

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda *5HT-2A* genindeki 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi alel frekansı açısından değerlendirildiğinde A ve G alel frekansları açısından anlamlı düzeyde farklılık bulundu ($p < 0.05$). A alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda A aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riski; G aleli taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre daha fazla olduğunu göstermektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814).

Ohara ve arkadaşları, 1999 yılında yaptıkları çalışmada *5-HT2A* geni 1438 A/G polimorfizmi açısından ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgular arasında genotip ve alel dağılımında istatistiksel fark bulmamışlardır (129). Bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışma sonuçlarımız farklılık göstermektedir.

5HT2A geni 102 T/C (rs6313) Polimorfizmi

Şizofreni tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bir çoğu serotonerjik sistem üzerine etkileri nedeniyle seçilmiştir ve spesifik olarak 5-HT2A reseptörünü hedef seçerler. 5-HT2A reseptörünün 102T/C polimorfizmi ile şizofreni riskinin değerlendirildiği çok sayıda olgu-kontrol çalışması yapılmıştır. Williams ve arkadaşlarının 571 beyaz şizofreni hastası ve 639 etnik hasta grubu ile uyumlu kontrol grubunda yaptığı geniş kapsamlı popülasyon çalışmasında, 5-HT2A geninin T102C polimorfizminin C alelinin şizofreni hastalarında daha yüksek oranda bulunduğunu rapor etmişlerdir (130). Benzer olarak, Arranz ve arkadaşlarının tamamladıkları meta-analiz çalışmasına göre 102T/C (rs6313) polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasında asosiyasyon olduğu rapor edilmiştir (131). Zıt olarak, He ve arkadaşları, Çin ve İngiliz toplumlarında şizofreni hastaları ve kontrol bireylerinde 5HT-2A reseptörü geni 102 T/C polimorfizmi ile şizofreni riski arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını bulmuşlardır (132). İlâveten, Üçok ve arkadaşları Türk toplumunda şizofreni hastaları ve kontrol bireylerinde 5-HT2A reseptörü geni 102T/C polimorfizmi ile şizofreni riski arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir (133). 102T/C polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiye dair bulgular çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalar sonucu elde edilen veriler doğrultusunda 102T/C (rs6313) polimorfizminin şizofreni ile doğrudan ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (134). Correa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şizofreni hastaları ve kontrol bireylerinde 5HT-2A reseptörü geni 102T/C polimorfizmi ile şizofreni riski arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını bulmuşlardır (135)

Çalışma grubumuzda 5-HT2A genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizminin kontrol grubunda genotip frekansları, TT (% 22,59), TC (% 40,8), CC (% 36,55) olarak bulundu. Olgu grubunda ise genotip frekansları, TT (% 28,05), TC (% 46,72), CC (% 25,23) olarak bulundu. Çalışmamızda 5-HT2A genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizminin genotip frekansları açısından kontrol ve hasta grubu arasında fark bulunmadı. Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; TT ve TC genotipinin şizofreni hastalığı ile asosiyasyon göstermesi olasılığının CC genotipine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İlâveten, çalışma grubumuzda 5-HT2A genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizminin kontrol grubunda C alelinin frekansı 0,559 ve T alelinin frekansı 0,44 olarak, olgu grubunda C alelinin frekansı 0,495 ve T alelinin frekansı 0,504 olarak bulundu. Çalışmamızda 5HT-2A genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerin alel frekansları açısından kontrol ve hasta grubu

arasında fark önemsizdi. Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; T alelinin şizofreni hastalığı ile asosiyasyon göstermesi olasılığının C aleline göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.552; %95 CI, 0.449- 1.545). Buna karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bizim çalışmamıza zıt olarak, De Luca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *5HT-2A* geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmi açısından alel frekansları incelenmiş, C aleli şizofreniye yakınlıkla ilişkilendirilmiştir (p: 0,00013) (136). Lorenzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *5HT-2A* geni 102T/C (rs6313) polimorfizmi alel frekansları ve genotip frekansları açısından incelenmiş, C aleli (p:0,043) ve CC genotipi (p:0,016) şizofreniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (137).

Abdolmaleky ve arkadaşları 2004 yılına kadar yapılan 31 çalışmayı gözden geçirmişler ve *5HT-2A* reseptörü geni 102T/C polimorfizmi C aleli ve CC genotipinin, Avrupalılarda şizofreni riskini arttırabileceğini, Doğu Asyalılarda ise bu polimorfizmle şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (138).

Pae ve arkadaşları, Korelilerle yaptıkları çalışmada aynı polimorfizm ile şizofreni riski, antipsikotiklere yanıt, aile öyküsü ve belirti arasında ilişki bulamazlarken, *5-HT2A*TT* genotipi ile hastalığın erken başlama yaşı ilişkilendirilmiştir (139).

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda *5HT-2A* genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizmi genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde CC genotip frekansı açısından anlamlı düzeyde farklılık bulundu (p<0.05). CC genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Yapılan istatistiksel değerlendirme ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgular arasında hastalık riski açısından fark gözlemlenmiştir. Ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda TT ve TC genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskinin; CC genotipi taşımanın oluşturduğu hastalık riskine göre 2,413 ve 1,771 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (OR, 1.548; %95 CI, 0.851-2.814) .

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda *5HT2A* genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizmi alel frekansı açısından değerlendirildiğinde alel frekansı açısından anlamlı düzeyde farklılık bulundu. C alel frekansı, ailesinde şizofreni

öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. T alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. Bunun yanında yapılan istatistiksel analiz değerlendirildiğinde; C alelinin şizofreni hastalığı ile asosiasyon göstermesi olasılığının T aleline göre daha fazla olduğu görülmektedir (OR, 1.552; %95 CI, 0.449- 1.545).

Golimbet ve arkadaşları kontrol ve olgu grubu arasında *5HT-2A* reseptörü alel frekansı açısından C aleli (p:0,02) , T aleline oranla hastalarda daha sık gözlemlendiği, *5HT-2A* reseptörü genotip açısından ise CC ve TC genotipleri hastalarda kontrollere oranla daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışma aile temelli bir çalışmadır. Yapılan transmisyon disequilibrium testi (TDT: Transmission Disequilibrium Test) ve aile temelli ilişki testi (FBAT:Family Based Assosiation Test) sonucunda herhangi bir alel için ayrıcalıklı bir geçiş gösterilememiştir (132).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada *5-HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin Şizofreni hastalığı ile ilişkisi bu polimorfizmlerin olgu ve kontrol grubundaki genotip ve alel frekanslarının dağılımına bakılarak değerlendirilmiştir. Bu tez çalışmasının sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. *5-HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmine ilişkin genotip ve alel frekanslarının dağılımı, kontrol ve olgu grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.
2. *5-HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmine ilişkin genotip frekanslarının dağılımı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda anlamlı fark bulundu.
3. GG genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.
4. *5-HT2A* geni 1438 A/G (rs6311) polimorfizmine ilişkin alel frekanslarının dağılımı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda anlamlı fark bulundu.
5. A alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. G alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.
6. *5-HT2A* geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmine ilişkin genotip ve alel frekanslarının dağılımı, kontrol ve olgu grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.
7. *5-HT2A* geni 102 T/C (rs6313) polimorfizmine ilişkin genotip frekanslarının dağılımı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı fark bulundu.
8. CC genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.
9. *5-HT2A* geni 102 T/C (rs6311) polimorfizmine ilişkin alel frekanslarının dağılımı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda anlamlı fark bulundu.
10. C alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti. T alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışma sonuçlarımıza göre şizofreni hastalığı 5-HT2A geni 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmler ile hastalık arasında herhangi bir ilişki belirlemedik.

Literatür bilgileri ve çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde 5-HT2A geni polimorfizmlerinin Şizofreni hastalığı ile ilişkisi açısından pek çok farklı sonuç olduğu görülmektedir. Bu farklı sonuçların olası sebeplerinden biri çalışmaların farklı etnik kökenden, farklı sayıda, farklı nitelikte olgu grupları üzerinde yapılması olabilir. Bir diğeri ise Şizofreni gibi kompleks multifaktöryel hastalıklarda hastalığın oluşum ve gelişiminde etkisi olan pek çok farklı gen ve polimorfizmin bir arada, etkileşim halinde ve çevre ile birlikte sürece katılmasıdır. Bu durum Şizofreni hastalığı gibi multifaktöriyel hastalıklar üzerinde yapılan genetik temelli çalışmaların sonuçlarının tekrar edilebilirliği için en büyük problemlerden biridir. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında elde ettiğimiz sonuçların daha geniş olgu grupları, daha çok sayıda aday gen ve polimorfizmin birlikte değerlendirilerek araştırılması gerektiği kanısındayız.

Şizofreni gibi modern dünyada yaşam süresi ve kalitesinin azaltması ile giderek daha da büyüyen sağlık sorunları için gelecekte bulunacak olası çözümler bu hastalıkların moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Şizofreni hastalığına neden olan genetik risk faktörlerinin iyi anlaşılması; hastalığa yatkınlığın, hastalık ortaya çıkmadan önce belirlenmesini ve belki de kişinin risk profiline uygun önleyici tedavilerin uygulanabilmesini mümkün kılacaktır. Kişinin yaşamını zora sokan Şizofreni hastalığının önlenmesi ve tedavisi için genetik ve farmakogenetik çalışmalar umut olacaktır.

ÖZET

Düşünme süreçlerinin ve duygusal tepkilerin dağılmasıyla karakterize edilen bir akıl hastalığı olan şizofreni, işitsel halüsinasyonlar, paranoid veya garip sanrılar, düzensiz konuşma ve düşünceler olarak kendini göstermekte ve sosyal ya da mesleki fonksiyon bozuklukları şizofreniye eşlik etmektedir.

Şizofreni genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreninin kalıtsal bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. Genel populasyonda sıklığı %1 iken şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni riski daha yüksektir ve aile üyelerinin şizofreni geliştirme riski hasta ile olan akrabalık derecesi artış göstermektedir. Nitekim yapılan aile ve ikiz çalışmalarında da şizofreninin yüksek derecede kalıtılabilir olduğu gösterilmiştir. Şizofreni olguları ile yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarında şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiş birçok aday gen ve kromozom bölgesi belirlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanısını almış olgularda *5-HT2A* geninin 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmlerinin şizofreni üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmada *5-HT2A* geni 1438 A/G ve 102 T/C polimorfizmlerinin genotip ve alel frekansları çalışma grubumuzdaki 110 şizofreni hastası ve 103 şizofreni öyküsü olmayan sağlıklı bireyde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda *5-HT2A* geninin 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizmleri alel ve genotip frekansları açısından kontrol ve hasta grubu arasında farklılık gözlenmedi.

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda *5-HT2A* genindeki 1438 A/G (rs6311) polimorfizmi genotip frekansı ve alel frekansı açısından değerlendirildiğinde GG genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti, A alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışma grubumuzda ailesinde şizofreni öyküsü bulunan olgular ile bulunmayan olgularda *5HT2A* genindeki 102 T/C (rs6313) polimorfizmi genotip ve alel frekansı açısından

değerlendirildiğinde CC genotip frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti, C alel frekansı, ailesinde şizofreni öyküsü bulunmayan olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç olarak Şizofreni hastalığı ile 5-*HT2A* geninin 1438 A/G (rs6311) ve 102 T/C (rs6313) polimorfizleri arasında bir ilişki olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, 5-*HT2A* geni, Polimorfizm

SUMMARY

Schizophrenia is a mental disorder characterized by a disintegration of thought processes and of emotional responsiveness. It most commonly manifests itself as auditory hallucinations, paranoid or bizarre delusions, or disorganized speech and thinking, and it is accompanied by significant social or occupational dysfunction.

Schizophrenia genetics studies have shown that schizophrenia has a heritable component. The frequency of schizophrenia is 1% in general population, while the relatives of schizophrenia patients have a higher risk of schizophrenia and family members of patients at risk of developing schizophrenia increases with the degree of kinship. Indeed, the family and twin studies of schizophrenia have also shown that schizophrenia is highly heritable. Several candidate gene and chromosome region have been determined in the linkage and association studies with cases of schizophrenia.

The purpose of this study, investigate the effect of 5*HT*-2*A* gene 1438 A/G (rs6311) and 102 T/C (rs6313) SNPs on schizophrenia in patients diagnosed with schizophrenia.

In this study, genotype and allele frequencies of the 5-*HT2A* gene 1438 A / G and 102 T / C polymorphisms were evaluated in 110 patients with schizophrenia and 103 healthy control subjects without a history of schizophrenia. There was no significant differences between

control and cases in the terms of allele and genotype frequencies of the 5HT-2A gene, 1438 A / G (rs6311) and 102 T / C (rs6313) polymorphism.

In our study group with a family history of schizophrenia patients without a family history of schizophrenia patients in the *5-HT2A* gene 1438 A / G (rs6311) polymorphism genotype frequency and in terms of frequency of GG genotype and allele frequency, were significantly higher in patients without a family history of schizophrenia, A allele frequency was significantly higher in patients with a family history of schizophrenia.

Patients with a family history of schizophrenia patients in our study are not the *5-HT2A* gene 102 T / C (rs6313) polymorphism genotype and in terms of frequency of the CC genotype allele frequency, were significantly higher in patients without a family history of schizophrenia, the C allele frequency, were significantly higher in patients without a family history of schizophrenia.

As a result, the *5-HT2A* gene in schizophrenia 1438 A / G (rs6311) and 102 T / C (rs6313) polymorphism was not identified an association between.

Keywords: Schizophrenia, *5-HT2A* gene, Polymorphism.

7. KAYNAKLAR

1. FREEDMAN R. (2003). Schizophrenia. *N Engl J Med*, 349: 1738-49.
2. HODGKINSON KA, MURPHY J, O'Neil S, BRZUSTOWICZ L, BASSETT AS. (2001) Genetic counselling for schizophrenia in the era of molecular genetics. *Can J Psychiatry*, 46: 123-30.
3. IŞIK E. (2006) Güncel Şizofreni. Ankara: Format Matbaacılık, 1-170.
4. KETY SS, WENDER P, JACOBSEN B ve ark. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51 (6): 442-455.
5. GOTTESMAN I (1991) Schizophrenia genesis: the origin of madness. New York: W-H Freeman and Company Press.
6. VOGEL F, MOTULSKY AG (1997). Human genetics: problems and approaches. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Press.
7. ÖZTÜRK MO.(2001) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 217-79.).
8. KLERMAN GL, KENDELL RE (1988) Schizophrenia, affective disorders and dementias. İn; *Psychiatry*. Guze SB, Helzer JE (eds) Lippincott Co.
9. TSUANG MT, FARAONE SV, Day M (1988) Schizophrenic disorders. İn; *The new Harvard guide to psychiatry*. Armand M Jr (ed). The Belknap Press of Harvard University Press.
10. NASRALLAH H A, SMELTZER D J (2003) Contemporary Diagnosis and Management of The Patient With Schizophrenia, Newtown: Handbooks in Health Care Co.
11. MUESER, KT., McGurk, SR. (2004) Schizophrenia. *Lancet*. Jun 19;363 (9426) :2063-72.
12. JABLENSKY A (2003) The epidemiological horizon. İn; *Schizophrenia*, Hirsch SR ve Weinberger D (eds), Blackwell Publishing, USA, 203-231.
13. ROBİNS LN, REİGER DA (1991) Psychiatric disorders in America. New York: The free press.

14. KENDLER KS, DIEHL SR (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, 19: 261-285.
15. DAVIDSON M, REICHENBERG A, RABINOWITZ J ve ark. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156;1328-1335.
16. GREEN MF.(1998) Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness. Boston: Allyn and Bacon.
17. McCAARLEY RW, WIBBLE CG, FRUMIN M, ve ark. (1999) MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* ;45:1099-1119.
18. KUBICKÍ M, WESTIN CF, MAIER SE, FRUMIN M, NESTOR PG, SALISBURY DF, KIKINIS R, JOLESZ FA, McCARLEY RW, SHENTON ME.(2002) Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*;159(5):813-20.
19. GOODMAN-RAKIC PS. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry* ;6:348-357.
20. WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF. (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*;43:114-124.
21. GONUL AS, KULA M, ESEL E, TUTUS A, SOFUOĞLU S. (2003) A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenic patients with deficit and non-deficit syndrome. *Psychiatry Res* 2003;123(3):199-205.
22. MİRNIĆS K, MIDDLETON FA, MARQUEZ A, ve ark. (2000) Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000;28:1-20.
23. GLANTZ LA, LEWIS DA. (1997) Reduction of the synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:943-952.
24. HONER WG, FALKANI P, CHEN c. ve ark. (1999) Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Neuroscience*; 91:1247-1255.

25. HARRİSON PJ (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT2a receptors. *British Journal of Psychiatry*, 174(38):12-22.
26. ANDREASEN NC. (1999) A unitary model of schizophrenia: Bleuler's 'Fragmented Phrene' as schizencephaly *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-787.
27. ANDREASEN NC, L'LEARY DS, CİZATLO T, AMDT S, REZAI Keder; PONTO LLB, WATKİNS GL, HİCHWA RD. (1996) Schizophrenia and cognitive dysmetria: a position emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic –cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 9985-9990.
28. CRESPO FACORRO B, PARASİDO S, ANDREASEN NC, O'LEARY DS. (1999) Recalling word list reveals cognitive dysmetria in schizophrenia patients: a PET study. *A J Psychiatry* 156:386-392.
29. WİSER AK, ANDREASEN NC, O'LEARY DS, WATKİNS GL, PONTO LLB, HİCHWA RD. (1998) Dysfunctional corticocerebellar circuits cause "cognitive dysmetria" in schizophrenia. *Neuroreport*.;9:1895-1899.
30. CEYLAN M. E, ÇETİN M. (2009), Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni, İstanbul. İncekara Matbaacılık;181-168.
31. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC. 2000. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği. Ankara. 2007.
32. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE ve ark. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51(2):124-31.
33. Braff DL (1981) Impaired speed of information processing in non-medicated schizotypal patients. *Schizophr Bull*, 7:449-508.
34. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ ve ark. (1993) The impact of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162:43-48.
35. HARRİSON PJ (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D-1,D-3,D-4) and 5-HT2a receptors. *British Journal of Psychiatry*, 174(38):12-22.

36. HERZ MI, MARDER SR (2002) Schizophrenia; comprehensive treatment and management. Lippincott. Williams and Wilkins, USA, 9-21.
37. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ. (2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Research Reviews*, 31(3-2):303-312.
38. ARORA RC, MELTZER HY (1991) Serotonin 2 (5HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *Journal of Neural Transmission*, 85(1):19-29.
39. BURNET PW, EASTWOOD SL, HARRISON PJ (1996) 5HT_{1A} and 5HT_{2A} receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15 (5): 442-455.
40. PEARLSON GD (1981) Psychiatric and medical syndromes associated with phencyclidine (PCP) abuse. *Johns Hopkins Medicine Journal*, 148:25-33.
41. DAVIS KL, CHARNEY D, COYLE JT, NEMEROFF C (2002) *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins: 717-728.
42. LARUELLE M, KEGELES LS, ABÍ-DARGHAM A. (2003) Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003:138-158.
43. COYLE JT, TSAI G (2004) The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174(1):32-38.
44. GELDER M, GATH D, MAYOU R, COWEN P (1996) *Oxford textbook of psychiatry*, Third edition, 277-280.
45. JABLENSKY (2003) The epidemiological horizon In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) *Schizophrenia*. 2. edition (2003) Blackwell Science Ltd. 215.

46. CASTLE D, SCOTT K, WESSELY S, MURRAY RM (1993) Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? *Social psychiatry in psychiatric epidemiology*, 28:1-4.
47. PEDERSEN CB, MORTENSE PB (2001) Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, 58:1039-1046.
48. HASSIOTIS A, UKOUMUNNE O, TYRER P ve ark. (1999) Prevalance and characteristics of inpatients with severe mental illness and bordline intellectual functioning. *British Journal of Psychiatry*, 175:135-140.
49. ELLISON Z, VAN OS J, MURRAY R (1998) Special feature; Childhood personality characteristics of schizophrenia; Manifestation of, or risk factors fort he disorder? *Journal of Personality Disorders*, 12(3):247).
50. TIEN AY, EATON WW (1992) Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors fort he schizophrenia syndrome, *Archives of General Psychiatry*, 49:37).
51. RIECHER-RÖSSLER A, FATKENHEUER B, LÖFFLER W ve ark. (1992) Is age of onset in schizophrenia influenced by marital status? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 27:122-128.
52. CHAMBERS RA, KRYSTAL JH, SELF DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50:71-83.
53. BRADBURY TN, MILLER GA (1985) Season of birth in schizophrenia; a rewiev of evidence, methadology and aetiology. *Psychological Bulletin*, 98;569-594.
54. TORREY EF, MILLER Ji, RAWLINGS R, YOLKEN RH (1997) Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder; a review of the literature. *Schizophrenia Research*, 28:1-38.
55. VAN Os, SELTEN JP (1998) In; McGrath JJ, Murray RM; Risk factor for schizophrenia; from conception to birth. In; *Schizophrenia*. Hirsch SR, Weinberger D (eds) 2. edition (2003) Blackwell Science Ltd. 232-250.

56. SUSSER E, NEUGEBAUER R, HOEK HW ve ark. (1996) Schizophrenia after prenatal famine; further evidence, *Archives of General Psychiatry*, 164:474-480.
57. McGRATH JJ, WELHAM JL (1999) Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from southern hemisphere. *Schizophrenia Research*, 35:237-242.
58. TORREY EF (1998) Stalking the schizovirus. *Schizophrenia Bulletin*, 14:223-229.
59. BROWN AS, COHEN P, GREENWALD S, SUSSER E (2000) Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *American Journal of Psychiatry*, 157:438-443.
60. McGRATH RG (1997) The Nithsdale schizophrenia surveys 16, breast feeding and schizophrenia , preliminary results and hypotheses, *British Journal of Psychiatry*, 170:334.
61. LEWIS SW, MURRAY RM (1987) Obstetric complications, neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia (review) *Journal of Psychiatric Research*, 21:413-421.
62. KETY SS, WENDER PH, JACOBSEN B ve ark. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51(6):442-455.
63. GOTTESMAN I (1991) *Schizophrenia genesis: the origin of madness*. New York: W-H Freeman and Company Press.
64. VOGEL F, MOTULSKY AG (1997). *Human genetics: problems and approaches*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Press.
65. TSUANG MT, VANDERMEY R (1980) *Genes and The Mind Inheritance of Mental Illness*, Oxford University Press.

66. CEYLAN ME. (2001) Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni 1. Cilt II. Baskı. İçinde Genetik 2001:41-66.
67. TSUANG MT (1998) Genetic epidemiology of schizophrenia: review and reassessment. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 14(7):405-12.
68. GOTTESMAN II, SİELDS J.(1972) Schizophrenia and Genetic. A twin study vent age point. Academic pres Newyork.
69. KETY SS, WENDER PH, ROSENTHAL D. (1978) Genetic relationship within the schizophrenia spectrum: evidence from adoption studies. Pages 213-223 in: Spitzer RL, Klein DF (editors): *Critical Issues in Pscyhiatric Diagnosis*. Reaven.
70. HESTON LL. (1996) Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry.*;122:819-25.
71. WENDER PH, ROSENTHAL D, RAINER JD, GREENHILL L, SARLIN MB. (1977) Schizophrenics' adopting parents. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*;34:777-84.
72. McGUE M, GOTTESMAN II A single dominant gene stil cannot account fort he transmission of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. (1989);46:478-480.
73. CRADDOCK, N., JONES, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. Aug;36(8):585-94.
74. BRADLEY PB, ENGEL G, FENİCK W, FOZARD JR, HUMPHREY PP, MIDDLEMISS DN, MYLECHARANE EJ, RICHARDSON BP, SAXENA PR. (1986) Proposals fort he classification and romenclature of functional reseptors for 5-hydroxytrptamine. *Neuropharmacology*. 25:563-576.
75. BARNES NM, SHARP TA (1999) Review of central 5-HT receptors and their function, *Neuropharmacology* ; 38:1083-1152.
76. BLOWS WT (2000) Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrelin (norepinefrin) and dopamine. *J Neurosci Nurs*; 32:234-238.
77. ROTH BL, CRAIGO SC, CHOUDHARY MS, ULUER A, NONSMA FJ, SHY, SEN Y, MELTZER HY, SIBLEY DR. (1994) Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hdroxytryp-tamine 6 (5-HT6) and 5- hdroxytryp-tamine 7(5-HT7) receptors. *J Pharmacol EXP Ther*; 268:1403-1410.
78. GADDUM JH, HAMEED KA (1954) Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol*; 9: 240-248.

- 79.** BURNET PWK, EASTWOOD SL, HARRISON PJ. (1996) 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNAs and binding site densities Are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 15: 442-455.
- 80.** SUMIYOSHI T, MATSUI M, YAMASHITA I, NOHARA S, UEHERA T, KURACHI M, MELTZER HY (2000) Effect of adjunctive treatment with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*; 20:386-388.
- 81.** HASHIMOTO T, KITAMURA N, KAJIMOTO Y, SHIRAI Y, SHIRAKAWA O, MITO T, NISHINO N, TANAKA C (1993) Differential changes in serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*: 112 (Suppl 1): S35-S39.
- 82.** JOYCE JN, SHANE A, LEXOW N, WINOKUR A, CASANOVA MF, KLEINMAN JE. (1993) Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsycharmacology*; 8:315-336.
- 83.** LEE MA, MELTZER HY. (2001) 5-HT_{1A} receptor dysfunctions in female patients with schizophrenia *Biological Psychiatry*; 50:758-766.
- 84.** MELTZER HY (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* ; 21 (Suppl 2): 1065-1155.
- 85.** ICHIKAWA J, ISHII H, BANACCORSA S, LAUGHLIN IA, FOWER WL, MELTZER HY. (2001) 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*; 76: 1521-1531.
- 86.** RIGDAN GC, WEATHERSPOON JK. (1992) 5-hydroxytryptamine 1a receptor agonist block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther*; 263:486-493.
- 87.** Chen K, Yang W, Grimsby J, Shih JC (1992): The human 5-HT₂ receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. *Brain Res Mol Brain Res* 14:20–26.
- 88.** Norton N, Owen MJ (2005) HTR_{2A}: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Ann Med*, 37: 121–129.
- 89.** SCHOTTE A, JANSSEN PF, GOMMEREN W, LUYTEN WH, VAN GOMPEL P, LESAGE AS, DE LOORE K, LEYSEN JE. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding *Psychopharmacology* ; 124:57-73.

90. STOCKMEIER CA, DICARDS JJ, ZHANG Y, THOMPSON P, MELTZER HY. (1993) Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin 2 and dopamine 2 receptors. *J Pharmacol Exp. Ther*; 266: 1374-1384.
91. KEBABIEN JK, CALNE DB. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277: 93-96.
92. PRASAD S, SEMWAL P, DESHPANDE S ve ark. (2002) Molecular genetics of
93. LITT M, AL-DHALIMY M, ZHOU Q ve ark. (1991) A Taq1 RFLP at the DRD1 locus. *Nucleic Acids Research*, 19:3161.
94. ASHERSON P, MANT R, WILLIAMS N ve ark. (1998) A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 3:310-320.
95. MELONI R, LEBOYER M, BELLIVER F and ark. (1995) Association of manic depressive illness with the TH locus using a microsatellite marker localized in the tyrosine hydroxylase gene. *Lancet*, 345:932.
96. PERISKO AM, WANG ZW, BLACK DW and ark. (1995) Exclusion of close linkage of the dopamine transporter gene with schizophrenia spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, 152: 134-136.
97. ASHERSON P, WILLIAMS N, ROBERD E ve ark. (1994) Ser311/Cys311 polymorphism in schizophrenia. *Lancet*, 343:1045.
98. SHAIK S, COLLIER D, ARRANZ M ve ark. (1994) DRD2 SER311/Cys311 polymorphism in schizophrenia, *Lancet*, 343: 1045-1046.
99. NOTHEN M, CICHON S, PROPPING P ve ark. (1993) Excess of homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia not confirmed. *Journal of Medical Genetics*, 30:708.
100. PRASAD S, SEMWAL P, DESHPANDE S ve ark. (2002) Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Biosciences*, 27 (1 SUPPL 1): 35-52.
101. THOMAS EA, SUTCLIFTE JG (2002) The neurobiology of apolipoprotein in psychiatric disorder. *Molecular Neurobiology*, 26 (2-3): 369-388.
102. PICKAR D, MALHOTKA AK, ROONEY W ve ark. (1997) Apolipoprotein E epsilon 4 and clinical phenotype in Schizophrenia. *Lancet* 350:930-931.

103. ARNOLD SE, JOO E, MARTINOLI M G ve ark. (1997) Apolipoprotein E genotype in schizophrenia frequency age of onset and neuropathologic features *Neuroreport*, 8: 1523-1526.
104. MARTONELL L, VIRGOS C, VALERO J ve ark. (2001). Schizophrenic women with the ApoE epsilon 4 allele have a worse prognosis than those without it. *Molecular Psychiatry*, 6: 307-310.
105. GRAHAM S, CANOL G, TIMOTHY B ve ark (1997). Exclusion of CAG/CTG trinucleotide repeat loci with map to chromosome 4 in bipolar disorder and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 74: 204-206.
106. GLATT SJ, FARAONE SV, TSUANG MT (2003) CAG-repeat length in exon 1 of KCNN3 does not influence risk for schizophrenia or bipolar disorder; a meta-analysis of association studies. *American Journal Genetics*. 121B (1): 14-20.
107. CAMPELL DR, TROWSDALE J (1993) Map of the human MHC. *Immunology Today*, 14:349-352.
108. JUREWITZ I, OWEN RJ, O'DONOVAN MC, OWEN MJ (2001) Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 11: 395-398.
109. LANDER E, KRUGLYAK L.(1995) Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results- *Nature Genetics*, 11:241-247.
110. WRIGHT P, NIMGAONKAR VL, DONALDSON PT, MURRAY RM (2001) Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophrenia Research*, 47:1-12.
111. MIYASHITA T, REED JC. (1995) Tumour suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*, 80: 293-299.
112. DUCHATEAUE PN, PULLINGER CR, CHO MH ve ark. (2001) Apolipoprotein L gene family: tissue-specific expression, splicing, promoter regions; discovery of a new gene. *Journal of Lipid Research*, 42: 620-630.
113. MIMMACK M, RYAN M, HAJIME B ve ark. (2002) Gene expression analysis in schizophrenia: Reproducible upregulation of several members of the apolipoprotein L family located in a high-susceptibility locus of the National Academy of Sciences; 99: 4680-4685.
114. TEBBUTT S., JAMES A., PARE P. (2007) Single-Nucleotide Polymorphisms and Lung Disease, *CHEST*, 131, 1216–1223p.

- 115.** OTA, M., FUKUSHIMA, H, KULSKI, J.K., INOKO, H.(2007) Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, *Nat Protoc*, 2(11), 2857-64 p.
- 116.** VALASEK, M. A., REPA, J. (2005) The power of real-time PCR *Adv Physiol Educ* 29, 151–159 p.
- 117.** HIGUCHI R., FOCKLER, C., DOLLINGER, G., WATSON, R.(1993) Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions, *Biotechnology*, 11, 1026–1030 p.
- 118.** CLAUSTRES M. (2004) Frequency and Nature of mutations, and the methods to detect them, 4th HUGO Mutation Detection Training Course, Course Booklet, Newcastle, UK, 6-21 p.
- 119.** LOHMANN S., LEHMANN L., TABITI K., (2000) Fast and Flexible Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Detection with the LightCycler System Roche Molecular Biochemicals, Penzberg, Germany, Biochemica no 4.
- 120.** PRYOR, R.J., WITTEWER, C. T. (2006) Real-time polymerase chain reaction and melting curve analysis, *Methods Mol Biol*, 336,19-32p.
- 121.** Roche Applied Science, Technical Note, No. LC 18/2004.
- 122.** “Meta-Analysis of All Published Schizophrenia-Association Studies (Case-Control Only) rs6311” Schizophrenia Research Forum. Retrieved 2008-06.<http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/meta.asp?geneID:293>. Retrieved 2008-06.
- 123.** MİTİÜŞİNA NG, ABRAMOVA LI, KALEDA VG, GOLİMBET A. (2003)1438-G serotonin receptor type 2A (5-HTR2A) gene polymorphism in patients in patients with schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2003;103:43-46.
- 124.** ÖZGÜR Güneş S, BÖKE Ö, KARA N, ŞAHİN A, BAĞCI H, BAŞAR Y.(2006) Şizofreni hastalarında 5-HT2A reseptörü geni 1438 G/A polimorfizminin incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:13-17).
- 125.** HAMDANI N, BONNIERE M, ADES J, HAMON M, BONI C, GORWOOD P. (2005) Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT2A receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci Lett* ; 377:69-74.
- 126.** SAİZ P, PORTILLA M, ARANGO C, MORALES B, ALVAREZ V, COTO E, FERNANDEZ J, BASCARAN M, BOUSONO M, BOBES J. (2007) Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin transporter (5-HTT) gene

- polymorphisms with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31(2007) 741-745. POYUROVSKY M, WEIZMAN A, WEIZMAN R. (2004) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* ; 18:989- 1010.
- 127.** POYUROVSKY M, WEIZMAN A, WEIZMAN R. (2004) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* ; 18:989-1010.
- 128.** TOT Ş, ERDAL E, YAZICI K, YAZICI AE, METİN Ö.(2003) T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT_{2A} receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* ;18: 249- 254).
- 129.** OHARA K, TANİ M, TSUKAMATO T, OHARA K. (1999) Schizophrenia and the serotonin-2A receptor promoter polymorphism. *Psychiatry Research* 85 221-224)
- 130.** WILLIAMS RB, MARCHUK DA, GADDE KM ve ark.(2003) Serotonin-related gene polymorphism and central nervous system serotonin function *Neuropsychopharmacology* 28:533-541.
- 131.** M. J. Arranz, J. Munro, P. Sham, G. Kirov, R. M. Murray, D. A. Collier & R. W. Kerwin (July 1998). "Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response". *Schizophrenia Research* **32** (2): 93–99. doi:10.1016/S0920-9964(98)00032-2. PMID 9713904.)
- 132.** HE L, Lİ T, MELVILLE C, LİU S, FENG GY, GU NF ve ark.(1999) 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene is not associated with schizophrenia in either Chinese or British populations. *Am J Med Genet* ; 88:95-98).
- 133.** ÜÇOK A, ALPASLAN H, ÇAKIR S, DİRESKENELİ G. (2007) Association of a Serotonin Receptor 2A Gene Polymorphism With Cognitive Functions in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 144B:704-707.
- 134.** Meta-Analysis of All Published Schizophrenia-Association Studies (Case-Control Only) rs6313 Schizophrenia Research Forum.<http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/meta.asp?geneID=293>. Retrieved 2008-06-10.
- 135.** CORREA H, MARCO L, BOSON W, NİCOLATO R, TEİXEİRA A, CAMPO V, SİLVA M. (2007) Association study of T102C 5-HT_{2A} polymorphism in

schizophrenia patients: diagnosis, psychopathology, and suicidal behavior. *Dialogues Clin Neurosci*; 9:97-101.

- 136.** VINCENZO De Luca, EMANUELA Viggiano, RANBIR Dhoot, JAMES L. KENNEDY, ALBERT H.C Wong, (2009) *Journal of Psychiatric Research* 43, 552-537.
- 137.** LORENZE C, GARCÍA E, HERNANDEZ M, MARTÍN C, RODRÍGUEZ M, RAMOS C, GONZALEZ M, GUTIÉRREZ, RUÍZ J, PIQERAS J, RÍVERA J, LEON J.(2006) Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and schizophrenia, *Progress in Neuro- Psychopharmacology& Biological Psychiatry* 30, 1136-11389).
- 138.** ABDOLMALEKY HM, FARAONE SV, GLATT SJ, TSUANG MT. (2004)Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67:53-62).
- 139.** PAE CU, ARTIOLI P, SERETTÌ A, KÌM TS, KÌM JJ, LEE CU ve ark. (2005) No evidence for interaction between 5-HT2A receptor and serotonin transporter genes in schizophrenia. *Neurosci Res* ; 52:195- 199). **147.** JOHN P. A. IOANNÍDÍS, EVANGELÍA E. NTZANÌ, THOMAS A. TRÍKALÍNOS & DESPÍNA (November 2001). "Replication validity of genetic association studies". *Nature Genetics* **29** (3): 306–309. doi:10.1038/ng749. PMID 11600885.).

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Antalya'da doğdum. İlk ve ortaokulu Akdeniz Koleji'nde, lise eğitimimi de Antalya Lisesi'nde tamamladım. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne birincilikle girdim. Lisans eğitimimi 2005 yılında tamamladım. 2009 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programına başladım. Üye olduğum bilimsel kuruluşlar, Tıbbi Genetik Derneği ve Tıbbi Biyoloji Derneği. Yabancı dilim İngilizce.